

Atypická příčina bolestí břicha

MUDr. Jitka Řehořová, MUDr. Jakub Ševčík, MUDr. Miluše Hertlová,
MUDr. Soňa Štěpánková, MUDr. Lenka Malásková

Dialyzační a nefrologické oddělení, Interní hepatogastroenterologická klinika FN a LF MU, Brno

Tuberózní skleróza (TS) je dědičné onemocnění s multiorgánovým postižením. Postižení ledvin u TS je časté. Ledvinné angiomyolipomy jsou benigní léze a obvykle nevyžadují léčbu. U tuberózní sklerózy je specifickým problémem riziko krvácení do ledvin, příznaky podmíněné tlakem nádoru a maligní degenerace. V případě karcinomů ledvin či jiných komplikací je vhodné upřednostňovat výkony šetřící ledviny. Prezentovaná kazuistika popisuje případ pacientky s diagnózou tuberózní sklerózy a úskalí diagnostiky komplikací, od které se odvíjí terapie a péče pacientů s tímto vzácným onemocněním.

Klíčová slova: tuberózní skleróza, angiomyolipomy, krvácení, karcinom ledvin.

Cause of atypical abdominal pain

Tuberous sclerosis (TS) is a hereditary disease with multiorgan involvement. Infliction of kidney is during this disease frequent. Renal angiomyolipoms are benign lesions usually without need of therapy. In progress of tuberous sclerosis are typical problems like bleeding in kidney, symptoms caused by pressure of tumor or malignant degeneration. In case of renal cell carcinomas or any other complications is appropriate to prefer kidney-sparing performance. Here presented case report is description of diagnostic difficulties, resulting therapy and care of patients suffering from tuberous sclerosis

Key words: tuberous sclerosis, angiomyolipoms, bleeding, renal cancer.

Interní Med. 2011; 13(6): 272–274

Úvod

Tuberózní skleróza je autosomálně dominantní dědičné onemocnění s multiorgánovým postižením vyznačujícím se přítomností tumorózních útvarů charakteru hamartomů (1).

Frekvence výskytu tuberózní sklerózy v populaci se pohybuje mezi 1:10 000–1:150 000 (2).

Postiženými cílovými orgány jsou orgány pocházející z nervové lišty. Nejčastěji jde o postižení kůže, centrálního nervového systému, ledvin a srdce. Hlavními představiteli hamartomů u tuberózní sklerózy jsou angiomyolipomy a angiomyolipomy (3).

Až 96 % pacientů s tuberózní sklerózou má epileptické paroxysmy, 60 % mentální retardaci, 49 % kalcifikace v CNS, 50 % hamartomy sítnice a u 49 % pacientů se do 3. roku věku objeví adenoma sebaceum. V ledvinách jsou bilaterální změny charakteru polycystózy, v 80 % případů je možné zjistit hamartomy (jde o benigní nádory z abnormálně diferencované tkáně) (2). Angiomyolipomy jsou mnohočetné, po 5. roce věku jejich počet a velikost na ledvinách stoupá (3).

Spontánní mutace genů se vyskytují s vysokou frekvencí a zodpovídají přibližně za 70 % případů tuberózní sklerózy. Nemoc je podmíněna mutací dvou genů: jednak mutací genu TSC1 v oblasti chromozomu 9q34.3 v blízkosti onkogenu ABL (genový produkt hamartin), dále mutací genu pro tuberózní sklerózu (TSC2), který je lokalizován v oblasti

16p13 v blízkosti genu pro PKD1 (51) (genový produkt tuberin) (3).

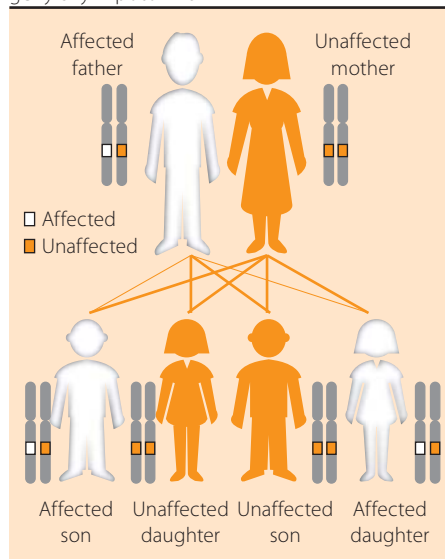
Hamartin a tuberin patří mezi supresory tumorů. Předpokládá se, že mutace genu TSC1, resp. TSC2 způsobí strukturální změnu hamartinu, resp. tuberinu. Ty přestanou plnit úlohu supresorů tumorů a dají tak „volný“ průběh nádorové proliferaci v hamartomech (2).

