

Robert Śmigiel¹, Jacek Pilch², Magdalena Millan³,
Maria M. Sasiadek³

Received: 10.12.2013

Accepted: 16.12.2013

Published: 31.12.2013

Dysplazja czołowo-przynasadowa (zespół Gorlina i Cohena) jako przykład rzadkiej choroby układu kostnego sprzężonej z chromosomem X – opis kliniczny dwóch przypadków o późnym rozpoznaniu

Frontometaphyseal dysplasia (Gorlin-Cohen syndrome) as an example of rare X-link skeletal disorder – clinical description of two cases with late diagnosis

¹ Katedra Pediatrii i Chorób Rzadkich Wieków Rozwojowych, Uniwersytet Medyczny, Wrocław. Kierownik: dr hab. n. med. Robert Śmigiel

² Klinika Pediatrii i Neurologii Wieków Rozwojowych, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice. Kierownik: dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera

³ Katedra Genetyki, Uniwersytet Medyczny, Wrocław. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maria M. Sasiadek

Adres do korespondencji: Katedra Genetyki AM we Wrocławiu, ul. Marcinkowskiego 1, 50-368 Wrocław, tel.: 71 784 12 56, faks: 71 784 00 63, e-mail: robert.smigiel@umed.wroc.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Dysplazja czołowo-przynasadowa, zwana zespołem Gorlina i Cohena, jest zespołem chorobowym dziedzicznym w sprzężeniu z płcią w sposób dominujący, uwarunkowanym mutacją w genie *FLNA* (Xq28). Mutacje w genie *FLNA* odpowiedzialne są za kilka dobrze określonych klinicznie chorób o bardzo heterogennych objawach (pleiotropizm). Zespół Gorlina i Cohena charakteryzuje się licznymi zmianami kostnymi w obrębie czaszki oraz przynasad kości długich, osteoporozą, deformacją klatki piersiowej i mostka, spłaszczeniem kręgow, ograniczeniem ruchomości w stawach łokciowych i nadgarstkowych, skoliozą, charakterystyczną dysmorfia twarzoczaszki, stóp i dłoni, a także niepełnosprawnością intelektualną, niedosłuchem, problemami okulistycznymi oraz przyspieszoną erozją szkliwa zębów, a co za tym idzie – szybką utratą zębów stałych. U osób dorosłych ujawniają się zaburzenia kardiologiczne i układu moczowego. W pracy przedstawiono opis kliniczny dwóch pacjentów z późno rozpoznaną i potwierdzoną w badaniu molekularnym dysplazją czołowo-przynasadową, jak również obraz kliniczny choroby i jej przebieg na podstawie przeglądu literatury. U pacjenta nr 1 wykazano patogenną mutację punktową w eksonie 45. genu *FLNA* – 7267C>T, powodującą zmianę proliny na serynę w pozycji 2423 łańcucha aminokwasowego białka; u pacjenta nr 2 wykazano mutację w pozycji c.745G->T, prowadzącą do zmiany sekwencji białka (p.Asp249Tyr). W obu przypadkach stwierdzono nosicielstwo mutacji u matek pacjentów (status heterozygotyczny). U matek nie zaobserwowano żadnych objawów klinicznych dysplazji czołowo-przynasadowej.

Słowa kluczowe: dysplazja czołowo-przynasadowa, zespół Gorlina i Cohena, wady układu kostnego, dysmorfia twarzoczaszki

Summary

Frontometaphyseal dysplasia, known as Gorlin-Cohen syndrome, is a rare entity inherited as X-link dominant trait caused by *FLNA* gene (Xq28) mutations. *FLNA* mutations are responsible for several known clinical entities with heterogeneous symptoms (pleiotropism). Gorlin-Cohen syndrome is characterized by: skeletal defects of cranium and metaphysis of long bones, osteoporosis, thorax and sternum deformations, platyspondyly, limited movement and flexion deformity of elbows and wrists, scoliosis, typical craniofacial, hands and feet dysmorphism as well as intellectual disability in part of cases, deafness, ophthalmological problems, malocclusion of teeth and following oligodontia. An obstructive uropathy and cardiologic disturbances are reported to occur in adults with frontometaphyseal dysplasia. We report cases of very late diagnosed two patients with frontometaphyseal dysplasia. Performed molecular tests confirm the clinical diagnosis. Additionally, we present a clinical follow-up of frontometaphyseal dysplasia and a review of literature. There was diagnosed a pathogenic point mutation in exon 45 of gene *FLNA* – 7267C>T – causing a change of amino acids: proline to serine in position 2423 of amino acid chain in patient 1 as well as a point mutation in position c.745G->T, causing a change of amino acid sequence

