

SY. GRANGE – PRIKAZ SLUČAJA

Danka Pokrajac
Pedijatrijska klinika KCU Sarajevo

**XIII Nefrološka škola Udruženja ljekara za nefrologiju ,dijalizu i
transplnataciju bubrega u BiH. NEFROLOGIJA 2018.**

Tešanj, 06.10.2018.

Sy Grange – prikaz slučaja

Grangeov sindrom je rijetko stanje koje prvenstveno pogađa krvne sudove.

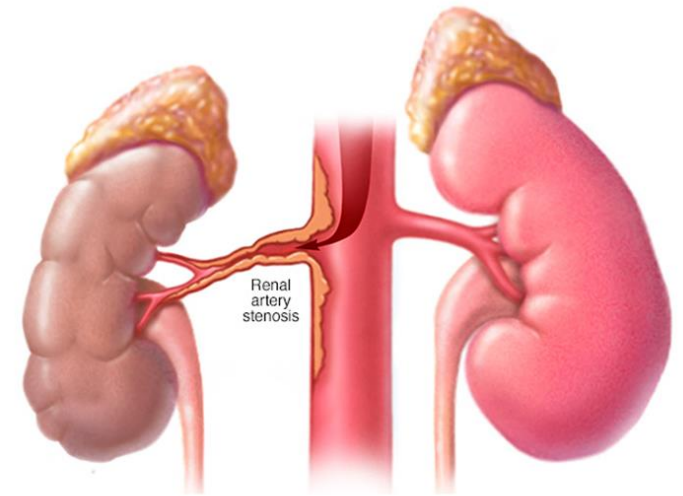
Fibromuskularna displazija (FMD) je slabo razumljiva arterijalna bolest koja pogađa primarno žene i rezultuje u arterijalnim stenozama ili okluzijama i rijetko arterijalnom disekcijom ili formiranjem aneurizmi.

Drugi nazivi za ovu bolest

- arterijska okluzivna progresivna bolest s hipertenzijom, srčanim oštećenjima, krhkosti kostiju i brahisindaktilijom i
- Grange okluzijski arterijski sindrom.

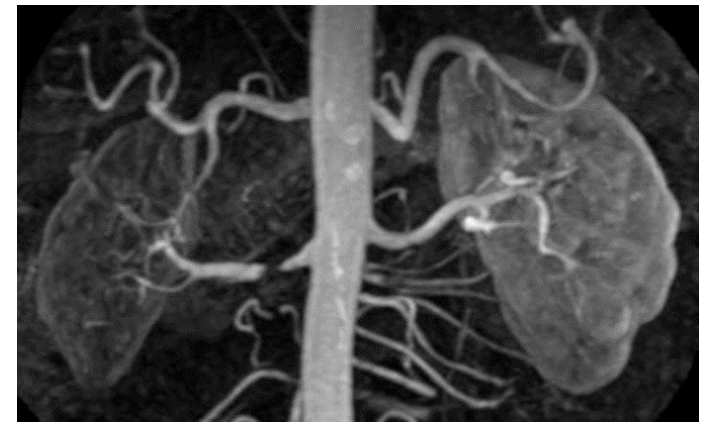
Sy Grange – prikaz slučaja

Karakteriše ga stenoza ili okluzija arterija koje opskrbljuju krvlju različite organe i tkiva (bubreg, mozak i srce).



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

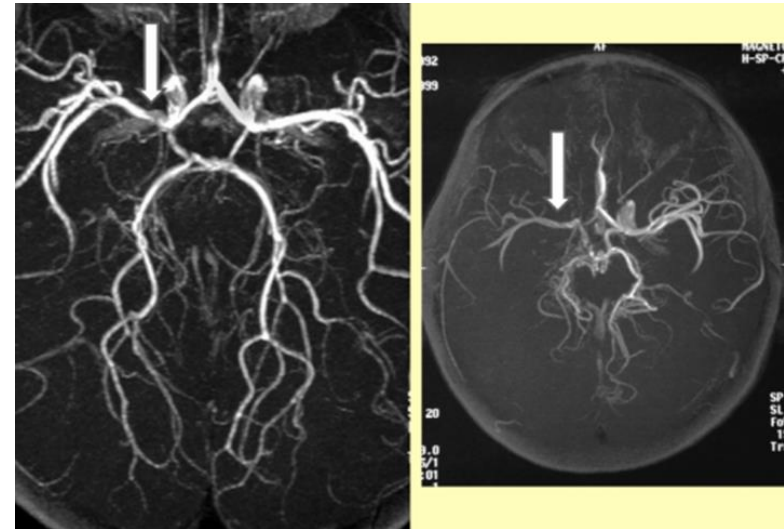
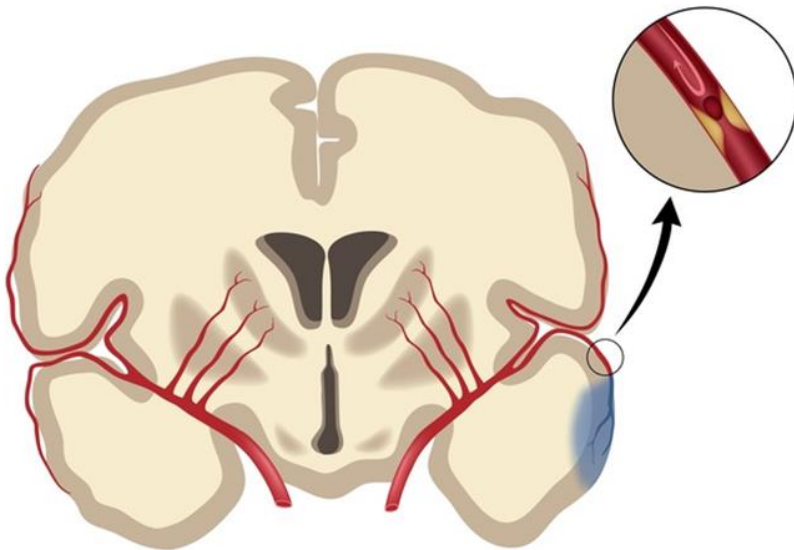
Stenoza ili okluzija bubrežne arterije dovodi do **hipertenzije**.



