

Ménétrierova choroba – neobvyklá příčina zvracení

MUDr. Jan Schwarz, doc. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D., MUDr. Ing. Konrád Siala, Ph.D.,
MUDr. Michal Huml, *doc. MUDr. Jana Varvařovská, Ph.D., doc. MUDr. Jiří Kobr, Ph.D.
Dětská klinika FN Plzeň, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni
*A. H. B. L. Longwy Francie

Autoři předkládají kazuistiku šestnáctileté pacientky s anamnézou progredujícího zvracení a nemožnosti příjmu tuhé stravy. Laboratorní, zobrazovací a histologická vyšetření prokázala dětskou (self-limited) formu Ménétrierovy choroby. Výskyt Ménétrierovy choroby v dětském věku je velmi vzácný. Dětská forma má, na rozdíl od dospělé (chronické) formy, dobrou prognózu – spontánně odezní v průběhu několika týdnů. Autoři diskutují o možné etiologické příčině, patofyziologických mechanismech a klinické symptomatologii u prezentované pacientky.

Klíčová slova: Ménétrierova choroba, děti, dětská forma.

Ménétrier’s disease – an unusual cause of vomiting

The authors present a case report of a sixteen year old girl unable to swallow solid foods and with a history of progressive vomiting. Laboratory, imaging and histological results revealed paediatric (self-limited) Ménétrier’s disease. The incidence of this disease in children is very rare. In contrast with the adult, chronic form, paediatric Ménétrier’s disease has a favourable prognosis, and spontaneously recedes within two to six weeks. The authors discuss the possible aetiological factors, the pathophysiological mechanisms and clinical symptom in their patient.

Key words: Ménétriers disease, children, self limited form.

Pediatr. pro Praxi 2009; 10(6): 401–403

Úvod

Zvracení je komplexní reflexní děj vedoucí k vyprázdnění obsahu žaludku přes jícen, hltan a dutinu ústní ven. Diferenciální diagnostika tohoto symptomu je velice široká. Zahrnuje příčiny centrální, kdy je centrum pro zvracení v prodloužené míše drážděno přímo, i příčiny periferní, při kterých je drážděno nepřímou přes nervovou aferenci z periferie (reflexní dráždění z gastrointestinálního či urogenitálního traktu, ze smyslových orgánů, laryngu apod.).

Ménétrierova choroba je vzácné onemocnění (syndrom) neznámého původu charakterizované obrovskými žaludečními řasami, které vznikají ztluštěním sliznice v těle žaludku. Hypoproteinemické otoky u Ménétrierovy choroby jsou způsobeny ztrátami bílkovin do žaludku (exsudativní gastropatie). Její výskyt v dětském věku je vzácný (1–5) a oproti dospělé (adultní, chronické) formě má dobrou prognózu. Jako první ji v roce 1888 popsal francouzský lékař Pierre Eugène Ménétrier (1859–1935). Existují významné rozdíly mezi dětskou a dospělou formou Ménétrierovy choroby z hlediska začátku, symptomů, průběhu a prognózy nemoci (5) (tabulka 1).

Etiologie ani patogeneze není zcela objasněna. Adultní forma, která je spojena s abnormálně vysokou expresí transforming growth faktoru alpha (TGF-α), postihuje 4x častěji muže s vr-

cholem mezi 30. až 60. rokem a je považována za prekancerózu (6). Adultní forma v dětském věku je extrémně vzácná (3).

Dětská forma postihuje rovnoměrně obě pohlaví a je asociována s cytomegalovou infekcí (CMV) nebo aktivní infekcí *Helicobacter pylori* (Hp), vzácněji s virem herpes simplex (HSV) nebo *Mycoplasma pneumoniae* (1, 5, 7, 8).

