

KAZUISTIKA

Syndrom Schaafa–Yangové – vzácná příčina hypopituitarismu a centrálního diabetes insipidus

Schaaf–Yang syndrome – a rare cause of hypopituitarism and central diabetes insipidus

Renata Pomahačová¹, Petra Paterová¹, Eva Nykodýmová¹, Petr Polák¹, Josef Sýkora¹, Ivan Šubrt², Radka Jaklová²

¹Dětská klinika, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Plzni, Univerzita Karlova, Plzeň

²Ústav lékařské genetiky, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice v Plzni, Univerzita Karlova, Plzeň

SOUHRN

Pomahačová R, Paterová P, Nykodýmová E, Polák P, Sýkora J, Šubrt I, Jaklová R. Syndrom Schaafa–Yangové – vzácná příčina hypopituitarismu a centrálního diabetes insipidus

Syndrom Schaafa–Yangové (SYS) je vzácné autozomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené patogenními sekvenčními variantami genu *MAGEL2*. Gen je podřízen genomovému imprintingu s expresí pouze mutované paternální alely genu *MAGEL2*. SYS má mnoho klinických rysů společných s geneticky příbuzným syndromem Pradera–Williho (PWS), což souvisí s lokalizací genu v oblasti jako PWS na 15. chromozomu. SYS je charakterizován variabilním fenotypem s faciální dysmorfii, kloubními kontrakturami, svalovou hypotonií, respiračními potížemi, očními vadami, psychomotorickou retardací (PMR), endokrinními poruchami, neprosíváním v novorozeneckém/kojeneckém věku a naopak obezitou v pozdějším věku. U PWS jsou dominujícími symptomy obezita a hyperfagie, naopak u SYS porucha autistického spektra a kloubní kontraktury. Společnými symptomy u PWS a SYS jsou svalová hypotonie, porucha příjmu stravy po narození, PMR a hypogonadismus u mužského pohlaví s klinickými známkami hypogonitalismu po narození. Popisujeme vlastní zkušenosti a nejnovější poznatky o SYS se zaměřením na možné endokrinní poruchy a efekt léčby růstovým hormonem u těchto pacientů.

Klíčová slova: syndrom Schaafa–Yangové, syndrom Pradera–Williho, gen *MAGEL2*, kloubní kontraktury, hypopituitarismus, centrální diabetes insipidus, růstový hormon

SUMMARY

Pomahačová R, Paterová P, Nykodýmová E, Polák P, Sýkora J, Šubrt I, Jaklová R. Schaaf–Yang syndrome – a rare cause of hypopituitarism and central diabetes insipidus

Schaaf–Yang syndrome (SYS) is a rare autosomal dominantly inherited disorder caused by pathogenic sequence variants of the *MAGEL2* gene. The gene is subject to genomic imprinting with expression of only the mutated paternal allele of the *MAGEL2* gene. SYS shares many clinical features with the genetically related Prader–Willi syndrome (PWS), which is related to the localization of the gene in the PWS-like region on chromosome 15. SYS is characterized by a variable phenotype with facial dysmorphism, joint contractures, muscle hypotonia, respiratory problems, eye defects, psychomotor retardation (PMR), endocrine disorders, failure to thrive in the neonatal/infantile period and, conversely, obesity in later life. In PWS, the dominant symptoms are obesity and hyperphagia, while in SYS, autism spectrum disorder and joint contractures are the opposite. Common symptoms in PWS and SYS are muscle hypotonia, feeding disorder after birth, PMR and male hypogonadism with clinical signs of hypogonitalism after birth. We describe our own experience and the latest findings on SYS with a focus on possible endocrine disorders and the effect of growth hormone treatment in these patients.

Key words: Schaaf–Yang syndrome, Prader–Willi syndrome, *MAGEL2* gene, joint contractures, hypopituitarism, central diabetes insipidus, growth hormone

Korespondující autorka:

doc. MUDr. Renata Pomahačová, Ph.D.
Dětská klinika FN a LF UK Plzeň
Alej Svobody 80
323 00 Plzeň
pomahacova@fnplzen.cz

