

Sotosov syndróm alebo hormonálne funkčný mikroadenóm hypofýzy ako príčina nadmerného rastu u 11-ročného dievčaťa?

MUDr. Alžbeta Lencséssová¹, MUDr. Ľubica Tichá, PhD.¹, MUDr. Ľudmila Trejbalová²,
MUDr. Michaela Pietrzyková³, prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.¹

¹Detská klinika LF UK a NÚDCH Bratislava

²I. interná klinika SZU a UN Bratislava

³Oddelenie klinickej genetiky CGL UNB, Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UN Bratislava

Sotosov syndróm (cerebrálny gigantizmus) je geneticky podmienené ochorenie, ktoré charakterizuje prenatálny začiatok nadmerného rastu, urýchlený kostný vek, kraniofaciálna dysmorfia a poruchy učenia. Diagnostika a liečba excesívneho telesného rastu nie je vždy ľahká a jednoduchá. Autori v kazuistike poukazujú na úskalia diagnostiky a liečby u 11-ročného dievčaťa s nadmerným rastom a hormonálne funkčným adenómom hypofýzy. Klinické podozrenie na Sotosov syndróm sa potvrdilo až priamym sekvenovaním NSD1 génu.

Kľúčové slová: Sotosov syndróm, cerebrálny gigantizmus, nadmerný rast, genetické ochorenia

Sotos syndrome or functional (hormone-making) pituitary microadenoma as a cause of excessive growth in an 11-year-old girl?

Sotos syndrome (cerebral gigantism) is a genetic disorder characterized by prenatal onset of excessive growth, accelerated bone age, craniofacial dysmorphism and learning disabilities. Diagnosis and treatment of patients with excessive growth is not always easy and simple. The authors in the case report present difficulty of diagnosis and treatment in an 11-year-old girl with excessive growth and functional (hormone-making) pituitary adenoma. Clinical suspicion of Sotos syndrome was confirmed by direct sequencing of the NSD1 gene.

Key words: Sotos syndrome, cerebral gigantism syndrome, excessive growth, genetic disorders

Pediatr. prax, 2017, 18(6): 259–262

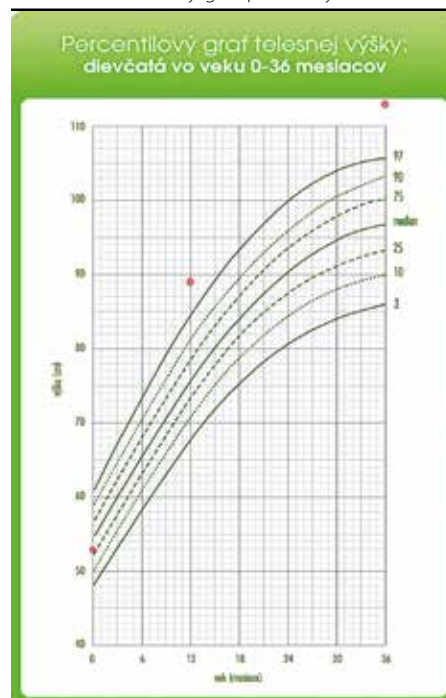
Úvod

Sotosov syndróm (cerebrálny gigantizmus) sa radí medzi novorodenecké „overgrowth“ syndrómy, ktoré charakterizuje prenatálny začiatok nadmerného rastu. Makrozómia je prítomná už pri narodení. Postupne sa vyvíja makrocefália, kraniofaciálna dysmorfia, veľké ruky a nohy, kostný vek je v drvivšej väčšine urýchlený. Z ostatných klinických príznakov je častá skolióza a vrodené chyby srdca či obličiek. Typickou črtou je mentálna retardácia mierneho až stredne ťažkého stupňa, poruchy vývoja reči a poruchy správania. Veľká skupina znakov Sotosovho syndrómu môže byť priradená k iným ochoreniam, preto ostávajú mnohé prípady nediagnostikované (1). V našej kazuistike poukazujeme na úskalia diferenciálnej diagnostiky a liečby u 11-ročného dievčaťa s nadmerným rastom.