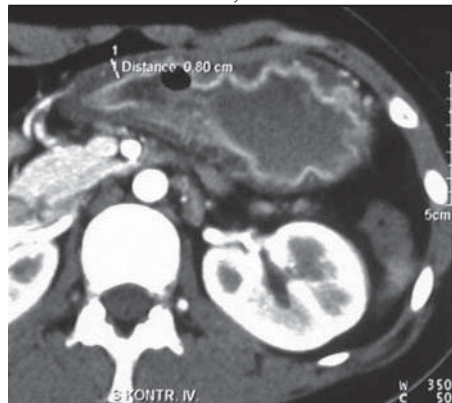
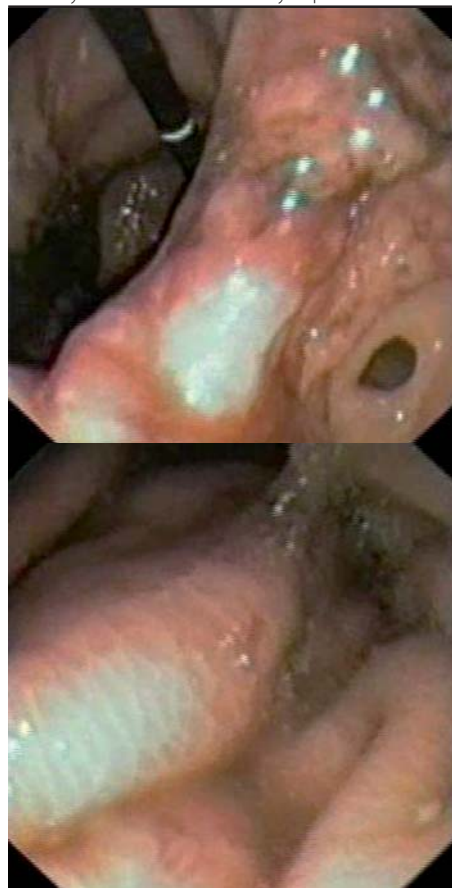
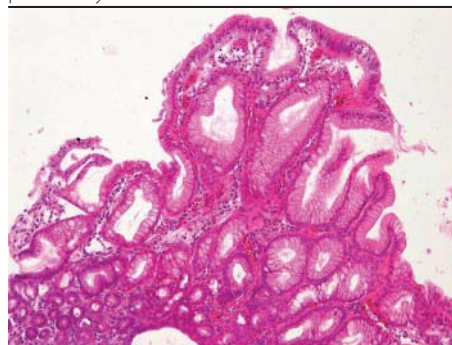
Mezi typické projevy Ménétrierovy choroby patří nechutenství, bolesti v epigastriu, nauzea, zvracení, průjem, ztráta hmotnosti, malnutrice a anémie. V důsledku exsudativní gastropatie dochází ke ztrátám proteinů, které často převyšují jejich endogenní tvorbu, což se projevuje rozvojem hypoproteinemických otoků končetin nebo až anasarkou. V důsledku vystupňované proteogeneze se v krevním biochemizmu může objevit hyperlipoproteinémie (3).

Ke stanovení diagnózy je nutné endoskopické vyšetření s odběrem biotického vzorku. Makroskopicky jsou přítomny hypertrofické žaludeční řasy pokryté hlenem, které tvoří vrásčitý povrch připomínající mozkové závitky. Histologicky je charakteristická foveolární hypertrofií žaludeční sliznice. Exsudativní gastropatii a nadměrné ztráty bílkovin můžeme objektivizovat pomocí zvýšené clearance alfa 1 antitrypsinu (α1-AT) ve stolici (9), ale je možné použít i jiné diagnostické testy (radioizotopová vyšetření) (10).

Terapie Ménétrierovy choroby je pouze symptomatická za použití antiemetik, analgetik, vysokoproteinové diety a suplementace vitaminů (6). Při průkazu infekce Hp se doporučuje eradikace (8). U dospělé formy se zkouší biologická léčba cetuximabem (Erbix) – což je mono-

Tabulka 1. Srovnání dětské a dospělé formy Ménétrierovy choroby

	Dětská forma	Dospělá forma
otoky	časté	vzácné (< 25 %)
hypoproteinémie	častá	vzácná
začátek	náhlý	pozvolný (až 20 let)
hypertrofie řas	fundus	celý žaludek
prognóza	benigní, self-limiting	2/3 gastrektomie
malignita	není popsána	10 %
infekce	CMV	Hp

Obrázek 1. Zesílení stěny žaludku v oblasti antra**Obrázek 2a, b.** Antrum pylori v retroverzi – rigidní, křehké řasy s několika ložisky erytému. Detail stratifikované žaludeční řasy bez autoplaticity, s obdélníkovitým reliéfem a hlenovitým povlakem**Obrázek 3.** Histologie – foveolární hyperplazie a ložisková aktivní chronická gastritis s fokálními povrchovými erozemi

klonální protilátka proti TGF- α (11). U těžkých forem nereagujících na konzervativní postup je indikována parciální gastrektomie. Dětská forma většinou spontánně odezní v rozmezí několika týdnů až měsíců (self-limited forma) bez relapsu choroby.