of FLNA protein (p.Asp249Tyr) in patient 2. In both cases a carriership of mutation in patient's mother were found (heterozygous status). There were no clinical symptoms typical for frontometaphyseal dysplasia in both mothers of presented patients.

Key words: frontometaphyseal dysplasia, Gorlin-Cohen syndrome, skeletal defects, craniofacial dysmorphism

WSTĘP

Dysplazja czołowo-przynasadowa (DCP; *frontometaphyseal dysplasia*, FMD), zwana inaczej zespołem Gorlina i Cohena (DGC), jest rzadką chorobą układu kostnego⁽¹⁻³⁾. Podłożem genetycznym schorzenia są mutacje w genie *FLNA*, zlokalizowanym na chromosomie Xq28, który koduje białko filaminę A. Gen ulega ekspresji w różnych tkankach ciała, a jego funkcja jest złożona. Białko łączy się z włóknami aktynowymi cytoplazmy i wchodzi w interakcje z wieloma innymi elementami komórkowymi, takimi jak białka sygnałowe, kanały i receptory komórkowe czy czynniki transkrypcyjne. Odgrywa ważną rolę w stabilizacji cytoszkieletu, adhezji, migracji komórkowej, wewnątrzkomórkowej transmisji szlaków sygnałowych, transkrypcji, a pośrednio w rozwoju narządów. DGC dziedziczony jest w sprzężeniu z płcią (*X-linked*) w sposób dominujący, z różnorodną ekspresją objawów u kobiet nosicielek^(4,5).

Mutacje w genie *FLNA* odpowiedzialne są za kilka dobrze określonych klinicznie chorób o bardzo heterogennych objawach (plejotropizm)⁽⁵⁻⁸⁾. Te, które powodują utratę funkcji białka, wywołują zaburzenia migracji neuronalnej o typie okołokomorowej heterotopii guzkowej. Z kolei mutacje prowadzące do nadmiernej funkcji białka są przyczyną różnych objawów dysplazji kostnej z towarzyszącymi wadami serca, układu moczowo-płciowego i jelit. Wyróżnia się tutaj dysplazję czołowo-przynasadową (DCP), zespoły: uszno-podniebno-palcowy typ I i II (UPP I i II), Melnicka i Needlesa (*Melnick-Needles syndrome*, MNS), FG2 (zespół Opitza i Kaveggii), dysplazję kostną z zaburzeniem pigmentacji skóry, dysplazję zastawek serca oraz wrodzony zespół krótkiego jelita i neuronalną pseudonie-drożność jelita. Somatyczne mutacje genu *FLNA* stwierdza się również w niektórych nowotworach⁽⁵⁻⁷⁾.

W literaturze opisano około 60 przypadków DCP⁽⁷⁻⁹⁾. Nie znaleziono żadnego opisu tej choroby w piśmiennictwie polskim. W pracy przedstawiono opisy dwóch niespokrewnionych pacjentów z późno rozpoznaną dysplazją czołowo-przynasadową typu Gorlina i Cohena z towarzyszącymi objawami wielonarządowymi, a także naturalny przebieg choroby na podstawie przeglądu literatury.

OPIS PRZYPADKU NR 1

Do poradni genetycznej został przyjęty 22-letni pacjent (M.A.) z licznymi zaburzeniami dotyczącymi różnych układów, opóźnionym rozwojem intelektualnym, a także cechami dysmorficznymi twarzy. Wywiad rodzinny był

nieobciążony. Mężczyzna urodził się z CI powikłanej wielowodziem, o czasie, siłami natury: masa ciała 2550 g, 10 punktów w skali Apgar, obwód głowy 33 cm. Rozwój psychoruchowy był opóźniony: siedzenie w 8. miesiącu życia, chodzenie na przełomie 15.–16. miesiąca życia – chód na ugiętych nogach. Odruch ssania był osłabiony. W okresie niemowlęcym pacjenta operowano z powodu przepukliny pachwinowej. We wczesnym dzieciństwie pojawiły się zaburzenia równowagi, ślinotok, nadpobudliwość, problemy wychowawcze. Od 7. roku życia występowały zawroty głowy, od tego czasu chory był leczony z powodu padaczki. Postawiono diagnozę mózgowego porażenia dziecięcego oraz mikrouszkodzenia mózgu spowodowanego okresem okołoporodowym.

