Ascites u Mulibrey syndromu

L. Husová[1], P. Husa[2]

[1] *Interní hepatogastroenterologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jan Lata, CSc.*
[2] *Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Petr Husa, CSc.*

Souhrn: Autoři popisují případ dospělého 22letého muže s Mulibrey syndromem. Jde o autozomálně recesivně dědičnou chorobu, která se projevuje výskytem mnohočetných malformací. U nemocného byla diagnostika Mulibrey syndromu nejdříve na základě klinických projevů (faciální dysmorfie, porucha růstu, svalová hypotrofie) a později byla potvrzena genetickým vyšetřením. V 18 měsících věku byl nemocný operován pro Wilmsův tumor s následnou cytostatickou terapií. Od 11 let se začaly objevovat otoky obličeje, krku a dolních končetin a byla diagnostikována porucha diastolické funkce srdečních komor. Ve 13 letech podstoupil chlapec perikardektomii bez významného klinického efektu. V klinickém obraze dominoval výrazný ascites, který si v 15 letech vyžádal opakované punkce. Po zavedení adekvátní diuretické léčby došlo ke zlepšení subjektivních potíží a zvládnutí ascitu konzervativní terapií bez nutnosti opakovaných punkcí.

Klíčová slova: Mulibrey syndrom – Wilmsův tumor – konstriktivní perikarditis – ascites

Ascites in Mulibrey syndrome

Summary: The authors describe a case of 22 years old adult male with Mulibrey syndrome. This is an autosomal recessive hereditary disease that manifests through multiple malformations. Diagnosis of Mulibrey syndrome in the present case was first based on clinical signs (facial dysmorphia, growth disorder, muscle hypotrophy) and was later confirmed by genetic examination. At the age of 18 months, the patient underwent surgery for Wilms' tumour followed by cytostatic therapy. Facial, neck and lower extremities oedemas started to occur from the age of 11 years when diastolic ventricular dysfunction was also diagnosed. Pericardiectomy was performed at the age of 13 with no significant clinical effect. Significant ascites dominated the clinical picture and required repeated paracentesis at the age of 15 years. Subjective complaints improved when adequate diuretic therapy was introduced and ascites was managed with conservative therapy without the need for further paracentesis.

Key words: Mulibrey syndrome – Wilms' tumour – constrictive pericarditis – ascites

Úvod

Syndrom mnohočetných malformací (Mulibrey syndrom) je raritní onemocnění vznikající na genetickém podkladě. Jde o autozomálně recesivně dědičnou chorobu, která vzniká prenatálně mutací v TRIM37 genu kódující peroxisomální TRIM37 protein neznámé funkce. Výskyt Mulibrey syndromu byl nejčastěji zaznamenán ve Finsku, v ostatních zemích jde o ojedinělé případy, které byly popsány. U nás je popsán pouze případ jediného nemocného [1]. Název Mulibrey syndrom je odvozen podle nejčastěji se objevujících klinických příznaků: **MU**SCLE – svalová hypotrofie, **LI**VER – hepatomegalie, **BR**AIN – makrocefalie s klenutým čelem, **EY**E – prominující oči a pigmentové změny retiny [1–4]. Klinické příznaky a jejich četnost je uvedena v tab. 1 [2,3].

U nemocných s Mulibrey syndromem je rovněž popisováno zvýšené riziko vzniku Wilmsova tumoru [5–7]. U pacientů s Mulibrey syndromem se vyskytuje Wilmsův nádor asi ve 4 % [8]. Různý stupeň postižení perikardu a myokardu může vést u nemocných s tímto syndromem k srdečnímu selhání a předčasné smrti [9]. Mulibrey syndrom se vyskytuje hlavně ve Finsku, v ostatních zemích jsou popisovány pouze jednotlivé případy (2 Argentina, 1 Španělsko, 1 Turecko, 1 Austrálie). Existuje asi 110 popsaných případů, z toho kolem 85 z Finska [5,10–12].