Kazuistika

Šestnáctiletá dívka byla přeložena na naši kliniku z okresní nemocnice pro zvracení a endoskopicky zjištěné tumorózní prominence v oblasti antra žaludku. V klinickém obraze dominovaly asi týden trvající subfebrilie, dyspeptické obtíže horního typu s progredujícím zvracením a bolestí v epigastriu. Dívka tolerovala jen tekutiny a pokus o realimentaci lehce stravitelnou stravou dle doporučení nutričního specialisty byl provázen zvracením s příměsí žluči a krve.

Při fyzikálním vyšetření byl somatický nálezní normální. Nebyla přítomna hepatomegalie, splenomegalie, zvětšení uzlin, hmatná rezistence břicha či jiné příznaky svědčící pro nádorové onemocnění.

Laboratorně byla zjištěna středně zvýšená sedimentace (30/64 mm/h), v krevním obraze hraniční leukocytóza (11 400/mm³) s normálním diferenciálním rozpočtem. Vnitřní prostředí včetně hladiny albuminu, celkové bílkoviny a lipidogramu bylo v normě. ELFO bílkovin séra i koprologické vyšetření bylo v normě. Abnormním nálezem byla zvýšená aktivita aminotransferáz, cholestatických enzymů a pankreatické amylázy (ALT 4,16 μ kat/l, AST 2,67 μ kat/l, GMT 4,09 μ kat/l, ALP 1,9 μ kat/l, AMS 1,85 μ kat/l, AMS-p 2,01 μ kat/l, Bi 16,0 μ mol/l, Bi-konj. 6,6 μ mol/l).

Rtg vyšetření vedlejších paranazálních dutin, hrudníku a mediastina bylo v normě. Zobrazovací metody (endosonografické vyšetření žaludku, CT břicha – obrázek 1) prokázaly koncentrické zesílení žaludeční sliznice v oblasti antra a pyloru způsobené prosáknutím submukózy. Tumor ani jiné patologické změny na orgánech břicha nebyly prokázány.

Endoskopické vyšetření horní části trávicího traktu (esofagogastroduodenoskopie) zobrazilo makroskopické slizniční změny v žaludku – v antrální a části fundické oblasti žaludku byly nápadně velké, křehké, stratifikované žaludeční řasy bez autoplaticity, s obdélníkovitým reliéfem a hlenovitým povlakem. V oblasti antra a pyloru byly řasy rigidní, křehké, s ložiskovým erytémem (obrázek 2). Sliznice bulbu duodena byla mírně granulační, duodenum bylo mechovitě kypré. Histologické vyšetření biopsických vzorků prokázalo foveolární hyperplazii a ložiskovou aktivní chronickou gastritidu s fokálními povrchovými

erozemi (obrázek 3). Maligní nádorové struktury nebyly zastiženy. Nebyla prokázána přítomnost aktivní Hp infekce. Rovněž nebyla zjištěna přítomnost virových inkluzí.

Klinická symptomatologie, zobrazovací metody a histologický nálezní foveolární hyperplazie svědčily pro diagnózu Ménétrierovy choroby. Při pátrání po asociovaných nemocech jsme provedli podrobné imunologické vyšetření včetně markerů autoimunitních chorob (celiakie, idiopatické střevní záněty, vaskulitidy) s normálními nálezy. Byla zjištěna jen vysoká hladina IgE (625 kIU/l). Bakteriální, virová a parazitární infekce nebyla prokázána mikrobiologickým, sérologickým ani mikroskopickým vyšetřením. Hraničním výsledkem byl zvýšený titr protilátek proti *Chlamydia pneumoniae* (CPNG: 64+, CPNA: 16+) hodnocený jako náznak aktivity.

