

ГЕНЕРАЛИЗИРАНА ИНФАНТИЛНА АРТЕРИАЛНА КАЛЦИНОЗА ПРИ ДВЕ ДЕЦА

А. Дашева-Димитрова¹, М. Павлов² и М. Денев²

¹Клиника по детска кардиология

²Отделение по патология, Национална кардиологична болница – София

GENERALIZED INFANTILE ARTERIAL CALCINOSIS IN TWO CHILDREN

A. Dasheva-Dimitrova¹, M. Pavlov² and M. Denev²

¹Department of Pediatric cardiology

²Department of Pathology, National Heart Hospital – Sofia

Резюме. Генерализираната артериална калцификация при кърмачета е рядко, автозомно-рецесивно, летално заболяване. То се характеризира с артериална калцификация на вътрешната еластична мембрана, асоциирано с интимална пролиферация. Това води до стеноза на големите и средните артерии. Повечето пациенти умират през първите 6 месеца от живота. Описани са два случая на деца – на 52 дни и на 5-месечна възраст, с бързо и бурно развитие на заболяването с дихателна и сърдечна недостатъчност, нарушено хранене и кардиогенен шок с летален изход. При по-голямото дете има артериална хипертония и левокамерна хипертрофия с увредена функция, а при по-малкото дете бързо се развива коматозно състояние. Окончателната диагноза е поставена след хистологичното изследване.

Ключови думи: генерализирана артериална калцификация, кърмаческа възраст

Summary. Generalized arterial calcification of infancy (GACI) is a rare, autosomal recessive, fatal disease. It is characterized by arterial calcification of the internal elastic membrane associated with intimal proliferation. This leads to stenosis of large and medium-sized arteries. Most patients die in the first 6 months of life. Two cases of children – at the ages of 52 days and 5 months, with rapid and vigorous development of the disease with respiratory and heart failure, impaired nutrition and cardiogenic shock with fatal outcome are described. The older child has hypertension and left ventricular hypertrophy with impaired function, while the younger child quickly developed a comatose state. The final diagnosis is made after performing histological examination.

Key words: generalized arterial calcification, infancy

Идиопатичната генерализирана артериална калциноза или калцификация (ИГАК) в периода в периода след раждане и в кърмаческата възраст е рядко заболяване с неизвестна етиология, характеризиращо се с калцификация на вътрешната еластична мембрана и стеснение на съдовия лумен поради интимална фиброза. Заболяването засяга всички артерии на тялото, най-често коронарните [1, 4, 8, 10, 13]. Синоними на ИГАК са ювенилна интимална склероза, ювенилна медиална склероза, оклузивна инфантилна артериопатия, идиопатична облитерираща артериопатия.

Заболяването е описано за първи път от Durante (1899) и по-късно Bryant и White (1901) със случай на калцификация на артериите и облитериращ ендартериит, асоцииран с хидронефроза, при кърмаче на 6 месеца [3, 2].

Moran (1975) анализира внимателно клиничните и патологичните прояви на 62 описани до 1975 г. случая, като само два са диагностицирани преди аутопсията [8]. Често се касае за новородени и кърмачета, нерядко с внезапна смърт от неподозиран миокарден инфаркт. Заболяването се наблюдава основно при деца под 6-месечна възраст (от 1-вия

ден до 28 мес.), без полова предиспозиция, засяга повече кавказката раса, може да бъде фамилно.

Идиопатична генерализирана инфантилна артериална калциноза е с установено **автозомно-рецесивно унаследяване**. Причината за това е инактивираща мутация на ENPP1 гена, който потиска активността на ектонуклеотид-пирофосфатаза/фосфодиестераза 1 (6q22) [12]. Тази мутация се среща при около 75% от пациентите. Ензимът се намира на клетъчната повърхност и катализира синтеза на неорганичен пирофосфат (нПФ). Това съединение регулира клетъчната диференциация и служи като физиологичен инхибитор на калцификацията [14]. Вече са описани и други мутации [4].

Дефицитът на клетъчен мембранен протеин РС-1 също се асоциира със заболяването, особено с околоставните калцификати [14]. Това може да обясни приликата на определени фенотипни характеристики между някои пациенти с ИГАК и РС-1 дефицит при мишки.

Възможен е също дефект на еластичните влакна, тъй като се причинява калцификация предимно на lamina elastica interna. Около еластичните влакна се акумулира материал с характеристика на мукополизахарид. Най-често са засегнати големите и средните артерии.

