

## Somatotropinowa niedoczynność przysadki u dziewczynki z zespołem de Grouchy typu I

### *Growth hormone deficiency in a girl with de Grouchy syndrome type I*

Ewelina Witkowska-Sędek, Anna Kucharska, Małgorzata Rumińska, Beata Pyrzak

Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

**Adres do korespondencji:** Ewelina Witkowska-Sędek, Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Marszałkowska 24, 00-576 Warszawa, e-mail: ewelina.witkowska-sedek@wum.edu.pl

**Słowa kluczowe:** zespół de Grouchy, niedobór wysokości ciała, opóźnienie psychoruchowe, somatotropinowa niedoczynność przysadki  
**Key words:** de Grouchy syndrome, height deficit, psychomotor retardation, growth hormone deficiency

#### STRESZCZENIE/ABSTRACT

Zespół de Grouchy typu I jest dość rzadką aberracją chromosomalną. Został opisany w roku 1963. Przyczyną jest delecja w obrębie krótkiego ramienia 18 chromosomu. Najbardziej stałymi cechami zespołu są upośledzenie umysłowe, niedobór wysokości ciała oraz charakterystyczne cechy dysmorficzne. U chorych z tą aberracją chromosomalną przyczyną niedoboru wysokości ciała często jest somatotropinowa niedoczynność przysadki. Efekty leczenia hormonem wzrostu w tej grupie chorych są bardzo dobre. Przedstawiamy dziewczynkę skierowaną do diagnostyki niedoboru wysokości ciała, u której rozpoznano zespół de Grouchy typu I w wieku 5 lat. Endokrynol. Ped. 12/2013;4(45):65-70.

De Grouchy syndrome type I was first described in 1963. It is caused by a deletion within a short arm of chromosome 18. The most common symptoms are mental retardation, height deficit and dysmorphism. The cause of height deficit in most patients with this chromosomal aberration is growth hormone deficiency. The efficiency of growth hormone therapy in those patients is very high. This paper presents a case study of a girl with height deficit who was diagnosed with de Grouchy syndrome type I associated with growth hormone deficiency. *Pediatr. Endocrinol.* 12/2013;4(45):65-70.

## Wstęp

Zespół de Grouchy typu I jest dość rzadkim schorzeniem o podłożu genetycznym, związanym z delecją całości lub części krótkiego ramienia chromosomu 18 (monosomia 18p). Zespół ten był opisany po raz pierwszy przez francuskiego genetyka Jeana de Grouchy w roku 1963 [1, 2]. Częstość występowania tej aberracji chromosomalnej jest szacowana na 1:50 000 żywych urodzeń, przy czym częściej dotyczy dziewczynek (2:3). Przyczyną ok 70% wszystkich przypadków są delecje *de novo*, ale opisano także przypadki monosomii 18p występujące rodzinie [3–5]. Nie opisuje się istotnie większej częstości poronień płodów z monosomią 18p. Przebieg ciąży i porodu oraz urodzeniowa masa ciała są zwykle prawidłowe [3]. Fenotyp jest zmienny. Najbardziej stałymi cechami zespołu są: lekkie do umiarkowanego upośledzenie umysłowe, niedobór wysokości ciała związany zwykle z somatotropinową niedoczynnością przysadki oraz cechy dysmorfii, takie jak okrągła twarz z krótką wystającą rynienką nosową, opadające powieki oraz duże, odstające uszy. Obserwuje się także hipotonię mięśniową i zez. Dojrzewanie płciowe występuje zwykle o czasie, u większości pacjentów jest zachowana płodność. U około 10–15% chorych występują ciężkie malformacje mózgu i/lub twarzy związane z różnymi odmianami holoprocencefalii [6–11]. Zestawienie cech ze-

społu de Grouchy typu I w zależności od częstości występowania zamieszczono w tabeli I [6]. Długość życia pacjentów z zespołem de Grouchy typu I nie różni się istotnie od średniej długości życia populacji, z wyjątkiem chorych z ciężkimi uszkodzeniami mózgu i twarzoczaszki [12]. W piśmiennictwie opisywany jest także zespół de Grouchy typu II, który wiąże się z aberracją w obrębie długiego ramienia chromosomu 18 [2]. Diagnostyka różnicowa zespołu de Grouchy obejmuje szerokie spektrum zespołów uwarunkowanych genetycznie przebiegających z upośledzeniem umysłowym i niskim wzrostem. W celu postawienia prawidłowego rozpoznania wystarczające jest wykonanie badania cytogenetycznego z komórek krwi obwodowej.