ÚVOD

Syndrom Schaafa–Yangové (SYS), poprvé popsáný Schaafem v roce 2013, je vzácné autozomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené heterozygotními patogenními sekvenčními variantami genu *MAGEL2*.⁽¹⁾ *MAGEL2* gen je lokalizován na dlouhém raménku 15. chromozomu (oblast 15q11.2) jako syndrom Pradera–Williho (PWS) a stejně jako PWS je podřízen genomovému imprintingu. Exprimována je pouze paternální alela genu *MAGEL2*, zatímco maternální alela je inaktivována. Patogenní varianta genu se exprimuje do fenotypu, pokud byla předána od otce. Produktem genu je *MAGEL2* protein, který se exprimuje v CNS, zejména v hypotalamu. SYS je multisystémové onemocnění charakterizované vysoce variabilním fenotypem s faciální dysmorfii, kloubními kontrakturami, svalovou hypotonií, respiračními potížemi, očními vadami, psychomotorickou retardací (PMR), poruchou autistického spektra, malým vzrůstem, endokrinními poruchami (hypopituitarismus, centrální diabetes insipidus, hyperinzulinismus), poruchou termoregulace, neprospíváním při poruše příjmu stravy v novorozeneckém/kojeneckém věku a později naopak hyperfagií s rozvojem obezity v souvislosti s hypotalamickou dysfunkcí. Jedinci jsou v riziku vývoje skoliózy páteře. Některé příznaky se překrývají se symptomy u PWS, což souvisí s jejich spřízněnou genetickou etiologií.^(2,3) Dosud bylo identifikováno více než 250 jedinců se SYS.^(2,4)

Předkládáme vlastní zkušenosti s pacientem se syndromem SYS. Na podkladě literárních zdrojů prezentujeme četnost výskytu jednotlivých symptomů včetně endokrinních poruch a efekt léčby růstovým hormonem (RH) u SYS. Upozorňujeme na možný překryv symptomů u PWS a SYS.

KAZUISTIKA

Nyní 5letá dívka se narodila nepřibuzným rodičům po spontánním, nekomplikovaném porodu z 1. fyziologické gravidity ve 40. týdnu gestace, s porodní hmotností 3270 g, délkou 50 cm a s fyziologickou poporodní adaptací.

Po porodu u dítěte dominoval nápadný hypertonus s flekčním držením všech končetin s omezenou kloubní hybností, s ulnární deviací prstů rukou a faciální stigmatizace s širokým kořenem nosu, makrostomií, mikrogenií, gotickým patrem, hyperplazií gingiv a nízko nasedajícími, malrotovanými ušními boltci (obr. 1 a 2). Pracovní diagnózou byla suspektní kongenitální artrogrypóza (arthrogryposis multiplex congenita), tzn. syndrom mnohočetných kloubních kontraktur.

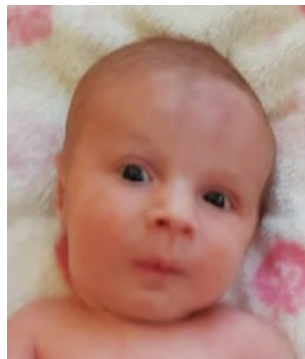
V průběhu novorozeneckého období došlo ke změně neurologického nálezu z hypertonického do hypotonického syndromu s poruchou příjmu stravy a nutností sondování dítěte (obr. 3). Ventilace bylo dítě trvale stabilní.

Současně se v časném novorozeneckém věku rozvinuly klinické a laboratorní známky diabetes insipidus (DI) s polyurií > 4 ml/kg/h, laboratorně s opakovaně zachycenou hypernatremií (153–149–152 mmol/l), hyperosmolalitou séra (302–303–301 mmol/kg) a nízkou osmolalitou moče (189–142–107 mmol/kg). Pozitivní odezva na podávaný desmopresin s normalizací diurézy a parametrů vnitřního

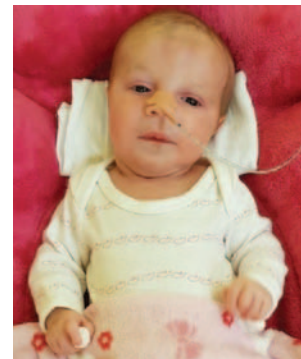


Obr. 1: Novorozenec s kloubními kontrakturami (foto archiv autorů)

prostředí potvrdila centrální etiologii DI. Funkce tyreoidální a adrenální osy byla fyziologická, tzn. bez přítomné centrální hypotyreózy a hypokortikalismu. Hypoglykemie u dítěte zachyceny nebyly. Magnetická rezonance (MR) mozku a hypofýzy verifikovala zesílení kranální části stopky hypofýzy, jiné patologické změny nebyly zjištěny.



