

Kraniofaciální synostóza – Crouzonův syndrom

MUDr. Miriam El Husseiní

Pediatrická ambulance, Mediclinic, a.s., Praha

Crouzonův syndrom (CS) je vzácná autozomálně dědičná porucha vznikající v důsledku mutací, ke kterým dochází v receptorech pro růstové faktory fibroblastů (gen FGFR2 a FGFR3). Příčina, kterou je předčasný uzávěr lebečních švů, způsobuje u rostoucích dětí řadu komplikací, např. zvýšení intrakraniálního tlaku v důsledku snížení intrakraniálního prostoru u rostoucí mozkové tkáně, epilepsii, poruchu sluchu či atrofie optického nervu. Léčba pacientů s Crouzonovým syndromem vyžaduje multidisciplinární přístup na specializovaných centrech a je především chirurgická (remodelace lebky). Pokud je operace zdárně provedena, postižení jedinci se dožívají normálního věku.

Klíčová slova: Crouzonův syndrom, kraniofasciální dysostóza.

CranioFacial Synostosis – Crouzon syndrome

Crouzon syndrome is a rare autosomal dominant disease due to mutation of genes encoding fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2). Premature closure of the cranial sutures causes a number of complications in growing children, such as increased intracranial pressure due to reduced intracranial space and growing brain tissue, epilepsy, hearing impairment, and optic nerve atrophy. The management of patients with Crouzon syndrome requires a multidisciplinary approach at specialized centers. Treatment is mainly surgical (remodulation of the skull) with very good prognosis.

Key words: Crouzon syndrome, craniofacial synostosis.

Úvod

Kraniosynostóza je definovaná jako předčasná fúze nebo zástava růstu na jednom či více kranálních švech a postihuje 3 až 5 jedinců na 10 000 živě narozených dětí.

Kraniosynostózu lze rozdělit do dvou hlavních skupin: syndromickou a nesyndromickou. Nesyndromická kraniosynostóza je typickým izolovaným nálezem a tvoří 85 % případů. Syndromová kraniosynostóza je pak spojena s různými dysmorfismy postihujícími obličej, kostru, nervový systém a dalšími anomáliemi. Je běžné, že je také obvykle doprovázena opožděním vývoje jedince.

Syndromy nejčastěji spojené s kraniosynostózou zahrnují Apert, Crouzon, Pfeiffer, Carpenter a také Saethre-Chotzen (5). Jelikož je molekulární základ mnoha

typů syndromické kraniosynostózy znám, strategie diagnostického testování často vedou ke specifické diagnóze. Syndromické kraniosynostózy jsou obvykle sporadické a jsou výsledkem de novo autozomálních dominantních mutací zahrnujících receptory fibroblastového růstového faktoru (FGFR) a genů TWIST. Hlavní rizikové faktory kraniosynostózy lze spatřovat v nikotinismu matky, asistované reprodukci, vyšším věku rodičky či mužském pohlaví dítěte.

Popis kazuistiky

V červnu 2021 se narodila dívka z II/II nekomplikované gravidity. Porod proběhl ve 38. gestačním týdnu, spontánně záhlavím, CTG bylo v normě, k odtoku čiré VP došlo těsně před porodem, GBS bylo negativní. Jednalo

se o donošenou eutrofickou holčičku s dobrou poporodní adaptací, AS 10-10-10, porodní váha činila 3 140 g, porodní délka byla 47 cm.

Již po narození však byl patrný turicefalický tvar hlavy, mikrocefalie, synostóza okcipitálních švů, hypertelorismus, relativní makroglosie, gotické patro a dívka měla nízce posazené ušní boltce. Syndaktylie však nebyla přítomna, stejně jako byly v normě ostatní somatické nálezy (Obr. 1, 2).

Genetické konzilium provedlo během hospitalizace v šestinedělí odběry krve za účelem genetického vyšetření. Došlo též k vyšetření očního pozadí, které bylo s fyziologickým nálezem. USG CNS – tvar postranních komor byl modifikován tvarem neurokrania, jinak byl bez patologického nálezu. USG ledvin bylo s fyziologickým nálezem, a to bilaterál-

ním. Echokardiografie pak byla bez nálezu vrozených srdečních vad. Další vyšetření – screening sluchu – bylo provedeno metodou otoakustické emise (OAE) – bilaterálně vyhovné. ORL vyšetření proběhlo se závěrem parciální atrezie choan.

Průběh hospitalizace na oddělení lze označit nekomplikovaný, dívka byla plně kojena, váhový úbytek činil 3. den 2 930 gramů. Při propuštění byl v pásmu observace zaznamenán subikterus a pacientka byla kardiopulmonálně kompenzovaná. Po propuštění bylo doporučeno antropologické vyšetření a další dispenzarizace v genetické, neurologické a oftalmologické ambulanci.

