

## Septo-optiline düsplaasia ehk de Morsier' sündroom

Anneli Kolk<sup>1</sup>, Katrin Sikk<sup>2</sup>, Tiiu Tomberg<sup>2</sup>, Vallo Tillmann<sup>1</sup> – <sup>1</sup>TÜ lastekliinik, <sup>2</sup>TÜ närvikliinik

nägemislangus, kasvupeetus, neuroendokriinsed häired, aju arenguanomaaliad

Artiklis on kirjeldatud kongenitaalse nägemishäire ja kasvupeetusega 6aastase poisi haigusjuhtu, kellel diagnoositi septo-optilise düsplaasia sündroom (SOD). Meie teada on see esimene haigusjuhu kirjeldus Eestis. Poisil esineb haigusele iseloomulik nägemisnärvide ja -diskide arengudefekt, mis põhjustab täielikku pimedust, ning isoleeritud kasvuhormooni puudulikkusest tingitud kasvupeetus ja külgvatsakesi eraldava vaheseina – *septum pellucidum*'i – puudumine. Lisaks on antud lühike ülevaade sündroomi olemusest ning nägemoosimise ja ravi võimalustest.

### Haigusjuht

2003. a aprillis hospitaliseeriti TÜ Kliinikumi lastekliiniku neuroloogia osakonda uuringutele pime 6aastane poiss.

**Anamnees.** Laps sündis esimesest normaalsest rasedusest ajalise lapsena tangsünnituse teel, sünnikaal oli 2700 g, pikkus 48 cm, pea ümbermõõt 33 cm. Sünnimisel oli lapsel nabanöör ümber kaela, Apgari hinded 4/7/8 palli. Esimesel eluaastal diagnoositi lapsel tserbraalparalüüsi spastilise dipleegia kerget vormi ja oftalmoloogi poolt ebaselge etioloogiaga kahepoolset nägemisnärvide atroofiat. Psühhomotoorne areng kulges eakohaselt. Kaalu- ja kasvukõver esimesel kahel eluaastal jäi normi piiridesse (vt jn 1a, b).

Poiss on pere ainus laps, suguvõsas sarnaseid haigestumisi pole esinenud. Laps käib lasteaias nägemispuuetega laste rühmas, saab hästi hakkama ja on nägemishäirega kohanenud.

**Objektiivne leid.** Laps on pime, nägemisteravus on mõlemast silmast 0, pupillid poollaiad, valgusele ei reageeri, esinevad horisontaalsed rotatoorse komponendiga nüstagmid.

Esineb märgatav pikkuskasvu peetus (kehapikkus 105 cm, alla 3 protsentiili), samas keha-kaalu tõus on olnud normis ja kulgenud mööda 50. protsentiili. Jalgades on kerge spastilisus koos kõõlus-perioostaalreflekside elavnemisega. Lisaks

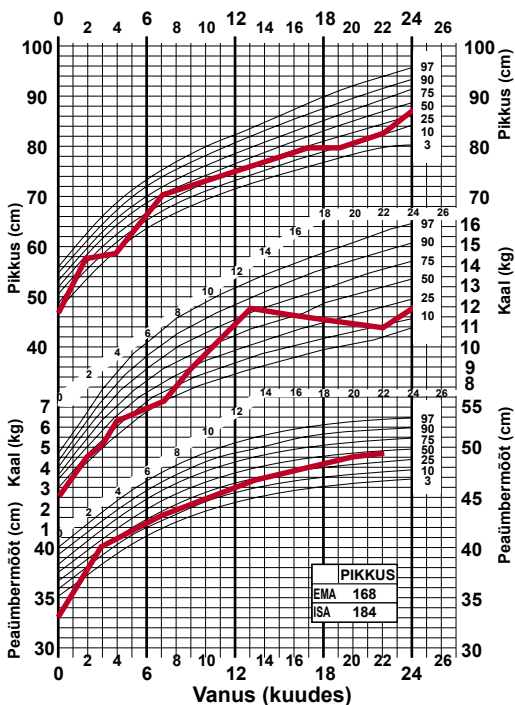
esineb palju stereotüüpseid liigutusi (nt kohapeal keerutamine, ette-taha kiigutamine) ja ehholaaliat; kui laps ei saa küsimusest aru, kordab ta seda mitu korda järjest.