Byla zahájena symptomatická léčba H2-blokátory a antihistaminiky. Po obdržení výsledků sérologického vyšetření byla ambulantně zahájena terapie azitromycinem, neboť náznak aktivity *Chlamydia pneumoniae* nevyklučoval příčinnou souvislost se vznikem Ménétrierovy choroby. Výživa byla zajišťována parenterálně a po čtyřech dnech bylo možno dívku postupně realimentovat. V průběhu 8denní hospitalizace došlo k ústupu obtíží a téměř úplné normalizaci laboratorních hodnot (ALT 1,50 μ kat/l, AST 0,46 μ kat/l, GMT 1,83 μ kat/l, ALP 1,21 μ kat/l, AMS 1,59 μ kat/l, AMS-p 1,03 μ kat/l).

S odstupem tří měsíců bylo provedeno kontrolní endoskopické a laboratorní vyšetření včetně virologické kultivace biopsického vzorku na tkáňových kulturách a PCR *Chlamydia pneumoniae*. Výsledky všech provedených vyšetření vykazovaly úplnou klinickou, laboratorní, endoskopickou i histologickou normalizaci.

Výsledky všech vyšetření a klinický průběh jsou v souladu s diagnózou dětské (self-limited) formy Ménétrierovy choroby.

Diskuze

U naší pacientky se jednalo o dětskou self-limited formu Ménétrierovy choroby, kde zvracení bylo hlavním klinickým projevem. Diagnóza byla stanovena na základě klinických projevů (zvracení), výsledků zobrazovacích vyšetření (USG, CT, EGDS – hypertrofie řas žaludeční sliznice v oblasti antra a pyloru pokrytých hlenem) a histologického nálezu (foveolární hyperplazie). Pro dětskou formu Ménétrierovy choroby není antrální lokalizace typická, avšak fundická lokalizace postižení není diagnostickou podmínkou.

Zvracení bylo u naší pacientky provázeno krácením do horní části gastrointestinálního trak-

tu. Hemateméza a meléna jsou v dětském věku vzácné, zatímco v dospělosti se gastrointestinální krvácení objevuje u 20–40 % pacientů.

Z klinického hlediska je nezbytné vyloučit další onemocnění, která jsou provázena obrovskými žaludečními řasami (eosinofilní gastritida, primární lymfom žaludku, adenokarcinom žaludku, Crohnova choroba a další) (4).

Nepřítomnost hypoproteinémie a otoků si vysvětlujeme krátkým trváním onemocnění (necelé dva týdny). K průkazu zvýšených ztrát bílkovin do stolice bylo provedeno koprologické vyšetření s normálním nálezem. Tento výsledek však enterogenní ztráty proteinů jednoznačně nevylučuje, neboť vyšetření bylo provedeno až v druhé polovině onemocnění a jednalo se o jednorázový odběr a nikoli o clearance α 1-AT, kterou nebylo možné z technických důvodů provést. V dětském věku byla popsána dospělá forma Ménétrierovy choroby současně s hyperlipoproteinémií (3). U naší pacientky však poruchy plazmatických lipoproteinů nebyly přítomny. Tuto skutečnost lze vysvětlit krátkou dobou trvání onemocnění, neboť nedošlo ke vzniku hypoproteinémie s následným vystupňováním proteosyntézy, která je příčinou vzniku hyperlipoproteinémie. Absence hyperlipoproteinémie by též mohla svědčit pro dospělou formu Ménétrierovy choroby, která je v dětství vzácná (4). O dospělou formu se však nejedná, což potvrzuje průběh a délka onemocnění (self-limiting).

V rámci celkového vyšetření byla vylučována onemocnění asociovaná s dětskou formou Ménétrierovy choroby (aktivní infekce Hp, CMV, HSV a *Mycoplasma pneumoniae* sérologicky negativní). Současně byla vyloučena nádorová, autoimunitní, virová, bakteriální a parazitární onemocnění.

Etiologický vztah k infekci *Chlamydia pneumoniae* je sporný, neboť zvýšení titrů protilátek (IgG 64+, IgA 16+) bylo hodnoceno jako náznak aktivity. Při kontrolním vyšetření, po ambulant-

ním přeléčení 3týdenní kúrou azitromycinem (Sumamed), se titry normalizovaly (IgG 16+, IgA negat). PCR a elektronmikroskopické vyšetření žaludeční sliznice při kontrolní endoskopii po přeléčení přítomnost chlamydií v epitelových buňkách neprokázalo.