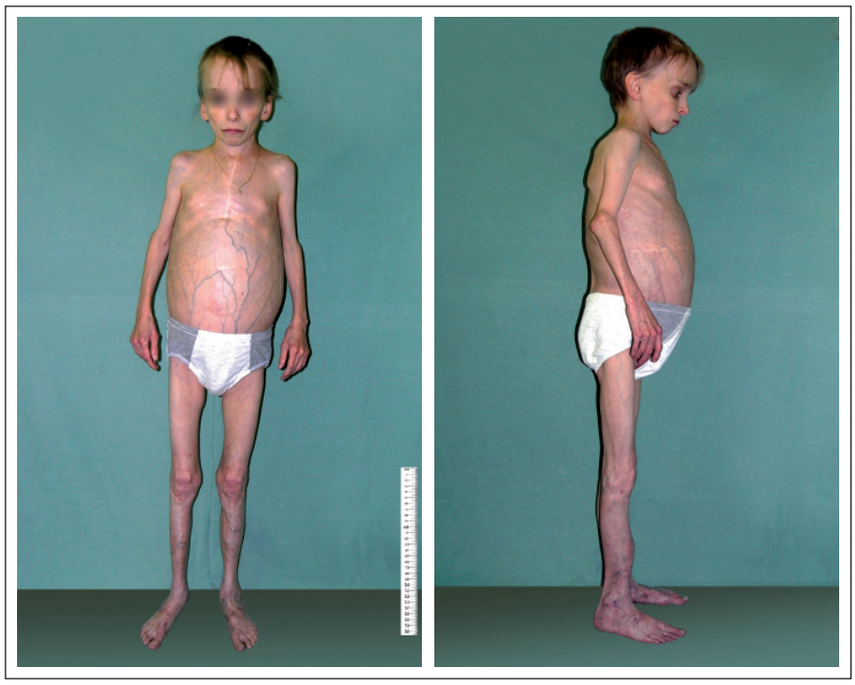
Tab. 1. Klinické příznaky Mulibrey syndromu a jejich frekvence výskytu.

Klinické příznaky	Výskyt v % [3]	Výskyt v % [2]
růstová retardace	100 %	90 %
prominence čela a očí	100 %	90 %
trojúhelníkovitý obličej	100 %	90 %
zvětšení jater	100 %	45 %
svalová hypotrofie a hypotonie	75 %	68 %
normální intelekt	95 %	neuvedeno
vysoký hlas	90 %	96 %
malokluse a natěsnané zuby	40 %	neuvedeno
ascites	25 %	neuvedeno
edémy	20–30 %	neuvedeno
dlouhé kosti	neuvedeno	25 %
prominující cévy, naevy flamei	83 %	65 %
skvrny na očním pozadí	neuvedeno	79 %
malé paranazální siny, „J“ tvar selly	40 %	neuvedeno
kardiomegalie, perikardální konstrikce	20–30 %	18 %

