УДК 616-007-053. 1-053. 2(470. 61)

ОРО-ФАЦІО-ДИГІТАЛЬНИЙ СИНДРОМ І ТИПУ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

Горленко О.М., Ленченко А.В., **Рошко І.Г., Янковська А.О.
**ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра дитячих хвороб;*
***Ужгородська міська дитяча клінічна лікарня, м. Ужгород*

Вступ

Оро-фаціо-дигітальний синдром відноситься до групи спадкових захворювань, що проявляються множинними вродженими вадами розвитку (як правило, обличчя і пальців) [2, 4, 5, 7, 10]. На сучасному етапі виділяють 14 генетичних варіантів оро-фаціо-дигітального синдрому. Спільним є наявність різноманітних аномалій порожнини рота, обличчя і пальців, однак у кожного синдрому є специфічний фенотип або тип спадкування [5].

Оро-фаціо-дигітальний синдром I типу (ОФД1) вперше описаний в 1954 році M. Papillon-Leage і J. Psaume; часто відомий і під іншими назвами: «синдром Папійон-Леаж-Псома», «язиково-лицева дисплазія Grob», «рото-лицевий і пальцевий дизостоз». Згідно з літературними даними, популяційна частота його варіює від 1:250000 до 1:50000 [2, 4, 7].

Етіологія даного синдрому невідома. Синдром має спадковий і часто сімейний характер, тип успадкування – Х-зчеплений, домінантний [2, 4]. Однак, слід відзначити, що деякі автори у своїх дослідженнях вказують на необтяжений сімейний анамнез у 75% осіб з оро-фаціо-дигітальним синдромом I типу [7].

Оро-фаціо-дигітальний синдром I типу обумовлений мутаціями в гені OFD1, який відіграє важливу роль в ранньому розвитку багатьох частин тіла, включаючи мозок, обличчя, кінцівки і нирки [1, 9]. Залежно від того, хто є носієм мутованого гену (мати чи батько) Х-зчеплене домінантне успадкування працює по-різному (рис. 1, 2) [6].

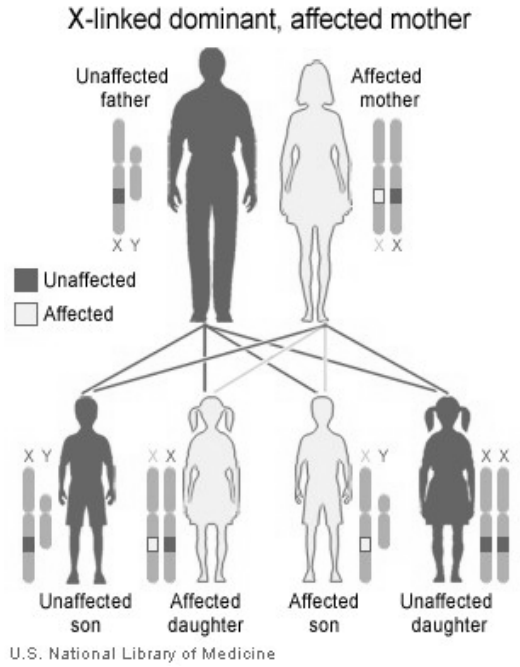

Рис. 1. Успадкування Х-зчепленої домінуючої мутації від матері.

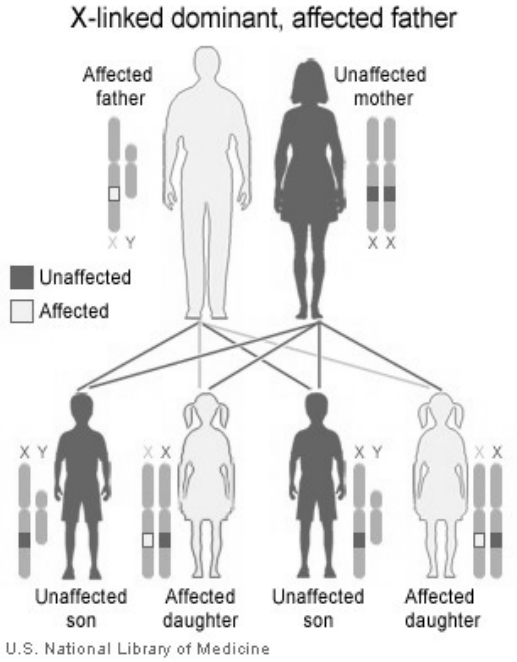

Рис. 2. Успадкування Х-зчепленої домінуючої мутації від батька.

