



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Rafał Donderski, Magdalena Grajewska, Ilona Miśkowiec-Wiśniewska, Jacek Maniutis

Klinika Nefrologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Dializa otrzewnowa u chorego z rzadką wadą genetyczną — zespołem Cornellii de Lange. Opis przypadku

Peritoneal dialysis performed on a subject with a rare congenital disorder — Cornelia de Lange syndrome. Case report

ABSTRACT

Cornelia de Lange syndrome (CdLS) is a rare congenital disorder. In its course, renal damage and chronic kidney disease (CKD) might occur, resulting in the need for renal replacement therapy. Assisted continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) was initiated in an 18-year-old male with CdLS and irreversible renal damage. Home dialysis was supervised by the patient's mother. The course of and dif-

ficulties in peritoneal dialysis in this case have been presented in this report. In case of a non-compliant patient with a rare genetic disorder it is possible to administer renal replacement therapy, although it carries numerous difficulties and imposes a burden on the carer and the nurse-physician team.

Forum Nefrologiczne 2014, vol 7, no 4, 254–258

Key words: Cornelia de Lange syndrome, chronic kidney disease, renal replacement therapy, assisted peritoneal dialysis

▶▶ Zespół Cornellii de Lange jest rzadkim schorzeniem uwarunkowanym genetycznie ◀◀

▶▶ Zespół CdLS występuje w dwóch postaciach: klasycznej — pełnoobjawowej — oraz poronnej ◀◀

WSTĘP

Zespół Cornellii de Lange (CdLS, *Cornelia de Lange syndrome*) jest rzadkim schorzeniem uwarunkowanym genetycznie związanym z mutacjami kilku genów: *NIPBL* (ok. 50% przypadków zespołu), *SMC1A*, *SMC3* zlokalizowanych odpowiednio na chromosomach 5., 10. oraz X. Geny te kodują białka systemu kohezyn odpowiedzialne za segregację chromosomów oraz stabilizację kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) [1, 2]. Nazwa zespołu pochodzi od imienia i nazwiska holenderskiej lekarki, Cornellii Cathariny de Lange, która w 1933 roku w Amsterdamie opisała po raz pierwszy ten zespół chorobowy na przykładzie dwóch dziewczynek. Z uwagi na obecne w zespole zaburzenia wzrostu określa się go

także jako zespół karłowatości amsterdamskiej de Lange. Warto również nadmienić, że w 1916 roku Winfried Brachmann opisał pacjenta z podobnym zespołem objawów, dlatego też w literaturze można spotkać również określenie zespół Brachmann-de Lange. Zespół Cornellii de Lange występuje w dwóch postaciach: klasycznej — pełnoobjawowej — oraz poronnej. Ta ostatnia sprawia niekiedy trudności diagnostyczne w rozpoznaniu zespołu, który nierzadko jest diagnozowany w późnym wieku dziecięcym. Częstość występowania CdLS, będącego wielonarządowym schorzeniem rozwojowym, szacuje się na 1:30 000 lub 1:50 000 żywych urodzeń [3]. Charakterystyczne dla CdLS są nieprawidłowości fenotypowe: pre- i postnatalne zaburzenia wzrostu (niskorosłość), dysmorfia twarzowo-czaszkowa (mi-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Rafał Donderski
Klinika Nefrologii, Nadciśnienia
Tętniczego i Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika
w Toruniu
ul. Skłodowskiej-Curie 9,
85–094 Bydgoszcz
tel.: 52 585 40 30, faks: 52 585 40 30
e-mail: rafdon@o2.pl