Wraz z wiekiem pojawiły się dodatkowe objawy chorobowe – bóle kręgosłupa, bioder, kolan. W trakcie kolejnych hospitalizacji zostały rozpoznane: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, dyskopatia L5/S1, skolioza odcinka piersiowego kręgosłupa, chondromalacja rzepki i kłykcia przyśrodkowego kolana lewego, uszkodzenie więzadła krzyżowego przedniego i łąkotki bocznej kolana lewego, przekrętarzowe złamanie uda lewego, hipoplazja prawej tętnicy kręgowej. Podczas następnych wizyt w poradni pacjent skarżył się na: wypadanie zębów (przymierzane protezy zębów powodowały ból w okolicy kości jarzmowej), wadę wymowy, pogorszenie się słuchu, bóle kości, bóle karku i głowy, zawroty głowy, zmiany stężenia glukozy, częste oddawanie moczu. W 24. roku życia u mężczyzny rozpoznano cukrzycę typu MODY. Pacjent znajduje się pod wzmożoną opieką wielospecjalistyczną, w tym poradni ogólnointernistycznej, neurologicznej, endokrynologicznej, diabetologicznej, reumatologicznej, laryngologicznej, neurologicznej, ortodontycznej, rehabilitacyjnej i psychologicznej.

Mężczyzna był wielokrotnie hospitalizowany na oddziałach pediatrycznych, ogólnointernistycznych oraz neurologicznym, reumatologicznym, diabetologicznym. Na podstawie dostępnej dokumentacji u pacjenta doliczono się 54 hospitalizacji. W wykonanych badaniach dodatkowych: TK głowy z kontrastem – bez zmian, USG typu doppler – hipoplazja prawej tętnicy kręgowej, ECHO serca – wypadanie płatków zastawki dwudzielnej, badanie Holtera – bez zmian, badanie błędnika – bez zmian, stężenia fosforu, wapnia i aktywność fosfatazy alkalicznej – bez zmian. W badaniu psychologicznym poziom IQ według skali Wechslera oceniono na 67/70.

W badaniu fizykalnym, wykonanym kilkakrotnie podczas wizyt w poradni genetycznej, obserwowano cechy dysmorficzne twarzy, takie jak: twarz wydłużona, wydatne guzy czołowe, wydatne łuki brwiowe, oczy głęboko osadzone,

nos długi, podłużny, dys- i hipoplastyczne małżowiny uszne, niedorozwój prawego kanału słuchowego, gruby obrąbek ucha prawego, wada zgryzu, podniebienie wysokie i wąskie, żuchwa cofnięta (rys. 1). Ponadto stwierdzono cechy dysmorfii kończyn, klatki piersiowej, dłoni i stóp oraz połączeń stawowych, takie jak: długie palce rąk i stóp, wyrosła kostne na stopach, niedosłuch, wklęsła klatka piersiowa, skolioza oraz wada postawy, a także nadpobudliwość. Rozwój intelektualny oceniono jako opóźniony w stopniu lekkim/na granicy normy. Niektóre objawy u pacjenta nasilają się wraz z wiekiem: niedosłuch, zmiany ortodontyczne zębów z ich wypadaniem oraz zapaleniem dziąseł, objawy z układu kostnego (zapalenie stawów kręgosłupa, sztywność stawów, bóle stawów), wada postawy, objawy urologiczne z utrudnionym oddawaniem moczu. Analizując objawy kliniczne pacjenta nr 1, ustalono wiedzę, pozwalającą na diagnostykę różnicową. Do objawów wiodących zaliczono: dysplazję kostną z przykurczami i ograniczeniem ruchomości w stawach oraz bólami kości, charakterystyczne cechy dysmorfii twarzy, dysmorfie i niedorozwój zębów oraz ich przedwczesne wypadanie, niedosłuch (tabela 1). Na tej podstawie u chorego postawiono kliniczne podejrzenie dysplazji czołowo-przynasadowej – zespołu Gorlina i Cohena.

