

# Aspekty kliniczne i diagnostyczne zespołu Bartha (kardiomiopatia sprzężona z chromosomem X)

Clinical and diagnostic aspects of Barth syndrome (X-linked cardiomyopathy)

Bożena Werner<sup>1</sup>, Joanna Trubicka<sup>2</sup>, Ewa Pronicka<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Kardiologii Wieku Dziecięcego i Pediatrii Ogólnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>2</sup>Zakład Genetyki Medycznej, Instytut „Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

<sup>3</sup>Klinika Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

## WSTĘP

W 1983 r. Barth i wsp. [1] opisali genetycznie uwarunkowany zespół chorobowy o dziedziczeniu sprzężonym z chromosomem X charakteryzujący się współwystępowaniem rozstrzeniowej kardiomiopatii, miopatii szkieletowej, opóźnienia wzrastania, neutropenii i nieprawidłowej budowy mitochondriów [1, 2]. Większość chłopców z przedstawionego przez nich czteropokoleniowego drzewa genealogicznego zmarło w przebiegu niewydolności serca lub posocznicy w pierwszych miesiącach życia. Schorzenie to, nazwane zespołem Bartha (BTHS, OMIM#302060), nie ma jednolitego, charakterystycznego fenotypu i w światowym piśmiennictwie panuje opinia, że choroba występuje znacznie częściej niż jest rozpoznawana [3–5]. W literaturze krajowej opisano 1 pacjenta, u którego obraz kliniczny wskazuje na rozpoznanie BTHS [6]. Prawdopodobnie w polskiej populacji wielu pacjentów pozostaje bez właściwego rozpoznania.

## TŁO MOLEKULARNE I BIOCHEMICZNE

W 1996 r. stwierdzono, że za występowanie BTHS są odpowiedzialne mutacje w genie *TAZ* (*G4.5*), zlokalizowanym na długim ramieniu chromosomu X w regionie q28 [7]. Produktem genu jest tafazyna [7], która w dużym stężeniu występuje w mięśniu sercowym i mięśniach szkieletowych jako składnik błony komórkowej mitochondriów. Funkcja białka nie jest dokładnie znana, jednak ze względu na jego wysokie podobieństwo do acylotransferaz sugeruje się, że tafazyna modyfikuje strukturę kardiolipiny [8], będącej jedynym fosfolipidem syntetyzowanym w mitochondrium, oddziałującym z wieloma białkami związanymi z syntezą ATP [9].

Wśród dotychczas opisanych ok. 20 różnych mutacji w genie *TAZ* najczęściej występują podstawienia jednonukle-

otydowe w eksonie 2, 7 i 8, prowadzące do zmiany sensu kodowanego aminokwasu. Częste są również mutacje w eksonie 1 i 2 prowadzące do zaburzeń procesów związanych ze składaniem genu. Rzadko natomiast obserwuje się mutacje typu delekcji lub insercji prowadzące do przesunięcia ramki odczytu i przedwczesnego zatrzymania translacji. Zdecydowana większość zidentyfikowanych mutacji jest unikatowa dla poszczególnych pacjentów i ich rodzin [3, 7, 10]. Poza mutacjami rodzinnymi, które występują najczęściej, są identyfikowane również zmiany *de novo* w genie *TAZ*.

