

# Syndrom kongenitálních letálních kontraktur u nezralého novorozence

**MUDr. Tereza Šottová, MUDr. Martin Matas**

Neonatologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň

Syndrom kongenitálních letálních kontraktur je raritní genetické onemocnění s autosomálně recesivním typem dědičnosti. Dosud je známo 11 podtypů tohoto onemocnění. Prognóza je velmi závažná, pacienti umírají většinou již v novorozeneckém věku, či nejdéle do 1 roku věku.

**Klíčová slova:** syndrom kongenitálních letálních kontraktur, svalové kontraktury distálních kloubů, hypotonie, respirační selhání.

## Preterm newborn with lethal congenital contracture syndrome

Lethal congenital contracture syndrome is a rare autosomal recessive genetic disease. 11 subtypes are known. Prognosis is severe, affected babies die within one year.

**Key words:** lethal congenital contracture syndrome, distal joint contractures, hypotonia, respiratory failure.

## Úvod

Syndrom kongenitálních letálních kontraktur je velmi vzácné až raritní genetické onemocnění. Dědí se autosomálně recesivně, tedy pravděpodobnost, že rodiče přenašeči budou mít nemocného potomka, je 25 % (1, 2).

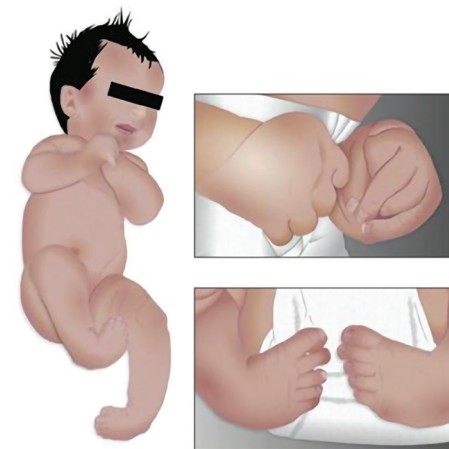
Je známo 11 podtypů tohoto onemocnění, přičemž u naší pacientky byl prokázán podtyp 7. Je způsoben mutací v genu *CNTNAP1* (= contactin associated protein 1) umístěného na 17. chromozomu. Tento gen kóduje tzv. „CASPR“ protein, který hraje roli v procesu myelinizace. Ztráta CASPR proteinu vede k nesprávné organizaci axogliálních spojení v nervech, následně vzniká otok axonů, nedostatečná myelinizace, snížená vodivost a snížení motorické funkce. Porucha myelinizace má vliv i na centrální nervový systém. Mutace v genu *CNTNAP1* může způsobit také velmi podobné onemocnění CHN3, tj. kongenitální hypomyelinizační neuropatie 3. Obě

onemocnění se od sebe liší pouze mírou vyjádření svalových kontraktur (3).

Při této diagnóze bývá prenatálně typický polyhydramnion (daný poruchou polykání na základě svalové hypotonie), sonograficky je možné prokázat abnormální postavení končetin při kontrakturách a omezené pohyby plodu.

V klinickém obraze dominuje těžká svalová hypotonie, areflexie, postupně až svalová atrofie, atrofie mozku a mozečku. Onemocnění je spojováno s těžkou retardací psychomotorického vývoje. Kongenitální kontraktury postihují typicky distální klouby (flekční kontraktury prstů, kolen, kotníků), stupeň kontraktur může být variabilní (obr. 1.). Sekundárně vzniká respirační selhání. U pacientů bývá nápadná faciální stigmata, včetně mikrogálie. Součástí nálezu na magnetické rezonanci mozku mohou být malá bazální ganglia nebo velmi tenké corpus callosum (obr. 3.).

**Obr. 1.** Obraz svalových kontraktur distálních kloubů



Prognóza onemocnění je letální, nemocní umírají většinou již v novorozeneckém věku, či nejdéle do 1 roku věku (1, 2, 3).