OPIS PRZYPADKU NR 2

Do poradni genetycznej został przyjęty 15-letni pacjent (M.D.) z syndaktylią palców 2.–4. stóp oraz wnetrostwem

prawostronnym. Bez obciążeń w wywiadzie rodzinnym. Chłopiec urodził się z CIII PII. Rozwój psychoruchowy przebiegał prawidłowo, odnotowano opóźniony rozwój mowy – pierwsze słowa pacjent wypowiadał w 3. roku życia, pozostawał pod opieką logopedy. Obserwowano późne zarastanie ciemiączka. W 7. roku życia doznał złamania kości piszczelowej lewej. W okresie dziecięcym często występowały infekcje górnych dróg oddechowych. Zdiagnozowano alergię na roztocza. W 14. roku życia chłopiec był diagnozowany laryngologicznie z powodu szumów usznych, a później neurologicznie i okulistycznie z powodu okresowych zawrotów głowy oraz zaburzeń wzroku pod postacią błysków i rozsianych plamek w polu widzenia. Badania NMR głowy, angio-TK oraz przepływy w naczyniach mózgowych nie ujawniły patologii. Wykluczono niedosłuch, inne zmiany organiczne w zakresie CUN oraz schorzenia okulistyczne. Dolegliwości z czasem się wycofały. Badania laboratoryjne wykazały podwyższoną aktywność fosfatazy alkalicznej.

W badaniu fizykalnym w 15. roku życia stwierdzono długogłowie, wydatne łuki brwiowe, hiperteloryzm, skośne w dół szpary powiekowe, szeroką nasadę nosa, płaski profil twarzy, małą żuchwę, deformację klatki piersiowej, skoliozę, hipotrofię mięśni, nieznaczne przykurcze w stawach łokciowych i kolanowych, częściową syndaktylię palców dłoni (2.–3. palec) i stóp (2.–4. palec) oraz skrócenie paluchów (rys. 2 i 3).

W obrazach RTG stwierdzono: wiek kostny zgodny z metrykalnym, hiperostozę brzegów nadoczodołowych kości



Rys. 1. Fenotyp pacjenta nr 1 z zespołem Gorlina i Cohena (widok z przodu twarzy i profil twarzy)

Objawy kliniczne	Płeć	MN	UPP II	DCP	UPP I	M.D.	M.A.
Utrata słuchu	K	++	+	+	+		
	M	?	+++	+++	++	–	++
Hipoplazja mózdzku	K	–	+	–	–		
	M	–	–	–	–	–	–
Zwichnięcia stawów	K	–	–	–	+/-		
	M	+/-	+/-	+	–	–	–
Obumarcie płodu	K	–	–	–	–	–	–
	M	+++	–	–	–	nd.	nd.
Zgon okołoporodowy	K	–	–	–	–	–	–
	M	+++	++	+	–	nd.	nd.
Objawy dysplazji kostnej	K	+++	++	+	+		
	M	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Wady serca	K	+/-	–	–	–		
	M	++	++	+	+	–	–
Przepuklina sznura pępowinowego	K	–	–	–	–		
	M	+++	++	–	–	–	–
Zaburzenia odpływu moczu	K	++	–	–	–		
	M	+++	++	+++	–	–	++
Rozszczep podniebienia	K	–	+/-	+	–		
	M	–	++	–	+	–	–
Cechy dysmorfii twarzoczaszki	K	+++	++	++	++		
	M	+++	+++	+++	+++	+++	+++

MN – zespół Melnicka i Needlesa; **UPP II** – zespół uszno-podniebieno-palcowy typ II; **DCP** – dysplazja czołowo-przynasadowa; **UPP I** – zespół uszno-podniebieno-palcowy typ I; **K** – płeć żeńska; **M** – płeć męska; **nd.** – nie dotyczy. Prezentowani pacjenci: M.D. oraz M.A.

