

Σύνδρομο Wolf–Hirschhorn με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (GHD): μακροχρόνια ανταπόκριση σε θεραπεία με ανθρώπινη ανασυνδυασμένη αυξητική ορμόνη (rhGH)

Σωκράτης Κατσούδας¹, Ευαγγελία Τσιτσεκλή², Ιωάννης Pichlinski¹, Νικολίτσα Τεχλεμετζή¹, Ιουλία Πολυχρόνη², Δέσποινα Κουμπαγιώτη³, Φιλία Δημητριάδη⁴

1. Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας–Πειραιά “Άγιος Παντελεήμων” | 2. Ιδιωτικό Παιδοενδοκρινολογικό Ιατρείο, Νέο Ηράκλειο | 3. Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής | 4. Παιδιατρικό Νοσοκομείο ΜΗΤΕΡΑ, Μαρούσι

WHS

GHD

rhGH



Εισαγωγή

- Το σύνδρομο Wolf–Hirschhorn (WHS) είναι σπάνιο σύνδρομο μικροέλλειψης του βραχέος σκέλους του χρωμοσώματος 4 (4p16.3).
- Το χαμηλό ανάστημα αποτελεί συχνό & χαρακτηριστικό φαινοτυπικό γνώρισμα του συνδρόμου, ενώ η επιβεβαιωμένη GHD είναι ασυνήθης.
- Τα διαθέσιμα δεδομένα για μακροχρόνια θεραπεία με rhGH σε ασθενείς με WHS είναι περιορισμένα.



Σκοπός της παρουσίασης

- Παρουσίαση της ανταπόκρισης μακροχρόνιας θεραπείας rhGH σε αγόρι με γενετικά επιβεβαιωμένο WHS και μερική GHD.
- Ανάδειξη της σημασίας ενδοκρινολογικής διερεύνησης σε ασθενείς με WHS και σοβαρό χαμηλό ανάστημα.

11 έτη

θεραπείας με rhGH

Ύψος SDS: $-4.2 > -1.36$

βελτίωση κατά την παρακολούθηση

162 cm

σχεδόν τελικό ύψος

Η συστηματική ενδοκρινολογική διερεύνηση για GHD θα πρέπει να επιδιώκεται σε ασθενείς με WHS και σοβαρό χαμηλό ανάστημα.

Κλινικό περιστατικό

Ιστορικό – Κλινική εικόνα – Γενετικός έλεγχος

Ατομικό ιστορικό

- Άρρεν παιδί, παραπομπή σε ηλικία 5 ετών λόγω σοβαρού χαμηλού αναστήματος και μειωμένης ταχύτητας αύξησης.
- Γέννηση SGA στις 38 εβδομάδες (ΒΓ 2810 gr ΜΣ 50 cm).
- Δυσκολίες σίτισης λόγω σχιστίας υπερώας· νοσηλεία σε ΜΕΝΝ 15 ημερών· χειρουργική αποκατάσταση στους 11 μήνες.
- Λεβοθυροξίνη για 2 έτη λόγω πρωτοπαθούς υποθυρεοειδισμού.
- Σοβαρή ψυχοκινητική καθυστέρηση, επεισόδια πυρετικών σπασμών και γενικευμένη υποτονία.

Κλινική εξέταση

Ύψος	87 cm (γέννηση) και ταχύτητα αύξησης 3.1 cm/έτος
Δυσμορφία	Μικροκεφαλία, υπερτελορισμός, προέχουσα γέφυρα ρινός, επίκανθος, μικρογναθία, σχιστία υπερώας
Καρδιά	Συστολικό φύσημα II/VI
Ανάπτυξη	Βάρος και ύψος κάτω από την 3η εκατοστιαία θέση
Σκελετός	Δεν παρατηρήθηκε σκολίωση ή άλλα εμφανή σκελετικά ευρήματα

Γενετική επιβεβαίωση

Συμβατικός καρυότυπος:

46,XY χωρίς ορατές ανωμαλίες

Array-CGH:

Ελλειμμα 4.7 Mb στην περιοχή 4p16.3 – p16.2

Συμπέρασμα:

Εύρημα συμβατό με σύνδρομο Wolf–Hirschhorn

SGA**WHS**

φαινοτυπικά χαρακτηριστικά

4.7 Mb deletion (4p16.3 – p16.2)

Μέθοδοι και θεραπευτικό πρωτόκολλο

Ενδοκρινολογική διερεύνηση – Επιβεβαίωση GHD – Παρακολούθηση

1. Ενδοκρινολογική διερεύνηση

- IGF-1: 50.2 ng/mL (κατώτερο φυσιολογικό όριο)
- Δοκιμασίες διέγερσης GH με L-dopa και γλυκαγόνη
Μέγιστες τιμές GH: 6.29 και 8.06 ng/mL αντίστοιχα
- Συμπέρασμα: επιβεβαιωμένη μερική ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης

2. Συμπληρωματικός έλεγχος

- MRI εγκεφάλου: μικρός πρόσθιος λοβός υπόφυσης χωρίς άλλα παθολογικά ευρήματα
- Υπερηχογράφημα θυρεοειδούς: μικρότερες διαστάσεις αδένα για την ηλικία
- TSH, FT4, FSH εντός φυσιολογικών ορίων
- Υπερηχογράφημα καρδιάς και κοιλίας χωρίς παθολογικά ευρήματα

3. Θεραπεία και παρακολούθηση

- Έναρξη rhGH σε δόση 0.025 mg/kg/ημέρα
- Καθημερινές χορήγηση επί συνολικά 11 έτη
- Επανεκτίμηση ανά 6 μήνες
Παρακολούθηση: κλινική εξέταση, σωματομετρικά δεδομένα, IGF-1, TSH, FT4, ινσουλίνη, γλυκόζη, HbA1c και οστική ηλικία +/- LH, FSH, τεστοστερόνη