Kazuistika

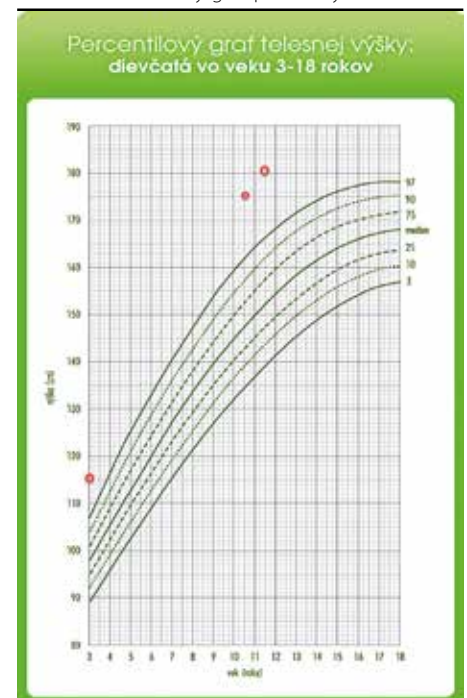
11,5-ročnú pacientku odoslal pediater na naše pracovisko pre gigantickú telesnú výšku. V rodine sa vysoký rast nevyskytuje, matka a otec dosiahli konečnú výšku 172 cm, 18-ročná sestra má 168 cm. Prediktívna výška probandky podľa výšky rodičov je 165,5 cm ($-0,01$ SD) (2).

Obrázok 1. Rastový graf pacientky



Pacientka sa narodila z 2. fyziologickej gravidity v termíne, spontánne, záhlavím, s pôrodnou hmotnosťou 3 600g a dĺžkou 53 cm. Popôrodná adaptácia bola sťažená potrebou predýchavania a fototerapiou pre novorodenecký ikterus.

Obrázok 2. Rastový graf pacientky



Telesný rast od dojčenského veku bol markantne zrýchlený a dievčatko už v 3. roku života meralo 115 cm ($+3,4$ SD) (obrázok 1, 2). V ďalšom období bolo rastové tempo takmer kontinuálne s mierne urýchlenou rastovou rýchlosťou (obrázok 1, 2).

Obrázok 3. RTG hrudníka – prítomné kvapkovité srdce a skolióza



U dievčatka sa nástupom do školy manifestovali problémy s učením pre dysgrafiú, dyslexiu a dyskalkúliu. Indikované MRI mozgu znázornilo mikroadenóm hypofýzy, ktorý bol zhodnotený ako incidentálny. Hypofyzárne hormóny boli v pásme normy. Kontrolné MRI vyšetrenie, ktoré sa realizovalo v desiatom roku života, odhalilo stacionárny nález mikroadenómu hypofýzy, bez preukázateľnej rastovej aktivity.

Dievča sme prijali na našu kliniku vo veku 11,5 roka s telesnou výškou 181 cm (+3,8 SD) – vysoko nad predikciou podľa výšky rodičov 165 cm (-0,01 SD) (2). V klinickom obraze dominovala astenická postava s marfanoidným habitom, hypermobilné kĺby, skolióza chrbtice, prominencia čela, hypertelorizmus, arachnodaktília, palec priečne presahoval dlaň. Auskultačne bol počutelný systolický šelest 2/6. Napriek klinickým známkam začínajúcej puberty podľa Tannera M1-2, P1, A1, menarché už nastúpilo v 11. roku života, menštruačný cyklus bol nepravidelný. Vyšetrenie chromozómov potvrdilo normálny karyotyp 46XX. Diferenciálne diagnosticky sme zvažovali aj Marfanov syndróm. Očné vyšetrenie nezistilo ektópiu šošovky. Na RTG snímke hrudníka bol nález kvapkovitého srdca (obrázok 3), echokardiografické vyšetrenie vylúčilo chlopňovú chybu, ako aj dilatáciu aorty. Pre chýbanie kľúčových klinických znakov sme od tejto diagnostiky upustili. Po zhodnotení fenotypových prejavov sme u pacientky supponovali Sotosov syndróm, ale prekvapivo, genetická analýza MLPA metódou (Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification) nedokázala deléciu, ani duplikáciu v NSD1 gène.

