

Vzácná příčina extrémní hypotrofie u novorozenců

MUDr. Marie Kasíková, MUDr. Alice Mocková, Ph.D.

Neonatologické oddělení FN Plzeň a LF UK, Plzeň

Představujeme kazuistiku silně nezralého novorozence se vzácnou příčinou extrémní hypotrofie. U dívky byl diagnostikován tzv. nefrokutánní syndrom způsobený mutací v genu pro receptor epidermálního růstového faktoru (Epidermal growth factor receptor, EGFR). Spolu s hypotrofií dominují zánětlivé kožní léze, náchylnost k infekcím, iontová dysbalance a zvětšené ledviny.

Klíčová slova: vzácné onemocnění, IUGR, hypotrofie, nefrokutánní syndrom, zánět kůže, mutace EGFR, epidermal growth factor receptor.

A rare cause of extreme hypotrophy in newborns

We present a case report of a severely immature newborn with a rare cause of extreme hypotrophy. The girl was diagnosed with the so-called nephrocutaneous syndrome, caused by a mutation in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene. Along with hypotrophy, dominate inflammatory skin lesions, susceptibility to infections, ionic imbalance and enlarged kidneys.

Key words: rare disease, IUGR, hypotrophy, nephrocutaneous syndrome, skin inflammation, EGFR mutation, epidermal growth factor receptor.

Úvod

Růstová restrikce plodu (Fetal Growth Restriction, FGR) je patologické opoždění růstu plodu v děloze matky. FGR je definována jako stav, kdy se odhadovaná hmotnost plodu (Estimated Fetal Weight, EFW) a/nebo obvod břicha plodu pohybuje pod 3. percentilem pro daný gestační věk. Může být rovněž definována restrikcí antropometrických parametrů pod 10. percentilem v kombinaci s abnormní dopplerovskou flowmetrií uterinní, uteroplacentární a fetální cirkulace (1, 2, 3, 13).

Nejčastější příčiny FGR jsou placentární, mateřské a v neposlední řadě fetální (1, 2, 14) (Tab. 1).

Na fetálním růstu se významnou měrou podílí epidermální růstový faktor, který je silně exprimován v placentě a ovlivňuje kritické fáze gravidity, růst placenty a fúzi trofoblastu.

Receptor epidermálního růstového faktoru (Epidermal growth factor receptor, EGFR, humánní epidermální receptor, HER1) je transmembránový glykoprotein s tyrosin-

kinázovou aktivitou regulující mnoho základních buněčných funkcí. Patří do rodiny receptorů tyrosinkináz, které jsou umístěny na buněčném povrchu. Vazba epidermálního růstového faktoru a dalších faktorů indukuje buněčnou proliferaci a diferenciaci. Gen EGFR se nachází na krátkém raménku chromozomu 7 v pozici 11 (7p11) a obsahuje 28 exonů. Mutace v genu EGFR jsou u dospělých spojeny s nádorovými onemocněními. U dětí vzácnější mutace ztráty funkce v genu pro receptor epidermálního růstového faktoru vede k život ohrožujícímu novorozeneckému nefrokutánnímu syndromu (4–9).

Neonatální nefrokutánní syndrom představuje vzácný autoinflamatorní genetický syndrom s poruchou imunity, který je charakterizován autozomálně recesivní dědičností, časným nástupem, celoživotním zánětem kůže a střev a opakujícími se infekcemi. Byl popsán převážně u romské populace v České a Slovenské republice s prevalencí méně než 1 : 1 000 000 (4, 5, 6, 10).

