

Dysplazja kampomeliczna i zespół odwrócenia płci – sześćioletnia obserwacja

Campomelic Dysplasia and Autosomal Sex Reversal

¹Elżbieta Petriczko, ¹Elżbieta Krzywińska-Zdeb, ¹Anita Horodnicka-Józwa, ²Alicja Walczak,
¹Agnieszka Biczysko-Mokosa, ¹Mieczysław Walczak, ³Stanisław Zajączek

¹Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozwojowego, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

²Zakład Higieny, Epidemiologii i Zdrowia Publicznego, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

³Zakład Genetyki i Patomorfologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Adres do korespondencji: dr n. med. Elżbieta Petriczko, Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozwojowego, Pomorski Uniwersytet Medyczny, 71-252 Szczecin, ul. Unii Lubelskiej 1, tel.: 91 425 3176; 91 425 3166, e-mail: petrela1@wp.pl

Słowa kluczowe: wrodzona karłowatość krótkokończynowa, zespół odwrócenia płci

Key words: campomelic dysplasia, autosomal sex reversal

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Dysplazja kampomeliczna (OMIM 114290) to rzadka wrodzona dysplazja kostna, dziedziczona autosomalnie dominująco. Charakteryzuje się niskim wzrostem, skróceniem kończyn, skrzywieniem i wygięciem kości długich, zwłaszcza kończyn, U większości chorych stwierdza się mutacje w genie SOX9, które prowadzą często do zaburzeń rozwoju płciowego i wtedy przebiega ona z zespołem odwrócenia płci. Przebieg choroby wikłany jest nawracającymi zapaleniami płuc z niewydolnością oddechową (stanowiącymi główną przyczynę wczesnych zgonów), zaburzeniami rozwoju gonad i skłonnościami do występowania nowotworów. Endokrynol. Ped. 12/2013;1(42):77-82.

Campomelic dysplasia (CD) (OMIM 114290) is a rare skeletal malformation syndrome inherited in an autosomal dominant manner. It's characterized by short stature and complex of the skeletal changes, like: bowing of the long bones, vertical narrow iliac bones. To date, most probands have CD as the result of a de novo mutation in SOX9. The chromosome 17q24 gene is responsible for CD and autosomal sex reversal in man. Natural course of the CD is complicated by severe, recurrent respiratory tract infections and a respiratory insufficiency (cause of the premature deaths), abnormalities of the gonads development and increase risk of carcinogenesis. Pediatr. Endocrinol. 12/2013;1(42):77-82.

Wstęp

Dysplazja kampomeliczna (OMIM 114290) należy do rzadko występujących wrodzonych dysplazji kostnych. Częstość występowania szacuje się na około 1:111000–200000 żywych urodzeń. Dysplazja kampomeliczna dziedziczona jest w sposób autosomalny dominujący. Schorzenie spowodowane jest mutacjami w genie SOX9, kodującym czynnik transkrypcyjny odpowiedzialny za prawidłowy rozwój chrząstki, a także narządów płciowych. Według danych z piśmiennictwa mutacja *de novo* najczęściej dotyczy translokacji w chromosomie 17q24.3-q25.1, gdzie zlokalizowany jest gen SOX9. Opisywane są przypadki rodzinnego występowania dysplazji kampomelicznej, nawet wśród rodzeństwa [1, 2].

Chorobę po raz pierwszy opisał francuski pediatra Pierre Maroteaux i wsp. w roku 1967 [3]. W przeglądzie piśmiennictwa podał on przypuszczalnie wcześniejsze doniesienia o przypadkach schorzenia, z których najstarsze autorstwa Maygriera pochodzi z roku 1898 [4].

Klasyczna postać dysplazji kampomelicznej objawia się zaburzeniami w rozwoju układu kostno-szkieletowego. Charakterystyczne jest wygięcie kości udowych i piszczelowych a także inne cechy, takie jak: podłużna i wąska czaszka, wypukłe czoło, płaska twarz z obniżoną nasadą nosową, małożuchwie, krótka szyja, oraz mała, wąska i dzwonowata klatka piersiowa z jedenastoma parami żeber, a także stopy końskoszpotałe. Klasyczną cechą tej postaci dysplazji jest to, że kości długie są szczupłe i wygięte. Dołki skórne mogą występować nad miejscami największego wygięcia kości piszczelowej i strzałki. Pacjenci nie osiągają prawidłowej wysokości ciała. Przyczyną wczesnych zgonów bywają najczęściej narastające objawy niewydolności oddechowej, które są następstwem nieprawidłowej budowy klatki piersiowej i jej funkcji oddechowych.

