

Н.Б. Зелінська, О.О. Хорошая*

СИНДРОМ РУБІНШТЕЙНА-ТЕЙБІ У ПОЄДНАННІ З ХВОРОБОЮ МОЙАМОЙА

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України,
Національна дитяча спеціалізована лікарня ОХМАТДИТ, Київ

ВСТУП

J. Rubinstein і H. Taybi 1963 року вперше описали синдром, що характеризується розумовою відсталістю, специфічними рисами обличчя, великими широкими першими пальцями кистей і стоп [1]. За даними різних авторів, синдром трапляється з частотою 1:10000 – 1:30000 живих новонароджених, з однаковим співвідношенням жінок і чоловіків. Описано невелику кількість випадків синдрому серед сиблінгів і лише поодинокі випадки успадкування від батьків, проте високу частоту синдрому визначено у монозиготних близнюків. Вважають, що хвороба має спорадичний характер внаслідок генетичних мутацій *de novo*. Було описано асоційовані з цим синдромом перебудови 16p13 хромосоми та мутації у гені, що кодує білок CREB (cyclic Adenosine Monophosphate (cAMP) Response Element Binding). Цей білок залучено до різних сигнальних шляхів, і він бере участь у реалізації основних клітинних функцій, таких як відновлення ДНК, клітинний ріст, диференціювання, апоптоз і пригнічення росту пухлин. Крім того, у 3% хворих із синдромом Рубінштейна-Тейбі або фенотипом, що нагадує означений синдром, виявляють мутації в гені *EP300*, аналогічні коактиватору транскрипції, розташованому на хромосомі 22q13, що підкреслює генетичну гетерогенність розладів [2].

Характерною ознакою синдрому Рубінштейна-Тейбі у немовлят є труднощі годування, що одночасно з притаманною синдрому генетично зумовленою низькорослістю визначає клініку затримки розвитку. Діти значно відстають на всіх етапах розвитку. Основними причинами захворюваності та смерті у перші роки життя є респіраторні інфекції та ускладнення вроджених вад серця.

Вважають, що значна кількість дорослих із розумовою відсталістю можуть бути хворими на синдром Рубінштейна-Тейбі. Крім того, щонайменше 5% хворих із синдромом Рубінштейна-

Тейбі мають підвищений ризик пухлин, у тому числі медулобластоми, нейробластоми, менингіоми, рабдоміосаркоми та лейкозів. За легших варіантів синдром має менш виражені клінічні ознаки та спричинює меншу затримку розвитку. Таким пацієнтам діагностують так званий "неповний синдром Рубінштейна-Тейбі".

Мінімальними діагностичними ознаками синдрому вважають наявність прогресуючої розумової відсталості, широких термінальних фаланг перших пальців кистей і стоп, характерних рис обличчя, відставання зросту та кісткового віку, мікроцефалії, крипторхізму [1].

Основні та додаткові компоненти синдрому Рубінштейна-Тейбі трапляються з різною частотою [1, 3, 6]:

- *Черепно-лицеві дисморфії* (можуть бути відсутніми на час народження та з'являтися з часом): гіпоплазія верхньої щелепи з високим аркоподібним піднебінням (93-100%), загнутий донизу кінчик носа (ростральний ніс, 90%), антимонголоїдний розріз очей (88-93%), низько розташовані та/або деформовані, зменшені чи збільшені вушні раковини (74-84%), косоокість (69-79%), гіпоплазія крил носа (72%), довгі вії, птоз, широка спинка носа (71%), епікант (62%), аномалія рефракції (58%), велике переднє джерельце, що пізно закривається (41%), мікроцефалія (35%), а також виступаючий лоб із низьким ростом волосся, порушення росту зубів, коротка верхня та виступаюча нижня губа.
- *Аномалії пальців*: розширення, вкорочення та сплюснення нігтьових фаланг перших пальців кистей і стоп (100%), іноді термінальних фаланг інших пальців кисті (60-87%), вальгусна деформація міжфалангових суглобів (87%), подвоєння нігтьових фаланг перших пальців стоп (30%), рідше – проксимальних фаланг, а також полідактилія стоп, часткова синдактилія кистей і стоп.