Vysoká hladina IgE (625) i při negativní alergické anamnéze a normální hodnotě eozinofilů nevylučovala možnost potravinové či jiné alergie, která by se mohla podílet na vzniku Ménétrierovy choroby. Při kontrolních vyšetřeních došlo jen k mírnému poklesu (IgE 538) a nebyly zaznamenány projevy alergie.

Ke zmírnění projevů dyspeptických potíží byla zvolena symptomatická antisekreční terapie H2-blokátory (Ranisan) (12).

Etiologie Ménétrierovy choroby není známá, ačkoliv akutní začátek a spontánní odeznění u dětí předpokládá infekční onemocnění. Pro přítomnost zvýšených hodnot jaterních transamináz a pankreatické amylázy nemáme jednoznačné vysvětlení, ale domníváme se, že se mohlo jednat o nežádoucí účinek parenterální výživy, neboť po realimentaci došlo k jejich spontánnímu poklesu. Dalším možným vysvětlením by mohla být přítomnost nezjištěné virové infekce (např. koincidence s CMV – v počátku prokazován pouze sérologicky, kulturační a histologický průkaz až při kontrole – s negativním nálezem). Podíl náznaku aktivity *Chlamydia pneumoniae* je nejasný.

Závěr

Jednalo se o šestnáctiletou dívku s dětskou (self-limited) formou Ménétrierovy choroby s neúplně vyjádřeným klinickým obrazem, kde klinicky dominovalo zvracení. Recidiva dětské formy Ménétrierovy choroby je málo pravděpodobná. U naší pacientky jsme během pětiletého sledování nezaznamenali žádný relaps choroby. Přestože Ménétrierova choroba je vzácné onemocnění, je třeba tuto chorobu brát v úvahu při diferenciální diagnostice zvracení v dětském věku.

Literatura

1. Chang KW, Lin SJ, Hsueh C, Kong MS. Menetrier's disease associated with cytomegalovirus infection in a child. Acta Paediatr Taiwan 2000; 41: 339–340.
2. Ricci S, Bonucci A, Fabiáni E, et al. Protein-losing gastroenteropathy (Menetrier's disease) in childhood: a report of 3 cases. Pediatr Med Chir 1996; 18: 269–273.
3. Stožický F, Varvařovská J, Sýkora J. A 13-year old girl with hyperlipoproteinemia type II b and low plasma protein levels. Eur J Pediatr. 1999; 158(5): 427–428.
4. Sýkora J, Varvařovská J, Stožický F. Význam digestivní endoskopie v diagnostice klinických jednotek prezentujících se u dětí obrovitými žaludečními řasami. Čes.-slov. Pediat., 2000; 55(4): 221–226.
5. Kindermann A, Koletzko S. Protein-losing giant fold gastritis in childhood – a case report and differentiation from Menetrier disease of adulthood. Z Gastroenterol 1998; 36: 165–171.
6. Nagib Toubia and Mitchell L. Schubert. Menetrier's disease. Current Treatment Options in Gastroenterology 2008; 11(2): 103–108.
7. Cohen HA, Shapiro RP, Frydman M, Varsano I. Childhood protein-losing enteropathy associated with Helicobacter pylori infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1991; 13(2): 201–203.
8. Yamada M, Sumazaki R, Adachi H, et al. Resolution of protein-losing hypertrophic gastropathy by eradication of Helicobacter pylori. Eur J Pediatr. 1997; 156(3): 182–185.
9. Florent C, L'Hirondel C, Desmazes C, et al. Intestinal clearance of alpha 1-antitrypsin. A sensitive method for the detection of protein-losing enteropathy. Gastroenterology 1981; 81(4): 777–780.
10. Chiu NT, Lee BF, Hwang SL, et al. Protein-losing enteropathy: diagnosis with ^{99m}Tc -labeled human serum albumin scintigraphy. Radiol. 2001; 219(1): 86–90.
11. Settle S, Washington K, Lind C, et al. Chronic Treatment of Menetrier's Disease With Erbitux: Clinical Efficacy and Insight Into Pathophysiology. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2005; 3(7): 654–659.
12. Meyenberger C, Altorfer J, Munch R, et al. Long-term therapy of Menetrier disease using ranitidine and pirenzepine. Schweiz Med Wo-chenschr 1991; 121: 877–880.

MUDr. Jan Schwarz

Dětská klinika FN Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
schwarzj@fnplzen.cz