Badanie radiologiczne wykazuje znacznie wydłużoną czaszką z wąskimi, płytkimi oczodołami. Żebra są wąskie i zazwyczaj jest ich 11. Trzony kręgowów szyjnych są hipoplastyczne, a odległości między nasadami łuków kręgowych są zmniejszone, zwłaszcza w odcinku lędźwiowym. Miednica jest wąska, długa i niedorozwinięta.

Zespół może być rozpoznawany w okresie prenatalnym w badaniu USG. Stwierdza się wówczas nieproporcjonalnie dużą głowę i krótkie kończyny, często występuje wielowodzie. Fenotyp noworodka

jest charakterystyczny dzięki bardzo krótkim kończynom, wąskiej i długiej klatce piersiowej, dużej głowie z hipoplastyczną środkową częścią twarzy i pogłębioną nasadą nosa. Niekiedy (przede wszystkim w typie II TD) stwierdza się czaszkę kształtu trójlistnej koniczyny (*trifoliocephalia*) spowodowaną przedwczesnym zamknięciem wszystkich szwów czaszkowych. Współistnieje wiele innych wad wrodzonych [4, 5].

Mutacje w genie SOX9 prowadzą często do zaburzeń rozwoju płciowego. Aż 75% pacjentów płci męskiej (z kariotypem 46,XY) wykazuje rewersję płci, prezentując fenotyp żeński. W piśmiennictwie opisywana jest zwiększona częstotliwość występowania nowotworów narządów rodnych u pacjentek z dysplazją kampomeliczną i zespołem odwrócenia płci [6].

Celem pracy jest przedstawienie przebiegu obrazu klinicznego dysplazji kampomelicznej z odwróceniem płci na podstawie sześcioletniej obserwacji.

Opis przypadku

Dziecko młodych zdrowych rodziców pochodzi z ciąży II donoszonej. Brat zdrowy. Poród rozwiązany został w 38 tyg. ciąży poprzez cięcie cesarskie (z powodu miednicowego położenia płodu). Stan noworodka po porodzie był średni (oceniony wg skali Apgar na 4, 6, 7 pkt), masa urodzeniowa wynosiła 3500 g, a długość ciała 46 cm. Już w okresie płodowym w oparciu o USG wysunięto podejrzenie wrodzonej łamliwości kości lub dysplazji kostnej u płodu. Po porodzie stwierdzono cechy dysmorfii twarzy, rozszczep podniebienia i nieprawidłowe proporcje budowy ciała: skrócenie kończyn górnych i dolnych z łukowatym ich wygięciem, niekształconą klatkę piersiową oraz stopy końskoszpotałe. Narządy moczowo-płciowe zewnętrzne były fenotypowo żeńskie. Okres adaptacji powikłany był objawami niewydolności oddechowej w przebiegu wrodzonego zapalenia płuc. Przez kolejne miesiące życia obserwowano ciężkie nawracające zapalenia płuc przebiegające z okresowo zaostrzonymi objawami niewydolności oddechowej. Dodatkowo od 2 miesiąca życia dziecko wymagało leczenia substytucyjnego L-tyroksyną z powodu subklinicznej niedoczynności tarczycy. W 11 miesiącu życia wykonano operację – plastykę rozszczepu podniebienia. Oznaczono kariotyp: 46,XY. W obrazie usg narządów płciowych stwierdzono obecną macicę, jajników nie uwidoczniiono, jąder nie znaleziono. Na podstawie oceny profilu steroidowego

w moczu metodą GC/MS wykluczono zaburzenia enzymatyczne steroidogenezy nadnerczowo-gonadowej oraz niedobór 5 α -reduktazy. Od 16 miesiąca życia obserwowano wzrost stężenia FSH w surowicy, który utrzymywał się do osiągnięcia wieku 3 i pół lat, potem wartości te znormalizowały się (dane w tab. I). Podobne spostrzeżenia dotyczyły podwyższonych stężeń alfa-fetoproteiny AFP i antygenu rakowo-płodowego CEA ze stopniową ich tendencją do normalizacji. Wartości beta HCG były prawidłowe.

