

## Mikrogaurelinių intarpų liga

Rūta Kučinskienė, Dainius Jančiauskas<sup>1</sup>, Antanas Pužas<sup>2</sup>, Kęstutis Adamonis<sup>3</sup>

Kauno medicinos universiteto klinikų Vaikų ligų klinika, <sup>1</sup>Patologinės anatomijos klinika,

<sup>2</sup>Neonatologijos klinika, <sup>3</sup>Gastroenterologijos klinika

**Raktažodžiai:** kūdikių viduriavimas, įgimta mikrogaurelių atrofija, mikrogaurelinių intarpų liga.

**Santrauka.** Naujagimio viduriavimą gali sukelti įgimti plonosios žarnos gleivinės defektai. Tokį viduriavimą sudėtinga gydyti. Be to, jei nepadaroma plonosios žarnos transplantacija, ligos prognozė bloga. Aprašomas sunkaus sekrecinio viduriavimo atvejis, prasidėjęs naujagimiui, pirmą kartą pamaitinus jį motinos pienu. Naujagimiui nustatyta didelio laipsnio dehidracija ir metabolinė acidozė, nors buvo skirtas intensyvus gydymas. Trečiąją gyvenimo savaitę atliktas endoskopinis tyrimas, paimta biopsija iš dvylikapirštės žarnos distalinės dalies gleivinės. Histologinis gleivinės vaizdas įvertintas kaip patologinis dėl visiškos gaurelių atrofijos, epitelio išplonėjimo ir histochemiškai nustatytos jodo perrūgštės su Šifo reagentu teigiamos zonos apikaliniam epitelio citų poliuije. Šie pakitimai būdingi retai plonosios žarnos gleivinės mikrogaurelinių intarpų ligai. Nustačius mikrogaurelinių intarpų ligą, vienintelis gydymas – parenterinis maitinimas ir plonųjų žarnų transplantacija.

### Įvadas

Pirmą kartą nuolatinį naujagimio viduriavimo atvejį aprašė 1968 metais S. E. Avery (1). Pagrindiniai kriterijai šiai diagnozei nustatyti trys. Trys neigiami išmatų pasėliai, daugiau kaip dvi savaites užsitęsęs viduriavimas, naujagimiai iki trijų mėnesių amžiaus. Išskiriamos šios kūdikių nuolatinio viduriavimo formos: mikrogaurelinių intarpų liga, plonųjų žarnų epitelio displazija, sindrominis viduriavimas, imuninė enteropatija ir autoimuninė enteropatija (1–3). Šiuolaikinėje diagnostikoje didelės informacinės reikšmės turi plonosios žarnos endoskopinės biopsijos su histologiniu ištyrimu naudojant įprastus bei specialius histocheminius preparatų dažymo metodus. Šiais metodais galima tiksliai diagnozuoti plonosios žarnos ligas.

Plonosios žarnos gleivinės įgimtą defektą – mikrogaurelinių intarpų ligą (MIL) galima įtarti, jei viduriuoti pradeda naujagimis po pirmųjų maitinimų, tuština vandeningomis išmatomis su gleivėmis, dažnai ir gausiai – iki 100 ir net 500 ml/kg/dieną (1, 4). 1978 m. G. P. Davidson su bendraaut. buvo pirmieji pasiūlę šį terminą ir aprašę penkis naujagimius, suviduriavusius per pirmąsias gyvenimo paras (1, 5). Liga dukart dažniau diagnozuota mergaitėms negu berniukams (4). Mikrogaurelinių intarpų liga diagnozuojama retai. Tarptautinių centrų duomenimis, iki 1987 m. pasaulyje užregistruota daugiau kaip 30 šios ligos atvejų. Vėlesniais metais aprašyti dar keli atvejai (4, 5). JAV Šiaurės Arizonos Navajo rezervate ši liga daž-

