



Н.Х. ГАБИТОВА, Ф.М. КАЗАКОВА, Р.Н. ХАКИМОВА

УДК 616-056.7-053.34/35

Казанский государственный медицинский университет
Детская Республиканская клиническая больница МЗ РТ

Случай редкого заболевания у новорожденного ребенка

Габитова Наиля Хусаиновна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии

420138, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140, тел. (843) 269-67-69, e-mail: borismk1@rambler.ru

Диагностика редко встречающихся у детей наследственных заболеваний, обусловленных мутациями в структурных генах, до настоящего времени представляется достаточно сложной и основана на характерных клинических и фенотипических признаках. В статье представлен клинический случай диагностики редкого наследственного заболевания у новорожденного ребенка — синдрома Костелло.

Ключевые слова: новорожденный, наследственные заболевания, синдром Костелло.

N.H. GABITOVA, F.M. KAZAKOVA, R.N. KHAKIMOVA

Kazan State Medical University

Children's Republican Clinical Hospital MH of RT

The case of rare diseases at the newborn child

Diagnosis of rare genetic disorders in children, caused by mutations in the structural genes, up to date is rather complex and based on characteristic clinical and phenotypic characteristics. The article presents a case of diagnosis of a rare hereditary disease of the newborn child — Costello syndrome.

Keywords: newborn, hereditary disease, syndrome Costello.

В последнее десятилетие в практику врача активно внедряются высокотехнологические методы диагностики, однако большинство наследственных синдромов диагностируются преимущественно на основании характерной клинической картины. Одним из таких заболеваний является синдром Костелло. Это редкое генетическое заболевание впервые описано в 1977 г. доктором Джеком Костелло из Новой Зеландии. Встречаемость его 1 на 24 миллиона человек. В настоящее время зарегистрировано около 300 пациентов с данным синдромом. Возникновение заболевания связывают с мутацией гена HRAS на коротком плече 15 хромосомы (11p15.5), локализация которого в 12 или 13 кодонах. Данный ген кодирует синтез сверхактивного белка HRAS, который вызывает непрерывное сверхактивное клеточное деление и рост клеток. Заболевание наследуется аутосомно-доминантным путем. Значительная доля пробандов имеют спонтанные мутации, встречаются спорадические случаи заболевания. Мужчины и женщины страдают в равной степени [1, 6, 8, 10]. Пациенты с синдромом Костелло, как правило, бесплодны.

Поскольку признаки фетального фенотипа неспецифичны, а синдром встречается редко, вопрос о пренатальном диагнозе не возникает. Однако при ультразвуковом исследовании в 90% случаев выявляется многоводие, у плода можно увидеть

брахицефалию и укорочение плечевой и бедренной костей [11].

Синдром Костелло диагностируется клинически. Формальные диагностические критерии синдрома Костелло пока не разработаны, но главные уникальные симптомы заболевания делают больных узнаваемыми в любом возрасте.

Для периода новорожденности характерна относительная макроцефалия, характерное лицо с большим ртом, широкой переносицей, большим лбом, чрезмерная складчатость кожи [7, 9, 10]. Основным клиническим симптомом в данном возрасте является дисфагия (95% детей) при сохраненном аппетите и сосательном рефлексе. Проблемы с кормлением требуют применения назогастрального зонда, а в некоторых случаях постановки гастростомы. Среди часто встречающихся признаков отмечается глубокая складчатость кожи на ладонях и стопах, гиперпигментация в естественных складках, по средней линии живота, ореол вокруг сосков. Изменения сердечно-сосудистой системы встречаются у 87% детей с синдромом Костелло и характеризуются различными формами предсердных тахикардий, типичны гипертрофическая кардиомиопатия. Врожденные пороки сердца встречаются в 44%. Наиболее частой формой порока является непрогрессирующий стеноз клапана легочной артерии. Нарушения сердечной деятельности чаще

присутствуют в младенчестве или раннем детстве, но могут быть диагностированы в любом возрасте [12]. В 50% случаев могут выявляться различные грыжи, образование папиллом вокруг рта и носа. Папилломы, отсутствующие в младенчестве, могут появиться у детей младшего возраста; 15% больных имеют риск злокачественных новообразований. У детей в возрасте 8-10 лет чаще регистрируются нейробластомы и рабдомиосаркомы, у подростков – переходно-клеточный рак мочевого пузыря. [5]. Дети в возрасте 4- 12 лет имеют ортопедические проблемы (кифосколиоз, гиперподвижность в суставах, кривошею, «тугое пяточное сухожилие») [2, 3, 4].

Обращают на себя внимание выраженная гипотония, постнатальная задержка роста, раздражительность. Умственная отсталость присутствует у всех больных. Дети с синдромом Костелло отличаются коммуникабельностью и дружелюбием [2]. У подростков наблюдается задержка или расстройство полового созревания. Из-за нарастающего кифосколиоза, стареющей кожи и редких волос больные выглядят старше своего возраста.

