Zespół Kleefstra z wrodzoną niedoczynnością tarczycy u 4-letniej dziewczynki

Kleefstra syndrome with congenital hypothyroidism in 4-year old girl – the case report

Maria Klatka, Joanna Sekita-Krzak, Izabela Rysz, Bożena Kulik

Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Department of Paediatric Endocrinology and Diabetology, Medical University of Lublin, Poland

Słowa kluczowe

zespół Kleefstra, delecja w rejonie 9q34.3, EHMT1, wrodzona niedoczynność tarczycy

Key words

Kleefstra syndrome, deletion at the 9q34.3 region, EHMT1, congenital hypothyroidism

Streszczenie

Zespół Kleefstra (ang. *Kleefstrasynndrome*) jest neurorozwojowym schorzeniem uwarunkowanym genetycznie, które charakteryzuje się współwystępowaniem szeregu objawów klinicznych, głównie ze strony układu nerwowego (upośledzeniem umysłowym w stopniu umiarkowanym lub ciężkim, hipotonią w okresie rozwojowym) oraz dysmorfia twarzy. Dodatkowo często występują: mikrocefalia, padaczka, zaburzenia behawioralne, wrodzone wady serca, wady w układzie moczowym oraz wrodzona niedoczynność tarczycy. Zaburzenia powstają jako wynik haploinsuficencji genu EHMT1 (ang. *euchromatin histone-lysine N-methyltransferase 1*) wywołanej przez mikrodelecję w rejonie 9q34.3 lub mutację wewnątrzgenową. Mutacja bądź utrata (poprzez mikrodelecję) genu EHMT1 prowadzi do zaburzeń w rozwoju CNS. W pracy przedstawiamy opis przypadku dziewczynki z wrodzoną niedoczynnością tarczycy oraz zespołem Kleefstra, potwierdzonym badaniem genetycznym (analizą chromosomów z zastosowaniem techniki CGH do mikromacierzy – aCGH), które wykazało niezrównoważenie genomu w postaci terminalnej delecji długiego ramienia chromosomu 9 w prążku 9q34.3, odpowiedzialnej za cechy kliniczne pacjentki.

Abstract

Kleefstra syndrome is neurodevelopmental, genetically conditioned disorder, which is characterised by a number of traits, mainly from the neurological system (mental retardation from moderate to severe, childhood hypotonia) and facial dysmorphism. Additionally the following are frequently present: microcephaly, epilepsy, behavioural problems, congenital heart malformations, urogenital defects and obesity. Kleefstra syndrome arises from haploinsufficiency of EHMT1 (*the euchromatin histone-lysine N-methyltransferase 1*) gene caused by either microdeletions at 9q34.3 or intragenic mutation. Either mutation or deletion (by microdeletions) of the EHMT1 gene results in the defective CNS development. In the present study we report on the case of a girl with congenital hypothyroidism and Kleefstra syndrome proved by genetic examination (a chromosome analysis using the aCGH technique), which showed deletion in the terminal band (9q34.3) of the long arm of chromosome 9, responsible for clinical characteristics of the patient.

Endokrynol. Ped. 2015.14.4.53.53-57.

© Copyright by PTEIDD 2015

Pediatr. Endocrinol. 2015.14.4.53.53-57.

© Copyright by PTEIDD 2015

Wstęp

Znajomość zespołów dysmorficznych pozwala na diagnozowanie złożonych zespołów uwarunkowanych genetycznie, a co za tym idzie na wdrożenie odpowiedniego postępowania wraz z udzieleniem porady genetycznej w zakresie etiologii, przebiegu choroby, rokowań, możliwych powikłań a także ryzyka ponownego wystąpienia danego zespołu w rodzinie.

Zespół Kleefstra

Zespół Kleefstra (ang. *Kleefstrasynndrome*, KS) to zespół wad wrodzonych, uwarunkowany genetycznie. Spowodowany jest nieprawidłowością w chromosomie 9q34.3 [1–5]. Zespół Kleefstra początkowo określany był jako zespół subtelomerycznej delecji 9q (9qSTDS). Klinicznie charakteryzuje się upośledzeniem umysłowym w stopniu umiarkowanym lub ciężkim, hipotonią w okresie rozwojowym oraz dysmorfią twarzy. Dodatkowo często występują wrodzone wady serca, wady w układzie moczowym, mikrocefalia, padaczka, otyłość oraz zaburzenia behawioralne.