Патогенезата е недостатъчно позната. Предполага се първична лезия – дегенерация на вътрешната еластична мембрана и последващо отлагане на калциев хидроксиапатит. Еластичната дегенерация и калцификация довеждат до медиална атрофия и интимална пролиферация. Последната винаги се наблюдава в началните фази на калциево-еластичните промени и довежда до стеснение на съдовия лумен. Процесът е свързан с намаляващи плазмени и уринни нива на нПФ, чиято физиологична роля е да инхибира отлагането на кристали хидроксиапатит в костите и ставите [6, 8, 10, 12, 15]. В случаи на масивно калциево отлагане хистологично се намират гигантски клетки тип „чуждо тяло“, атакуващи вътрешната еластична мембрана.

Клиника. Обикновено новороденото е с добра адаптация след раждането, както е и при нашите случаи. Клиничната изява има бурно начало и се разгръща за кратък период. Най-често представеният симптом е респираторен дистрес-синдром, следван от гастроинтестинални смущения и сърдечна недостатъчност. Наблюдават се лошо хранене, повръщане, тахипнея, диспнея, цианоза, тахикардия, тежка артериална хипертония,

миокарден инфаркт и прогресираща застойна сърдечна недостатъчност [6, 8, 11, 12, 13]. Често (около 60%) от пациентите са хоспитализирани в морибундно състояние.

Прогнозата обикновено е неблагоприятна и завършва летално. Смъртта може да настъпи внезапно, дори в ранния неонатален период, при 85% от случаите преди 6-месечна възраст. Причини за това са най-често исхемична кардиомиопатия на базата на инфаркт на миокарда или други усложнения – обструкция на артериите, включително стеноза на реналната артерия [2, 7, 8, 12]. В изключително редки случаи настъпва регресия на калцификатите и оцеляване [15].

Диагноза. Обикновено се установяват нормални калциеви и фосфатни нива в серума. Лабораторните показатели на кръвта и телесните течности не предполагат нарушение в калциевия метаболизъм, електролитния баланс, бъбречната функция, мастния метаболизъм, изключват се вродени метаболитни заболявания [5, 10]. Кардиоомегалията и вкалцяване на артериите на крайниците са важни белези, насочващи към това заболяване.

От **рентгенографията** се визуализират калцификати по артериите на горни и долни крайници, шия, както и в субклавикуларната и аксиларната зона [7]. Това насочва диагностичното търсене към заболяването. Описват се също околоставни и епифизеални хрущялни калцификати. Сърдечното ангажиране включва кардиоомегалия от различна степен, с белодробен застои [6].

ЕКГ промените са в широк диапазон – неспецифични, исхемични промени с нарушения в реполяризацията, образ на миокарден инфаркт, камерно обременяване [5, 11].

ЕхоКГ визуализира повишена ехогенност около коронарните артерии, аортния пръстен, асцендентна аорта, каротидите в резултат на калцификати, както и хиперехогенен миокард [6]. Може да има камерна хипертрофия или дилатативна исхемична миокардиопатия с дилатация и конгестия на лява камера, придружени с вторична митрална инсуфициенция. Описани са случаи с хипертензивна миокардиопатия [6, 11].

Такава ехогенност се намира също в ренални, мезентериални и мозъчни съдове при ехографско изследване.

Аntenатално при такива болни могат да се открият фетален хидропс и интраваскуларни калци-

фикати или хиперехогенен миокарден фокус в 23 гестационна седмица [9].

При **лява сърдечна катетеризация** и аортография се изобразява облитерация на периферни съдове.

Биопсията на периферна артерия показва абнормна минерализация на интимата.

Аутопсията открива кардиомегалия и зони на миокарда или на други органи с белези на инфаркт. Коронарните артерии и други периферни артерии имат огнищна калцификация. Патологичните промени са ограничени предимно в кардиоваскуларната система.

Хистологията показва абнормна калцификация (отлагане на калциев хидроксиапатит) на големите и средните артериите. Обикновено тези участъци се намират по lamina elastica interna [8].

Диференциална диагноза. В хистологичен аспект лезиите при това заболяване трябва да се диференцират от:

1. Псевдоксантома еластикум. При това вродено системно заболяване основните съдови белези са фрагментация на вътрешната еластична мембрана, отлагане на калций в медията и интимална пролиферация. Клинично заболяването се описва като преждевременна или акселерираща атеросклероза.

