

BARTHOV SINDROM X-VEZANA KARDIOMIOPATIJA S NEUTROPENIJOM

IVAN MALČIĆ, Marija VIDAČKOVIĆ, DALIBOR ŠARIĆ, DANIEL DILBER, HRVOJE KNIEWALD, DOROTEA BARTONIČEK*

Opisujemo dijete s Barthovim sindromom. Uz pozitivnu obiteljsku anamnezu (X-vezana bolest) i osnovne kliničke simptome (teška dilatacijska kardiomiopatija, generalizirana miopatija s hipotonijom) dijete ima i karakteristične laboratorijske nalaze; ciklička neutropenija, povišene vrijednosti 3-metilglutarata i 3-metilglukonata u urinu. Sindrom je dokazan i molekularnogenetičkom analizom; mutacija p.Arg94His (c.281G>A)) na drugom egzonu gena TAZ. Preživio je prvu godinu života uz terapiju diureticima, ACE inhibitorima, digoksinom, β -blokatorima i antiagregancijama.

Deskriptori: BARTHOV SINDROM; KARDIOMIOPATIJE; NEUTROPENIJA; NOVOROĐENČE

UVOD

Barth i sur. opisali su 1983. godine obitelj s neuobičajenom neuromuskularnom bolešću koja se očitovala dilatacijskom kardiomiopatijom, miopatijom muskulature koštanog sustava, zaostajanjem u rastu i neutropenijom (1). Bolest se prenosi X-vezano recesivno te ima vrlo visoki mortalitet tijekom djetinjstva i rane školske dobi, od zastoje srčane slabosti ili bakterijskih infekcija (2, 3). Nastaje zbog mutacije na drugom egzonu gena TAZ na kromosomu Xq28 koji inače sadrži 11 egzona (4).

PRIKAZ BOLESNIKA

Riječ je o muškom djetetu rođenom iz treće, kontrolirane trudnoće zdravih roditelja. Trudnoća je komplicirana BHS-B infekcijom. Obiteljska anamneza opterećena je smrću muške djece u dojenačkoj dobi. Majčin mlađi brat umro je u dobi od mjesec dana zbog dilatacijske kardiomi-

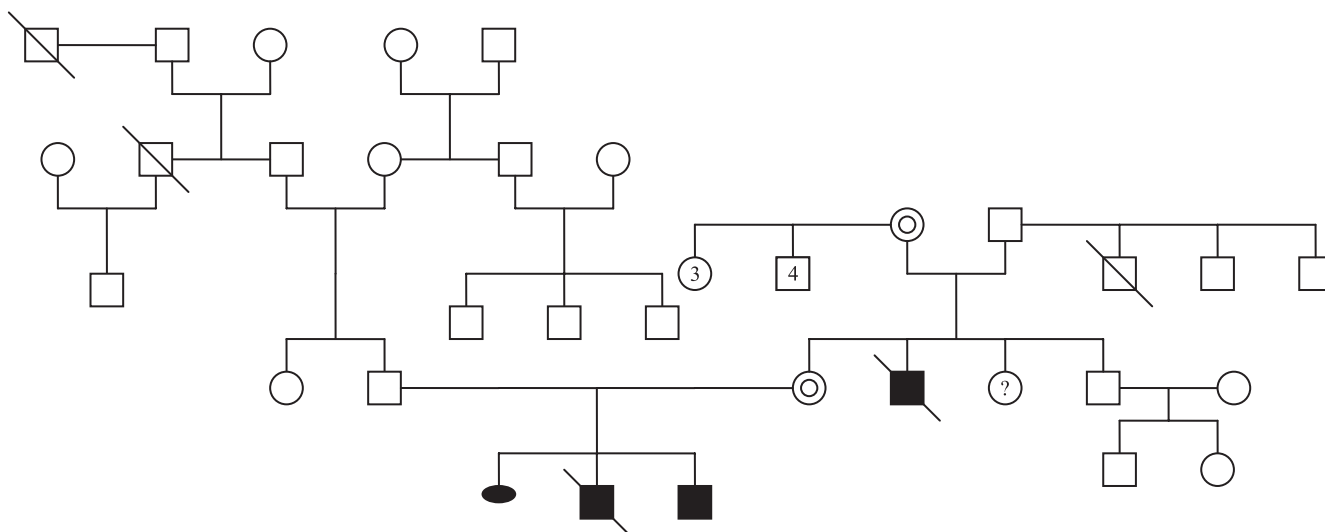
patije. Majčin drugi brat i sestra su zdravi. Prva trudnoća završila je spontanom pobačajem u prvom tromjesečju. Muško dijete iz druge trudnoće umrlo je u dobi od pet mjeseci sa slikom kardiogenog šoka, a u sklopu teške dilatacijske kardiomiopatije (slika 1). Porodaj je uslijedio u 37. tjednu gestacije, vaginalni, spontan, prezentacija glavicom. Porodajna masa bila je 3270 grama, duljina 50 cm, a opseg glave 35 cm. Indeks vitalnosti APGAR bio je 10 i 10. Zbog pogoršanja kliničkog statusa, šuma na srcu i pozitivne obiteljske anamneze dijete je trećeg dana života premješteno u Zavod za neonatologiju i intenzivno liječenje. Obavljenom obradom, koja je uključivala i ehokardiografiju, nije nađeno znakova koji bi upućivali na postojanje dilatacijske kardiomiopatije. Verificiran je maleni apikalni defekt interventrikulskog septuma, ali bez hemodinamskog značenja. Ultrazvuk glave pokazao je stanje nakon krvarenja drugog stupnja subependimalno te diskretnu hiperehogenost obaju nukleusa. Nakon stabilizacije stanja dijete je premješteno u lokalnu bolnicu, a potom je desetog dana života otpušteno kući. Petnaestog dana života dolazi do pogoršanja općeg stanja. Nekoliko sati nakon hranjenja dijete se probudilo blijedo, bolno je plakalo i ubrzano disalo. Roditelji su ga odveli u lokalnu bolnicu, gdje je primljen