Tabela 1. Objawy kliniczne zespołów dysmorficznych wynikających z mutacji w genie *FLNA* oraz objawy prezentowanych w artykule pacjentów (M.D. oraz M.A.)

czołowych, anomalie budowy podstawy czaszki, brak zatok czołowych i klinowych, ostrogę przednio-dolnej części żuchwy, nieregularne brzegi żeber, nieprawidłowo ukształtowane trzony kości długich oraz przynasady kości śródreżca, śródstopia i palców. Zdjęcie RTG dłoni uwidocznilo częściową sklerotyzację II, III i V kości śródreżca (rys. 4). Badanie kardiologiczne wykazało wiotkie, prolapsujące płatki zastawek mitralnej i trójdziennej ze śladową niedomykalnością. W badaniu psychologicznym zaobserwowano wysoki poziom rozwoju intelektualnego (tabela 1).

BADANIA GENETYCZNE

W trakcie procesu diagnostycznego u pacjentów wykonano także badania cytogenetyczne, w których wykazano prawidłowe kariotypy męskie, ponadto u pacjenta nr 1 przeprowadzono badanie molekularne, w kierunku zespołu łamliwego X (FRA-X), nie stwierdzając nieprawidłowości.

Po postawieniu klinicznego podejrzenia zespołu Gorlina i Cohena u obu pacjentów wykonano badanie molekularne genu *FLNA* – Xq28 (sekwencjonowanie): pacjent nr 1 – Regensburg, Niemcy; pacjent nr 2 – Dunedin, Nowa Zelandia. W badaniu molekularnym u obu chorych zidentyfikowano mutację w jednym allelu (hemizygota), co potwierdziło kliniczne rozpoznanie zespołu Gorlina i Cohena.

U pacjenta nr 1 wykazano patogenną mutację punktową w eksonie 45. genu *FLNA* – 7267C>T, powodującą zmianę prolina na serynę w pozycji 2423 łańcucha aminokwasowego białka; u pacjenta nr 2 wykazano mutację w pozycji c.745G->T, prowadzącą do zmiany sekwencji białka (p.Asp249Tyr).

W obu przypadkach (pacjenci 1 i 2) stwierdzono nosicielstwo mutacji u matek pacjentów (heterozygota). U matek nie wykazano żadnych objawów klinicznych dysplazji czołowo-przynasadowej.

OMÓWIENIE

Dysplazja czołowo-przynasadowa to postępująca choroba wielonarządowa. Po raz pierwszy została opisana w 1969 roku przez Roberta Gorlina i Michaela Cohena⁽¹⁾. Choroba jest sprzężona z chromosomem X (z płcią) i występuje przede wszystkim u mężczyzn, ale niektóre objawy mogą być obecne także u kobiet^(4,5,7). DCP stanowi efekt mutacji w genie *FLNA*. Schorzenie charakteryzuje się głównie zaburzeniami układu kostno-stawowego, manifestującymi się dysmorfia w obrębie twarzy, klatki piersiowej oraz kończyn, wieloma objawami ze strony innych narządów oraz w niektórych przypadkach niepełnosprawnością intelektualną^(4,5,7,8).

DGC wywołwana jest przez mutację w genie *FLNA*, zlokalizowanym na chromosomie Xq28. Gen ten cechuje się



Rys. 2. Fenotyp pacjenta nr 2 z zespołem Gorlina i Cohena (widok z przodu twarzy i profil twarzy)

plejotropizmem, co oznacza, że mutacje genu mogą powodować inne zaburzenia rozwojowe, takie jak: zespół uszno-podniebno-palcowy typ I i II [UPP; *otopalatodigital syndrome*, OPD; *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) – 311300 i 304120], zespół Melnicka i Needlesa (MNS; OMIM – 309350), dysplazja kostna z zaburzeniem pigmentacji skóry (OMIM – 300244), wrodzony zespół krótkiego jelita (OMIM – 300048), neuronalna pseudoniedrożność jelita (OMIM – 300048), heterotopia okołokomorowa (OMIM – 300049 i 300537), dysplazja zastawek serca (OMIM – 314400), zespół FG (zespół Opitza i Kaveggii; OMIM – 300321). Zespoły MN oraz UPP II obarczone są wysoką śmiertelnością osób płci męskiej i bardziej nasilonymi zmianami kostnymi. Natomiast w UPP I oraz DGC objawy mogą przybrać postać od łagodnej do ciężkiej^(5,7,10-14).

