

Anna Krakowska<sup>1</sup>, Maciej Hilczer<sup>2</sup>,  
Marcin Tkaczyk<sup>1</sup>

Received: 07.09.2011

Accepted: 16.09.2011

Published: 31.10.2011

## Hipokalcemia z towarzyszącymi łagodnymi zaburzeniami odporności i zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym – opis przypadku pierwotnej niedoczynności przytarczyc

Hypocalcaemia accompanied by mild immune deficiency and lesions in central nervous system – case report of primary hypoparathyroidism

<sup>1</sup> Klinika Pediatrii i Immunologii z Pododdziałem Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman

<sup>2</sup> Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński

Adres do korespondencji: Klinika Pediatrii i Immunologii z Pododdziałem Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki,

ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, tel./faks: 42 271 20 15

Praca finansowana ze środków własnych

### Streszczenie

**Wstęp:** Hipokalcemia ma bardzo zróżnicowaną etiologię. Niedoczynność przytarczyc jako jedna z jej przyczyn jest problemem niezwykle rzadkim. Zazwyczaj spotykamy się z niedoczynnością tego gruczołu w związku z przypadkowym usunięciem w trakcie operacji tarczycy. Bardzo rzadko mamy do czynienia ze zniszczeniem gruczołu przez proces zapalny czy chorobę spichrzeniową. W przypadku niedomogi przytarczyc należy wziąć pod uwagę również zespoły niedoczynności wielogruczołowej i ocenić funkcję innych gruczołów wydzielania wewnętrznego. Hipokalcemia może być bezobjawowa. Do najczęstszych symptomów należą: skurcz krtani, skurcze mięśni (zwłaszcza w czasie wysiłku fizycznego), tężyczka, problemy z karmieniem, drgawki, parestezje, objawy Chvostka i Trousseau, wydłużenie odstępu QT > 450 ms. **Cel pracy:** Przedstawiamy przypadek kliniczny 8-letniego chłopca z idiopatyczną niedoczynnością przytarczyc oraz padaczką i zaburzeniem odporności. Jest on o tyle ciekawy, że obraz tej choroby, a konkretnie najbardziej spektakularny objaw hipokalcemii, jakim jest tężyczka, nałożył się na rozpoznaną wcześniej u chłopca padaczkę. Epilepsja pojawiła się po epizodzie zakrztuszenia aparatem ortodontycznym i wiązano ją z możliwym, krótkotrwałym niedotlenieniem ośrodkowego układu nerwowego. Czy te dwie wspomniane choroby współistnieją u naszego pacjenta, czy może wcześniej rozpoznana padaczka maskowała tylko ciężki niedobór wapnia u dziecka? **Wnioski:** Uwzględnienie w badaniach laboratoryjnych elementów gospodarki wapniowo-fosforanowej powinno stanowić stały element w procesie diagnozowania padaczki.

**Słowa kluczowe:** hipokalcemia, niedoczynność przytarczyc, padaczka, zaburzenia odporności, dzieci

### Summary

**Introduction:** There is a huge variety of hypocalcaemia aetiologies. Out of all these reasons hypoparathyroidism is one of the rarest. The most common cause of this malfunction is accidental excision of parathyroid gland during thyroid gland surgery. Inflammation or metabolic disorders are very rare. When we diagnose hypoparathyroidism, polyendocrine syndromes must be always taken into account and we are obliged to check whether other endocrine glands work properly. Hypocalcaemia can be asymptomatic. However some most common signs of this disorder are: laryngospasm, muscle cramps (especially during physical effort), tetany, nutritional problems among infants, convulsions, paraesthesia, Trousseau and Chvostek symptoms, longer QT > 450 ms. **Aim of the study:** We present the case of 8 year old child suffering from idiopathic hypoparathyroidism, epilepsy and immune deficiency. This case is quite interesting as the most spectacular hypocalcaemia symptom which tetany is, was initially taken for epilepsy. Epilepsy was diagnosed after the boy choked because of the braces which misplaced during the night. As a result his central nervous system suffered from short-lived oxygen deficiency. Maybe these two diseases (hypoparathyroidism and epilepsy) coexist or epilepsy

was just a mask of severe hypocalcaemia? **Conclusions:** Diagnosing epilepsy we cannot omit tests concerning calcium and phosphate blood levels.

