

# Zespół Bartha – opis przypadku

## Barth syndrome (BTSH) – report case

Joanna Pelc<sup>1</sup>, Elżbieta Czyżyk<sup>1</sup>, Szymon Figurski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Neurologii Dziecięcej, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

<sup>2</sup>I Klinika Pediatrii i Gastroenterologii, Poradnia Kardiologiczna dla Dzieci, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

### STRESZCZENIE

Zespół Bartha (*Barth syndrome* – BTSH) jest genetycznie uwarunkowaną chorobą metaboliczną, u podłoża której leży mutacja w genie *TAZ*. Produktem genu jest tafazylna, odpowiadająca za powstawanie kardiolipiny. W obrazie klinicznym wyróżnia się: kardiomiopatię rozstrzeniową, miopatię szkieletową, opóźnienie wzrastania, nieprawidłową budowę mitochondriów, kwasicę 3-metyloglutakonową, neutropenię. W pracy przedstawiono przypadek dwóch chłopców (braci), z których jeden zmarł z powodu niewydolności krążenia, u drugiego potwierdzono rozpoznanie zespołu Bartha.

**Słowa kluczowe:** zespół Bartha, kwasica 3-metyloglutakonowa, kardiomiopatia, gen *TAZ*

### ABSTRACT

Barth syndrome (BTSH) is a genetically determined metabolic disease. It is believed that the *TAZ* mutation is responsible for this syndrome. The gene product is tafazynin responsible for the formation of cardiolipin. Clinical fractures include dilated cardiomyopathy, skeletal myopathy, growth delay, abnormalities of mitochondria, acidosis 3-methylglutaconic, neutropenia. We present the case studies of two boys (brothers) of whom one died due to heart failure and the second had confirmed Barth syndrome.

**Key words:** Barth syndrome, 3-methylglutaconic aciduria, cardiomyopathy, gene *TAZ*

### WSTĘP

Zespół Bartha (*Barth syndrome* – BTSH, OMIM 302060) jest genetycznie uwarunkowaną chorobą metaboliczną (wadą metabolizmu fosfolipidów) o dziedziczeniu recesywnym sprzężonym z chromosomem X. Po raz pierwszy opisany został w 1983 roku przez Bartha i wsp. [1–2]. Występuje z częstością 1:400 000 urodzeń [3]. Dziedziczony jest z chromosomem X, zatem chorują głównie chłopcy, natomiast dziewczynki są najczęściej bezobjawowymi nosicielkami wadliwego genu. Zespół Bartha należy do grupy kwasic organicznych (typ II), w związku z czym markerem choroby jest zwiększone stężenie kwasu 3-metyloglutakonowego w moczu (met. GC/MS – chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas) [4]. Na obraz kliniczny choroby składają się: kardiomiopatia rozstrzeniowa, miopatia szkieletowa, opóźnienie wzrastania, neutropenia, nieprawidłowa budowa mitochondriów [1–5]. Dodatkowo obserwuje się obniżone stężenie cholesterolu, podwyższone kwasu mlekowego w surowicy, hipoglikemię w okresie noworodkowym, trudności szkolne w wieku młodzieńczym. Opisywane jest także występowanie dysmorfii twarzy: wydatte guzy czołowe, „puculowate” policzki, głęboko osadzone gałki oczne, odstające uszy [3]. U podłoża choroby leży mutacja w genie *TAZ* (G4.5) znajdującym się na długim ramieniu chromosomu X (Xq28) [8, 9]. Produktem genu jest tafazylna, znajdująca się w mięśniu sercowym i mięśniach szkieletowych. Odpowiada ona za biosyntezę kardiolipiny (fosfolipidu błony mitochondrium), która niezbędna jest do