Stwierdzono liczne radiologiczne zaburzenia rozwoju kośćca. Już w okresie niemowlęcym obserwowano obniżone napięcie mięśniowe. Rozwój fizyczny był wyraźnie nieharmonijny, a rozwój psychoruchowy opóźniony. Porównawcze pomiary antropometryczne w odniesieniu do siatek centylowych wykazywały znaczne cechy niedoborowe. Wysokość ciała w odniesieniu do siatek centylowych zawsze odpowiadała wartościom poniżej 3 centyla; w obliczeniach odchyłeń standardowych SD stanowiło to ujemną wartość (SD = - 8,8). Podobnie masa ciała oceniana była wg siatek centylowych w zakresie 3 centyla i poniżej. Dziecko wymagało ciągłej rehabilitacji ogólnorozwojowej. Dziewczynka niewiele gaworzyła, obserwowano zaburzenia rozwoju mowy. Pacjentka nie siedziała samodzielnie, a dopiero w 28 miesiącu życia wstała i próbowała chodzić podtrzymywana. Wiek kostny oceniony w 28 miesiącu życia odpowiadał obrazowi radiologicznemu dziewczynki w 15 miesiącu życia. Nocny wyrzut hormonu wzrostu był prawidłowy, stężenia czynników wzrostowych IGF-1 i BP3 w granicach normy. Z uwagi na nawracające zapalenia płuc i oskrzeli przebiegające z nasiloną dusznością i dołączającymi się objawami niewydolności oddechowej, spowodowane wadliwą budową klatki piersiowej, dziecko zakwalifikowano do zabiegu korekcyjnego tego odcinka

kręgosłupa. W wieku lat 3 i 10 miesięcy pacjentka była operowana z powodu skrzywienia kręgosłupa (kifoskoliozy), a kolejną korekcję deformacji kręgosłupa (bez spondylodezy z użyciem instrumentarium) wykonano w 5 roku życia pacjentki (ryc. 1, zdjęcie publikowane za zgodą rodziców). Okresy pooperacyjne powikłane były objawami niewydolności oddechowej, wymagającej zastosowania respiratoroterapii. Zaplanowano badanie genetyczne celem analizy sekwencji kodującej genu SOX9. Nie pobrano materiału na te badania z uwagi na nawracające zakażenia dolnych dróg oddechowych i związaną z tym przewlekłą antybiotykoterapię. Niemal każde zakażenie układu oddechowego wymagało pobytu w oddziale intensywnej terapii medycznej. Dziewczynka zmarła w wieku 6 lat wśród objawów narastającej niewydolności oddechowej w przebiegu kolejnego zapalenia płuc.

Omówienie

Dysplazja kampomeliczna jest rzadkim schorzeniem o wielonarządowej manifestacji. Należy do wrodzonych wad budowy kośćca, które poza dysfunkcją narządu ruchu także wpływają niekorzystnie na czynność oddechową klatki piersiowej. Prowadzi to u tych chorych do poważnych zaburzeń sprawności fizycznej, utrudniających samodzielną egzystencję. Nieprawidłowości w budowie klatki piersiowej i kręgosłupa odcinka piersiowego mają kluczowe znaczenie rokownicze w leczeniu nawracających zapaleń płuc u tych pacjentów. Wczesne zgony występują na skutek ciężkiej niewydolności oddechowej spowodowanej głównie wąską klatką piersiową, wąską krtanią i hipoplazją pierścieni tchawicy.

Dysplazja kampomeliczna objawia się niskim wzrostem, skróceniem kończyn, skrzywieniem i wygięciem kości długich, zwłaszcza kończyn, doł-

Tabela I. Poziomy hormonów płciowych w surowicy pacjentki z dysplazją kampomeliczną i odwróceniem płci
Table I. Sex hormones in girls with campomelic dysplasia and sex reversal

Hormony płciowe w surowicy	Wiek pacjentki						
	16 mies.ż	19 mies.ż	28 mies.ż	lat 3 i pół	lat 4	lat 4 i 8 mies.	lat 5 i 2 mies.
FSH [mIU/ml]	44,50	38,17	24,16	25,97	11,18	9,09	2,37
LH [mIU/ml]	1,92	1,31	0,91	0,632	<0,100	<0,100	<0,100
Estradiol [pg/ml]	13,40	8,7	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	10,75
Testosteron [ng/ml]	–	–	<0,020	–	–	–	–



Ryc. 1. Fenotyp 5-letniej dziewczynki z dysplazją kampakomiczną i zespołem odwrócenia płci
Fig. 1. Phenotype of the 5-years old girl with campomelic dysplasia and sex reversal

kami skórnymi w okolicy okołopiszczelowej po stronie wygięcia oraz innymi współistniejącymi anomaliami. Taka manifestacja klinicznych objawów powinna zawsze budzić podejrzenie tego schorzenia, aczkolwiek kampomelię (wygięcie kończyn) obserwuje się też we wrodzonej łamliwości kości (przynajmniej w 4 postaciach) i w hipofosfatazji (w postaci dominującej i recesywnej) [7, 8]. U opisywanego dziecka również początkowo brano pod uwagę m.in. wrodzoną łamliwość kości.