**Key words:** hypocalcaemia, hypoparathyroidism, epilepsy, immune deficiency, children

## WSTĘP

**E**pidemiologia hipokalcemii w praktyce pediatrycznej nie jest dostatecznie dokładnie określona. Przyczyny hipokalcemii są bardzo zróżnicowane, przede wszystkim zależą od wieku dziecka. U prawie 50% noworodków urodzonych z matek chorujących na cukrzycę może wystąpić hipokalcemia. Innymi czynnikami ryzyka mogą być urodzenie dziecka w porze zimowo-wiosennej, przedłużające się karmienie piersią, złe warunki socjoekonomiczne czy niedobór witaminy D<sub>3</sub> u matki. U dzieci starszych hipokalcemia może wystąpić w przebiegu chorób wymienionych w tabeli 1<sup>(1)</sup>. Hipokalcemia może być bezobjawowa. Najczęstsze symptomy, z jakimi się spotykamy, to: skurcz krtani, skurcze mięśni (zwłaszcza w czasie wysiłku fizycznego), tężyzka, problemy z karmieniem, drgawki, parestezje, objawy Chvostka i Trousseau, wydłużenie odstępu QT > 450 ms<sup>(1)</sup>. W diagnostyce hipokalcemii należy uwzględnić poza stężeniem wapnia także stężenie fosforanów i magnezu, kreatyniny, fosfatazy alkalicznej, parathormonu, 25(OH)D<sub>3</sub> oraz stosunek stężenia wapnia i kreatyniny w moczu, dobowe wydalanie wapnia i fosforu z moczem. Przydatne jest także zdjęcie radiologiczne nadgarstka w celu oceny wieku kostnego i zaburzeń uwapnienia kośćca.

## CEL PRACY

Celem niniejszej pracy jest prezentacja przypadku hipokalcemii w przebiegu idiopatycznej niedoczynności przytarczyc, która rozwinęła się u 8-letniego chłopca z łagodnymi zaburzeniami odporności i obrazem swym przypominała padaczkę. Niskie stężenie wapnia w surowicy krwi zostało wykryte w trakcie diagnostyki zaburzeń odporności.

## OPIS PRZYPADKU

Ośmioletni chłopiec został przyjęty do Kliniki z powodu częstych infekcji układu oddechowego w celu przeprowadzenia diagnostyki immunologicznej. Powodem tej diagnostyki było występowanie około 5 zapaleń płuc rocznie, nawracających pleśniawek błony śluzowej jamy ustnej i kąćków ust. W wieku 7 lat rozpoznano u chłopca ostre zapalenie zatok sitowych, została wtedy przeprowadzona operacja usunięcia migdałka gardłowego oraz migdałków podniebiennych. Z wywiadu wiadomo, że chłopiec w 2. roku życia był hospitalizowany z powodu hepatosplenomegalii oraz leukopenii (1400/mm<sup>3</sup>). Wykonano wtedy biopsję szpiku, wykluczając proces rozrostowy. Wykluczono także infekcje wirusami: EBV, CMV, HCV i HBV. Oznaczono wtedy również przeciwciała przeciwjadrowe ANA, uzyskując miano 1:160 (typ świecenia plamisty), oraz przeciwciała antyfosfolipidowe, uzyskując wynik ujemny. U chłopca zwracał uwagę podwyższony poziom przeciwciał klasy IgG – 3120 mg/dl (przy normie 572-1474 mg/dl). Rok przed omawianą hospitalizacją chłopiec zakrzuszył się ciałem obcym – aparatem ortodontycznym. Miesiąc po tym zdarzeniu u dziecka pojawił się pierwszy w życiu napad padaczkowy, o charakterze napadu nieświadomości. Podjęta diagnostyka neurologiczna ujawniła łagodne zmiany napadowe w elektroencefalogramie (miernego stopnia zmiany zlokalizowane w okolicach potylicznych). Analiza biochemiczna nie objęła zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i magnezowej. Mimo włączenia leczenia przeciwpadaczkowego karbamazepiną (preparat Timonil 150 Retard w dawce dobowej 450 mg – 2 razy dziennie po 225 mg) objawy nadal się utrzymywały. Pojawiły się dodatkowo inne objawy neurologiczne, takie jak opadnięcie lewego kąćka ust, osłabienie lewej połowy ciała, zaburzenia wi-

Manifestacja kliniczna	Potencjalna przyczyna
Zaburzenia wzrastania	Krzywica, zespoły związane z niedoczynnością przytarczyc, zaburzenia wchłaniania
Szmer nad sercem	Zespół DiGeorge'a
Zaburzenia w układzie kostnym	Krzywica, inne rzadkie zespoły
Opóźnienie rozwoju	Zespoły związane z niedoczynnością przytarczyc
Kandydoza błon śluzowych i skóry, niewydolność nadnerczy	Autoimmunologiczna poliendokrynopatia z niedoczynnością przytarczyc
Limfadenopatia, hepatosplenomegalia	Zespół lizy guza
Błizna na szyi	Operacja tarczycy, jatrogenna niedoczynność przytarczyc
Okrągła twarz, brachydaktylia, opóźnienie rozwoju, otyłość	Dziedziczna osteodystrofia Albrighta (rzekoma niedoczynność przytarczyc)

Tabela 1. Objawy hipokalcemii i sugerujące je przyczyny

dzenia. Chłopiec czuł się ponadto osłabiony, był apatyczny, senny, zgłaszał bóle kończyn dolnych.

