

Má genetické vyšetření u dětí s nedostatkem růstového hormonu klinický význam?

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc., RNDr. Petra Dušátková, Ph.D., MUDr. Jana Malíková, Ph.D.,
MUDr. Barbora Obermannová

Pediatrická klinika UK, 2. LF a FN v Motole, Praha

Vývoj hypofýzy je regulován souhrou řady transkripčních faktorů, které nejdříve řídí morfogenezi středočárových mozkových struktur, zrakových nervů, očí a hypofýzy. Poté následuje diferenciace pěti specializovaných linií hypofyzárních buněk, které budou celoživotně zajišťovat výrobu růstového hormonu, TSH, ACTH, FSH/LH a prolaktinu. U cca 25 % pacientů s vrozeným vícečetným deficitem hypofyzárních hormonů lze v současné době zjistit geneticky podmíněnou příčinu – nejčastěji defekt genů *PROP1* nebo *POU1F1*, které kódují transkripční faktory *PROP1* a *POU1F1*. I když u většiny pacientů s hypopituitarizmem genetická diagnóza nepřináší zásadní klinickou informaci, při defektu *PROP1* je přínos vyšetření významný. Tito pacienti mohou mít benigní hyperplazii hypofýzy připomínající tumor, který spontánně regreduje. Genetická diagnóza je může uchránit před zbytečnou neurochirurgickou intervencí. U řady pacientů s defektem *PROP1* navíc postupně během života klesá sekrece ACTH. Prospektivní sledování funkcí hypofýzy tedy může předejít závažným komplikacím z nerozpoznané centrální adrenální insuficience.

Klíčová slova: hypofýza, růstový hormon, hypopituitarismus, *PROP1*, magnetická rezonance.

Is genetic testing in children with growth hormone deficiency clinically justified?

Pituitary development is governed by a series of transcriptional factors that firstly orchestrate morphogenesis of brain mid-line structures, optic nerves, eyes and pituitary. Subsequently, five specialized cell lines differentiate to produce growth hormone, TSH, ACTH, FSH/LH and prolactin over the life-span. About 25% of patients with multiple pituitary hormone deficiency have a recognizable genetic cause – predominantly a *PROP1* or *POU1F1* gene defects that encode transcriptional factors *PROP1* and *POU1F1*. Whereas in most hypopituitary patients genetic testing does not substantially contribute to clinical diagnosis, in a *PROP1* defect may bring significant information. These patients may suffer from a benign tumor-like pituitary mass that retreats spontaneously. Genetic diagnosis may avoid an unnecessary neurosurgical intervention. In addition, multiple *PROP1*-deficient patients suffer from a gradual decline of ACTH secretion. Therefore, a prospective follow-up of pituitary functions may prevent serious complications resulting from unrecognized central adrenal insufficiency.

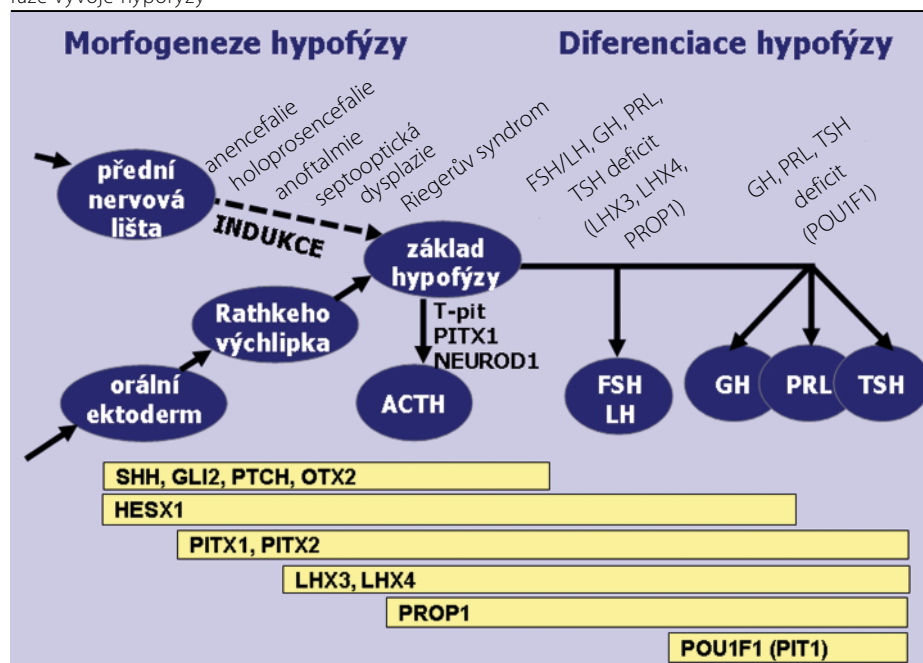
Key words: pituitary, growth hormone, hypopituitarism, *PROP1*, magnetic resonance.