Popis případu

22letý mladý muž s Mulibrey syndromem byl přijat na interní pracoviště pro narůstající velký ascites. Výška nemocného byla 124 cm, váha 29 kg a obvod v pase 86 cm. Pacient byl bez postižení intelektu (vyučen hodinářem). Mladý muž před přijetím užíval furosemid v dávce 40 mg 2krát denně. Tato dávka byla navýšena pro velký ascites z dávky 40 mg furosemidu ob den a jiné léky tento nemocný neužíval. Z dokumentace a anamnestických údajů se tento muž narodil jako druhorozený mladým, zdravým, nepříbuzným rodičům po nekomplikované graviditě s váhou 2 450 g a 48 cm. Již při prvním vyšetření byla popsána svalová dystrofie a nápadné neurokranium. V roce věku vážil nemocný 6 200 g. Pro neprospívání byl vyšetřován od necelých 2 let. Při vyšetření byl v 18 měsících věku dítěte diagnostikován a následně operován Wilmsův nádor pravé ledviny, byla provedena pravostranná nefrektomie a následovala onkologická léčba (cytostatická). Pokračovalo neprospívání nemocného, nádorová progrese byla vyloučena, endokrinologická vyšetření byla negativní. Terapie růstovým hormonem nepřinesla očekávaný výsledek. V 5 letech byl odeslán ke genetickému vyšetření. Na základě poruchy růstu, svalové hypotrofie, faciální dysmorfie (vysoké čelo, prominující oči, malá ústa s natěsnanými zuby, velké ušní boltce, triangulární brada) bylo vysloveno podezření na Mulibrey syndrom. V 8 letech vážil chlapec 17,5 kg a měřil 116 cm. Tuto diagnózu podporoval nález hepatomegalie, přesuny pigmentu na očním pozadí, RTG obraz „J“ selly a malé frontální, maxilární a sfenoidální siny a fibrózní dysplazie pravé tibie. Genetická diagnostika Mulibrey syndromu byla potvrzena v 16 letech nemocného na základě vyšetření provedených v zahraničí, ta potvrdila v regionu RING-B-box na 17q22-q23 (frameshift) mutaci posouvající čtecí rámeček delecí 5 bp v pozici 838–842 MUL genu v homozygotním stavu. Tato mutace byla v heterozygotním stavu potvrzena u obou rodičů a starší sestry nemocného [1]. V 11 letech nemocného se začaly objevovat otoky v obličeji a na krku, u pacienta byla zjištěna hypoalbuminemie a kardiologickým vyšetřením byla potvrzena porucha diastolické funkce srdečních komor, provedená vyšetření a biopsie myokardu však nebyly schopny rozlišit mezi konstriktivní perikarditidou a restriktivní myokarditidou. Postupně u chlapce vznikl ascites s omezením hybnosti a dušností. Ve 13 letech byla provedena perikardektomie bez výrazného klinického efektu. Uvažovaná transplantace srdce nebyla pro přidružené problémy u pacienta doporučena. Pacient i rodiče se k dalšímu vyšetřování a opakovaným pobytům v nemocnici stavěli negativisticky a v průběhu asi 2 let lékařskou pomoc nevyhledali. Od 15 let do přijetí na naše pracoviště byl však chlapec opakovaně hospitalizován pro velký ascites s nutností opakovaných punkcí při zavedené diuretické terapii (furosemid 40 mg/den). Byl proveden i onkologický screening bez potvrzení nádorového onemocnění. Po přijetí na naše pracoviště bylo provedeno vyšetření ascitu na cytologické vyšetření s nálezem hemoragického, málo buněčného výpotku charakteru transudátu. Biochemické vyšetření ascitu prokázalo tyto výsledky: kreatinin 60 μmol/l, amyláza 0,72 μkat/l, laktátdehydrogenáza 3,7 μkat/l, triglyceridy 16,62 mmol/l, glukóza 6,2 mmol/l, celková bílkovina 53 g/l, albumin 35 g/l, sodík 129 mmol/l, kalium 4,1 mmol/l, chloridy 91 mmol/l. V ascitu nebyla prokázána spontánní bakteriální peritonitida (negativní bakteriologický nález, leukocyty 0,15 × 10^9/l a neutrofily 0,04 × 10^9/l). Vysoká hodnota albuminu v ascitu podporovala v diferenciální diagnostice posthepatální etiologii portální hypertenze. Biochemická vyšetření séra prokázala lehce sníženou hladinu sodíku 133 mmol/l, vyšší hodnotu gamaglutamyltransaminázy (GMT) 1,42 μkat/l, snížený cholesterol 3,7 mmol/l, byla prokázána lehká sideropenická anémie (erytrocyty 3,75 × 10^{12}/l, hemoglobin 118 g/l, železo 8,7 μmol/l). Bez patologického nálezu byly sérové hodnoty urey, kreatininu, asparátaminotrasferázy (AST), alaninaminotrasferázy (ALT), alkalické fosfatázy (ALP), celkové bílkoviny (CB), albuminu, triglyceridů, elektroforézy bílkovin. Funkční vyšetření ledvin bylo rovněž v normě, stejně jako protrombinový čas. Provedená vyšetření na patologii jaterních chorob (virové, metabolické, autoimunitní) nepřinesla patologický výsledek. Gastroskopické vyšetření bylo bez nálezu varixů či jiné patologie, sonografické vyšetření potvrdilo velký ascites s nemožností podrobnějšího hodnocení nitrobřišních orgánů. Computerová tomografie (CT) prokázala atypické sycení jater, a to jak toky v dolní duté žíle a jejich větvích se suspektní arteriovenózními zkraty, tak především v portální fázi mramorovanou strukturu jater, tak jako při Budd-Chiary syndromu a patrné kalcifikace perikardu. Dopplerovské vyšetření porty potvrdilo podezření na portosystémové spojky. Echokardiografické vyšetření prokázalo obě zvětšené předsíně, mitrální i trikuspidální insuficienci, odrazivý perikard a nezvětšené srdeční komory, ejekční frakci kolem 45 % a konstriktivní typ křivky levé komory. U pacienta byla následně zavedena kombinovaná terapie furosemidem (40 mg/den) a spironolaktonem (100 mg/den) s dobrou tolerancí a výborným klinickým efektem. Tato terapie vedla ke snížení váhy na 25 kg (původně 29 kg) a snížení obvodu břicha na 77–80 cm (z 86 cm) (obr. 1 a 2), nebyly nutné další punkce ascitu a tato terapie je klinicky účinná i po dobu dalších 3 let, tedy do 25 let věku nemocného. Spolupráce stran provedení dalších vyšetření je z pozice pacienta negativistická, invazivní a mnohá i neinvazivní vyšetření odmítá absolvovat. Kontrolní vyšetření ultrazvukové po 3 letech prokázalo vyšší echogenitu jaterního parenchymu (difuzní hepatopatii typu fibrózy až cirhózy), hepatomegalii 10 × 12 cm,