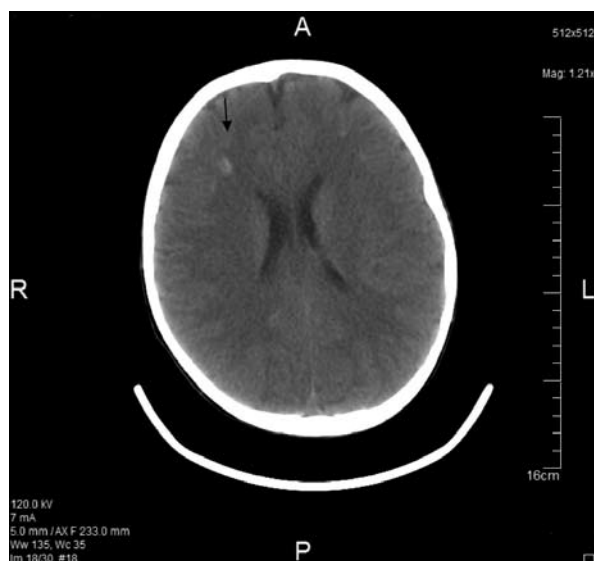
Kolejne wykonane badanie EEG wykazało pogorszenie czynności napadowej (zapis ze zmianami zlokalizowanymi pod postacią fal wolnych w odprowadzeniach skroniowo-potylicznych z tendencją do napadowości). Zmieniono leczenie przeciwpadaczkowe na preparat kwasu walproinowego (Depakine Chrono 300 – 2 razy dziennie po 1 tabletkę), uzyskując umiarkowaną poprawę stanu dziecka. Nadal utrzymywały się u chłopca napady nieświadomości. Wykonana tomografia komputerowa głowy wykazała ogniska o zwiększonej gęstości w istocie białej płatów czołowych, ciemieniowych oraz w jądrach soczewkowatych, bez wzmocnienia kontrastowego (rys. 1 i 2). Wykluczono zmiany krwotoczne z powodu braku ewolucji zmian w kolejnym badaniu, wysunięto podejrzenie zwapnień. W rezonansie magnetycznym głowy stwierdzono obecność ogniska ubytkowego w lewym jądrze soczewkowatym. Ewentualne zwapnienia można było wiązać z przebyłą toksoplazmozą (IgG – 143 IU/ml). Ponadto z wywiadu od rodziców wiadomo, że chłopiec ma suchą skórę, łamliwe paznokcie oraz włosy. Często pojawiają się u niego ubytki w zębach z koniecznością leczenia stomatologicznego.

Przy przyjęciu stan ogólny chłopca był dobry. W pierwszej dobie hospitalizacji u dziecka pojawiły się objawy tężyzki: skurcze mięśni kończyn górnych, ułożenie w tzw. rękę położnika, skurcze mięśni twarzy, tym samym niemożność mówienia. Badania wykazały hipokalcemię – stężenie wapnia zjonizowanego wynosiło 0,47 mmol/l (przy normie 1,2-1,32 mmol/l), wapnia całkowitego – 1,04 mmol/l (przy normie 2,15-2,75 mmol/l), stwierdzono także hiperfosfatemię – 3,71 mmol/l (przy normie 1,45-1,78 mmol/l). Wynik pomiaru stężenia parathormonu – 3 pg/ml (przy normie 15-65 pg/ml) – zasugerował niedoczynność przysadki. Oznaczono także fosforany w do-

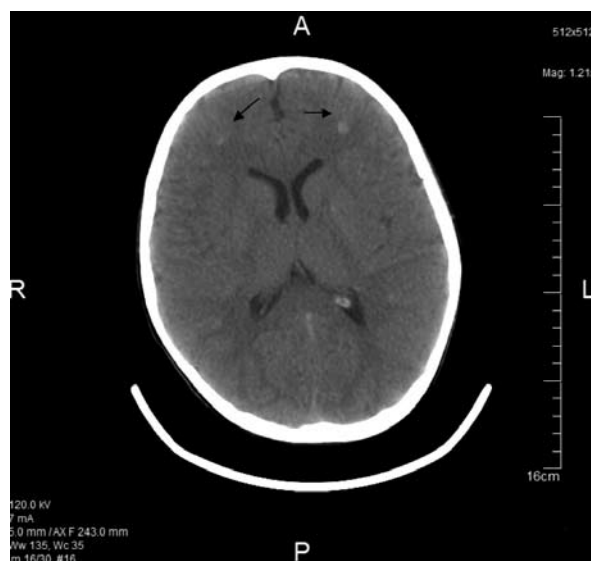
bowej zbiórce moczu – 26,48 mmol/l, obliczono dobowe wydalanie fosforu, które kształtowało się na poziomie 0,37 mmol/kg m.c. (przy normie 0,48-6,44 mmol/kg m.c.). Z kolei stężenie wapnia w dobowej zbiórce moczu wynosiło 0,80 mmol/l, dobowe wydalanie – 0,0112 mmol/kg (przy normie 0,65±0,22 mmol/kg m.c.).

Czynności nerek i wątroby były prawidłowe, podobnie dobowy profil wydzielania kortyzolu. Hormony tarczycy oraz TSH również nie odbiegały od normy (stężenie przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie, tyreoperoksydazie oraz receptorowi TSH były prawidłowe). W badaniach o profilu immunologicznym uzyskano podwyższone stężenie immunoglobulin klasy IgG – 1490 mg/dl (przy normie 572-1474 mg/dl) oraz obniżenie odsetka komórek CD19 do 8% (przy normie 17,1±5,3%).

