

Клиническая диагностика редкого наследственного заболевания — синдрома Костелло

Т.Н. Васина, Т.И. Зубцова, С.Н. Ставцева, Т.А. Кирсанова

Clinical diagnosis of a rare inherited disease: Costello syndrome

T.N. Vasina, T.I. Zubtsova, S.N. Stavtseva, T.A. Kirsanova

Орловский медицинский институт

Представлены данные литературы и собственное клиническое наблюдение ребенка с синдромом Костелло. Чрезвычайно редкий генетический синдром характеризуется упорной дисфагией, требующей постановки зонда или гастростомы; задержкой постнатального развития; характерными чертами лица; избыточной складчатостью кожи; глубокими кожными складками на ладонях и подошвах; гиперпигментацией кожи; наличием папиллом преддверия носа и вокруг рта; задержкой интеллектуального развития.

Ключевые слова: дети, синдром Костелло, дисфагия, гиперскладчатость кожи, задержка физического развития.

The authors give the data available in the literature and their clinical observation of a child with Costello syndrome. The extremely rare genetic syndrome is characterized by persistent dysphagia that requires tube insertion or gastrostomy, by postnatal growth retardation, characteristic facial features; hyperrugosity of the skin; deep skin folds on the palms and soles, skin hyperpigmentation, papillomas of the nasal vestibule and around the mouth, and intellectual retardation.

Key words: children, Costello syndrome, dysphagia, hyperrugosity of the skin, physical retardation.

Синдром Костелло — чрезвычайно редкое генетическое заболевание, впервые описанное доктором Д. Костелло из Новой Зеландии в 1977 г. В настоящее время в мире зарегистрировано около 300 пациентов с этим синдромом. Встречаемость его составляет 1 на 24 млн человек, т.е. ежегодно в мире рождаются примерно 10 детей с синдромом Костелло. Возникновение заболевания связывают с мутацией гена HRAS (хромосомная локализация 11p13.3), который кодирует синтез сверхактивного белка HRAS, влияющего на рост и деление клеток. При синдроме Костелло в тканях происходит непрерывное активное клеточное деление, способствующее формированию доброкачественных и злокачественных опухолей.

Заболевание наследуется аутосомно-рецессивным путем. На сегодняшний день большая доля пробан-

дов имеют спонтанные мутации гена, и возможность выявления синдрома у sibсов невелика. Тем не менее известны случаи повторения заболевания у братьев и сестер пробанда. Пренатальный диагноз возможен, если у членов семьи выявлена мутация гена HRAS [1]. Пациенты с синдромом Костелло в большинстве случаев бесплодны.

Диагностика синдрома основана на характерных клинических симптомах и результатах молекулярно-генетических тестов. Внимательное изучение пренатального анамнеза может дать следующие сведения. При ультразвуковом исследовании у плода отмечается брахицефалия, может выявляться укорочение плечевой и бедренной костей, в 90% случаев имеет место многоводие. Описаны различные формы предсердной тахикардии плода. Однако большинство признаков фетального фенотипа неспецифичны, и вопрос о пренатальном диагнозе, как правило, не возникает.

Формальные диагностические критерии синдрома Костелло пока не разработаны, но известны главные, уникальные симптомы заболевания, которые делают больных узнаваемыми в любом возрасте. В периоде новорожденности обращают на себя внимание относительная макроцефалия, характерное лицо с большим ртом, толстыми губами, чрезмерной складчатостью кожи, широкой переносицей, большим лбом, эпикантом [2]. Самым впечатляющим клиническим

© Коллектив авторов, 2010

Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 5:27–30

Адрес для корреспонденции: Васина Тамара Николаевна — к.м.н., доц., зав. каф. детских болезней с курсом детской хирургии Орловского медицинского института

Зубцова Татьяна Ивановна — к.м.н., доц. кафедры

302028 Орел, ул. Октябрьская, д. 4

Ставцева Светлана Николаевна — врач-генетик Орловского перинатального центра

Кирсанова Татьяна Александровна — врач ультразвуковой диагностики Орловского перинатального центра

302019 Орел, ул. генерала Жадова, д. 4

симптомом без сомнения является дисфагия (95% детей), которая с рождения создает огромные проблемы с кормлениями, а следовательно, приводит к значительному снижению темпов физического развития. При попытках кормления ребенка грудью или через соску у него возникает резкое беспокойство («состояние стресса»), отказ от рожка. При этом аппетит и сосательный рефлекс сохранены. Проблемы с кормлениями становятся настолько серьезными, что в большинстве случаев требуют применения назогастрального зонда, постановки гастростомы или выполнения операции фундопликации по Нильсену. При этом носителями гастростомы дети могут оставаться до 4—6 лет.

