

Proteusz, Silver-Russell czy Beckwith-Widemann?

Benedykt Bajlon, Justyna Bogdan - Studenckie Koło Naukowe Genetyki Klinicznej, Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski

Zacznijmy od definicji

Hemihiperplazja to rzadkie heterogenne zaburzenie rozwojowe polegające na asymetrycznej budowie ciała. Przerost połowicy może występować w formie izolowanej oraz być składową określonych jednostek nozologicznych.

Poznajmy naszą pacjentkę

Dziewczynka (46,XX) z ciąży pierwszej, urodzona poprzez cesarskie cięcie z powodu brak postępu porodu w 38 hbd w stanie ogólnym dobrym, 10 punktów w skali Apgar. W wieku 3 tygodni została skierowana do Kliniki Pediatrii i Gastroenterologii Dziecięcej z powodu gorączki, słabego przyrostu masy ciała oraz hemihipertrufii (P>L) widocznej szczególnie w kończynach dolnych, które są różnej długości i obwodu. Stwierdzono także powiększony język, opadający lewy kącik ust oraz obniżone napięcie mięśniowe i słabiej rozwinięte mięśnie kończyn po stronie lewej. Stwierdzone zaburzenia hormonalne w postaci obniżonego poziomu kortyzolu z podwyższonym stężeniem 17-hydroksyprogesteronu co wskazywało na wrodzony przerost nadnerczy. Przeprowadzono analizę cytogenetyczną metodą GTG z rozdzielczością 450-550 prążków stwierdzając prawidłowy kariotyp żeński. Podejrzewając zespół Beckwitha-Widemanna przeprowadzono screening dotyczący regionu krytycznego 11p15. Wynik wykazał prawidłowy wzór metylacji, liczbę kopii oraz brak delecji i duplikacji w genach H19, IGF2, KCNQ1, KCNQ10T1, CDKN1C. Celem ustalenia rozpoznania wykonano mikromacierz kliniczną – aCGH z rozdzielczością powyżej 28-100 kb - nie wykazano niezrównoważonych mikrorearranżacji chromosomowych. Waga i wzrost dziewczynki były monitorowane na kolejnych corocznych wizytach w poradni genetycznej. Parametry te szybko wracały do normy: w wieku 2 lat i 2 miesięcy - wzrost: 99,6 cm (97 centyl), waga: 14 kg (90 centyl), a w wieku 5 lat i 4 miesięcy - wzrost: 113,2 cm (67 centyl), waga: 19,8 kg (61 centyl).

Skąd zatem hemihiperplazja?

Zespół Klippel-Trenaunay-Webera

Zespół ten charakteryzuje się krwiakami (rys. 1), przerostem kości oraz malformacjami naczyniowymi stwierdzanymi już w młodym wieku.



W historii choroby nie odnotowano charakterystycznych krwawiaków, malformacji naczyniowych oraz ciężkich do opanowania krwawień patognomicznych dla zespołu Klippel-Trenaunay-Webera, co wyklucza go jako przyczynę hemihiperplazji.

Zespół Silvera-Russella

Schorzenie to objawia się opóźnionym wzrostem z charakterystycznym wyglądem twarzy (rys. 2) i asymetrią kończyn.



W opisanym przypadku stwierdzono prawidłowy rozwój twarzoczaszki, dzięki czemu możemy odrzucić zespół Silvera-Russella z diagnostyki różnicowej.

Nerwiakowłókniaковість typ 1

Zespół ten cechuje się triadą objawów: obecnością licznych nerwiakowłókniaków, plamami na skórze o wyglądzie "kawy z mlekiem", (rys. 3) oraz zmianami barwnikowymi tęczy.



W przypadku dziewczynki nie możemy wykluczyć tego zespołu, ponieważ charakterystyczne objawy mogą pojawić się z czasem.

Zespół Proteusza

Zespół ten uwiadcza się zwykle między 6 a 18 miesiącem życia niesymetrycznym przerostem głównie w obrębie rąk lub stóp. Szybko postępujący przerost kości często prowadzi do nieregularnych zwągnięć w kościach długich, czasze i trzonach kręgów. Zespół ten również manifestuje się na skórze, uniesionymi zmianami z charakterystycznymi wgłobieniami o nazwie „cerebriform connective tissue nevus” (rys. 4).