W leczeniu zastosowano doraźnie, w napadzie tężyzki, 10% roztwór glukonolaktonianu wapnia (10 ml preparatu Calcium Pliva) oraz diazepam doodbytniczo (preparat Relsed w dawce 5 mg). Wyrównanie poziomu wapnia próbowano uzyskać preparatami węglanu wapnia w dawce 3 razy 500 mg, chlorku wapnia w dawce 4 razy 50 ml (Calcium Syrop zawierający 115,6 mg jonów wapniowych w 5 ml) oraz alfa-kalcydołem – 3 razy 1 µg (preparat Alfadiol). Stężenia wapnia we krwi utrzymywały się poniżej dolnej granicy normy, przyrastając bardzo wolno. Najwyższe stężenie wapnia całkowitego, jakie udało się osiągnąć u chłopca, to 1,52 mmol/l, a wapnia zjonizowanego – 0,85 mmol/l. Mimo że stężenie wapnia nadal odbiegało od normy, objawy u chłopca wycofały się, czuł się lepiej. Rodzice nie zgłaszali także występujących jeszcze w pierwszym dniu hospitalizacji napadów nieświadomości. Mniej więcej po 2 tygodniach leczenia doustnego uzyskano podwyższenie wskaźników gospodarki wapniowej (stężenie wapnia całkowitego – 2,46 mmol/l, a wapnia zjonizowanego – 1,04 mmol/l). Stosowane



Rys. 1. Zwapnienie w płacie czołowym



Rys. 2. Obustronne zwapnienia w płatach czołowych

obecnie preparaty to węglan wapnia (Calperos 1 g) – 2 g rano i po jednej tabletkę 1-gramowej po południu i wieczorem. Ponadto alfacalcydol (Alfadiol) – 1 × 1 µg. Stężenia wapnia nie przekraczają jednak wartości poniżej dolnej granicy normy. Pomiary wykonane w trakcie ostatniej wizyty w Klinice Endokrynologii ICZMP (pacjent pozostawał 6 miesięcy pod jej opieką) wynosiły: wapń zjonizowany – 0,98 mmol/l, wapń całkowity – 2,02 mmol/l. Chłopiec nadal przyjmuje także kwas walproinowy (preparat Depakine Chrono 300 – 2 razy 1 tabletkę). Mimo braku objawów padaczkowych i tężyczkowych wciąż odczuwa osłabienie, bóle mięśni, senność w ciągu dnia. W ocenie rodziców odbiega wydolnością fizyczną od swoich rówieśników.

### OMÓWIENIE

Niedoczynność przytarczyc charakteryzuje się niskim stężeniem parathormonu we krwi lub brakiem wrażliwości tkanek obwodowych na jego działanie. Jakkolwiek różne są przyczyny niedoczynności przytarczyc, łączy je hipokalcemia, która to zależnie od charakteru – ostra lub przewlekła – różni się obrazem klinicznym. Najczęstszą przyczyną niedoczynności przytarczyc u dorosłych jest ich przypadkowe usunięcie w trakcie operacji w obrębie szyi, u dzieci przeważa proces autoimmunologiczny. Może on dotyczyć jedynie przytarczyc, ale też być składową zespołów wielogruzołowych. Przeciwciała skierowane przeciwko przytarczycom stwierdza się u 30% chorych z izolowaną niedoczynnością oraz u 40% chorych z zespołem wielogruzołowym<sup>(2)</sup>. W etiologii idiopatycznej niedoczynności przytarczyc bada się również rolę mutacji dotyczących genu dla parathormonu czy receptora wapnia (*calcium-sensing receptor*, CaSR)<sup>(3,4)</sup>. Niedoczynność przytarczyc może również rozwijać się na podłożu zmian zapalnych lub degeneracyjnych o różnej etiologii (hemochromatoza, amyloidoza, sarkoidoza, choroba Wilsona, przerzuty nowotworowe)<sup>(2)</sup>.

Inne jednostki chorobowe, w których możemy spotkać się z niedoczynnością przytarczyc, to np. zespół DiGeorge'a (niedoczynność przytarczyc związana jest z zaburzeniem rozwoju grasicy, a także z wadami układu krążenia)<sup>(5)</sup> czy zespół HDR (zespół niedoczynność przytarczyc – głuchota – choroba nerek)<sup>(6)</sup>.