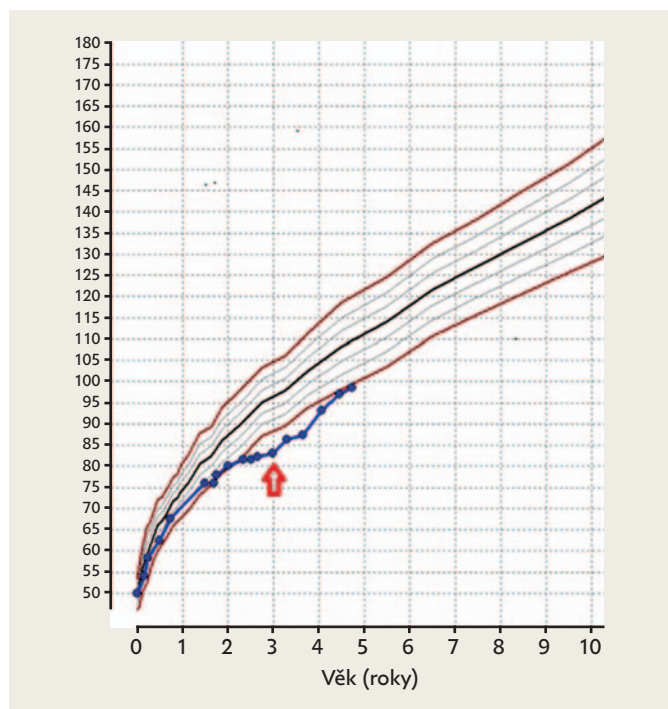
Obr. 2: Faciální stigmatizace s širokým kořenem nosu, makrostomií, mikrogenií, nízko nasedajícími a malrotovanými ušními boltci (foto archiv autorů)



Obr. 3: Svalová hypotonie s poruchou příjmu stravy s nutností sondování dítěte (foto archiv autorů)



Obr. 4: **Batoletcí období s vývojem obezity při hyperfagii** (foto archiv autorů)



Obr. 5: **Progresivní zpomalování růstu po 2. roce života; léčba růstovým hormonem od 3 let s růstovou akcelerací** (archiv autorů)

V průběhu kojeneckého a batoletcího období se perorální příjem stravy normalizoval, dominovala PMR a svalová hypotonie. Od 2. roku života se naopak rozvinula hyperfagie se stoupajícím indexem tělesné hmotnosti (BMI) do pásma obezity nad 97. percentil (obr. 4) a současně došlo k progresivnímu zpomalování růstu s poklesem pod 3. percentil (obr. 5). Farmakologická stimulace sekrece růstového hormonu (pyridostigmin-clonidinový test), ve shodě s nízkou hladinou inzulinu podobného růstového faktoru I (IGF-I) 29 $\mu\text{g/l}$, potvrdila těžký deficit RH. Při testu došlo k maximálnímu vzestupu nad 20 mIU/l. Výška 84 cm na začátku léčby RH ve 3 letech věku odpovídala výšce SDS (–3,3) a BMI 20,3 kg/m^2 pásma obezity. Graf na obr. 5 ukazuje efekt léčby RH na růst s příznivou růstovou akcelerací. Současně jsme u dítěte pozorovali pozitivní anabolický efekt růstového hormonu na svalovou hmotu a svalovou sílu se zlepšením motorického vývoje.

Genetické vyšetření potvrdilo patogenní variantu c.2068_2069delinsA, p.(Pro690LeufsTer12) v genu *MAGEL2* v heterozygotním stavu, která je příčinou syndromu Schaa-fa–Yangové. Rodiče nejsou nositeli této varianty. U dítěte se jedná o mutaci *de novo*.

V 5 letech věku má dítě středně těžkou mentální retardaci a hyperfagii s progredující obezitou. Při léčbě růstovým hormonem došlo ke zlepšení výšky SDS z –3,3 na –2,3 v 5 letech věku, BMI naopak stoupl (22 kg/m^2 v 5 letech věku). Kloubní kontraktury se při intenzivní rehabilitaci zlepšují. DI je kompenzován na minimálních dávkách desmopresinu. K rozvoji dalších hypofyzárních hormonálních deficitů

nedochází. Ve 4 letech věku dítě podstoupilo operaci strabismu. Preventivně je sledován vývoj skoliózy páteře.

