BERDONO SINDROMO (DIDELĖS ŠLAPIMO PŪSLĖS – MAŽOS GAUBTINĖS ŽARNOS – SUMAŽĖJUSIOS ŽARNŲ PERISTALTIKOS SINDROMO) KLINIKINIS ATVEJIS

Agnė Čibirkaitė¹, Paulina Tekoriūtė¹, Evelina Bučionytė¹, Rūta Rokaitė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija, Vaikų ligų klinika

Raktažodžiai: didelės šlapimo pūslės – mažos gaubtinės žarnos – sumažėjusios žarnų peristaltikos sindromas, Berdono sindromas, vidurių užkietėjimas, dinaminis žarnyno nepraeinamumas.

Santrauka

Berdono sindromas arba didelės šlapimo pūslės – mažos gaubtinės žarnos – sumažėjusios žarnų peristaltikos sindromas (angl. megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS)) yra labai retas, įgimtas ir gyvybei pavojingas sindromas, kurio tikslus paplitimas nėra žinomas. Šiame straipsnyje pristatomas Berdono sindromo klinikinis atvejis. Šio sindromo metu pasireiškia pasikartojantys dinaminio žarnyno nepraeinamumo simptomai bei šlapimo pūslės tonuso sutrikimai, sukeliantys šlapimo susilaikymą, nesant jokios distalinės obstrukcijos, kliudančios nutekėti šlapimui. Mūsų aprašomam pacientui šis sindromas buvo patvirtintas molekuliniiais genetinėmis metodais Japonijos Keio universitete, nustatius *de novo* atsiradusį ACTG2 geno c.769C>T, pArg257Cys heterozigotinį patogeninį variantą. Berdono sindromas gydomas tik simptomiškai – taikoma parenterinė mityba bei didelės šlapimo pūslės kateterizavimas.

Išvadas

Didelės šlapimo pūslės – mažos gaubtinės žarnos – sumažėjusios žarnų peristaltikos sindromas, dar žinomas kaip Berdono sindromas, yra labai retas, įgimtas sutrikimas, apibūdinamas funkcinė šlapimo sistemos organų bei virškinamojo kanalo pseudoobstrukcija [1]. Pirmą kartą šią būklę 1976 metais aprašė V. Berdonas su kolegomis. Mokslinėje literatūroje per 42 metus (1976-2018 m.) buvo aprašyta tik 450 pacientų, kuriems diagnozuotas šis sindromas [2]. Berdono sindromas daro didelę neigiamą įtaką gyvenimo kokybei, kadangi pacientams dažnai prireikia visą gyvenimą

taikyti parenterinį maitinimą bei nuolatinės, protarpinės šlapimo pūslės kateterizacijas [3]. Chirurginės intervencijos ir bandymai pagerinti šlapimo ir virškinimo sistemos organų funkciją dažniausiai būna nesėkmingi, todėl šis sutrikimas būna mirtinas [6]. Pacientai dažniausiai miršta pasireiškus ryškiam virškinimo ir šlapimo sistemos organų nepakankumui, progresuojant malabsorbcijos sindromui, nusilpus imunitetui ir prisidėjus infekcinei ligai su sepsiu. Šio sindromo atveju vienintelė viltis galėtų būti dauginė organų transplantacija [4, 5].

Darbo tikslas – supažindinti įvairių specialybių gydytojus su itin retai pasitaikančio Berdono sindromo klinikiniu atveju.

Klinikinis atvejis

Prenataliniu laikotarpiu, nuo 30 nėštumo savaitės, vaisiui buvo stebėta didelė šlapimo pūslė (1 pav.). Berniukas gimė 39 sav. gestacinio amžiaus, 3648 g svorio, 53 cm ūgio, 35 cm galvutės bei 33 cm krūtinės apimties. Po gimimo pagal Apgar skalę įvertintas 7-7 balais. 24 val. amžiaus naujagimiui buvo atlikta apžvalginė pilvo organų rentgenograma (2 pav.), pilvo organų kompiuterinės tomografijos tyrimas, kuriame buvo matomas dešinėje pilvo pusėje, nuo pat apatinio kepenų krašto iki dubens šlapimo pūslės projekcijos 10,5 x 7,8 x 6,4 cm dydžio cistinis darinys (18 ml tūrio, su 0,2 cm storio sienele), ne visai skaidriu, tačiau homogenišku turiniu. Įvedus šlapimo pūslės kateterį, cistinis darinys išnyko, todėl buvo nuspręsta, kad tai yra prisipildžiusi šlapimo pūslė. Atlikus cistogramą ir cistoskopiją, nustatyta įgimta, didelė šlapimo pūslė (*megacystis congenita*).