**Silmapõhjad:** diskid on hüpoplastilised, omapärase atroofilise alaga ümbritsetud, makulaarpiirkond on välja arenemata. Veresooned on väga kitsad, vähe looklevad ja veresooni on vähe (vt jn 2).

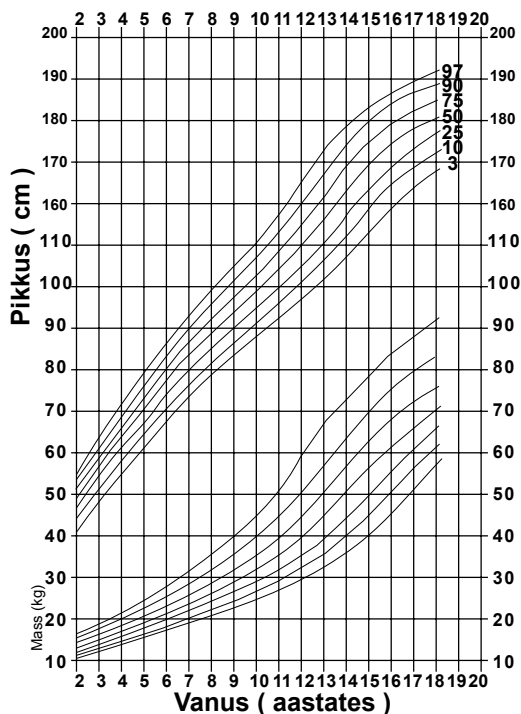
### Magnetresonantstomograafiline (MRT) uuring ajast ja orbita-test (vt jn 3 ja 4).

Külgvatsakesed on kergelt laienedud, vasem frontaalsarv on pisut laiem paremast. *Septum pellucidum* pole eristatav, koronaalsetel kihtidel on frontaalsarvede ülemine kontuur lame, mis on iseloomulik *septum pellucidum*'i hüpoplaasiale. Frontaalsagarate basaalseid struktuure läbivates kihtides on hall- ja valgeaine piir asümmeetriline: paremal on hallaine subkortikaalsele välja ulatuv, valgeaine on õhenenud, samas signaalimuutusi esile ei tule. Võimalik jämedam ajukäär või subkortikaalne heterotoopia.

*Orbita* projektsioonis on bulbused külgühtlased, signaalimuutus ei ilmne. Nägemisnärvid on hüpoplastilised, perineuraalne ruum on laienedud. Suprasellaarne tsistern on võrdlemisi lai. Hüpofüüs on samuti hüpoplastiline, nähtav sagitaalsel kihil kitsa triibuna. Leid on iseloomulik septo-optilisele düsplaasiale.



Joonis1a. Kasvukõver 1 vanuses 0–2 a.

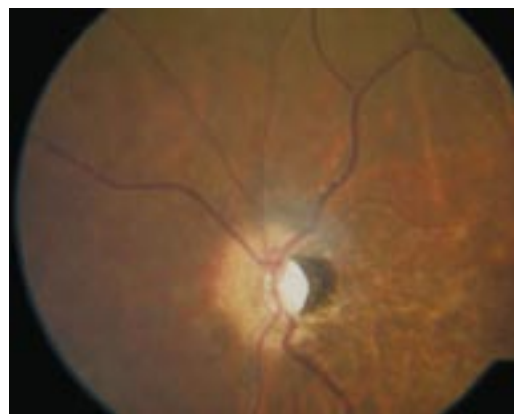
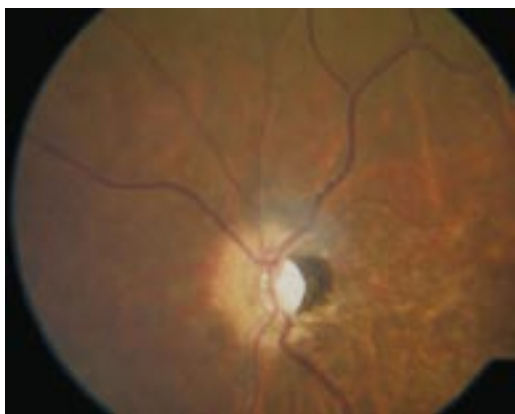