- *Затримка розумового розвитку*: розумова відсталість (100%) із коефіцієнтом інтелекту (IQ) в межах 30-79 балів (понад 50% хворих мають IQ менше від 50 балів), у більшості випадків – глибока олігофренія, мовні труднощі (90%), аномалії електроенцефалографії (30%).
- *Порушення росту та розвитку*: гіпотонія (67%), затримка росту починаючи з постнатального періоду (у 94% випадків зріст нижчий від середнього, із середнім остаточним зростом чоловіків 153 см і жінок 147 см), проблеми, пов'язані з харчуванням.
- *Скелетні аномалії*: відставання кісткового дозрівання (49%), аномалії хребта і грудни-ни, лордоз, кіфоз, сколіоз, сплюснення крил тазових кісток, вивих надколінка.
- *Аномалії розвитку внутрішніх органів*:
 - серця (33%) – найбільш поширеними вадами є дефект міжшлуночкової перегородки та відкрита артеріальна протока, а також дефект міжпередсердної перегородки, коарктація аорти, стеноз легеневої артерії, двостулковий аортальний клапан;
 - нирок (79%) – одностороння аплазія нирок, їх подвоєння, гідронефроз, розширення сечоводів або їх стеноз, дивертикул сечового міхура;
 - агенезія або аплазія мозолистого тіла, порушення лобуляції легенів (зменшення або збільшення їх часток), що виявляють на пневмоенцефалографії або під час розтину.
- *Інші компоненти*: крипторхізм (у 78% хлопчиків), гірсутизм (75%), яскраво-червоний невус на шкірі чола, потилиці, бічній поверхні шиї.

ВИПАДОК З ВЛАСНОГО ДОСВІДУ

Хвора Х.Д., віком 4 роки 3 міс., госпіталізована до ендокринологічного відділення НДСЛ "ОХМАТДИТ" зі скаргами батьків на малий зріст дитини, затримку психічного та мовного розвитку. За даними анамнезу дитина народилася від другої нормальної вагітності, що завершилася фізіологічними пологамі. Маса тіла на час народження – 2,8 кг, зріст – 50 см. Від народження спостерігалась у невролога з приводу гідроцефального синдрому, перинатального ураження ЦНС, а також у кардіолога з приводу стенозу легеневої артерії. Затримку росту відзначено з 1 року жит-

тя. Динаміка росту за останній рік – 2 см. Зріст матері – 164 см, батька – 175 см, у родинному анамнезі низький зріст у бабусі – 150 см.

Об'єктивно: зріст – 86,3 см (-3,6 SD), маса тіла – 10,6 кг, ІМТ – 14,3 кг/м² (що відповідає 15-й перцентилі для статі та віку). Будова тіла пропорційна. Помітні черепно-лицеві дисморфії: гіпоплазія верхньої щелепи, загнутий донизу кінець носа, антимонголоїдний розріз очей, довгі вії. Аномалії пальців – розширення, вкорочення та сплюснення нігтьових фаланг перших пальців кистей і стоп.

Результати обстеження: загальний аналіз крові: гемоглобін – 112 г/л, еритроцити – $3,79 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцити – $6,9 \cdot 10^9$ /л, тромбоцити – 310 г/л, лейкоцитарна формула: еозинофіли – 9%, паличкоядерні – 1%, сегментоядерні – 32%, лімфоцити – 54%, моноцити – 4%, ШОЕ – 8 мм/год. Біохімічні показники крові – без патологічних відхилень. Гормональні дослідження: ТТГ – 0,4 мМО/л (норма 0,3-6,2 мМО/л), вільний Т₄ – 0,81 нг/дл (норма 0,8-2,0 нг/дл), ІЧР-1 – 14,5 нг/мл, (вікова норма 49-171 нг/мл), СТГ: базальний рівень – 0,17 мМО/л, нічний пік – 0,29 мМО/л, після проби з клофеліном – 0,91 мМО/л. Рентгенологічний (кістковий) вік згідно з атласом Greulich-Pyle відповідає 1 року 6 місяцям. Статевий хроматин – 16%, каріотип 46 XX. Комп'ютерна томографія головного мозку – без патологічних змін, УЗД органів черевної порожнини – без патології.

Консультації: ЛОР – аденоїдні вегетації 1 ст., що не вимагають хірургічного лікування; офталь-



Рис. 1. Хвора Х.Д., 4 р. 3 міс. Синдром Рубінштейна-Тейбі.

молог – без патології; невролог – затримка психічного та мовного розвитку; генетик – синдром Рубінштейна-Тейбі.

За результатами обстеження дитині виставлено діагноз: синдром Рубінштейна-Тейбі. Затримка психічного та мовного розвитку. Вроджена вада серця – стеноз легеневої артерії. Нанізм генетично зумовлений і внаслідок соматотропної недостатності.

Дитині було призначено лікування препаратами соматотропіну з розрахунку 0,03 мг/кг на добу, які вона отримувала протягом чотирьох років. Лікування переносила добре, під контролем гормональних показників, за весь період лікування підросла загалом на 41 см, і у віці 8 років 6 місяців її зріст становив 127 см, що є нормальним для віку та статі, маса тіла – 22 кг, ІМТ – 13,7 кг/м² (що відповідає 3-й перцентилі та свідчить про дефіцит маси тіла).