Zespół Kleefstra jest spowodowany haploinsuficiencją genu EHMT1(ang. *euchromatichistone-lysine N-methyltransferase 1*), który koduje Eu-HMTazę1 (ang. *Eu-HMTase1*) euchromatynową metyltransferazę histonową odpowiedzialną za 9-dimetylację lizyny w histonie 3 [2,3]. Eu-HMTaza1 jest regulatorem transkrypcji i odgrywa istotną rolę w prawidłowym rozwoju mózgu. Wiadomo, że białko to pełni kluczową funkcję w dojrzewaniu neuronów i rozwoju układu nerwowego [1]. Jego ekspresję wykazano w embrionalnych komórkach macierzystych, w mózgu i gałce ocznej w okresie rozwoju embrionalnego oraz u osób dorosłych w kilku rejonach mózgu oraz w mięśniu sercowym. Stwierdzono szeroko rozpowszechnioną ekspresję Eu-HTMazy1 w czasie rozwoju embrionalnego CNS, podczas gdy ekspresja w mózgu u dorosłych jest ograniczona do rejonów charakteryzujących się wysokim potencjałem proliferacyjnym, jak hipokamp czy warstwa podwyściółkowa układu komorowego. Uważa się, iż enzym ten bierze udział w transformacji neuronalnych komórek prekursorowych do fazy G0 po podziale komórkowym (6). Zarówno pojedyncza mutacja (25% przypadków KS), jak i 9q34 mikrodelecja obejmująca cały gen EHMT1 (75% przypadków KS) może spowodować wystą-

pienie KS. Mutacja bądź utrata (poprzez mikrodelecję) genu EHMT1 prowadzi do zaburzeń w rozwoju CNS [1, 2].

Po raz pierwszy Tjitske Kleefstra wyodrębniła ten zespół w roku 2005 na podstawie szczegółowej analizy pacjentów z terminalną submikroskopową, subtelomeryczną delecją chromosomu 9q [1]. Już wtedy etiologię zespołu autorzy publikacji powiązali z brakiem kopii genu odgrywającego istotną rolę w rozwoju i funkcjonowaniu CNS, co znajdowało odzwierciedlenie w stwierdzanym klinicznie u pacjentów upośledzeniu umysłowym i zaburzeniach behawioralnych [1].

Znajomość mechanizmów epigenetycznych i metabolicznych, za pomocą których Eu-HTMaza1 kontroluje ekspresję genów docelowych, jest jeszcze ograniczona. Ich poznanie otwiera możliwości wyjaśnienia powstawania i rozwoju zmian neurologicznych u dzieci z KS, a w perspektywie podjęcie prób ich poprawy.

Objawy kliniczne

Jakkolwiek kliniczne kryteria dla zespołu Kleefstra nie zostały ustalone, to typowy wygląd twarzy oraz towarzyszące mu różne wrodzone nieprawidłowości mogą z dużym prawdopodobieństwem wskazywać na rozpoznanie.

Wygląd twarzy jest wysoce charakterystyczny dla KS (ryc. 1). W zmieniającej się wraz z wiekiem twarzy uwidaczniają się właściwe dla zespołu cechy. W okresie noworodkowym zwraca uwagę wada budowy czaszki: krótkogłowie, spłaszczenie twarzy i niedorozwój jej środkowej części. Podbródek jest spiczasty. Występuje hiperteloryzm bądź telecantus. Nasada nosa jest szeroka, sam nos krótki zadarty ku górze. Usta są otwarte z pełną, wywiniętą wargą dolną, język duży, może wystawać z jamy ustnej. Uszy są dysmorficzne, z dużym uniesionym płatkami i grubym obrąbkiem. U dzieci brwi stają się zrośnięte, a łuki brwiowe skośnie uniesione do góry. Szyja jest krótka, a klatka piersiowa szeroka.

U wszystkich pacjentów występuje niepełnosprawność intelektualna, najczęściej w stopniu znacznym lub umiarkowanym [7]. W pierwszych latach życia może być obecna hipotonia. Dzieci rozwijają się wolniej, osiąganie „kamieni milowych”, takich jak siadanie czy chodzenie, jest opóźnione. Mowa zazwyczaj rozwija się również z opóźnieniem. Zwykle ograniczona jest do kilku słów. U niektórych chorych występują nieprawi-