2. Атеросклерозата. При нея има отлагане на липиди.

3. Мьонкенбергова калциноза. Има отлагане на калций в медията, липсва във вътрешната еластична мембрана и няма интимална пролиферация.

4. Васкулити. Наличие на възпалителни клетки в съдовата стена и тромбози.

5. Метастатична калциноза на артериите при напреднало бъбречно заболяване.

6. Артериални лезии при хипервитаминоза D или при токсични увреждания.

7. Хиперпаратиреоидизъм при бременност.

Лечението включва бифосфонати [10], симптоматична терапия за сърдечната и дихателната недостатъчност – кардиотоници, диуретици, антихипертензивна терапия при необходимост. Прогнозата често е лоша дори при ранна диагноза и стартирано лечение с бифосфонати [4]. Ramjani и съавт. (2009) описват лечение с бифосфонати с пълно разнасяне на калцификатите и добър изход [10]. Описан е случай с успешно хирургично лечение – коронарен байпас при дете с инфаркт

на миокарда в рамките на заболяването. Кърмачетата трябва да имат определено тегло, за да се даде възможност за трансплантация, но често не достигат до такава възможност [5]. Отчитайки, че се касае за генерализиран съдов процес, ролята на трансплантацията като метод на лечение е неясна.

В НКБ при две деца с това заболяване, от женски пол, на възраст 52 дни и 5 месеца след кратък престой в болницата следва летален изход. И в двата случая заболяването клинично не е диагностицирано, като при втория (на по-голямото дете) диагнозата е поставена в диференциалнодиагностичен план.

В първия случай се касае за 52-дневно кърмаче, родено от първа патологична бременност, майката е лекувана за задържане в III лунарен месец. Детето е доносно, с тегло при раждане 3450 g. Развива се добре. Един ден преди хоспитализацията става неспокойно, отказва хранене. Бързо се развива тахидиспнея, цианоза, внезапна загуба на съзнание и спиране на дишането. Хоспитализирано е в критично състояние на дълбока кома и кардиогенен шок. Има генерализирана цианоза, брадикардна сърдечна дейност – 40 уд./min, липса на периферни пулсации, глухи сърдечни тонове, хепатомегалия на 5 cm и спленомегалия на 2,5 cm. Липсва огнищна неврологична симптоматика. В рамките на няколко часа независимо от медикаментозната терапия и апаратната вентилация настъпва летален изход. Пълната кръвна картина, както и биохимичните показатели са нормални, с изключение на данните за цитолиза. Изследваният ликвор е нормален.

ЕКГ показва реполаризационни промени, а рентгенографията – лека кардиомегалия. В диференциалната диагноза на първо място е поставена фудроантно протичаща инфекция с развитие на миокардит. Поради бързо настъпилия смъртен изход не са провеждани други изследвания.

Вторият случай е на 5-месечно кърмаче от втора нормално протекла бременност и раждане. Детето се развива нормално до 4-месечна възраст, когато се разболява с фебрилитет, отказ от храна, повръщане и епизодично неспокойствие. Личният лекар установява дихателна и сърдечна недостатъчност, цианоза и сърдечен шум. Измерени са тахикардна сърдечна дейност – 150 уд./min и повишено артериално налягане до 140/80 mm Hg. При транспортиране към болницата на фона на влошено общо състоя-

ние детето прави инцидент с апнея и циркулаторен срив. Изведено е чрез ресусцитация, включително и сърдечен масаж. Хоспитализирано е в НКБ.

От статуса е с нормално физическо развитие: тегло – 5800 g, ръст-57 cm, увредено състояние със сърдечна недостатъчност – тахидиспнея 60 уд./min, дискретна периорална и акроцианоза, хепатомегалия, тахикардия и холосистолен 3/6 степен шум върхово с характер на регургитационен. Артериалното налягане е повишено – 155/80 mm Hg. Има симетрични периферни пулсации. Психомоторното развитие е нормално, липсват дисморфични стигми. Леталитетът настъпва в болницата, след кратък престой с картината на тежка, неовладима сърдечна недостатъчност до кардиогенен шок и дихателна недостатъчност.