Sy Grange – prikaz slučaja

Blokiranje cerebralne arterije može uzrokovati **moždani udar.**

Ischemic Stroke



MR angiografija mozga:

Lijevo: fokalna stenozna.

Desno: Asimetrija u protoku krvi

Sy Grange – prikaz slučaja

Dodatne karakteristike Grangeovog sindroma mogu uključivati:

- brahidaktiliju,
- sindaktiliju,
- krhke kosti koje su sklone lomovima i
- teškoće u učenju.

Većina ljudi s ovim poremećajem imaju srčane mane (VSD, DAP).



Sy Grange – prikaz slučaja

Dorothy Katherine Grange, Division of Genetics and Genomic Medicine in the Department of Pediatrics at Washington University School of Medicine in St. Louis.

"Očeva strast za arheologijom i njegova sposobnost korištenja povijesnih artefakata i informacija pronađenih iskopavanjem kako bi se identifikovali obrasci ranijih života usadili su u meni želju za rješavanjem medicinskih misterija".



Sy Grange – prikaz slučaja

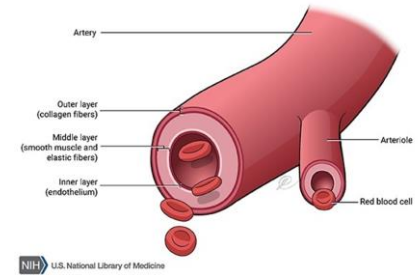
Genetsko otkriće tima naučnika sa Univerziteta u Teksasu (Zdravstveni centar Houston -UTHealth) identifikovali su genetske alteracije koje uzrokuju ovu misterioznu arterijsku bolest zvanu fibromuskularna displazija ili FMD koja oštećuje arterije i utiče na oko 5 milijuna Amerikanaca i često napada bez upozorenja. Na čelu tima je bila **dr. sci.med. Dianna Milewicz** .

Dong-Chuan Guo, Xue-Yan Duan, Ellen S. Regalado, Lauren Mellor-Crummey, Callie S. Kwartler, Dong Kim, Kenneth Lieberman, Bert B.A. de Vries, Rolph Pfundt, Albert Schinzel, Dieter Kotzot, Xuotong Shen, Min-Lee Yang, Michael J. Bamshad, Deborah A. Nickerson, Heather L. Gornik, Santhi K. Ganesh, Alan C. Braverman, **Dorothy K. Grange, Dianna M. Milewicz**. Loss-of-Function Mutations in YY1AP1 Lead to Grange Syndrome and a Fibromuscular Dysplasia-Like Vascular Disease. **The American Journal of Human Genetics, 2016.**

Sy Grange – prikaz slučaja

Sy. Grange nastaje zbog **mutacija u YY1AP1 genu**. Protein proizveden iz ovoga gena dio je skupine proteina koji pomaže regulisati nekoliko kritičnih funkcija unutar ćelija:

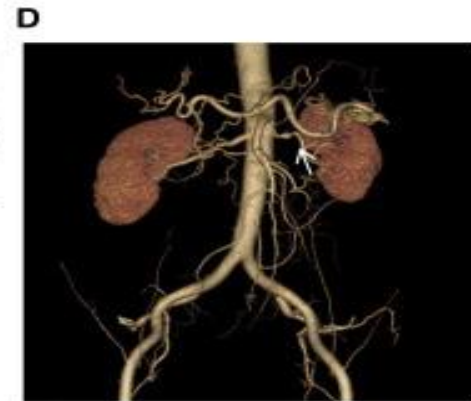
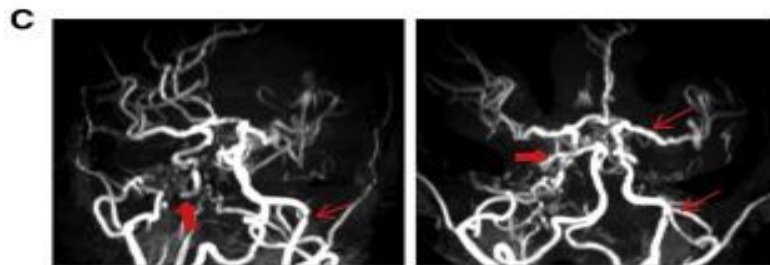
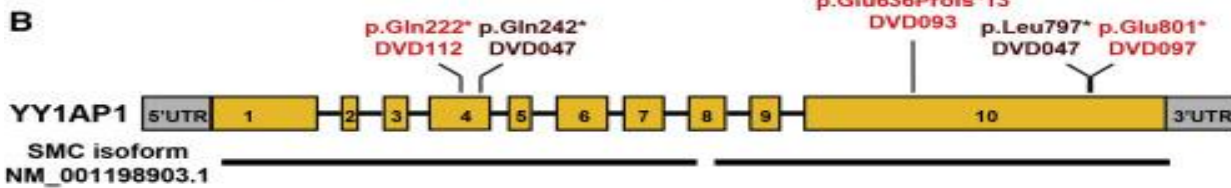
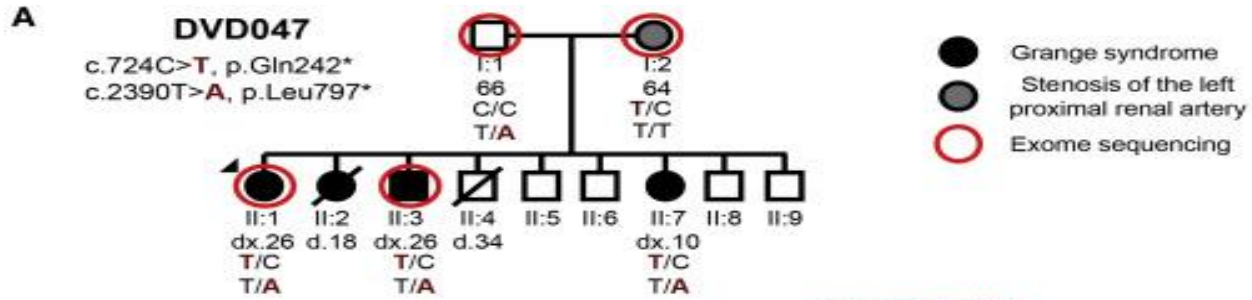
- “popravak oštećene DNA”,
- ćelijsku diferencijaciju,
- rast i proliferaciju ćelija.



Istraživači vjeruju da ovaj proteinski kompleks igra posebno važnu ulogu u glatkim mišićnim ćelija krvnih sudova.

- Nije jasno kako ove promjene dovode do stenozе i okluzije arterija.
- Takođe je nepoznato kako se mutacije gena YY1AP1 odnose na druge karakteristike Grangeovog sindroma.

Sy Grange – prikaz slučaja



Sy Grange – prikaz slučaja

Smatra se da se ova bolest nasljeđuje po **autosomnom recesivnom obrascu.**

Roditelji pojedinca sa autosomnim recesivnim stanjem nose jednu kopiju mutiranog gena, ali obično ne pokazuju znakove i simptome bolesti.

Sy Grange – prikaz slučaja

- **E.V.** (dječak)
- **Datum rođenja:** 7.9.2005. godine
- **Datum prijema:** 22.05.2014.
- **SADAŠNJA BOLEST:** Dvadeset dana pred prijem dječaku se majica zakačila za prikolicu od auta, te ga je vukla oko dvadesetak metara, nije bilo svjedoka. U večernjim satima istoga dana povratio dva puta, primio je infuziju i vraćen kući. Par dana nakon toga povratio je više puta, žalio se na glavobolju i jaku vrtoglavicu. Javili se nadležnom ljekaru koji ga uputi na našu Kliniku. Po prijemu na Pedijatrijsku kliniku, nije se uspjela dobiti vrijednost arterijskog krvnog pritiska u više navrata, dok su ostali vitalni parametri bili uredni.
- **LIČNA ANAMNEZA:** b.o.
- **PORODIČNA ANAMNEZA:** Majka ima migrenu, a otac (36 godina) hipertenziju.

Sy Grange – prikaz slučaja

- **STATUS PRAESENS:** Dječak u dobi 9 godina TT 35 kg P: 129/min, SatO2 98%, TA se nije mogla izmjeriti, blago pomućene svijesti, afebrilan eupnoičan, izuzetno dehidriran. Ostali nalaz uredan. Meningealni znaci negativni.

