

Kampomelická dysplazie

MUDr. Kateřina Bendová¹, MUDr. Renáta Poláčková^{1,2}, MUDr. Andrea Gřegořová^{3,4}, MUDr. Eva Šilhánová^{3,4}

¹Oddělení neonatologie FN Ostrava

²Katedra interních oborů, LF OU v Ostravě

³Oddělení lékařské genetiky FN Ostrava

⁴Katedra vyšetřovacích metod, LF OU v Ostravě

Autoři uvádějí vlastní zkušenosti s kampomelickou dysplazií, onemocněním, které je způsobeno mutací v genu SOX9, ve dvou kazuistických sděleních. Při tomto onemocnění dochází ke vzniku anomálií skeletálního a pohlavního systému, s malou hrudní dutinou a respirační insuficiencí.

Klíčová slova: kampomelická dysplazie, mutace SOX9.

Campomelic dysplasia

The authors report their own experience with a disorder caused by mutation in the SOX9 gene in two case reports. This genetic disorder causes anomalies of the reproductive system and skeletal system with a small thoracic cavity and respiratory insufficiency.

Key words: campomelic dysplasia, SOX9 gene mutation.

Pediatr. praxi 2015; 16(4): 264–266

Úvod

Kampomelická dysplazie (CD) je vzácné genetické onemocnění. Je charakterizováno typickým zakřivením dlouhých kostí a dalšími vrozenými anomáliemi. Název onemocnění je odvozen z řeckých slov *campto* (= ohyb) a *melia* (= končetina). Příčinou onemocnění je mutace v SOX9 genu. Většinou se vyskytuje sporadicky, kauzální autozomálně dominantní mutace vznikají zpravidla de novo. Vzácně byla popsána autozomálně recesivní dědičnost s rizikem opakování 25 %. Jde zpravidla o onemocnění letální, s mortalitou 77 % v prvním měsíci života dítěte a v 90 % během prvních dvou let života dítěte (1). Příčinou úmrtí je respirační insuficience.

Kazuistika č. 1 (r. 2005)

Dítě z 1. fyziologické gravidity 21leté matky, porod ve 40. g. t. akutně per SC pro alteraci ozev plodu, porodní míry 3000 g a 43 cm. Po vybavení byla patrná stigmatizace, nepravdělná dechová aktivita, cyanóza, krátce proto insuflace maskou, Apgar score 7-8-9 bb. Na novorozeneckém oddělení dítě uloženo do kyslíkového stanu, postupně se rozvíjí dyspnoe. Pro výše uvedené poruchy adaptace žádán překlad na vyšší pracoviště JIPN FN Ostrava. Během převozu dítě navedeno na distenční dechovou podporu s oxygenoterapií FiO₂ 0,35, oběhově stabilní. Po přijetí na JIPN pokračováno v distenční léčbě, většinou bez potřeby oxygenoterapie, přetrvává dyspnoe. Dítě faciálně stigmatizované ve smyslu prominujícího čela, širokého kořene nosu, hypertelorizmu, atypic-

kého tvaru nosíku s anteverzí nostril, malou ubíhající bradičkou, rozštěpem měkkého patra, nález masivních ušních boltců. V klinickém obraze popisován kratší krk, drobné ruce, brachydaktylie s konickým tvarem prstů, opičí rýhy bilaterálně, atypie držení prstů, kdy 2. prst kříží 3. prst, v náznaku se 5. prst klade přes 4. prst bilaterálně, kongenitální luxace kyčelních kloubů, pedes equinovari, malformace dolních končetin a páteře v hrudní oblasti. Genitál dítěte ženský. Provedeno celotělové rtg s nálezem irreponibilní luxace kyčelního kloubu vpravo, ventrální bowing bérců (obrázek 1), equinovarovního postavení nohou, hypoplazie Th obratlů a lopatek (obrázek 2). Ortopedy přechodně naložena sádrová fixace, od plánované trakce upuštěno pro respirační potíže, po zhoršení stavu fixace zrušena, dále jen rehabilitace. Opakované pokusy o zrušení distenční dechové podpory byly neúspěšné, zvýrazňovala se dušnost, docházelo k desaturacím. Od prvního dne živeno ente-

rálně, stravu dobře tolerovalo. 18. den života dochází ke zhoršení stavu, dítě má opakované apnoe s bradykardiemi, proto zaintubováno a navedeno na UPV. Na rentgenovém snímku plic popsána atelektáza pravého horního laloku, v laboratoři pak mírná elevace zánětlivých markerů, zajištěno antibiotiky. Stav se postupně upravuje. Pro mnohočetné vývojové odchylky již po narození iniciováno genetické vyšetření, kdy vyslovena suspекce na kampomelickou dysplazii. Cytogenetické vyšetření prokázalo mužský karyotyp 46, XY při fenotypově ženském genitálu. Cílené molekulárně genetické vyšetření nebylo v té době v České republice dostupné, nicméně fenotypový nález spolu s karyotypem 46, XY zvažovanou diagnózu kampomelické dysplazie jasně potencoval.