Niedobór białka tafazyny prowadzi do upośledzenia włączania kwasu linoleinowego do kardiolipiny (CL), która w BTHS występuje głównie pod postacią monolizokardiolipiny ze zmniejszoną liczbą wiązań nienasyconych [11]. Wydaje się, że większość objawów klinicznych BTHS zależy właśnie od nieprawidłowej budowy CL i jej wpływu na czynność wewnętrznej i zewnętrznej błony mitochondriów. Jedną z ważnych funkcji CL jest zapewnienie prawidłowego przebiegu fosforylacji oksydacyjnej (OXPHOS) w mitochondriach poprzez zabezpieczenie stabilności ważnych czynnościowo superkompleksów (złożonych z kompleksów I–IV) łańcucha oddechowego w błonie wewnętrznej mitochondriów [12–15]. Już w pierwszej opisananej rodzinie z BTHS zaobserwowano podwyższenie stężenia kwasu mlekowego w osoczu oraz zaburzenia w zakresie morfologii i funkcji mitochondriów w mięśniach szkieletowych i sercu [1]. Powtarzające się opisy zaburzeń OXPHOS pod postacią deficytów I i III kompleksu łańcucha oddechowego, zmniejszonej produkcji ATP, nieprawidłowej ultrastruktury mitochondriów i inne stanowią podstawę zaliczenia BTHS do grupy chorób mitochondrialnych [13, 15, 16].

Markerem biochemicznym choroby jest obecność w moczu zwiększonych ilości kwasu 3-metyloglutakonowego (3-MGCA).

---

### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Bożena Werner, prof. nadzw. WUM, Klinika Kardiologii Wieku Dziecięcego i Pediatrii Ogólnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Marszałkowska 24, 00–576 Warszawa, tel/faks: +48 22 629 83 17, e-mail: bozena.werner@wum.edu.pl

Praca wpłynęła: 02.02.2011      Zaakceptowana do druku: 23.02.2011

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Przyczyna zwiększonego wydalania 3-MGCA nie jest do końca wyjaśniona [17, 18]. Nie stwierdzono korelacji między nasileniem acydurii 3-MGCA a genotypem i fenotypem klinicznym (ciężkością przebiegu choroby, dietą, w tym podażą leucyny, stopniem wyrównania metabolicznego itp. [10, 17].

Acyduria 3-MGCA występuje też w kardiomiopatiach o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym, takich jak kardiomiopatia z encefalopatią związana z mutacjami w genie *TMEM70* [19], typowa dla populacji romskiej, czy kardiomiopatia z ataksją zależna od mutacji w genie *DNAI19* opisana wśród niemieckich anabaptystów osiedlonych przed 400 laty w Kanadzie (*Canadian Dariusleut Hutterite*, wg [18]).

### CECHY KLINICZNE ZESPOŁU BARTHA

Choroba dotyczy wyłącznie chłopców, natomiast dziewczynki są jej bezobjawowymi nosicielkami [1]. Spektrum objawów klinicznych tego schorzenia metabolicznego obejmuje: kardiomiopatię, miopatię szkieletową, nawracającą neutropenię, kwasicę 3-metyloglutakonową, niski wzrost. Obserwuje się też tendencję do niskiego stężenia cholesterolu w surowicy krwi, a u starszych dzieci trudności w nauce [20]. Pierwszym objawem klinicznym najczęściej jest niewydolność serca, jakkolwiek u niektórych pacjentów opóźnienie rozwoju motorycznego lub ciężkie nawracające infekcje poprzedzały objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego. Zespół jest obarczony wysokim ryzykiem zgonu w pierwszych latach życia w przebiegu ostrej dekompensacji metabolicznej u noworodka [21], niewydolności serca lub infekcji, a u nastolatków i młodych dorosłych w następstwie groźnej arytmii komorowej [22].

### Zmiany w układzie sercowo-naczyniowym [23]

Objawy niewydolności serca pojawiają się najczęściej już w okresie niemowlęcym, mogą wystąpić nawet bezpośrednio po urodzeniu [1, 2, 21]. Opisano przypadki zobrazowania rozstrzeni jamy lewej komory w badaniach echokardiograficznych u płodów [4]. Objawy niewydolności serca są spowodowane dysfunkcją mięśnia sercowego w przebiegu kardiomiopatii, najczęściej rozstrzeniowej. Często z rozstrzeniem jamy lewej komory współistnieje przerost przegrody międzykomorowej [1, 24]. U niektórych pacjentów z BTHS rozpoznawano fibroelastozę wsierdza na podstawie jego pogrubienia w badaniu autopsyjnym. Inną formą kardiomiopatii rozpoznawaną u pacjentów z zespołem jest izolowane niescalenie mięśnia lewej komory [6, 21, 25]. Należy podkreślić, że w tych samych rodzinach u różnych chorych opisuje się: rozstrzeń jam serca, przerost mięśnia, fibroelastozę wsierdza i niescalenie mięśnia lewej komory. Kelley i wsp. [24] u 7 pacjentów z kardiomiopatią sprzężoną z chromosomem X i acydurią 3-metyloglutakonową zaobserwowali zmiany obrazu echokardiograficznego w przebiegu choroby. Początkowo stwierdzali znacznego stopnia rozstrzeń lewej komory, bez przerostu mięśnia, po kilku miesiącach leczenia objawo-

