

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ КИСТЕЙ И СТОП ПРИ СИНДРОМЕ СМИТА – ЛЕМЛИ – ОПИТЦА

Н.А. Коваленко-Клычкова, В.М. Кенис, И.Ю. Клычкова

*ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт
им. Г.И. Турнера» Минздрава России,
директор – член-кор. РАН, д.м.н. профессор А.Г. Баиндурашвили
Санкт-Петербург*

Синдром Смита – Лемли – Опитца – редкое генетическое заболевание, обусловленное дефектом метаболизма холестерина и проявляющееся множественными врожденными аномалиями и неврологическими нарушениями. Аномалии кистей и стоп являются одним из ведущих клинических проявлений синдрома. Представленное клиническое наблюдение пациентки с синдромом Смита – Лемли – Опитца позволяет наглядно продемонстрировать основные проявления данного заболевания и подчеркивает значимость правильной интерпретации ортопедических нарушений для своевременной его диагностики.

Ключевые слова: синдром Смита – Лемли – Опитца, пороки развития конечностей.

CONGENITAL MALFORMATIONS OF HANDS AND FEET IN SMITH-LEMLI-OPITZ SYNDROME

N.A. Kovalenko-Klychkova, V.M. Kenis, I.Yu. Klychkova

*Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics,
director – A.G. Baindurashvili, MD Professor
St. Petersburg*

Smith-Lemli-Opitz syndrome is rare genetic disorder with multiple limb malformations and neurological manifestation, caused by inborn defect of cholesterol metabolism. Congenital deformities of feet and hands are most common orthopedic symptoms in this syndrome. Description of a girl with Smith-Lemli-Opitz syndrome demonstrates specific features of this disorder and emphasize the importance of proper interpretation of orthopedic malformations for early diagnosis of genetic conditions.

Key words: Smith-Lemli-Opitz syndrome, limb malformations.

Синдром Смита – Лемли – Опитца – редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, связанное с нарушением метаболизма холестерина. Впервые синдром был описан в 1964 году американским педиатром Дэвидом Смитом, врачом из Бельгии Люком Лемли и американским врачом Джоном Опитцем в сообщении о трех пациентах со сходными и характерными лицевыми проявлениями: микроцефалией, широким альвеолярным отростком верхней челюсти, гипоспадией, необычным рисунком дерматоглифики, выраженными признаками нарушенного питания и психомоторного развития [16]. Более детальное описание болезни было представлено в 1969 году R.N. Fine с соавторами, она была названа RSH syndrome (акроним из первых букв фамилий трех первых пациентов [7]).

Заболевание встречается у 1 из 20000–40000 новорожденных, наиболее часто – у представи-

телей европеоидной расы, но описаны случаи и у представителей негроидной и азиатской рас. При этом носителями данного гена является 1 из 30 человек [3]. У мальчиков заболевание встречается в три раза чаще, чем у девочек [1].

Синдром Смита – Лемли – Опитца характеризуется множественными врожденными аномалиями и умственной отсталостью. В настоящее время идентифицирован ген, ответственный за развитие данного синдрома. Это ген, кодирующий 7-стеролредуктазу, необходимую для биосинтеза холестерина, мутации в нем приводят к недостаточной активности микросомального фермента 7-дегидрохолестерол редуктазы [1, 5, 20]. 7-дегидрохолестерин накапливается в плазме и клетках пациентов с синдромом Смита – Лемли – Опитца, вызывая нарушение их функции [14]. Ген DHCR7 локализован на хромосоме 11q13. В настоящее время известно более 120 мутаций, и с каждым годом генетический анализ DHCR7 гена

выявляет новые [19]. Молекулярно-генетические исследования подтвердили строгую зависимость между характером мутации и тяжестью клинических проявлений [18].

Некоторые авторы выделяют два типа синдрома Смита – Лемли – Опитца: I тип – множественные врожденные пороки развития, совместимые с жизнью, II тип – с ранним летальным исходом. Разница между I и II типами скорее обусловлена характером мутации, нежели генетической гетерогенностью [19].