Sy Grange – prikaz slučaja

- Po prijemu dječak se smjesti u PICU uz kontinuirani monitoring vitalnih parametara. Zbog jako visokih vrijednosti krvnog pritiska **TA 285/220 mmHg** u terapiju se odmah uključi **Nanitroprusid u kontinuiranoj infuziji, kao i Ebrantil i diuretik.**
- **U lab.nalazima:** KS: Er 5.32, Hb 143, Hct 0.44, **Le 30.9**, Tr 437, MPV 9.1, Na 138, **K 3.1**, Ca 2.74, Cl 95, ŠUK 9.9, **N-urea 12.6, kreatinin 232**, AST 27, ALT 33, CK 60. LDH 303, CRP 2.8. Obzirom da je pacijent jako dehidriran uključi se infuziona terapija **kristaloida**. Neuroprotektivno se da doza **Phenobarbitona**. Nakon uzetog screeninga na infekciju od antibiotika se uključi **Longacef**.
- Imunološki nalazi **negativni na vaskulitis.**
- Realizira se **hitni CT MOZGA** : pokaže hipodenzne zone infratentorijalno, u cerebellumu obostrano. Uraditi MRA/MRI vrata i glave.
- **Konsultiran neurohirurg:** Dg: Procesus expansivus fossae cranii posterior susp. (dr Lisica D. prim dr N.Iblizović)

Sy Grange – prikaz slučaja

- **MRI/MRA kranijuma MRI cervikalne kičme (22.5.2014.):** vidljive su **opsežne zone hipersignala (T2TSE. T2TIRM Dark Fluid) dorzalno u meduli spinalis (nivo C1 i C2), u cerebelumu lijevo, te više difuzno raspoređenih zona istih MR karakteristika u području desne hemisfere cerebeluma, vermisa, medule oblongate, ponsa i lijevo u mezencefalonu kao i desno frontalno kortikalno supraventrikularno. U kvadrigeminalnoj cisterni veliki broj sitnih isprepletenih krvnih sudova uz naznačen sinus rectus.** Kod MRA se jasno ne vizualiziraju završni ekstrakranijalni i početni intrakranijalni dijelovi unutrašnjih karotidnih arterija. ACM i ACA se jasno vizualiziraju, desna ACM slabije prikazana, lako neravnih kontura. A.basilaris dominantna, vijugavog toka. Bazalne cisterne primjereno širine. Nema edema mozga. Opisane **promjene mogu ići u prilog vaskulitisa otvorene etiologije (metabolička? druga etiologija?).**



Sy Grange – prikaz slučaja

- Na terapiju dječak odgovori sniženjem krvnog pritiska (TA 165/98 (105) mmHg), umjerenom tahikardijom, svijest i dalje lako pomućena u smislu da se kontakt uspostavlja, dječak konfuzan i usporen (**23.05.2014 g.**).
- **UZ abdomena(23.05.14, Mr.sci.dr. A.Džananović):** Desni bubreg uzdužno mjeri 9.51 cm, a lijevi bubreg uzdužno mjeri 6.67 cm - **signifikantno manji lijevi bubreg. CD analiza** pokaže znake hipoperfuzije lijevog bubrega sa produženim AT u segmentnim i interlobarnim arterijama i izrazito sniženim PSV. U glavnoj renalnoj arteriji lijevo dobiju se povišene vrijednosti PSV, do 250cm/s - **indirektni znaci signifikantne stenoze ili vanjske kompresije.**

Sy Grange – prikaz slučaja

- **Pregled kardiologa i EHO srca:** incipijentna koncentrična hipertrofija lijeve komore.
- **Pregled oftalmologa –fundus oc.utrq:** p.f.o nazalno diskretno nejasne granice, temporalno jasna nema prominencije. Krvni sudovi: vene jako široke, prepunjenje, dilatirane, arterije urednog kalibra. Krajevi krvnih sudova izvijugani. Makula dobije se foveolami refleks nešto oslabljen.

Sy Grange – prikaz slučaja

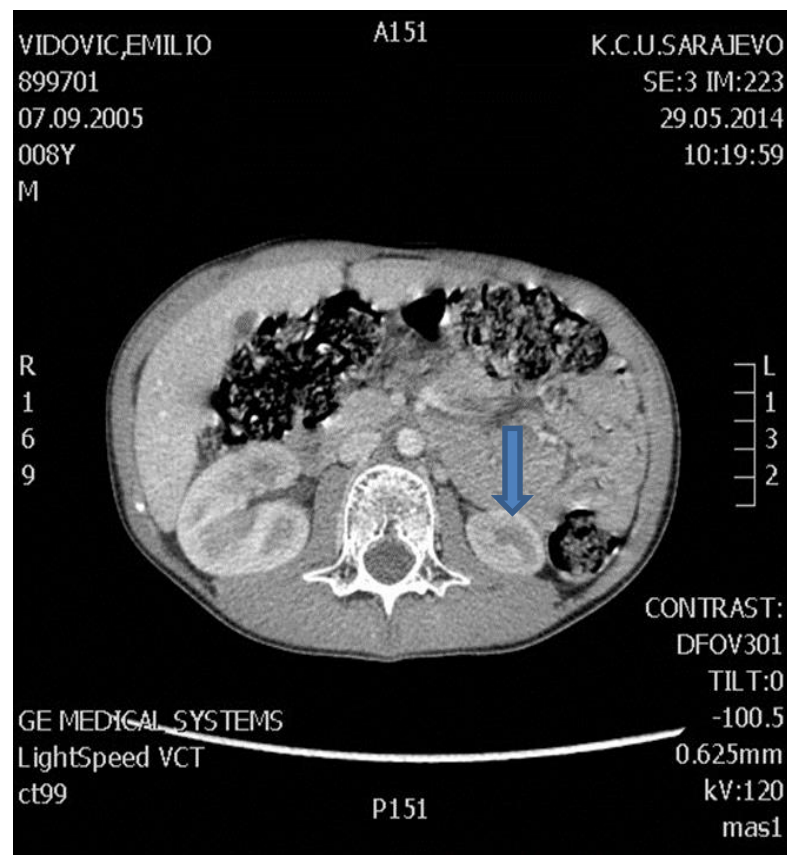
- Konsultacija **nefrologa** (Doc dr D.Pokrajac):
preporuča se uvođenje u Th, pored Nifedipina i natrijum nitroprusida i.v. (drugi parenteralni antihipertenzivi nisu bili na raspolaganju) i Atenolol tbl. Preporuča se **selektivna renalna angiografija** kao definitivna nalaz za renovaskularnu hipertenziju, ali koji se kao invazivna procedura odloži za period kada se dijete oporavi. Savjetovane su i scintigrafske pretrage bubrega.