wego następowała znaczna poprawa funkcji skurczowej komory, a po upływie kolejnych miesięcy/lat dochodziło do łagodnego lub umiarkowanego przerostu mięśnia sercowego, przede wszystkim lewej komory, czasem z cechami fibroelastozy wsierdza. Należy podkreślić, że w przebiegu klinicznym BTHS charakterystyczne jest zmniejszanie się, a nawet ustępowanie objawów niewydolności serca wraz z wiekiem. Obserwuje się zmniejszanie wymiarów lewej komory z poprawą funkcji skurczowej, wyrażającą się wzrostem frakcji skracania i frakcji wyrzutowej w badaniu echokardiograficznym. Natomiast niezależnie od stopnia dysfunkcji lewej komory chorzy zagrożeni są komorowymi zaburzeniami rytmu serca, nagłym zatrzymaniem krążenia i zgonem, a ryzyko wzrasta wraz z wiekiem. Spencer i wsp. [22] opisali 5 nastoletnich pacjentów z BTHS i arytmia komorową. U 2 z nich doszło do nagłego zatrzymania serca w czasie wysiłku. U pierwszego zarejestrowano migotanie komór, przeprowadzono skuteczną defibrilację, ale ciężkie niedotlenienie/niedokrwienie mózgu było przyczyną zgonu. U drugiego pacjenta wystąpił częstoskurcz komorowy typu *torades de pointes*, po skutecznej kardiowersji wszczepiono mu kardiowerter-defibrylator (ICD). U 3 pozostałych pacjentów ze złożoną arytmia komorową (dwoje miało objawy omdleń, w tym u 1 wystąpił incydent niedokrwienności mózgu, a u trzeciego w badaniu EPS wywołano ustawiczny wielokształtny częstoskurcz komorowy) wszczepiono ICD. Autorzy sugerują, że arytmia komorowa jest składową fenotypu BTHS i zalecają regularną i dokładną diagnostykę zaburzeń rytmu u pacjentów z tym zespołem. Mechanizm arytmii może wynikać z choroby mitochondrialnej obejmującej apoptozę i niedobór kardiolipiny, który w konsekwencji zaburza mitochondrialną interakcję tłuszczowo-białkową i zmienia kanały jonowe odpowiedzialne za kardioprotekcję w czasie niedokrwienia.

### Miopatia szkieletowa

U chłopców z BTHS często obserwuje się opóźnienie rozwoju w zakresie motoryki dużej. Obniżenie napięcia i osłabienie siły mięśniowej od wczesnego okresu życia mogą wpływać na rozwój czynności motorycznych. Natomiast zwiększona męczliwość zgłaszana przez pacjentów może wynikać zarówno z kardiomiopatii, jak i z miopatii szkieletowej.

### Neutropenia

Neutropenia może wystąpić bezpośrednio po urodzeniu, ale nie jest powszechnym i stałym zjawiskiem [1, 24]. Często pojawia się cyklicznie. Stopień obniżonej liczby neutrofilów jest różny, od nieznacznego do całkowitego ich braku, zwłaszcza podczas infekcji czy zakażenia uogólnionego. Przebieg zakażeń bakteryjnych w okresie noworodkowym jest ciężki, zagrażający życiu. W leczeniu neutropenii stosuje się czynnik stymulujący granulocyty (G-CSF). Problemem współistniejącym są nawracające zakażenia grzybicze *Candida albicans*.