## Kazuistika

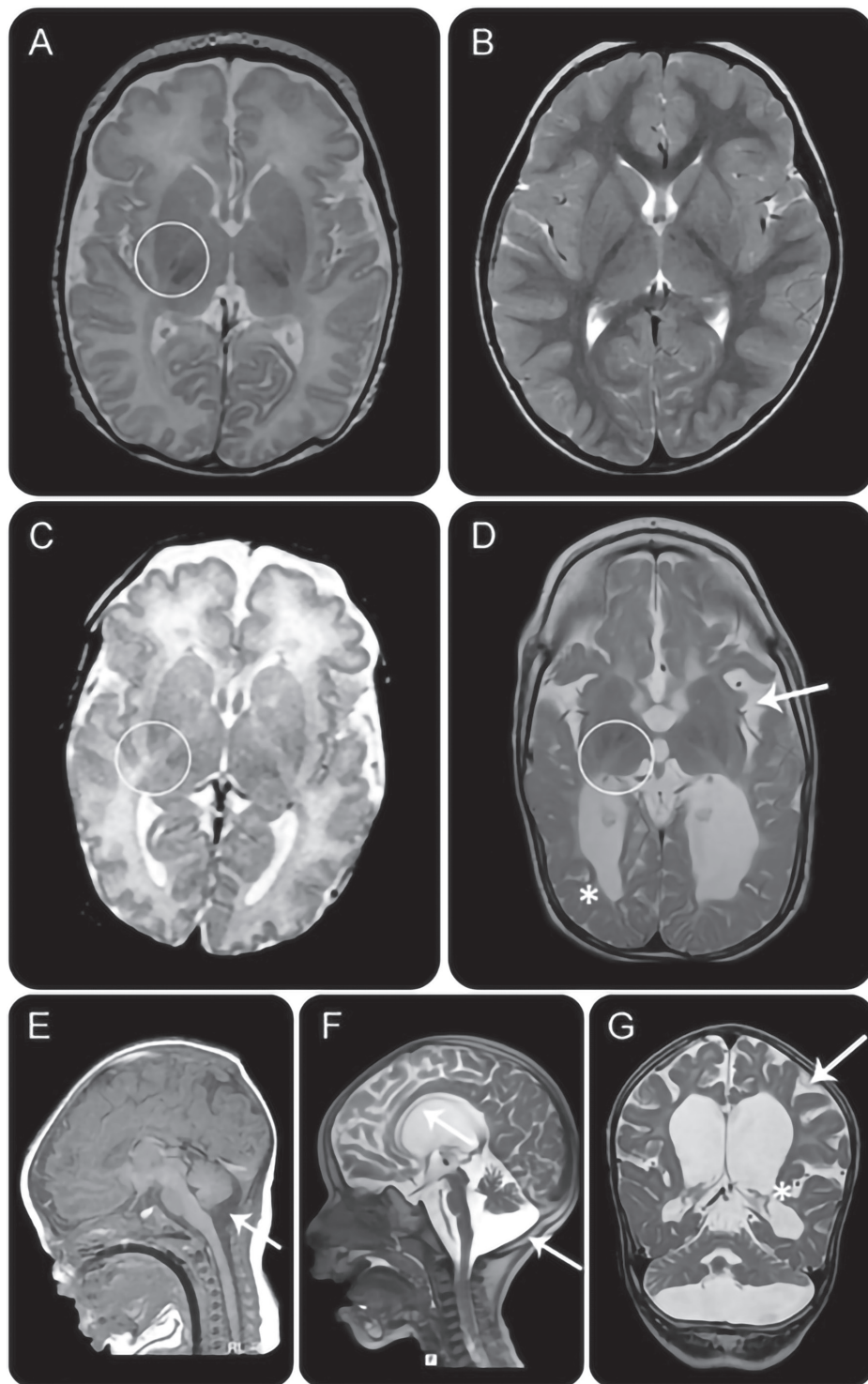
Prezentovaný novorozenec byl porozen v nemocnici 2. typu jako dítě ze třetí sledované gravidity, rizikové pro pozitivní prvotrimes-