pod kliničkom slikom kardiogenog šoka, a na rendgenskoj slici srca i pluća uočena je kardiomegalija. Dogovorno je premješten u Zavod za intenzivno liječenje radi daljnje obrade i liječenja. Ehokardiografski je verificirana teška dilatacijska kardiomiopatija (EF oko 25%) s elementima *non-compaction* kardiomiopatije. Nakon inicijalne stabilizacije započeta je terapija diureticima, ACE inhibitorima, niskim dozama digoksina i acetilsalicilnom kiselinom (antiagregacijska terapija). Šira dijagnostička obrada, uključujući ukupni slobodni i acil karnitin, genetička analiza na Duchenne/Beckerovu mišićnu distrofiju kao i spinalnu mišićnu atrofiju bila je uredna. Dijete je otpušteno na kućnu njegu u stabilnom stanju i s medikamentnom terapijom, a roditeljima je preporučena molekularnogenetička analiza zbog postojanja sumnje da je možda posrijedi X-vezana dilatacijska kardiomiopatija. U dobi od četiri mjeseca učinjena je dodatna obrada dilatacijske kardiomiopatije. Ehokardiografija: lijevi atrij dilatiran kao i anulus mitralne valvule s centralnom insuficijencijom stupnja II+.

Globalno je oslabljena sistolička funkcija lijeve klijetke (EF oko 30%) koja je kuglasto oblikovana, s izraženom trabekulacijom apikalno. Prisutni su znaci i diastoličke disfunkcije lijeve klijetke, ali bez znakova venookluzivne plućne hipertenzije.

* Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Ivan Malčić, Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb,
E-mail: ivan.malcic1@gmail.com



Slika 1. Obiteljsko stablo, X-vezana kardiomiopatija: majčin brat je umro u dojenačkoj dobi sa slikom srčane insuficijencije, stariji brat našeg bolesnika umro je zbog dilatacijske kardiomiopatije u ranoj dojenačkoj dobi