Sy Grange – prikaz slučaja

- Na datu Th tenzija se postepeno normalizira što dozvoljava sniženje doze Na-nitroprusida.
- TA 134/58 (83) mmHg, Nurea 9.5, kreatinin 92
- **Dječak se premješta na Odjel nefrologije 25.05.2014. god. na nastavak liječenja.**
- **Dg: HTA maligna, Hypoplasio renis lat. sin. Stenosis art.renalis lat. sin, Hypertrophio LV.**

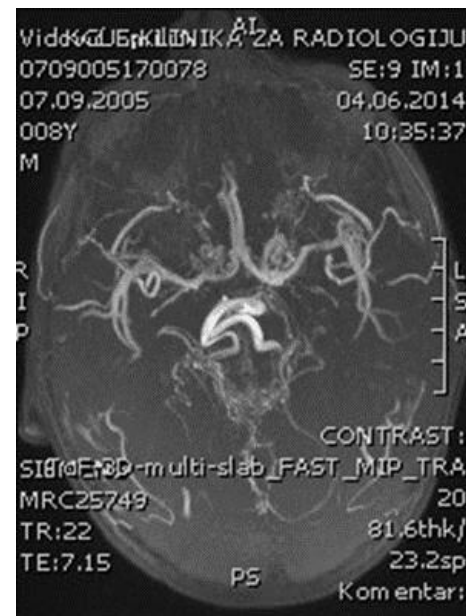
Sy Grange – prikaz slučaja

- **CT ANGIOGRAFIJA ABDOMINALNE AORTE I RENALNIH ARTERIJA (29.05.2014.) manji lijevi bubreg koji je usporene cirkulacije, najvjerojatnije kao posljedica subokludiranog proksimalnog segmenta renalne arterije na dužini od oko 1 cm. Distalni dio lijeve renalne arterije je takođe užeg lumena. Desna renalna arterija je u cjelosti gracilnija, užeg lumena dok je desni bubreg uredan.**



