

«Διερεύνηση χαμηλού αναστήματος σε κορίτσι 10 ετών με σύνδρομο STAT3 Gain of Function»

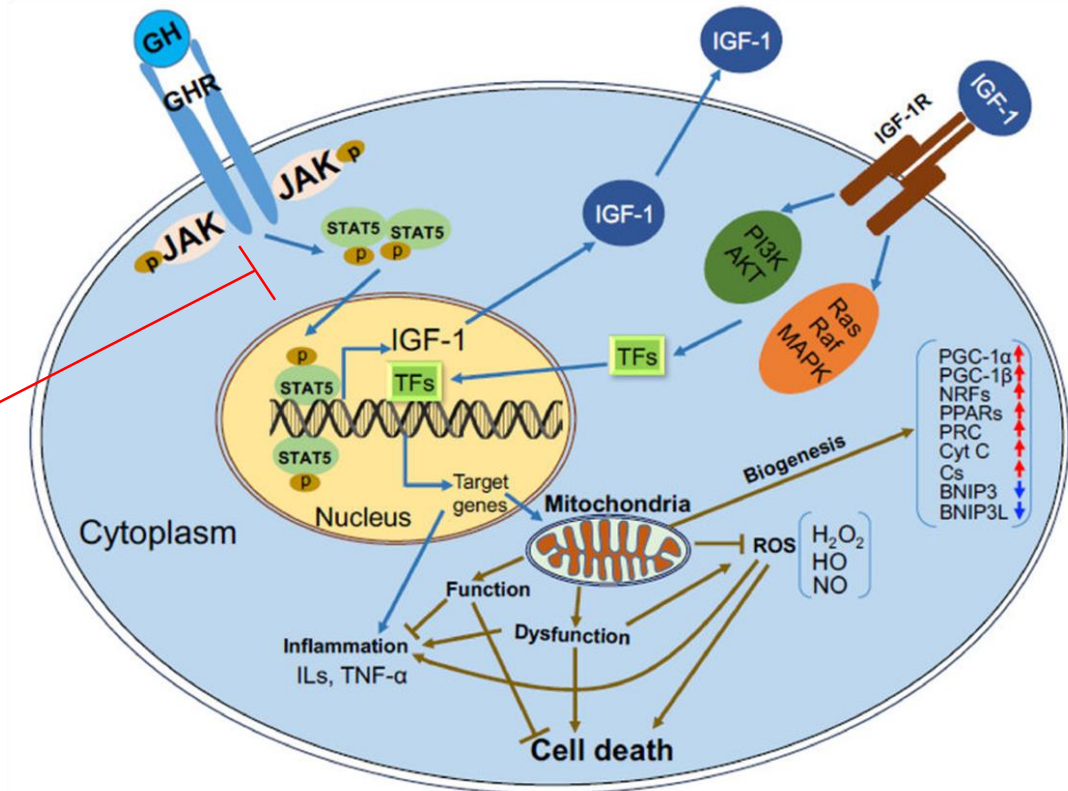
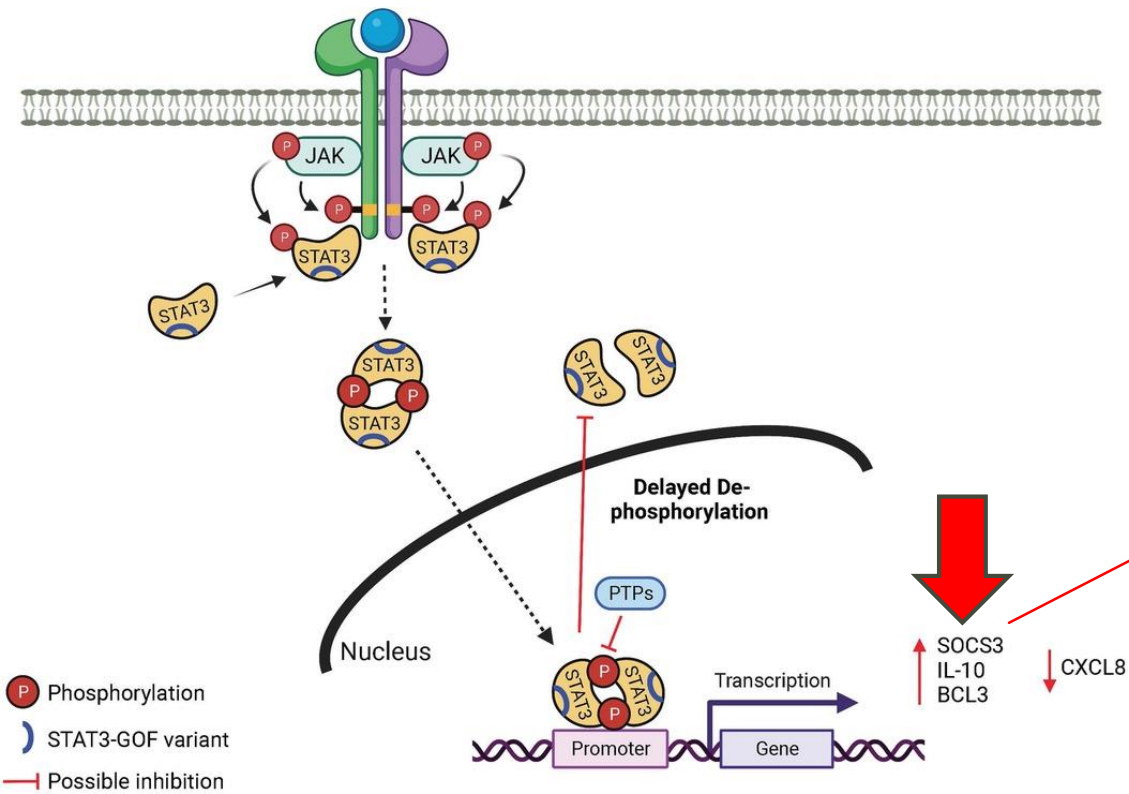
Π. Σμυρνάκη, Λ.Μαυράκη, Π. Ξεκούκη, Κ. Στρατάκης