Robertson i wsp. jako pierwsi zidentyfikowali mutację w genie *FLNA* u pacjentów z OPD I i II, DCP oraz MNS⁽⁶⁾. Gen ten koduje białko filaminę A, o szerokiej ekspresji w tkankach organizmu ludzkiego, które reguluje reorganizację aktyny cytoszkieletu poprzez interakcję z integrzynami, kompleksem przesłonowych receptorów oraz wtórnymi przekaźnikami. W kolejnej publikacji Robertson i wsp. przedstawili 23 pacjentów z DCP z mutacją w genie *FLNA*, podkreślając heterogenność tej choroby⁽⁷⁾. Najwięcej objawów w dysplazji Gorlina i Cohena stwierdza się w układzie szkieletowym^(7,9,10,15,16). W obrębie czaszki najczęściej opisuje się: wydętą łuk nadczołową, wąskie, skierowane w dół szpary powiekowe, szeroką nasadę nosa, małą żuchwę, wysokie podniebienie, zmniejszenie liczby zębów i ich przedwczesne wypadanie oraz wadę zgryzu. U niemowląt ciemniaczko przednie



Rys. 3. Dłonie i stopy pacjenta nr 2 z dysplazją czołowo-przynasadową



Rys. 4. Radiologiczny obraz dysplazji czołowo-przynasadowej: A. TK czaszki, B. RTG czaszki, C. RTG dłoni u pacjenta nr 2

długo pozostaje niezarośnięte. Noworodki z DGC mogą rodzić się z rozszczepem podniebienia (czasem jest to rozszczep niepełny)^(17,18). U niektórych pacjentów obserwuje się zaburzenia budowy podstawy czaszki, prowadzące do ucisku na nerwy wzrokowe, a następnie upośledzenia wzroku. Słabo rozwinięte lub niewykształcone są zatoki oboczne nosa. Niezmiernie istotne w diagnostyce dysplazji są zdjęcia radiologiczne, często wykonywane wielokrotnie w ciągu licznych wizyt specjalistycznych i hospitalizacji. Charakterystycznym obrazem są zmiany radiologiczne kości czaszki (hiperostoza), kręgosłupa szyjnego (zrosty C2–C4, brak łuków kręgow, skrzywienie), żeber, kości długich (łukowate wygięcie) oraz dłoni (hipoplazja paliczków)^(7,9,10).

W dalszej kolejności zaburzenia kostne dotyczą klatki piersiowej i kończyn. Deformacje klatki piersiowej spowodowane są przez przerost chrząstki pomiędzy żebrami a mostkiem, spłaszczenie i zniekształcenie kręgow, żebra o nierównych brzegach, skoliozę, krótki tułów. Dolne żebra mogą wyglądać na zdjęciu RTG jak „wieszak”. W obrębie kończyn uwagę zwracają nieproporcjonalnie duże dłonie i stopy, a także przykurcze w stawach łokciowych, palców dłoni, kolanowych oraz skokowych, wywołujące u pacjentów ból. Ponadto występują zniekształcenia stawów biodrowych (*coxa valga* – kąt pomiędzy głową a szyjką kości udowej jest większy niż 135°). Zniekształceniu ulegają kości długie. Występuje tendencja do częstych złamań kości długich, spowodowana sklerotyzacją ich nasad i przynasad^(7,9,10).

Dodatkowo w dysplazji mogą wystąpić postępujący wraz z wiekiem niedosłuch typu przewodzeniowego lub odbiorczego oraz zaburzenia kardiologiczne: wypadanie zastawki mitralnej, defekt przegrody międzyprzedsionkowej, zniekształcenie zastawki płucnej lub trójdziennej. Opisywane są zaburzenia ze strony układu moczowego, takie jak wodonercze czy zdwojenie układu

kielichowo-miedniczkowego nerek^(7-10,19-24). U osób dorosłych z DCP może pojawić się uropatia zaporowa. Franceschini i wsp. opisali pacjenta z dysplazją oraz wrodzoną przetoką tchawiczo-przelykową i zarośnięciem przelyku⁽²⁰⁾. W publikacji tej przedstawiono ponadto przegląd objawów pozaszkieletowych DGC. Stefanova i wsp. opisała czteropokoleniową rodzinę ze zidentyfikowaną mutacją oraz z różnymi objawami dysplazji⁽¹²⁾. W rodzinie tej chorowali zarówno mężczyźni, jak i kobiety, jednak nie wykazano transmisji choroby z ojca na syna.