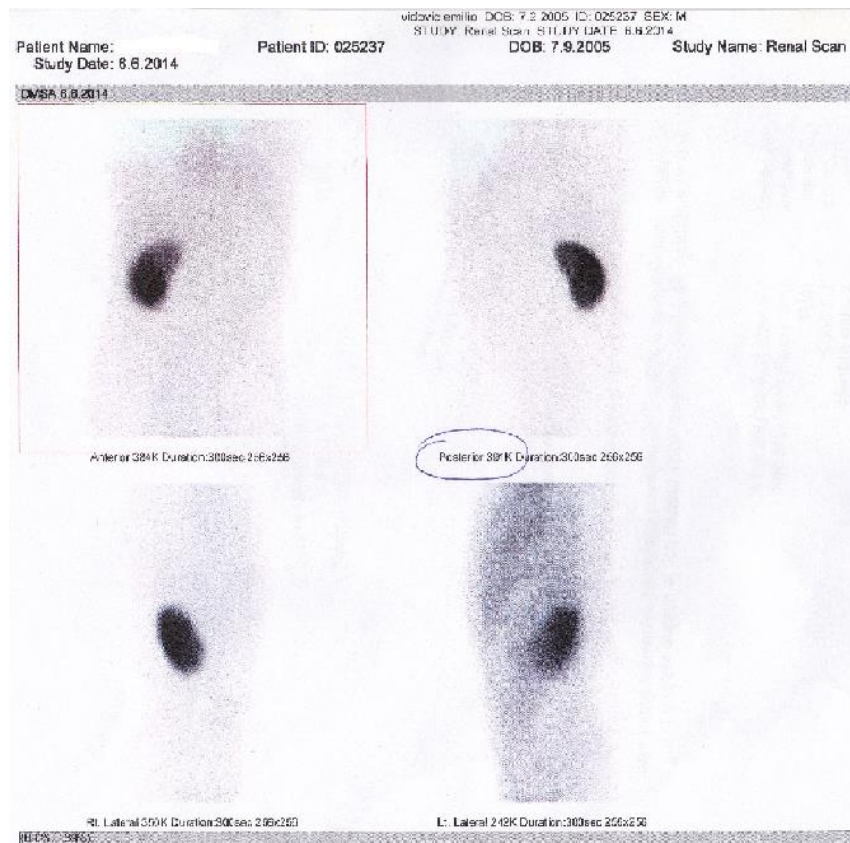
Sy Grange – prikaz slučaja

- **MRI i MRA glave (04.06.14.)** Nalaz ukazuje na vrlo gracilne hiperintenzne zone u subarahnoidalnom prostoru na FLAIR sekvenci koje su bile vidljive i na prethodnom pregledu i najvjerojatnije predstavljaju **našikane krvne sudove**. Na ovom pregledu nalaz u području moždanog stabla i cerebeluma je uredan. MR angiografija mozga ukazuje na **vidljivu nakupinu gracilnih krvnih sudova** u području perimezencefalične, prepontine cisterne, te cisterne ambiens. MR angiografija vrata ukazuje na vrlo **gracilne ACI obostrano**. Nalaz bi mogao odgovarati- **moyamoya bolesti**. Indiciran je doppler krvnih sudova vrata.
- **COLOR DOPLER KRVNIH SUDOVA VRATA (20.06.2014.):** **lako hipoplastična desna ACI** uredne kolor kodiranosti i spektralnog prikaza.



Sy Grange – prikaz slučaja

- **STATIČKA SCINTIGRAFIJA BUBREGA (06.06.14.)** *Patološki scintigram pokazuje samo desni bubreg bez znakova upalnih/postupalnih lezija.*
- **25.06.2014. godine urađena je nefrektomija.**
- **EEG registracija (12.06,14.):** EEG u granicama normalnog.



Sy Grange – prikaz slučaja

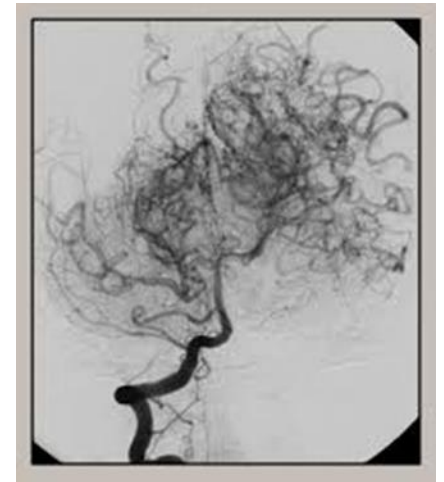
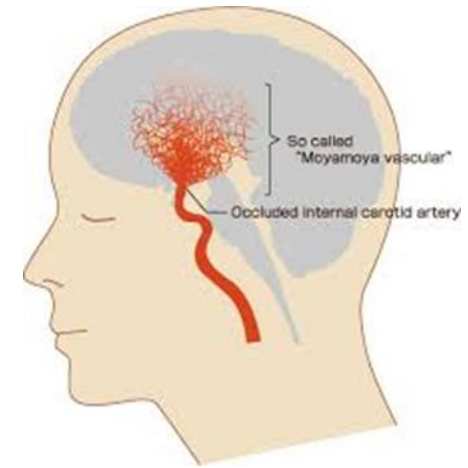
- **Konsultativni pregled neuropedijatara (15.06.14., doc.dr.F.Ćatibušić):** Imao jednu epizodu koja bi mogla upućivati na TIA . Dječak je trenutno bez subjektivnih tegoba. U neurološkom nalazu bez uočljivog deficita i lateralizacije. MRI+MRA craniuma -nalaz bi mogao odgovarati **moyamoya bolesti**. Preporučuje se konzultacija neurohirurga.
- **Konsultativni pregled neurohirurga (20.06.2014.):** Dg. Moya-moya susp. Za sada se ne indicira neurohirurški tretman.



Moyamoya bolest/sindrom

Moyamoya bolest/sindrom

- Malo poznata bolest kod koje se krvni sudovi u mozgu sužavaju i postepeno zatvaraju zbog **neodgovarajuće hiperplazije glatkih mišićnih ćelija krvnih sudova**. Zbog toga se u mozgu stvaraju kolaterale koje izgledaju poput oblačića.