Лечение заболевания неспецифично. В периоде новорожденности связано с обеспечением адекватного питания, когнитивные функции улучшаются под влиянием энерготропной терапии и рано начатых индивидуальных воспитательных поведенческих программ. Дети с кардиологическими проблемами наблюдаются и лечатся у кардиолога по имеющимся стандартам.

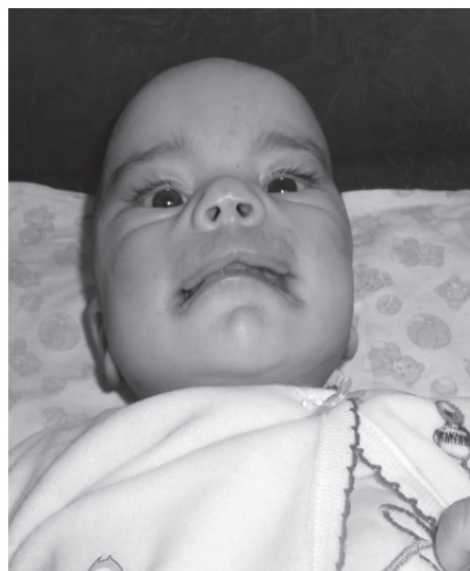
Приводим собственный случай клинической диагностики ребенка с синдромом Костелло.

Девочка С., поступила в отделение патологии новорожденных Детской Республиканской клинической больницы г. Казани из родильного отделения в возрасте 9 дней в связи с затруднением кормления и наличием множественных стигм дисэмбриогенеза для установления диагноза. Родилась от 2-й беременности, протекавшей без осложнений. Родители ребенка считают себя здоровыми. Матери 26 лет, отцу 32 года, профессиональных вредностей не имеют. Роды 2-е на сроке 40 недель, общей продолжительностью 4 часа 20 минут. В родах отмечалось многоводие, околоплодные воды были светлые. Оценка по шкале Апгар при рождении составила 8-8 баллов, масса – 3000 грамм, длина 50 см, окружность головы 34 см.

При поступлении состояние ребенка было оценено тяжелым, потеря массы в родильном доме составила 14% и равнялась к моменту госпитализации 2585 грамм. С рождения у ребенка отмечена выраженная гиперскладчатость кожи верхних и нижних конечностей, гипертрихоз плеч и бедер, спины, ягодиц, гипертелоризм глазных щелей, большой лоб, большой рот с поперечной расщелиной, пигментация в естественных складках кожи, гипертрофия клитора. Со стороны нервно рефлексорной деятельности выявлялась негрубая диффузная мышечная гипотония, рефлексывызывались с истощением, спонтанная двигательная активность умеренная. Размеры большого родничка — 3х3 см. Сосание было затруднено из-за макростомии. Дыхание пузрыльное, тоны сердца достаточной звучности, определялся негрубый систолический шум по левому краю грудины, частота сердечных сокращений была 136-140 в минуту. Живот мягкий, печень пальпировалась на 1 см от правого края реберной дуги, селезенка не пальпировалась. Стул был регулярным. Девочка была проконсультирована эндокринологом с определением уровней гликемии, 17-ОН прогестерона, соотношения Na/K, уровня кортизола, ТТГ, тироксина. Все исследуемые биохимические константы были в пределах физиологически допустимых значений, эндокринной патологии не выявлено. Проведенное

кариотипирование определило нормальный кариотип девочки 46, XX. Дополнительное ультразвуковое обследование установило признаки гипоксически-ишемического поражения головного мозга с расширением левого бокового желудочка до 4,5 мм, перивентрикулярного кровоизлияния 1 степени слева, щелевую пиелозктазию правой почки, печень, селезенка не изменены, определялся перегиб в области шейки желчного пузыря. ЭХО-КС с доплерографией определило открытое овальное окно 3,6 мм, трикуспидальную регургитацию 2-3 степени с легочной гипертензией, стеноз легочной артерии легкой степени. На основании проведенного исследования был установлен клинический диагноз: церебральная ишемия 2 степени, ПВК 1 степени слева, синдром вегетовисцеральных дисфункций. Транзиторная кардиопатия, НК0. Стеноз легочной артерии легкой степени, ООО, ОАП в стадии закрытия. Ребенку было проведено лечение: кормление через зонд смесью «Нестожен» каждые 2,5 часа, питание усваивала, срыгиваний не отмечалось, парентерально получала витамин В6, пирацетам, цитофлавин, инфузионную терапию – раствор глюкозы с электролитами, проводилась дотация белка аминокислотами. Ребенок консультирован генетиком, на основании клинических данных характерного фенотипа, был заподозрен синдром мальформации, синдром Костелло? Наличие основных диагностических признаков – дисфагия, гиперскладчатость кожи, характерные черты лица, поражение сердечно-сосудистой системы со стенозом легочной артерии, формирующийся гидроцефальный синдром – позволило утвердиться в предположительном диагнозе. Девочка была выписана через 12 дней с улучшением, в возрасте 21 дня жизни с массой тела 2925 (+340 гр.) на зондовом питании молочной смесью, под наблюдение участкового педиатра, невропатолога, генетика, кардиолога. При динамическом наблюдении в возрасте 6 месяцев у ребенка сохраняется нарушение глотания молочной смеси, беспокойство при кормлении соской. Кормится через зонд по 140 мл адаптированной молочной смесью, масса тела составляет 6630 грамм, длина 63 см, окружность головы 42,5 см. Сохраняется гирсутизм, гиперпигментация на лице, гипоплазия половых органов, избыточная складчатость кожи на конечностях, систолический шум по левому краю грудины. Отмечается задержка психомоторного развития. Ребенок не переворачивается, не сидит (рис. 1, 2).