Během třetího týdnu života bylo provedeno antropologické vyšetření se závěrem komplexní kraniofaciální malformace. Hlava v tu dobu měla téměř tvar jetelového listu (cloverleaf skull). Ač bylo měření obvodu problematické – horizontálně měřený obvod hlavičky byl s výsledkem 31,5 cm (-3,9 SD), měření přes glabelu a největší vyklenutí týlní kosti (vzadu nízko při bázi lebni) pak kolem 34,5 cm, což je na 11. percentilu. Ve srovnání s údaji při narození se dalo konstatovat, že se růst obvodu hlavy jeví relativně příznivě. Délka mozkovny byla 10,4 cm (-2,6 SD) a největší šířka činila 10,1 cm (1,3 SD). Cefalický index byl 97,1 IU. Velká fontanela pak byla široce otevřená do čelní oblasti s kompenzačním nárůstem směrem vzhůru (transverzální oblouk mozkovny 27,5 cm, tj. +2,5 SD). Čelo se dalo označit za širší, šířka a výška obličejové části byly v normě. Výrazná stigmatizace nebyla shledána.

USG kyčlí v rámci screeningu skončilo s nálezem jednostranného vykloubení kyčle. Byly tak indikovány Pavlíkovy třmeny (Obr. 2).

V červenci 2021 bylo provedeno 3D CT hlavy se závěrem: komplexní kraniosynostóza, kalva s obrazem turicefalie až vzhled jetelového listu, četné defekty ve struktuře kalvy a rozšíření komorového systému supratentoriálně. Pacientka byla předána do péče neurochirurgů, kteří indikovali komplexní remodelaci lebky. K výkonu, který proběhl bez komplikací, došlo v srpnu 2021. Dívka byla po týdnu dimitována do domácí péče (Obr. 3).

Vyšetřením Array CGH (komparativní genomová hybridizace) byl potvrzen normální ženský profil: arr(X,1-22)x2. Dále pak nebyla

nalezena žádná významná CNV (variabilita počtu kopií), která by souvisela s fenotypem vyšetřovaného jedince.

V analyzovaném vzorku DNA byla v genu FGFR2 nalezena patogenní varianta c.1025G>A v heterozygotní formě. Dále byla v genu ERF nalezena pravděpodobně patogenní varianta c.1214G>A a to v heterozygotní formě.

Jako vedlejší nález byly nalezeny v genu PAH patogenní varianta c.1222C>T a v genu CFTR (c.1521-1523del.), obě varianty byly také v heterozygotní formě. Lze tedy konstatovat, že vyšetřovaná je přenašečkou nalezené patogenní varianty.

V analyzovaném vzorku DNA matky probandky byla v genu ERF nalezena pravděpodobně patogenní varianta c.1214G>A a dále patogenní varianta v genu PAH c.1222C>T, obě v heterozygotní formě. Patogenní varianta c.1025G>A v genu FGFR2 ani patogenní varianta c.1521 v genu CFTR nebyla nalezena.

V analyzovaném vzorku DNA otce probandky byla v genu CFTR nalezena patogenní varianta c.1521 a to v heterozygotní formě. Patogenní varianta c.1025G>A v genu FGFR2 ani pravděpodobně patogenní varianta c.1214G>A v genu ERF ani patogenní c.1222C>T v genu PAH nebyla nalezena. Dle tohoto výsledku genetického vyšetření rodičů je riziko PAH a cystické fibrózy pro jejich další děti velmi nízké.

V srpnu 2021 byla na neurochirurgickém oddělení provedena komplexní remodelace lebky formou zvětšení mozkovny. Během hospitalizace pak byly při očních vyšetření zjištěny oboustranná hypoplazie papil a exotropie. Následné kontrolní oční vyšetření v únoru 2022 se stacionárním nálezem hypoplazie papil a výraznou regresí exotropie.

Kontrolním antropologickým vyšetřením v dubnu 2022 byl zjištěn sklon k turicefalii. V prosinci 2022 byl provedena 3D CT hlavy se stacionárním nálezem – byl indikován konzervativní postup.

V lednu 2023 proběhla dilatace choan, adenotomie, otomikroskopie a vložení gromet bilaterálně.

Celkový zdravotní stav dívky je nyní dobrý, prospívá, pacientka je bez alterace psychomotorického vývoje. Bohužel, i přes opakované ORL intervence je dýchání nosem ztížené.

Obr. 1. Věžovitá lebka, nízce posazené ušní boltce. Fotodokumentace zveřejněna se souhlasem rodičů pacientky



Obr. 2. Pavlíkovy třmeny – jednostranné vykloubení kyčle



Obr. 3. Dívka po remodelaci lebky



Diskuze

Crouzonův syndrom (CS), dříve označovaný jako kraniofaciální dysostóza či syndrom žaberního oblouku, je vzácná autozomálně dědičná porucha vznikající v důsledku mutací v receptorech pro růstové faktory fibroblastů (gen FGFR2 a FGFR3). CS je charakterizována předčasným uzavěrem koronárního švu (syntózou), méně častěji pak lambdového a sagitálního švu. Následkem této mutace má pacient dysmorfní vzhled lebky a obličej s vysokým čelem, k čemuž se přidává oploštěný týl a brachycefalie. Díky častému výskytu abnormálního spojení kostí obličeje a báze lební mají děti s touto poruchou klenuté patro, mělké orbity a hypoplazii maxily, což způsobuje exoftalmus. U některých dětí s CS se vyvinou i kožní abnormality zvané acanthosis nigricans, jež jsou způsobeny mutacemi v FGFR3. Mezi dalšími syndromy často asociované s kraniosynostózou patří Apertův syndrom, Pfeifferův syndrom a Carpenterův syndrom.