Prezentowany powyżej przypadek idiopatycznej niedoczynności przytarczyc cechuje kilka wątpliwości. Czy rozpoznana padaczka była nią rzeczywiście? Obraz EEG nie był bowiem jednoznaczny. Brak reakcji na typowe leczenie przeciwpadaczkowe oraz ustąpienie objawów po włączeniu leczenia normalizującego stężenie wapnia każą wątpić w schorzenie neurologiczne. W piśmiennictwie opisywane są przypadki hipokalcemii jako

powikłania leczenia przeciwdrgawkowego kwasem walproinowym – dotyczą one jednak długotrwałego podawania leku i przekroczenia w surowicy stężenia terapeutycznego<sup>(7)</sup>. U naszego pacjenta kwas walproinowy był podany jedynie kilka tygodni przed zdiagnozowaniem hipokalcemii, a badane stężenie leku mieściło się w dolnym zakresie stężenia terapeutycznego. Nawracające infekcje grzybicze błony śluzowej jamy ustnej, kącików ust oraz problemy z wytworami ektodermy (włosy, skóra, paznokcie, szkliwo zębów) w połączeniu z niedoczynnością przytarczyc spełniają kryteria autoimmunologicznej niedoczynności wielogruzołowej typu pierwszego (APS 1, zespół Blizzarda APECED – *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy*). W skład tego zespołu wchodzi także niedoczynność kory nadnerczy, która zwykle pojawia się w późniejszych latach<sup>(8)</sup>. Obecnie trudno jest przewidzieć, jak będzie wyglądało dalsze funkcjonowanie układu dokrewnego. Być może niedoczynność przytarczyc będzie jedynym przejawem jego dysfunkcji, a niedoczynność kory nadnerczy, czy także innych gruczołów, nigdy się nie rozwinie.

Ważną konkluzją, jaka nasuwa się w związku z tym przypadkiem klinicznym, jest niepomijanie analizy gospodarki wapniowo-fosforanowej w diagnostyce padaczki, także o przebiegu bezdrgawkowym i niespełniającym kryteriów w badaniu EEG.

### PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Dawrant J., Pacaud D.: Pediatric hypocalcemia: making the diagnosis. *CMAJ* 2007; 177: 1494-1497.
2. Wiercimak S., Petriczko E., Horodnicka-Józwa A. i wsp.: Hypoparathyroidism with calcifications in the central nervous system in an 8-year-old boy – case report. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2009; 15: 275-278.
3. Goswami R., Mohapatra T., Gupta N. i wsp.: Parathyroid hormone gene polymorphism and sporadic idiopathic hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 4840-4845.
4. Łącka K.: Molecular aspects of the etiopathogenesis of the parathyroid gland diseases. *Endokrynol. Pol.* 2005; 56: 327-333.
5. Fomin A.B., Pastorino A.C., Kim C.A. i wsp.: DiGeorge syndrome: a not so rare disease. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65: 865-869.
6. Barakat A.Y., D'Albora J.B., Martin M.M., Jose P.A.: Familial nephrosis, nerve deafness, and hypoparathyroidism. *J. Pediatr.* 1977; 91: 61-64.
7. Praticò A.D., Pavone P., Scuderi M.G. i wsp.: Symptomatic hypocalcemia in an epileptic child treated with valproic acid plus lamotrigine: a case report. *Cases J.* 2009; 2: 7394.
8. Betterle C., Zanchetta R.: Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed.* 2003; 74: 9-33.

Monika Pawlak-Bratkowska<sup>1</sup>, Anna Kałużńska<sup>1</sup>,  
Danuta Kaniewska<sup>3</sup>, Wojciech Krajewski<sup>2</sup>,  
Jarosław Wilkowski<sup>2</sup>, Marcin Tkaczyk<sup>1</sup>

Received: 12.09.2011

Accepted: 28.09.2011

Published: 31.10.2011

## Zakrzepica zatok żylnych mózgowia w przebiegu zespołu nerczycowego – opis przypadku

Cerebral sinus thrombosis in the course of nephrotic syndrome – a case report

<sup>1</sup> Klinika Pediatrii i Immunologii z Pododdziałem Nefrologii ICZMP. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zeman

<sup>2</sup> Zakład Intensywnej Opieki Medycznej ICZMP. Kierownik: dr hab. n. med. Wojciech Krajewski

<sup>3</sup> Zakład Diagnostyki Obrazowej ICZMP. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Biegański

Adres do korespondencji: Klinika Pediatrii i Immunologii z Pododdziałem Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

Praca finansowana ze środków własnych

[monika.bratkowska@gmail.com, mtkaczyk@uni.lodz.pl]