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research in Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2025;26(3):188-191

<https://doi.org/10.36290/ped.2025.036>

Článek přijat redakcí: 9. 3. 2025

Článek přijat k tisku: 6. 5. 2025

MUDr. Marie Kasíková

kasikovama@fnplzen.cz

Klinické rysy spojené s tímto onemocněním jsou absence podkožního tuku, kraniofaciální abnormality, řídké vlasy, trichomegalie, tenké a dlouhé končetiny, arachnodaktylie, artrogrypóza a těžké vrozené srdeční vady. Pro syndrom je typická asociace neprospívání, malabsorpce a těžké dysbalance elektrolytů (hypernatremie, hypokalemie, hypofosfatemie a hypomagnezemie) se závažným postižením ledvin, které je dokumentované nefromegalií s hyperechogenním parenchymem (4, 5, 6, 10).

Prezentovaná kazuistika ukazuje naše zkušenosti s pacientem se zmíněným syndromem včetně managementu komplexní terapie.

Kazuistika

Extrémně hypotrofická dívka se narodila ve 28. týdnu gravidity s porodní hmotností 590 g. Byla z osmé gravidity, prenatálně byl diagnostikován těžký polyhydramnion, růstová restrikce plodu a gestační diabetes mellitus s dietoterapií. Oba rodiče byli romského etnika, nedoslýchaví a vzájemně v příbuzenském vztahu.

Ve 26. týdnu hrozil předčasný porod, byla zahájena tokolyza a současně provedena maturace plic plodu.

O dva týdny později se narodila silně nezralá extrémně hypotrofická dívka spontánně záhlavím. Po porodu byla cyanotická, nenadechla se a měla bradykardii. Zahájili jsme prodechování pomocí novorozeneckého resuscitátoru (Neopuff) s frakcí kyslíku 30 %, následně se normalizovala akce srdeční, dívka zrudověla a nastoupila dostatečná spontánní dechová aktivita (Apgar skóre 6–7–8, pupčnickové pH 7,42). Na porodním sále jsme zahájili neinvazivní plicní ventilaci, ve které jsme pokračovali i na jednotce intenzivní a resuscitační péče (JIRP) Neonatologického oddělení. Na rentgenovém snímku plic byla po přijetí popsána přiměřená plicní kresba bez ložiskových změn. Ventilaci podporu jsme definitivně ukončili ve věku 7 týdnů.

V klinickém nálezu byl u dívky výrazně dystrofický habitus (absence podkožního tuku), faciální dysmorfie s progeroidními rysy, redukováná vlasová část hlavy, dlouhé řasy, arachnodaktylie a velmi citlivá kůže s časné se tvořícími zánětlivými kožními lézemi (Obr. 1, 2). Rozsáhlý erytém se vyskytoval

Tab. 1. Příčiny růstové restrikce plodu

Placentární	strukturální abnormality placenty	placenta biloba	
		patologické uložení placenty	
		cévní malformace	
	porucha remodelace spirálních arterií		
	genetické abnormality	placentární mozaicismus	
mutace v mitochondriální DNA			
placentární nádory	chorangiom		
Mateřské	chronická onemocnění matky	arteriální hypertenze	
		chronické onemocnění ledvin	
		autoimunitní onemocnění	
	preeklampsie		
	genetická predispozice	mutace genu	ET-1
			FOXD1
			TNF-alfa
		varianty genu	ESR1
	MTHFR		
	chronická malnutrice		
abúzus drog			
Fetální	genetické abnormality	chromozomální aberace	trizomie chromozomu 13, 17, 18 a 21
			syndrom Cri du Chat
		monogenně dědičné choroby	Cornelia de Lange syndrom
			Smith-Lemli-Opitz syndrom
			Meier-Gorlin syndrom
			3-M syndrom
			Noonanové syndrom
	abnormální metylace	Silver-Russell syndrom	
	kongenitální infekce	syfilis	
		toxoplasmóza	
		rubeola	
		cytomegalovirus	
		herpes virus	
	vrozené vývojové vady		
	vícečetná těhotenství	selektivní IUGR	

Obr. 1. Pacientka ve stáří 5 dnů – výrazně dystrofický habitus (vlastní fotodokumentace, publikováno se souhlasem rodičů)



Obr. 2. Pacientka ve stáří 7 týdnů – zánětlivé kožní léze (vlastní fotodokumentace, publikováno se souhlasem rodičů)



zejména v oblasti krku, hrudníku a obličeje. Zpočátku byla kůže secernující, postupně výrazně suchá, olupující se, místy až s tvorbou

exkoriací. Na podkladě mechanického otlaku při nazální kanyle došlo ke ztrátovému defektu nosního septa.