Vaikui augant, dažnai kartojosi šlapimo takų infekcijos: 5 mėn. – cistito, 6 mėn. bei 1 m. amžiaus – ūminio pielonefrito epizodai. Nuo 1,5 metų berniukui pradėta pastoviai kateterizuoti šlapimo pūslę, atsiradus šlapimo susilaikymui. Nuolat kateterizuojant šlapimo pūslę bei taikant profilaktinį gydymą nitrofurantoinu, šlapimo takų infekcijos kartojosi retai.

Nuo pat gimimo pacientas tuštinosi retai, kietokomis išmatomis, todėl pastoviai vartojo vidurių laisvinamuosius preparatus. 8 mėn. amžiaus pacientui atlikus ultragarsinę irigoskopiją bei retrogradinį rentgenokонтastinį žarnyno tyrimą, nustatyta, kad lėtinio vidurių užkietėjimo priežastis yra storosios žarnos funkciniai sutrikimai.

Pirmą kartą dinaminio žarnyno nepraeinamumo klinika (neramumas, vėmimas, išpūstas pilvas, dujų bei išmatų susilaikymas) išryškėjo 10 mėnesių amžiaus. Toliau kartojosi žarnyno nepraeinamumo epizodai, nesant mechaninės priežasties: 1 metų ir 9 mėn. (taikytas konservatyvus gydymas klizmomis) bei 2 metų ir 3 mėn. amžiaus, kai atlikus apžvalginę pilvo rentgenogramą, buvo stebėtos labai išpūstos žarnų kilpos (3 pav.). Įtarus žarnų apsisukimą, buvo atlikta skubi laparotomija, tačiau mechaninė žarnyno nepraeinamumo priežastis nepasitvirtino.

Po 2 savaičių vėl išryškėjus žarnų nepraeinamumo klinikai, atlikta pakartotinė laparotomija, kurios metu rastos tamprios tarpžarinės sąaugos, tarp kurių įlindusi ir užsisu-

kusi plonosios žarnos kilpa. Sąaugos buvo atidalintos, žarnos kilpa atsukta be nekrozės požymių. Operacijos metu suformuota kolostoma bei paimtos biopsijos iš storosios žarnos. Pathistologiniame biopsinių preparatų tyrime rasta storosios žarnos nervinių pluoštų hiperplazija ir hipertrofija, morfolginis vaizdas būdingas intestinaliniam ganglioneuromatozės difuziniam tipui. Pacientui, stebint mitybos nepakankamumą (svoris <3 procentilio), vietoj įprastinio maisto rekomenduojama maitintis geriamaisiais specialiosios medicininės paskirties maisto produktais, skirtais tokio amžiaus vaikams, taip pat tęsti šlapimo pūslės kateterizacijas (3-4 kartus per

1 pav. Vaisiaus (30 nėštumo sav.) ultragarso tyrimas: didelė šlapimo pūslė

2 pav. Apžvalginė pilvo rentgenograma, 24 val. po gimimo

3 pav. Apžvalginė pilvo rentgenograma: išpūstos žarnų kilpos

dieną) bei klizmavimus per suformuotą kolostomą (2 kartus per dieną).

Praėjus kelioms savaitėms, 2,5 metų pacientas pakartotinai operuotas dėl įstrigusios kolostomos. Evaginavusios ir įstrigusios kolostomos nepavyko sėkmingai reponuoti ir susiaurinti kolostomos angos kisetine siūle, todėl buvo atlikta rekonstrukcinė žarnyno operacija – kairiosios pusės hemikolektomija, skersinės storosios žarnos dalies jungtis su tiesiąja žarna ir suformuota *Santuli* tipo ileostoma (4 pav.).

Pacientui sulaukus 3 metų, dėl ryškėjančios stazės skrandyje, ypač vakarais, buvo suformuota gastrostoma (stazinio turinio pašalinimui). Dėl ryškėjančio mitybos nepakankamumo skirtas parenterinis maitinimas nakties metu (12 val.) per centrinės venos kateterį *Broviac*, tęstas geriamųjų specialiosios medicininės paskirties maisto produktų vartojimas (5 pav.).

Skiriant specialiosios medicininės paskirties maisto produktus per burną bei parenterinį maitinimą nakties metu, pradėjo augti paciento svoris, išnyko mitybos nepakankamumas, nesikartojė žarnyno nepraeinamumo klinika, nors kas vakarą per gastrostomą buvo išleidžiama apie 200-300 ml skrandyje esančio turinio. Pacientas nesituštino, todėl 2 kartus per savaitę buvo atliekamos valomosios klizmos.