Vychádzajúc z RTG snímky nedominantného zápästia a ruky bol kostný vek pacientky urýchlený takmer o rok a zodpovedal 12. – 13. kalendárneho roku (obrázok 4), rastové štrbiny na RTG kolena boli otvorené (obrázok 5). Treba podčiarknuť, že urýchlený kostný vek sa nespájal

Obrázok 4. RTG ruky – otvorené rastové štrbiny



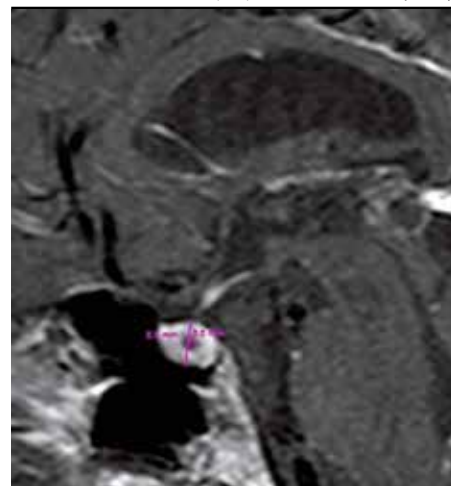
s uzatvorením rastových štrbín, rastová rýchlosť bola 7 cm/rok, čo zodpovedá 90. percentilu pre daný vek a pohlavie. Dievča vo veku 12,5 roka dosiahlo výšku 188 cm (+4,25 SD). Pre vyššie bazálne koncentrácie rastového hormónu sme v ďalšom kroku indikovali test supresie rastového hormónu pri orálnom glukózovom tolerančnom teste, ktorý nepreukázal adekvátnu supresiu rastového hormónu (oGTT, GH: 46,50; 2,94; 6,09; 19,10; 9,81 mIU/l). IGF1 bolo v norme (355 ng/ml, norma 183 – 850 ng/ml). Kontrolné MRI mozgu a hypofýzy znázornilo stacionárny mikroadenóm (3 x 2,8 x 2,5 mm) a cystu corpus pineale (10 x 10 x 9 mm) (obrázok 6).

Vzhľadom na klinické prejavy gigantizmu, nedostatočnú supresiu rastového hormónu a MRI nález sme supponovali hormonálne funkčný adenóm. Neurochirurg neindikoval chirurgické riešenie adenómu, preto sme ordinovali farmakologickú liečbu octreotidom (Sandostatin). Pre silné klinické podozrenie na Sotosov syndróm (typické klinické črty, charakteristická rastová krivka s excesívnou rastovou rýchlosťou od dojčenského veku a sprievodné poruchy učenia) sme napriek negatívnej MLPA

Obrázok 5. RTG kolena – otvorené rastové štrbiny



Obrázok 6. MRI mozgu – výpad enhacementu v mieste mikroadenómu po podaní kontrastnej látky



genotypovej analýze indikovali priamu sekvenáciu kauzálneho génu, ktorá odhalila doteraz neopísaný variant c 6548G_A, p.(Cys218Tyr) v NSD1 gène v heterozygotnom stave, čo definitívne potvrdilo Sotosov syndróm.

Diskusia

Sotosov syndróm (cerebrálny gigantizmus) prvýkrát opísal v roku 1964 Juan Fernandez Sotos ako „cerebrálny gigantizmus spojený s nadmerným rastom a neprogredujúcim neurologickým postihnutím“ (1). Ide o geneticky podmienené ochorenie s incidenciou 1 : 10 000 – 14 000 narodených detí (3). Sotosov syndróm vzniká v dôsledku mutácie alebo mikrodélécie v NSD1 gène (nuclear receptor binding SET domain protein 1), ktorý kóduje transkripčný faktor priamo zodpovedný za expresiu génov regulu-