Симптомы синдрома Смита – Лемли – Опитца могут широко варьировать. При легкой форме заболевания наблюдаются незначительные физические и интеллектуальные нарушения. В тяжелых случаях возможны выраженные физические пороки и перинатальная смертность [13]. Типичными являются низкие масса и длина тела при рождении (100%), микроцефалия с разными деформациями черепа, узкий лоб, деформированные и низко расположенные ушные раковины, птоз, эпикантус, косоглазие, короткий нос с широким кончиком и открытыми вперед ноздрями (100%), микрогнатия и широкий альвеолярный край верхней челюсти (100%), расщелина нёба. Также отмечаются гипоспадия и крипторхизм, гипертрофия клитора. Наблюдаются врожденные пороки сердца, аномалии почек (поликистоз, гидронефроз, удвоение лоханок, аномалии мочеточников), аномалии лобуляции легких, пилоростеноз, паховые грыжи, гипоплазия тимуса [12].

Пациенты с синдромом Смита – Лемли – Опитца в большинстве случаев имеют отставание в умственном развитии, у 50% диагностируется аутизм [15], часто возникают проблемы со сном: нарушения дыхания во сне, чрезмерная сонливость в дневное время, нарушения ночного сна, беспокойный сон [20].

Из скелетных аномалий следует отметить одно- или двустороннюю постаксиальную полидактилию кистей и/или стоп. Первый палец обычно короткий и проксимально смещен с характерной гипоплазией метакарпальной кости и возвышенности тенара. Из других пороков описаны эктродактилия, монодактилия и олигодактилия, брахидактилия, отсутствие средней фаланги второго пальца, радиальная или ульнарная девиация пальцев, клинодактилия, камптодактилия и различные синдактилии, ризо- и мезомелическое укорочение костей, полисиндактилия стоп, вальгусная и варусная деформация стоп, вывих бедра, Y-образная синдактилия II–III пальцев на стопах. Реже встречаются такие скелетные аномалии, как сколиоз, кифоз, шейные ребра, отсутствие ребер, тонкие ребра [1, 6].

Течение болезни. Нарушение биосинтеза холестерина приводит к развитию тяжелых форм задержки внутриутробного роста и развития плода – плод не получает от матери необходимого для роста холестерина. В связи с этим новорожденные с синдромом Смита – Лемли – Опитца могут иметь уровень холестерина в плазме крови всего лишь 2% от нормы. В неонатальном периоде и на первом году жизни наблюдаются вялое сосание, затруднение глотания, рвота, отказ от пищи. Более половины больных нуждаются в питании через зонд, а затем в течение нескольких лет – через гастростому. Трудности при вскармливании также могут быть обусловлены выраженной микрогнатией, желудочно-пищеводным рефлюксом, дисморфиями кишечной трубки. В течение первого года жизни почти всегда отмечается выраженная мышечная гипотония смешанного типа. Мышечная сила и тонус улучшаются на втором году жизни и затем соответствуют норме. В препубертатном периоде может развиваться гипертонус, который при тяжелой форме заболевания приводит к контрактурам суставов. Физическое развитие больных лежит ниже 3 центилей. Размер головы изменяется пропорционально другим характеристикам. Большинство параметров физического развития лежат между -1 и -5 SD, при тяжелом течении – между 8...-10 SD, рост находится в пределах 143–170 см [4].

У больных с тяжелыми проявлениями SLOS уровень общих стероидов значительно снижен, а соотношение 7-дегидрохолестерина к стероидам увеличено. Тяжесть болезни коррелирует с уровнем холестерина и 7-дегидрохолестерина [10].

Диагностика проводится на основании клинических признаков и биохимического анализа крови. Определение холестерина в крови не является достоверным скринирующим методом, так как приблизительно у 10% больных уровень этого метаболита в плазме соответствует норме. Более ценным диагностическим методом является определение предшественников холестерина – 7-дегидрохолестерина и 8-дегидрохолестерина и их соотношения с холестерином. В плазме больных обнаружено тысячекратное повышение уровня предшественника холестерина – 7-дегидрохолестерина, обусловленное дефицитом фермента 7-дегидрохолестерин редуказы [8]. В сомнительных случаях проводится поиск мутаций в гене 7-дегидрохолестерин редуказы, анализ фермента 7-дегидрохолестерин редуказы или анализ биосинтеза стерина в культуре клеток.