DISKUSE

SYS je závažná neurovývojová porucha s vysokou prevalencí poruch autistického spektra (PAS), kloubními kontrakturami a hypotalamickou dysfunkcí. Gen *MAGEL2* vykonává v lidském těle pleiotropní funkce, zejména díky své roli právě v hypotalamu. Přibližně 50 % pacientů zdědí genovou variantu od klinicky nepostiženého otce, který nese variantu na své mateřské alele. V ostatních případech se jedná o genovou variantu *de novo*.^(2,4)

Fenotypy u SYS jsou velmi variabilní, a to i u pacientů se stejným genotypem. Korelace genotyp–fenotyp však existují. Varianta c.1996delC způsobuje těžkou arthrogryposis multiplex congenita a vede k úmrtí plodu nebo k úmrtí krátce po narození. Nejčastější patogenní varianta SYS, c.1996dupC, vede přibližně ve 24 % k úmrtí v kojeneckém věku na respirační selhání. Tito pacienti mají současně těžší mentální postižení a vyšší prevalenci muskuloskeletálních potíží.⁽⁴⁾

V prenatálním období patří mezi hlavní nálezy polyhydramnion a snížené pohyby plodu.^(4–6) Novorozenci a kojenci se projevují generalizovanou svalovou hypotonií (100 %), respiračními potížemi souvisejícími se svalovou hypotonií (75–85 %) a s epizodami spánkové apnoe (70–80 %), potížemi s krmením (95–100 %) s neprospíváním, a především kloubními kontrakturami s výskytem ve více než 85 %. Kloubní kontraktury jsou důsledkem sníženého nebo

chybějícího pohybu plodu a jsou nejčasnějším charakteristickým rysem SYS. PM retardace je přítomna u dětí ve 100 %, PAS a oční vady (strabismus, nystagmus, myopie) v 75–85 %. Riziko vývoje skoliózy páteře vyžadující dispenzarizaci je u těchto dětí 50–60 %.^(4,7,8) Hypotalamická dysfunkce se u SYS projevuje hyperfagií s vývojem obezity ve 30–40 %, hypofyzárními hormonálními deficity, teplotní nestabilitou a narušenými cirkadiánními rytmy (např. narušený spánkový cyklus). Hypopituitarismus s převahou deficitu RH je udáván v 50–55 %, centrální hypogonadismus u mužského pohlaví v 55–65 %, u ženského pohlaví v 15–25 % a centrální DI ve 29 %. Vedle nejčastěji popsaného deficitu RH mohou mít pacienti centrální hypotyreózu a centrální hypokortikalismus.^(2–4,7,9) Vzácně byl u SYS popsán hyperinzulinismus s projevy hypoglykemie v novorozeneckém a kojeneckém věku. SYS tedy patří mezi syndromy, které se mohou pojit s kongenitálním hyperinzulinismem.⁽³⁾

SYS má mnoho klinických rysů společných s geneticky příbuzným PWS, což souvisí s lokalizací genu ve stejné oblasti jako PWS. U PWS jsou dominujícími symptomy obezita a hyperfagie, naopak u SYS porucha autistického spektra a kloubní kontraktury. Společnými symptomy syndromů jsou svalová hypotonie, porucha příjmu stravy po narození, PMR a hypogonadismus, který se u mužského pohlaví po narození projeví klinickými známkami hypogonadismu.^(2,4)

Genetické vyšetření u naší pacientky potvrdilo mutaci *de novo* v genu *MAGEL2*. Ve shodě s literárními údaji byly kloubní kontraktury po narození prvním příznakem SYS. Svalová hypotonie u ní nevedla k respiračním potížím, ale způsobila poruchu příjmu stravy s nutností sondování dítěte. Hypotalamická dysfunkce se projevila hyperfagií od batolecího věku s vývojem obezity, rozvojem CDI v novorozeneckém věku a hypopituitarismem s potvrzeným izolovaným těžkým deficitem RH na podkladě progresivního zpomalování růstu.