### Streszczenie

Celem pracy jest przedstawienie rzadko występującego u dzieci powikłania zespołu nerczycowego pod postacią zakrzepicy zatok żylnych mózgowia. Dziesięcioletni chłopiec od 2. roku życia chorujący na steroidozależny zespół nerczycowy na podłożu zmian minimalnych został przyjęty do szpitala z powodu pogorszenia stanu ogólnego, silnych bólów głowy, wymiotów, zaburzeń mowy i świadomości. Zaostrzenie zespołu nerczycowego wystąpiło mniej więcej 2 tygodnie przed hospitalizacją ze znacznym białkomoczem. Pacjenta leczono ambulatoryjnie wysoką dawką glikokortykosteroidów (prednizon w dawce 40-60 mg/d). Z powodu wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego dziecka (afazja, stereotypie ruchowe bez objawów ogniskowego uszkodzenia OUN) wykonano tomografię komputerową głowy, potwierdzając jedynie zmiany obrzękowe w okolicy jąder podkorowych. Na podstawie badania rezonansu magnetycznego stwierdzono zakrzepicę w lewej zatoce esowatej, poprzecznej i prostej. Wdrożono leczenie heparyną, które później kontynuowano heparyną drobnocząsteczkową i doustnymi antykoagulantami pod kontrolą INR. Pacjent wymagał intubacji przez 7 dni. Pełną remisję zespołu nerczycowego osiągnięto w 16. dniu od przyjęcia do szpitala. Opisany powikłany epizod zaostrzenia zespołu nerczycowego nie pozostawił ubytków neurologicznych w obserwacji 24-miesięcznej. Zespół nerczycowy jest uznawany za stan podwyższonego ryzyka zatorów i zakrzepów. Powikłania zakrzepowo-zatorowe w obrębie naczyń żylnych mózgowia występują rzadko, lecz wymagają szczególnej czujności diagnostycznej ze względu na poważny przebieg. Wczesna diagnoza i intensywna terapia antykoagulantami pozwalają zakończyć leczenie bez trwałych ubytków neurologicznych.

**Słowa kluczowe:** zespół nerczycowy, zakrzepica zatok żylnych mózgowia, powikłania, leczenie antykoagulacyjne, leczenie immunosupresyjne

### Summary

The aim of the case report is presentation of a rare complication of nephrotic syndrome in form of cerebral sinovenous thrombosis. Ten years old boy, who had been suffering from nephrotic syndrome (biopsy showed minimal changes disease) since he was two, was admitted to the hospital in heavy clinical status with headache, vomiting, disorder of speech and consciousness. Relapse of the nephrotic syndrome began about 2 weeks earlier with heavy proteinuria. Then he was treated by high-dose of steroids (prednisone 40-60 mg/d). Because of changes in the clinical status (aphasia, stereotypic movements without sinus of local brain lesions) the computer tomography was performed. It confirmed only cerebral oedema (near subcortical nuclei). MRI revealed a thrombosis in the left sigmoid, transverse and rectus sinus. Heparin therapy was started and was continued by low molecular weight heparin and oral anticoagulants. Patient required also an intubation for 7 days. Complete renal response was achieved 16 days after admission. Described complicated relapse of nephrotic syndrome didn't cause any neurological defect in 24-month observation period. Nephrotic syndrome is associated with increased risk of thromboembolic complications. Cerebral sinovenous thrombosis is rare but

required increase diagnostic vigilance, because the course is very serious. Early diagnose and intensive therapy enable recovery without any permanent neurological disorders.

**Key words:** nephrotic syndrome, cerebral sinus thrombosis, complications, anticoagulative treatment, immunosuppressive treatment

## WSTĘP

**Z**akrzepica naczyń żylnych mózgowia u dzieci jest procesem rzadkim (wg badań kanadyjskich – 0,67 przypadku/100 tys. dzieci/rok), ale obarczonym ciężkim przebiegiem i dużą śmiertelnością (u 8% pacjentów wystąpił zgon mimo stosowanego leczenia). Przed erą antybiotykoterapii zakrzepica powstawała zwykle jako powikłanie procesów septycznych toczących się w obrębie zatok przynosowych, wyrostka sutkowatego i oczodołu. Obecnie wśród najczęstszych przyczyn zakrzepicy zatok żylnych mózgu wymienia się przewlekłe choroby systemowe, wśród nich oprócz zespołu nerczycowego także marskość wątroby, toczeń trzewny, nieswoiste zapalenia jelit i nowotwory oraz procesy powodujące zwolnienie przepływu krwi w naczyniach wewnątrzczaszkowych, czyli głównie malformacje naczyniowe<sup>(1,2)</sup>.

## CEL PRACY

Celem pracy jest przedstawienie rzadko występującego u dzieci powikłania zespołu nerczycowego pod postacią zakrzepicy zatok żylnych mózgowia.

## OPIS PRZYPADKU

Dziesięcioletni chłopiec chorujący od 2. roku życia na steroidozależny zespół nerczycowy na podłożu zmian minimalnych został przyjęty do szpitala z powodu silnych bólów głowy, wymiotów, zaburzeń mowy i świadomości. Zaostrzenie zespołu nerczycowego zaobserwowano mniej więcej 2 tygodnie przed hospitalizacją. Z wywiadu wiadomo, że w tym czasie wystąpiła u pacjenta także opryszczka wargowa. Pacjenta leczono ambulatoryjnie prednizonem w dawce 2 mg/kg. Przy przyjęciu stan chorego określono jako średni. Występowały bóle głowy przy początkowo zachowanym kontakcie logicznym. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono objawów oponowych ani objawów ogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. U chłopca obserwowano białkomocz – 2,3 g/dl (w jednorazowej próbce moczu) oraz hipoalbuminię (41,3%), w morfologii krwi bez cech odmłodzenia obrazu białokrwinkowego, wskaźniki zapalne były niepodwyższone. Do obrazu klinicznego dołączyła się mowa bełkotliwa. Z początku wysunięto podejrzenie tła psychogenne wyżej opisanych dolegliwości. W 2. do-