zije. U nalazima diferencijalne krvne slike uočena je ciklička neutropenija. Analizom urina na organske kiseline nađena je blago povišena vrijednost 3-metilglutara i 3-metilglutakonata. Na osnovi obiteljske anamneze, nalaza dilatacijske kardiomiopatije, cikličke neutropenije i tipičnog uzorka organskih kiselina u urinu postavljena je dijagnoza Barthovog sindroma. Iz krvi je izoliran DNA kako bi se bolest potvrdila i molekularnogenetičkom analizom. Analizirano je 5 od 6 egzona gena *TAZ* (exoni 2 do 6 gena *TAZ*). U drugom egzonu je nađena mutacija *p. Arg94His* (*c.281G>A*) u hemizigotnom obliku. Zbog postojanja cikličke neutropenije preporučeno je u terapiju uvesti Neupogen, kako bi se prevenirale bakterijske infekcije. Dosadašnjim praćenjem djeteta nije zabilježena povećana sklonost infekcijama te ova terapija zasad nije uvedena. U dobi od godinu dana dijete zaostaje u rastu, a kliničkim statusom dominira generalizirana hipotonija. U EKG-u nalazi se sklonost tahikardiji oko 180/min. Ehokardiografski se nalazi kuglasta lijeva klijetka, oslabljene kontraktilnosti (EF 30%), nekompaktne apikalne muskulature te insuficijencija mitralne valule II. stupnja. Dijete u terapiji prima ACE-inhibitore, digitalis, diuretike, β -blokatore i acetilsalicilnu kiselinu.

RASPRAVA

Barthov sindrom, što su ga prvi put opisali Barth i sur. 1983. godine, rijedak je X-vezani metabolički poremećaj, karakteriziran miopatijom muskula-

ture, kardiomiopatijom koštanog sustava, neutropenijom, zaostajanjem u rastu i 3-metilglutakoničkom acidurijom (1, 3). Klinička ekspresija bolesti je varijabilna (4). Za bolest je odgovoran gen *TAZ* (G4.5, tafazin) lociran na Xq28, ali i gen *LDB3* također može biti uključen (3, 4, 5). Spomenuti gen odgovoran je za stvaranje tafazina koji je kao holog superobiljetli glicerolipid transferaze uključen u metabolizam fosfolipida. Mutacija gena *TAZ* oštećuje remodeliranje kardiolipina te reducira razinu tetralinoleol-kardiolipina (2, 6). Kardiolipin je dio unutarnje membrane mitohondrija. Njegov nedostatak mijenja sastav mitohondrijskih lipida i destabilizira transmembranske proteine, respiratorni lanac mitohondrija i protein-protein interakciju (2, 3). Nekolicina bolesnika s Barthovim sindromom nema biokemijske ili histološke dokaze disfunkcije mitohondrija, a osnovna obilježja sindroma kao što su zaostajanje u rastu i ciklička neutropenija, nije moguće razjasniti relativno blagim oštećenjem mitohondrija. To upućuje na to da protein tafazin ima ulogu i u transacilaciji nemitohondrijskih glicerofosfolipida (1). Postoji više od 50 različitih mutacija gena *TAZ*, od kojih su 60% mutacije pomaka okvira čitanja, stop ili mutacije prekrajanja predodređene da potpuno unište funkciju proteina (7).

Većina djece s Barthovim sindromom je hipotona nakon rođenja i ima kliničke znakove kardiomiopatije u novorođenačkoj dobi ili tijekom prvih mjeseci života (1, 2, 8, 9, 10). Kod našeg bolesnika hipotonija je zabilježena u novorođenačkoj

dobi kao i klinička slika srčane dekompenzacije, kao posljedica teške dilatacijske kardiomiopatije. Porodajna masa je normalna ili blago smanjena, ali većina bolesnika ima usporen rast tijekom prve godine života, unatoč odgovarajućoj skrbi (2). U radu iz 2006. godine prikazana je obitelj s teško opterećenom obiteljskom anamnezom smrti muške dojenčadi i mlađe predškolske djece. Utvrđena je nova mutacija *Arg94His* gena *TAZ* koja je omogućila prenatalnu dijagnostiku *TAZ* kardiomiopatije u sljedećim trudnoćama (11). Obdukcija fetusa, čak i u vrlo ranoj gestacijskoj dobi, pokazuje kardiomegaliju, endokardijalnu fibroelastozu (EFE) i subendokardijalnu vakuolizaciju miocita (11). Ova mutacija je dokazana i kod našeg bolesnika, kod kojeg također imamo teško opterećenu obiteljsku anamnezu smrću dvoje muške dojenčadi (vidi obiteljsko stablo).