Rodiče byli o prognóze dítěte informováni. Od ortopedické terapie luxace kyčelních kloubů a equinovarů bylo upuštěno. Na srdci zjištěn malý defekt komorového septa, dítě oběhově sta-

Obrázek 1. Typická malformace dolních končetin a jejich rtg snímek



bilní. Od konce 4. týdne rostly nároky na kyslík, narůstal počet desaturací a těžkých bradykardií s hypotenzí s přechodem do asystolie. Vzhledem k infaustní prognóze dítě neresuscitováno. Exitus letalis 29. den věku dítěte.

Kazuistika č. 2 (r. 2013)

Dítě z 1. nesledované gravidity 30leté matky, fumátorka (cca 20 cigaret/den), 4 měsíce před porodem léčena pro gonoreu, 3 měsíce před porodem vyšetřena na infekční klinice pro uzlinový syndrom, výsledky vyšetření negativní, včetně toxoplazmózy a CMV. Matka přijata ve 36. g. t. pro odtok zkalené plodové vody, porod spontánně záhlavím, během II. doby porodu zachyceny alterace ozev plodu. Po vybavení u dítěte známky asfyxie – gasping, hypotonie, akce srdeční klesá k 40/min. Po odsátí z horních cest dýchacích se srdeční akce normalizuje, ale dechově dítě nadále insuficientní, proto zain-tubováno a napojeno na UPV s oxygenoterapií. Porodní hmotnost dítěte 1 900 g a porodní délka 37 cm, Apgar score 5-6-9 bb., pohlaví ženské. Žádán překlad na vyšší pracoviště. Po přijetí na JIPN FN Ostrava pokračováno v UPV bez potřeby oxygenoterapie, dítě oběhově stabilní, pro anamnézu pozitivní poševní kultivace matky na *Neisseria gonorrhoeae* zajištěno antibiotiky. U dítěte zjevná stigmatizace: makrocefalie s rozštěpem měkkého patra, vrozené těžké deformity dolních končetin. Na celotělovém rtg snímku byla rentgenologem popsána vysoká luxace v pravém kyčelním kloubu, ohnuté a zkrácené tibie oboustranně (obrázky 3, 4), pes equinovarus bilat., odchylky ostatního skeletu nebyly popsány. Provedeno ortopedické vyšetření s doporučením širokého balení, dále konzervativní postup do výsledků genetického vyšetření. Klinicko-genetické vyšetření popisuje novorozence, který má dominující neurokranium, rozestup sagitálních lebních švů, nižší čelo, hypertelorizmus, užší oční štěrby, oploštělý a drobný kořen nosu, dlouhé filtrum, tenké rty, horní ret tvaru obráceného V, malá ústa s rozštěpem měkkého patra, mikrognátií, níže uložené helixy, krátký krk, úzký hrudník, horní končetiny se suspektní subluxací v loketních kloubech, při snaze o pasivní extenzi palpační vjem lupnutí, obě ruky s brachydaktylií, dolní končetiny s atypickým postavením: luxace pravého kyčelního kloubu s pravostrannou deviací dolní končetiny, kolenní klouby posteriorně rotovány, hmatná rezistence s doličky kůže nad vrcholkem deviace – „dimpling“ (obrázek 3), vlevo pes equinovarus, vpravo rovněž deformita, ale ne tak výrazná. Prsty na dolních končetinách rovněž brachydaktylické se zevní deviací.

Obrázek 2. Celkový snímek dítěte z kazuistiky č. 1, rtg obraz skeletu trupu



Obrázek 3. Dítě z kazuistiky č. 2



Obrázek 4. Rtg obraz skeletu dítěte z kazuistiky č. 2



nách rovněž brachydaktylické se zevní deviací. Genitál dítěte ženský. Genetikem s ohledem na fenotyp vyslovena suspekce na kampsomelicou dysplazii, indikováno cytogenetické a cílené molekulární genetické vyšetření.