Sulaukus 5 metų, paciento būklė pablogėjo – pradėjo didėti stazė skrandyje, valomosiomis klizmomis nepavyko iš organizmo pašalinti išmatų sankaupų, atsisakė vartoti specialiosios paskirties maisto produktus, todėl buvo maitinamas tik parenteriniu būdu. Dėl didėjančios stazės skrandyje (viršutinės endoskopijos metu buvo matomas suspaustas skrandis, nepraeinama, spaudžiama iš išorės, dvylikapirštės žarna) atlikta dešinioji hemikolektomija ir plonosios žarnos klubinė dalis sujungta su tiesiąja žarna.

Stebėti dismorfiniai paciento bruožai: žemokai ausys, hipertelorizmas, abipusis epikantas, mažas apatinis žandikaulis, kojų II ir III pirštų sindaktilija, tačiau atliktame genetiniame tyrime jokių pakitimų nebuvo rasta. Tik berniukui sulaukus 4 metų, moksliniais tikslais atliktas egzomo tyrimas Japonijos Keio universitete nustatė *de novo* atsiradusį ACTG2 geno c.769C>T, pArg257Cys heterozigotinį patogeninį variantą, patvirtinantį didelės šlapimo pūslės – mažos gaubtinės žarnos – sumažėjusios žarnų peristaltikos sindromą (angl. megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS)) arba Berdono sindromą. Šiam sindromui nėra etiologinio gydymo, todėl pacientui skirtas simptominis gydymas, dalyvaujant daugiadisciplininei specialistų komandai. Pastaruoju metu berniukui skirtas pilnas parenterinis maitinimas bei šlapimo pūslės kateterizacijos. Taikant simptominį gydymą, paciento svoris bei ūgis didėja amžiaus normos ribose (6 pav.), žarnyno nepraeinamumo klinika nesikartoja, laboratoriniai tyrimai atitinka normas.

Diskusija

Berdono sindromas yra labai reta (tikslus paplitimas nėra žinomas), įgimta ir dažnai mirtimi pasibaigianti naujagimių dinaminio žarnyno nepraeinamumo priežastis [2]. Visai neseniai molekuliniiais genetiniais tyrimais nustatyti pagrindiniai genai, susiję su šiuo sindromu: ACTG2 (angl. actin gamma 2), MYH11 (angl. myosin heavy chain 11), LMOD1 (angl. leiomodin 1), MYLK (angl. myosin light chain (MLC) kinase) [1]. Nakamura H. su bendraautoriais, atlikę sisteminę literatūros apžvalgą (išanalizavo 1976-2018 metais išleistus straipsnius, kuriuose aprašyti šeiminio didelės šlapimo pūslės – mažos gaubtinės žarnos – sumažėjusios žarnų peristaltikos sindromo atvejai), pastebėjo tos pačios šeimos narių genetinį polinkį sindromui. Atrinkose 25 daugiavaikėse šeimose augo Berdono sindromu sergantys vaikai. Iš jų 22 šeimose buvo du sergantys vaikai, o 3 šeimos augino po 3 Berdono sindromu sergančius vaikus. Toks ligos pasikartojimas tarp palikuonių, esant sveikiems tėvams, leidžia įtarti, kad Berdono sindromas yra autosominiu recesyviniu būdu paveldimas sutrikimas [2]. Kitame tyrime, kuriame buvo nagrinėjami ACTG2 geno mutacijos sukelti lėtinės žarnyno pseudoobstrukcijos atvejai, pabrėžiama, kad Berdono sindromas, sukeltas ACTG2 geno mutacijos, paveldimas autosominiu dominantiniu būdu [4], tad reikia turėti omeny, kad šį sindromą gali sukelti įvairių genų mutacijos ir jis gali būti tiek pirmasis atvejis šeimoje (*de novo* mutacija, kurios tėvų genomuose nėra), paveldi-

4 pav. Išsipūtęs pilvas, ileostoma

5 pav. Pacientas 5 metų. Suformuota ileostoma, gastrostoma bei centrinės venos kateteris *Broviac*

mas autosominiu recesyviniu (ypač kai sveiki tėvai augina kelis sergančius vaikus) ar autosominiu dominantiniu būdu. Šiame klinikiniam atvejuje nagrinėjamam pacientui nustatytas autosominiu dominantiniu būdu paveldimas ACTG2 geno, koduojančio lygiųjų raumenų baltymą, heterozigotinis patogeninis variantas. Nei vienas iš paciento tėvų neserga, todėl mutacijos jie neturi ir šis patogenetinis geno variantas atsirado *de novo*.