ascites, rozšířenou dolní dutou žílu na 2,2 cm se smíšeným tokem, mohutnou střední jaterní žílu a gracilní pravou a levou jaterní žíly – nepřímé známky portální hypertenze. RTG vyšetření hrudníku ukázalo atypický tvar srdečního stínu s kalcifikacemi při levé kontuře, s vakovitým vyklenutím pravé komory a s difuzně výrazně akcentovanou bronchovaskulární plicní kresbou. Kontrolní echokardiologické vyšetření u špatně vyšetřitelného pacienta prokázalo drobné srdeční oddíly, relativně prostornější levou síň, mitrální insuficienci, neprokázalo hypertrofii srdečních stěn, přetrvávala výrazná kalcifikace perikardu a výrazná dilatace dolní duté žíly. V echokardiologickém obraze byly vyjádřeny nepřímé známky konstrikce. Z laboratorních vyšetření přetrvává lehká sideropenická anémie (erytrocyty 3,95 × 10^{12}/l, hemoglobin 127 g/l, sérové železo 10,5 μmol/l), hyponatremie 127 mmol/l, hypochloremie 85 mmol/l, nízká osmolarita séra 259 mosm/kg, vysoká CB 83,9 g/l, hyperalbuminemie 51,4 g/l, z jaterních testů pak vyšší hodnoty AST 0,77 μkat/l a GMT 1,8 μkat/l, ostatní vyšetřené laboratorní hodnoty pak nevykazovaly patologii (urea, kreatinin, funkce ledvin, kalium, kalcium, elektroforéza bílkovin, ALT, ALP, laktátdehydrogenáza, cholesterol, triglyceridy, glykemie, bilirubin, protrombinový čas). V imunoelektroforéze moče nebyly prokázány patologické paraproteiny, jen vyšší hladina albuminu a transferinu. V současné době se pacient rozmýšlí, zda absolvuje další navrhovaná vyšetření.



Obr. 1–2. Vzhled pacienta s Mulibrey syndromem.

Diskuze

U osob s Mulibrey syndromem i přes léčbu růstovými hormony nedochází k dosažení průměrné výšky v dospělosti. U našeho pacienta i přes terapii růstovým hormonem je výška v dospělosti 124 cm. Při sledování pacientů se stejnou diagnózou a terapií růstovými hormony v prepubertálním věku měla terapie na konečnou výšku malý vliv (ženy 136 cm, muži 150 cm). Terapie byla sice bezpečná s dobrým, ale přechodným efektem a s malým vlivem na výšku nemocných v dospělosti [13].

Kongestivní srdeční selhání je často příčinou smrti nemocných s Mulibrey syndromem. Lipsanen-Nyman et al uvádí soubor 49 pacientů s Mulibrey syndromem s výskytem kongestivního srdečního selhání u 25 pacientů (51 %), perikardektomii pro kongestivní kardiomyopatii prodělalo 19 pacientů (39 %), zemřelo 10 (22 %) pro kardiální příčinu a 5 (10 %) z jiného důvodu. Z 19 perikardektomovaných se klinický stav zlepšil u 12 nemocných. Neúspěch operace u zbývajících pacientů autor vysvětluje spolupodílem nejen postižení perikardu (konstriktivní perikarditida), ale i myokardu a endokardu (myokardiální hypertrofie, myokardiální fibróza, endokardiální fibróza) [14]. Různé stupně postižení perikardu a myokardu mohou vést k srdečnímu selhání a být příčinou předčasné smrti [8,9]. Délka života je u nemocných s Mulibrey syndromem limitována postižením srdce [15]. Rovněž u našeho nemocného nebyl klinický efekt po provedené perikardektomii. Předpokládáme, že i u něho jde o kombinované postižení perikardu a myokardu, a to nejen v rámci vrozené choroby, ale i možným spolupodílem onkologické léčby v dětství. U našeho nemocného postižení srdce vedlo ke vzniku hepatomegalie v důsledku venostázy s následnou pravděpodobnou jaterní přestavbou se vznikem portální hypertenze. Objektivizace jaterního postižení však díky omezené spolupráci s nemocným není v současné době možná. A tak může být naše tvrzení pouze hypotetické. Postižení srdce je však u našeho pacienta příčinou jak subjektivních potíží (omezení hybnosti, dušnost), tak objektivního stavu (ascites). Zavedení správné diuretické léčby u pacienta neslo řadu obtíží, dávky pro sice věkem dospělého nemocného, ale somatickým vzhledem dítěte musely být obtížně a postupně vytitrovány. Rovněž nebyla účinná pouze kličková diuretika, pravděpodobně s rozvojem portální hypertenze při přestavbě jaterního parenchymu musela být doplněna kalium šetřící diuretickou léčbou. Stav je v důsledku léčby a orgánového postižení komplikován laboratorními známkami iontového rozvratu (hyponatremie, hypochloremie, hypoosmolarita séra), ale bez klinického významu.