### Opóźnienie wzrostu

Opóźnione wzrastanie jest cechą charakterystyczną zespołu. Kelley i wsp. [24] obserwowali znaczne opóźnienie wzrostu od urodzenia u opisanych 7 pacjentów, a po drugim roku życia wartości wysokości wzrastały linijnie i były zbliżone do 3 percentyla. Funkcje poznawcze u dzieci z BTHS w orientacyjnym badaniu wydają się niezaburzone. Szczegółowa analiza ujawniła jednak obniżenie percepcji wzrokowo-przestrzennej i zdolności matematycznych, co może stanowić utrudnienie w okresie szkolnym i w czasie studiów [20].

### DIAGNOSTYKA

Badania kardiologiczne obejmują RTG klatki piersiowej, EKG, monitorowanie EKG metodą Holtera, badanie echokardiograficzne, a u starszych dzieci testy wysiłkowe. Rozpoznanie kardiomiopatii ustala się na podstawie dwuwymiarowego badania echokardiograficznego. U niemowląt i starszych dzieci pomiary jam serca i grubości mięśnia sercowego należy ocenić przez porównanie z normami w przeliczeniu na powierzchnię ciała, u noworodków z normami w odniesieniu do masy ciała. W rozpoznawaniu niescalenia mięśnia lewej komory u dzieci za nieprawidłowy wskaźnik stosunku grubości części niescalonej mięśnia do scalonej przyjmuje się wartości powyżej 1,4. W przypadku rejestracji złożonych komorowych zaburzeń rytmu serca należy rozważyć wykonanie badania elektrofizjologicznego.

W badaniach laboratoryjnych można wykazać obecność leukopenii i neutropenii ( $< 1500$  w  $\text{mm}^3$ ), obniżenie stężeń cholesterolu całkowitego i karnityny w surowicy i niewielkie podwyższenie aktywności kinazy fosfokreatyny w surowicy, a także wzrost stężenia kwasu mlekowego w osoczu ( $> 2$  mmol/l;  $> 20$  mg/dl).

W analizie profilu kwasów organicznych w moczu metodą chromatografii gazowej sprzężonej z spektrometrią masową (GC-MS) stwierdza się zwiększone wydalanie 3-MGCA.

Podstawą wstępnego rozpoznania BTHS jest współistnienie (u chłopca) triady kliniczno-biochemicznej, tzn. kardiomiopatii rozstrzeniowej, neutropenii i acydurii 3-metyloglutakonowej [2]. Często laboratoryjne parametry triady pojawiają się faliście i mogą nie zostać uchwyczone w pierwszym badaniu [17, 26]. Konieczne jest kilkukrotne powtórzenie oceny bezwzględnej liczby neutrofilów (norma  $> 1500$  w  $\text{mm}^3$ ) oraz analizy kwasów organicznych w moczu metodą GC-MS, a także wnikliwa analiza kardiologiczna [5].

Zbyt rygorystyczne przestrzeganie diagnostycznej triady bywa przyczyną przeoczenia BTHS [26, 27]. Zarówno wg większości badaczy [4, 10, 25, 26], jak i autorów niniejszej pracy zasadne jest wykluczenie BTHS jedną z dwóch metod: (a) bezpośrednią analizą DNA pacjenta w kierunku mutacji w genie *TAZ*; (b) testem biochemicznym (oznaczenie profilu kardiolipiny metodą HPLC-MS; wysokonapięciowa chromatografia cieczowa sprzężona ze spektrometrią masową) [28]. W BTHS stosunek monolizokardiolipiny do kardiolipiny jest podwyższony. Bada-

nie można przeprowadzić w hodowanych fibroblastach skóry, tkance mięśniowej i morfotycznych składnikach krwi (limfocytach, limfoblastach). Według wiedzy autorów niniejszej pracy w Polsce dostępna jest obecnie jedynie metoda analizy molekularnej.