Ryc. 1. Twarz pacjentki C.M. z zespołem Kleefstra w wieku 4 lat i 6/12. Widoczne są brachycefalia oraz cechy dymorficzne twarzy, m.in. mięsiste uszy z dysplastycznym płatkami usznymi i grubym obrąbkiem, zrosnięte brwi, hiperteloryzm, hipoplazja środkowej części twarzy, szeroka nasada nosa, nos krótki, zadarty do góry, otwarte usta, pełna, wywinięta warga dolna, duży język

Fig. 1. The face of the patient C.M. with Kleefstra Syndrome at the age of 4 and 6/12. We can see brachycephaly and other dimorphic characteristics of the face: fleshy ears with dysplastic ear lobes and thick helix, fused eyebrows, hypertelorism, mid-face hypoplasia, broad nasal bridge, short and turned-up nose, mouth open, full, beaded lower lip, large tongue

dłowości w budowie mózgu. Najczęściej jest to hipoplazja bądź agenezja ciała modzelowatego lub anomalie istoty białej podkorowej. Wrodzone wady serca w KS są dość częste [8]. Obserwowano również wrodzone wady w układzie moczowo-

-płciowym. U niektórych pacjentów stwierdza się otyłość oraz zaburzenia behawioralne.

Opis przypadku

Dziewczynka z zespołem Kleefstra ma obecnie 4,5 roku. Rozpoznanie zespołu zostało postawione w 2 roku życia dziecka po przeprowadzeniu analizy chromosomów z zastosowaniem techniki CGH do mikromacierzy (aCGH). Technika ta jest metodą badawczą biologii molekularnej, przeznaczoną do identyfikacji delecji i duplikacji w istotnych klinicznie regionach genomu człowieka. Podejrzanie choroby u dziewczynki zostało postawione przez doktor Tjitske Kleefstra (Holandia), która na podstawie wywiadu od rodziców dziecka i zdjęć dziewczynki wysunęła podejrzenie tego zespołu genetycznego.

Dziewczynka z CIII, PIII w 41 tygodniu drogami i siłami natury. Cięża była powikłana przedwczesną czynnością skurczową w 20 tygodniu. Stan dziecka po urodzeniu był dobry – ocena 10 punktów w skali Apgar. W badaniu fizykalnym obecne były cechy dysmorfii: wąskie szpary powiekowe, mięsiste uszy, krótka szyja, szeroka klatka piersiowa, duży język, wyrośla zębowe w żuchwie oraz sinica twarzy. Nad sercem okresowo od 3 doby życia wysłuchiwało cichy szmer. Z tego powodu noworodka konsultowano kardiologicznie. Rozpoznano FOP/ASDII oraz PDA. Badania USG jamy brzusznej i CUN w okresie noworodkowym nie wykazały istotnych odchyleń. Dziewczynkę wypisano do domu w 15 dobie życia w stanie ogólnym dobrym, z przyrostem masy ciała, z zaleceniem kontroli w Poradniach Kardiologicznej, Neurologicznej, Genetycznej i Endokrynologicznej. Dziecko było karmione piersią. W okresie niemowlęcym stwierdzono opóźnienie rozwoju psychoruchowego, tj. siedzenie ok. 11 mies., stanie z oparciem ok. 18 mies., chodzenie z oparciem w wieku 2,5 lat, zaczęło chodzić samodzielnie w 3 rż. U dziewczynki diagnozowano nawracające infekcje uszu. Stwierdzono opóźniony i nieprawidłowy rozwój mowy: w wieku 18 mies. dziewczynka wypowiadała pojedyncze sylaby, w wieku 3,5 roku mówiła „swoim” językiem. Z powodu podejrzenia niedosłuchu pacjentka została zaopatrzona w aparaty słuchowe, z których następnie wycofano się po stwierdzeniu, że dziecko słyszy prawidłowo. Dziewczynka ma dużą wadę wzroku. W badaniu MRI stwierdzono zmiany w mózgu w postaci hipoplazji ciała modzelowatego. U dziecka zdiagnozowano także wro-

Tabela I. Kliniczne cechy pacjentki C.M. w porównaniu z wcześniej opisywanymi pacjentami z KS i defektami *EHMT1*
Table I. The clinical characteristics of the patient C.M. compared with previously described patients with KS and *EHMT1* defects