prawidłowego przebiegu reakcji łańcucha oddechowego. Niedobór tafazylny powoduje powstanie nieprawidłowej kardiolipiny (monolizokardiolipiny) i tym samym zaburza procesy łańcucha oddechowego [3, 5, 10]. Pierwszymi objawami zespołu Bartha mogą być trudności z karmieniem, męczliwość, nadmierne pocenie się przy karmieniu, niedostateczny przyrost masy ciała, nawracające infekcje, obrzęki. Niewydolność układu sercowo-naczyniowego najczęściej jest wynikiem kardiomiopatii rozstrzeniowej. Inną nieprawidłowością w zakresie układu krążenia może być izolowane niescalenie mięśnia lewej komory oraz fibroelastoza wsierdzia. Objawy niewydolności krążenia mogą występować już od okresu noworodkowego, ale obserwuje się tendencję do zmniejszania się dolegliwości wraz z wiekiem. Niestety, z wiekiem narasta ryzyko zaburzeń rytmu serca (komorowych zaburzeń rytmu serca), tym samym ryzyko udaru, nagłego zatrzymania krążenia i zgonu [1, 2, 5]. Obniżone napięcie i siła mięśniowa przyczyniają się do opóźnionego rozwoju głównie w zakresie motoryki dużej, obserwuje się także opóźnienie wzrastania (niedobór masy ciała i wzrostu), wzmożoną męczliwość. W wieku szkolnym mogą pojawić się trudności z koncentracją i pamięcią, związane z zaburzeniami percepcji wzrokowo-przestrzennej. Kolejną cechą zespołu Bartha jest cykliczna neutropenia (co 3–5 tyg.), która może być przyczyną ciężkich, zagrażających życiu dziecka zakażeń [1, 3, 5, 7]. Diagnostyka zespołu Bartha opiera się w głównej mierze na badaniu

układu sercowo-naczyniowego. Poza zebraniem wywiadem należy wykonać badania: zdjęcie RTG klatki piersiowej z oceną sylwetki serca, EKG, EKG metodą Holtera, badanie echokardiograficzne, próbę wysiłkową u dzieci starszych. W badaniach laboratoryjnych można stwierdzić neutropenię (z bezwzględną liczbą neutrofilii poniżej 1500/mm<sup>3</sup>), obniżone stężenie cholesterolu, podwyższone kwasu mlekowego, hipoglikemię w okresie noworodkowym. W rozpoznaniu pomocne jest badanie profilu kwasów organicznych w moczu metodą GC/MS, w którym, lecz nie zawsze, stwierdza się podwyższone stężenie kwasu 3-metyloglutakonowego (3 MGCA). Dodatkowo można wykonać test biochemiczny – oznaczenie stosunku monolizokardiolipiny do kardiolipiny (metodą HPLC-MS, wysokonapięciowa chromatografia cieczowa sprzężona ze spektrometrią masową), który w przypadku BTHS jest podwyższony. Badaniem potwierdzającym jest także oznaczenie mutacji w genie *TAZ* [2, 3, 5, 11]. Leczenie zespołu Bartha jest leczeniem objawowym. Należy przeciwdziałać ewentualnym zakażeniom, a w razie wystąpienia infekcji intensywnie leczyć. W przypadku znacznej neutropenii stosuje się czynnik wzrostu granulocytów (G-CSF). Objawy niewydolności krążenia leczy się zgodnie z obowiązującymi standardami [3, 5]. Niekiedy dziecko wymaga wspomagania żywienia specjalnymi mieszankami czy sondą nosowo-żołądkową. Należy pamiętać także o stymulacji rozwoju psychoruchowego.