### LECZENIE

Nie ma specyficznego leczenia BTHS. Nie ma dowodów na korzystne działanie karnityny czy kwasu pantotenowego [17, 29]. Terapia zespołu jest objawowa i obejmuje:

- leczenie niewydolności serca zgodnie z obowiązującymi standardami; w wypadku indywidualnych wskazań można rozważyć transplantację serca [30], pamiętając jednak o poprawie rokowania wraz z wiekiem pacjenta;
- profilaktykę i rygorystyczne leczenie zakażeń; w razie objawowej neutropenii podaje się czynnik stymulujący granulocyty (G-CSF);
- wnikliwą diagnostykę psychologiczną chłopców w okresie szkolnym i troskliwe wspomaganie rozwoju z uwzględnieniem ewentualnych trudności w orientacji wzrokowo-przestrzennej i matematyce [20].

### PODSUMOWANIE

Zespół Bartha jest genetycznie uwarunkowanym schorzeniem metabolicznym spowodowanym mutacją genu *TAZ* (G4.5) zlokalizowanego w rejonie q28 na chromosomie X. Na obraz fenotypowy składają się: kardiomiopatia, najczęściej rozstrzeniowa (czasem z przerostem przegrody międzykomorowej), rzadziej izolowane niescalenie mięśnia sercowego, miopatia szkieletowa, nawracająca neutropenia, kwasica 3-metyloglutakonowa, niski wzrost. W przebiegu klinicznym charakterystyczne są objawy niewydolności serca i nawracające zakażenia w okresie noworodkowym lub niemowlęcym oraz stopniowa poprawa funkcji lewej komory wraz z wiekiem. Zespół jest obciążony wysokim ryzykiem zgonu w pierwszych latach życia w przebiegu niewydolności serca lub infekcji, a u nastolatków i młodych dorosłych w następstwie groźnej arytmii komorowej. U wszystkich chłopców z kardiomiopatią rozstrzeniową, szczególnie u noworodków i niemowląt, ale także u starszych dzieci i młodych dorosłych, w rozpoznaniu różnicowym kardiomiopatii należy uwzględnić zespół Bartha. Jako badanie przesiewowe wskazane jest oznaczenie profilu kwasów organicznych w moczu metodą GC-MS i/lub diagnostyka molekularna w kierunku mutacji w genie *TAZ*.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

### Piśmiennictwo

1. 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: 327–355.
2. Barth PG, Valianpour F, Bowen VM et al. X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome): An update. *Am J Med Genet*, 2004; 126A: 349–354.
3. 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: 311–315.

