

Srdeční selhání jako první projev Barthova syndromu

MUDr. Marie Ryzí¹, MUDr. Michal Ryzí², MUDr. Pavel Vít¹, MUDr. Miroslava Burešová¹, MUDr. Stella Mazurová³

¹Pediatrická klinika, oddělení kardiologie, LF MU a FN Brno

²Klinika dětské neurologie, LF MU a FN Brno

³Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

Barthův syndrom (BTHS) je gonozomálně recesivní onemocnění charakterizované postižením srdce, neutropenií, myopatií a růstovou retardací. V kazuistice je prezentován téměř čtyřletý chlapec, který byl hospitalizován na našem pracovišti ve věku čtyř měsíců s těžkou formou dilatační kardiomyopatie. Byla u něj zahájena léčba srdečního selhání. Provedená vyšetření neprokázala infekční ani jinou příčinu stavu. V rámci širší diferenciální diagnostiky bylo dítěti odebráno vyšetření metabolických poruch, které prokázalo 3-methylglutakonovou acidurii. Byla vyslovena suspekce na Barthův syndrom, který byl následně potvrzen molekulárně-genetickým vyšetřením nálezem hemizygotní mutace c. 109 + 6T > C v TAZ genu. Díky včasné diagnostice a komplexní léčbě srdečního selhání došlo ke zlepšení a s odstupem až k normalizaci srdeční funkce. Cílem sdělení je upozornit na toto vzácné onemocnění a podat o něm základní informace.

Klíčová slova: Barthův syndrom, 3-methylglutakonová acidurie, kardiomyopatie, neutropenie, růstová retardace.

Heart failure as initial manifestation of Barth syndrome

Barth syndrome (BTHS) is a gonosomal recessive disease characterized by heart involvement, neutropenia, myopathy, and growth retardation. The case report presents a nearly four-year-old boy who was hospitalized at our centre at the age of four months with a severe form of dilated cardiomyopathy. Treatment for heart failure was commenced. The investigations performed failed to show an infectious or other aetiology of the condition. As part of a broader differential diagnostic approach, the child underwent screening for metabolic disorders that showed 3-methylglutaconic aciduria. Barth syndrome was suspected and subsequently confirmed by molecular genetic testing with a finding of a hemizygous mutation (c. 109 + 6T > C) in the TAZ gene. Due to timely diagnosis and comprehensive treatment of heart failure, there has been improvement and, over time, even normalization of cardiac function. The aim of the paper is to highlight this rare condition and provide basic information on it.

Key words: Barth syndrome, 3-methylglutaconic aciduria, cardiomyopathy, neutropenia, growth retardation.

Pediatr. praxi 2014; 15(3): 158–160

Úvod

Srdeční selhání v dětském věku bývá způsobeno řadou příčin. Patří mezi ně srdeční selhání idiopatické, imunitní, virové, toxické, ale také familiární – geneticky podmíněné (1). Do poslední skupiny patří i Barthův syndrom.

Kazuistika

V rodinné anamnéze našeho pacienta u otce byl v dospívání diagnostikován m. Hodgkin, který byl úspěšně vyléčen a otec je dispenzarizován v remisi onemocnění. Jinak byla rodinná anamnéza bez pozoruhodností.

Osobní anamnéza chlapce zahrnovala fyziologické těhotenství i novorozenecké období. Při preventivní prohlídce ve třech měsících věku byl praktickým lékařem pro děti a dorost zachycen srdeční šelest, pro který byl odeslán na kardiologii v místě bydliště. Při první návštěvě u kardiologa bylo provedeno klinické vyšetření a zhodnocení EKG – tehdy fyziologické a bylo objednáno ultrazvukové vyšetření do měsíce. Kvůli matčiny osobní důvodům bylo toto