Lygiojo raumens susitraukimas yra sudėtingų molekuliinių procesų, kurių metu vyksta plonų aktino ir storų miozino filamentų sąveika, rezultatas. Bet kurio baltymo netekimas daro neigiamą įtaką ląstelių fiziologijai ir sutrikdo raumens susitraukimą. Esant ACTG2 geno pokyčiui, sutrinka lygiųjų raumenų vystymasis. Šie raumenys sudaro žarnyno, šlapimo pūslės sienelę, todėl sutrinka šių organų peristaltika ir funkcija. Simptomus Berdono sindromo metu gali sukelti sutrikusi žarnyno nervinių mazgų ląstelių funkcija [7,8]. Nagrinėjamo atveju, pacientui nustatyta ACTG2 geno mutacija, o šio geno koduojamas baltymas svarbus normaliai aktino funkcijai. Šiam pacientui atliktame storosios žarnos

sienelės histologiniame tyrime nustatyta nervinių pluoštų hiperplazija ir hipertrofija, todėl virškinimo sistemos funkcija buvo nevisavertė tiek dėl inervacijos sutrikimų, tiek dėl lygiesiems raumenims svarbaus baltymo trūkumo.

Berdono sindromui būdingi nuolat pasikartojantys žarnyno obstrukcijos požymiai, nesant mechaninės nepraicinamumo priežasties. Kartu pasireiškia šlapimo pūslės tonuso sutrikimai, manifestuojantys šlapimo susilaikymu nesant jokios distalinės obstrukcijos, kuri kliudytų nutekėti šlapimui [8]. Nagrinėjamojo atveju pacientui dar naujagimystės laikotarpiu buvo padidėjusi pilvo apimtis, jis nesugebėjo savaime šlapintis ir tuštintis.

Berdono sindromo gydymas yra tik simptominis. Dažniausiai atliekamos chirurginės intervencijos, skiriami prokinetiniai medikamentai, antibiotikai (esant infekcijų), užtikrinama mityba [8]. Šiuo atveju taikomas simptominis gydymas, pacientas nuolat konsultuojamas įvairių specialybių gydytojų (urologo, gastroenterologo, dietologo, chirurgo), užtikrinama tinkama slauga – savalaikė šlapimo pūslės kateterizacija, infekcijų profilaktika, skirtas enterinis ir parenterinis maitinimas, vėliau tik parenterinis maitinimas ir kt. Pacientui pašalinta storoji žarna (likusi tik tiesioji žarna), suformuota ileostoma bei gastrostoma (stazinio turinio pašalinimui).

Berdono sindromo prognozė yra bloga. A. Milunsky su bendraautoriais, išanalizavę 111 pacientų, kuriems pasireiškė lėtinė žarnyno pseudoobstrukcija su ar be įgimtos didelės šlapimo pūslės, nustatė 49 (44,1 proc.) pacientams ACTG2 geno mutaciją. Tyrėjams pakartotinai (praėjus 15 ar daugiau metų) susisiekus su 7 pacientų, kuriems buvo nustatyta ACTG2 geno mutacija, šeimomis, išsiaiškinta, kad 6 pacientams prireikė nuolatinės, protarpinės šlapimo pūslės kateterizacijos, 4 reikėjo pilno parenterinio maitinimo, 3 buvo atlikta kolektomija bei suformuota gastrostoma ir ileostoma, o 3 buvo mirę (atitinkamai 6 mėn., 2 bei 11,5 metų). Vienai 38 metų pacientei buvo atlikta dauginė organų transplantacija (skrandžio, žarnyno, kepenų, kasos, tulžies pūslės ir blužnies) [4]. Mūsų pacientui atlikta kolektomija, suformuota ileostoma bei gastrostoma, taikomas parenterinis maitinimas, atliekamos nuolatinės, protarpinės šlapimo pūslės kateterizacijos. Po chirurginių intervencijų mūsų pacientui nesikartoja dinaminio žarnyno nepraicinamumo epizodai, pagerėjo bendroji būklė. Kartu taikant enterinę ir parenterinę maitinimą, o vėliau tik pilną parenterinę maitinimą, paciento psichomotorinis ir fizinis išsivystymas atitinka amžiaus normas, tačiau kartojasi šlapimo takų infekcijos. Vis dėlto, vaiko žarnyno funkcija negerėja, vienintelis potencialus ligos gydymas yra dauginė organų transplantacija, persodinant skrandį, žarnyną, kepenis, tulžies pūslę, kasą bei blužnį.