От изследванията: пълна кръвна картина и биохимични показатели, включително елекролити (калий, натрий, калций, фосфор, хлор) – в норма. Нормален имунологичен статус. Нормална функция на паращитовидната жлеза. Катехоламини в 24-часова урина – в норма.

От ЕКГ е с данни за реполаризационни промени в леви гръдни отвеждания.

ЕхоКГ установява високостепенна митрална инсуфициенция при нормална в морфологичен аспект митрална клапа, левокамерна хипертрофия и конгестия (ЕФ – 52%). Налице е дилатация на ляво предсърдие от умерена степен, индекс ляво предсърдие/аорта – 1,6. Има нормално излизане на двете коронарни артерии от съответните синуси и нормален антерограден кръвоток. Липсват данни за коарктация на аортата. Аортната клапа е интактна. Повишена ехогенност на миокарда на свободната стена на лява камера и септума, както и на асцендентната аорта.

Ехографията на бъбреците показва нормално съотношение кортекс/паренхим, нормални размери, нормален кръвоток на артерия реналис двустранно.

Трансфонтанелна ехография отхвърля патологични отклонения.

Обсъждани са следните заболявания – аномално изхождане на лява коронарна артерия от белодробната артерия – Bland-White-Garland syndrome, дилатативна кардиомиопатия на базата на артериална хипертония, феохромоцитом с придружаваща митрална инсуфициенция, генерализирана артериална калциноза, метаболитни заболявания, протичащи с артериална хипертония.

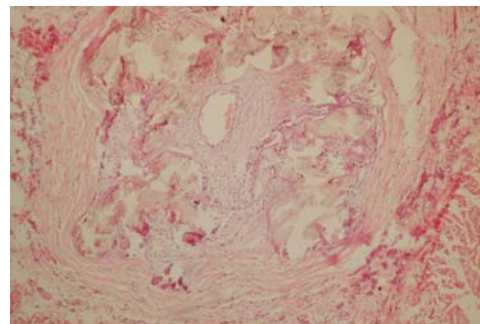
При аутопсията на първото дете на 52-дневна възраст не се намират патологични макроскопски промени по съдовете, налице е умерена кардио-

галия с неубедителни исхемични промени в миокарда и заболяването не е заподозряно. При втората аутопсия на 5-месечното кърмаче се намират патологични макроскопски промени в коронарните и спланхниковите артерии, значима кардиомегалия и видими исхемични промени в миокарда.

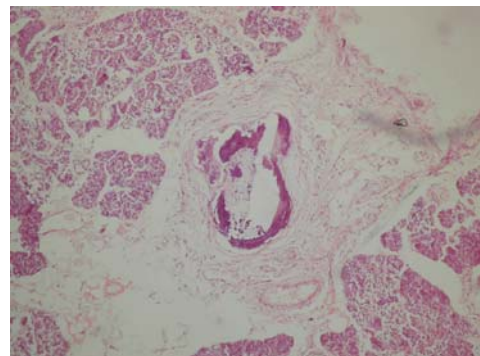
Окончателната диагноза е поставена след извършеното хистологично изследване (на първия случай ретроспективно).

Изследваните артериални съдове от среден калибър показват (фиг. 1, 2, 3):

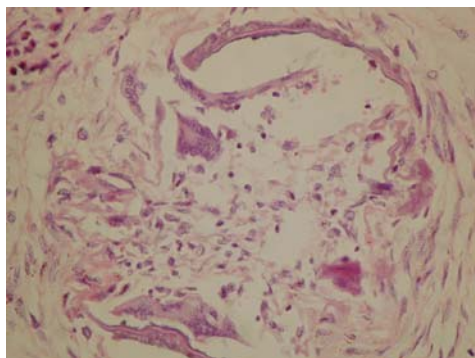
1. Екстензивно отлагане на калций около вътрешната еластична мембрана и наличие на гигантски клетки тип „чуждо тяло” в единия случай.
2. Атрофия на медията.
3. Отчетлива интимална хиперплазия със значително стеснение на съдовия лумен.
4. Миокардна хипертрофия и ендокардна фиброза.
5. Различни по давност и тежест исхемични миокардни промени – остра балонна дегенерация на миофибриите, микроинфаркти, микроинфаркти в стадии на организация, миокардиосклероза.