Pediatr. praxi 2013; 14(6): 376–378

Základ pro porozumění genetickým příčinám nedostatku růstového hormonu položila prof. Illigová v roce 1971. Zjistila, že některé děti s těžkou formou nedostatku růstového hormonu mají delecí celého genu pro růstový hormon (který byl později označen jako *GH1* gen) (1). Právě tyto děti po zahájení substituční léčby lidským růstovým hormonem začínají rychle vytvářet protilátky proti molekule růstového hormonu. Ten je pro ně cizorodou substancí, vůči které si nevyvinuly imunologickou auto-toleranci. Léčba růstovým hormonem je u nich proto komplikovaná – protilátky inhibují účinek růstového hormonu jako léku, a pokud je léčba po přechodném přerušení znovu zahájena, protilátky se promptně začnou opět vytvářet. Illigová označila tuto poruchu jako „A-typ izolovaného deficitu růstového hormonu“. Dnes se pro ni užívá označení „deficit růstového hormonu (GHD) typu 1A“.

Bezmála o dvě desetiletí později, v roce 1988, byl identifikován první **transkripční faktor**, který řídí diferenciaci jednotlivých buněčných linií hypo-

Obrázek 1. Schéma morfogeneze a diferenciace hypofýzy. Hypofýza se vyvíjí v kontextu středočárových mozkových struktur, zrakových nervů a očí. Ve fázi diferenciace postupně vznikají specializované buněčné linie, které budou celoživotně produkovat jednotlivé hormony. V dolní části schématu je znázorněna postupná exprese jednotlivých transkripčních faktorů, která je nezbytná pro příslušné fáze vývoje hypofýzy



fýzy. Byl označen GHF-1, později pojmenován PIT1, v poslední době je známý jako POU1F1 (2). POU1F1 řídí závěrečnou fázi diferenciace pluripotentních hypofyzárních buněk, ze kterých vznikají buňky somatotrofní (které budou celoživotně vyrábět růstový hormon), tyreotrofní (které budou vyrábět TSH) a laktotrofní (které budou vyrábět prolaktin).

Během uplynulých 25 let se podařilo nashromáždit řadu poznatků, které pomáhají porozumět regulaci vzniku hypofýzy jako orgánu, diferenciaci jejích buněčných linií a její funkci. Vývoj hypofýzy je řízen postupnou aktivací kaskády transkripčních faktorů, které nejprve řídí morfogenezi středočárových mozkových struktur, zrakových nervů, očí a hypofýzy. Poté následuje fáze diferenciace pěti specializovaných buněčných linií (obrázek 1).

Poruchy morfogeneze hypofýzy – klinický obraz

Holoprosencefalie je nejtěžší porucha vývoje středočárových mozkových struktur, která je ještě slučitelná se životem. Zpravidla je spojena s porušenou funkcí hypofýzy (obrázek 2). Může být způsobena mutacemi genů *SHH*, *GLI2* nebo *PTCH*. **Syndrom anoftalmie a hypopituitarizmu** (obrázek 3) vzniká nejčastěji v důsledku poruchy genu *OTX2*, méně často poruchou *SOX2* nebo *BMP4*. **Septo-optická dysplazie** je z uvedených vývojových anomálií nejčastější. Klinicky je definována přítomností nejméně dvou ze tří příznaků – anomálií středočárových mozkových struktur (ageneze septa pellucidi, ageneze či hypoplazie corporis callosi aj.; obrázek 4), atrofií nebo hypopla-