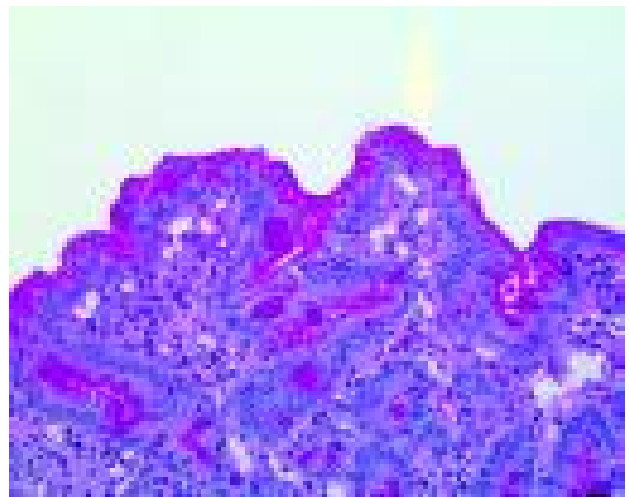
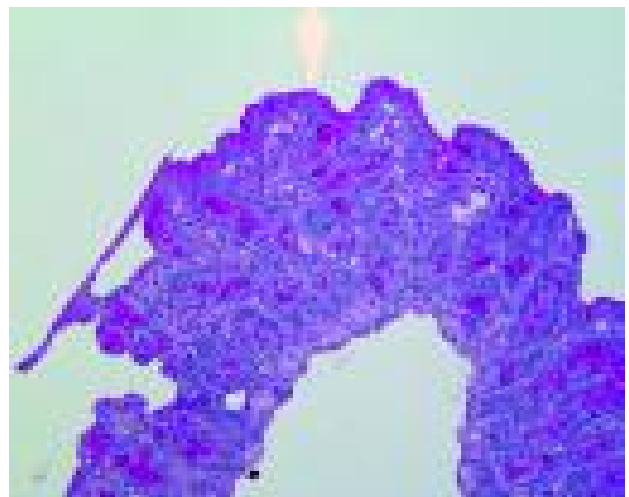
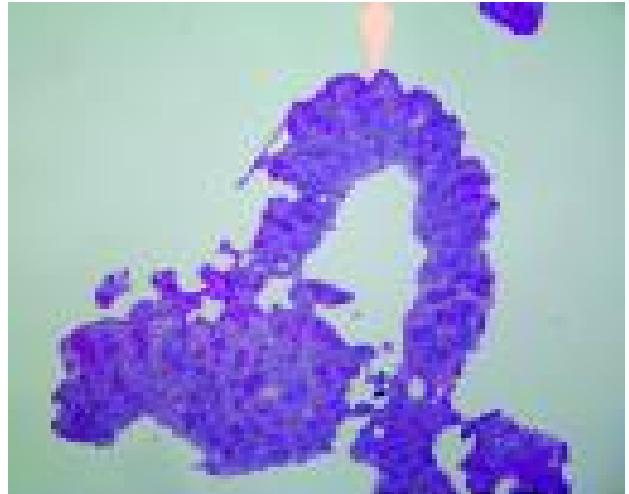
nesnė, todėl, remiantis šiais duomenimis, nustatytas ligos dažnumas 1:12 tūkst. gimusių ir išgyvenusių naujagimių (4).

### Klinikinio atvejo aprašymas

Moteriškosios lyties naujagimė R. S. gimė 37 nėštumo savaitę. Gimimo svoris – 2530 g. Pagal Apgar skalę naujagimės būklė įvertinta 9–10 balų. Motinai tai buvo pirmas nėštumas ir pirmas gimdymas. Nėštumo metu gimdyvė sirgo ūmine virusine respiracine infekcija, bet komplikacijų nebuvo. Gimusi naujagimė nenoriai valgė. Pirmąją gyvenimo parą suviduriavo, pradėjo mažėti svoris, ryškėjo dehidracija. Ketvirtąją gyvenimo parą tolesniam gydymui buvo pervežta į centrinę apskrities ligoninę, kur nustatyta besivystančio hipovoleminio šoko požymių, bendra mergaitės būklė sunki. Pakartotinių kraujo tyrimų duomenys rodė ryškėjančią acidozę. Naujagimė tuštinosi dažnai gausiomis gleivingomis išmatomis. Naujagimė visiškai nevalgė, todėl buvo zonuota. Prieš kiekvieną maitinimą iš skrandžio buvo atsiurbiamas sutrauktas pienas. Per septynias pirmąsias paras naujagimės svoris sumažėjo 496 gramais, t. y. iki 1834 g svorio. Įtarus bakterinę infekciją, skirtas gydymas antibiotikais, tačiau bendra būklė nepagerėjo. Aštuntąją gyvenimo parą tolesniam ištyrimui bei gydymui naujagimė pervežta į Kauno medicinos universiteto kliniką Naujagimių reanimacijos skyrių. Viduriavimas tęsėsi nepriklausomai nuo maitinimo motinos pienu arba adaptuo-