Среди часто встречающихся признаков следует отметить глубокую складчатость кожи на ладонях и стопах, ладонно-подошвенный гиперкератоз, гиперпигментацию кожи в естественных складках, по средней линии живота, гиперпигментацию ареол сосков. Часто возникают папилломы вокруг рта, в преддверии носа и перианальные. В 50% случаев выявляются различные грыжи. Обращают внимание выраженная гипотония, резкая задержка физического, моторного и нервно-психического развития, беспокойство, раздражительность.

Уже на первом году жизни могут появиться признаки стеноза клапана легочной артерии (может выявляться с рождения), гипертрофической кардиомиопатии, суправентрикулярной тахикардии. Может сформироваться гидроцефалия, описаны приступы эпилепсии.

Дети в возрасте от 4 до 12 лет, сохраняя характерные фенотипические признаки, имеют низкий рост и ортопедические проблемы (кифосколиоз, кривошею, гиперподвижность в суставах). В этом возрасте они начинают самостоятельно есть и густую и жидкую пищу, избавляясь от гастростомы. Отличаются коммуникабельностью, дружелюбием, обладают определенным чувством юмора. Однако становится очевидной интеллектуальная недостаточность.

Подростки с синдрома Костелло имеют классические черты лица, кудрявые волосы, носовой фиброматоз, грудные папилломы, гиперкератоз, гиперпигментацию, низкий рост, ортопедические нарушения (присоединяется «тугое пяточное сухожилие» и деформация стоп), умственную отсталость. Наблюдается задержка или расстройство полового созревания. Из-за нарастающего кифосколиоза, редких волос и стареющей кожи больные выглядят старше своего возраста. Высокий риск злокачественных новообразований (рабдосаркомы, нейробластомы).

Дифференциальный диагноз синдрома Костелло в младенческом возрасте проводится с кардиофасцикожным синдромом (CFC), синдромами Нунан, Беквита — Видемана, Симпсона — Галаби, Вильямса. Однако, по утверждению специалистов, фенотип

синдрома Костелло невозможно спутать ни с каким-либо другим известным генным заболеванием [3]. Выявление мутации гена HRAS молекулярно-генетическими методами подтверждает диагноз [4].

Лечение проявлений заболевания с периода новорожденности связано с обеспечением адекватного питания, что чаще всего требует применения назогастрального зонда и установки гастростомы. Нередко возникает необходимость в операции фундопликации по Нильсену из-за развития гастроэзофагеальнорефлюксной болезни. Даже при достижении необходимой по возрасту калорийности питания задержка роста сохраняется. Дети с кардиологическими проблемами наблюдаются и лечатся у кардиолога по имеющимся стандартам. Скелетные деформации требуют лечебных фиксаций, физиотерапии, а иногда — хирургических вмешательств. Когнитивные функции заметно улучшаются под влиянием рано начатых индивидуальных воспитательных поведенческих программ. В процессе наблюдения за больными в старшем возрасте могут выявляться случаи гипогликемии. Такие дети нуждаются в наблюдении эндокринолога. В Интернете существует сайт для контакта семей, где воспитываются дети с синдромом Костелло.

Приводим собственный случай клинической диагностики и наблюдения за ребенком с синдромом Костелло.

Девочка Р., поступила в соматическое отделение детской областной больницы г. Орла в возрасте 1 мес в связи с потерей массы тела, задержкой стула, беспокойством ребенка, затруднениями при кормлении.