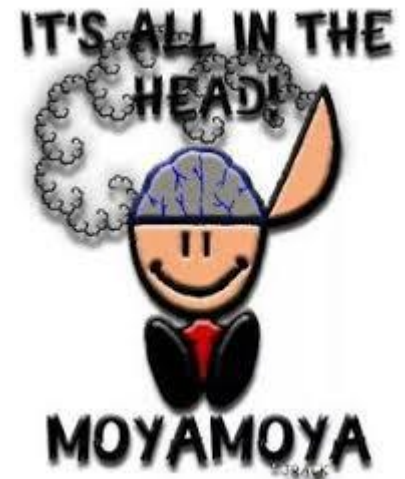
Moyamoya bolest/sindrom

- **Japanci J. Takeuchi i K. Shimizu su prvi opisali ovu bolest 1957. g. i nazvali je moyamoya.**
- Moyamoya na japanskom jeziku znači **oblačić ili oblak dima.**



Moyamoya bolest/sindrom

- U Japanu od moyamoye boluje otprilike **3 osobe na 100.000 stanovnika**. Među njima je uočljivo mnogo djece u dobi od pet godina te odraslih u dobi od 40-ak godina.
- U Europi broj pacijenata iznosi otprilike samo desetinu od toga. Ova bolest u zapadnom svijetu gotovo i nije poznata. **Uslijed neznanja ovaj neurološki poremećaj nažalost prečesto ostaje neprepoznat**. Posljedice za bolesnika su motorički deficit, ozbiljne tegobe pa čak i smrt.



Moyamoya bolest/sindrom



ETIOLOŠKI FAKTORI SU NEJASNI.

-možda **genetika**,

-nespecifičan **arteritis** rezultat autoimunosti i upalnih procesa.

Prema nekim procjenama, oko **70% slučajeva ima veze s upalom sinusa, hroničnog tonzilitisa, otitisa.**

U literaturi se opisuje kombinacija moyamoya bolesti sa raznim drugim bolestima: tuberozne skleroza, neurofibromatoza

Recklinghausen, anemija srpastih ćelija, Hirschsprung bolest, leptospiroza, Marfan sindroma, Apert sindrom, Down sindrom,

Ekstremno rijetko: SLE, Turner sy, Noonan sy, Alagille sy, traumatske povrede mozga.

Moyamoya bolest/sindrom

- **Klinički se manifestuje** simptomima hronične ishemije mozga, TIA, subarahnoidalnog krvarenja, ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara.
- **Dijagnoza** se postavlja cerebralnom angiografijom. Osim toga EEG, MR / CT mozga, oftalmoskopija.
- **Tretman** može biti konzervativni, ali je najefikasniji operativni.



Moyamoya bolest/sindrom

- Dijete sa dokazanom moyamoya bolesti treba **operaciju revaskularizacije**. Kod ovih operativnih zahvata ponovno se uspostavlja cirkulacija krvi putem bypassa.

Sy Grange – prikaz slučaja

- **Konsultativni pregled vaskularnog hirurga (04.07.2014. god.):** na konziliju lekara donesena odluka da pacijentu nije indiciran operativni tretman na našoj Klinici, preporučuje se dalja invazivna dijagnostika i tretman van BiH.

Sy Grange – prikaz slučaja

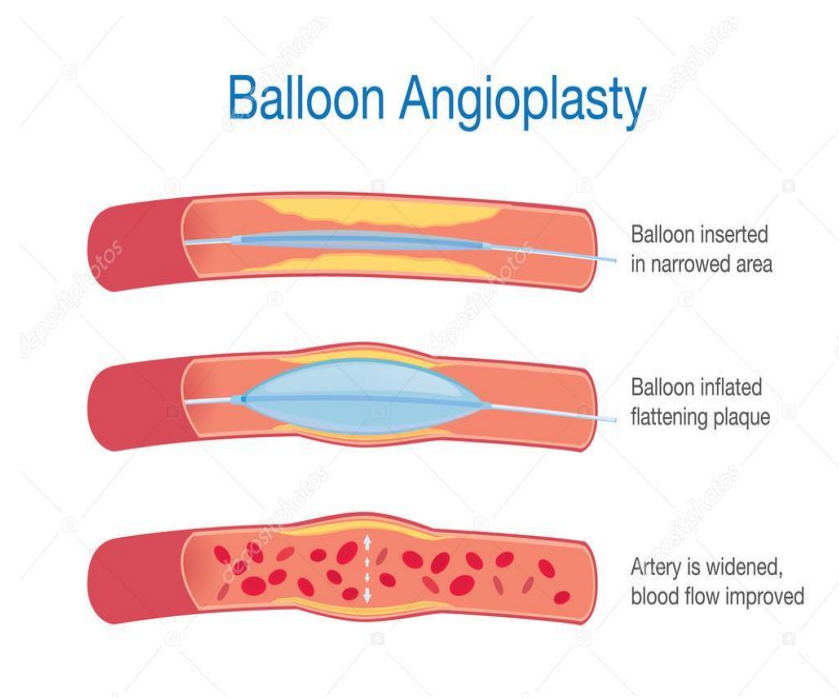
- **Dg.** Hypertensio arterialis maligna (renovaskularna),
- St.post nephrectomiam l.sin. propter stenosis art. renalis lat.sin cum afunctio renis lat.sin.
- Stenosis art. renalis lat.dex. incipiens.
- Hronična renalna bolest gr. II
- Stenosis art.carotis interne bil.
- Morbus moya-moya susp.
- Cardiomyopathia incipiens