júcich rast a vývoj. NSD1 gén je lokalizovaný na dlhom ramienku 5. chromozómu (5q35.2-q35.3) a doteraz je v literatúre opísaných 380 mutácií. Genetický defekt buď zabráni, aby sa vytvoril kľúčový enzým, alebo spôsobí nedostatočnú produkciu dysfunkčného enzýmu. Neúčinný enzým NSD1 narúša fyziologickú aktivitu génov, ktoré sa zásadne podieľajú na telesnom raste a vývoji. Porucha v NSD1 gène sa identifikuje až u 80 – 90 % pacientov (Sotosov syndróm 1). Novšie štúdie uvádzajú vzácne kazuistické prípady, keď sa mutácia vyskytovala v NFIX géne (Nuclear Factor I, X type) na chromozóme 19p13.3 (Sotosov syndróm 2). Až v 95 % ide o de novo mutácie. Zriedkavo boli publikované anekdotálne prípady s familiárnym výskytom a autozómovo-dominantnou dedičnosťou (4). Avšak napriek genetickým poznatkom zostáva nejasné, ako nedostatok enzýmu počas vývoja vedie k nadmernému rastu a ďalším príznakom syndrómu (5).

Nadmerný fetálny rast a excesívny telesný rast v dojčenskom veku sú „poznávací“ znaky Sotosovho syndrómu. Tieto deti sa zvyčajne rodia ako novorodenci veľkí na svoj gestačný vek (6). Neonatálny ikterus, pre ktorý musela byť naša pacientka liečená fototerapiou, ako aj hypoglykémie, sú tiež typické pre tento syndróm (7). Prenatálny nadmerný rast pokračuje aj v dojčenskom období, čo názorne demonštruje aj rastový graf našej probantky (obrázok 1, 2). Postupne sa vyvíjala makrocefália, kraniofaciálna dysmorfia, prominencia čela a hypertelorizmus. Charakteristické dysmorfné črty boli markantné najmä medzi prvým a šiestym rokom života a viedli k podozreniu na Sotosov syndróm. Podobne ako u 1/3 postihnutých jedincov, aj u našej pacientky došlo k vývoju esovitej skoliózy hrudnej chrbtice (obrázok 3). Častý je aj výskyt vrodených vývojových chýb srdca a urogenitálneho traktu, preto sa odporúča ich u všetkých detí so Sotosovým syndrómom cielene vylúčiť (7, 8). Na rozdiel od pacientov s Marfanovým syndrómom má väčšina chorých so Sotosovým syndrómom priekaznú neurologickú dysfunkciu, ktorá sa prejavuje najmä nemotornosťou a zlou koordináciou. Bežné je oneskorenie v rozvoji reči (až po 2,5 roku života) a motorických funkcií (až po 15-tich mesiacoch života). Miera postihnutia učenia je veľmi variabilná. Podľa štúdie Tatton-Browna (9) až 97 % pacientov má ťažkosti s učením. U našej pacientky sa zistila dysgrafia, dyslexia a dyskalkúlia. Práve tieto sprievodné fenotypové znaky pri nadmernom raste nás viedli k pokračovaniu v cielenej molekulárnej diagnostike a to napriek negatívne výsled-

ku pomocou MLPA metódy. MLPA analýza je jednoduchá metóda na detekciu 5q35.2-35.3 mikrodélcie a parciálnej NSD1 delécie a v niektorých prípadoch, ako aj u našej probandky, sa MLPA analýzou mikrodélcie nenašlo. Preto sa pri silnom podozrení na ochorenie odporúča DNA analýza priamym sekvenovaním NSD1 génu, ktorá môže odhaliť kauzálne mutácie (10). Priekazne to dokumentuje aj naša kazuistika. Sekvenácia génu odhalila doteraz neopísaný variant c.6548G_A, p.(Cys218Tyr) v gène NSD v heterozygotnom stave, čo definitívne potvrdilo Sotosov syndróm.