krocefalia, nisko osadzone małżowiny uszne, niedorozwój żuchwy, spłaszczenie środkowej części twarzy, mały, zadarty nos, pogrubione brwi i długie rzęsy, opóźnione w stosunku do wieku metrykalnego ząbkowanie) [4]. Ponadto występują zniekształcenia kończyn, zwłaszcza górnych, pod postacią najczęściej: polidaktylii, monodaktylii, syndaktylii. Opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego oraz wspomniane nieprawidłowości kończyn pozwalają w niektórych przypadkach rozpoznać zespół CdLs u płodu dzięki trójwymiarowemu badaniu ultrasonograficznemu (3D USG) [5]. U chorych z zespołem CdLs występuje także wiele innych nieprawidłowości, takich jak: refluks żołądkowo-przełykowy, wady zastawkowe serca, wady układu moczowo-płciowego (najczęściej stwierdza się refluks pęcherzowo-moczowodowy), wady wzroku (krótkowzroczność), wady słuchu (niedosłuch). Ponadto stwierdza się różnego stopnia niedorozwój umysłowy, padaczkę, opóźnienie dojrzewania płciowego, zaburzenia zachowania (skłonność do autyzmu, zachowania agresywne i autoagresywne). Mnogość nieprawidłowości sprawia, iż pacjenci z zespołem CdLs wymagają kompleksowej opieki w ramach zespołów interdyscyplinarnych, w skład których wchodzi lekarze różnych specjalności oraz psychologowie, rehabilitanci, logopedzi czy pracownicy socjalni. Ważna podkreślenia wydają się również konieczność szeroko rozumianego wsparcia rodzin pacjentów dotkniętych tym rzadkim schorzeniem [6].

W Polsce od 2002 roku działa Stowarzyszenie CdLS — Polska, którego celem jest koordynacja działań dotyczących opieki nad pacjentami z CdLs oraz wsparcie dla rodzin pacjentów. Prężnie działają utworzone, zwłaszcza przy dużych ośrodkach klinicznych (Gdańsk, Białystok, Warszawa), zespoły interdyscyplinarne do spraw opieki nad chorymi z CdLs. Na podkreślenie zasługuje działalność stworzonego w 2002 roku interdyscyplinarnego zespołu przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Jak już wspomniano, w zespole CdLs występuje również wiele nieprawidłowości dotyczących układu moczowo-płciowego. Selicorni i wsp. na podstawie przeprowadzonej oceny nefrologiczno-urologicznej (badanie USG, cystografia mikcyjna, oznaczenie poziomu kreatyniny w surowicy krwi) opisali najczęstsze wady występujące w grupie 61 pacjentów z rozpoznaniem zespołem CdLs. Nieprawidłowości układu moczowego stwierdzono u 25 pacjentów (41%). Najczęściej występowały: zaburzenia prawidłowego różnicowania korowo-

-rdzeniowego (13%), bańkowata miedniczka nerkowa (10%), odpływy pęcherzowo-moczowodowe (8%), agenezja nerki (5%), torbiele nerek (5%), a także ektopia nerki (3%). Upośledzoną funkcję nerek stwierdzono u 9 chorych (15%) z opisanymi powyżej nieprawidłowościami. Ponadto u 3 pacjentów stwierdzono masywny nerczycowy białkomocz oraz upośledzoną funkcję nerek [7]. Odnotowano także nieprawidłowości pod postacią wnętrostwa oraz niedorozwoju jąder. Z kolei autorzy indyjscy opisali przypadek dziewczynki, u której rozpoznano wielotorbielowość dysplastyczną nerek, jak dotąd nieopisywaną jako wada rozwojowa w tej grupie chorych [8].