Із рисунку 1 випливає, що жінка з оро-фаціо-дигітальним синдромом I типу з імовірністю 50% може народити доньку чи сина з даним синдромом, тоді як у чоловіка сини будуть здорові, а всі дочки успадкують мутований ген (рис. 2). Проте літературні дані свідчать, що майже всі особи з ОФД1 є жіночої статі, в той час як особи чоловічої статі гинуть внутрішньоутробно. Співвідношення статей – Ч/Ж=0/1 [2, 4, 7].

Клінічні прояви оро-фаціо-дигітального синдрому I типу:

- аномалії порожнини рота – гіпертрофія вуздечок губ, язика (100%), що деколи сприяє утворенню серединної перегородки рота; нерухомий язик, анкілоглосія (30%); множинні вуздечки язика, що обумовлює поділ його на долі (100%); складчастий вигляд язика; аномалії альвеолярних відростків верхньої (90%) і нижньої (60%) щелеп; аномалії м'якого піднебіння (одна або декілька овальних розщілин різних розмірів);
- аномалії зубів (50%) – відсутність чи гіпоплазія емалі зубів, відсутність верхніх різців, множинне ураження карієсом;
- аномалії обличчя – асиметричне обличчя; губи короткі і складчасті через численні зморшки, що зазвичай з'являються через гіпертрофовану вуздечку губи; псевдорозщеплення верхньої губи (40%); приплюснутий ніс з широким переніссям (95%) і гіпоплазією крил; гіпертелоризм або тільки псевдогіпертелоризм; епікант; телекант; швидко зникаючі міліа на обличчі та вушних раковинах (100%); гіпоплазія скулових кісток (75%), рідше мікрогнатія чи тільки ретрогнатизм;
- аномалії пальців (90%) – полі-, син-, брахі-, клино-, камптодактилія; асиметричне укорочення пальців; постаксіальна полідактилія стоп; можливий остеопороз;
- у 50% оро-фаціо-дигітальний синдром I типу може супроводжуватись полікістозом нирок;
- описані також вади розвитку головного мозку – мікроцефалія, мікрогірія, агенезія мозолистого тіла;
- інші, непостійні, симптоми – затримка психічного розвитку (50%); епілепсія (вкрай рідко); спастичний параліч, зокрема нижніх кінцівок; сухе, грубе волосся (65%), можливі вогнища алопеції; пойкілодермія [1, 2, 3, 4, 7, 8, 10].

Діагностика оро-фаціо-дигітального синдрому I типу базується на основі клініко-параклінічних даних. Мінімальними діагностичними ознаками є дольчатість язика, множинні гіперплазовані вуздечки язика, розщеплення губи і піднебіння, гіпоплазія крил носа, асиметричне укорочення пальців [2]. В більшості випадках ОФД1 діагностується відразу після народження на основі оральних, лицевих і пальцевих аномалій, однак іноді захворювання підтверджується лише після виявлення полікістозного ураження нирок в більш старшому (і навіть дорослому) віці [7]. Характерною є і рентгенологічна картина – кіфоз основи черепа з дорзальним і каудальним зміщенням черепних ямок; нерівномірне потовщення і укорочення коротких трубчастих кісток; комірчасті зони просвітлення в діафізах і епіфізах; синдактилія, клинодактилія, камптодактилія і/або полідактилія [3, 4].

Через велику генетичну неоднорідність, що спостерігається при оро-фаціо-дигітальних синдромах, для підтвердження діагнозу рекомендується провести молекулярно-генетичне тестування OFD1. Діагноз встановлюється ідентифікацією гетерозиготного патогенного варіанта в OFD1 за допомогою молекулярно-генетичного тестування [7].

Диференціальний діагноз слід проводити з іншими рото-лице-пальцевими синдромами, кістозною хворобою нирок і синдромом Меккеля-Грубера (мальформація ЦНС – енцефалоцеле, церебральна і мозочкова гіпоплазія; полікістоз чи гіпоплазія нирок; полідактилія; можливе розщеплення губ і піднебіння, мікроцефалія, мікрофтальмія, дисплазія сітківки, колобома, катаракта і дисгенезія рогівки) [2, 7].