tais mišiniais. Išmatų masė didėjo, bendra naujagimės būklė blogėjo net sugirdžius vandens. Išmatų kiekis viršijo 200 ml/kg per parą. Ši naujagimė buvo konsultuota vaikų chirurgo, neurologo, endokrinologo, okulisto, atliktas ultragarsinis pilvo organų ištyrimas, tačiau diagnozė nepaaiškėjo. Laboratorinių kraujo tyrimų duomenys rodė didelio laipsnio acidozę, kuri koreguota intraveniniais tirpalais. Visuose kraujo, išmatų, šlapimo pasėliuose patogeninė mikroflora neišaugo. Vaikų gastroenterologas įtarė įgimtą enteropatiją ir rekomendavo atlikti dvylikapirštės žarnos biopsiją bei imunologinius tyrimus siekiant atskirti nuo autoimuninės enteropatijos. Nustatyti neigiami imunologinių tyrimų (ANA – antinukleariniai antikūnai, ASMA – antikūnai prieš lygiuosius raumenis, anti DNR – antikūnai prieš DNR) duomenys. Ligonei skirtas parenterinis maitinimas, kuris buvo labai efektyvus: naujagimė nustojo viduriuoti, po truputį priaugo svorio, normalizavosi šarmų ir rūgščių balansas kraujyje. 21 gyvenimo parą naujagimei atliktas endoskopinis tyrimas ir paimtos keturios biopsijos iš dvylikapirštės žarnos distalinės dalies gleivinės. Histologinio tyrimo metu normalios dvylikapirštės žarnos gleivinės struktūros nerasta: gleivinės paviršius buvo beveik lygus, kauriuotas; epitelis plokščias kubinis su sumažėjusiu gleivių kiekiu bei su sumažėjusiu žarninio tipo taurinių ląstelių kiekiu. Atlikus histocheminę PAS reakciją (jodo perrūgštis ir Šifo reagentais), epitelio apikalinėje poliuje išryškėjo PAS (+) granulės, sudarančios tarsi platoką raudonos spalvos apvadą. Histologinis gleivinės vaizdas buvo vertinamas kaip patologinis dėl gaurelių atrofijos, išplonėjusio epitelio ir PAS (+) zonos apikalinėje epitelio poliuje (pav.).

Šie histologiniai pakitimai atitiko požymius, būdingus mikrogaurelinių intarpų ligai. Stebint ligos eigą, parenterinio maitinimo teigiamą efektą, klinikinių tyrimų duomenis ir histologinio tyrimo išvadą, diagnozuota mikrogaurelinių intarpų liga. Patvirtinus šią diagnozę, naujagimei buvo tęsiamas parenterinis maitinimas, kuris kelis kartus komplikavosi sepsiu. Tolesniam palaikomajam gydymui naujagimė buvo perkelta į Klaipėdos vaikų ligoninę. Naujagimė mirė 47 gyvenimo parą išsekus gyvybinėms funkcijoms dėl medžiagų apykaitos sutrikimo, kurį lėmė įgimta patologija. Pagrindinė klinikinė anatominė diagnozė sutapo su klinikine. Autopsijos metu nustatytos ligos komplikacijos: plaučių ir smegenų edema, hepatocitų distrofija kepenyse ir intrahepatinė cholestazė, distrofiniai pakitimai miokarde ir inkstuose. Autopsijos ir gydymo metu paimtų plonosios žarnos biopsijų histologiniai tyrimai sutapo. Autopsijos metu, tiriant histologiškai, plonosios žarnos gleivinėje nustatyti trumpi platus, židiniai visiškai išnykę gaureliai, epitelis dist-