2. den života zahájeno živění, 3. den dítě extubováno, přechodně na distenční dechové podpoře, ale pro těžkou dyspnoii a opakované desaturace opět intubováno s nutností UPV, extubace v dalším průběhu nebyla možná. Dítě opakovaně vyšetřováno ortopedy, vzhledem ke klinickému stavu a velmi pravděpodobné nepříznivé prognóze doporučeno pokračovat pouze v širokém balení a polohování, nebyla indikována sádrová fixace či jiná ortopedická

terapeutická intervence. Vzhledem k trvalé potřebě UPV a zvyšujícím se nárokům na oxygenoterapii dítě indikováno k zavedení tracheostomie. Dále již klinický stav beze změn. Matka o dítě během hospitalizace neprojevovala zájem, zahájeno sociální šetření, dítě určeno k adopci. V rámci komplexního screeningu doplněno echokardiografické vyšetření, které vyloučilo srdeční vadu, oční vyšetření bez patologie, ultrazvukové vyšetření mozku a ledvin rovněž bez nálezů vrozených vývojových vad, otoakustické emise a AABR (Automatic Auditory Brainstem Response) oboustranně nevýbavné. U dítěte byla molekulárně genetickým vyšetřením (FN Motol) potvrzena diagnóza kampsomelic

Tabulka 1. Diferenciální diagnóza

Kyfomelická dysplazie	Thanatoforická dysplazie
Stuve-Wiedemannův syndrom	Diastrofická dysplazie
Robertsův syndrom	Osteogenesis imperfecta
Cummingův syndrom	Hypofosfatázie

ké dysplazie na molekulární úrovni – zjištěna přítomnost mutace c.676G>T (Glu226Ter) v exonu 2 genu SOX9 v heterozygotní formě. Cytogenetické vyšetření prokázalo normální ženský karyotyp 46, XX.

Ve věku 2 měsíců dítě přeloženo na Dětskou JIP nižšího pracoviště k chronické resuscitační péči. Zde již rodiče o prognóze a povaze onemocnění plně informováni, podepsán informovaný souhlas o neresuscitování dítěte a nerozšiřování terapie. V dalším průběhu postupně rozvoj epizod s bradykardiemi a desaturacemi, opakovaný pokus o snížení ventilačního režimu bez efektu. Postupně progresu stavu, hypotermie, intolerance stravy, anurie, exitus letalis v 5 měsících věku dítěte.

Diskuze

Kampomelická dysplazie (kamptomelická, resp. kampomelická dysplazie, CD) je vzácná, autozomálně dominantně dědičná skeletální dysplazie. Toto genetické onemocnění se vyskytuje s frekvencí cca 0,5/100 000. Příčinou je de novo vzniklá mutace v genu SOX9, který leží na dlouhém raménku chromozomu 17 (17q24.3-q25.1), vzácně se vyskytuje poškození genu v rámci inverzní nebo translokační aberace chromozomu 17 s účastí oblasti q24.3–q25. 1. Normální genový produkt SOX9 genu je protein skládající se z 509 aminokyselin a funguje jako transkripční faktor, mutace v kódujících oblastech SOX9 genu tedy vedou k jeho snížené aktivitě. SOX9 gen je klíčovým regulátorem v diferenciaci chondrocytů, a dále hraje roli v regulaci exprese genů kolagenu COL2A1 a COL11A2. Gen SOX9 funguje také jako testes – determinující gen, je normálně exprimován při časném vývoji genitální lišty a je nezbytný pro normální tvorbu varlat. V případě absence správné funkce genu varlata nevznikají a dochází k upřednostnění vývojové dráhy směřující k tvorbě vaječníků. SOX9 gen hraje také roli při vzniku slinivky břišní, srdce, střeva a vnitřního ucha, účastní se tedy aktivace cílových genů v průběhu organogeneze.

Hlavními klinickými příznaky CD jsou malý vzrůst s krátkými končetinami a s disproporcí pro zkrácení zvláště dolních končetin. Dolní končetiny (femur a tibia) jsou ventrálně zakřiveny, s pretibiálními dolíčky (dimpling) a vybočenými nohama. Paže jsou lehce zkrácené,