S kardiološke strane Barthov sindrom se najčešće očituje slikom dilatacijske kardiomiopatije, često s određenim stupnjem zadebljanja stijenke lijeve klijetke, a katkad i s endokardijalnom fibroelastozom. Endokardijalna fibroelastoza se javlja kod relativno malog broja bolesnika s Barthovim sindromom (2). Bolest se može očitovati i kao *non-compaction* kardiomiopatija lijeve klijetke (2, 12, 13, 14). Kao i endokardijalna fibroelastoza ni *non-compaction* kardiomiopatija lijeve klijetke nije specifično obilježje ovog sindroma (2, 14, 15). Kod našeg bolesnika nalazi se dilatacijska kardiomiopatija s elementima *non-compaction* kardiomiopatije (apiko-septalno), što nije karakteristično obiljež-

je sindroma. Veliki broj djece zahtijeva digitalizaciju, diuretike i smanjenje zaopterećenja (afterload) ACE inhibitorima (1). Ova kombinacija medikamentozne terapije je upotrijebljena i kod našeg bolesnika te je postupno došlo do stabilizacije stanja, ali i dalje s vrlo niskom ejectionskom frakcijom lijeve klijetke. Komplikacija koja može ugroziti bolesnikov život je iznenadni kardijalni arrest koji je vjerojatno uzrokovan aritmijama (9).

Neutropenija može ugroziti život nekih bolesnika s Barthovim sindromom jednako kao i kardiološki problemi. Gotovo polovica bolesnika što su ih opisali Barth i sur. umrla je od infekcija (1). Takva visoka smrtnost od infekcija nije opisana u drugim velikim serijama bolesnika (8, 10, 16). Ciklus neutropenije u Barthovom sindromu često se može predvidjeti svakih 3 do 5 tjedana. Neki bolesnici mogu proći veliki broj ciklusa tijekom godina bez kliničkih pokazatelja neutropenije. Također često postoji i umjerena monocitoza kojom se može objasniti zašto većina bolesnika s Barthovim sindromom ima mali broj bakterijskih infekcija u komparaciji s drugim poremećajima s jednako teškom neutropenijom (2). Kod našeg bolesnika je dokazana ciklička neutropenija, ali zasad bez kliničkih pokazatelja učestalih bakterijskih infekcija.

Diferencijalna dijagnoza dilatacijske kardiomiopatije kod djece uključuje defekt beta-oksidacije masnih kiselina i druge poremećaje oksidativnog metabolizma mitohondrija kao što je nasljedna točkasta mutacija mitohondrijskog DNA. Ove poremećaje karakterizira češće hipertrofična nego dilatacijska kardiomiopatija i nisu vezani za kroničnu ili cikličku neutropeniju. Neki od mitohondrijskih poremećaja, kao što je nedostatak ATP-sitaze i Pearso-

nov sindrom, također mogu imati 3-metilglutakoničku aciduriju, ali se klinička slika i pridružene biokemijske abnormalnosti vrlo razlikuju od Barthova sindroma (17, 18, 19). Vrlo su česte 3-metilglutakoničke acidurije bez srčanih bolesti, a većina je povezana s biokemijskim dokazima defekta u metabolizmu leucina, kao nedostatak 3-metilglutakoniil-CoA hidrataze ili imaju teške abnormalnosti središnjeg živčanog sustava, za razliku od bolesnika s Barthovim sindromom (18, 19, 20). O dijagnozi Barthova sindroma treba razmisliti kod svakog muškog djeteta s dilatacijskom kardiomiopatijom, neutropenijom, endokardijalnom fibroelastozom, abnormalnim mitohondrijima u miokardu, 3-metilglutakoničkom acidurijom ili idiopatskom miopatijom sa zaostatkom u rastu. Moraju se analizirati organske kiseline u urinu, a razina 3-metilglutakoničke kiseline u urinu i krvi mora se kvantitativno izmjeriti. Razina 3-metilglutakoničke acidurije raste u bilo kojoj dobi, ali je osobito visoka (više od 200x n.v.) između šest mjeseci i treće godine života (2).