Prevalence Crouzonova syndromu je v současnosti velmi nízká. Důvod lze spatřit v četnosti, tohoto onemocnění. Dle starších dat připadá zhruba na 25 000 narozených dětí jedno nemocné, a to v běžné populaci bez ohledu na rasu a pohlaví (1). U pozdějších studií (2, 3) dokonce jedno na 60 000, což představuje přibližně 4,5 % všech případů kraniosynostózy.

Předčasný uzavěr lebečních švů způsobuje u rostoucích dětí řadu komplikací, např. zvý-

šení intrakraniálního tlaku v důsledku snížení intrakraniálního prostoru a rostoucí mozkové tkáně, epilepsii, poruchu sluchu a atrofie optického nervu.

Mezi hlavními projevy a příznaky Crouzonova syndromu tak patří široké čelo, turicefalie (tzv. věžovitá lebka), hluchota, exoftalmus, glaukom, divergentní strabismus, útlak optického nervu či obstrukční spánková apnoe. Mezi jinými neurologickými problémy to jsou pak hydrocefalus, nebo abnormality zadní části mozku (Chiari malformace). Také koarktace aorty a patentní ductus arteriosus (PDA) mohou být asociovány s Crouzonovým syndromem (4, 5).

Diagnostika tohoto syndromu je stanovena na základě klinického vyšetření na přítomnost kraniálních anomálií a exoftalmu, také na základě genetického vyšetření a pomocí zobrazovacích metod.

Další nutné kroky k vyloučení papilodemu jsou oční vyšetření, vyšetření horních cest dýchacích (ORL) a kardiologické vyšetření včetně echokardiografie, které napomáhá vyloučit vrozené srdeční vady.

Nutno také podotknout, že mezi hlavními funkčními problémy u CS patří zvýšení intrakraniálního tlaku, exoftalmus a maxilární hypoplazie vyúsťující v obstrukční spánkovou apnoe (4).

Detekce mutace genů při genetickém testování se mezi syndromy s kraniosynostózou liší v různé míře. Obvykle je doporučeno začít s testováním na mutaci FGFR3 a následně na

FGFR2 a FGFR1. Detekce mutace u CS je nad 50 % (FGFR2), u CS s akantózou dokonce až 100 % (FGFR3). U Apertova syndromu tomu bývá kolem 98 % (FGFR2) a Pfeifferova syndromu kolem 67 % (FGFR1 a FGFR2). Detekci mutace u probanda by mělo následovat genetické testováním rodičů (5).

Při diagnostice, plánování terapie a monitoraci dalšího vývoje u Crouzonova syndromu mají zásadní roli zobrazovací metody (RTG, CT a MR). V úvodu CT a MR jsou nutné k určení strukturální anomálie lebky a k vyloučení hydrocefalu a atrofie optiku. Hodnocení extrakraniálního a intrakraniálního povrchu lebky pomocí 3D CT lze pak označit jako zlatý standard.

Vedení léčby pacientů s CS vyžaduje multidisciplinární přístup na specializovaných centrech. Chirurgická intervence je zaměřena na prevenci cerebrálních, oftalmologických a dýchacích komplikací včetně korekce kraniofaciálních dysmorfii (5).

Závěr

Kraniofaciální synostózy jsou při narození často přítomny a mohou progredovat během růstu dítěte. Crouzonův syndrom je autozomálně dominantní porucha s úplnou penetrací a proměnlivou expresivitou. Hlavní projevy zahrnující kromě kraniosynostózy, maxilární hypoplazie, exoftalmu a mnoho dalších vyžadují k prevenci komplikací včasnou chirurgickou intervenci, stejně jako disciplinované sledování u pediatra.

LITERATURA

1. Cohen MM Jr. Craniosynostosis update 1987. Am J Med Genet Suppl. 1988;4:99-148. doi: 10.1002/ajmg.1320310514. PMID: 3144990.
2. Cohen MM Jr, Kreiborg S. Birth prevalence studies of the Crouzon syndrome: comparison of direct and indirect methods. Clin Genet. 1992 Jan;41(1):12-5. doi: 10.1111/j.1399-

- 0004.1992.tb03620.x. PMID: 1633640.

3. Reardon W, Winter RM, Rutland P, et al. Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. Nat Genet. 1994 Sep;8(1):98-103. doi: 10.1038/ng0994-98. PMID: 7987400.

4. Bhattacharjee K, Rehman O, Venkatraman V, et al. Crou-

- zon syndrome and the eye: An overview. Indian Journal of Ophthalmology. July 2022;70(7):2346-2354. doi: 10.4103/ijo.IJO_3207_21.

5. LeCourt LP, Elston DM, Homavirak P, et al. Crouzon Syndrome. Medscape. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1117749-overview>.