Ke stanovení diagnózy tuberózní sklerózy mají zásadní význam zobrazovací metody a klinické vyšetření. V České republice je dostupná i molekulárně genetická diagnostika TS. Odhalování kauzálních mutací je vzhledem

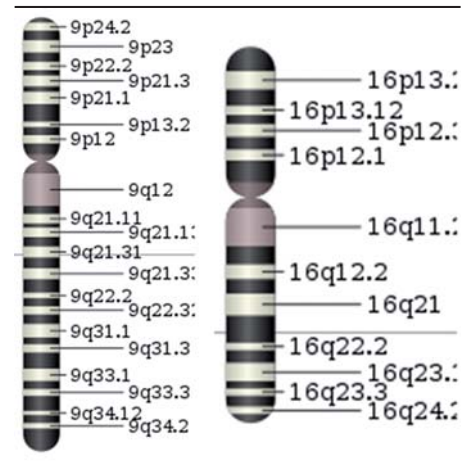
k jejich náhodné distribuci velmi náročné (4). DNA analýza je doplňková metoda, má ale jako vyšetřovací metoda u TS zásadní význam při plánování rodičovství v rodinách s výskytem TS (5). Je možná i prenatální diagnostika vzorku fetální DNA, zvláště u známé mutace v rodině s TS (4).

Ke stanovení cyst, angiomyolipomů je přínosné vyšetření ultrasonograficky a CT. Diagnostický algoritmus zobrazovacích metod obsahuje na prvním místě využití ultrazvuku (pro jeho senzitivitu, dostupnost, cenu, neinvazivnost) (6). Power-dopplerovská ultrasonografie (PDUS) s barevným mapováním zlepšila posuzování vaskularity renálních expanzí (6). CT vyšetření je zlatým standardem (6). U nejasných

Obrázek 1. Jak rodiče předávají dominantní geny svým potomkům



Obrázek 2. Chromozom 9 a chromozom 16



nálezů expanzí je vhodné provedení magnetické rezonance (MR) (6). Někdy je obtížné odlišit karcinom od angiomyolipomu a diagnózu je nutné stanovit biopticky (3). Obtížné může být i odlišení cyst v ledvinách u tuberózní sklerózy od cyst v rámci polycystické choroby ledvin. U tuberózní sklerózy, na rozdíl od polycystické choroby, jsou cysty v játrech vzácné (3). Dále je důležité neurologické vyšetření, včetně EEG, MR mozku (výskyt subependymálních hamartomů a kortikálních tuberkulí), kožní vyšetření (hypomelanotické skvrny, obličejové angiofibromy, plastické světlé névy, pendulující fibromy, fibromy nehtových lůžek), oční vyšetření, EKG (otázka arytmií u rabdomyomů), echokardiografie, u žen s dechovými obtížemi CT hrudníku (k vyloučení lymfangiomyomatózy) (3).

Je nutné se zmínit, že existují 2 varianty renálního angiomyolipomu. Jedna je spojena s tuberózní sklerózou či některou jinou fakomatózou. Druhou variantu představuje solitární angiomyolipom s ženskou predominancí s maximem výskytu v 5. a 6. deceniu (6).

Klinický případ

Autoři popisují klinický případ 28leté ženy dispenzarizované v nefrologické ambulanci s diagnózou tuberózní sklerózy. Poprvé se dostavila do nefrologické ambulance v roce 2000 (ve věku 18 let), kam byla odeslána z chirurgické kliniky. Na chirurgickou ambulanci se dostavila akutně v roce 2000 pro bolesti břicha. Při odběru anamnézy se zjistilo, že od 7. měsíce věku je sledována na kožním oddělení pro angiofibromy obličeje a na neurologii pro epileptiformní záchvaty.

U pacientky je současně přítomno snížení intelektu a projevy autismu. Záchvatovitě onemocnění je u pacientky od jara 1994 na zavedené terapii klinicky kompenzováno. Zobrazovacími technikami byly zjištěny hamartozní změněné ledviny. Příčinou bolesti byla spontánní ruptura patologicky změněné pravé ledviny. Teprve tento akutní stav odhalil souvislost mezi postižením kůže, CNS a ledvin v rámci tuberózní sklerózy. Následně byla provedena pravostranná nefrektomie a zavedena nefrologická dispenzarizace. Tehdy byly nálezy v moči negativní, funkce levé ledviny i proteinurie v normě, biochemické parametry a TK rovněž.

Postupně narůstala patologická přeměna solitární levé ledviny – nejprve hodnotitelná ultrazvukovým vyšetřením, od roku 2004 již nutné provádění CT. Pacientka v doprovodu matky docházela na pravidelné kontroly do nefrologické poradny. Nálezy v moči byly negativní, funkce

levé solitární ledviny i proteinurie byly v normě, biochemické parametry a TK rovněž. Levá ledvina byla objemná, angiomyolipomatózně difúzně přestavěná.