**Pav. Dvylikapirštės žarnos gleivinės biopstatuose gaureliai atrofiški**

Epitelio paviršiuje matomas raudonos spalvos apvadas (rodyklė), susidaręs PAS teigiamoms medžiagoms susikauptus smulkiose vakuolėse enterocitų apikalinėje poliuje. Intraepiteliniai limfocitai siekia 30 proc., gleivinės paviršiuje mažai žarninių taurinių ląstelių, kriptose epitelis histomorfologiškai normalus (PAS, įvairiai padidintas: nr. 1 \*100; nr. 2 \*200; nr. 3 \*400 kartų)

rofiškas, vietomis degeneravęs, be gleivių sekrecijos; stromoje ir epitelyje negausi mišriąstelinė infiltracija. Tiriant makroskopiškai, plonosiose žarnose rasti pakitimai: žalsvos gleivės, gleivinė blyški, neraukšlėta, spindis platus. Patologinio anatominio tyrimo išvadoje teigiama, kad ligonė mirė nuo virškinimo sistemos nepakankamumo, kurią lėmė displazinė plonosios žarnos gleivinė, o bendrąją būklę sunkino imuninės sistemos nepakankamumas bei homeostazės disbalansas.

### Diskusija

Visais atvejais, kai naujagimis suviduriuoja per pirmąsias 72 gyvenimo valandas, reikėtų apsvarstyti įgimtą plonosios žarnos gleivinės patologiją, atskirti ją nuo kitų metabolinių ir bakterinių ligų. Įgimtai enteropatijai būdingas sekrecinis viduriavimas, todėl jokios įtakos maisto rūšis ar sugirdomas skystis neturi (4, 5). Skiriant tik parenterinį maitinimą, toks naujagimis tuština, tik išmatų masė mažesnė ir jose nerandama gleivių. Sergant mikrogaurelinių intarpų liga, naujagimiui labai greitai išsivysto sunkaus laipsnio dehidracija ir ryškus elektrolitų, šarmų ir rūgščių balanso sutrikimas kraujyje, jeigu jie maitinami per burną. Liga paveldima autosominiu–recesyviu būdu, tačiau tiksliai jos patogenezė iki šiol neaiški (2, 6). Žinomi penki atvejai, kai kartu su mikrogaurelinių intarpų liga diagnozuotas ir fermento dihidropirimidinazės deficitas, todėl manoma, kad ligos paveldėjimas gali būti susijęs su tuo pačiu genu (4). Aprašyta mikrogaurelinių intarpų liga vienai naujagimei, kuriai kartu nustatytas ir retas hipochondrodisplazijos sindromas (7). Išskiriamos trys mikrogaurelinių intarpų ligos formos: tipinė (80 proc.), vėlyvos pradžios ir atipinė (kartu sudaro 20 proc.). Sergančiųjų tipine mikrogaurelinių intarpų liga mirtingumas šimtaprocentinis, jeigu netransplantuojamos žarnos. Tarptautinė medicininių tyrimų statistika rodo, jog 74 proc. naujagimių miršta nesulaukę devynių mėnesių amžiaus (6). Prognozė palankesnė, jeigu ligos simptomai išryškėja vėliau, t. y. 6–9 savaitių naujagimiui. Toks ligos eigos atvejis aprašytas medicinos literatūroje: mikrogaurelinių intarpų liga diagnozuota dviejų savaičių naujagimei, ligonė parenteraliai maitinta iki trejų metų, tačiau vėliau, stebint normalų vaiko vystymąsi ir augimą, dalį maisto rekomenduota suvalgyti per burną. Šiai ligonei sukakus penkerių metų, pakartotinai atlikta biopsija, nustatytas mažesnis gleivinės pažeidimas palyginti su pirmojo gyvenimo mėnesio. Taigi, stebint klinikinį gerėjimą ir histologinius teigiamus pokyčius, maitinimas per burną ir toliau rekomenduotinas (6).

Atipinė mikrogaurelinių intarpų liga diagnozuojama tada, kai ligos eiga ir simptomai nedaug skiriasi nuo tipinės formos, tačiau histologiškai nerandama mikrogaurelinių intarpų. Šiai ligos formai buvo pasiūlytas terminas „mikrogaurelių distrofija“ (4, 8).