Протягом останнього року у дівчинки розпочалися напади епілепсії з частотою до 2 разів на місяць у вигляді правобічних геміконвульсій із непритомністю, вегетативних пароксизмів із блюванням, почервонінням обличчя, сплутаністю свідомості. Під час обстеження в НДІ нейрохірургії було виявлено атрофію тканини мозку, на ЕЕГ – осередок епілептиформної активності у лівих відділах, високу пароксизмальну активність праворуч, на очному дні – ознаки ангіопатії ретинальних судин, змішаний астигматизм обох очей. Після того, як у дитини розвинулося гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом, їй було діагностовано хворобу мойамойа (від японського – клуб диму, туман) із симптоматичною епілепсією.

Означена хвороба є рідкісним хронічним неухильно прогресуючим захворюванням судин головного мозку, що проявляється у будь-якому віці та супроводжується повільним (протягом місяців і років) звуженням просвіту (аж до ступеня оклюзії) внутрішньочерепних сегментів внутрішніх сонних артерій і початкових відділів передніх мозкових і середніх мозкових артерій [7]. Без лікування у пацієнтів виникають повторні порушення мозкового кровообігу (транзиторні ішемічні атаки, ішемічні інсульти), настає незворотний неврологічний дефіцит, формується дисциркуляторна енцефалопатія. Одночасно формується мережа колатеральних судин на основі мозку, що на ангиограмах створює враження легкої димки та є характерною

рисою захворювання. Системний характер хвороби підтверджується наявністю у дітей подібних змін у судинах нирок, легень, серця та підшлункової залози. Про спадковий характер хвороби мойамойа свідчить також її асоціація із синдромом Дауна, нейрофіброматозом I типу, гомоцистинурією, іншими вадами розвитку [8].

З огляду на неврологічні зміни у дитини її лікування препаратами соматотропіну було припинено.

ВИСНОВКИ

1. Поєднання синдрому Рубінштейна-Тейбі із соматотропною недостатністю вимагає лікування препаратами соматотропіну, що значно поліпшує прогноз кінцевого зросту дитини.

2. За наявності нападів епілепсії у дітей слід проводити ретельне обстеження для виключення хвороби мойамойа.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Rubinstein J.* Broad thumbs and toes and facial abnormalities / Rubinstein J. Taybi H. // *Am. J. Dis. Child.* – 1963. – Vol. 105. – P. 588-608.
2. *Foley P.* Further case of Rubinstein-Taybi syndrome due to a deletion in EP300 / Foley P., Bunyan D., Stratton J. et al. // *Am J Med Genet A.* – 2009. – Vol. 149A, №5. – P. 997-1000. [Medline].
3. *Flannery D.* Genetics of Rubinstein-Taybi Syndrome / Updated: Nov 24, 2009 // [<http://emedicine.medscape.com>].
4. *Kaloustian V.* The Rubinstein-Taybi syndrome: clinical and muscle electron microscopie study. / Kaloustian V., Afifi A. K., Sinno A. A., Mire J. // *Am. J. Dis. Child.* – 1972. – Vol. 124. – P. 897-902.
5. *Про затвердження протоколів лікування дітей з ендокринними захворюваннями* [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ від 03.02.2009 № 55. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090203_55.html.
6. *Козлова С.И.* Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / Козлова С.И., Семанова Е., Демикова Н.С., Блиникова О.Е. – Ленинград: Медицина. – 1987. – 196 с.
7. *Fukui M.* Current State of Study on Moya moya Disease in Japan / Fukui M. // *Surg. Neurol.* – 1997. – Vol. 47. – P. 138-143.
8. *Максимова М.Ю.* Болезнь мойамойа / М.Ю. Максимова, И.А. Загребина, М.В. Кротенкова, И.С. Давыденко // *Атмосфера. Нервные болезни.* – 2010. – №1 [http://www.neurology.ru/professional/an_1_2010_21.pdf].

РЕЗЮМЕ

Синдром Рубинштейна-Тейби в сочетании с болезнью мойамойа

Н.Б. Зелинская, О.А. Хорошая

В статье описано клиническое наблюдение ребенка с нанизмом вследствие синдрома Рубинштейна-Тейби в сочетании с дефицитом гормона роста. Ребенок получал лечение препаратами соматотропина на протяжении четырех лет, что привело к нормализации его роста. Через 4 года у ребенка была диагностирована болезнь мойамойа.

Ключевые слова: синдром Рубинштейна-Тейби, болезнь мойамойа.

SUMMARY

Rubinstein-Teybi syndrome in combination with Moyamoya disease

N. Zelinska, O. Choroshaya

The article describes a clinical case of the girl with dwarfism as a result of the Rubinstein-Teybi syndrome in combination with growth hormone deficiency. The patient was treated with growth hormone therapy during four years, which led to normalization of her growth. After 4 years was diagnosed the Moyamoya disease.

Key words: Rubinstein-Teybi syndrome, Moyamoya disease.

Дата надходження до редакції 13.02.2012 р.