zií zrakových nervů s poruchou zraku různé tíže (od nevelké jednostranné poruchy až po úplnou slepotu) a hypopituitarizmem. U většiny pacientů se septo-optickou dysplazií se zatím genový defekt nalézt nedaří; v některých případech je porucha spojena s mutacemi genů *HESX1*, *SOX2*, *SOX3*, *OTX2* či s poruchou kaskády *FGFR1/FGF8/PROKR2*.

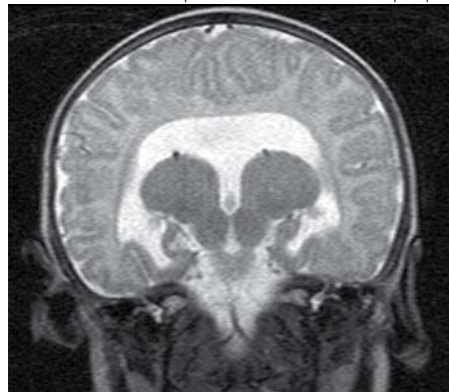
Poruchy diferenciace hypofýzy – klinický obraz

Vrozený vícečetný nedostatek hypofyzárních hormonů (multiple pituitary hormone deficiency

cy, MPHD) bez sdružených vývojových anomálií může být důsledkem mutací v genech, které kódují jednotlivé transkripční faktory. Patří mezi ně geny *PROP1*, *POU1F1*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *OTX2*, *SOX2*, *SOX3*, a *GLI2* (2–8). Dosud publikované studie ukázaly nejčastější výskyt defektů v genech *PROP1* a *POU1F1*, které kódují transkripční faktory *PROP1* a *POU1F1*. Právě jejich poruchy způsobují až 25% všech případů vrozeného kombinovaného nedostatku hormonů hypofýzy (9).

U **defektu POU1F1** je endokrinní fenotyp (spektrum hormonálních poruch) příznačný:

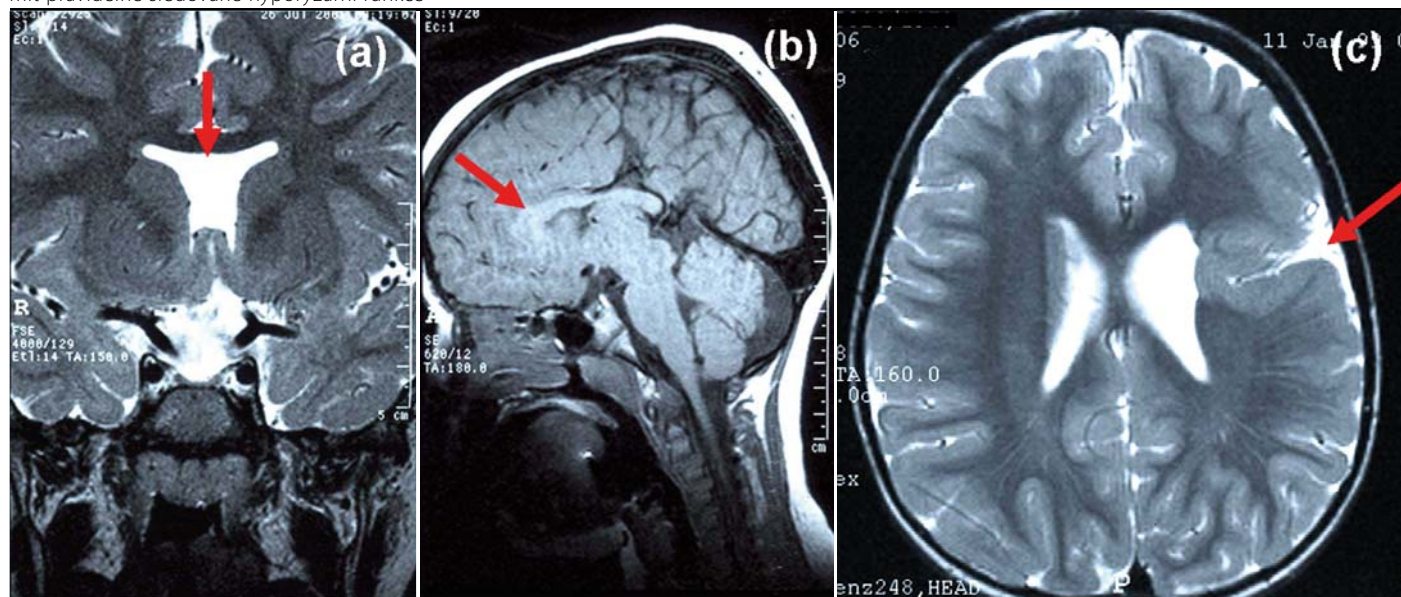
Obrázek 2. Zobrazení mozku magnetickou rezonancí u ročního chlapce s holoprosencefalií. Příčinou holoprosencefalie může být defekt transkripčních faktorů *SHH*, *GLI2* nebo *PTCH*. Nedochází k rozdělení obou mozkových hemisfér a ke správnému rozvoji struktur střední čáry. Postranní mozkové komory široce splývají přes střední čáru. Součástí klinického obrazu holoprosencefalie bývá porucha funkce hypofýzy a porucha vodní a elektrolytové rovnováhy. Děti s holoprosencefalií mají zpravidla mikrocefalii, špatně pijí, neprospívají, mají závažnou psychomotorickou retardaci a mohou trpět farmakorezistentní epilepsií