Пренатальная диагностика. Ранним признаком синдрома Смита – Лемли – Опитца у плода является низкий уровень неконъюгиро-

ванного эстриола в сыворотке крови матери. Применяется определение уровня 7-дегидрохолестерина в амниотической жидкости, анализ стеролов в ворсинках хориона на 10-й неделе гестации. Возможна диагностика по выявлению пороков развития у плода: воротниковый отек, как маркер хромосомных аномалий, микроцефалия, расщелина неба, полидактилия, поликистоз почек и др. [11]. В.П. Федотов и соавторами проводили пренатальную идентификацию синдрома, основанную на выявлении у плода патогномного ультразвукового паттерна: задержки внутриутробного развития, постаксиальной полидактилии, синдактилии II–III пальцев стоп, врожденного порока сердца, гипоспадии и характерных лицевых дизморфизмов, наиболее демонстративных в режиме поверхностной реконструкции при объемной эхографии [2].

Дифференциальный диагноз необходим со следующими заболеваниями: акродисгенитальным синдромом, синдромом Gardner-Silengo-Wachtel, синдромом с псевдотрисомией. Несколько реже – с синдромом альфа-талассемии и олигофренией, синдромом Меккеля, Pallister-Hall синдромом, гидроретельным синдромом Холта – Орама, оро-фацио-дигитальным синдромом 5 типа [9].

Лечение. Случаев излечения синдрома Смита – Лемли – Опитца не известно. У пациентов проводят хирургическое лечение по поводу аномалий развития, таких как врожденные пороки сердца, расщепление неба, аномалии гениталий, черепно-лицевые, желудочно-кишечные дефекты и дефекты конечностей. В основном лечение является поддерживающим. Введение холестерина позволяет снизить уровень 7-дегидрохолестерола за счет обратной регуляторной связи между этими метаболитами [19]. Однако не все авторы согласны с эффективностью добавок холестерина с пищей [17]. Неспособность синтезировать холестерин ведет к предсказуемой недостаточности синтеза стероидов надпочечниками, при которой может потребоваться заместительная терапия.

Клинический случай

Под нашим наблюдением в ФГБУ «НИДОИ им. Г.И.Турнера» Минздрава России находилась пациентка Б. в возрасте 4 лет с синдромом Смита – Лемли – Опитца.

Анамнез заболевания. Ребенок от первой беременности, протекавшей неблагоприятно на фоне токсикоза и анемии, бактериального вагинита. Хроническая внутриутробная гипоксия плода, острая гипоксия. Роды на 37-й неделе, кесаревым сечением, в тазовом предлежании. Отмечалось дородовое излитие околоплодных вод, задние воды были меконеальными.

При рождении – отечный синдром, масса 3000 г, длина тела 49 см, окружность головы 35 см, груди – 32 см. Вскармливание через зонд. На 13-е сутки ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных с диагнозом: полидактилия кистей, синдактилия II–III пальцев стоп, гипоксическое поражение ЦНС, общий отечный синдром. Исключен резус-конфликт.

С первых дней девочка находилась под наблюдением врачей по месту жительства. Раннее психомоторное развитие протекало с задержкой. Голову держит с 4 месяцев, сидит с 12 месяцев, ходит с поддержкой с 2 лет. Исследование кариотипа лимфоцитов периферической крови подтвердило нормальный женский кариотип – 46XX. По месту жительства на основании клинических проявлений (характерные аномалии кистей и стоп) заподозрен наследственный синдром вследствие нарушения метаболизма. В 2 года 8 месяцев на основании молекулярно-генетического анализа подтвержден синдром Смита – Лемли – Опитца.

Сопутствующие диагнозы: аутизм, микроцефалия, реактивные изменения поджелудочной железы и сосудов печени, утолщение паренхимы почек.

При поступлении мать предъявляла жалобы на задержку психомоторного развития ребенка, полидактилию кистей и синдактилию стоп.

Клинический осмотр. Выраженная задержка психомоторного развития. При осмотре беспокойна. В анамнезе – приступы эпилепсии. Узкий лоб, птоз, эпикантус, короткий нос с широким кончиком, готическое небо, большой рот (рис. 1).



Рис. 1. Пациентка Б., 4 года, с синдромом Смита – Лемли – Опитца

Череп гидроцефальной формы, ось позвоночника правильная. Амплитуда движений в плечевых, локтевых, лучезапястных, тазобедренных, коленных, голеностопных суставах не ограничена.