Kliniczne cechy pacjentki C.M. w porównaniu z wcześniej opisywanymi pacjentami z KS i defektami <i>EHMT1</i>		
Cechy wspólne	Nasza pacjentka	Wcześniej opisywani pacjenci z KS i defektem <i>EHMT1</i> (%)
Opóźnienie psychomotoryczne/ ID	+	100%
Wiotkość w okresie dzieciństwa	+	100%
Zaburzenia behawioralne	+ (cechy autystyczne, opóźniony i nieprawidłowy rozwój mowy)	75%
Dysmorfia twarzy:		
Hypoplazja środkowej części twarzy	+	80%
Zrośnięte brwi	+	60%
Dysplastyczne zrotowane ku tyłowi uszy	+	50%
Krótki nos	+	45%
Brachycefalia	+	40%
Duży, wystający język	+	40%
Hyperteloryzm	+	30%
Zadarty nos	+	25%
Otwarte usta z pełną, wywiniętą wargą dolną	+	25%
Strukturalne anomalie CNS	+ hipoplazja ciała modzelowatego	n. r.
Drgawki Epilepsja	-	25%
Wady wrodzone serca	+	15%
Wady wrodzone nerek	-	15%
Głuchota	-	15%
Krótką szyję	+	n.r.
Wrodzona niedoczynność tarczycy	+	n.r.

ID (intellectual disability) – niepełnosprawność intelektualna; n.r. (not reported) – nieopisywane

dzoną niedoczynność tarczycy, bez wola. Z tego powodu jest leczone preparatem EuthyroxN, obecnie w dawce 12,5ug na dobę, i pozostaje pod stałą opieką Poradni Endokrynologicznej. W tabeli przedstawiono porównanie klinicznych cech pacjentki C.M. z wcześniej opisywanymi pacjentami z KS i defektami EHMT1.

Zakończenie

Zespół Kleefstra należy podejrzewać u pacjentów z charakterystycznym fenotypem, wiotkością i zespołem wad rozwojowych, takich jak wady serca i wady układu moczowo-płciowego. Zawsze wy-

stępuje opóźnienie rozwoju psychomotorycznego, niepełnosprawność intelektualna oraz opóźnienie i upośledzenie rozwoju mowy. Należy zastanowić się, czy zaburzenia CUN występujące w tym zespole są wynikiem zmian mitochondrialnych, czy też udział w ich powstaniu jest też związany z niedoborem hormonów tarczycy. Wymaga to podjęcia dalszych badań.

Znajomość zespołów dysmorficznych ma istotne znaczenie kliniczne dla samego pacjenta jak i jego rodziny. Wczesne rozpoznanie wrodzonych zespołów uwarunkowanych genetycznie umożliwia wdrożenie odpowiedniego postępowania oraz udzielenie rodzinie porady genetycznej.

Piśmiennictwo / References

1. Kleefstra T., Smidt M., Banning M.J.G., Oudakker A.R. et al.: Disruption of the Gene Euchromatin Histone Methyl Transferase1 (Eu-HMTase1) is associated with the 9q34subtelomeric deletion syndrome. *J. Med. Genet.*, 2005;42, 299-306.
2. Kleefstra T., Brunner H.G., Amiel J., Oudakker A.R. et al.: Loss-of-function mutations in euchromatin histone methyl transferase 1 (EHMT1) cause the 9q34 subtelomeric deletion syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 2006;79, 370-377.
3. Stewart D.R., Kleefstra T.: The chromosome 9q subtelomere deletion syndrome. *Am. J. Med. Genet. C: Semin. Med. Genet.*, 2007;145C, 383-392.
4. Kleefstra T., van Zelst-Stams W.A., Nillesen W.M. et al.: Further clinical and molecular delineation of the 9q subtelomeric deletion syndrome supports a major contribution of EHMT1 haploinsufficiency to the core phenotype. *J. Med. Genet.*, 2009;46, 598-606.
5. Willemsen M.H., Vulto-van Silfhout A.T. et al.: Update on Kleefstra syndrome. *Mol. Syndromol.*, 2012;2, 202-212.
6. Ogawa H., Ishiguro K., Gaubatz S. et al.: A complex with chromatin modifiers that occupies E2F- and Myc-responsive genes in G0 cells. *Science*, 2002;296, 1132-1136.
7. Kleefstra T., Kramer J.M., Neveling K. et al.: Disruption of an EHMT1-associated chromatin-modification module causes intellectual disability. *Am. J. Hum. Genet.*, 2012;91, 73-82.
8. Campbell C.L., Collins R.T., Zarate Y.A.: Severe neonatal presentation of Kleefstra syndrome in a patient with hypoplastic left heart syndrome and 9q34.3 microdeletion. *BirthDefectsResearch Part A: Clinical and MolecularTeratology*, 2014;100, 12, 985-990.