Kůže vyžadovala neustálou a speciální ošetrovatelskou péči. Nejlépe se osvědčilo pěnové krytí na exsudující rány a predilekční místa vzniku dekubitů, dále promazávání kůže polysanovou masťou a emolienčním krémem a následně překrytí končetin a břicha elastickým hadicovým obvazem (Obr. 3). Dále bylo nutné trvalé zvlhčování rohovky dítěte pomocí očních kapek s kyselinou hyaluronovou a ectoinem.

U dívky byly od narození recidivující infekce a sepse různorodé etiologie (způsobeny přítomností *Staphylococcus aureus* – enterogenní a katéetrová sepse, *Staphylococcus epidermidis* – katéetrová sepse, *Enterobacter cloacae* komplex a *Enterococcus faecalis* – enterogenní infekce), proto byla opakovaně léčena cílenou intravenózní antibiotickou terapií, následně převedena na perorální formu oxacilinu, která byla podávána dlouhodobě. Kromě celkových infekcí byla přechodně patrna i recidivující akutní konjunktivitida (*Staphylococcus aureus*).

Laboratorní vyšetření prokázalo opakovaně poruchu vnitřního prostředí s dominující hypernatremií při normální diuréze, pravděpodobně na podkladě insenzibilní perspirace eventuálně při asociované nefropatii. Dále byla přítomna elevace aldosteronu a reninu, jednalo se pravděpodobně o sekundární hyperaldosteronismus při ztrátách tekutin kůží.

Přetrvávající hypernatremie vyžadovala extrémní příjem tekutin až 280 ml/kg/den (podávali jsme počáteční mléčnou formuli a sterilní vodu). Parenterální výživu jsme definitivně ukončili až ve věku 12 týdnů. Hypokalemie a hypomagnezemie si vyžádala substituci. Pro těžkou hypoproteinemii jsme vzhledem k intoleranci enterálního příjmu podali plazmu a anémii jsme korigovali podáním transfuze erytocytní masy celkem 4x.

Ultrasonografickým vyšetřením ledvin jsme zobrazili oboustranné zvětšení ledvin a zvýšenou echogenitu parenchymu přechodně se známkami nefrokalcinózy. Na sonografickém vyšetření mozku byl komorový systém symetrický, patrná mírná stacionární ventrikulomegalie (zejména frontálních rohů postranních komor), oboustranně bez známek intraventrikulárního krvácení, parenchym bez ložiskových změn.

Kardiologické vyšetření prokázalo hemodynamicky významný perzistující ductus

Obr. 3. Pacientka ve stáří 4,5 měsíce – krytí elastickým hadicovým obvazem (vlastní fotodokumentace, publikováno se souhlasem rodičů)



arteriosus, který si vyžádal dvě kúry farmakologického uzávěru. Kontrolní kardiologické vyšetření bylo s obrazem hypertrofie levé komory a interventrikulárního septa v.s. v důsledku extrémního obratu tekutin.

Vstupní genetické vyšetření metodou kvantitativní fluorescenční polymerázové řetězové reakce (QF-PCR) neprokázalo žádnou z častých aneuploidií. Podrobným molekulárně genetickým vyšetřením metodou přímého sekvenování byla u dívky prokázána v genu EGFR patogenní varianta c.1283G>A v homozygotním stavu, která způsobuje záměnu aminokyseliny. Nález je v souladu s klinickou diagnózou novorozeneckého zánětlivého onemocnění kůže a střev (ORPHA: 294023).

