

KAZUISTIKA

Eliška jako by mamince z oka vypadla – aneb dlouhá cesta k diagnóze.

Syndrom Imagawaové–Matsumota (IMMAS)

Eliška is the spitting image of her mother – or the long road to diagnosis. Imagawa-Matsumoto Syndrome (IMMAS)

Ivana Röschlová¹, Marie Holbová²

¹Dětská endokrinologická ambulance, Frýdek-Místek

²Ambulance lékařské genetiky, Frýdek-Místek

SOUHRN

Röschlová I, Holbová M. Eliška jako by mamince z oka vypadla – aneb dlouhá cesta k diagnóze. Syndrom Imagawaové–Matsumota (IMMAS)

Autorky předkládají kazuistiku matky a dcery s nápadně podobným fenotypem, zahrnujícím celkový nadměrný vzrůst, muskuloskeletální abnormality, mnohočetné dysmorfické rysy, recidivující infekce dýchacích cest, řadu neurovývojových a psychosociálních obtíží, vrozené vady srdce a urogenitálního traktu. Po opakovaných genetických vyšetřeních byla po mnoha letech u obou patientek metodou celoexomového sekvenování identifikována totožná varianta c.370A>T v genu *SUZ12*. Tento gen kóduje podjednotku polycomb represivního komplexu 2 (PRC2), který hraje klíčovou roli v regulaci genové exprese během vývoje.

Varianty *SUZ12* jsou asociovány se syndromem Imagawaové–Matsumota, což je vzácné onemocnění s udávanou incidencí přibližně 1 : 1 000 000. Kazuistika ilustruje význam současných genetických metod při diagnostice vzácných onemocnění.

Klíčová slova: nadměrný vzrůst, dysmorfické rysy, kongenitální abnormality, *SUZ12*, syndrom Imagawaové–Matsumota, celoexomové sekvenování

SUMMARY

Röschlová I, Holbová M. Eliška is the spitting image of her mother – or the long road to diagnosis. Imagawa-Matsumoto Syndrome (IMMAS)

The authors present case report of a mother and a daughter with a highly similar phenotype of generalized overgrowth, musculoskeletal abnormalities, multiple dysmorphic features, recurrent respiratory tract infections, a range of neurodevelopmental and psychosocial difficulties, congenital heart defects and urogenital tract malformations. Following multiple genetic testing, whole-exome sequencing identified the same variant, c.370A>T, in the *SUZ12* gene in both patients. This gene encodes a subunit of the polycomb repressive complex 2 (PRC2) which plays a crucial role in the regulation of gene expression during development.

Variants of *SUZ12* are associated with Imagawa-Matsumoto syndrome, a rare genetic condition with an estimated incidence of approximately 1 in 1,000,000. This case highlights the importance of novel genetic methods in diagnostic process of rare diseases.

Key words: overgrowth, dysmorphic features, congenital anomalies, *SUZ12*, Imagawa-Matsumoto syndrome, whole-exome sequencing

Korespondující autorka:

MUDr. Ivana Röschlová
Stará cesta 83
738 01 Frýdek-Místek
roschlova@ordfm.cz

ÚVOD

Děti s poruchami růstu patří k častým pacientům dětských endokrinologických ambulancí. Rychlý rozvoj a dostupnost molekulárně genetických vyšetřovacích metod umožnily v posledních letech zásadní pokrok v diagnostice těchto onemocnění a přinesly hlubší porozumění jejich patogenezi.

Tato kazuistika je zajímavá nejen jako prezentace vzácné diagnózy, ale také jako ilustrace dynamického vývoje genetické diagnostiky v posledních desetiletích. Ačkoli bylo u obou pacientek od počátku velmi pravděpodobné, že se jedná o geneticky podmíněné onemocnění, zůstávala diagnóza dlouho nejasná. Pohled zpět na sérii genetických nálezů z let 2000–2024 a pátrání po možné genetické příčině dnes působí téměř jako lekce z historie genetiky, ale je zároveň dokladem rychlého rozvoje moderní medicíny.

KAZUISTIKA

Eliška, narozená v roce 2007, byla odeslána v roce 2014 k endokrinologickému vyšetření pro nadměrný růst. Již při první návštěvě působila nápadně svým vzhledem. Je velmi podobná své matce, se kterou mají i shodné zdravotní problémy.