Фиг. 1. Тежка калциноза на мембрана еластика интерна. Медиална хиперплазия и тежка стеноза на лумена



Фиг. 2. Панкреатична артериола – калциеви отлагания по хода на мембрана еластика интерна



Фиг. 3. Гигантоклетъчна резорбтивна реакция срещу мембрана еластика интерна

Засегнатите артериални съдове са:

Артерии	Момиче 52 дни	Момиче 5 месеца
Аорта	–	–
Белодробна	–	+
Каротидни	–	–
Илиачни	–	–
Феморални	–	–
На крайниците	–	–
Висцерални	+	+
Мозъчни	–	–

Засегнатите висцерални съдове са:

Артерии	Момиче 52 дни	Момиче 5 месеца
Коронарии	+	+
Бъбречни	–	+
Надбъбречни	+	+
Панкреас	+	+
Тимус	+	+
Далак	+	+
Черен дроб	–	+
Щитовидна жлеза	–	+
Бял дроб	–	+
Мезентериум	–	+

Разпространеността на патологичния процес и тежестта на морфологичните промени са по-изявени при починалото кърмаче на 5-месечна възраст. Смъртта на първото дете се дължи на ДИК синдром, а при второто – на сърдечен отказ вследствие тежки исхемични промени в миокарда.

В заключение може да се обобщи, че генерализираната артериална калциноза при кърмачета е тежко, бързопрогресиращо заболяване, най-често с фатален изход. Диагнозата е трудна и категорично се поставя с хистологичното изследване.

Библиография

1. Beyer, P. et al. Une observation d'Arteriopathie calcifiante infantile. – La Presse Medicale, **51**, 1971, 2327.
2. Bryant, J. H. et W. H. White. A case of calcification of the arteries and obliterative endarteritis, associated with hydronephrosis, in a child aged six months. – Guy's Hosp. Rep., **55**, 1901, 17.
3. Durante, G. Atherome congenital de l'aorte et de l'artere pulmonaire. – Bull. Soc. anat. Paris, **74**, 1899, 97.
4. Galletti, S. et al. Generalized arterial calcification of infancy: Fatal clinical course associated with a novel mutation in ENPP1. – JIMD Rep., **1**, 2011, 23-27.
5. Glatz, A. C. et al. Idiopathic infantile arterial calcification: two case reports, a review of the literature and a role for cardiac transplantation. – Pediatr Transplant, **10**, 2006, 225-233.
6. Inwald, D. P. et al. Idiopathic infantile arterial calcification presenting as fatal hypertensive cardiomyopathy. – Archives of Disease in Childhood, **91**, 2006, № 11, 928.
7. Lussier-Lazaroff, J. et B. D. Fletcher. Idiopathic infantile arterial calcification: roentgen diagnosis of a rare cause of coronary artery occlusion. – Pediatr. Radiol., **1**, 1973, 224.
8. Moran, J. J. Idiopathic arterial calcification in infancy – a clinicopathological study. – Pathol. Ann., **10**, 1975, 393.
9. Nagar, A. M. et al. Antenatal detection of idiopathic arterial calcification with hydrops fetalis. – J. of Ultrasound in Medicine, **22**, 2003, № 6, 653-659.
10. Ramjan, K. A. et al. Generalized arterial calcification of infancy: treatment with bisphosphonates. – Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab., **5**, 2009, 167-172.
11. Rosenbaum, D. et J. D. Blumhagen. Sonographic recognition of idiopathic arterial calcification in infancy. – AJR, **146**, 1986, 249.
12. Rutsch, F. et al. Mutations in ENPP1 are associated with 'idiopathic' infantile arterial calcification. – Nat. Genet., **34**, 2003, 379-381.
13. Rutsch, F. et al. Hypophosphatemia, hyperphosphaturia and bisphosphonate treatment are associated with survival beyond infancy in generalized arterial calcification of infancy. – Circ. Cardiovasc. Genet, **1**, 2008, 133-140.
14. Rutsch, F. et al. PC-1 nucleoside triphosphate pyrophosphohydrolase deficiency in idiopathic infantile arterial calcification. – Am. J. Pathol., **158**, 2001, № 2, 543-554.
15. Sholler, G. F. et al. Generalized arterial calcification of infancy: three case reports, including spontaneous regression with longterm survival. – J. Pediatr., **105**, 1984, 257-260.

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Анна Дашева-Димитрова, дм
Клиника по детска кардиология
Национална кардиологична болница
ул. „Коньовица“ № 65
1309 София
e-mail: dasheva.anna@gmail.com