Етіологічне лікування оро-фаціо-дигітального синдрому I типу відсутнє. Для корекції деяких аномалій показане хірургічне лікування – пересічення гіпертрофованої вуздечки губи, пластика піднебіння, усунення синдактилії; можливе застосування ортодонтії (виправлення неправильного прикусу), видалення додаткових зубів. За необхідності призначається тривала антиконвульсійна терапія, проводиться лікування ниркової патології, що може потребувати гемодіаліз, перитонеальний діаліз чи трансплантацію нирок [4, 7].

Як свідчить аналіз літературних даних, перебіг і прогноз оро-фаціо-дигітального синдрому I типу благоприємний [4]. Очевидно, що прогноз буде залежати від наявності і вираженості супутніх вроджених вад розвитку (головного мозку, нирок), ступені компенсації та розвитку ускладнень.

Клінічний випадок

Дитина Кіра М., госпіталізована у відділення молодшого дитинства Ужгородської міської дитячої клінічної лікарні 24.09.2017 року у віці 11 місяців зі скаргами на підвищення температури тіла до 38–39°с протягом однієї доби.

З анамнезу – дитина від VI вагітності (без ускладнень), попередні чотири вагітності закінчувались спонтанними викиднями; пологи II (строкові, фізіологічним шляхом), супроводжувались подвійним тугим обвиттям пуповини навколо шиї плода. Маса при народженні 3200 г, зріст – 51 см, окружність голови – 34 см, окружність грудної клітки – 34 см, оцінка за шкалою Апгар 8/9 балів. У віці 8 днів для дообстеження та подальшого лікування дитина переведена у відділення патології новонароджених обласної дитячої лікарні м. Мукачево. На основі даних проведених обстежень встановлено діагноз: «Множинні вроджені вади розвитку. Синдром П'єра-Робена? Вроджені вади розвитку головного мозку: Агенезія мозолистого тіла? Вроджені церебральні кісти. Синдактилія II-III пальців стоп. Аспіраційна неускладнена правобічна верхньочасткова вогнищева пневмонія. Постгеморагічні зміни наднирників. Неонатальна жовтяниця». Після проведеного лікування у віці 17 днів з покращенням виписана зі стаціонару.

Дитина консультована генетиком, на підставі попередньої документації та клінічної картини діагноз «Синдром П'єра-Робена» змінено на «Рото-лице-пальцевий синдром, тип I». Обстежено каріотип: 46, XX. Сімейний анамнез обтяжений наявністю синдактилії і з боку матері, і з боку батька.

В анамнезі численні тоніко-клонічні судоми. В результаті електроенцефалографічного дослідження виявлено епілептиформну активність за вогнищевим типом, іритативну зону в передніх відділах правої півкулі головного мозку та загальномозкові неспецифічні зміни. Заключення епілептолога: «Симпоматична епілепсія з первинно генералізованими нападами». Дитина перебуває на диспансерному обліку у невролога. Діагноз: «Вроджені вади розвитку головного мозку: агенезія мозолистого тіла, вроджені церебральні кісти. Симптоматична епілепсія. Рото-лице-пальцевий синдром I типу». Отримує антиконвульсійну терапію.

У віці 7 місяців проведено магнітно-резонансне обстеження черепу. Висновок: агенезія мозолистого тіла; відкритий третій шлуночок; лікворовмісні кісти в четвертому шлуночку, супратенторіальні та інтергемісферальні кісти; гетеротопія сірої речовини в великих півкулях головного мозку. Попередньо встановлений діагноз підтверджено.

Об'єктивний статус на момент поступлення. Загальний стан дитини середньої важкості. Шкіра бліда, тургор і еластичність м'яких тканин задовільні. На обличчі та вухах множинні міліа. Дисморфія обличчя (великі широкі очі, епікант, широке перенісся, телекант, маленький рот, маленький «клювоподібний» ніс, гіпоплазія крил носа, зменшене підборіддя (рис. 3, 4). Велике тім'ячко закри-

Рис. 3. Дівчинка К., 11 місяців.

Рис. 4. Дівчинка К. у віці 4 місяці. Маленький "клювоподібний" ніс, широке перенісся, гіпоплазія крил носа, епікант, телекант, маленький рот, міліа, зменшене підборіддя, асиметричне укорочення вказівного пальця правої кисті.