Matka (183 cm/68 kg) měla od dětství zdravotní obtíže vyžadující multioborové sledování. V raném dětství byla diagnostikována hypotonie, lehká mozková dysfunkce, neobratná motorika. Má mnohočetné muskuloskeletální abnormality (kyfaskoliózu, pectus excavatum, pedes plani, genua valga), celoživotně potřebuje ortopedickou a rehabilitační péči.

Od 6. týdne života trpěla častými respiračními infekcemi. V dospělosti byla zjištěna vrozená srdeční vada (defekt síňového septa, uzavřen okluderem ve 22 letech) a vrozená vada dělohy (uterus duplex). Byla třikrát gravidní, jednou spontánně potratila, Eliška se narodila z její druhé gravidity. Psychosociálně je pacientka křehčí a trpí psychologickými potížemi.

Významná je i onkologická zátěž – onemocněla karcinomem prsu ve 39 letech, její matka ve 45 letech, sestra ve 28 letech (zemřela na toto onemocnění ve 36 letech). Sestra matky zemřela ve věku 57 let na mnohočetný myelom. Genetická predispozice k nádorovým onemocněním nebyla prokázána, molekulárně genetické vyšetření zaměřené na analýzu panelu genů spojených s hereditárními nádorovými onemocněními u matky neprokázalo patogenní variantu v žádném z vyšetřovaných genů panelu.

Eliška se narodila z druhé gravidity ve 36. gestačním týdnu, s porodní hmotností 2500 g a délkou 49 cm. Od dětství byla sledována v řadě odborných ambulancí (neurologie, rehabilitace, kardiologie, ortopedie, oftalmologie, alergologie-imunologie, psychologie, psychiatrie, logopedie, pedagogicko-psychologická poradna, speciální pedagogické centrum, endokrinologie). Mezi nejvýznamnější nálezy patřily afektivně-respirační záchvaty, lehká spasticita dolních končetin v rámci dětské mozkové obrny, porucha koordinace chůze, porucha pozornosti (ADD), dysgrafie, snížená sociální adaptabilita, sklon k neurotické reaktivitě. Tyto obtíže vyžadovaly individuální přístup při školní výuce a úlevy v tělesné výchově. Ortopedické problémy (kyfaskolióza,

pedes plani, genua valga, zkrácení levé dolní končetiny) byly řešeny opakovanou rehabilitací a korekcí. Od útlého věku trpěla opakovanými respiračními infekcemi, později byl stav hodnocen jako astma. Byla sledována pro defekt síňového septa, který se uzavřel spontánně. Magnetická rezonance CNS neprokázala u Elišky závažnější strukturální změny, pouze drobný lipom chorioidálního plexu. Menstruuje od 12 let a 8 měsíců, cykly jsou pravidelné, anomálie urogenitálního traktu zatím nebyla potvrzena ani vyloučena, před 18. rokem věku si matka nepřála gynekologické vyšetření dívky.

Aktuálně je Eliška 18 let. V dětství rostla kolem 97. percentilu, od 15 let má výšku 176 cm, hmotnost 57,5 kg (BMI 18,6 kg/m²). Podobně jako její matka je velmi štíhlá, ale působí mohutným dojmem. Má stejně jako její matka dlouhé horní i dolní končetiny, uvedené muskuloskeletální anomálie, větší ruce a nohy s dlouhými prsty, gotické patro, hrubokovitý nos, výraznější bradu a větší ušní boltce. Typická je neobratnost a specifický styl chůze, která působí neohrabaným dojmem. Od raného věku kvůli svému vzhledu i chování čelila šikaně, měla problémové vztahy s vrstevníky a často byla zdrojem posměchu. Kvůli šikaně měnila základní školu, nezvládla studium střední školy. V současné době navštěvuje soukromou střední školu, kde jsou její vztahy se spolužáky stabilnější.

U obou pacientek byla provedena postupně série vyšetření k vyloučení známých syndromů s přerůstáním, avšak výsledky byly dlouho negativní.

Teprve v roce 2024 byla metodou celoexomového sekvenování (WES) u Elišky i její matky prokázána varianta c.370A>T v genu *SUZ12*.