#### OPIS PRZYPADKU

Chłopiec, którego historię przedstawiamy jest trzecim dzieckiem zdrowych, młodych, niespokrewnionych ze sobą rodziców. Najstarsza, obecnie 11-letnia dziewczynka jest zdrowa (bez objawów choroby układu krążenia), prawidłowo rozwijająca się. W maju 2013 roku urodził się chłopiec (CII, PII, SN, 38. tydz. ciąży, masa ur. 3300 g, Apgar 9 pkt), u którego w 2. dobie życia obserwowano zaburzenia adaptacyjne krążeniowo-oddechowe („pomrukiwanie”, spadki saturacji). Wykonane badania laboratoryjne, w tym parametry stanu zapalnego były w normie. Badanie echokardiograficzne, poza obecnością struny ścięgnistej w świetle lewej komory, nie wykazało nieprawidłowości. W wieku 4,5 miesiąca chłopiec hospitalizowany był z powodu zwiększonej potliwości przy karmieniu, niechęci do jedzenia, obrzęków stóp, dłoni. Wówczas w badaniu przedmiotowym poza obrzękami obwodowymi stwierdzono błądność powłok skórnych, szmer skurczowy wzdłuż lewego brzegu mostka i nad koniuszkiem serca, wątroba wyczuwalna 2 cm pod łukiem żebrowym. W badaniach laboratoryjnych: sat. O<sub>2</sub> – 76%, podwyższony poziom transaminaz, narastający poziom CPK, troponiny. Wykonano RTG klatki piersiowej, które wykazało powiększoną sylwetkę serca. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono znacznie powiększony lewy przedsionek i lewą komorę z upośledzeniem kurczliwości, niedomykalność zastawki dwudzielnej II stopnia. Z podejrzeniem kardiomiopatii rozstrzeniowej/zapalenia mięśnia sercowego przekazany został do Szpitala Wojewódzkiego w Rzeszowie. Konsultujący kardiolog potwierdził kardiomiopatię rozstrzeniową (bez wady strukturalnej) ze słabo kurczącą się lewą komorą o zaokrąglonych kształtach (EF – 20%) z uwydatnionym wsierdciem. Ze względu

na krótki wywiad i prawidłowe badanie echokardiograficzne w okresie noworodkowym jako najbardziej prawdopodobną przyczynę niewydolności serca brano pod uwagę zapalenie mięśnia sercowego (w leczeniu zastosowano preparaty immunoglobulin). Z uwagi na narastanie objawów niewydolności krążenia (troponina T – 128,6 pg/ml, NT proBNP > 35 000 pg/ml), przekazano dziecko do Kliniki Kardiologii Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrze. W kolejnych dniach obserwowano narastanie objawów niewydolności serca (trudności w karmieniu, duszność, tachykardię), neutropenię – 1230/ul. W dniu 06.10.2013 roku wystąpiło pogorszenie stanu ogólnego, nagle zatrzymanie krążenia, chłopiec był skutecznie resuscytuowany. Po 2 dniach nastąpił zgon dziecka w przebiegu rozkojarzenia elektryczno-mechanicznego. W badaniu sekcyjnym stwierdzono: kardiomiopatię ze skrajnym powiększeniem serca, rozstrzeń obukomorową serca, obecność sinusoidów i fibroelastozy komory lewej, uszkodzenie kory nerek, ciężkie uszkodzenie wątroby ze stłuszczeniem, uogólnione obrzęki, w tym obrzęk śródmiąższowy płuc.

W lutym 2015 roku urodził się drugi chłopiec (CIII, PIII, SN, 39. tydz. ciąży, masa ur. 3320 g, Apgar 6/8/8 pkt, zielone wody płodowe). W badaniach po porodzie stwierdzono: sat. O<sub>2</sub> – 90–94%, małopłytkowość – 164 000–153 000/ul, hipoglikemię: 41–59 mg/dl. Z uwagi na obciążający wywiad rodzinny w 2. dobie życia wykonano: zdjęcie RTG klatki piersiowej – uwidoczniło serce kształtem zbliżone do kulistego oraz badanie echokardiograficzne – stwierdzono cechy kardiomiopatii z niescaleniem mięśnia lewej komory, z podejrzeniem guza w IVS, EF – 74%. W 5. dobie chłopiec został przekazany do Kliniki Kardiologii Dziecięcej Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrze. Przy przyjęciu w stanie ogólnym dobrym, wydolny oddechowemu, w badaniu fizykalnym wątroba wystająca ok. 2 cm spod łuku żebrowego. W badaniach laboratoryjnych: podwyższone stężenie NT-proBNP – 14 421 pg/ml, troponiny – 0,109 ng/ml, CK-MB – 13,99 ng/ml, obniżona bezwzględna liczba neutrofilii – 1780/ul. W badaniu RTG klatki piersiowej – zwiększony wskaźnik sercowo-płucny – 0,63. W badaniu echokardiograficznym stwierdzono znacznie pogrubiałe wsierdzie prawej i lewej komory z cechami niescalenia, obniżoną kurczliwość lewej komory (EF Simps. – 42%) oraz zaburzenia relaksacji lewej komory (ryc. 1). Wysłunięto podejrzenie zespołu Bartha – oznaczono profil kwasów organicznych w moczu metodą GC/MS – wynik prawidłowy. Do leczenia włączono leki krążeniowe (Carvedilol, Captopril, Verospiron) – uzyskano niewielki wzrost frakcji wyrzutowej (EF – 50%), obniżenie stężenia NT-proBNP. W wieku 5 miesięcy z podejrzeniem choroby metabolicznej chłopiec hospitalizowany był w Klinice Neurologii Dziecięcej w Rzeszowie. W badaniu przedmiotowym stwierdzono: plamę odbarwieniową okolicy lewego obojczyka, plamę *café au lait* okolicy łopatki prawej, przebarwienie skóry okolicy pośladkowej, opóźnienie wzrastania [masa ciała: 4,7 kg (< 3 c); wysokość ciała: 63 cm (3–15 c); M/W: (< 3 c); obwód głowy: 41 cm (< 3 c)]. W badaniu neurologicznym stwierdzono: dysmorfie twarzy – wydatne guzy czołowe, głęboko osadzone gałki oczne (ryc. 2), ciemię przednie 0,5 x 0,5 cm w poziomie