## Opis przypadku

Dziewczynka w wieku 5 lat 2 mies. skierowana została do Kliniki Pediatrii i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu niedoboru wysokości ciała. Urodzona była z C VI, P VI, siłami natury, o czasie, na 8–10 punktów w skali Apgar, z prawidłowymi parametrami rozwoju fizycznego (masą ciała 3520 g, długością 52 cm). Okres noworodkowy przebiegał bez powikłań. Od okresu niemowlęcego obserwowano powolny przyrost masy ciała i wysokości. Rozwój psychoruchowy był opóźniony, szczególnie w zakresie mowy.

**Tabela I.** Cechy zespołu de Grouchy typu I

**Table I.** Clinical features of de Grouchy syndrome type I [6]

<p>Bardzo częste: Opóźnienie umysłowe różnego stopnia Opóźnienie rozwoju mowy Niski wzrost</p>
<p>Częste: Różne warianty of holoprocencefalii Opadanie powiek Płaska nasada nosa Szerokie usta z krótką górną wargą Mała żuchwa Duże, odstające uszy Krótka, pletwiasta szyja Szeroka klatka piersiowa Kifoskolioza</p>
<p>Rzadkie: Zaburzenia zachowania Choroby autoimmunizacyjne Łysienie Dystonia</p>

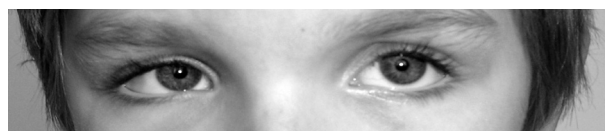


Ryc. 1

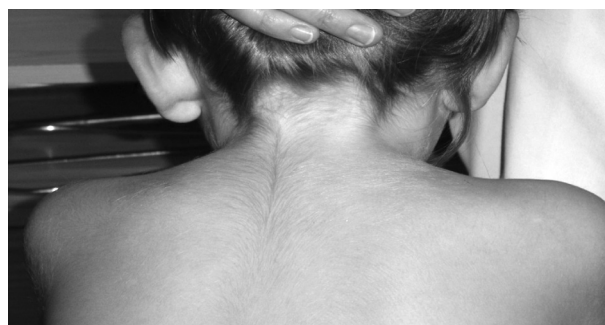
W rozwoju motoryki dużej brakowało fazy czworakowania. W badaniu przedmiotowym: wysokość ciała 102,4 cm (-1,9 SDS, ok 3 c), masa ciała 15,5 kg (-1,4 SDS, 3-10 c), wiek wzrostowy ok. 3 lata 11/12; masa ciała dla wieku wzrostowego ok 25 c. Stwierdzono wady w budowie ciała oraz cechy dysmorfii: wyraźną asymetrię twarzoczaszki (ryc. 1, 5), dość małą żuchwę (ryc. 2), szeroką, dzwonowatą klatkę piersiową z szeroko rozstawionymi brodawkami sutkowymi (ryc. 1), krótką szyję (ryc. 1), niewielkiego stopnia koślawość łokci, zeza zbieżnego (ryc. 3), wadę zgryzu, gotyckie podniebienie, duże, odstające uszy (ryc. 2, 4), szeroką, płaską nasadę nosa (ryc. 3), wyraźną, wysuniętą ku przodowi rylenkę (ryc. 2), niską linię owłosienia (ryc. 4).