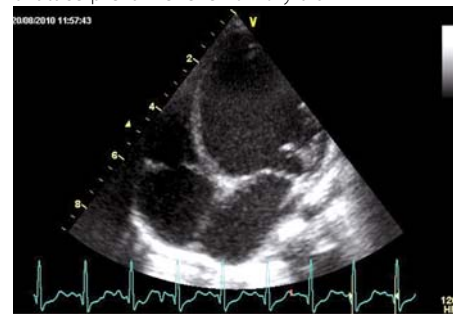
vyšetření přeloženo. Dříve, než se k vyšetření dítě dostavilo, se u něj začaly od čtvrtého měsíce věku objevovat klinické příznaky zadýchávání u kojení s nutností odpočívat, pití menších dávek mléka, snížily se váhové přírůstky. Proto byl vyšetřen u PLDD a odeslán na spádové dětské oddělení, odkud byl pro srdeční selhání přeložen na naše pracoviště ve věku čtyř měsíce a šest dní s těžkou formou dilatační kardiomyopatie s EF 26 % (obrázek 1). Tomuto nálezu odpovídala i EKG křivka (obrázek 2) a rentgenový snímek hrudníku (obrázek 3).

Provedená laboratorní vyšetření prokázala elevaci AST, troponinu T, BNP (brain-natriuretic-ký peptid) – marker srdečního selhání na 3553, 9 pg/ml (norma 0–100). Sérologické vyšetření neprokázalo infekční příčinu. Nebyla přítomna ani porucha imunity, vyloučili jsme autoimunitní onemocnění.

Kardiologické projevy a jejich léčba

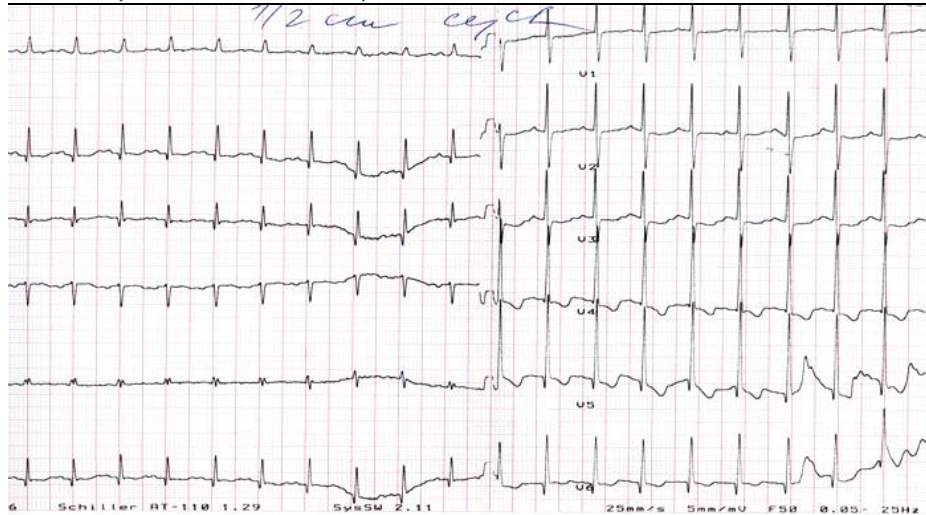
U chlapce byla zahájena léčba akutního srdečního selhání katecholaminy, inhibitory fos-

Obrázek 1. Vstupní UZ srdce, čtyřdutinový pohled, dilatace převážně levé komory a síní



fodiesterázy, diuretiky, kardiotoniky, postupně ACE inhibitory a po stabilizaci celkového stavu byl převeden na léčbu chronického srdečního selhání. Funkce levé komory se postupně zlepšovala, měsíc od diagnózy byla EF 30 %, za dva měsíce 37 %, za čtyři měsíce již 55 %. Za rok od začátku projevů srdečního selhání již byla kontraktilita srdce normální. Od 3,5 roku věku je srdeční kontraktilita na dolní hranici normy. Na EKG Holterově monitorování nikdy nebyla prokázána patologie.

Obrázek 2. Ekg pacienta při přijetí, končetinové a hrudní svody, poloviční cejch, 5 mm = 1 mV – známky tlakové a objemové zátěže levé komory



Další diagnostika

Vyšetření metabolických vad

V rámci širší diferenciální diagnostiky bylo při hospitalizaci odebráno vyšetření metabolických poruch, které prokázalo 3-methylglutakonovou acidurii (23 mg/g kreatininu) (2), a bylo vyjádřeno podezření na Barthův syndrom. Dítě bylo přijato do Všeobecné fakultní nemocnice, kde na Klinice dětského a dorostového lékařství v Praze, metabolické jednotce, bylo došetřeno a je zde nadále sledováno. Rodiče jsou srozuměni s doporučením, že v době průjmů, vysokých teplot, zvracení a netolerance stravy hrozí závažná hyperamonémie. Chlapce je nutné při výskytu těchto příznaků hospitalizovat, zahájit ihned infuzní léčbu glukózy s ionty a přeložit na uvedené pracoviště.