Berdono sindromas yra nepaprastai reta ir grėsminga

6 pav. Ūgio (1 rodiklė) bei svorio (2 rodiklė) didėjimas nuo gimimo iki 6 metų

būklė. Nors šis sindromas neturi etiologinio gydymo ir jo nustatymas nepakeičia daugiadisciplinės paciento priežiūros taktikos, jo diagnostika suteikia aiškumo tiek tėvams, tiek gydytojams, įgalina genetinį kitų šeimos narių konsultavimą dėl patologijos pasikartojimo palikuonims. Būtent todėl pasirinkome aprašyti šį nedažną, tačiau ryškiai gyvenimo kokybę bloginantį sindromą.

Išvados

1. Apie Berdono sindromą reikia pagalvoti, kai pacientas gimsta su įgimta didele šlapimo pūsle ir kartojasi žarnyno nepraeinamumo epizodai, nesant mechaninės priežasties.
2. Didelės šlapimo pūslės – mažos gaubtinės žarnos – sumažėjusios žarnų peristaltikos sindromas paveldimas tiek autosominiu recesyviniu, tiek autosominiu dominantiniu būdu ir diagnozuojamas atlikus molekulinius genetinius tyrimus bei nustatius būdingus pakitimus genuose.
3. Berdono sindromo gydymas simptominis, o prognozė – bloga.
4. Prižiūrėti Berdono sindromu sergančius pacientus reikalinga daugiadisciplininė gydytojų komanda.

Literatūra

1. Moreno CA, Sobreira N, Pugh E, Zhang P, Steel G, Torres FR, et al. Homozygous deletion in MYL9 expands the molecular basis of megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome. *Eur J Hum Genet* 2018;26(5):669-75. <https://doi.org/10.1038/s41431-017-0055-5>
2. Nakamura H, O'Donnell AM, Puri P. Consanguinity and its relevance for the incidence of megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS): systematic review. *Pediatr Surg Int* 2019;35(2):175-80. <https://doi.org/10.1007/s00383-018-4390-6>
3. Matera I, Rusmini M, Guo Y, Lerone M, Li J, Zhang J, et al. Variants of the ACTG2 gene correlate with degree of severity and presence of megacystis in chronic intestinal pseudo-obstruction. *Eur J Hum Genet* 2016;24(8):1211-5. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.275>
4. Milunsky A, Baldwin C, Zhang X, Primack D, Curnow A, Milunsky J. Diagnosis of chronic intestinal pseudo-obstruction and megacystis by sequencing the ACTG2 gene. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(4):384-7. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001608>
5. Wang Q, Zhang J, Wang H, Feng Q, Luo F, Xie J. Compound heterozygous variants in MYH11 underlie autosomal recessive megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome in a Chinese family. *J Hum Genet* 2019;64(11):1067-73. <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0651-z>
6. Fatema N, Yaqoubi HNA. Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome. *Pan Afr Med J* 2018;31:109. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.31.109.16702>
7. Halim D, Brosens E, Muller F, Wangler MF, Beaudet AL, Lupski JR, et al. Loss-of-function variants in MYLK cause recessive megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome. *Am J Hum Genet* 2017;101(1):123-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.05.011>
8. Hiraifar M, Shojaeian R, Dehghanian P, Hajian S. Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome. *BMJ Case Rep* 2013;2013:10.1136/bcr-007524. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-007524>

A CASE REPORT OF BERDON SYNDROME (MEGACYSTIS MICROCOLON INTESTINAL HYPOPERISTALSIS SYNDROME)

A. Čibirkaitė, P. Tekoriūtė, E. Bučionytė, R. Rokaitė

Keywords: megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome, Berdon syndrome, constipation, functional bowel obstruction.

Summary

Berdon syndrome (megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS)) is a rare, congenital and life-threatening syndrome, which exact prevalence is unknown. This article presents a clinical case of Berdon syndrome. This syndrome presents with recurrent symptoms of dynamic intestinal obstruction and urinary bladder dysfunction manifested by urinary retention without any distal obstruction preventing urine drainage. For our patient this syndrome was confirmed by molecular genetic methods at Keio University, Japan, by detecting a de novo heterozygous pathogenic variant of the ACTG2 gene c.769C>T, pArg257Cys. Berdon syndrome is treated symptomatically with parenteral nutrition and giant bladder catheterization.

Correspondence to: agne.cibirkaite@stud.lsmu.lt

Gauta 2020-10-26