W artykule przedstawiono dwóch pacjentów z dysplazją czołowo-przynasadową, potwierdzoną w badaniu molekularnym, u których występowały liczne objawy kliniczne z wielu układów, pojawiające się i nasilające przez okres kilku lat (tabela 1).

Pacjent nr 1 (M.A.) przez długi okres był hospitalizowany z powodu podejrzenia reumatoidalnego zapalenia stawów, chondromalacji oraz zmian zwyrodnieniowych wielu stawów. Przeżył także przekrętarzowe złamanie stawu biodrowego. Wraz z wiekiem rozpoznawano u niego niedosłuch, hipodontię i wypadanie zębów, cukrzycę insulinozależną, wypadanie zastawki dwudzielnej, uropatię zaporową oraz hipoplazję tętnicy kręgowej (rys. 1). U pacjenta nr 2 (M.D.) występowały objawy kliniczne zarówno DCP, jak i UPP I. Za rozpoznaniem dysplazji czołowo-przynasadowej przemawiały takie objawy, jak znaczna hiperostoza czaszki oraz niewielkie nasilenie zmian w obrębie kości dłoni (rys. 2–4). Przeprowadzona analiza kliniczna oraz badania molekularne genu *FLNA* u prezentowanych chorych potwierdziły rozpoznanie dysplazji czołowo-przynasadowej.

Z uwagi na plejotropizm genu *FLNA* u niektórych chorych nakładają się objawy kliniczne kilku oddzielnych jednostek chorobowych. Zenker i wsp. opisali pacjenta, u którego zdiagnozowano DCP oraz heterotopię okołokomorową i wykazano w genie *FLNA* mutację *de novo*,

prowadzącą do utraty funkcji genu (7315C>A w eksonie 45.)⁽¹⁴⁾. Ponadto Robertson i wsp. odnotowali kilka wspólnych cech klinicznych dla OPD I, DCP oraz MNS⁽⁷⁾. Glass i Rosenbaum opisali objawy chorobowe charakterystyczne dla DCP u kobiety i jej dwóch synów, z których jeden zmarł w okresie noworodkowym z powodu wrodzonej wady serca (pojedyncza zastawka przedsiomkowo-komorowa, zwężenie zastawki płucnej, zarosnięcie zastawki trójdzielnej)⁽¹⁷⁾.