OPIS PRZYPADKU

Pacjent (P.N.) urodzony 04.10.1984 roku z rozpoznaniem bezpośrednio po urodzeniu zespołem CdLs do tej pory pozostający pod opieką Poradni Nefrologicznej przy szpitalu Dziecięcym w Bydgoszczy został przekazany (z uwagi na ukończony 18. rż.) do Poradni Nefrologicznej SU nr 1 w Bydgoszczy w październiku 2002 roku. U chorego występowała postać klasyczna zespołu, z ciężkim upośledzeniem umysłowym, nie chodził (z powodu trwałego przykurczu mięśni kończyn dolnych), poruszał się na wózku inwalidzkim. Bezpośrednią opiekę nad chorym sprawowała jego matka, będąca zarazem jego opiekunem prawnym. Pacjent ze stwierdzonym i leczonym od 11. roku życia nadciśnieniem tętniczym, z białkomoczem nerczycowym od 12. roku życia (prawdopodobnie przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek), po przebyciu w lipcu 2002 roku złośliwym zespole poneuroleptycznym (zespół wystąpił w związku z leczeniem olanzapiną). Z tego powodu chorego hospitalizowano na oddziale intensywnej terapii (OIT) SU nr 1 w Bydgoszczy (stwierdzono wówczas podwyższone stężenie kreatyniny — 2,90 mg/dl). W wykonanych w październiku 2002 roku badaniach dodatkowych stwierdzono: stężenie kreatyniny w surowicy krwi — 3,75 mg%, stężenie hemoglobiny (Hg) — 11 g%; stężenie potasu — 5,1 mmo/l. W wykonanym USG nerek stwierdzono: długość nerki prawej — 101 mm, długość nerki lewej — 87 mm, całkowicie zatarte zróżnicowanie korowo-rdzeniowe obu nerek. Utrzymano dotychczasowe leczenie farmakologiczne: perindopril, amlodipina, furosemid, klonazepam. W okresie od października 2002 roku do czerwca 2003 roku u chorego prowadzono leczenie zachowawcze przewlekłej choroby ne-

▶▶ Pacjenci z zespołem CdLs wymagają kompleksowej opieki w ramach zespołów interdyscyplinarnych, w skład których wchodzi lekarze różnych specjalności oraz psychologowie, rehabilitanci, logopedzi czy pracownicy socjalni ◀◀

▶▶ W zespole CdLs występuje również wiele nieprawidłowości dotyczących układu moczowo-płciowego ◀◀

rek (PChN). Jednakże wobec dalszego postępu PChN i dalszego wzrostu stężenia kreatyniny (na początku czerwca 2003 r. — 8,2 mg%), przy braku czynników odwracalnych zaostrzenia PChN, zdecydowano o rozpoczęciu dializoterapii metodą dializy otrzewnowej. Wybór techniki dializacyjnej szeroko omówiono z matką pacjenta. W dniu 10.06.2003 roku przeprowadzono zabieg implantacji cewnika Tenckhoffa. Po 10 dniach od implantacji cewnika otrzewnowego rozpoczęto w warunkach szpitalnych pierwsze wymiany płynu dializacyjnego. Zastosowano podstawowy schemat ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej — CADO (Baxter): płyn PD-4 1,36 % 4 × 2,0 l. Przez cały okres leczenia prowadzono dializy CADO w formie dializ asystowanych, wykonywanych w warunkach domowych przez matkę pacjenta. Nie było możliwe rozpoczęcie automatycznej dializy otrzewnowej (ADO) ze względu na okresowo występujące u chorego stany pobudzenia i agresji, a także bezsenność, co uniemożliwiało zastosowanie tej techniki dializacyjnej. W leczeniu farmakologicznym do dotychczasowo stosowanych leków dołączono: węglan wapnia, żelazo podawane drogą doustną, kwas foliowy oraz rozpoczęto leczenie niedokrwistości nerkopochodnej z zastosowaniem podawanej podskórnie darbepoetyny-alfa. Obok standardowo stosowanych płynów dializacyjnych chory okresowo wymagał stosowania płynów o podwyższonym stężeniu glukozy 2,27/3,86% oraz ikodekstryny (w sytuacji pojawiających się objawów przewodnienia), również okresowo dołączano do leczenia płyn aminokwasowy (Nutrineal, Baxter). Dializoterapię otrzewnową prowadzono u chorego w okresie od czerwca 2003 roku do lutego 2006 roku. W tym okresie wystąpiły liczne powikłania związane z zastosowaną techniką dializacyjną pod postacią: 4 epizodów dializacyjnego zapalenia otrzewnej (DZO) (etiologia: gronkowiec naskórkowy — trzykrotnie, gronkowiec złocisty — raz), zapalenia ujścia cewnika otrzewnowego. Powikłania infekcyjne były z powodzeniem leczone antybiotykoterapią zgodnie z obowiązującymi standardami *International Society for Peritoneal Dialysis* (ISPD). Wystąpił również incydent niedrożności cewnika otrzewnowego oraz zapalenia ujścia cewnika z zapaleniem mufki zewnętrznej z koniecznością usunięcia cewnika Tenckhoffa i czasowej hemodializoterapii. Z powodu powikłań infekcyjnych oraz niewydolności ultrafiltracyjnej błony otrzewnowej w lutym 2006 roku zmieniono sposób leczenia na hemodializę. Zabiegi prowadzono