Genetika

Chlapec má normální mužský karyotyp, je u něj prokázána hemizygotní mutace v genu TAZ v c. 109 + 6T > C (2). U pacientovy matky a matky matky byla potvrzena přítomnost mutace v heterozygotním stavu.

Vyšetření neutropenie

Neutropenii ani zvýšenou nemocnost jsme u tohoto pacienta nezjistili. Doposud byl léčen antibiotiky jen jedenkrát.

Endokrinologie

Růst chlapce do jednoho roku kopíroval 10. percentil. V období druhého roku přechodně chlapec dosáhl na 17. percentil výšky. Ve dvou a půl letech byl u něj prokázán výrazný deficit IGF-I (hodnota 10,7 ug/l) s poruchou růstu – odpovídal 5. percentilu. Zato ve třech letech výš-

kově dosáhl na 11. percentil, hmotnostně na 2. percentil. Došlo ke zvýšení stále nízké hladiny IGF-I (23,4 ug/l), IGFBP-3 (2,4 ug/l). Terapie malého vzrůstu není plánována, spíše je příklon k vyčkání na pubertální růstový výšvih, během kterého se obvykle růstové parametry znormalizují.

Psychologie a neurologie

Psychomotorický vývoj chlapce je nerovnoměrný, v oblastech adaptivity a jemné motoriky odpovídá věku. V oblasti hrubé motoriky, řeči a sociálního chování je v pásmu lehkého vývojového opoždění. Neurologické vyšetření vykazuje fyziologický nálezní, pouze je u něj popsána mírná axiální a kořenová hypotonie. EMG neprokazuje známky myopatie. Hodnoty obvodu hlavičky zpočátku stoupaly minimálně, progredovala mikrocefalie. Nyní jsou po dobu dvou let od dvou let věku na 1. percentilu, toto pásmo si chlapec stabilně drží.

Diskuze

Barthův syndrom typ II (OMIM 302060) je gonozomálně recesivní onemocnění (3) postihující řadu systémů. Je pojmenováno po holandském dětském neurologovi Petru Barthovi, který jej v roce 1983 (4) popsal, včetně jeho dědičnosti. Patří mezi onemocnění, jehož fenotyp zasahuje do řady systémů, nicméně postižení všech systémů nebývá vždy vyjádřeno.

Považuje se za výrazně poddiagnostikovanou jednotku, za jednu z příčin náhlého úmrtí dítěte. Incidence se odhaduje 1 : 300 000. Vyskytuje se výhradně u chlapců. Členové rodin se sdružují v Nadaci Barthova syndromu, která má své pobočky v řadě zemí. Diagnostikování jsou registrováni v databázi <http://www.barth-syndrome.org/> (5). V České republice bylo dopo-

Obrázek 3. Rentgenový snímek hrudníku, mohutně rozšířený srdeční stín



Obrázek 4. Charakteristické fenotypové znaky: prominující uši, plné tváře, hluboko posazené oční bulby, věk pacienta 3 roky a 10 měsíců (uveřejněno se souhlasem zákonného zástupce)



sud uveřejněno pouze jedno sdělení referující o zkušenostech s diagnostikou a léčbou u čtyř dětí s Barthovým syndromem (2); pacient prezentovaný v tomto sdělení je druhá kazuistika z uvedeného souboru dětí.

Podkladem onemocnění je mutace genu pro taffazin (6), což je acyltransferáza nezbytná pro správnou transacylací kardiopolinu, který je nedílnou složkou vnitřní mitochondriální membrány. Lidský gen pro taffazin je lokalizován na dlouhém raménku X chromozomu v poloze Xq28 (7).