**Obr. 2.** Pacientka ve věku 5 měsíců, již po stanovení diagnózy

trální screening a gestační diabetes mellitus na inzulinoterapii u matky. Amniocentéza, která byla z toho důvodu indikována, byla s normálním nálezem, stejně jako prenatální sonografické vyšetření. Gravidita byla ukončena akutním císařským řezem pro krvácení u matky, suspektního z abrupce placenty. Současně bylo anamnesticky popsáno enormní polyhydramnion. Dítě bylo porozeno ve 30. gestačním týdnu s porodní hmotností 1 530 g. Po vybavení dívka vyžadovala umělou plicní ventilaci vakem a maskou, pro významnou bradykardii byla prováděna nepřímá srdeční masáž (Apgar score 3-4-6, pupečnickové pH 7,30). Vzhledem k prematuritě bylo dítě přeloženo do spádového perinatologického centra, před transportem bylo endotracheálně intubováno, byla podána 1 dávka exogenního surfaktantu.

**Průběh:** Po přijetí v klinickém obraze dominoval těžce patologický neurologický stav. Dívka byla výrazně hypotonická až atonická, novorozenecké reflexy nebyly výbavné, spontánní motorická aktivita byla minimální, na algický podnět téměř nereagovala. V somatickém nálezu byly známky faciální stigmatisace – prominující čelo, nízce nasadající ušní boltce, ustupující brada, mikroftalmus (obr. 2.).

Bylo pokračováno v umělé plicní ventilaci, aplikována další dávka surfaktantu. Na RTG snímku plic byl popsán obraz „bílých plic“, byla zahájena antibiotická terapie v kombinaci ampicilin a gentamicin, celkem 7 dní. Ventilací parametry dítěte byly uspokojivé, ale opakované pokusy o ukončení ventilací podpory a extubaci byly neúspěšné, dítě bylo dependentní na umělé plicní ventilaci z důvodu nemožnosti udržet průchodné dýchací cesty při těžké hypotonii ani při zavedeném ústním vzduchovodu,

**Obr. 3.** MRI obraz CNTNAP1 pacienta a zdravého dítěte

(A) T2 obraz zdravého osmidenního dítěte. Známky počínající myelinizace v zadní části capsulla interna (PLIC – the posterior limb of the internal capsule, hypointenzní signál v bílém kroužku).

(B) T2 obraz zdravého 36měsíčního dítěte. Myelinizace je dokončena, výsledkem jsou hypointenzní signály bílé hmoty, capsulla interna a corpus callosum.

(C) T2 obraz pacienta pořízený ve 4 dnech věku. Žádné známky myelinizace v PLIC (bílý kroužek). Nejsou známky zjevné malformace kůry.

(E) Sagitální T1 snímek pacienta ve 4 dnech věku ukazuje normální objem mozku, mozečku a pontu. Malá megacisterna magna je znázorněna bílou šipkou.

(D, F, G) T2 snímky pacienta ve věku 5 let. (D, G) Bílá hmota je hyperintenzní bez známek myelinizace; i časné myelinizační struktury jsou hyperintenzní bez ložisek myelinu (kroužek). Mozková atrofie (bílá šipka) s výrazným nedostatkem bílé hmoty (bílá hvězdička).

(F) Sagitální snímky ukazují tenké corpus callosum (horní bílá šipka), megacisterna magna (dolní bílá šipka), snížený objem pontu a atrofii mozečku.

© Hengel, Holger et al. Neurology. Genetics 2017; 22 Mar (vol. 3,2): e144. (4).

spontánní dechová aktivita byla vydatná. Ve věku 15 týdnů byla založena tracheostomie, bronchoskopické vyšetření patologie v dýchacích cestách opakovaně neprokázalo. Enterální příjem od počátku tolerovala dobře, pro poruchu polykání byla krmena nasogastričnou sondou, postupně pro rozvoj těžkého gastroesofageálního refluxu byla zavedena nasojejunální sonda a ve 4 měsících věku nutriční jejunostomie.