Excesívny rast má tendenciu normalizovať sa v puberte, keď dochádza k uzatváraniu rastových štrbín, preto telesná výška dospelých jedincov nemusí byť „gigantická“. Argente a Sotos v sérii pacientov uvádzajú priemernú výšku dospelých mužov so Sotosovým syndrómom $186 \pm 5,7$ cm a žien $173,1 \pm 7,7$ cm (3). Prekvapilo nás, že naša pacientka, ktorá vo veku 11,5 roka merala 181 cm (+3,8 SD) (2) a mala urýchlenný kostný vek o 1 rok, vyrástla ešte 7 cm za rok. Táto rastová rýchlosť zodpovedá 90. percentilu pre dievčatá v danom veku. Na RTG ruky boli otvorené rastové štrbiny. Zvažovali sme endokrinné príčiny nadmerného rastu. Vyššia bazálna hodnota rastového hormónu nás viedla k opakovanému vyšetreniu hypofýzy. Orálny glukózový tolerančný test (oGTT) s vyšetrením rastového hormónu sa považuje za štandardný test supresie rastového hormónu. Na vylúčenie jeho nadprodukcie je potrebný pokles rastového hormónu pod 1 ng/ml (11). U našej pacientky nenastala adekvátna supresia – koncentrácia rastového hormónu nepoklesla pod túto hranicu. Napriek tomu, že interpretácia výsledkov v adolescentom veku je sťažená a môžu sa vyskytnúť falošne pozitívne výsledky najmä u rýchle rastúcich adolescentov (12), nemohli sme vylúčiť hormonálne funkčný mikroadenóm.

Nadprodukcia rastového hormónu v detstvom veku urýchľuje rastovú rýchlosť a vedie k obrazu gigantizmu, ev. akromegalogigantizmu. Na základe hodnotenia rastovej krivky možno konštatovať, že u pacientky sa rastová rýchlosť nespomaľuje ani 1,5 roka po nástupe menarché pri výške 188 cm vo veku 12,5 roka (+ 4,25 SD vzhľadom na dievčatá v danom veku), čo predstavuje hornú hranicu normy pre dospelých pacientov so Sotosovým syndrómom (+ 1,94 SD) (3). Pacientka má stále otvorené rastové štrbiny.

Uvedený klinický obraz, laboratórne výsledky a MRI hypofýzy smerovali k úvahe o neobvyklej koincidencii Sotosovho syndrómu a hyperfunkčného mikroadenómu v adenohypofýze.

Napriek tomu, že malé percento (2,2 – 3,9 %) jedincov so Sotosovým syndrómom môže byť náchylnejšie na vývoj niektorých benígnych nádorov a malignít (neuroblastóm, sakrokocygeálny teratóm) ako bežná populácia (11, 13), v našom prípade ide o spojenie dvoch zriedkavých ochorení v detskom veku.

Hypofýzový adenóm môže byť sporadický, alebo familiárny (FIPA – familiárny izolovaný pituitárny adenóm, najčastejšie spôsobený mutáciou génu AIP – aryl-hydrocarbon receptor interacting protein). Vzhľadom na negatívnu rodinnú anamnézu predpokladáme sporadickú formu adenómu.

Hoci štandardný postup liečby pri Sotosovom syndróme nie je známy, v niektorých prípadoch gigantického rastu je indikovaná farmakologická liečba analógmi somatostatínu, ktoré tlmia tvorbu rastového hormónu v adenohypofýze (14). Dobrý liečebný efekt somatostatínov a ich komfortná aplikácia v mesačných intervaloch u pacientov s adenómom produkujúcim rastový hormón spochybňujú operáciu ako liečbu prvej voľby (15).

Obava z gigantickej výšky u našej pacientky v dospelosti nás viedla k rozhodnutiu pre liečbu somatostatínmi, pri ktorej poklesli koncentrácie rastového hormónu pod 2 mIU/l. Po roku liečby pacientka prestala rásť, na kontrolnom RTG kolien boli rastové štrbiny už uzatvorené. Liečbu somatostatínom sme prerušili, plánujeme kontrolné vyšetrenie koncentrácií rastového hormónu.