U pacientky dochází od operace postupně k zvětšování objemu břicha.

V dubnu 2008 se dostavila akutně do naší nefrologické ambulance pro bolesti břicha. Pacientka je mentálně postižená, nesvéprávná, s projevy autismu. I z tohoto důvodu byla ztížená spolupráce a vyšetřování pacientky. Matka referovala, že až do večera byla pacientka bez obtíží. Okolo 23. hodiny se probudila pro bolesti břicha, byla neklidná. Ráno 1× zvracela, nechtěla jíst, jen pila čaj. Při vyšetření na ambulanci měla TK 145/80, tachykardii 110/min., TT: 37,5 °C. Břicho výrazně nad niveau, v levé polovině břicha hmatná velká rezistence, která v podstatě vyplňovala levou polovinu břicha, palpačně lehce citlivá, peristaltika obleněná. V laboratoři bylo CRP (C-reaktivní protein) 109 mg/l, v močovém sedimentu mikroerytrocyturie 11–50/μl, hemoglobin 95,3 g/l, leukocytóza $13,7 \times 10^9/l$, urea v séru 7,7 mmol/l, kreatinin v séru 81 μmol/l. Bylo akutně provedeno ultrasonografické vyšetření břicha se závěrem: v celé polovině břicha hyperechogenní struktura s nevýraznými okrsky anechogenit, monoledvina nedetekovatelná.

Pacientka byla akutně hospitalizována na interním oddělení a bylo doplněno akutní CT břicha.

Na CT břicha byla levá ledvina objemně zvětšena, rozměry činily 23×12 cm a podélně až 30 cm, solitární ledvina cysticky změněna s okrsky sytící se tkáně, dutý systém identifikovatelný jen ve vylučovací fázi.

Druhý den hospitalizace pacientka udávala zhoršující se bolesti levé poloviny břicha, byla neklidná, zvracela. Laboratorně došlo k výraznému poklesu hemoglobinu – kontrolní hemoglobin je 76 g/l, narůstalo CRP na 247 mg/l, v močovém sedimentu významná

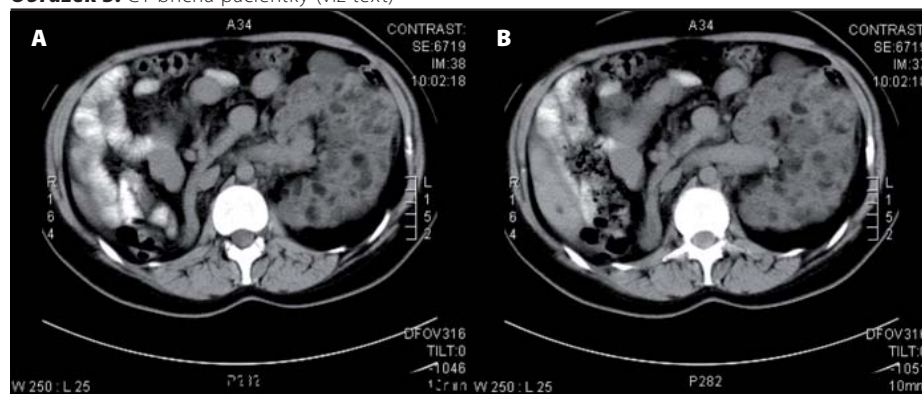
erytrocyturie. Proto bylo indikováno provedení kontrolního CT břicha. Na CT se zjistilo masivní krvácení do solitární levé ledviny a perirenálně. Krvácení bylo spojeno s výrazným poklesem v KO a nutností opakovaného podávání erymas. Pacientka byla zajištěna i kombinovanou antibiotickou terapií, pravidelně podávána hemostatika – etamsylatum intravenózně a mražená plazma. Po podání erymas se pacientka oběhově kompenzovala.

Před týmem nefrologů a urologů byla zásadní otázka: nefrektomie solitární krvácející ledviny? Opakovaně se konzultoval intervenční radiolog – zvažovala se i možnost provedení angiografie s případnou embolizací. Na misce vah byla i otázka, zda bude pacientka zvládat v případě nefrektomie solitární levé ledviny pravidelné dialyzační procedury za přítomnosti pečovatelky – vzhledem k intelektu a autismu. Matka pacientky byla podrobně informována o závažnosti klinického stavu a o nutnosti event. operační revize i s možností provedení nefrektomie solitární ledviny z vitální indikace. Byla podrobně seznámena s tím, že pokud by se provedla nefrektomie, bylo by nutné pacientku zařadit do pravidelného dialyzačního programu 3× týdně a musela by dodržovat restriktci tekutin do cca 800 ml/den. Dále by bylo nutné vyřešit i cévní přístup pro pravidelnou hemodialýzu. V úvodu by se pravidelná hemodialýza prováděla via CVK (= centrální venózní katétr) a s tím by byla samozřejmě spojena kanylace CVK.