Patologický neurologický obraz byl trvalý, postupně se rozvíjelo atypické postavení končetin až decerebračního charakteru s vnitřní rotací a addukcí horních končetin s výraznou flexí zápěstí a také hlezenních kloubů.

Byla provedena kompletní diagnostika. Sonografické vyšetření mozku a magnetická rezonance prokázaly pouze chudší gyrifikaci a patognomicky opožděnou myelinizaci, dále stav po velmi drobné periventrikulární hemoragii vlevo. EEG vyšetření bylo vstupně negativní, v průběhu hospitalizace byly dále zachyceny klonické záškuby v oblasti ramen, které korelovaly s nálezem epileptických grafoelementů při kontrolním EEG vyšetření, neu-

rologem byla indikována zajišťovací terapie fenobarbitalem a levetiracetamem. Vyšetření likvoru a dědičných metabolických poruch byla opakovaně bez patologie. Oční vyšetření bylo s normálním nálezem.

EMG vyšetření prokázalo známky smíšené demyelinizační a axonální léze na horních i dolních končetinách.

Genetickým vyšetřením byl potvrzen ženský karyotyp, byly vyloučeny trisomie chromozomů, kongenitální centrální hypoventilační syndrom i spinální muskulární atrofie (v genu *SMN2* zjištěna homozygotní delece exonů 7 a 8, která ale nemá vliv na vznik onemocnění SMA). Ve stáří 5 měsíců byla potvrzena diagnóza letálního kongenitálního syndromu kontraktur 7 (LCCS7 = lethal congenital contracture syndrom, podtyp 7). V genu *CNTNAP1* byly detekovány 2 velmi vzácné sekvenční varianty s predikovaným patogenním účinkem (c.987delC a c.1456+1GA). Zjištěné varianty byly následně v heterozygotním stavu prokázány u obou rodičů.

Vzhledem k diagnóze genetického onemocnění s infaustní prognózou byla péče

o pacientku rekatégorizována, není indikováno zahájení kardiopulmonální resuscitace v případě selhání dechu či oběhu, dívka byla přeložena na oddělení následné péče. Zemřela ve věku 10 měsíců při rozvoji epileptického statusu s následnou zástavou dechu a oběhu.

## Diskuze

Centrální hypotonický syndrom je relativně častým neurologickým deficitem v klinickém obraze novorozenců, donošených i nedonošených, často po proběhlé intrapartální hypoxii, ale i jako obraz geneticky podmíněných onemocnění. Diferenciální diagnostika zahrnuje škálu klinických i laboratorních vyšetření a v některých případech, obzvláště u vrozených poruch, může být velmi zdoluhavá. Čas potřebný k určení definitivní diagnózy může v některých případech představovat i několik měsíců.

## Závěr

V případě nejasné etiologie hypotonického syndromu a přítomnosti kontraktur je potřeba uvažovat i o takto raritní příčině stavu dítěte.

## LITERATURA

1. Lakhani S, Doan R, Almureikhi M, Partlow JN, Al Saffar M, et al. Identification of a novel *CNTNAP1* mutation causing arthrogryposis multiplex congenita with cerebral and cerebellar atrophy. *Europ. J. Med. Genet.* 2017; 60: 245–249.
2. Laquerriere A, Maluenda J, Camus A, Fontenas L, Dieterich

- K, et al. Mutations in *CNTNAP1* and *ADCY6* are responsible for severe arthrogryposis multiplex congenita with axoglial defects. *Hum. Molec. Genet.* 2014; 23: 2279–2289.
3. Vallat J-M, Nizon M, Magee A, et al. Contactin-associated protein 1 (*CNTNAP1*) mutations induce characteristic lesions

- of the paranodal region. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 2016; 75(12): 1155–1159.
4. Hengel H. *CNTNAP1* mutations cause CNS hypomyelination and neuropathy with or without arthrogryposis. *Neurology. Genetics* 2017; 22 Mar(vol. 3,2): e144.