Jeigu viduriuoti pradėjo naujagimis, visada tikslinga atskirti įgimtas ir įgytas ligas. Įgytos – tai įvairios virusinės ir bakterinės infekcijos, kurių metu paaiškėja enterokolito simptomai. Įgimtoms ligoms priklausytų mišrios imunodeficitinės būklės, baltymų ir laktozės netoleravimas, sekrecinis viduriavimas su chloridų ir natrio netekimu, tulžies rūgščių malabsorbcija, gliukozės-galaktozės malabsorbcija, imuninės enteropatijos. Diagnozuojant ligas, sukeliančias viduriavimą, svarbu atlikti ne tik įprastus tyrimus: kraujo, elektrolitų, šlapimo, išmatų pasėlius, bet ir specifinius imunologinius tyrimus. Diagnozė galima patikslinti atlikus fibrogastroduodenoskopiją ir paėmus biopsiją iš dvylikapirštės žarnos gleivinės histologiniam tyrimui. Šviesiniu mikroskopu galima nustatyti įvairaus laipsnio pakitimus: dalinę ar visišką gaurelių atrofiją, epiteliocitų suplokštėjimą, PAS (+) medžiagų (polisacharidų, glikoproteinų, glikolipidų, neutralių mukopolisacharidų) sekrecinių granulių kaupimąsi apikaliname epiteliocitų poliuje. Šie požymiai nėra specifiniai, tačiau būdingi mikrogaurelinių intarpų ligai ir labai informatyvūs lyginant juos su klinikiniais bei klinikinių tyrimų duomenimis. Diagnozė galima dar patikslinti biopsinę medžiagą ištyrus elektroniniu mikroskopu (1, 4, 6). Šio tyrimo metu kriptų epitelis matomas normalus, su gausiais mikrogaureliais. Gaurelių enterocitai būna gerokai pakitę, ypač esantys arčiau sutrumpėjusių gaurelių viršūnių. Čia mikrogaurelių randama mažiau, jie būna trumpi ir netaisyklingai išsidėstę. Dalyje enterocitų randama degeneracinių intracitoplazminių vakuolių su mikrogaureliais jų vidiniame paviršiuje. Svarbus mikrogaurelinių intarpų ligos požymis yra gausios pūslelės, susijusios su citoplazmine enterocitų membrana ir savyje sukaupusios elektroniškai tankias medžiagas (9–11).

Literatūros duomenimis, greitai ligos diagnostikai tikslinga atlikti ir rektoskopiją kartu paimant biopsiją iš tiesiosios žarnos gleivinės. Histologinio tyrimo metu bioplate nustatomi mikrogaurelių degeneraciniai pokyčiai ir sekrecinių granulių pagausėjimas (4, 6).

Nustačius mikrogaurelinių intarpų ligą, vienintelė efektyvi gydymo taktika – tai parenterinis maitinimas ir plonųjų žarnų transplantacija (12). Parenterinis maitinimas daugeliui ligonių sukelia mirtinų komplikacijų: sepsį ir kepenų funkcijos nepakankamumą (1, 4, 13). Medicinos literatūroje nedaug duomenų apie medikamentinį šios ligos gydymą, tačiau tyrimai parodė, kad kortikosteroidai, epitelio augimo faktorius,

loperamidas neturi įtakos ligos eigai (1). Vienoje studijoje pavyko pasiekti teigiamo rezultato skyrus oktreotidą, t. y. somatostatino analogą, tačiau vėlesni tyrimai šiuos duomenis paneigė (14). Aprašyti penki kūdikiai, sergantys mikrogaurelinių intarpų liga, kuriems buvo transplantuotos plonosios žarnos (12, 15). Po transplantacijų du kūdikiai mirė, o trijų būklė žymiai pagerėjo (10). Vienam ligoniui buvo transplantuotos plonosios žarnos kartu su kepenimis ir pastebėtas ryškus būklės pagerėjimas. Dar trims ligoniams

plonosios žarnos buvo transplantuotos kartu su dalimi storosios žarnos, nes storžarnės gleivinėje epitelis taip pat buvo pakitęs ir manyta, kad jis skatina sekretinį viduriavimą (12). Paskutiniaisiais dviem plonųjų žarnų transplantacijos atvejais pasiekta geresnių rezultatų pooperaciniu laikotarpiu, nes operacijos metu nepašalinta storoji žarna ir net palikta keliolika centimetrų plonosios žarnos (12, 15). Literatūros duomenimis, po plonųjų žarnų transplantacijos penkerius metus išgyvena 50 proc. vaikų (4).