4. Steward CG, Newbury-Ecob RA, Hastings R et al. Barth syndrome: an X-linked cause of fetal cardiomyopathy and stillbirth. *Prenat Diagn*, 2010; 30: 979–976.
5. Sweeney RT, Davis GJ, Noonan JA. Cardiomyopathy of unknown etiology: Barth syndrome unrecognized. *Congenit Heart Dis*, 2008; 3: 443–448.
6. Szulik M, Lenarczyk A, Rycaj J et al. Kardiomiopatia gąbczasta u noworodka. *Kardiol Pol*, 2006; 64: 1422–1425.
7. 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.
8. Gebert N, Joshi AS, Kutik S et al. Mitochondrial cardiolipin involved in outer-membrane protein biosynthesis: implications for Barth syndrome. *Curr Biol*, 2009; 19: 2133–2139.
9. Editorial. A new look at cardiolipin. *Bioch Biophys Acta*, 2009; 1788: 1997–2002.
10. Johnston J, Kelley RI, Feigenbaum A et al. Mutation characterization and genotype-phenotype correlation in Barth syndrome. *Am J Hum Genet*, 1997; 61: 1053–1058.
11. Vreken P, Valianpour F, Nijtmans LG et al. Defective remodeling of cardiolipin and phosphatidylglycerol in Barth syndrome. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000; 279: 378–382.
12. Lebiedzińska M, Karkucinska-Wieckowska A, Giorgi C et al. Oxidative stress-dependent p66Shc phosphorylation in skin fibroblasts of children with mitochondrial disorders. *Biochem Biophys Acta*, 2010; 1797: 952–960.
13. Brandner K, Mick DU, Frazier AE et al. Taz1, and outer mitochondrial membrane protein, affects stability and assembly of inner membrane protein complexes: implications for Barth syndrome. *Mol Biol Cell*, 2005; 16: 5202–5214.
14. Claypool SM. Cardiolipin, a critical determinant of mitochondrial carrier protein assembly and function. *Bioch Biophys Acta*, 2009; 1788: 2059–2068.
15. McKenzie M, Lazarou M, Thorburn DR, Ryan MT. Mitochondrial respiratory chain supercomplexes are destabilized in Barth syndrome patients. *J Mol Biol*, 2006; 361: 462–469.
16. Besley GTN, Lendon M, Broadhead DM et al. Mitochondrial complex deficiencies in a male with cardiomyopathy and 3-methylglutaconic aciduria. *J Inher Metab Dis*, 1995; 18: 221–223.
17. Christodoulou J, McInnes RR, Jay V et al. Barth Syndrome: Clinical observations and genetic linkage studies. *Am J Med Genet*, 1994; 50: 255–264.
18. Wortmann SB, Kluijtmans LA, Engelke UFH et al. The 3-methylglutaconic acidurias: what's new? *J Inher Metab Dis*, 2010; DOI10.1007/s10545-010-9210-7.
19. Cižková A, Stranecký V, Mayr AM et al. *TMEM70* mutations cause isolated ATP synthase deficiency and neonatal mitochondrial encephalocardiomyopathy. *Nat Genet*, 2008; 40: 1288–1290.
20. Mazzocco MM, Henry AE, Kelly RI. Barth syndrome is associated with a cognitive phenotype. *J Dev Behav Pediatr*, 2007; 28: 22–30.
21. Ting-Yu Y, Wuh-Liang H, Yin-Hsiu C et al. Acute metabolic decompensation and sudden death in Barth syndrome: report of a family and literature review. *Eur J Pediatr*, 2008; 167: 941–944.
22. Spencer CT, Byrne BJ, Gewitz MH et al. Ventricular arrhythmia in the X-linked cardiomyopathy Barth syndrome. *Pediatr Cardiol*, 2005; 26: 632–637.
23. Spencer CT, Bryant RM, Day J et al. Cardiac and clinical phenotype in Barth syndrome. *Pediatrics*, 2006; 118: e337–e346.
24. Kelley RI, Cheatham JP, Clark BJ et al. X-linked dilated cardiomyopathy with neutropenia, growth retardation, and 3-methylglutaconic aciduria. *J Pediatr*, 1991; 119: 738–747.
25. Chen R, Tsuji T, Ichida F et al. Mutation analysis of the G4.5 gene in patients with isolated left ventricular noncompaction. *Mol Gen Metab*, 2002; 77: 319–325.
26. Schmidt MR, Birkebaek N, Gonzalez I, Sunde L. Barth syndrome without 3-methylglutaconic aciduria. *Acta Paediatr*, 2004; 93: 419–429.
27. McCanta AC, Chang AC, Weiner K. Cardiomyopathy in a child with neutropenia and motor delay. *Curr Opin Pediatr*, 2008; 20: 605–607.
28. Houtkooper RH, Rodenburg RJ, 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.
29. Rugolotto S, Prioli MD, Toniolo D et al. Long-term treatment of Barth syndrome with pantothenic acid: a retrospective study. *Mol Genet Metab*, 2003; 80: 408–411.
30. Mangat J, Lunnon-Wood T, Rees P et al. Successful cardiac transplantation in Barth syndrome — single-centre experience of four patients. *Pediatr Transpl*, 2007; 11: 327–331.