bie hospitalizacji obserwowano gwałtowne pogarszanie się stanu klinicznego pacjenta. W badaniu przedmiotowym pojawiły się zaburzenia neurologiczne pod postacią zaburzeń kontaktu logicznego, drżeń odsiebnych kończyn górnych, afazji, stereotypii ruchowych, mimowolnego oddawania moczu i obustronnie dodatniego objawu Babińskiego. Nie obserwowano objawów ogniskowego uszkodzenia OUN i patologicznych objawów z nerwów czaszkowych oraz cech wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego na dnie oka. Wykonano w trybie pilnym tomografię komputerową, która nie wykazała udaru ani krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego. Uwidoczniono jednak obrzęk jąder podkorowych, zmniejszenie rezerwy podpajęczynówkowej oraz odcinkowe poszerzenie rogów skroniowych układu komorowego.

Ze względu na wywiad infekcyjny (przebyte opryszczki wargowej mniej więcej 2 tygodnie przed hospitalizacją) wysunięto podejrzenie zapalenia mózgu o etiologii wirusowej. Wykonano nakłucie lędźwiowe. W badaniu pobranego płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono podwyższony poziom białka (214 mg/dl – N: do 40) przy prawidłowej cytozie i stężeniu glukozy. W leczeniu, oprócz leków o działaniu przeciwozrętkowym, zastosowano acyklowir.

Pogarszający się stan pacjenta spowodował przeniesienie go na oddział intensywnej terapii. Chłopiec był wówczas nieprzytomny, bez kontaktu logicznego. Okresowo występowała bradykardia pochodzenia ośrodkowego. Ze względu na niewydolność oddechową przez 7 dni dziecko wymagało wentylacji mechanicznej. W tym czasie wykluczono neuroinfekcję jako przyczynę występujących zaburzeń neurologicznych. Kilkukrotnie kontrolowane wskaźniki zapalenia były w granicach normy: leukocytoza – 11,8 tys./ $\mu$ l (N: 4-12 tys./ $\mu$ l); CRP – 0,51 mg/dl (N: 0-1,0 mg/dl); prokalcytonina – 0,34 ng/ml (N: do 0,5 ng/ml). Trzykrotne badania serologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego i surowicy krwi nie potwierdziły infekcji. Wykluczono zakażenie wirusem cytomegalii, opryszczki typu 1. i 2., różyczki, ospy wietrznej, świnki, odry, adenowirusem i enterowirusem oraz zakażenie bakteryjne tlenowe i beztlenowe, zakażenie *Mycoplasma pneumoniae* i boreliozę. Nie stwierdzono zaburzeń odporności komórkowej i humoralnej.

Dopiero kolejne badanie obrazowe OUN wykonane w 4. dobie hospitalizacji pozwoliło na ustalenie przyczyny zaburzeń neurologicznych występujących

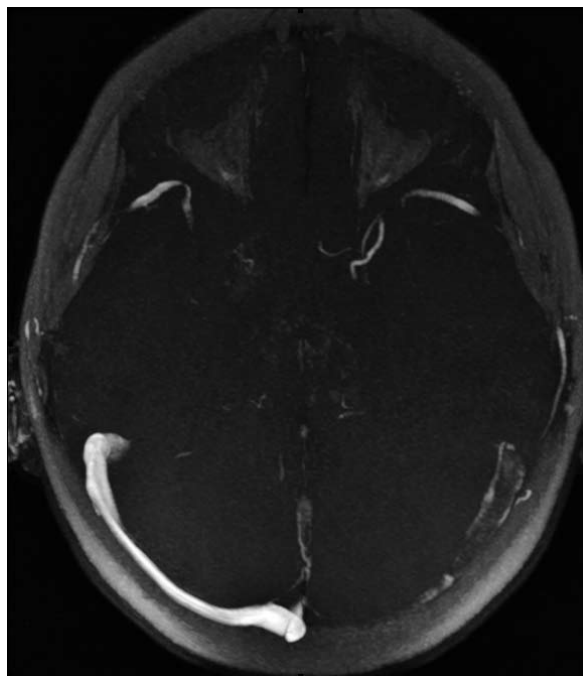
u chłopca. W badaniu CT głowy uwidoczniło się cechy zakrzepicy zatok żylnych opony twardej (zatoki prostej i esowatej po stronie lewej), które potwierdzono ostatecznie w badaniu dwufazowego rezonansu magnetycznego i angio-MR zatok żylnych mózgowia, gdzie nie uwidoczniło się przepływu w zakresie zatoki prostej i lewej zatoki esowatej, natomiast stwierdzono sygnał skrzepliny w zakresie lewej zatoki esowatej i poprzecznej oraz na niewielkim odcinku zatoki prostej, zmiany pozapalne oraz niewielkie zmiany pomalacyjne w tylnych częściach obu wzgórz (rys. 1).