Retrospektivní analýza dětí se SYS léčených a neléčených růstovým hormonem, publikovaná v roce 2021, ukázala

signifikantní zlepšení z-skóre výšky léčené skupiny z $-2,6$ na $-1,7$ po 6 měsících léčby. Současně byl potvrzen pozitivní vliv léčby RH na tělesné složení s poklesem BMI, se zvýšením svalové síly, se zlepšením motorického vývoje a kognitivních funkcí. Závěr studie doporučil u pacientů se SYS, stejně jako u PWS, časné zahájení léčby RH.⁽¹⁰⁾ Stejně pozitivní výsledky dětí se SYS léčených RH po dobu 4 let přinesla studie publikovaná v roce 2024.⁽⁸⁾

Léčba růstovým hormonem u naší pacientky vedla k růstové akceleraci a současně, vlivem anabolického účinku RH, ke zvýšení svalové hmoty, svalové síly a ke zlepšení především motorického vývoje.

ZÁVĚR

Předložili jsme vlastní zkušenosti s pacientkou se vzácným syndromem SYS, geneticky příbuzným s PWS, s patogenetickou variantou c.2068_2069delinsA v genu *MAGEL2*, která v době diagnózy v roce 2020 nebyla dosud popsána. Potvrdili jsme, že nejčasnějšími symptomy SYS v novorozeneckém věku jsou, vedle faciální stigmatizace, především kloubní kontraktury a svalová hypotonie s poruchou příjmu stravy. V souvislosti s hypotalamickou dysfunkcí u SYS, stejně jako u PWS, je třeba zvažovat možné hormonální hypofyzární deficity. V případě naší pacientky byla potvrzena diagnóza CDI a izolovaný těžký deficit RH. K vývoji hyperfagie s obezitou, což jsou dominující symptomy PWS, došlo v batolecím věku. V tomto kontextu jsme upozornili na možný překryv symptomů u PWS a SYS. Vzácně popsané hypoglykemie u SYS v souvislosti s kongenitálním hyperinzulinismem, deficitem RH nebo hypokortikalismem jsme nezachytili, ale s ohledem na jejich potenciální závažnost je třeba na tuto možnou koincidenci myslet. Ve shodě s literárními údaji jsme potvrdili, stejně jako u PWS, jak pozitivní efekt léčby RH na růst, tak pozitivní anabolický efekt na svalovou hmotu a svalovou sílu se zlepšením PM vývoje. |

LITERATURA

1. Schaaf CP, Gonzalez-Garay ML, Xia F, et al. Truncating mutations of *MAGEL2* cause Prader-Willi phenotypes and autism. *Nat Genet* 2013; 45(11): 1405–8.
2. Schaaf CP, Marbach F, Adam MP, et al. Schaaf-Yang syndrome. In: *GeneReviews* 2021.
3. Halloun R, Habib C, Ekhilevitch N, et al. Expanding the spectrum of endocrinopathies identified in Schaaf-Yang syndrome - a case report and review of the literature. *Eur J Med Genet* 2021; 64(8): 104252.
4. Schubert T, Schaaf CP. *MAGEL2* (patho-)physiology and Schaaf-Yang syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2025; 67(1): 35–48.
5. Nunes S, Xavier M, Lourenco C, et al. Schaaf-Yang syndrome: a real challenge for prenatal diagnosis. *Cureus* 2021; 13(12): e20414.
6. Xu N, Shi W, Cao X, et al. Preimplantation genetic testing (PGT) and prenatal diagnosis of Schaaf-Yang syndrome: a report of three families and

a research on genotype-phenotype correlations. *J Clin Med Res* 2023; 12: 1688.

7. McCarthy J, Lupo PJ, Kovar E, et al. Schaaf-Yang syndrome overview: report of 78 individuals. *Am J Med Genet A* 2018; 176(12): 2564–2574.
8. Juriaans AF, Kerkhof GF, Garrelfs M, et al. Schaaf-Yang syndrome: clinical phenotype and effects of 4 years of growth hormone treatment. *Horm Res Paediatr* 2024; 97(2):148–156.
9. Castilla-Vallmanya L, Centeno-Pla M, Serrano M, et al. Advancing in Schaaf-Yang syndrome pathophysiology: from bedside to subcellular analyses of truncated *MAGEL2*. *J Med Genet* 2023; 60(4): 406–415.
10. Hebach NR, Caro P, Martin-Giacalone BA, et al. A retrospective analysis of growth hormone therapy in children with Schaaf-Yang syndrome. *Clin Genet* 2021; 100(3): 298–307.