W opisanym przypadku nie możemy wykluczyć tego zespołu, ponieważ charakterystyczne objawy mogą pojawić się z czasem.

Izolowana hemihiperplazja powstała w wyniku imprintingu.



W przedstawionym przypadku ciągłe nie możemy wykluczyć formy izolowanej hemihiperplazji.

Zespół Beckwitha-Widemanna

Pacjenci z tym zespołem mają tendencję do wzmoczonego wzrastania w drugiej połowie ciąży i przez pierwsze kilka lat życia. Nadmierny wzrost często dotyczy połowy ciała, bądź ogranicza się do języka (rys. 5). Hipoglikemię odnotowano u 30-50% noworodków. Dodatkowo mogą występować inne charakterystyczne objawy: przepuklina pępowinowa/przepuklina pępkowa/rozdzielenie mięśni brzucha, guzy embrionalne, zagięcia płatka ucha i zagięcia łba z uchem, naczyńiak płaski lub inne malformacje naczyniowe, powiększenie narządów wewnętrznych jamy brzusznej, płodowa hipertrofia komórek kory nadnerczy (objaw patognomiczny).



W opisanym przypadku Zespół Beckwitha-Widemanna wydaje się być najtrafniejszą diagnozą. Pozytywny wynik badań molekularnych potwierdził diagnozę, jednakże wynik negatywny nie wykluczy BWS. Pacjentka powinna być objęta dalszą obserwacją i opieką poradni genetycznej.

Wnioski

Pomocne w postawieniu diagnozy są objawy współwystępujące, pojawiające się w późniejszym okresie życia jak np. nerwiakowłókniaki sugerujące Nerwiakowłókniaковість typu 1. Przeszkodą w ustaleniu diagnozy jest możliwość niepełnej ekspresji cech charakterystycznych dla danego zespołu, jak również izolowane występowanie hemihiperplazji. Celem potwierdzenia diagnozy wskazana jest ocena strukturalna genów regionu krytycznego, ewentualnie ocena z użyciem techniki sekwencjonowania nowej generacji (NGS) – badania WES/WES TRIO. Ocena sekwencjonowania całogomowego – WES TRIO pozwoli również na ocenę obciążenia genetycznego przyszłego potomstwa rodziców dziewczynki.

Referencje

1. Robert Śmiegiel, Szczelacha Krzysztof, Genetycznie uwarunkowane zaburzenia rozwoju u dzieci, PZWL/Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2021.
2. M. J. Bamshad, J. C. Carey, L. B. Jorde, Genetyka medyczna, Edra Urban & Partner, Wrocław, Wydanie 6, 2021.
3. Shun-wei C, Beckwith JB, Weksberg R, Beckwith J. Widemann Syndrome. 2000 Mar 3 [Updated 2016 Aug 13]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1354/>
4. Brodeur F, Kallish J, Muzsa A, et al. Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Widemann syndrome: an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* 14, 225-249 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.166>
5. Molecular heterogeneity of the cerebiform connective tissue nevus in mosaic overgrowth syndromes, Kim M, Krappier-Borner, Jasmine Burton-Albright, Marjorie J. Lindhurst, Jasmine Shewter, Julie C. Sapp, Thomas Culling, and Leslie G. Besser. *Sos obradow*.
6. Hossein Esmailzadeh, Azita Tavassoli and Younes Jahangiri N et al. Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome with Hemimegalencephaly: Report of a Pediatric Case. *Iran J Pediatr*. Vol. 22(3):147-151. DOI: 10.1007/s13672-018-1195-2
7. Price SM, Stanhope R, Garrett C, et al. The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *Journal of Medical Genetics* 1999;36:837-842.
8. <https://www.mpg.de/104942/pediatric-hemihyperplasia-7355640>, Dr. odonome plamie typu kawy z mlekiem-od-płamy soczewicowatej i zamięiania barwnikowego
9. Dermatology @ Derm_Inf - https://twitter.com/Derm_Inf/status/752474889358049230
10. Renne D. at www.geneticon.com. <https://pl.pinterest.com/plp/34424395624126773/>