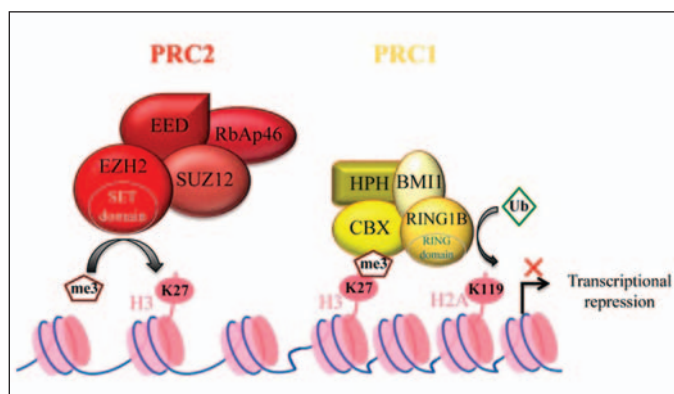
DISKUSE

Varianty genu *SUZ12* jsou spojeny se **syndromem Imaga-waové–Matsumota (IMMAS)** s autozomálně dominantní dědičností a variabilní expresivitou ze skupiny „overgrowth“ syndromů. Byl poprvé popsán v roce 2017 Eri Imagawaovou a Naomichim Matsumotem a jeho incidence je odhadována na 1 : 1 000 000.

Gen *SUZ12* je součástí polycomb represivního komplexu 2 (PRC2), který řídí epigenetickou regulaci genové exprese během vývoje. Hlavní funkcí tohoto komplexu je metylace histonu H3 na pozici K27 (H3K27Me3), což vede k umlčení genů, které nemají být v určité fázi aktivní. *SUZ12* hraje v tomto komplexu zásadní roli – zajišťuje jeho stabilitu i plnou funkci. Pokud *SUZ12* nefunguje správně, je narušena normální regulace růstu a vývoje, což se u pacientů klinicky projevuje kombinací nadměrného růstu, dysmorfických rysů, neurovývojovými a dalšími systémovými obtížemi (obr. 1).

IMMAS se klinicky částečně překrývá s jinými „overgrowth“ syndromy, u kterých je také narušena funkce PRC2, jako je **Weaverův syndrom** (patogenní varianty genu *EZH2*) nebo **Cohenové–Gibsonův syndrom** (patogenní varianty genu *EED*).

Otázka možné souvislosti IMMAS s vyšším rizikem nádorů je zatím nejasná. U tohoto syndromu zatím nebyl zvýšený



Obr. 1: Gen *SUZ12* je součástí komplexu PRC2, který řídí epigenetickou regulaci genové exprese

výskyt malignit popsán, nicméně zkušenosti z příbuzných stavů ukazují, že abnormality složek PRC2 mohou hrát roli v onkogenezi.

Variantu c.370A>T v genu *SUZ12*, zjištěná u Elišky a její matky, nebyla dosud popsána, proto byla klasifikována jako varianta nejasného klinického významu. Přítomnost prakticky všech typických klinických projevů IMMAS u obou pacientek však podporuje kauzalitu. Nález považujeme za potvrzení diagnózy syndromu Imagawaové–Matsumota.

Klinické projevy syndromu Imagawaové–Matsumota jsou značně variabilní, a to i v rámci jedné rodiny. Typicky zahrnují:

- **nadměrný růst prenatálně i postnatálně**, makrocefalii, disproporčně dlouhé končetiny, velké ruce a nohy s širokými prsty, nápadně velké ušní boltce;
- **dysmorfii obličeje** (prominentní čelo, kulatou tvář, širší nosní kořen, hypertelorismus);
- **muskuloskeletální abnormality** (typické jsou kyfoskolióza, plochonoží, hypermobilita kloubů);
- **vývojové opožďení motoriky a řeči**, poruchy učení, nižší intelekt, neuropsychické obtíže;
- **respirační problémy** (recidivující infekce, astma);
- zvýšený výskyt dalších vrozených vad, především **urogenitálního traktu**.

U některých pacientů byly popsány závažnější strukturální abnormality mozku (např. ageneze corpus callosum, polymikrogyrie). Přestože se fenotyp může mezi jedinci lišit, společným rysem zůstává kombinace nadměrného růstu, dysmorfických rysů a vývojových obtíží (obr. 2 a 3).