Παιδοενδοκρινολογικό ιατρείο Π.Σμυρνάκη, Ηράκλειο Κρήτης

Εισαγωγή

- ▶ Το σύνδρομο STAT3 Gain of Function (GOF) είναι σπάνια μονογονιδιακή νόσος με αυτοσωμική επικρατή κληρονομικότητα.
- ▶ Προκαλείται από ενεργοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο STAT3 που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη STAT3, η οποία συμμετέχει στο σύστημα μεταγωγής του σήματος.
- ▶ Έχει πρώιμη έναρξη και πιο συχνές εκδηλώσεις: λεμφοϋπερπλασία, αυτοάνοσες κυτταροπενίες, καθυστέρηση της ανάπτυξης
- ▶ Η θεραπεία περιλαμβάνει: ανοσοκαταστολή, ανοσοθεραπεία, αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
- ▶ Σκοπός της παρουσίασης είναι η περιγραφή ασθενούς με χαμηλό ανάστημα, διαγνωσμένου με το σύνδρομο STAT3 GOF.

- Από τη βιβλιογραφία, βρέθηκε πως στο σύνδρομο STAT3 GOF, η πρωτεΐνη STAT3 υπερλειτουργεί, επάγει την αυξημένη παραγωγή του SOCS3, που μπλοκάρει τον κυρίαρχο μεταβιβαστή του σήματος στο μονοπάτι της GH, τον STAT5b. Έτσι, αναστέλλεται η παραγωγή IGF-1.



Ασθενείς και Μέθοδοι

▶ Κορίτσι 10 ετών προσήλθε στο ιατρείο λόγω χαμηλού αναστήματος.