K srdečním projevům patří nejčastěji dilatační kardiomyopatie vedoucí k závažnému srdečnímu selhání, méně často se popisuje kardiomyopatie hypertrofická, nekompaktní myokard a endokardiální fibroelastóza (7). Známky kardiomyopatie se zpravidla objevují během prvních měsíců života – u našeho pa-

cienta se jednalo o typický věk vyjádření nemoci. Patří k nejzávažnějším projevům tohoto onemocnění. Kardiomyopatie se může vyvinout i prenatalně a vést k abortu (5). Myokard dilatuje a je snižena systolická funkce komor. U řady dětí dochází naopak k zesílení srdečních stěn. Tyto projevy onemocnění mohou být život ohrožující, nicméně při dobré léčbě vede ke zlepšení funkce a po pubertě bývá zpravidla funkce srdce normální. Po vysazení kardiologické medikace dochází často opět ke snížení funkce srdce. Dalším srdečním projevem jsou různě závažné arytmie, a to i komorové, které mohou vést k náhlému úmrtí. Ty se typicky objevují od adolescentního věku. Neutropenie je další závažná manifestace BTHS. Aspirace kostní dřeně vykazuje poruchu maturace neutrofilů (4), která vede k náchylnosti k infekcím. Může být chronická, cyklická nebo intermitentní. Klinicky se projevuje ulceracemi v ústech, horečkami, bakteriálními infekcemi (pneumoniemi) a kožními abscesy. Překvapivě však mají pacienti s BTHS relativně méně bakteriálních infekcí než jiní pacienti s neutropenií.

Fenotypické charakteristické znaky jsou prominující uši, plné tváře, hluboko posazené oční bulby (3) (obrázek 4). Mezi nejčastější neurologické příznaky patří známky svalového onemocnění, jako jsou již od porodu přítomná hypotonie, proximální svalová slabost, opoždění motorického vývoje – zvláště hrubé motoriky, myopatie projevující se intolerancí zátěže (7). Svalová biopsie pro diagnostiku tohoto onemocnění přínos nemá, vykazuje nespecifické histologické změny (4). Přestože IQ pacientů bývá v rámci normálního rozmezí, jsou popisovány mírné až střední poruchy učení, poruchy krátkodobé paměti. Po pubertě ale řada těchto odchylek vymizí.

Porucha růstu je patrná navzdory dostatečné výživě zpravidla už v prvním roce života. V batolecím a předškolním věku je stagnace v tělesné délce i váze již signifikantní. Růstová retardace v případě našeho pacienta byla jasně vyjádřená před třetím rokem života. Akcelerace růstu během puberty však vede k tomu, že řada pacientů s BTHS dosáhne v dospělosti normální výšky i bez léčby (3, 7).

V laboratorním vyšetření je typické zvýšení 3-metylglutakonové kyseliny v moči. Ta bývá zvýšená maximálně ale mezi šestým měsícem a třetím rokem života, kdy bývá zvýšení až 200krát (4). Hladina zvýšení ale neodpovídá míře příznaků onemocnění. Dále se vyskytuje hypocholesterolemie, hypoalbuminémie. Tělesné cvičení vede k laktátové acidóze (4).

Do diferenciální diagnostiky tohoto onemocnění spadají poruchy beta-oxidace mastných kyselin a další mitochondriální onemocnění (například deficit proteinu Tmem70, Opa3, POLG1 atd.). Dále diferenciální diagnostika zahrnuje deficit 3-metylglutakonyl – CoA hydratázy, jedná se o poruchu metabolismu leucinu, zahrnující těžké postižení CNS. 3-metylglutakonová acidurie může být též sekundární, například při nedostatku cholesterolu, při sepsi či šoku (4).

V rodinách, kde byl diagnostikován Barthův syndrom v minulosti, bylo retrospektivně zjištěno, že 70 % sourozenců dětí s Barthovým syndromem zemřelo dříve, než se poznala správná diagnóza a zahájila se adekvátní léčba.