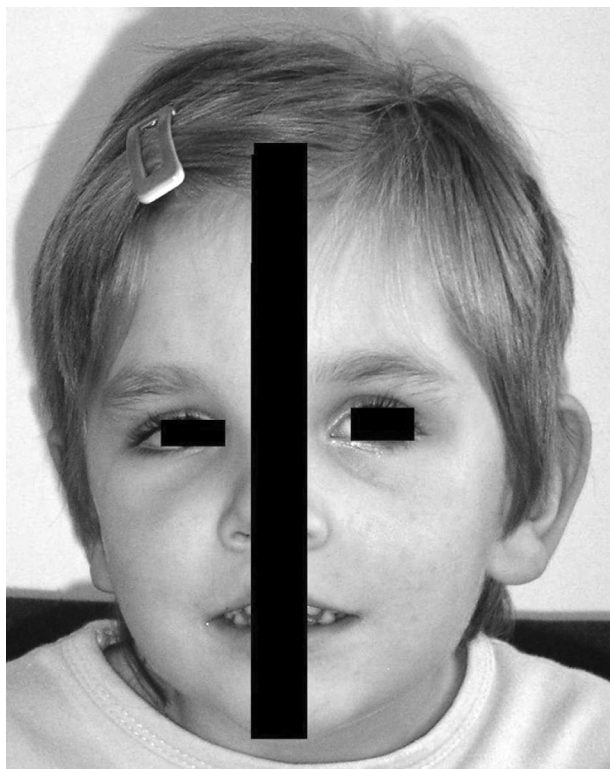
Ryc. 2



Ryc. 3



Ryc. 4



Ryc. 5

Na podstawie oceny psychologa stwierdzono: opóźnienie rozwoju psychoruchowego, znaczne opóźnienie rozwoju mowy oraz pamięci słuchowej, rozwój funkcji intelektualnych na pograniczu normy, niejednorodną lateralizację, ograniczoną zdolność separacji ruchów oczu i głowy, słabą koordynację ruchową kończyn górnych i dolnych, zaburzenia rozwoju procesów integracji sensorycznej, niepełną integrację odruchową, słabe napięcie posturalne, dyspraksję. W toku przeprowadzonej diagnostyki wykluczono pozahormonalne przyczyny niskiego wzrostu. Czynność tarczycy i nadnerczy była prawidłowa. W teście po zażnięciu i dwóch testach stymulacyjnych (z klonidyną i argininą) stwierdzono niedostateczne wydzielanie hormonu wzrostu (tab. II). Stężenie IGF-1 wynosiło 156 ng/ml (norma dla wieku 70–288 ng/ml). Wiek kostny był opóźniony o ok. rok. W badaniu MRI układu podwzgórzowo-przysadkowego stwierdzono typowo położoną przysadkę, o wymiarach 9,0 x 3,2 x 9,6 mm, ulegającą jednolitemu wzmocnieniu kontrastowemu, uciśniętą od góry przez płynową przestrzeń pajęczynówki. Szypuła przysadki i okolica podwzgórzowa były niezmiennione. Z uwagi na stwierdzony u dziewczynki zespół wad wykonano badanie cytogenetyczne komórek krwi obwodowej. Stwierdzono nieprawidłowy kariotyp żeński z dele-

cją w obrębie krótkiego ramienia chromosomu 18: 46,XX, del(18)(p11.2). Nie ustalono, czy delecja powstała *de novo*, czy występuje rodzinnie, ponieważ rodzice dziewczynki nie poddali się badaniu genetycznemu.

## Dyskusja

U dziecka z niedoborem wysokości ciała z towarzyszącym zespołem wad wrodzonych i dysmorfia, poza diagnostyką hormonalną, należy zawsze poszukiwać przyczyn genetycznych. U prezentowanej przez nas dziewczynki rozpoznanie zespołu de Grouchy zostało postawione dość późno, biorąc pod uwagę obserwowane już od okresu niemowlęcego problemy rozwojowe w postaci opóźnionego rozwoju psychoruchowego oraz widocznych cech dysmorfii i wad budowy ciała. Przyczyną skierowania naszej pacjentki do endokrynologa był niedobór wysokości ciała. W toku prowadzonej diagnostyki potwierdzono niedobór hormonu wzrostu, ale ze względu na zespół wad wykonano też badanie cytogenetyczne, w którym potwierdzono obecność aberracji chromosomalnej.