те. Спостерігається вогнищева алопеція, волосся сухе, тьмяне. Синдактилія II–III пальців стоп (рис. 6, 7), асиметричне укорочення вказівного пальця правої кисті. Носове дихання утруднене. При огляді ротової порожнини візуалізується незарощення твердого піднебіння (рис. 8), анкілоглосія та лобуляція язика (рис. 9, 10). Слизова ротової порожнини чиста, блідо-рожева; гіперемія слизової носоглотки. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Менінгеальні знаки від'ємні. Проявів дихальної недостатності немає. В легенях аускультативно жорстке дихання, хрипів немає; перкуторно – легеневий звук. Серцева діяльність ритмічна, тони звучні. Живіт м'який, при пальпації не болючий. Печінка +1 см з-під краю реберної дуги. Випорожнення не порушені.

Рис. 5. Вогнищева алопеція, сухе тьмяне волосся.

Рис. 6. Синдактилія II–III пальців правої стопи.

Рис. 7. Синдактилія II–III пальців лівої стопи.

Рис. 8. Незарощення твердого піднебіння.

Рис. 9. Лобуляція язика.

Рис. 10. Лобуляція язика.

Спостерігається затримка психо-моторного розвитку.

Обстеження: ЗАК (25.09.): ШОЕ – 14 мм/год, гемоглобін – 98 г/л, еритроцити – 3,7×1012/л, лейкоцити – 2,8×109/л (нейтрофіли сегментоядерні – 40%, еозинофіли – 0, лімфоцити – 56%, моноцити – 4%); ЗАС (25.09): колір – світло-жовтий, прозорість – прозора, питома вага – 1007, білок, глюкоза, ацетон, жовчні пігменти – відсутні; мікроскопія осаду: епітеліальні клітини – 1–3 в п/з (плоский), лейкоцити – 4–6 в п/з, еритроцити – одиничні в п/з, циліндри, солі, мікроорганізми – не виявлено. Біохімічне дослідження крові (30.09): загальний білок – 64,6 г/л; креатинін – 48,6 мкмоль/л; сечовина – 3,0 ммоль/л; АЛаТ – 12,4 Од/л; загальний білірубін – 8,8 мкмоль/л (прямий – 2,2 мкмоль/л; непрямий – 6,6 мкмоль/л); К+ – 5,0 ммоль/л; натрій – 145 ммоль/л; кальцій – 2,4 ммоль/л.

Рентгенографія ОГК (28.09): справа в ділянці верхнього полюса інфільтративна тінь без чітких контурів. Справа в ділянці нижнього полюса кореня теж інфільтрація. Корінь не структурний. Зліва без особливостей. Серце – без особливостей. Кардіодіафрагмальні кути чіткі, синуси вільні. Заключення: правобічна вогнищева пневмонія.

Ультразвукове обстеження. Транскраніальна ультрасонографія: Mexodex=50,0 мм. Mexosin=52,0 мм. VIII=6,9 мм (в N до 3,0 мм). Vlatdex=24,4 мм, Vlatsin=25,0 мм (в N до 16,0 мм). УЗО органів черевної порожнини дозволило виявити збільшення печінки (передньозадній розмір правої частки – 78 мм (в N до 65 мм), лівої – 0,38 мм (+1,5 см). Контури чіткі, рівні. Край заокруглений. Паренхіма однорідна, середньої ехогенності. Жовчні протоки не розширені. Судинний малюнок нормальний. Портальна вена не розширена. Печінкові вени не розширені. Інші органи черевної порожнини без патологічних змін. Ехокардіоскопія: атипова хорда в лівому шлуночку. Камери серця не дилятовані. Міокард без патологічних змін. ФВ – 66%. Клапанний апарат без структурних і функціональних змін. Легеневої гіпертензії немає. Перикард вільний.

Консультація вузьких спеціалістів. ЛОР-спеціаліст: на момент огляду помірні катаральні зміни носа і носоглотки. Отоскопія – патологічних змін не виявлено. Фтизіатр: «Гостра правобічна верхньочасткова пневмонія». Враховуючи локалізацію запального процесу та відсутність вакцинації БЦЖ дитині проведено пробу Манту (результат від'ємний) і аналіз промивних вод шлунка на Mycobactérium tuberculósis (від'ємний результат). Невролог: «ВВР головного мозку: агенезія мозолистого тіла, вроджені церебральні кісти. Симптоматична епілепсія. Оро-фаціо-дигітальний синдром 1 типу». Відкореговано протисудомну терапію.