Prognóza těchto pacientů je v jednotlivých rodinách různá. Pokud jsou pacienti kardiologicky sledováni a léčeni, pak 75 % z nich vykazuje zlepšení až normalizaci srdeční funkce. V posledních letech díky znalosti hereditárního výskytu, včasnému kardiologickému sledování, zlepšení možností léčby srdečního selhání a včasné léčbě infekcí u těchto pacientů je úmrtnost diagnostikovaných jen 10 % (4). Kauzální léčba pacientů s BTHS neexistuje. Do léčby spadá léčba symptomů a předcházení komplikací, například včasná léčba bakteriálních infekcí antibiotiky. V kojeneckém a batolecím věku je dětem doporučena rehabilitace. Léčba srdečních projevů se neliší od léčby projevů způsobených negenetickou příčinou (medikamentózní léčba srdečního selhání, v případě její neúspěšnosti i transplantace srdce, dále léčba arytmií – v případě nutnosti implantace kardioverteru defibrilátoru) (3). Režimová opatření zahrnují stravu s omezením solení, udržování optimální tělesné hmotnosti.

Z hlediska dlouhodobé péče je vhodné upozornit na možnost zvýšeného rizika celkové anestezie (8). V rámci předoperačního vyšetření je doporučeno provedení EKG, UZ srdce, vyšetření krevního obrazu, včetně diferenciálního počtu, stanovení iontů, glykemie a hladiny karnitinu. Při nízké hladině leukocytů může být podán GCSF, nízká hladina karnitinu má být řešena suplementací. Jedná se o metabolickou vadu s tendencí k hypoglykemií a laktátové acidóze během hladovění nebo stresu. Proto období bez stravy před anestezií má být co nejkratší, případně je třeba podat infuzi s glukózou. Z anestetik lze bez vedlejších účinků podat sevofluran. Riziko maligní hypertermie je vyšší než u běžné populace. Naopak podání succinylcholinu je kontraindikováno. Nedepolarizující myorelaxancia mohou mít

prodloužený účinek. Závažnost kardiomyopatie je různá, nicméně riziko komorových arytmií (komorové tachykardie a fibrilace komor) hrozí u všech pacientů s BTHS. U neutropenických pacientů může probíhat infekce skrytě, nedoporučuje se rektální měření tělesné teploty.

Závěr

Popisované onemocnění je variabilní v době prvního vyjádření příznaků, v tíži symptomů i v progresi jednotlivých projevů (6). Zaměřením se na nejnápadnější, často nejzávažnější srdeční projevy onemocnění, může zastítn vyšetření případného postižení jiných systémů. Je tedy vhodné pamatovat na nutnost provádět vyšetření metabolických poruch i dalších výše zmíněných znaků při projevech srdečního selhání, které může být například prvním projevem Barthova syndromu.

*Práce byla podpořena grantem
IGA NT 14156-3/2013.*

Literatura

1. Chaloupecký V, et al. Dětská kardiologie. Praha: Galén 2006: 357.
2. Mazurová S, et al. Novel Mutations in the TAZ Gene in Patients with Barth Syndrome. Prague Medical Report 2013; 114(3): 139–153.
3. Amy ER, et al. The Barth Syndrome Registry: Distinguishing Disease Characteristics and Growth Data From a Longitudinal Study. American Journal of Medical Genetics Part A 2012; 158A: 2726–2732.
4. Kelley RI. Barth Syndrome – X-linked Cardiomyopathy and Neutropenia. Dostupný z www.hopkinsmedicine.org/cmsl/barth.
5. Steward CG, et al. Barth syndrome: an X-linked cause of fetal cardiomyopathy and stillbirth. Prenatal Diagnosis 30(10): 970 (2010) PMID 20812380.
6. Schlame M, Ren M. Barth syndrome, a human disorder of cardiolipin metabolism. FEBS Lett. 2006; 580: 5450–5455.
7. Carolyn TS, et al. Cardiac and Clinical Phenotype in Barth Syndrome. Pediatrics 2006; 118(2): e337–e346.
8. Schlame M. Information for Anaesthesiologists and Surgeons Taking Care of BTHS Patients www.barthsyndrome.org/.

Článek doručen redakci: 21. 1. 2014

Článek přijat k publikaci: 3. 3. 2014

MUDr. Marie Ryzí

Pediatrická klinika LF MU a FN Brno
Černopolská 9, 625 00 Brno
marie.ryzi@seznam.cz