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.
Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Kelley RI, Cheatham JP, Clark BJ, et al. X-linked dilated cardiomyopathy with neutropenia, growth retardation, and 3-methylglutaconic aciduria. *J Pediatr*. 1991;119:738-47.
2. Barth PG, Scholte HR, Berden JA, et al. An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle and neutrophil leucocytes. *J Neurol Sci*. 1983;62:327-55.
3. Yen TY, Hwu WL, Chien YH, et al. Acute metabolic decompensation and sudden death in Barth syndrome: report of a family and a literature review. *Eur J Pediatr*. 2008;167:941-4.
4. de Lonlay P, Schlemmer D. Barth syndrome. *Orphanet Encyclopedia*, Paris, 2005:1-3.
5. Marziliano N, Mannarino S, Nespoli L, et al. Barth syndrome associated with compound hemizygoty and heterozygosity of the *TAZ* and *LDB3* genes. *Am J Med Genet A*. 2007;143:907-15.
6. Claypool SM, McCaffery JM, Koehler CM. Mitochondrial mislocalization and altered assembly of a cluster of Barth syndrome mutant tafazzins. *J Cell Biol*. 2006;174:379-90.
7. Gonzalez IL. Barth syndrome: *TAZ* gene mutations, mRNAs, and evolution. *Am J Med Genet*. 2005;134:409-14.
8. Christodoulou J, McInnes RR, Jay V, et al. Barth syndrome: clinical observations and genetic linkage studies. *Am J Med Genet*. 1994;50:255-64.
9. Barth PG, Wanders RJ, Vreken P, et al. X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome). *J Inher Metab Dis*. 1999;22:555-67.
10. Kelley RI, Cheatham JP, Clark BJ, et al. X-linked dilated cardiomyopathy with neutropenia, growth retardation, and 3-methylglutaconic aciduria. *J Pediatr*. 1991;119:738-47.
11. Brady AN, Shehata BM, Fernhoff PM. X-linked fetal cardiomyopathy caused by a novel mutation in the *TAZ* gene. *Prenat Diagn*. 2006;26:462-5.
12. Bleil SB, Mumford BR, Thompson V, et al. Neonatal, lethal noncompaction of the left ventricular myocardium is allelic with Barth syndrome. *Am J Hum Genet*. 1997;61:868-72.
13. Bleil SB, Mumford BR, Brown-Harrison MC, et al. Xq28-linked noncompaction of the left ventricular myocardium: prenatal diagnosis and pathologic analysis of affected individuals. *Am J Med Genet*. 1997;72:257-65.
14. Ichida F, Tsubata S, Bowles KR, et al. Novel gene mutations in patients with left ventricular non-compaction or Barth syndrome. *Circulation*. 2001;103:1256-63.
15. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation*. 1990;82:507-13.
16. Cantlay AM, Shokrollahi K, Allen JT, et al. Genetic analysis of the *G4.5* gene in families with suspected Barth syndrome. *J Pediatr*. 1999;135:311-5.
17. Holme E, Greter J, Jacobson CE, et al. Mitochondrial ATP-synthase deficiency in a child with 3-methylglutaconic aciduria. *Pediatr Res*. 1992;32:731-5.
18. Gibson KM, Bennett MJ, Mize CE, et al. 3-Methylglutaconic aciduria associated with Pearson syndrome and respiratory chain defects. *J Pediatr*. 1992;121:940-2.
19. Gibson KM, Lee CF, Wappner RS. 3-Methylglutaconyl-coenzyme-A hydratase deficiency: a new case. *J Inher Metab Dis*. 1992;15:363-6.
20. Narisawa K, Gibson KM, Sweetman L, et al. Deficiency of 3-methylglutaconyl-coenzyme A hydratase in two siblings with 3-methylglutaconic aciduria. *J Clin Invest*. 1986;77:1148-52.

S u m m a r y

BARTH SYNDROME – X-LINKED CARDIOMYOPATHY WITH NEUTROPENIA

I. Malčić, M. Vidaković, D. Šarić, D. Dilber, H. Kniewald, D. Bartoniček

We report on a child with Barth syndrome. The child had a positive family history (X-linked disease) with characteristic clinical symptoms (severe dilated cardiomyopathy, generalized myopathy with hypotonia) and typical biochemical findings, cyclic neutropenia and elevated urinary level of 3-methylglutaconic acid. Molecular analyses identified mutation in the second exon of TAZ gene, p.Arg94His (c.281G>A) mutation. The child is alive and requires cardiac medications: diuretics, ACE inhibitors, digoxin, β -blockers and anticoagulants.

Descriptors: BARTH SYNDROME; CARDIOMYOPATHIES; NEUTROPENIA; INFANT

Primljeno/Received: 30. 1. 2012.

Prihvaćeno/Accepted: 8. 5. 2012.