Joonis1b. Kasvukõver 2 vanuses > 2 a.

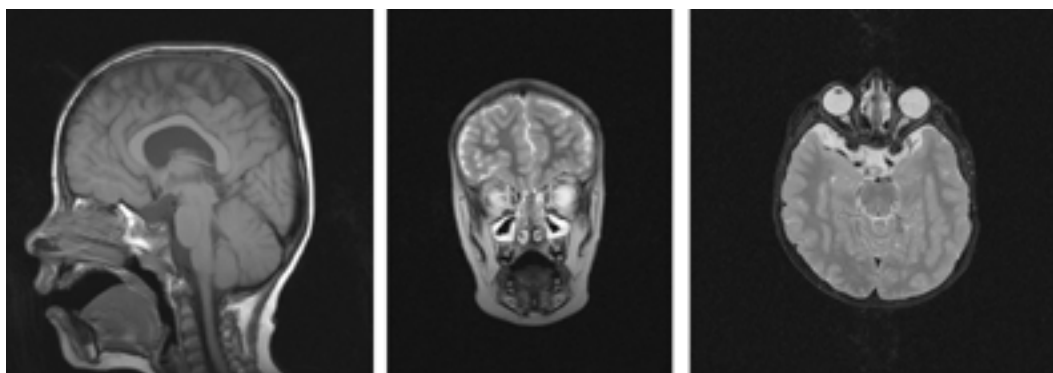
**Röntgeniuuring labakätest.** RUS (*radius, ulna, short bones*) luuline vanus: skoor 147; vastab vanusele 4,64 aastat; kalendaarne vanus on 6,78 aastat; Z-skoor -2,42.

**Endokrinoloogilised uuringud** tehti lastekliiniku üldpediaatria osakonnas. Teostati somatotropiini (STH) stimulatsioonitest arginiiniga,

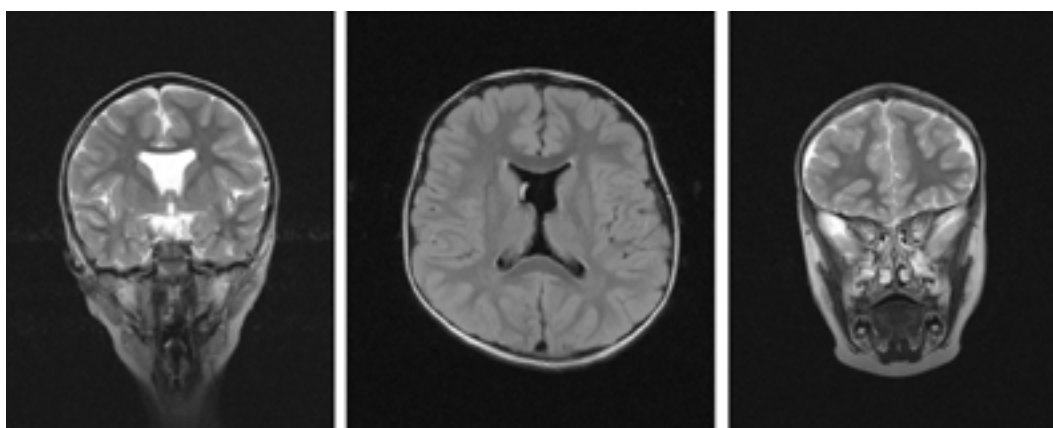
mille tulemus näitas täielikku STH puudulikkust. STH puudulikkusele viitas ka väga madal insuliinisarnase kasvuteguri I (IGF-I) tase. Väiksed luteiniseeriva (LH) ja folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) väärtused võivad viidata võimalikule gonadotropiinide puudulikkusele, kuid seda saab diagnoosida alles 12–13 aasta vanuses (vt tabel 1).