W leczeniu pacjenta od momentu pojawienia się uchwytanych w badaniu przedmiotowym zaburzeń neurologicznych stosowano hipotermię głowy, leczenie przeciwobrzękowe (deksametazon w dawce  $3 \times 4$  mg i.v.), leczenie przeciwdrgawkowe i analgetyczne (fentanyl w dawce  $4,5 \mu\text{g}/\text{godz.}$ , klonazepam w dawce  $3 \times 0,5$  mg). Od momentu wysunięcia podejrzenia przyczyny zakrzepowej występujących zaburzeń neurologicznych stosowano leczenie przeciwzakrzepowe (początkowo przez 5 dni heparyna niefrakcjonowana w ciągłym wlewie dawkowana w zależności od wyników koagulogramu, później heparyna drobnocząsteczkowa w dawce  $5000 \text{ j.}/24 \text{ h s.c.}$ , zmniejszana do  $2500 \text{ j.}/24 \text{ h}$ ). Następnie kontynuowano leczenie doustnymi antykoagulantami (acenokumarol w dawce  $2 \times 1$  mg pod kontrolą INR).

Równolegle prowadzono leczenie zaostrzenia zespołu nerczycowego. Stosowano sterydoterapię (początkowo deksametazon w dawce  $3 \times 0,1$  mg/kg/24 h i.v., później pulsy z metyloprednizolonu –  $15 \text{ mg}/\text{kg}/48 \text{ h}$  i kolejno prednizon doustnie w zmniejszanych dawkach –  $1,5 \text{ mg}/\text{kg}/48 \text{ h}$  do  $1 \text{ mg}/\text{kg}/48 \text{ h}$ ).

Chłopiec osiągnął pełną remisję zespołu nerczycowego w 16. dniu od przyjęcia do szpitala. Czas trwania hospitalizacji wyniósł 29 dni, w tym 14 dni dziecko przebywało na oddziale intensywnej terapii. Badania w kierunku czynników sprzyjających powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (poziom białka C i S oraz mutacja Leiden) nie dały podstaw do rozpoznania trombofilii. W związku z powyższym po 6. miesiącach od hospitalizacji zakończono leczenie doustnymi antykoagulantami. Wprowadzenie immunosupresji mykofenolanem mofetylu w leczeniu zespołu nerczycowego pozwoliło na redukcję, a następnie całkowite zaprzestanie podawania steroidów. Planowane jest całkowite odstawienie leczenia immunosupresyjnego w przyszłości.

Opisany powikłany epizod zaostrzenia zespołu nerczycowego nie pozostawił ubytków neurologicznych w 24-miesięcznej obserwacji. Mniej więcej 12 miesięcy po przebytych epizodzie zakrzepicy zatok żylnych mózgowia u dziecka pojawiły się zaburzenia psychologiczne pod postacią trudności szkolnych związanych z zaburzeniami pamięci świeżej i koncentracji uwagi oraz prawdopodobnie wynikające z nich obniżenie nastroju. Związek przyczynowo-skutkowy między tymi obja-



Rys. 1. Badanie tomografii komputerowej głowy wykonane w 4. dobie hospitalizacji (nie uwidoczniło się przepływu w zakresie prostej i lewej zatoki esowatej; sygnał skrzepliny w zakresie lewej zatoki esowatej i poprzecznej oraz na niewielkim odcinku zatoki prostej)

wami a powikłaniami zespołu nerczycowego pozostaje wątpliwy. Obecnie chłopiec rozwija się prawidłowo.

## OMÓWIENIE

Przedstawiony przypadek zasługuje na uwagę ze względu na szczególnie rzadko występujące powikłanie zespołu nerczycowego, jakim jest zakrzep zatok żylnych opony twardej. Zespół nerczycowy to choroba sprzyjająca powstawaniu powikłań zakrzepowo-zatorowych. Udowodniono, że w zaostrzeniu zespołu nerczycowego dochodzi do zwiększenia stężenia czynników prozakrzepowych, głównie takich jak: wzrost produkcji fibrynogenu i czynników krzepnięcia, aktywacja płytek krwi, zwiększenie hematokrytu oraz utrata antytrombiny III z moczem. Dodatkowo obserwuje się spadek aktywności fibrynolitycznej związanej ze wzrostem stężenia Lp(a) hamującej wiązanie plazminogenu z jego receptorami, wzrost aktywności  $\alpha 2$ -antyplazminy i PAI-1 oraz utratę z moczem wolnego białka S<sup>(3-5)</sup>.

Opisy przypadków zakrzepicy zatok żylnych mózgowia w przebiegu zaostrzenia zespołu nerczycowego są rzadkie. Zdecydowana większość charakteryzowała się, jak w przypadku opisywanego pacjenta, gwałtownym i burzliwym przebiegiem, ale nie pozostawiała trwałych deficytów neurologicznych.

Głównymi objawami zgłaszanymi przez pacjentów były silne bóle głowy z towarzyszącymi wymiotami, u części