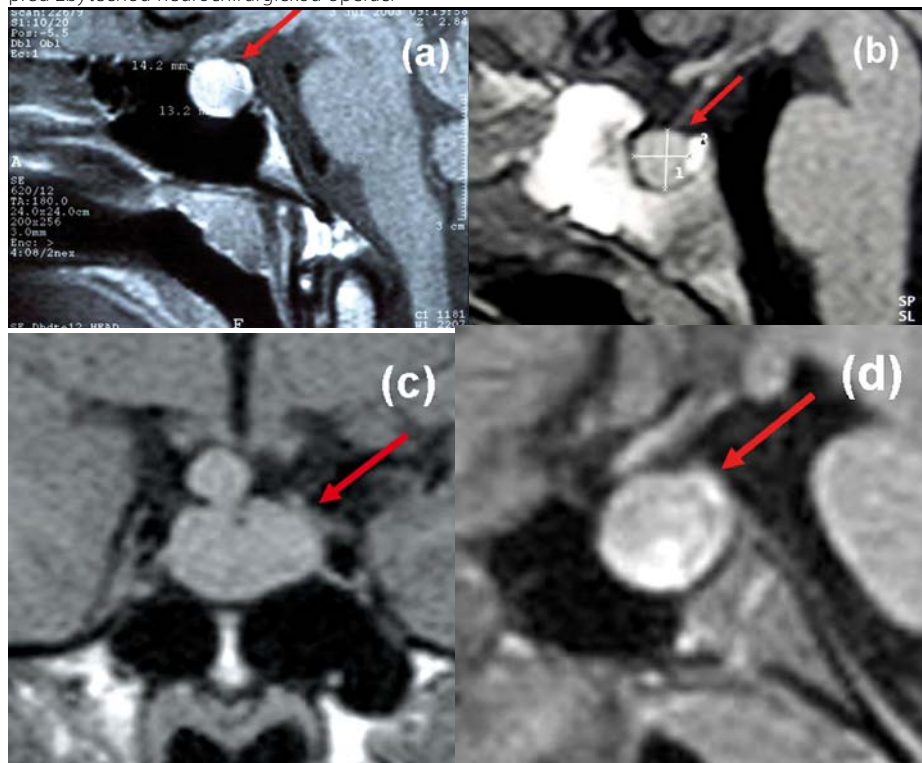
Obrázek 3. Zobrazení hlavy magnetickou rezonancí u novorozeného chlapce se syndromem anoftalmie a hypopituitarizmu. V očníchích zcela chybí oční bulby, je přítomné jen pojivo a rudimenty oko-hybných svalů. Příčinou byla delece genu *OTX2*, jehož produkt *OTX2* je transkripční faktor a v embryonálním období řídí vývoj očí, zrakových nervů, chiasmatu, zrakových drah a hypofýzy