**Ryc. 1.** Badanie echokardiograficzne – obraz niescalenia mięśnia komory lewej u 5-miesięcznego chłopca z zespołem Bartha *Echocardiography – image of the left ventricular non-compaction in 5-month-old boy with Barth syndrome*



**Ryc. 2.** Dysmorfie twarzy u 5-miesięcznego dziecka z zespołem Bartha *Facial dysmorphism in 5-month-old child with BTSS*

kości czaszki, wodzi wzrokiem w pełnym zakresie, uśmiecha się, mimika twarzy symetryczna, uogólniona wiotkość (nie stabilizuje głowy w próbie trakcyjnej, podpór niski), odruchy głębokie obecne, ślad odruchu Moro. W badaniach laboratoryjnych z odchylen od normy stwierdzono podwyższone wartości mocznika i kreatyniny, troponiny, CK-MB, NT-proBNP i TSH, hiponatremię, niedokrwistość normocytarną. Wykonano ponownie badanie profilu kwasów organicznych w moczu met. GCMS, w którym stwierdzono podwyższoną acydurię 3-metyloglutakonową. Pobrano materiał na badanie genetyczne w kierunku zespołu Bartha – wykryto mutację w genie *TAZ* (c.226 C > T). Oznaczono aktywność enzymów lizosomalnych – bez nieprawidłowości. W pierwszych dobach pobytu u chłopca występowały objawy nieżytu żołądkowo-jelitowego (ulewania, wymioty, stolce ze śluzem). W posiewie kału wyhodowano *E. coli*, dodatni był także test na obecność adenowirusów. Ze względu na słaby przyrost masy ciała podczas prób karmienia piersią a następnie mieszankami mlecznymi dziecko było konsultowane przez gastrologa oraz lekarza do spraw żywienia. Wprowadzono żywienie mieszkanką wysokokaloryczną przez sondę nosowo-żołądkową (uzyskano przyrost masy ciała o 400 g). W trakcie pobytu chłopiec był kilkakrotnie konsultowany przez kardiologa – w badaniu echokardiograficznym obraz serca stabilny, wydolny krążeniowo, utrzymano dotychczasowe leczenie. Dziecko przekazano do Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych I-P CZD w Warszawie celem dalszej diagnostyki, kwalifikacji do ewentualnego założenia gastrostomii odżywczej. Wykonano pasaż przewodu pokarmowego, który był prawidłowy. Podcięto wędzidełko języka, co poprawiło warunki anatomiczne karmienia drogą doustną. Oznaczono stężenie aminokwasów w osoczu (nieco podwyższone stężenie treoniny). Z uwagi na niedokrwistość przetoczono KKCz. Zmodyfikowano leczenie żywieniowe (włączono dziecko do Programu Domowego Żywienia Enteralnego). Chłopiec przybrał na

wadze ok. 430 g, odstąpiono od założenia gastrostomii odżywczej. Niestety, w kolejnych tygodniach pojawiły się problemy z karmieniem, z uwagi na niedostateczne przyrosty masy ciała w trakcie pobytu w I-P CZD założono gastrostomię odżywczą.