Niski wzrost jest jedną z najczęstszych cech zespołu de Grouchy typu I i jest w dużej części przypadków związany z somatotropinową niedoczynnością przysadki, przebiegającą często z hipoplazją przysadki i/lub podwzgórza [13–15]. Według dostępnych danych niedobór hormonu wzrostu występuje u około 64 % chorych z tą aberracją chromosomalną [14]. Pacjenci ci bardzo dobrze odpowiadają na leczenie hormonem wzrostu [13, 14]. Przedstawiana przez nas dziewczynka nie została zakwalifikowana do leczenia hormonem wzrostu w ramach programu lekowego ze względu na graniczny niedobór wysokości ciała (-1,9 SDS). Upośledzenie umysłowe jest jedną z najbardziej stałych cech zespołu de Grouchy [16]. Szczególnie często obserwuje się opóźnienie rozwoju psychoruchowego i istotne opóźnienie rozwoju mowy [3, 11, 17]. Wester i wsp. analizując dane 7 pacjentów z delecją 18p- poszukiwała korelacji pomiędzy miejscem występowania delekcji a fenotypem chorych. Według obserwacji Wester i wsp. delecja w miejscu 18p11.1 wiąże się z istotnym upośledzeniem umysłowym, natomiast delekcje 18p11.21 lub bardziej dystalne nie powodują zwykle upośledzenia umysłowego lub jest ono niewielkiego stopnia. Region 18p11.1 – 18p11.21 wydaje się krytyczny dla występowania upośledzenia umysłowego [3]. U naszej pacjentki miejsce delekcji jest położone bardziej dystalnie (18p11.2 – p11.32),

**Tabela II.** Wydzielanie hormonu wzrostu w teście nocnym i testach stymulacyjnych (ng/ml)**Table II.** Growth hormone secretion in night test and stimulation tests (ng/ml)

	0'	30'	60'	90'	120'
Hormon wzrostu po zaśnięciu	0,55	1,8	3,3	0,6	0,3
Hormon wzrostu po klonidynie	0,96	2,5	5,3	5,7	5,0
Hormon wzrostu po argininie	0,4	3,4	3,0	0,35	0,27

rozwój funkcji intelektualnych jest na pograniczu normy, a obserwowane od pierwszych lat życia opóźnienie rozwoju psychoruchowego może wiązać się także z hipotonią mięśniową, co jest dość charakterystyczną cechą zespołu de Grouchy. Według obserwacji Wester istnieje też zależność pomiędzy występowaniem delecji 18p11.1 a okrągłym kształtem twarzy. Innych istotnych zależności pomiędzy genotypem a fenotypem Wester nie opisuje [3]. U pacjentów z zespołem de Grouchy typu I zwraca się także uwagę na zwiększoną częstość występowania innych zaburzeń hormonalnych, takich jak autoimmunizacyjne choroby tarczycy, przebiegające zarówno z niedoczynnością, jak i nadczynnością tarczycy [18, 19], oraz cukrzyca. Opisuje się także zwiększoną zapadalność na inne choroby o podłożu autoimmunizacyjnym [6, 20], a także defekty immunologiczne związane z brakiem lub niedoborem immunoglobulin klasy A [21]. U prezentowanej przez nas dziewczynki nie stwierdzono dotychczas tego rodzaju zaburzeń. Podobnie jak w innych zespołach uwarunkowanych genetycznie, w zespole

de Grouchy typu I nie ma leczenia przyczynowego. Dzieci z ciężkimi postaciami holoprosencefalii nie przeżywają zwykle okresu noworodkowego. Dla uzyskania optymalnego rozwoju dziecka niezbędne jest wczesne podjęcie rehabilitacji psychoruchowej, zwłaszcza u pacjentów z nasiloną hipotonią, oraz rehabilitacja rozwoju mowy. W przypadku wykazania współistnienia somatotropinowej niedoczynności przysadki konieczne jest leczenie hormonem wzrostu, zwłaszcza że należy spodziewać się dobrego efektu wzrostowego. Pacjenci powinni być objęci wielospecjalistyczną opieką, w tym także endokrynologiczną, ze względu na możliwość wystąpienia wyżej opisanych zaburzeń hormonalnych. Przykład naszej pacjentki potwierdza, że nawet wtedy, kiedy u dziecka z niedoborem wysokości ciała potwierdzamy somatotropinową niedoczynność przysadki, a widoczne są wady budowy ciała lub dysmorfia, należy poszukiwać przyczyn genetycznych. W tych przypadkach badanie cytogenetyczne jest niezbędne do postawienia właściwego rozpoznania.

## PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] De Grouchy J., Lamy M., Thieffry S. et al.: Dymorphie complexe avec oligophrenie:deletion des bras courts d'un chromosome 17-18. C R Acad. Sci., 1963:258, 1028.
- [2] De Grouchy J.: The 18p, 18q and 18 syndromes. Birth defects Orig. Art. Ser, 1969:V, 74–87.
- [3] Wester U., Bondeson M.L., Edeby C. et al.: Clinical and molecular characterization of individuals with 1p deletion: a genotype-phenotype correlation. Am. J. Med. Genet. A, 2006:140, 1164–1171.
- [4] Tsukahara M., Imaizumi K., Fujita K. et al.: Familial Del(18p) Syndrome. Am. J. Genet., 2001:99, 67–69.
- [5] Maranda B., Lemieux N., Lemyre E.: Familial deletion 18p syndrome: case report. BMC Med. Genet., 2006:7, 60–66.
- [6] Turleau C.: Monosomy 18p. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2008:3, 4.
- [7] Cohen M.M. Jr.: Holoprosencephaly: clinical, anatomic, and molecular dimensions. Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol., 2006:76, 658–673.
- [8] Münke M., Page D.C., Brown L.G., et al.: Molecular detection of a Yp/18 translocation in a 45,X holoprosencephalic male. Hum. Genet., 1988:80, 219–223.
- [9] Overhauser J., Mitchell H.F., Zackai E.H. et al.: Physical mapping of the holoprosencephaly critical region in 18p11.3. Am. J. Hum. Genet., 1995:57, 1080–1085.
- [10] Taine L., Goizet C., Wen Z.Q. et al.: 18p monosomy with midline defects and a de novo satellite identified by FISH. Ann. Genet., 1997:40, 158–163.
- [11] Thompson R.W., Peters J.E., Smith S.D.: Intellectual, behavioral, and linguistic characteristics of three children with 18p- syndrome. J. Dev. Behav. Pediatr., 1986:7, 1–7.

- [12] De Ravel T.J., Thiry P., Fryns J.P.: Follow-up of adult males with chromosome 18p deletion. *Eur. J. Med. Genet.*, 2005;48, 189–193.
- [13] Schober E., Scheibenreiter S., Frisch H.: 18p monosomy with GH-deficiency and empty sella: good response to GH-treatment. *Clin. Genet.*, 1995;47, 254–256.
- [14] Hale D.E., Cody J.D.: Growth Hormone Deficiency and Chromosome 18 Abnormalities. [www.chromosome18.org](http://www.chromosome18.org)
- [15] Artman H.G., Morris C.A., Stock A.D.: 18p- syndrome and hypopituitarism. *J. Med. Genet.*, 1992;29, 671–672.
- [16] Schmidt A., Passarge E.: Variable mental development associated with deletion on the short arm of chromosome 18. *Clin. Genet.*, 1981;20, 390–391.
- [17] Faust J., Habedank M., Nieuwenhuijsen C.: The 18p- syndrome. Report of four cases. *Eur. J. Pediatr.*, 1976;123, 59–66.
- [18] Dharmaraj P., Grueters A.: The management of thyrotoxicosis in a pre-pubertal child with 18p deletion syndrome. *Eur. J. Endocrinol.*, 2006;155, S145–147.
- [19] Gluckman P.D.: Autoimmune thyroiditis in a case of 18p- syndrome. *Aust. Pediatr. J.*, 1977;13, 122–124.
- [20] Kirstenmacher M.L., DiGeorge A.M., Punnett H.H.: The association of autoimmune disorders with 18p- syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 1974;26, 49A.
- [21] Leisti J., Leisti S., Perheentupa J. et al.: Absence of IgA and growth hormone deficiency associated with short arm deletion of chromosome 18. *Arch. Dis. Child.*, 1973;48, 320–322.