Joonis 2. Silmapõhjade pildid: diskid on hüpoplastilised, makulaarpiirkond välja arenemata.



Joonis 3. A – MRT-uuring T1-režiimis sagitaaltasapinnas: nägemisristmiku ja hüpofüüsi hüpoplaasia. B – T2-režiimis koronaaltasapinnas: nägemisnärvide atroofia. C – T2-režiimis: nägemisnärvide atroofia.



Joonis 4. A – MRT-uuring T2-režiimis koronaaltasapinnas: *septum pellucidum*'i hüpoplaasia. B – FLAIR-režiimis: *septum pellucidum*'i hüpoplaasia. C – T2-režiimis: subkortikaalne heterotoopia.

**Lõplik kliiniline diagnoos: septo-optiline düsplaasia koos isoleeritud kasvuhormooni puudulikkusega.** Diagnoosi põhjendus: 1) nägemishäire esinemine sünnist, mille põhjuseks on nägemisnärvide ja -diskide hüpoplaasia; 2) MRTs on leitud nägemisnärvide, nägemisristmiku, *septum pellucidum*'i ja hüpofüüsi hüpoplaasia ning subkortikaalne heterotoopia; 3) isoleeritud kasvuhormooni puudulikkusest tingitud kasvupeetus.

**Ravi ja haiguse kulg.** Pärast haiguse diagnoosimist hakkas laps saama asendusravi kasvuhormooniga (Genotropin 0,5 mg x 1 s/c iga päev). Positiivne raviefekt oli jälgitav juba 5 kuud pärast ravi alustamist, selle aja jooksul oli poiss kasvanud

4 cm. Laps jääb endokrinoloogi ambulatoorsele jälgimisele 3 korda aastas. Aasta pärast alustab poiss õpinguid Tartus nägemishäiretega laste koolis, vajades edaspidi kindlasti ka neuropsühholoogilist arendusravi.

### Septo-optiline düsplaasia

Septo-optiline düsplaasia on kaasasündinud arengudefekt, mida iseloomustab nägemisnärvi hüpoplaasia, *septum pellucidum*'i puudumine ja hüpotalaamilis-hüpofüsaarne düsfunktsioon (1). Kahe nimetatud häire esinemine kolmest annab aluse SOD diagnoosiks. Nimetatud kõrvalekalded (anomaaliad) põhjustavad erineva raskusega nägemispuuet, kasvuhormooni puudulikkusest tingitud kasvupeetust ja aju keskstruktuuri anomaaliatele

**Tabel 1. Hormoonide väärtused**

Nimetus	Vastus	Ühik
FSH	0,42 (madal)	U/l
LH	< 0,10 (madal)	U/l
IGF-1	<25,0 (väga madal)	µg/l
STH stimulat-siooni test	0,85→0,59→0,93→1,12→1,02→1,12→1,09→0,99 (väga madal)	mIU/l
Kortisool	638→822→953 (normaalne)	nmol/l
TSH	2,72 (normaalne)	mIU/l
Vaba T4	18,1 (normaalne)	pmol/l

kaasuvat kognitiivset defitsiiti, õpiraskusi, autismi, krampe, hemipareesi või unehäireid.