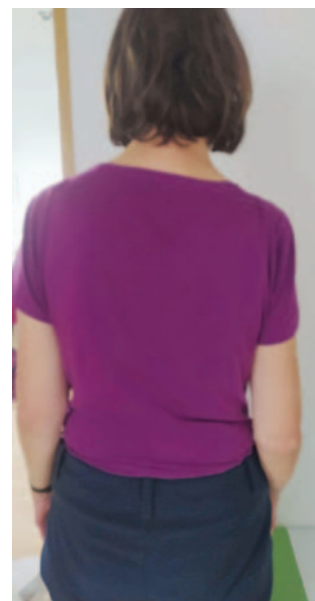
ZÁVĚR

I přes diagnostické zařazení zůstává léčba Elišky a její matky symptomatická a podpůrná, včetně fyzioterapie a psychosociální podpory.

Největší zdravotní riziko pro Elišku v současnosti představuje rodinná zátěž karcinomem prsu. Přestože u matky nebyla v rámci onkologického vyšetřování nalezena žádná



Obr. 2: Fenotyp syndromu Imagawaové–Matsumota



Obr. 3: Fenotyp syndromu Imagawaové–Matsumota

patogenní varianta genů spojených s některým z hereditárních nádorových syndromů, má Eliška dle prediktivních modelů (BOADICEA, Clausovy tabulky) vysoké celoživotní riziko vzniku tohoto onemocnění (cca 30 %). Proto je doporučena časná a pravidelná mamologická a gynekologická péče v půlročních intervalech, se střídáním zobrazovacích metod (UZ prsu, mamografie, MR prsních žláz).

Kazuistika potvrzuje význam moderních genetických metod, zejména celoxomového sekvenování, které umožňují objasnit dříve nejasné případy růstových poruch a dysmorfických syndromů. Spolu s jejich dalším rozvojem a praktickým využitím lze očekávat nárůst počtu nově odhalených případů velmi vzácných onemocnění, včetně IMMAS. Svědčí pro to i fakt, že krátce před odesláním tohoto článku jsme nově diagnostikovali syndrom Imagawaové–Matsumota u další 22leté pacientky s nadměrným vzrůstem a dysmorfickými rysy, jejíž diagnóza byla od dětství vedena jako Sotosův syndrom. Při novém genetickém testování byla u ní nalezena patogenní varianta c.1807T>C, p.Phe603Leu v genu *SUZ12*, svědčící taktéž pro diagnózu IMMAS. |

LITERATURA

1. **Imagawa E, Seyama R, Aoi H, et al.** Imagawa–Matsumoto syndrome: SUZ12-related overgrowth disorder. *Clin Genet* 2023; 103(4): 383–391. doi: 10.1111/cge.14282
2. **Cyrus SS, Cohen ASA, Agbahovbe R, et al.** Rare SUZ12 variants commonly cause an overgrowth phenotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2019; 181(4): 532–547. doi: 10.1002/ajmg.c.31793
3. **Yücel Z, Yüksel EB, Koç A.** Imagawa–Matsumoto syndrome: the first case from Turkey. *Noro Psikiyatr Ars* 2024; 67(3): 289–292. doi: 10.29399/npa.30179
4. **Imagawa E, Matsumoto N.** Overgrowth syndromes associated with mutations in epigenetic regulators: focus on SUZ12. *Mol Genet Genomic Med* 2021; 9(12): e1824.
5. **Tatton-Brown K, Weksberg R.** Molecular mechanisms of human overgrowth syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2013; 163C(2): 71–75. doi: 10.1002/ajmg.c.31364
6. Orphanet. Imagawa–Matsumoto syndrome. Dostupné z: <https://www.orpha.net>
7. NORD – National Organization for Rare Disorders. Imagawa–Matsumoto syndrome. Dostupné z: <https://rarediseases.org>
8. NIH Genetic Testing Registry (GTR). SUZ12 gene testing information. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr>
9. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). SUZ12 gene pathway information. Dostupné z: <https://www.genome.jp/kegg>
10. OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man. SUZ12; 606245. Dostupné z: <https://www.omim.org>
11. **Herviou L, Cavalli G, Cartron G, et al.** EZH2 in normal hematopoiesis and hematological malignancies. *Oncotarget* 2015; 7: 2284–2296. doi: 10.18632/oncotarget.6198.