Sy Grange – prikaz slučaja

- Suženje lijeve renalne arterije sa posljedičnom afunkcijom lijevog bubrega zbog čega je urađena nefrektomija istoga. Desna renalna arterija je užeg lumena, a desni bubreg je smanjene funkcije. Postavljena je i sumnja na moya-moya bolest. I dalje pored 2 antihipertenziva i diuretika održava se visok krvni pritisak. Trenutno je najviše ugrožen desni bubreg, a postoji i opasnosti komplikacija od hipertenzije. **Pošto se interventne procedure na desnoj renalnoj arteriji perkutana transluminalna angioplastika (PTA) ne mogu uraditi na našoj Klinici dječak je upućen na dalje liječenje u Beč (Allgemeines Krankenhaus Der Stadt Wien).**
- **U Austriji (AKH, Beč) je u oktobru 2014. godine i maju 2018.godine urađena dilatacija desne renalne arterije (perkutana transluminalna angioplastika-PTA). MRI angiografija bubrežnih žila (maj 2018.) pokazala je visok stepen izlazne stenoze na desnoj bubrežnoj arteriji sa 70-80% koja se pružala oko 2 cm.**

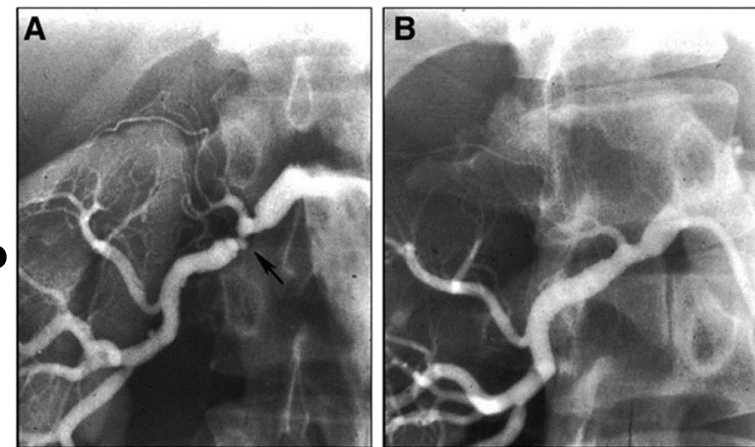
Sy Grange – prikaz slučaja

Perkutana transluminalna angioplastika (PTA) se predlaže kao prva metoda i metoda izbora u korekciji stenoze renalnih arterija, pošto konzervativna terapija nije dala pozitivan odgovor. Ona je jeftinija i manje invazivna nego hirurška revaskularizacija.



Sy Grange – prikaz slučaja

- PTA obezbjeđuje regulaciju arterijskog krvnog pritiska i popravak bubrežne funkcije.
- **Uspjeh se obično postiže u više od 85% slučajeva**, a stopa neuspjeha je kod djece od 10% do 25%. **Moguće komplikacije su tromboze, vaskularne ili renalne perforacije, kidanje ili disekcija zida krvnog suda.**
- Ukoliko ne bi uspjela PTA ili se razvije restenoza može se raditi **hirurška rekonstrukcija renalne arterije**, što nije preporučljivo za djecu.



Perimedialna fibroplazija renalne arterije. Strelica pokazuje suženje (A). Normalni izgled renalne arterije nakon perkutane balon angioplastike(B).

Sy Grange – prikaz slučaja

TRENUTNA TERAPIJA:

Amlodipin tbl a 5mg 3x1 (**blokator kalcijevih kanala**)

Uratens (Urapidil) caps a 60 mg 2x1 (**smanjuje periferni vaskularni otpor**)

Tenoretic mite (atenolol + chlortalidone) tbl 1-0-0 (**β - bloker**)

Lasix retard a 60 mg 1-0-0 (**diuretik**),

Roswera tbl a 10 mg 1x1 (**statini**)

Aspirin a 100 mg 1x1 (**antikoagulancija**).

24h HolterTA(25.09.2018. Prim.dr.Z. Begić): danja sistolna tenzija u 95.8% mjerenja iznad gornjeg limita, a dijastolna u 29.1% mjerenja iznad gornjeg limita. Noću sistolna tenzija u 100% mjerenja iznad gornjeg limita, a dijastolna u 22.7% mjerenja iznad gornjeg limita (bez obzira na procentne vrijednosti odstupanja numeričkih vrijednosti nisu isuviše velika). Kontrola 24h holter TA za 2-3 mjeseca.

Sy Grange – prikaz slučaja

Dg: Grange sy (Molekularno-genetičkom analizom Sy Grange maj 2017.godine u Austriji)

Hypertensio arterialis maligna (renovaskularna),

St.post nephrectomiam l.sin propter stenosis art.renalis lat.dex.,

St.post dilatationem art.renalis l.dex (PTA) facta II

Hronična bubrežna bolest gr. II (eGRF =86 ml/min/1.73 m²)

Stenosis art.carotis interne bil.

Sy Grange – prikaz slučaja



Grange: „Svaki je dan drukčiji. Taj izazov i tempo me motiviraju i čine me uvijek zainteresovanom za nova istraživanja.“



HVALA NA PAŽNJI!