Sündroomi kliiniline pilt varieerub laias ulatuses. Nägemishäired esinevad juba sünnil, põhiliseks on nägemisteravuse langus või puudumine, esineb ka spontaanseid nüstagme ja silmamunade divergentsi, lisaks on kirjeldatud värvipimedust ning lõhnatunde alanemist (hüposmiat). Hormonaalsed ja arengulised häired kujunevad üldjuhul välja järk-järgult, millises ulatuses ja kellel, on laste puhul raske prognoosida. Sündroomi kirjeldas esimest korda 1956. a Morsier (2), kes näitas, et tegemist on nägemisnärvü hüpoplaasia ja *septum pellucidum*'i puudumisega. Tegemist on harva esineva haigusega, mida kohtab võrdselt nii poistel kui tüdrukutel. Haiguse esinemissageduseks tuakse 1 : 50 000 (3). SOD põhjus on teadmata, kuid ollakse seisukohal, et enamik haigusjuhtudest on tekkinud sporaadiliselt, ehkki on kirjeldatud ka autosoom-dominantset ja autosoom-retsessiivset pärilikkuse tüüpi (4). Pärilike ja osa sporaadiliste juhtude korral on leitud mutatsioone HESX1 geenis. On tõestatud HESX1 geeni oluline roll inimese eesaju ja hüpofüüsi normaalse arengu tagamisel. SOD korral on kirjeldatud 4 erinevat tüüpi mutatsioone, mis väljenduvad erineva raskusega haiguse fenotüübina, heterosügootsetel indiviididel on kirjeldatud kergemat kliinilist pilti homosügootidega võrreldes (3, 5). Uurijate andmetel tulevad etioloogiliste teguritena arvesse veel üsasisene insult ja teised aju vaskulaarsed haigused, eriti kahel esimesel trimestril, samuti ema viirusinfektsioon ja diabeet ning prenataalne toksiline ravimikahjustus, eriti valproaadist (6–8).

SOD korral on nägemisnärvü diameeter liiga väike vahendamaks piisava hulga aferentse visuaalse informatsiooni jõudmist kortikaalsetesse nägemiskeskustesse, mis on vajalik normaalse nägemistaju arenguks. Visuaalse kortikaalse düsfunktsiooni tõttu puudubki nägemishäirete korrektsiooni võimalus. Kahel kolmandikul haigetest kaasneb hüpotalaamilis-hüpofüsaarne defitsiit (9, 10). Hüpofüüsi düsfunktsioon võib ulatuda isoleeritud kasvuhormooni puudulikkusest kuni panhüpopituitarismini, on aga kirjeldatud ka prolaktiini, STH ja adrenokortikotroopse hormooni üleproduktiooni ning enneaegset puberteeti (11).

SODga patsiendid on enam ohustatud äkksurmast. Võimalike põhjustena kirjeldatakse adrenaalset kriisi (AKTH defitsiit), magediabeeti või termoregulatsiooni häireid, mis võivad olla eelnevalt diagnoosimata (12).

Aju arenguanomaaliatest on MRT või KT uurinutega leitud *septum pellucidum*'i puudumist 60% (13), lisaks *corpus callosum*'i ageneesi, väikeaju hüpoplaasiat, skisentsefaaliat (lõheajusust), kortikaalseid heterotoopiaid, valgeaine hüpoplaasiat, tühja sella sündroomi ja ektoopilist neurohüpofüüsi (14).

Laste vaimse võimekuse osas võib esineda nii eakohast arengut kui mahajäämust, kirjeldatud on mikrotsefaaliat ja 50% patsientidest krampide esinemist (6), lisaks õpiraskusi, unehäireid ja autismi. Nägemispuudest ja neuroloogilistest probleemidest tingituna on laste arengutempo üldjuhul siiski aeglasem.

SOD ravi on sümptomaatiline. Hormoonpuudulikkuse korral on vajalik hormoonasendusravi. Optilised probleemid pole ravitavad, kognitiivsete häirete korral on näidustatud eripedagoogiline ja arendusravi. Varane diagnoos on oluline ka adrenaalsete kriiside ennetamise seisukohast.