Διάγνωση

Επιβεβαίωση
partial GHD

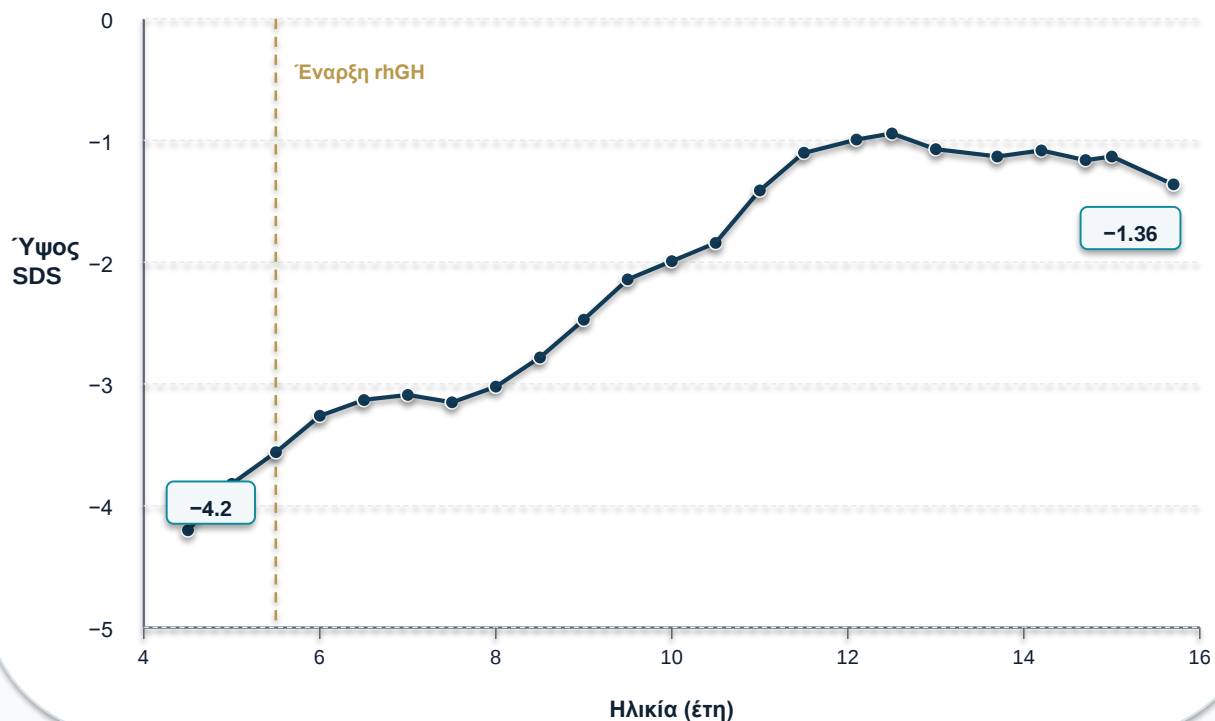
Έναρξη rhGH

Εξαμηνιαία
παρακολούθησηΤελικό
ύψος

Αποτελέσματα

Ανταπόκριση κατά τη θεραπεία με rhGH

SDS ύψους με την πάροδο του χρόνου



11 έτη

θεραπείας με rhGH

-4.2 >

-1.36

SDS

162 cm

τελικό ύψος

10 έτη

έναρξη ήβης

> 6.5

cm/έτος κατά την παιδική ηλικία

Κύρια ευρήματα

- Επιτάχυνση του ρυθμού αύξησης μετά την έναρξη της θεραπείας επιτάχυνση.
- Σημαντική βελτίωση SDS ύψους σε θεραπεία rhGH συνολικής διάρκειας 11 ετών .
- Δεν αναφέρθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Οι τιμές IGF-1 παρέμειναν εντός ή ελαφρώς άνω των φυσιολογικών ορίων.
- Αναφέρθηκε βελτίωση της υποτονίας μετά την έναρξη της rhGH.

Συζήτηση – Συμπεράσματα

Κλινική σημασία – Πλεονεκτήματα – Περιορισμοί – Αναφορές

1. Συζήτηση

- Η καθυστέρηση αύξησης & το χαμηλό ανάστημα αποτελούν βασικά χαρακτηριστικά του WHS με τη GHD να είναι σπάνια.
- Η διερεύνηση για GHD είναι κλινικά ουσιώδης σε WHS με σοβαρό χαμηλό ανάστημα.
- Ο παρών ασθενής εμφάνισε σαφή και διατηρούμενη ανταπόκριση σε μακροχρόνια rhGH θεραπεία.

2. Πλεονεκτήματα

- Πρώτη τεκμηριωμένη περίπτωση άρρενος ασθενούς με WHS και επιβεβαιωμένη partial GHD υπό μακροχρόνια rhGH.
- Λεπτομερής παρακολούθηση αύξησης (>10 ετών) και καταγραφή πορείας της εφηβείας.

3. Περιορισμοί

- Μεμονωμένο περιστατικό
- Η ετερογένεια του WHS δυσχεραίνει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων

4. Τελικό συμπέρασμα

Η θεραπεία με rhGH μπορεί να προσφέρει ουσιαστικό μακροχρόνιο όφελος σε επιλεγμένους ασθενείς με WHS. Η ενδοκρινολογική αξιολόγηση για GHD θα πρέπει να αποτελεί μέρος της κλινικής προσέγγισης σε ασθενείς με σοβαρό χαμηλό ανάστημα.

DOI 10.1007/s42000-025-00722-7

Βιβλιογραφικές αναφορές (1–19)

1. Austin DE et al. Oxf Med Case Rep, 2015.
2. Paprocka J et al. Seizure, 2024.
3. Zanon P et al. Genet Med, 2021.
4. Tang F et al. Mol Genet Genomic Med, 2023.
5. Ali MH et al. Ophthalmic Genet, 2018.
6. Mekaway MK et al. Mol Genet Genomic Med, 2021.
7. Popescu DE et al. Balkan J Med Genet, 2023.
8. Siew JX & Yap F. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2018.
9. Titomanlio L et al. Am J Med Genet A, 2004.
10. Shimojima K & Yamamoto T. J Pediatr Genet, 2012.
11. Calhoun ARUL et al. Am J Med Genet A, 2025.
12. Marshall WA & Tanner JM. Arch Dis Child, 1970.
13. Carel JC & Léger J. N Engl J Med, 2008.
14. Rogol AD et al. J Adolesc Health, 2002.
15. Zollino M et al. Am J Med Genet C, 2008.
16. Antonius T et al. Eur J Pediatr, 2008.
17. Battaglia A & Carey JC. Am J Med Genet C, 2008.
18. Hu X et al. BMC Med Genomics, 2020.
19. Lindeman-Kusse MC et al. Am J Med Genet, 1996.