początkowo na cewniku czasowym, a następnie permanentnym w żyłę szyjnej wewnętrznej prawej. Z uwagi na znaczne pobudzenie ruchowe pacjenta, w początkowym okresie hemodializy prowadzono w krótkim znieczuleniu ogólnym. W czasie zabiegów hemodializy na sali dializacyjnej obecna przy chorym była jego matka. W czasie hemodializoterapii obserwowano liczne incydenty bakteriemii odcewnikowej gronkowcowej. W maju 2006 roku z uwagi na ciężkie oporne na leczenie farmakologiczne nadciśnienie tętnicze wykonano u chorego zabieg nefrektomii lewostronnej, który przyniósł poprawę kontroli ciśnienia tętniczego i zmniejszenie zapotrzebowania na leki przeciwnadciśnieniowe. Z uwagi na pogarszający się stan ogólny chorego odstąpiono od nefrektomii prawostronnej.

We wrześniu 2006 roku u chorego w związku z kolejnym incydem bakteriemii odcewnikowej rozpoznano powikłanie w postaci infekcyjnego zapalenia wsierdzia (wegetacje na zastawce aortalnej) i prowadzono wielotygodniową antybiotykoterapię zgodnie ze standardami leczenia infekcyjnego zapalenia wsierdzia. Kontrole badanie echokardiograficzne wykazało ustąpienie cech wegetacji. Od sierpnia 2006 roku u chorego pojawiła się biegunka przewlekła (po konsultacji gastroenterologicznej wysunięto podejrzenie zespołu kontaminacji bakteryjnej). Chorego okresowo leczono sulfasalazyną i metronidazolem. W grudniu 2006 roku miała miejsce ponowna hospitalizacja z powodu obustronnego zapalenia płuc. Z uwagi na cechy ostrej niewydolności oddechowej chory wymagał leczenia na OIT — respiratoroterapii i wykonania tracheotomii. W kolejnych tygodniach obserwowano stopniowe pogarszanie się stanu chorego, w tym czasie zdecydowano o zmniejszeniu liczby prowadzonych zabiegów hemodializy. Pod koniec stycznia 2007 roku nastąpił zgon chorego.

DYSKUSJA

Podjęcie decyzji o rozpoczęciu terapii nerkozastępczej u upośledzonego umysłowo i całkowicie niewspółpracującego chorego może być trudne z uwagi na potencjalnie niepowodzenia tej terapii. W omawianym przypadku, po wspólnym ustaleniu z rodziną chorego, zdecydowano o rozpoczęciu terapii nerkozastępczej w formie dializy otrzewnowej. W procesie szkolenia uczestniczyła matka pacjenta, która faktycznie odpowiadała za całość leczenia, prowadząc

nieprzerwanie dializy CADO (asystowana dializa otrzewnowa CADO). Jak już wspomniano, nie zdecydowano się na zmianę formy leczenia, to jest rozpoczęcie dializ otrzewnowych ADO, gdyż było to technicznie niemożliwe (częste okresy pobudzenia psychoruchowego pacjenta i bezsenności mogące zakłócić przebieg dializ ADO) i stwarzało ryzyko nowych zagrożeń. W przebiegu dializoterapii obserwowano niewątpliwie większą liczbę powikłań infekcyjnych, które przyczyniły się bezpośrednio (liczne incydenty DZO w trakcie dializoterapii) do skrócenia żywotności błony otrzewnowej jako błony dializacyjnej, niewydolności ultrafiltracyjnej i konieczności zmiany formy leczenia na hemodializę. Liczne trudności techniczne i powikłania przede wszystkim infekcyjne obserwowano również w czasie leczenia hemodializami. Wszystko to przyczyniło się do niekorzystnego rokowania i śmierci leczonego pacjenta.