U pacjentów z DGC wskazana jest szeroka i stała opieka wielospecjalistyczna, szczególnie ortopedyczna (nasilająca się skolioza), reumatologiczna i fizjoterapeutyczna (przykurcze i bóle stawów) oraz audiologiczna (nasilający się niedosłuch) i ortodontyczna (hipodoncja, wypadanie zębów). Wzmoczoną czujność trzeba zachować przy znieczulaniu pacjenta do ewentualnych zabiegów operacyjnych, ze względu na problemy z intubacją dotchawiczą w wyniku zwężenia podgłośniowego. Należy także pamiętać, że problemy urologiczne u pacjentów z dysplazją Gorlina i Cohena mogą wynikać z uropatii zaporowej i prowadzić do znacznego wodonercza. Ważna jest również opieka psychologiczna u pacjentów z DGC, między innymi z uwagi na liczne hospitalizacje oraz mnogość różnorodnych objawów.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- Gorlin R.J., Cohen M.M. Jr: Frontometaphyseal dysplasia. A new syndrome. *Am. J. Dis. Child.* 1969; 118: 487–494.
- Danks D.M., Mayne V: Frontometaphyseal dysplasia: a progressive disease of bone and connective tissue. *Birth Defects Orig. Artic. Ser.* 1974; 10: 57–60.
- Abuelo D.N., Ehrlich O., Schwartz A., Feingold M.: Picture of the month: frontometaphyseal dysplasia. *Am. J. Dis. Child.* 1983; 137: 1017–1018.
- Gorlin R.J., Winter R.B.: Frontometaphyseal dysplasia – evidence for X-linked inheritance. *Am. J. Med. Genet.* 1980; 5: 81–84.
- Robertson S.P.: Filamin A: phenotypic diversity. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2005; 15: 301–307.
- Robertson S.P., Twigg S.R., Sutherland-Smith A.J. i wsp.: Localized mutations in the gene encoding the cytoskeletal protein filamin A cause diverse malformations in humans. *Nat. Genet.* 2003; 33: 487–491.
- Robertson S.P., Jenkins Z.A., Morgan T. i wsp.: Frontometaphyseal dysplasia: mutations in *FLNA* and phenotypic diversity. *Am. J. Med. Genet.* 2006; 140A: 1726–1736.
- Clark A.R., Sawyer G.M., Robertson S.P. i wsp.: Skeletal dysplasias due to filamin A mutations result from a gain-of-function mechanism distinct from allelic neurological disorders. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18: 4791–4800.
- Zenker M., Nährlich L., Sticht H. i wsp.: Genotype-epigenotype-phenotype correlations in females with frontometaphyseal dysplasia. *Am. J. Med. Genet.* 2006; 140A: 1069–1073.
- Morava E., Illés T., Weisenbach J. i wsp.: Clinical and genetic heterogeneity in frontometaphyseal dysplasia: severe progressive scoliosis in two families. *Am. J. Med. Genet.* 2003; 116A: 272–277.
- Robertson S.P.: Otopalatodigital syndrome spectrum disorders: otopalatodigital syndrome types 1 and 2, frontometaphyseal dysplasia and Melnick-Needles syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* 2007; 15: 3–9.
- Stefanova M., Meinecke P., Gal A., Bolz H.: A novel 9 bp deletion in the filamin A gene causes an otopalatodigital-spectrum disorder with a variable, intermediate phenotype. *Am. J. Med. Genet.* 2005; 132A: 386–390.
- Superti-Furga A., Gimelli F.: Fronto-metaphyseal dysplasia and the oto-palato-digital syndrome. *Dysmorph. Clin. Genet.* 1987; 1: 2–5.
- Zenker M., Rauch A., Winterpacht A. i wsp.: A dual phenotype of periventricular nodular heterotopia and frontometaphyseal dysplasia in one patient caused by a single *FLNA* mutation leading to two functionally different aberrant transcripts. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 74: 731–737.
- De Haas W.H., de Boer W., Griffioen F.: Metaphyseal dysostosis. A late follow-up of the first reported case. *J. Bone Joint Surg. (Br.)* 1969; 51: 290–299.
- Fitzsimmons J.S., Fitzsimmons E.M., Barrow M., Gilbert G.B.: Fronto-metaphyseal dysplasia. Further delineation of the clinical syndrome. *Clin. Genet.* 1982; 22: 195–205.
- Glass R.B., Rosenbaum K.N.: Frontometaphyseal dysplasia: neonatal radiographic diagnosis. *Am. J. Med. Genet.* 1995; 57: 1–5.
- Nishimura G., Takano H., Aihara T. i wsp.: Radiological changes of frontometaphyseal dysplasia in the neonate. *Pediatr. Radiol.* 1995; 25: S143–S146.
- Takahashi K., Kuwahara T., Tanigawara S. i wsp.: Frontometaphyseal dysplasia: patient with ruptured aneurysm of the aortic sinus of Valsalva and cerebral aneurysms. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 108: 249–251.
- Franceschini P., Guala A., Licata D. i wsp.: Esophageal atresia with distal tracheoesophageal fistula in a patient with frontometaphyseal dysplasia. *Am. J. Med. Genet.* 1997; 73: 10–14.
- Kanemura T., Orii T., Ohtani M.: Frontometaphyseal dysplasia with congenital urinary tract malformations. *Clin. Genet.* 1979; 16: 399–404.
- Park J.M., Contreras E.A., Garcia R.R.: Mitral valve prolapse in a patient with frontometaphyseal dysplasia. *Clin. Pediatr.* 1986; 25: 469–471.
- Stern S.D., Arenberg I.K., O'Neal R.M. i wsp.: The ocular and cosmetic problems in frontometaphyseal dysplasia. *J. Pediatr. Ophthalm.* 1972; 9: 151–161.
- Leggett J.M.: Laryngo-tracheal stenosis in frontometaphyseal dysplasia. *J. Laryngol. Otol.* 1988; 102: 74–78.