Ve věku 5 měsíců jsme dívku přeložili do okresní nemocnice v místě bydliště s hmotností 2 600 g. V růstovém grafu přetrvávala stagnace růstu (obvodu hlavy, hmotnosti i délky).

Po propuštění domů je dívka následně opakovaně hospitalizována pro dehydrataci, iontovou dysbalanci, zvracení i sepsi. Ve věku 10 měsíců (Obr. 4) trvá neprosívání i přes zařazení hyperkalorické formule z důvodu polyurie a malabsorpce, je nutná trvalá perorální substituce draslíku, hořčíku a zinku a antimikrobiální profylaxe a zvýšená péče o suchou kůži s tvorbou nehojících se erytematózních ložisek.

Obr. 4. Pacientka ve stáří 10 měsíců – hospitalizace pro iontovou dysbalanci s hmotností 2 980 g (vlastní fotodokumentace, publikováno se souhlasem rodičů)



Diskuze

Na základě extrémní hypotrofie, nezralosti a faciální dysmorfie jsme v rámci diferenciální diagnostiky u naší pacientky zvažovali řadu genetických syndromů.

V naší rozvaze připadal u úvahu neonatální progeroidní syndrom (Wiedemann-Rautenstrauchův), který je charakterizován intrauterinní růstovou restrikcí plodu, absencí podkožního tuku s tenkou a křehkou kůží, řídkými vlasy, výraznými kraniofaciálními abnormalitami a neprosíváním. Tento syndrom však není spojen s přetrvávajícím erytematózním onemocněním a kožními lézemi (4, 12).

Také jsme pomýšleli na Silver-Russell syndrom, který je rovněž spojen s intrauterinní a následně postnatální růstovou retardací, faciální dysmorfii a dalšími anomáliemi. Hlavní příčinou tohoto onemocnění je ztráta metylace na chromosomu 11p15 zjištěná přibližně u 60 % pacientů a mateřská uniparentální disomie chromozomu 7 identifikovaná u 10 % pacientů (1, 11).

V rámci diagnostického procesu jsme iniciálně nemohli vyloučit jiné syndromy (jako například Temple syndrom) spojované s uniparentální disomií (UPD), kdy potomek dědí po jednom rodiči obě kopie části nebo celého chromozomu, zatímco od druhého rodiče nepřijímá žádnou kopii tohoto chromozomu. Nejčastější mechanismus vzniku UPD je ztráta jednoho chromozomu z trizomické

zygoty, kdy se ztratí ten chromozom, který je z hlediska rodičovského původu zastoupen jednou (14, 15).

Vzhledem k dominujícímu postižení kůže u naší pacientky jsme též zvažovali kongenitální ichthyózy a jiné poruchy keratinizace.

Po prostudování dostupné zahraniční literatury jsme vyslovili podezření na mutaci v genu pro EGFR, která byla následně potvrzena i genetickým vyšetřením. Všichni pacienti s diagnózou mutace v genu EGFR se narodili předčasně a s extrémně nízkou porodní hmotností.

U dalších dostupných případů pacientů s mutací genu EGFR byla přítomna vážná srdeční vada (4, 7), absence srdeční vady u naší

pacientky nás nutila k zamyšlení nad jinou příčinou jejích potíží. Dále byl u pacientů s EGFR mutací často popisovaný chronický průjem a poruchy trávení (4, 6, 7).

Ztráta funkce EGFR je spojena s nepříznivou prognózou a krátkou očekávanou délkou života, většina pacientů umírá v novorozeneckém nebo raném kojeneckém věku, většina před dosažením 6 měsíců, na závažné kožní léze a sekundární infekce. Potřeba vysokého příjmu tekutin přispívá k srdečnímu selhání. V dostupné literatuře nejsou informace o úspěšné léčbě (4, 6).