На кистях отмечается постаксиальная полидактилия V пальцев (рис. 2).

На стопах тотальная синдактилия II–III пальцев, клинодактилия I пальцев (рис. 3).

Проведено ортопедическое обследование. Аномалий развития скелета, препятствующих вертикализации или самообслуживанию ребенка, не выявлено. Состояние крупных суставов и позвоночного столба на момент обследования без клинических и рентгенологических проявлений нестабильности. Ребенок осмотрен неврологом и педиатром. Деформации кистей и стоп в настоящее время не являются препятствием для развития ребенка. Принято решение отложить оперативное лечение на кистях и стопах в связи с тяжелым соматическим и неврологическим состоянием ребенка.

Таким образом, пороки развития кистей и стоп являются одним из наиболее характерных признаков такого тяжелого генетического заболевания, как синдром Смита – Лемли – Опитца. Необходимо проявлять настороженность при обследовании пациентов с пороками развития дистальных сегментов конечностей, за которыми часто скрываются значительные соматические и неврологические проблемы.

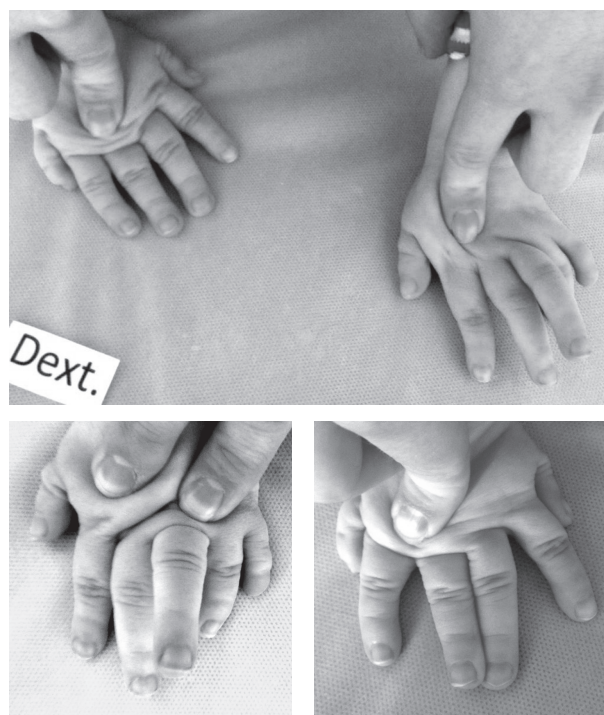


Рис. 2. Пациентка Б., 4 года: постаксиальная полидактилия V пальцев кистей



Рис. 3. Пациентка Б., 4 года: тотальная синдактилия II–III пальцев, клинодактилия I пальцев стоп