Na podstawie zdobytego w czasie opieki nad tym chorym doświadczenia można stwierdzić, iż prowadzenie CADO u chorego z rzadką wadą genetyczną całkowicie niewspółpracującego jest możliwe w warunkach bardzo dużego zaangażowania ze strony najbliższego otoczenia pacjenta oraz znacznie większego zaangażowania personelu, zarówno pielęgniarskiego, jak i lekarskiego. Dyskusyjnym może wydawać się fakt rozpoczęcia terapii u tego typu pacjentów, ale na podstawie doświadczeń własnych oraz doświadczeń innych polskich ośrodków nefrologicznych wydaje się konieczne zapewnienie również tej grupie chorych dostępności do dializoterapii [9]. Ponadto również w literaturze nefrologicznej istnieją pojedyncze kazuistyczne opisy przypadków chorych z ciężkimi wadami genetycznymi czy upośle-

dzeniem rozwoju umysłowego, u których podjęto leczenie nerkozastępcze [10]. Konieczne jest także podkreślenie faktu, iż w końcowym okresie życia u chorego zmniejszono do niezbędnego minimum liczbę zabiegów dializoterapii zgodnie z zasadą zaniechania tak zwanej uporczywej terapii, która zgodnie z artykułem 32 Kodeksu Etyki Lekarskiej oraz w innych licznych dokumentach dotyczących zagadnień związanych z umieraniem jest całkowicie błędnym działaniem. Uporczywa terapia wiąże się bowiem z jeszcze większym pogorszeniem jakości życia chorego niż sama choroba i sama w sobie stwarza dodatkowe zagrożenia z niej wynikające [11, 12]. W końcowym etapie życia chorego wobec zmniejszenia liczby zabiegów hemodializ skłaniano się do postępowania paliatywnego, czyli zapewnienia prawidłowego stanu nawodnienia i odżywienia chorego. Jest to postępowanie zgodne z obowiązującymi w tej kwestii zaleceniami oraz poparte doświadczeniem innych ośrodków nefrologicznych [13–15]. Przypadek opisanego chorego jest, jak do tej pory, jedynym przypadkiem dializoterapii otrzewnowej u chorego z wadą genetyczną w ponad 20-letniej historii bydgoskiego ośrodka dializy otrzewnowej. Według informacji autorów inne ośrodki dializy w województwie kujawsko-pomorskim nie prowadziły do tej pory dializ u tego typu pacjentów. Zdobyte doświadczenie pozwala stwierdzić, iż dializa otrzewnowa u takich chorych jest możliwa tylko w warunkach pełnego zaangażowania ze strony rodziny pacjenta oraz większego zaangażowania personelu pielęgniarsko-lekarskiego.

Konflikt interesów: autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.

▶▶Prowadzenie CADO u chorego z rzadką wadą genetyczną całkowicie niewspółpracującego jest możliwe w warunkach bardzo dużego zaangażowania ze strony najbliższego otoczenia pacjenta oraz znacznie większego zaangażowania personelu, zarówno pielęgniarskiego, jak i lekarskiego◀◀