Анамнез жизни и заболевания: матери 30 лет, считает себя и отца ребенка здоровыми. Наследственность отягощена сахарным диабетом у бабушки по линии матери. Беременность 1-я, желанная. В сроки 13—14 нед гестации у плода при ультразвуковом исследовании было выявлено нашее анэхогенное образование размером 7,3х5,5 мм, не связанное с позвоночником и костным черепом (киста шеи?, незрелая тератома?). Кроме того, определялось расширение толщины воротникового пространства до 2,7 мм. При исследовании в 14—15 нед гестации анэхогенное образование шеи размером 5,2х5,0 мм было определено и справа. После повторных исследований с участием генетика в г. Орле женщина была направлена в НИИ акушерства и гинекологии (Москва) с диагнозом: подозрение на кистозную гигрому шеи плода. Проведенное в срок 16 нед гестации обследование на сывороточные маркеры пренатальной патологии плода показало снижение уровня α -фетопротеина до 0,43 Mom. Беременность решено пролонгировать.

В срок 19 нед гестации было высказано предположение о наличии жаберных синусов плода, которые затем не визуализировались. При ультразвуковом исследовании в 23—24 нед гестации выявлено многоводие, свидетельствовавшее о сниженной глотательной

активности плода. С 24 нед беременность протекала с признаками маточно-плацентарной недостаточности, гиперплазии плаценты; в сроки 29, 31, 37 нед беременности женщина лечилась в стационаре по поводу пиелонефрита.

Роды первые в срок 38—39 нед беременности. Продолжительность I периода — 9 ч; II периода — 20 мин, безводный промежуток — 4 ч 50 мин. Отмечалось многоводие, околоплодные воды зеленые, задние — буро-зеленые. В связи с аспирацией околоплодными водами проводилась санация верхних дыхательных путей, искусственная вентиляция легких в течение 13 мин. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов, масса тела при рождении 2980 г, длина 49 см, окружность головы 34 см. В родильном доме были отмечены признаки синдрома угнетения ЦНС и множественные стигмы дизэмбриогенеза, проводилась инфузионная и патогенетическая терапия.

На 5-е сутки жизни девочка была переведена в отделение патологии новорожденных детской областной больницы г. Орла, где в течение 2 нед лечилась с диагнозом: перинатальное гипоксическое поражение головного мозга, церебральная ишемия II степени, синдром угнетения; задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу; множественные стигмы дизэмбриогенеза. У ребенка отмечались выраженная гиперскладчатость кожи лица, шеи; глубокая складчатость и поперечная исчерченность на стопах; гипертелоризм глазных щелей; большой рот; широкая переносица; дисморфизм ушных раковин; гемангиомы волосистой части головы и задней поверхности шеи; короткая шея (см. рисунок). Была консультирована генетиком, заподозрен синдром Шерешевского—Тернера. Проведенное кариотипирование выявило нормальный кариотип 46, XX. Дополнительное ультразвуковое обследование установило признаки гипоксически-ишемического поражения головного мозга (боковые желудочки 2,6 мм в диаметре); пиелэктазию слева 6,3 мм.

Получила лечение: вскармливание смесью «Нан», витамин В₆, АТФ внутримышечно, кавинтон, эспумизан, бифидумбактерин перорально, массаж. Ребенок сосал вяло, но не срыгивал, стул был регулярным. С массой тела 2920 г была выписана под амбулаторное наблюдение участкового педиатра и невропатолога.

Дома мать столкнулась с тяжелыми проблемами при вскармливании ребенка: после нескольких сосательных движений девочка начинала резко беспокоиться, отворачивалась от соски, сопротивлялась возобновлению кормления. Через некоторое время засыпала ненадолго, затем просыпалась, вновь начинала жадно сосать и так же резко прекращала кормление. Постепенно исчез самостоятельный стул. В возрасте 1 мес на приеме у педиатра в поликлинике масса тела составила 2700 г. С диагнозом гипотрофии III степени ребенок был направлен в детскую област-



Рисунок. Новорожденный с синдромом Костелло.

ную больницу.

Состояние при поступлении — тяжелое за счет выраженной гипотрофии. При осмотре негативна, крик громкий, пронзительный. Успокаивается соской-пустышкой, сосет энергично. Из бутылочки смесь и воду начинает сосать активно, но не более 10 мл, затем появляется резкое беспокойство, плач, уклоняется от соски. Срыгиваний и рвоты не отмечалось. По мере наблюдения за ребенком закрепилось впечатление о наличии дисфагии.