### Microvillous inclusion disease\*

Rūta Kučinskienė, Dainius Jančiauskas<sup>1</sup>, Antanas Pužas<sup>2</sup>, Kęstutis Adamonis<sup>3</sup>

*Clinic of Children Diseases, <sup>1</sup>Clinic of Pathological Anatomy, <sup>2</sup>Clinic of Neonatology,*

*<sup>3</sup>Clinic of Gastroenterology, Kaunas University of Medicine Hospital, Lithuania*

**Key words:** intractable diarrhea of infancy, congenital microvillous atrophy, microvillous inclusion disease.

**Summary.** Congenital defects in the intestinal mucosa can provoke diarrhea in the neonatal period. This kind of diarrhea is difficult to treat and the outcome is bad if intestinal transplantation is not done. We describe the case of newborn female with severe protracted secretory diarrhea, which started after first oral intake of breast milk. The newborn presented with severe dehydration and persistent metabolic acidosis though potential treatment was not stopped. Endoscopy with the biopsies from the distal part of duodenum mucosa was done on the third week of life. Histological examination revealed the pathological mucosa with the total microvillous atrophy, surface epithelium thinning and histochemical PAS (Periodic acid-Schiff reaction) positivity of enterocytes apical region. These changes are typical for rare microvillous inclusion disease. When the diagnosis of microvillous inclusion disease is made, the only treatment is total parenteral nutrition and intestinal transplantation.

Correspondence to R. Kučinskienė, Clinic of Children Diseases, Kaunas University of Medicine Hospital, 50010 Kaunas, Lithuania. E-mail: rutadr@sala.lt

### Literatūra

1. Goulet O, Kedinger M, Brousse N, Cuenod B, Pattey N, Cerf-Bensussan N, et al. Intractable diarrhoea of infancy. *J Pediatr* 1995;127:212-9.
2. Catassi C, Fabiani E, Spagnuolo MA, Barera G, Guarino A. Severe and Protracted Diarrhea: Results of the 3-Year SIGEP Multicenter Survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:63-8.
3. Beck NS, Kang IS, Suh YL. Protracted diarrhea: results of the five-year survey in a tertiary hospital in Korea. *J Korean Med Sci* 2001;16(6):736-41.
4. Guandalini S, Nocerino A. Congenital microvillus atrophy. Available at: URL: <http://www.emedicine.com/ped/topic461.htm>. Last updated May 25, 2002.
5. Michail S, Collins JF, Hua Xu, Kaufman S, Vanderhoof J, Ghishan GF. Abnormal expression of brush-border membrane transporters in the duodenal mucosa of two patients with microvillus inclusion disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:536-42.
6. Croft MN, Howatson AG, Ling SC, Nairn L, Evans TJ, Weaver LT. Microvillous inclusion disease: an evolving condition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:185-9.
7. Heinz-Erian P, Schmidt H, Le Merrer M, Phillips AD, Kiess W, et al. Congenital microvillus atrophy in a girl with autosomal dominant hypochondroplasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:203-5.
8. Mierau GW, Wills EJ, Wyatt-Ashmead J, Hoffenberg EJ, Cutz E. Microvillous inclusion disease: report of a case with atypical features. *Ultrastruct Pathol* 2001;25(6):517-21.
9. Baltrušaitis K, Lubyte J, Slavėnienė LI, Vitkus Alb, Vitkus A. Histologija. (Histology.) Vilnius: Mokslas; 1990. p. 298-309.
10. Ming SC, Goldman H. Pathology of the gastrointestinal tract. W. B. Saunders Co. 1992. p. 757-8.
11. Bancroft JD, Gamble M. Theory and practice of histological techniques. 5th ed. Churchill Livingstone; 2002. p. 173-5.
12. Bunn SK, Beath SV, McKeirnan PJ, Kelly DA, Buckles JAC, Mirza D, et al. Treatment of microvillus inclusion disease by intestinal transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:176-80.
13. Ukarapol N, Chotinaruemol S, Lertprasertsuk N, Wongsawasdi L. Microvillus inclusion disease as a cause of severe protracted diarrhea in infants. *J Med Assoc Thai* 2001;84(9):1356-60.
14. Phillips AD, Schmitz J. Familial microvillous atrophy: a clinicopathological survey of 23 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:71-3.
15. Lopez Santamaria M, de Vicente E, Gamez M, Murcia J, Migliazza L, Quijano Y, et al. Intestinal transplantation. First experience in Spain. *Cir Pediatr* 2001;14(1):25-7.

*Straipsnis gautas 2003 02 17, priimtas 2004 06 02*

*Received 17 February 2003, accepted 2 June 2004*

\*The full-length article in English can be found at <http://medicina.kmu.lt>

*Medicina (Kaunas) 2004; 40(9)*