STRESZCZENIE

Zespół Cornellii de Lange (CdLs) jest rzadką wadą uwarunkowaną genetycznie. W jej przebiegu może wystąpić uszkodzenie nerek i rozwój przewlekłej choroby nerek (PChN) z koniecznością leczenia nerkozastępczego. U 18-letniego chorego z zespołem CdLs z powodu nieodwracalnego uszkodzenia nerek rozpoczęto leczenie ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową (CADO) prowadzoną w formie dializy asystowanej. Bezpośrednią opiekę nad przebiegiem dializoterapii domowej sprawowała

matka pacjenta. W pracy przedstawiono przebieg okresu dializ otrzewnowych i trudności w ich prowadzeniu. U chorego niewspółpracującego, z rzadką wadą genetyczną możliwe jest prowadzenie dializoterapii, choć stwarza ono wiele problemów i stanowi bardzo duże obciążenie zarówno dla bezpośredniego opiekuna chorego, jak i zespołu pielęgniarsko-lekarskiego.

Forum Nefrologiczne 2014, tom 7, nr 4, 254–258

Słowa kluczowe: zespół Cornellii de Lange, przewlekła choroba nerek, leczenie nerkozastępcze, dializa otrzewnowa asystowana

1. Wierzba J., Wierzba T., Mazurkiewicz-Beldzińska M. i wsp. Dorosły z rzadkim schorzeniem genetycznym — diagnostyka i terapia zespołu Cornelia de Lange. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2010; 4: 273–280.
2. Kuzniacka A., Wierzba J., Ratajska M. i wsp. Spectrum of NIPBL gene mutations in Polish patients with Cornelia de Lange syndrome. *J. Appl. Genetics* 2013; 54: 27–33.
3. Clark D.M., Sherer I., Deardorff M.A. i wsp. Prenatal profile of Cornelia de Lange Syndrome (CdLS): A review of 53 pregnancies. *Am. J. Med. Genet. A* 2012; 158A: 1848–1856.
4. Rataj-Kulmacz A. Cornelia de Lange Syndrome in a 3,5 year old girl — case report. *Dent. Med. Probl.* 2012; 49: 305–308.
5. Akahori Y., Masuyama H., Masumoto Y., Hiramatsu Y. Three-dimensional ultrasound findings in Cornelia de Lange Syndrome: A case report. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology* 2012; article ID 568351.
6. Mikołajewska E. Interdisciplinary therapy in Cornelia de Lange syndrome — Review of the literature. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2013; 22: 571–577.
7. Selicorni A., Sforzini C., Milani D. i wsp. Anomalies of the kidney and urinary tract are Common in de Lange Syndrome. *Am. J. Med. Genetics* 2005; 132A: 395–397.
8. Meghwal J.N., Arya A., Karnawat B.S., Narayan S. Cornelia De Lange Syndrome with additional clinical features and multicystic kidney disease. *Indian J. Pediatr.* 2014; 81: 194–195.
9. Sanchez-Tomero J.A. Thoughts on the start and withdrawal of dialysis. *Nefrologia* 2013; 33: 758–763.
10. Aksu N., Yavascan O., Anil M. i wsp. Chronic peritoneal dialysis in children with special needs or social disadvantage or both: Contraindications are not always contraindications. *Perit. Dial. Int.* 2012; 32: 424–430.
11. Zaniechanie i wycofanie się uporczywego leczenia podtrzymującego życie u dzieci. *Wytyczne dla lekarzy. Polskie Towarzystwo Pediatryczne* 2011.
12. Lai Ch.-F., Tsai H.B., Hsu S.-H., Chiang Ch.-K., Huang J.-W., Huang S.-J. Withdrawal from long-term hemodialysis in patients with end-stage renal disease in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association* 2013; 112: 589–599.
13. Lichodziejewska-Niemierko M. Aspekty medycyny paliatywnej w opiece nad chorym dializowanym otrzewnowo. *Problemy Lekarskie* 2006; 45: 170.
14. Ishikawa H., Ogihara N., Tsukushi S, Sakamoto J. Withdrawal from dialysis and palliative care for severely ill dialysis patients in terms of patient-centered medicine. *Cases Reports in Nephrology* 2013; article ID 761691.
15. Skold A., Lesandrini J., Gorbatkin S. Ethics and health policy of dialyzing a patient in a persistent vegetative state. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 9: 366–370.