Рисунок 1. Лицо ребенка с синдромом Кастелло



Контрольное ультразвуковое обследование отмечало расширение 3-го желудочка до 6,5 мм, дилатацию левого бокового желудочка до 11,8 мм, снижение дифференциации коркового и мозгового слоя обеих почек, сохраняющуюся целевую пиелозктазию правой почки. На ЭХО – КС сохраняется стеноз легочной артерии, трикуспидальная регургитация 2-3 степени с легочной гипертензией. Адекватное кормление ребенка в первом полугодии позволило сохранить нормативные прибавки в массе тела, однако в последующем возможно отставание в физическом развитии из-за сохраняющейся дисфагии.

В отечественной литературе имеется лишь одно сообщение о пациенте с синдромом Костелло [13]. Данный случай клинической диагностики может представлять научно-практический интерес для неонатологов, педиатров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abe Y., Aoki Y., Kuriyama S., Kawame H., Okamoto N., Kurasawa K., Ohashi H., Mizuno S., Ogata T., Kure S., Niihori T., Matsubara Y. Epidemiological features of Costello syndrome and Cardio-facio-cutaneous syndrome: findings from the first nationwide survey. Chicago, IL // International Meeting on Genetic Syndromes of the Ras/MAPK Pathway. — 2011.
2. Axelrad M.E., Glidden R., Nicholson L., Gripp K.W. Adaptive skills, cognitive, and behavioral characteristics of Costello syndrome // Am. J. Med. Genet. A. — 2004. — Vol. 128A. — P. 396-400.
3. Axelrad M.E., Nicholson L., Stabley D.L., Sol-Church K., Gripp K.W. Longitudinal assessment of cognitive characteristics in Costello syndrome // Am. J. Med. Genet. A. — 2007. — Vol. 143A. — P. 3185-93.
4. Axelrad M.E., Schwartz D.D., Katzenstein J.M., Hopkins E., Gripp K.W. Neurocognitive, adaptive, and behavioral functioning of individuals with Costello syndrome: a review // Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. — 2011. — Vol. 157. — P. 115-22.
5. Gripp K.W. Tumor predisposition in Costello syndrome // Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. — 2005. — Vol. 137C. — P. 72-7.
6. 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.
7. Gripp K.W., Lin A.E., Nicholson L. et al. Further delineation of the phenotype resulting from BRAF or MEK1 germline-mutation helps differentiate cardio-facio-cutaneous syndrome from Costello syndrome // Am. Y. Med. Genet. — 2007. — Vol. 143A. — P. 1472-1480.
8. Gripp K.W., Hopkins E., Sol-Church K., Stabley D.L., Axelrad M.E., Doyle D., Dobyns W.B., Hudson C., Johnson J.,

Рисунок 2. Гирсутизм и складчатость кожи у ребенка с синдромом Кастелло



- Tenconi R., Graham G.E., Sousa A.B., Heller R., Piccione M., Cor-sello G., Herman G.E., Tartaglia M., Lin A.E. Phenotypic analysis of individuals with Costello syndrome due to HRAS p.G13C. // Am. J. Med. Genet. Part. A. — 2011. — Vol. 155A. — P. 706-716.
9. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. — М.: Практика, 1996. — С. 122-123.
10. 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.
11. Lin A.E., O'Brien B., Demmer L.A., Almeda K.K., Blanco C.L., Glasow P.F., Berul C.I., Hamilton R., Micheil Innes A., Lauzon J.L., Sol-Church K., Gripp K.W. Prenatal features of Costello syndrome: ultrasonographic findings and atrial tachycardia // Prenat. Diagn. — 2009. — Vol. 29. — P. 682-90.
12. Lin A.E., Alexander M.E., Colan S.D., Kerr B., Rauen K.A., Noonan J., Baffa J., Hopkins E., Sol-Church K., Limongelli G., Digilio M.C., Marino B., Ines A.M., Aoki Y., Silberbach M., Del-Rue M.A., While S.M., Hamilton R.M., O'Connor W., Grossfeld P.D., Smoot L.B., Padera R.F., Gripp K.W. Clinical, pathological and molecular analyses of cardiovascular abnormalities in Costello syndrome: A Ras/MAPK Pathway syndrome // Am. J. Med. Genet. Part A. — 2011. — Vol. 155A. — P. 486-507.
13. Васина Т.Н., Зубцова Т.И. и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2010. — № 5.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848