Девочка имела своеобразные фенотипические признаки: диспропорциональна за счет относительно крупных размеров головы (окружность 36,5 см), тело и конечности худые. Кожа суховатая, смугловато-бледная, с избыточной складчатостью на лице и шее; глубокие кожные складки на ладонях и подошвах. Ареолы сосков, средняя линия живота, пупочное кольцо, естественные складки гиперпигментированы. Имеются пупочная грыжа и грыжа средней линии живота. Глазные щели с эпикантом и гипертелоризмом, периодически — сходящееся косоглазие. Отмечена широкая переносица, высокое «готическое» небо, капиллярная

гемангиома преддверия носа, носогубного треугольника. Ушные раковины причудливо извиты, расположены низко. Большой родничок 2х2 см, несколько западает. Дыхание пуэрильное, одышки нет. Тоны сердца громкие, шумы отсутствуют, пульс 140 в минуту. Живот мягкий, печень и селезенка пальпируются у края реберной дуги. Стул после клизмы кашицеобразный, скудный. Половые органы сформированы по женскому типу. В неврологическом статусе: поза полуфлексии, спонтанная двигательная активность умеренная, тремор кистей, мышечная дистония в конечностях.

В общем и биохимическом анализе крови патологических изменений не отмечалось. По данным ультразвукового исследования печень, селезенка, желудок, надпочечники не изменены; пиелозектазия слева 7,8 мм. Нейросонография: боковые желудочки по 3,5 мм, межполушарная щель 2 мм, патологических изменений головного мозга не выявлено. Окулистом патологии не установлено. Лор-врачом отмечена анатомически короткая шея, узкая носоглотка, высокое стояние надгортанника. При эхокардиографии анатомических дефектов не выявлено. После консультации хирурга с целью уточнения причин дисфагии и исключения врожденных пороков желудочно-кишечного тракта проведена эзофагогастродуоденоскопия, которая органической патологии не выявила. Контрастная рентгеноскопия пищевода, желудка, кишечника: картина кардиоспазма, пилороспазма; эвакуация из желудка замедлена. Проводилось лечение: вскармливание смесью Алфаре через 3 ч с помощью назогастрального зонда, эспумизан, мотилиум, эль-

кар, креон, бифидумбактерин.

Ребенок повторно консультирован генетиком, на основании клинических данных высказано предположение о наличии синдрома Костелло. Рекомендована консультация и возможное обследование в Медико-генетическом научном центре РАМН. Девочка была выписана с улучшением состояния под наблюдение участкового педиатра, невропатолога, генетика с рекомендациями кормления через зонд смесями на основе гидролизатов белка, проведения энерготропной терапии. Дальнейшее динамическое наблюдение за ребенком позволяет утвердиться в предположительном диагнозе, поскольку имеются основные диагностические признаки заболевания:

- дисфагия;
- задержка темпов физического развития;
- глубокая задержка психомоторного развития;
- гиперскладчатость кожи лба;
- глубокие кожные складки на ладонях и стопах;
- гиперпигментация пупочного кольца;
- гемангиома преддверия носа;
- характерные черты лица (гипертелоризм глазных щелей, толстые, рельефные губы, большой рот, язык, широкая переносица);
- формирующийся гидроцефальный синдром.

Сообщений о наблюдениях пациентов с синдромом Костелло в отечественной литературе нам найти не удалось. Приведенный случай клинической диагностики редкого генетического заболевания является уникальным и представляет научно-практический интерес для врачей разных специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Gripp K.W., Lin A.E., Stabley D.L. et al.* HRAS mutation analysis in Costello syndrome: genotype and phenotype correlation // *Am. J. Med. Genet.* 2006. Vol. 140A. P. 1—7.
2. *Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е.* Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: Практика, 1996. С. 122—123.
3. *Gripp K.W., Lin A.E., Nicholson L. et al.* Further delineation of the phenotype resulting from BRAForMEKI germline mutation helps differentiate cardio-facio-cutaneous syndrome from Costello syndrome // *Am. J. Med. Genet.* 2007. Vol. 143A. P. 1472—1480.
4. *Kerr B., Delrue M.-A., Sigaudy S. et al.* Genotype-phenotype correlation in Costello syndrome: HRAS mutation analysis in 43 cases // *J. Med. Genet.* 2006. Vol. 43. P. 401—405.

Поступила 09.12.09