Ukončenie rastu a tým aj skrátenie finálnej výšky pacientky poukazuje na správnosť zvolenej liečby. V súčasnosti sa odporúča ako jedna z alternatív ovplyvnenia nadmerne rastúcich detí aj pri fyziologickej sekrécii rastového hormónu (16). Či u pacientky s geneticky potvrdeným Sotosovým syndrómom išlo skutočne o hormonálne aktívny mikroadenóm hypofýzy alebo iba incidentalóm s falošne pozitívnou sekréciou rastového hormónu v období adolescencie, ukáže až ďalší vývoj.

Záver

Porucha rastu vyžaduje širokú diferenciálnu diagnostiku na určenie jej príčiny. Pri vysokom veku, kraniofaciálnej dysmorfii a poruche psychomotorického vývoja je potrebné myslieť na geneticky podmienené ochorenia a správne ich diagnostikovať. Urýchľovanie rastovej rýchlosti poukazuje skôr na endokrinný problém. Aj keď neexistuje kauzálna terapia pre Sotosov syndróm, včasná diagnostika a komplexná starostlivosť výrazne zlepšia kvalitu života týchto detí.

Literatúra

1. Sotos JF, Dodge PR, Muirhead D, Crawford JD, Talbot NB. Cerebral gigantism in childhood. *N Engl J Med*. 1964;271:109–116.
2. Ševčíková L, Hamade J, Nováková J, Tatara M. Rast a vývojové trendy slovenských detí a mládeže za posledných 10 rokov. In: Ághová L. *Životné podmienky a zdravie*. Bratislava, Slovakia: Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky; 2004:192–207.
3. Argente J, Sotos JF. Overgrowth with and without obesity: clinical and molecular principles. *An Pediatr*. 2012;76(161):1–28.
4. Sotos JF. Sotos syndrome 1 and 2. *Pediatric Endocrine Reviews*. 2014;12(1):374–388.
5. Faravelli F. NSD1 mutations in Sotos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005;137C(1):24–31.
6. Yachelevich N. Generalized Overgrowth Syndromes With Prenatal Onset. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2015;45(4):71–73.
7. Cole TRP, Hughes HE. Sotos syndrome: a study of the diagnostic criteria and natural history. *J Med Genet*. 1994;31:20–32.
8. Cole TRP. Congenital urological anomalies in Sotos syndrome. *Br J Urol*. 1996;78:156.
9. Tatton-Brown K, Douglas J, Coleman K et al. Childhood Overgrowth Collaboration. Genotype-phenotype associations in Sotos syndrome: an analysis of 266 individuals with NSD1 aberrations. *Am J Hum Genet*. 2005;77:193–204.
10. Douglas J, Tatton-Brown K, Coleman K et al. Partial NSD1 deletions cause 5% of Sotos syndrome and are readily identifiable by multiplex ligation dependent probe amplification. *J Med Genet*. 2005;42(9):56.
11. Vaňuga P. Akromegália. In: Lazúrová I, Payer J. *Štandardné diagnostické a terapeutické postupy v endokrinológii*. Košice, Slovakia: Viena; 2014.
12. Misra M, Miller KK, Herzog DB et al. Growth hormone and ghrelin responses to an oral glucose load in adolescent girls with anorexia nervosa and controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1605–12.
13. Tatton-Brown K, Rahman N. Clinical features of NSD1-positive Sotos syndrome. *Clin Dysmorphol*. 2004;13:199–204.
14. Chanson P, Salenave S. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol*. 2004;29(4):241–275.
15. Langlois F, McCartney S, Flester M. Recent Progress in the Medical Therapy of Pituitary Tumors. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32(2):162–170.
16. Kumar S. Tall stature in children: differential diagnosis and management. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013;2013(Suppl 1):P53.

MUDr. Alžbeta Lencséssová

Detská klinika LF UK a NÚDCH

Limbová 1, 833 40 Bratislava

alzbeta.lencsesova@gmail.com