Obrázek 4. Typické nálezy při zobrazení mozku magnetickou rezonancí u septo-optické dysplazie. Vývojové poruchy postihují především středočárové mozkové struktury. (a) ageneze septa pellucida; (b) hypoplazie přední části corpus callosum; (c) schizencefalie – „rozštěp“ mozkové tkáně. Děti se septo-optickou dysplazií mají často atrofií či hypoplazii zrakových nervů s poruchou zraku. Třetí komponentou septo-optické dysplazie je porucha funkce hypofýzy, která se může objevit i později v životě. Všechny děti s poruchou středočárových mozkových struktur a/nebo atrofií zrakových nervů proto mají mít pravidelně sledované hypofyzární funkce



Obrázek 5. Zobrazení hypofýzy magnetickou rezonancí u čtyř dětí a dospívajících s defektem *PROT1* genu. Všechny byly vyšetřeny v předškolním věku pro těžké růstové opoždění. U žádného nenastoupil spontánní pubertální vývoj. Ve všech případech byl prokázán vícečetný deficit hypofyzárních hormonů – deficit růstového hormonu, TSH a gonadotropinů – FSH a LH. (a) 15letý chlapec, u kterého radiolog popsal „makroadenom“ hypofýzy velikosti 14,2 x 13,2 mm; (b) 5letý chlapec s nálezem „adenomu“ hypofýzy výšky 9 mm; (c) 12letá dívka se zvětšenou hypofýzou tvaru přesýpacích hodin, výška hypofýzy je 20 mm; (d) 13letá dívka, jejíž zobrazení bylo hodnoceno jako „makroadenom“ hypofýzy – výška hypofýzy 11 mm. Žádné z dětí nebylo operováno, u všech zvětšení během několika let ustoupilo a hypofýza postupně atrofovala. Přechodná benigní hyperplazie hypofýzy je častým nálezem u dětí s defektem *PROT1* genu. Vzniká zřejmě přechodným zmnožením původních pluripotentních buněk hypofýzy, které neprošly fází diferenciací a se zpožděním podléhají apoptóze. Průkaz mutací v *PROT1* genu tak může děti uchránit před zbytečnou neurochirurgickou operací



zahrnuje těžký kombinovaný deficit růstového hormonu, TSH a prolaktinu. Diagnóza se zpravidla stanoví v časném věku, protože děti trpí těžkou růstovou retardací již od prvního roku života (avšak nikoliv prenatalně). U **defektu *HESX1*, *LHX3*, *LHX4* a *PROT1*** se endokrinní fenotyp překrývá a může zahrnovat chybění všech pěti buněčných linií adenohypofýzy. Navíc se hypofyzární dysfunkce v průběhu života postupně vyvíjí, zejména při defektu *PROT1*, a nové hormonální deficity (především deficit ACTH) se objevují i řadu let po prvním vyšetření (8). Někteří pacienti s **defektem *PROT1*** mají během prvních dvou desetiletí života **hyperplazii hypofýzy**, kterou rentgenolog popíše při vyšetření magnetickou rezonancí obvykle jako adenom (obrázek 5). Tato expanze hypofýzy je benigní, u žádného z dosud popsaných pacientů nevyžadovala neurochirurgickou intervenci a má tendenci spontánně ustupovat v průběhu několika let (10). V minulosti někteří dětské pacienti s později prokázaným defektem *PROT1* prodělali zbytečný neurochirurgický výkon – k objasnění příčiny došlo až po objevu *PROT1* a s možností jeho vyšetření (7).

Klinický význam genetického vyšetření při hypopituitarismu

Genetická diagnóza obecně pomáhá porozumět příčině a etiopatogenezi zdravotní poruchy u konkrétního pacienta, dovoluje předpovědět další součásti nemoci, které nebylo možné odhalit při prvotním vyšetření, a také umožňuje diagnostikovat poruchu u dosud asymptomatických příbuzných (při autosomálně recesivní dědičnosti tedy u sourozenců pacienta).