Klinický stav pacientky se stabilizoval, KO dále neklesal. Při kontrolním vyšetření CT břicha byl ve srovnání s minulým vyšetřením stacionární stav, bez progresu v CT obraze. Došlo k poklesu CRP. Tento závažný klinický stav se nakonec zvládnul konzervativně. I nadále zůstala funkce solitární levé ledviny v normě. Pacientka byla předána do ambulantní péče.

Dochází na pravidelné kontroly do nefrologické poradny. V medikaci jsou u pacientky

Obrázek 3. CT břicha pacientky (viz text)



Obrázek 5. Tuberózní skleróza (adenoma sebaceum Pringle): žlutočervenohnědé splývající papuly až noduly s maximem v nazolabiálních rýhách



Obrázek 6. První ilustrace z Rayersova atlasu o kožních chorobách (1835)



antiepileptika a železo. Kontrolní CT břicha bez známek čerstvého zakrvácení, kontrolní vyšetření v roce 2009 (viz snímky), 2010 – objemná, angiomyolipomatózně difuzně přestavěná levá ledvina zasahující až ke vstupu do malé pánve a komprimující a přetlačující střevní struktury kontralaterálně – stav bez výraznější dynamiky. Subjektivně pacientka bez obtíží, udává zvětšující se objem břicha (při posledním vyšetření v nefrologické ambulanci obvod břicha 111 cm v oblasti pupku, šlo o nárůst +3 cm za poslední půl rok). Nadále provádíme pravidelné kontroly echo srdce a CT břicha 1× ročně. Poslední kardiologické vyšetření v roce 2010 bylo s nálezem prakticky normálních parametrů srdeční funkce, dle echokardiologického vyšetření nález 2,2 cm útvaru v hrotě pravé komory – susp. myom.

Funkční vyšetření ledvin nadále v normě, pacientka normotenzní.

Závěr

U tuberózní sklerózy neexistuje kauzální terapie. Je důležitá přesná diferenciální diagnostika těchto vzácných dědičných chorob z důvodu vysokého procentuálního rizika komplikací (postižení myokardu – rabdomyomy, arytmie u rabdomyomů, možnost spontánních ruptur, krvácení, možnost maligního zvratu, vyšší frekvence výskytu karcinomů...). Vzhledem k vysokému procentu komplikací je vhodné pravidelné provádění kontrolních ultrasonografických vyšetření či CT. U cystické choroby v rámci TS je základem léčby dobrá kompenzace hypertenze. Je vhodné indikovat a upřednostňovat výkony šetřící ledviny.

U komplikací spojených s krvácením využití možností intervenční radiologie – provedení angiografie a event. transkatetrizační arteriální embolizace krvácejících angiomyolipomů. Nyní i díky zlepšující se zdravotní péči a sociální sféře se s těmito onemocněními budeme setkávat častěji i v ambulancích pro dospělé. V péči o tyto pacienty je nutný multidisciplinární přístup.

Kazuistika potvrzuje zlaté pravidlo medicíny, že anamnéza je polovina diagnózy.

Snímková dokumentace pacientky použita se svolením radiologického oddělení Nemocnice Znojmo.

Literatura

1. Teplan V, a kol. Praktická nefrologie. Grada Publishing, Praha 2006, 304.
2. Dzúrik R, a kol. Nefrológia. Herba spol. s r.o., Bratislava 2004: 445.
3. Merta M, Reiterová J, a kol. Dědičná onemocnění ledvin. Triton, Praha 2004: 85–88.
4. Vrtěl R, Vodička R, Šantavá A, a kol. Prenatální diagnostika tuberózní sklerózy založená na znalosti kauzální mutace. Časopis lékařů českých 2006; 145(2): 130–132.
5. Gurčík L, Tomášová A, Benc O, a kol. Tuberózní skleróza z pohledu neurologa. Neurol. praxi 2008: 3.
6. Vít V, Pacík D, Čermák A, Nebeský T. Je CT-vyšetření dostatečně spolehlivé při hodnocení neoplazmatických procesů ledvin? Česká urologie 2004; (3): 17–20.

Článek přijat redakcí: 31. 3. 2011

Článek přijat k publikaci: 16. 5. 2011

MUDr. Jitka Řehořová

Dialyzační a nefrologické oddělení
Interní hepatogastroenterologická klinika FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
jrehorova@fnbrno.cz