Závěr

Případ nemocného s Mulibrey syndromem, který se vyskytl v České republice, je velmi raritní, byl diagnostikován na základě klinických příznaků. Genetické potvrzení diagnostiky nám však neulehčilo léčbu tohoto nemocného. Dominujícím postižením je postižení kardiální s dominujícím pravostranným selháním s masivním, přechodně i s velkým ascitem a hepatomegalií a suspektní přestavbou jaterního parenchymu. Kombinace léčby diuretické pak zlepšila kvalitu života nemocného a umožnila konzervativní terapii ascitu, bez nutnosti opakovaných punkcí. Současný klinický stav je uspokojivý, avšak komplikace při mnohočetných postiženích lze v budoucnu ještě očekávat. A i když spolupráce ze strany pacienta není ideální, provedení dalších vyšetření by bylo jistě zajímavé z medicínského hlediska, ale pravděpodobně by nevedlo ke zlepšení stavu našeho nemocného.

Literatura

1. Seemanová E. Mulibrey syndrom s výskytem Wilmsova tumoru. Čes Slov Pediat 2002; 57: 509–511.

2. Karlberg N, Jalanko H, Perheentupa L et al. Mulibrey nanism: clinical features and diagnostic criteria. J Med Genet 2004; 41: 92–98.

3. Kallijärvi J, Hämäläinen RH, Karlberg N et al. Tissue expression of the mulibrey nanism – associated TRIM37 protein in embryonic and adult mouse tissues. Histochem Cell Biol 2006; 126: 325–334.

4. Hämäläinen RH, Joensuu T, Kallijärvi J et al. Characterisation of the mulibrey nanism-associated TRIM37 gene: transcription initiation, promoter region and alternative splicing. Gene 2006; 366: 180–188.

5. Hämäläinen RH, Mowat D, Gabett MT et al. Wilm's tumor and novel TRIM37 mutations in an Australian patient with Mulibrey nanism. Clin Genet 2006; 70: 473–479.

6. Scott RH, Stiller CA, Walker L et al. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. J Med Genet 2006; 43: 705–715.

7. Seemanová E, Bartsch O. Mulibrey nanism and Wilms tumor. Am J Med Genet 1999; 85: 76–78.

8. Avela K, Lipsanen-Nyman M, Idänheimo N et al. Gene enconding a new RING-B-box-Coiled-coil protein is mutated in mulibrey nanism. Nat Genet 2000; 25: 298–301.

9. Kivistö S, Lipsanen-Nyman M, Kupari M et al. Cardiac involvement in Mulibrey nanism: characterization with magnetic resonance imaging. J Cardiovasc Magn Reson 2004; 6: 645–652.

10. Lapunzina P, Rodríguez JI, de Matteo E et al. Mulibrey nanism – 3 additional patients and review of 39 patients. Am J Med Genet 1995; 55: 349–355.

11. Jagiello P, Hammans C, Wieczorek S et al. A novel splice site mutation in the TRIM37 gene causes mulibrey nanism in a Turkish family with phenotypic heterogeneity. Hum Mutat 2003; 21: 630–635.

12. Karlberg S, Tiitinen A, Lipsanen-Nyman M. Failure of sexual maturation in Mulibrey nanism. N Engl J Med 2004; 351: 2559–2561.

13. Karlberg N, Jalanko H, Lipsanen-Nyman M. Growth and growth hormone therapy in subjects with Mulibrey nanism. Pediatrics 2007; 120: e102–e111.

14. Lipsanen-Nyman M, Perheentupa J, Rapola J et al. Mulibrey heart disease: clinical manifestations, long-term course, and results of pericardiectomy in a series of 49 patients born before 1985. Circulation 2003; 107: 2810–2815.

15. Perheentupa J, Leisti S, Autio S et al. Mulibrey nanism, an autosomal recessive syndrome with pericardial constriction. Lancet 1973; 2: 351–355.

MUDr. Libuše Husová, Ph.D.
www.fnbrno.cz
e-mail: lhusova@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 22. 11. 2008
Přijato po recenzi: 9. 3. 2009