Pacjentka demonstrowała wszystkie objawy fenotypowe charakterystyczne dla dysplazji kampomelicznej. Na naturalny przebieg tego schorzenia składały się: postępujące zaburzenia narządu ruchu z zahamowaniem prawidłowego rozwoju fizycznego i motorycznego, nawracające zapalenie płuc przebiegające z ciężkimi zaburzeniami oddechowymi oraz zgon wśród kolejnych narastających objawów niewydolności oddechowej.

Z uwagi na opisywaną skłonność do występowania nowotworów (szczególnie narządów rodnych) u pacjentek z zespołem odwrócenia płci ważne znaczenie prognostyczne ma monitorowanie stężenia alfa-fetoproteiny (AFP) i antygenu rakowo-płodowego (CEA). Systematycznej kontroli podlegać też powinny oznaczenia stężeń gonadotropin (szczególnie: folitropina, lutropina) oraz estradiolu, a także ocena stopnia androgenizacji (stężenia testosteronu).

Wygięcie lub ustawienie kończyn pod kątem występuje w wielu innych dysplazjach i zniekształ-

eniach kości. Dysplazje kostne wykazują różnice w manifestowaniu objawów w zależności od wieku, w którym się ujawniają. Po okresie noworodkowym najczęstszymi objawami są: nieproporcjonalnie niski wzrost spowodowany skróceniem kończyn lub tułowia z kifozą lub skoliozą. Niezależnie od obrazu klinicznego schorzenia postępowanie diagnostyczne w chorobach z zaburzeniami rozwoju układu kostnego powinno obejmować: wywiad dotyczący ciąży, porodu, okresu wzrastania i chorób w rodzinie. Badanie fizykalne powinno uwzględnić ocenę proporcji ciała, uszkodzeń kostnych oraz innych narządów i układów. W różnicowaniu dysplazji kostnych niezbędne są badania radiologiczne; konieczne jest okresowe ich wykonywanie do oceny postępu choroby i ewentualnych powikłań charakterystycznych dla poszczególnych postaci dysplazji kostnych. Przedstawiając opisywany przypadek dysplazji kampomelicznej u dziewczynki z zespołem odwrócenia płci pragniemy przypomnieć o jednej spośród wielu wrodzonych dysplazji kostnych. W diagnostyce różnicowej wad rozwojowych układu kostnego dysplazja kampomeliczna powinna być brana pod uwagę nie tylko z powodu charakterystycznych cech fenotypowych, ale też ze względu na przebieg choroby z powikłaniami ze strony układu oddechowego i gonad, a także skłonności do częstszego występowania nowotworów [8, 9].

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Kwok Ch., Weller P.A., Guioli S. et al.: Mutation in SOX9, the Gene Responsible for Campomelic Dysplasia and Autosomal Sex Reversal. *Am. J. Hum. Genet.*, 1995;57, 1028-1035.
- [2] Pagon R.A., Bird T.C., Dolan C.R.: *Campomelic Dysplasia*. GeneReviews, Seattle: University of Washington, 1993.
- [3] Maroteaux P., Lamy M., Robert J-M.: Le nanisme thanatophore. *Presse Med.*, 1967;49, 2519-2524.
- [4] Maygrier C.: Foetus achondroplasique: presentation de photographies, du moulage, d'une radiographie et du squelette. *Bull. Soc. Obstet. Gynec.*, 1898;1, 248-255.
- [5] Korniszewski L.: Dziecko z zespołem wad wrodzonych. Diagnostyka dysmorfologiczna. PZWL, 2005. ISBN 83-200-3042-0
- [6] Chen H.: *Atlas of Genetic Diagnosis and Counselling*. Totowa, NJ: Humana Press, 2006, 955-961. ISBN 1-59259-956-7
- [7] Eger K.J.: Campomelic Dysplasia. *J. Diag. Med. Sonography*, 2005;21, 343-449.
- [8] Iravani S., Debich-Spicer D., Gilbert-Barness E.: Pathological case of the month. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2000;154(7), 747-748.
- [9] Ninomiya S., Yokoyama Y., Teraoka M. et al.: A novel mutation of the SOX9 gene in a patient with campomelic syndrome and sex reversal. *Clin. Genet.*, 2000;58(3), 224-227.