### Kokkuvõte

Nägemishäirete, eriti nägemisnärvü hüpoplaasiaga lastel peaks kindlasti mõtlema SOD võimalusele ning uurima last aju struktuurianomaaliat ja

endokriinsüsteemi häirete suhtes. Kasvupeetus nägemishäirega lapsel võib jääda märkamata, sest enamik tähelepanust läheb nägemispuude rehabilitatsioonile. Kirjanduse ja meie enda kogemustele toetudes tahaksime veel lisada, et ka aju keskstruktuuride anomaaliatega esinemisel tuleks

jälgida lapse kasvu ja endokriinsüsteemi talitlust. Konkreetset haigusjuhtu kirjeldasimegi eesmärgiga juhtida tähelepanu SOD sündroomi esinemise võimalusele.

Tööd on toetanud TARLA 0476 ja ETF (grant 5462).

### Kirjandus

1. Costin G, Murphree AL. Hypothalamic-pituitary function in children with optic nerve hypoplasia. *Am J Dis Child* 1985;139:249.
2. De Morsier G. Etudes sur les dysraphies cranio-encephaliques: agenesie du septum lucidum avec malformation du tractus optique: la dysplasie septo-optique. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 1956;77:267.
3. Dattani ML, Martinez-Barbera J, Thomas PQ, Brickman JM, Gupta R, Wales JK, et al. Molecular genetics of septo-optic dysplasia. *Horm Res* 2000;53 Suppl 1: 26-33.
4. Blethen SL, Weldon VV. Hypopituitarism and septo-optic "dysplasia" in first cousins. *Am J Med Genet* 1985;21:123.
5. Brickman JM, Clements M, Tyrell R, McNay D, Woods K, Warner J, et al. Molecular effects of novel mutations in *Hesx1/HESX1* associated with human pituitary disorders. *Development* 2001;128(24):5189-99.
6. Campbell CL. Septo-optic dysplasia: a literature review. *Optometry* 2003; 74(7):417-26.
7. Orrico A, Galli L, Zappella M, Monti L, Vatti GP, Venturi C, Hayek G. Septo-optic dysplasia with digital anomalies associated with maternal multidrug abuse during pregnancy. *Eur J Neurol* 2002;9(6):679-82.
8. McMahon CL, Braddock SR. Septo-optic dysplasia as a manifestation of valproic acid embryopathy. *Teratology* 2001;64(2):83-6.
9. Arslanian SA, Rothfus WE, Foley TP, et al. Hormonal, metabolic, and neuroradiologic abnormalities associated with septo-optic dysplasia. *Acta Endocrinol* 1984;107:282.
10. Willnow S, Kiess W, Butenandt O, et al. Endocrine disorders in septo-optic dysplasia (De Morsier syndrome)-evaluation and follow-up of 18 patients. *Eur J Pediatr* 1996;155:184.
11. Hanna CE, Mandel SH, LaFranchi SH. Puberty in the syndrome of septo-optic dysplasia. *Am J Dis Child* 1989;143:186.
12. Brodsky MC, Conte FA, Taylor D, et al. Sudden death in septo-optic dysplasia: report of 5 cases. *Arch Ophthalmol* 1997;115:66.
13. Izenberg N, Rosenblum M, Parks JS. The endocrine spectrum of septo-optic dysplasia. *Clin Pediatr* 1984;23:632-6.
14. Barkovich AJ, Ram EK, Norman D. MR of septo-optic dysplasia. *Radiology* 1989;171:189-92.

### Summary

#### Septo-optic dysplasia or De Morsier Syndrome

We investigated a 6-years-old boy, who satisfied the criteria for septo-optic dysplasia (SOD). SOD is characterized by a combination of midline forebrain abnormalities, eye abnormalities and pituitary abnormalities. At examination, complete visual impairment (bilateral optic

nerve hypoplasia), poor growth with growth hormone deficiency and absence of septum pellucidum were revealed. In addition, an overview of the diagnostic and treatment options is reported.

anneli.kolk@kliinikum.ee