U dětí s poruchou funkce hypofýzy může porovnání nákladů a přínosu vynírat v neprospěch genetického vyšetření v rutinní klinické praxi. To ale s jednou významnou výjimkou: děti s kombinovaným deficitem hypofyzárních hormonů, u kterých zobrazení magnetickou rezonancí nalezne expanzi v oblasti hypofýzy (radiologem často popsanou jako adenom, vzácně jako jiný typ tumoru), potřebují vyšetření *PROT1* genu. Pokud se zjistí mutace na obou alelách *PROT1*, je zřejmé, že expanze je benigní a nebude téměř jistě vyžadovat neurochirurgické řešení. Správným rozhodnutím je sledovat pacienta až do postupného vymizení expanze.

Všichni pacienti s nedostatkem hormonů hypofýzy potřebují pravidelné sledování ostatních hypofyzárních funkcí, protože může docházet k jejich postupnému poklesu. Pozitivní genetický nález toto riziko upřesní – pacienti s prokázaným defektem *PROT1* genu mají poměrně vysokou pravděpodobnost, že se u nich v pozdním dětství, v adolescenci nebo v mladém dospělém věku projeví deficit ACTH (8, 9). Právě ten přináší skryté riziko akutní adrenální insuficience v zátěžových situacích, která může v krajním případě ohrozit život.

*Problematickou genetické podmíněnosti vývoje hypofýzy autoři řeší s podporou grantu IGA MZ ČR č. NT13692. Po dobu trvání grantu provádějí vyšetření genů *PROT1* a *OTX2* u indikovaných pacientů z celé ČR po předcházející dohodě bezplatně.*

Radiologická dokumentace pochází především z archivů pracovišť zobrazovacích metod z FN Motol, FN Královské Vinohrady a FN Ostrava.

Literatura

- Illig R, Prader A, Ferrande A, Zachmann M. Hereditary prenatal growth hormone deficiency with increased tendency to growth hormone antibody formation (A-type of isolated growth hormone deficiency). *Acta Paediatr Scand* 1971; 60: 607–614.
- Bodner M, Castrillo JL, Theill LE, et al. The pituitary-specific transcription factor GHF-1 is a homeobox-containing protein. *Cell* 1988; 55: 505–518.
- Dattani MT, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ, et al. Mutations in the homeobox gene *HESX1/Hesx1* associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nature Genetics* 1998; 19: 125–133.
- Netchine I, Sobrier ML, Krude H, et al. Mutations in *LHX3* result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nature Genetics* 2000; 25: 182–186.
- Machinis K, Pantel J, Netchine I, et al. Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the LIM homeobox *LHX4*. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 961–968.
- Duquesnoy P, Roy A, Dastot F, et al. Human Prop-1: cloning, mapping, genomic structure: mutations in familial combined pituitary hormone deficiency. *FEBS Letters* 1998; 437: 216–220.
- Rosenbloom AL, Almonte AS, Brown MR, et al. Clinical and biochemical phenotype of familial anterior hypopituitarism from mutation of the *PROT1* gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 50–57.
- Agarwal G, Bhatia V, Cook S, Thomas PQ. Adrenocorticotropin deficiency in combined pituitary hormone deficiency patients homozygous for a novel *PROT1* deletion. *J Clinical Endocrinol Metab* 2000; 85: 4556–4561.
- Lebl J, Vosahlo J, Pfaeffle RW, et al. Auxological and endocrine phenotype in a population-based cohort of patients with *PROT1* gene defects. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 389–396.
- Obermannova B, Pfaeffle R, Zygmunt-Gorska A, et al. Mutations and pituitary morphology in a series of 82 patients with *PROT1* gene defects. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 348–354.

Článek doručen redakci: 13. 9. 2013

Článek přijat k publikaci: 27. 9. 2013

prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.

Pediatrická klinika UK

2. LF a FN v Motole

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

jan.lebl@lfmotol.cuni.cz