У результаті призначеного лікування (антибіотикотерапія, протизапальна терапія) стан дитини покращився – нормалізувалась температура тіла та показники загального аналізу крові, покращилась рентгенологічна картина (на контрольній рентгенограмі органів грудної клітки справа посилений легеневий малюнок, деформований тяжистий корінь; зліва без особливостей; кардіодіафрагмальні кути чіткі, синуси вільні). Дівчинка виписана в задовільному стані із рекомендаціями, які включали прийом протисудомних препаратів (депакін і левіцитам) постійно, препаратів вітамінів А, Е, Д, а також консультацію хірурга для подальшого вирішення питання щодо хірургічної корекції незарощення твердого піднебіння.

Висновки

1. Оро-фаціо-дигітальний синдром I типу є спадковою патологією, що в більшості випадків діагностується відразу після народження на основі оральних, лицевих і пальцевих аномалій. Молекулярно-генетичне дослідження дає можливість остаточно підтвердити дане захворювання та проводити консультування членів сім'ї.

2. Усунення деяких вад розвитку (пластика твердого піднебіння, пересічення гіпертрофованої вуздечки язика чи губ), а також правильно підібраний комплекс лікувальних і реабілітаційних заходів значно покращує якість життя хворого та сприяє благоприємному прогнозу.

Резюме. У статті наведені літературні дані та клінічне спостереження дитини раннього віку з оро-фаціо-дигітальним синдром I типу. Даний синдром є спадковою патологією з Х-зчепленим типом успадкування, характеризується вродженими вадами розвитку ротової порожнини, пальців, головного мозку та нирок, дизморфіями обличчя і затримкою розумового розвитку. Діагноз підтверджується молекулярно-генетичним дослідженням мутації гена OFD1.

Ключові слова: оро-фаціо-дигітальний синдром I типу, діти.

Oral-facial-digital syndrome type I (clinical case)

Horlenko O. M., Lenchenko A.V., Roshko I.G., Yankovska A.O.

Resume. The article presents the literature data and clinical observation of an infant with Oral-facial-digital syndrome, type I. This syndrome is an inherited pathology with an X-linked type of inheritance, characterized by birth defects in the oral cavity, fingers, brain and kidneys, facial dysmorphisms, and mental retardation. The diagnosis is confirmed by the molecular genetic study of mutation of the OFD1 gene.

Key words: Oral-facial-digital syndrome type I, children.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воинова В.Ю. Умственная отсталость и хромосома X [Електронний ресурс] / В.Ю. Воинова, И.Ю. Юров, С.Г. Ворсанова, Ю.Б. Юров. – Москва, 2016. – Режим доступу : URL : https://www.monographies.ru/ru/book/section?id=11881. – Назва з екрана.
2. Козлова С. И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С.И. Козлова, Н.С. Демикова, Е.М. Семанова, О.Е. Блинникова. – Москва, 2007. – С. 248.
3. Рото-лице-пальцевой синдром [Електронний ресурс] / Сайт практического рентгенолога. – Режим доступу : URL : http://www.zhuravlev.info/modules.php?name=Eponyms_Web&op=article&rg=1186&k=1185&id=2841. – Назва з екрана.
4. Синдром Папийон-Леаж-Псома [Електронний ресурс] // Педиатрия. Синдромы. – Декабрь 26, 2013. – Режим доступу : URL : http://detvrach.com/facultet/pediatria/sindrom-papiyon-leazh-psoma/. – Назва з екрана.
5. Синдромы врожденных аномалий, влияющих преимущественно на внешний вид лица [Електронний ресурс]. – Режим доступу : URL : http://wikimed.pro/index.php91-10:Q870. – Назва з екрана.
6. Online Mendelian Inheritance in Man [Electronic resource]. – Way of access : URL : https://en.wikipedia.org/wiki/Orofaciodigital syndrome 1. – Title from the screen.
7. Oral-Facial-Digital Syndrome Type I / H. Toriello, B. Franco, A. Bruel, C. Thauvin-Robinet // GeneReviews®. – [Internet]. – 2016.
8. Orofaciodigital syndrome [Electronic resource]. – Way of access : URL : http://genotek--ru.appspot.com/medwiki/oro-facio-digitalnyi-sindrom. – Title from the screen.
9. Orofaciodigital syndrome I [Electronic resource] / Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program. – 2010 // Way of access : URL : http://rarediseases.info,nih.gov. – Title from the screen.
10. The orofaciodigital (OFD) syndromes / BaraitserM // J. Med. Genet. – 1986. – Vol. 23. – P. 116–119.