jen výjimečně jsou zakřivené. Dále je nápadná kraniofaciální dysmorfie: hluboko uložený plochý kořen nosu, hypertelorismus, úzké oční štěrbiny, dlouhé filtrum, Robinova anomálie (malá brada, rozštěp patra, glosoptóza), většinou relativně malá ústa, dlouhé filtrum, anomálie helixů i vnitřního ucha s následnou hluchotou, často je makrodolichocephalie, rozsáhlá velká fontanela. V klinickém obraze dále dominuje úzký hrudník, který spolu s tracheobronchomalacií vede k respiračním potížím až respirační insuficienci. Na rtg jsou popisovány široké, krátké, zakřivené (bowing) tibie, zakřivené femury, opožděná osifikace distální epifyzy femuru a proximální epifyzy tibie, bývají zachyceny hypoplazie lopatek, fibuly, klavikul, 11 párů žeber. Doplnující nálezy představují prenatální růstová retardace, polyhydramnion, hypotonie, dislokace kyčelních kloubů a hlavice radia, palců nohy, prstů ruky, brachydaktylie, kyfóza, skolióza, bývá stenóza ureterů, hypoplazie laryngu, anomálie v oblasti trachey, srdeční vady – jako např. defekty septa síní a komor, Fallotova tetralogie a otevřená tepenná dučej (2), anomálie ledvin a pod. Fenotypové ženské pacientky mají často mužský karyotyp 46, XY. Tato diskrepance je způsobená mutací v SOX9 genu, který se za normálních okolností podílí na sexuální determinaci – utváření pohlaví mužským směrem. Prognóza onemocnění je krajně nepříznivá, k úmrtí dochází během prvních týdnů života, výjimečně je hlášeno přežití do dospělosti.

Přítomnost patogenní mutace v SOX9 genu je zjišťována molekulárně genetickým vyšetřením. Průkaz patogenní mutace v korelaci s klinicko-rentgenologickým obrazem potvrdí diagnózu kampomelické dysplazie na molekulární úrovni.

Po stanovení přesné diagnózy je další léčba podpůrná dle zásad komfortně-paliativní péče.

Diferenciálně diagnosticky je nutno odlišit další onemocnění s podobným fenotypem (tabulka 1).

Prenatální diagnostika bývá velmi obtížná, na onemocnění však někdy může upozornit zkrácení a zakřivení dlouhých kostí plodu zachycené při ultrazvukovém prenatálním vyšetření (3). Mezi další možné prenatální sonografické markery patří plochý obličejový profil, mikrognacie, úzký hrudník, skolió-

za a pes equinovarus. Popisována byla také zvýšená nuchální translucence, anomálie centrálního nervového systému (jako je například ventrikulomegalie), srdce a ledvin a pozdní polyhydramnion (4).

Integrovaná spolupráce ultrasonografistů, porodníků a klinických genetiků výrazně zlepšuje pravděpodobnost časně a přesné prenatální klinické diagnostiky tohoto onemocnění na molekulární úrovni. To následně umožní a usnadní komplexní genetické poradenství (5). I když je prognóza těchto dětí nepříznivá, genetické vyšetření má zde svůj význam. Umožní nabídnout genetické poradenství postiženým rodinám a stanovit riziko opakování onemocnění v další graviditě, které je minimální – jedná se o de novo vzniklé mutace v genu SOX9. Je však nutno počítat s možností tzv. germinální mozaiky s rizikem opakování cca 2 %. Rodičům lze při znalosti kauzální mutace nabídnout cílenou prenatální diagnostiku již ve 12.–13. g. t. ze CVS (biopsie choriových klků) nebo v 16. g. t. z plodové vody.

Literatura

1. Maroteaux P, Spranger JW, Opitz JM, Kucera J, Lowry RB, Schimke RN, et al. The camomelic syndrome. *Press Med* 1971; 22: 1157–1162.
2. Ninomiya S, Yokoyama Y, Teraoka M, Mori R, Inoue C, Yamashita S, Tamai H, Funato M, Seino Y. A novel mutation (296 del G) of the SOX9 gene in a patient with campomelic syndrome and sex reversal. *Clin Genet*. 2000; 58(3): 224–227.
3. Hyoung-Young K, Chong Hyun Y, Gu-Hwan K, et al. A case of camomelic dysplasia without sex reversal. *Korean Med Sci* 2011; 26: 143–145.
4. Massardier J, Roth P, Michel-Calemard L, Rudigoz RC, Bouvier R, Dijoud F, Arnould P, Comboureu D, Gaucherand P. Campomelic Dysplasia: echographic suspicion in the first trimester of pregnancy and final diagnosis of two cases. *Fetal Diagn Ther* 2008; 24: 452–457.
5. Gentili B, Forzano F, Bedeschi MF, Rizzuti T, Faravelli F, Izzi C, Lituania M, Rodriguez-Perez C, Bondioni MP, Savoldi G, Grosso E, Botta G, Viora E, Baffico AM, Lalatta F. Phenotype of five cases of prenatally diagnosed campomelic dysplasia harboring novel mutations of the SOX9 gene. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 315–323.

Článek doručen redakci: 27. 2. 2015

Článek přijat k publikaci: 7. 4. 2015

MUDr. Kateřina Bendová

Oddělení neonatologie, FN Ostrava
17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava
k.bendova38@seznam.cz