Ve specifikovaných případech je možno zvážit prenatální diagnostiku cíleným molekulárně genetickým vyšetřením z choriových klků nebo z plodové vody s ohledem

na tento specifický gen, zejména v případě pozitivní rodinné anamnézy, romského etnika, pokrevní příbuznosti rodičů a těžké růstové restrikce plodu. V případě plánování dalšího rodičovství je vhodné nabídnout preimplantační genetické testování v rámci asistované reprodukce.

Závěr

Při adnatní hypotrofii, zejména extrémní, u nezralého novorozence v souvislosti s dalšími nálezy je nutno myslet na vzácnější diagnózu, jako je neonatální nefrokatenní syndrom. K potvrzení diagnózy je zásadní podrobné molekulárně genetické vyšetření. V současné době je naše pacientka jedním z nejdéle žijících dětí s touto diagnózou.

LITERATURA

1. Nowakowska BA, Pankiewicz K, Nowacka U, et al. Genetic Background of Fetal Growth Restriction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(1):36. doi.org/10.3390/ijms23010036.
2. Meler E, Sisterna S, Borrell A. Genetic syndromes associated with isolated fetal growth restriction. *Prenatal Diagnosis*. 2020;40:432-446. doi.org/10.1002/pd.5635.
3. Lees CC, Stampalija T, Baschat AA, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56:298-312. doi.org/10.1002/uog.22134.
4. Lemos M, Gonçalves JS, Correia CR, et al. Neonatal inflammatory skin and bowel disease type 2: a very rare disease associated with EGFR mutation. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPIM)*. 2020;10(1):e100123. doi.org/10.7363/100123.
5. Uribe ML, Marrocco I, Yarden Y. EGFR in Cancer: Signaling Mechanisms, Drugs, and Acquired Resistance. *Cancers*. 2021;13(11):2748. doi.org/10.3390/cancers13112748.
6. Mazurova S, Tesarova M, Zeman J, et al. Fatal neonatal nephrocutaneous syndrome in 18 Roma children with EGFR deficiency. *J Dermatol*. 2020;47:663-668. doi.org/10.1111/1346-8138.15317.
7. Alruwaithi M, Sherlock M. A 210 Neonatal inflammatory skin and bowel disease caused by a homozygous EGFR mutation: A case report and review of the medical literature. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. February 2018; suppl_1(1):367-368. doi.org/10.1093/jcag/gwy008.211.
8. Murphrey MB, Quaim L, Rahimi N, et al. Biochemistry, Epidermal Growth Factor Receptor. [Updated 2023 Dec 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482459/>.
9. Wee P, Wang Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. *Cancers (Basel)*. 2017 May 17;9(5):52. doi: 10.3390/cancers9050052. PMID: 28513565; PMCID: PMC5447962.
10. ORPHA. (n.d.). Neonatal inflammatory skin and bowel disease (ORPHA ID: 294023). Orphanet. Retrieved February 9, 2025. Available from: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/294023>.
11. Cammarata-Scalisi F, Callea M, Stock F, et al. Silver-Russell syndrome. Clinical and etiopathological aspects of a model genomic imprinting entity. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(3):e258-e264. doi: 10.5546/aap.2020.eng.e258. PMID: 32470262.
12. Ghamry MA, Salah R, Galal El, et al. A Case of Wiedemann-Rautenstrauch Syndrome With Fatal Hyperkalemic Renal Failure. *Cureus*. 2022;14(9):e29320. doi: 10.7759/cureus.29320. PMID: 36159344; PMCID: PMC9484294.
13. Pels A, Beune IM, van Wassenae-Leemhuis AG, et al. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(2):153-166. doi: 10.1111/aogs.13702. Epub 2019 Sep 10. PMID: 31376293; PMCID: PMC7004054.
14. Martijn J, Finken J, van der Steen M, et al. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. *Endocrine Reviews*. December 2018;39(6):851-894. doi.org/10.1210/er.2018-00083.
15. Benn P. Uniparental disomy: Origin, frequency, and clinical significance. *Prenatal Diagnosis*. 2021;41:564-572. doi.org/10.1002/pd.5837.