Литература

1. Семячкина А.Н., Новиков П.В., Яблонская М.И., Курбатов М.Б., Вассерман Н.Н., Тверская С.М. Синдром Смита – Лемли – Опица у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006; 51(3): 19-24.
Semychkina A.N., Novikov P.V., Yblonskaya M.I., Kurbatov M.B., Vasserman N.N., Tverskaya S.M. Sindrom Smita-Lemli-Opitsa u detey [Syndrome Smith-Lemley-Opitz children]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2006; 51(3): 19-24.
2. Федотов В.П., Плотко И.С., Качанова Т.И., Федотова Т.В., Джукаев Р.А., Рублева О.В. Возможности объемной эхографии в пренатальной ультразвуковой идентификации синдрома Смита-Лемли-Опица. Пренатальная диагностика. 2009; (4): 315-319.
Fedotov V.P., Plotko I.S., Kachanova T.I., Fedotova T.V., Dzhukaev R.A., Rubleva O.V. Vozmozhnosti ob'iomnoy ehographii v prenatal'noy ul'trazvukovoy identifikatsii sindroma Smita-Lemli-Opitsa [Opportunities volume ultrasound in prenatal ultrasound identification syndrome Smith-Lemley-Opitz]. Prenatal'naya diagnostika. 2009; 8(4): 315-319.
3. Al-Owain M., Imtiaz F., Shuaib T. et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome among Arabs. Clin. Genet. 2012; 82(2): 165-172.
4. Andersson H.C., Frenzt J., Martinez J. E., Tuck-Muller C.M., Bellizaire J. Adrenal insufficiency in Smith-Lemli-Opitz syndrome. Am. J. Med. Genet. 1999; (82): 382-384.
5. Bianconi S.E., Conley S.K., Keil M.F. et al. Adrenal function in Smith-Lemli-Opitz syndrome. Am. J. Med. Genet. A. 2011; 155-A(11): 2732-2738.
6. Bukelis I., Porter F.D., Zimmerman A.W., Tierney E. Smith-Lemli-Opitz syndrome and autism spectrum disorder. Am. J. Psychiatry. 2007; (164): 1655-1661.
7. Fine R.N., Gwinn J.L., Young E.F. Smith-Lemli-Opitz syndrome. Radiologic and postmortem findings. Am. J. Dis. Child. 1968; (115): 483-488.
8. Gelzo M., Dello Russo A., Corso G. Stability study of dehydrocholesterols in dried spot of blood from patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome, using filter-paper treated with butylated hydroxytoluene. Clin. Chim. Acta. 2012; 18(413): 525-526.
9. Kelley R.I., Hennekam R.C.M. The Smith-Lemli-Opitz syndrome (Review article). J. Med. Genet. 2000; (37): 321-335.
10. Koo G., Conley S. K., Wassif C.A., Porter F.D. Discordant phenotype and sterol biochemistry in Smith-Lemli-Opitz syndrome. Am. J. Med. Genet. 2010; 152-A(8): 2094-2098.
11. Kratz L.E., Kelley R.I. Prenatal diagnosis of the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome. Am. J. Med. Genet. 1999; (82): 376-381.
12. Nowaczyk M.J., Tan M., Hamid J.S., Allanson J.E. Smith-Lemli-Opitz syndrome: Objective assessment of facial phenotype. Am. J. Med. Genet. 2012; 158-A(5): 1020-1028.
13. Quélin C., Loget P., Verloes A. et al. Phenotypic spectrum of fetal Smith-Lemli-Opitz syndrome. Eur. J. Med. Genet. 2012; 55(2): 81-90.
14. Ren G., Jacob R.F., Kaulin Y. et al. Alterations in membrane caveolae and BKCa channel activity in skin fibroblasts in Smith-Lemli-Opitz syndrome. Mol. Genet. Metab. 2011; 104(3): 346-355.
15. Sikora D.M., Pettit-Kekel K., Penfield J., Merkens L.S., Steiner R.D. The near universal presence of autism spectrum disorders in children with Smith-Lemli-Opitz syndrome. Am. J. Med. Genet. 2006; (15): 1511-1513.
16. Smith D.W., Lemli L., Opitz J.M. A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. J. Pediatr. 1964; (64): 210-217.
17. Tierney E., Conley S.K., Goodwin H. et al. Analysis of short-term behavioral effects of dietary cholesterol supplementation. Am. J. Med. Genet. 2010; 152-A(1): 91-95.
18. Witsch-Baumgartner M., Ogorelkova M., Kraft H.G. et al. Mutational spectrum and genotype-phenotype correlation in 84 patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome. Am. J. Hum. Genet. 2000; (66): 402-412.
19. Yu H., Patel S.B. Recent insights into the Smith-Lemli-Opitz syndrome. Clin. Genet. 2005; (68): 383-391.
20. Zarowski M., Vendrame M., Irons M., Kothare S.V. Prevalence of sleep problems in Smith-Lemli-Opitz syndrome. Am. J. Med. Genet. 2011; 155-A(7): 1558-1562.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Коваленко-Клычкова Надежда Александровна – очный аспирант отделения патологии стопы, нейроортопедии и системных заболеваний

e-mail: n-kovalenko85@mail.ru;

Кенис Владимир Маркович – руководитель отделения патологии стопы, нейроортопедии и системных заболеваний

e-mail: kenis@mail.ru;

Клычкова Ирина Юрьевна – к.м.н., заслуженный врач РФ заведующая отделением патологии стопы, нейроортопедии и системных заболеваний НИДООИ им. Г.И. Турнера

e-mail: klyckova@yandex.ru.

Рукопись поступила 09.04.2013