## WNIOSKI

1. W przypadku dziecka z uogólnioną wiotkością, opóźnieniem rozwoju psychoruchowego i zahamowaniem tempa wzrostu, z nawracającymi infekcjami niekiedy o ciężkim przebiegu, współistniejącą kardiomiopatią w diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę zespół Bartha.
2. Kardiomiopatia jest ważnym objawem w diagnostyce wrodzonych wad metabolizmu. Jej stwierdzenie skłania do poszukiwania objawów ze strony innych narządów i układów.
3. Przesiewowe badanie metaboliczne moczu (skrining selektywny moczu met. GC/MS) należy wykonać u każdego dziecka z kardiomiopatią w celu wykrycia acydurii 3-metyloglutakonowej (MGCA) naprowadzającej na rozpoznanie zespołu Bartha. W razie prawidłowego wyniku profilu kwasów organicznych w moczu i podejrzeniu BTHS skrining selektywny moczu należy wykonać nawet kilkakrotnie.
4. Wczesne, trafne rozpoznanie zespołu Bartha pozwala na optymalizację postępowania (profilaktyka i leczenie infekcji, leczenie kardiologiczne, żywieniowe – mieszanki wysoko kaloryczne, gastrostomia odżywcza, rehabilitacja), co daje szansę na wydłużenie czasu i komfortu życia. Ponadto umożliwia udzielenie właściwej porady genetycznej i przeprowadzenie diagnostyki prenatalnej.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Barth P. G., Scholte H. R., Berden J. A., et al.: An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle and neutrophil leucocytes. *J Neurol Sci* 1983; 62: 327–355.
- [2] Barth P. G., Valianpour F., Bowen V. M., et al.: X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome): An update. *Am J Med Genet* 2004; 126A: 349–354.
- [3] Clarke S., Bowron A., Gonzales I., et al.: Barth Syndrom. Address: <http://www.ojrd.com/content/8/1/23>.
- [4] Zschocke J., Hoffmann G.: *Vadem Metab Milupa GmbH&Co. KG, Germany* 2004; 74.
- [5] Werner B., Trubicka J., Pronicka E.: Aspekty kliniczne i diagnostyczne zespołu Bartha (kardiomiopatia sprzężona z chromosomem X). *Kardiologia Polska* 2011; 69, 11: 1177–1180.
- [6] Steward C. G., Newbury-Ecob R. A., Hastings R., et al.: Barth syndrome: an X-linked cause of fetal cardiomyopathy and stillbirth. *Prenat Diagn* 2010; 30: 979–976.
- [7] Kelley R. I., Cheatham J. P., Clark B. J., et al.: X-linked dilated cardiomyopathy with neutropenia, growth retardation, and 3-methylglutaconic aciduria. *J Pediatr* 1991; 119: 738–747.
- [8] Bione S., D'Adamo P., Maestrini E., et al.: A novel X-linked gene, G4.5, is responsible for Barth syndrome. *Nat Genet* 1996; 12: 385–389.
- [9] Cantlay A. M., Shokrollahi K., Allen J. T., et al.: Genetic analysis of the G4.5 gene in families with suspected Barth syndrome. *J Pediatr* 1999; 135: 311–315.
- [10] McKenzie M., Lazarou M., Thorburn D. R., et al.: Mitochondrial respiratory chain supercomplexes are destabilized in Barth syndrome patients. *J Mol Biol* 2006; 361: 462–469.
- [11] Houtkooper R. H., Rodenburg R. J., Thiels C., et al.: Cardiolipin and monolysocardiolipin analysis in fibroblasts, lymphocytes, and tissues using high-performance liquid chromatography–mass spectrometry as a diagnostic test for Barth syndrome. *Anal Biochem* 2009; 287: 230–237.

## Correspondence:

Joanna Pelc, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie, Klinika Neurologii Dziecięcej, ul. Lwowska 60, 35-301 Rzeszów, e-mail: joanna-pelc@o2.pl