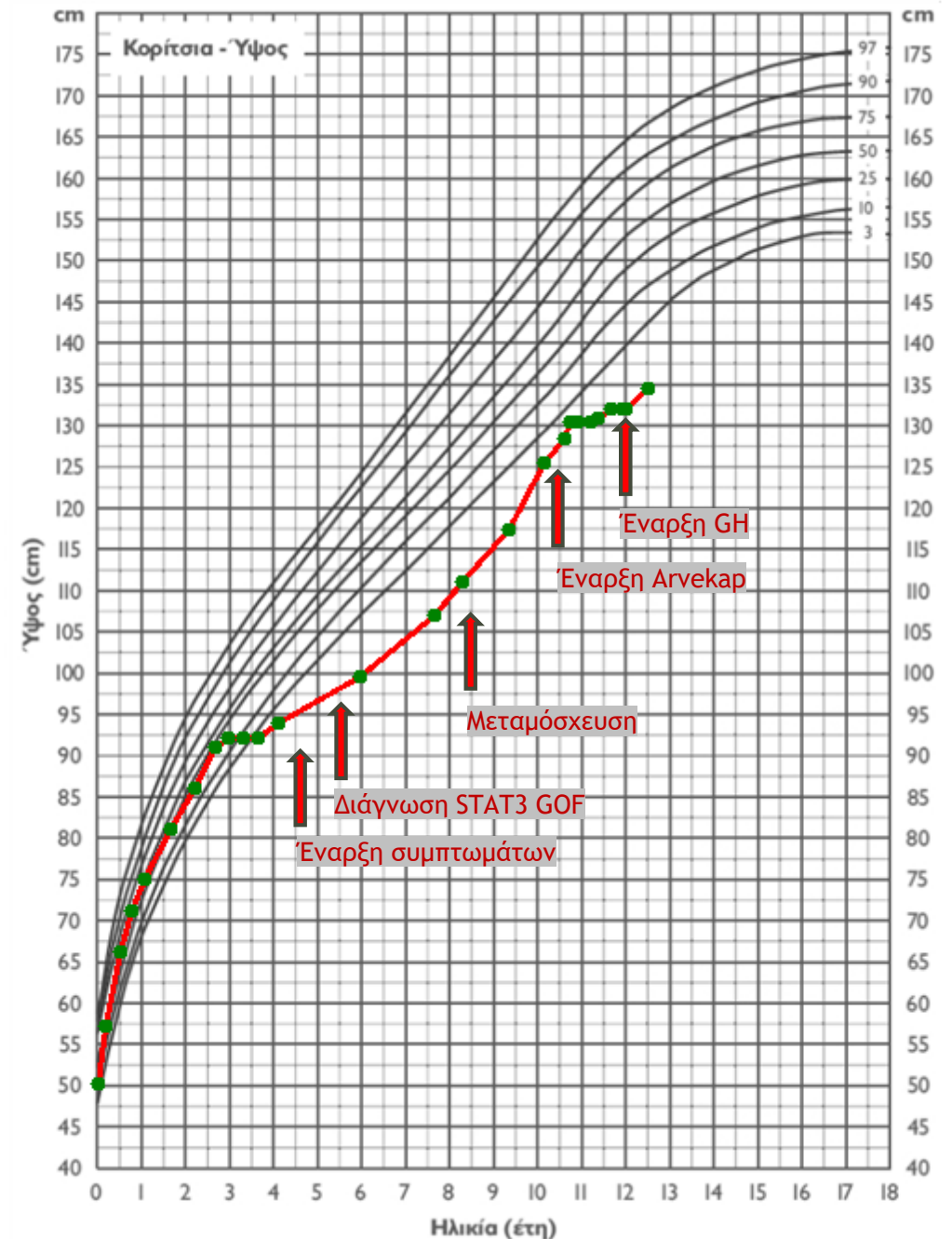
▶ Ατομικό αναμνηστικό:

- ▶ φυσιολογικό βάρος γέννησης
- ▶ από 4,5 ετών πολλαπλές νοσηλείες
- ▶ 5,5 ετών διάγνωση του συνδρόμου STAT3 GOF (de novo μετάλλαξη)
- ▶ 8,5 ετών αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

▶ Αντικειμενική εξέταση, εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος:

- ▶ Ύψος=125,5cm (<3^η ΕΘ), Βάρος=30,8Kg (10^η – 25^η ΕΘ), Στάδιο ενήβωσης II κατά Tanner
- ▶ Ρυθμός αύξησης 2,5cm/έτος πριν τη μεταμόσχευση, όμως μετά βελτίωση 5cm/έτος. Τον τελευταίο χρόνο, διαπιστώθηκε επιτάχυνση, λόγω έναρξης εφηβείας 7,5cm/έτος.
- ▶ FSH=10,69 IU/L, LH=4,85 mIU/ml, E2=39,4 pg/ml, Αυξημένο μέγεθος μήτρας και ωοθηκών, ΟΗ=11 έτη
- ▶ IGF=147 ng/mL (104-431 ng/ml)
- ▶ Δοκιμασία πρόκλησης: αυξημένη απάντηση της GH=39,4 ng/ml

▶ Έναρξη θεραπείας με GnRH ανάλογο, λόγω προβλεπόμενου τελικού αναστήματος (137 cm) κάτω του ύψους-στόχου (154cm).



Ασθενείς και Μέθοδοι

- ▶ Στην πορεία, παρατηρήθηκε στασιμότητα του ύψους και χαμηλές τιμές IGF-1=61,7 ng/ml (192-568 ng/ml).
- ▶ Αρχικά αποδόθηκε στη χορήγηση GnRH αναλόγου, οπότε αποφασίστηκε διακοπή του, αλλά λόγω επανειλημμένων χαμηλών τιμών, διενεργήθησαν εκ νέου δοκιμασίες πρόκλησης που απέκλεισαν την ανεπάρκεια GH.
- ▶ Ακολούθησε IGF-1 generation test, όπου η ασθενής ανταποκρίθηκε (τριπλασιασμός της IGF-1).
- ▶ Ξεκίνησε χορήγηση GH, καθώς, από τη βιβλιογραφία, αναφέρονται περιστατικά ασθενών STAT3 GOF που ωφελήθηκαν.

IGF-1 generation test

Ημέρα	IGF-1 (ng/ml)	IGFBP3 (μg/ml)
1 ^η	56	2,3
2 ^η	102	
3 ^η	126	
4 ^η	159	
5 ^η	154	3,2

Αποτελέσματα-Συμπεράσματα

- ▶ Στο πρώτο 3μηνο θεραπείας, παρατηρήθηκε επιτάχυνση του ρυθμού αύξησης (2,5 cm).
- ▶ Το σύνδρομο STAT3 GOF συνδέεται με χαμηλό ανάστημα. Αυτό οφείλεται σε ανεπάρκεια IGF-1 και στις άλλες κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου που επηρεάζουν τον ρυθμό αύξησης.
- ▶ Από μελέτες, έχει φανεί ότι η χορήγηση αυξητικής ορμόνης βοηθά τους ασθενείς, όμως περαιτέρω έρευνα θα ήταν ωφέλιμο να πραγματοποιηθεί προκειμένου να καθοριστεί η βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση του χαμηλού αναστήματος σε αυτούς.

Βιβλιογραφία

Marianna Gutierrez, et al, Mol Cell Endocrinol. 2018, 15; 473: 166-177

Tiphonie P. Vogel, et al, Frontiers in Pediatrics 2022, 10: 770077

Marianna Gutierrez, Mol Cell Endocrinol. 2020, 110979

Jan M. Wit, et al,, Horm Res Paediatr. 2021;94:81-104

Vivian Hwa, Growth Horm IGF Res. 2016; 28: 16-20

Sher Bahadur Poudel, et al, Cells 2020, 9(6):1384