



УДК 616.43/.45-008-056.7-053.2

РИЗНИЧУК М.О., ПІШАК В.П.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ОРФАННІ СПАДКОВІ СИНДРОМИ У ПРАКТИЦІ ПЕДІАТРА-ЕНДОКРИНОЛОГА

Резюме. Орфанні синдроми — це група захворювань, що трапляються вкрай рідко, із частотою 10 випадків на 100 000 населення. Суттєвої уваги лікарів різного профілю вимагають орфанні синдроми з ураженням ендокринної системи. Фенотипово ці синдроми починають проявлятися з народження, або вони з'являються в дитячому віці. У статті подана коротка фенотипово-генетична характеристика окремих орфанних ендокринних синдромів, а саме Перлмана, Протея, Сотоса 1, Сотоса 2 та Берардінеї, що супроводжуються гігантизмом.

Вищеперераховані синдроми зумовлені різними генними мутаціями, а саме: синдром Перлмана — гомозиготною або гетерозиготною мутацією в гені *DIS3L2* на хромосомі 2q3; синдром Протея — мутацією в гені *AKT1* на хромосомі 14q32.3; синдром Сотоса 1 викликається гетерозиготною мутацією в гені *NSD1* у ділянці 5q35; синдром Сотоса 2 — гетерозиготною мутацією в гені *NFIX* на хромосомі 19p13.3. Синдром Берардінеї, який поділяється на чотири типи має відповідно чотири різних мутації, а саме: тип 1 зумовлений мутаціями в гені *AGPAT2* у локусі 9q34, тип 2 — у гені *BSCα2* у локусі 11q13, тип 3 — мутаціями в гені *CAVI* (локус 7q31), тип 4 — мутаціями в гені *PTRF*, розташованому на хромосомі 17.

Ключові слова: орфанні спадкові синдроми, гігантизм, діти, гени.

Ендокринна патологія спадкового генезу набуває значного поширення. Серед хвороб, що трапляються досить часто, цукровий діабет I типу, ураження щитоподібної та надниркових залоз. Успіхи молекулярної біології сприяли розкриттю патогенезу рідкісних ендокринних хвороб із суттєвою генетичною компонентою.

Рідкісні (орфанні) захворювання — це такі, що трапляються з певною частотою, набувають хронічного прогресуючого прогресивного перебігу, а без лікування загрожують життю чи спричиняють довгочасну інвалідизацію пацієнтів.

До орфанних належать захворювання (синдроми), поширеність яких становить 10 випадків на 100 000 населення. Серед численної групи таких хвороб, а їх понад 7000, прискіпливої уваги потребують хвороби ендокринного генезу зі суттєвими генетичними відхиленнями. Фенотипові ознаки таких захворювань виявляють або з народження, або вони з'являються в дитячому віці.

У цьому повідомленні йтиметься про спадкові синдроми, у клінічному перебігу яких переважають явища гігантизму в поєднанні з ендокринною патологією.

Перлмана синдром (MIM 267000)

Синоніми: гамартома нирки, нефробластома та гігантизм плода; фетальний асцит, макросомія плода та пухлина Вільмса.

Вперше описаний Liban та Kozenitzky (1970) [13]. Perlman et al. (1975) описали 5 випадків, що траплялися у двоюрідних сибсів єврейсько-єменської сім'ї, з вадами, що виявлялися макросомією при народженні, двобічними нирковими гамартомами з нефробластоматозом, гіпертрофією острівців Лангерганса і незвичайним обличчям або без них [17].

До фенотипових ознак належать асцит без набряку плода і багатоводдя [18].

Клінічні прояви. Хворі діти мають велику масу тіла при народженні, гіпотонію м'язів, органомегалію, характерний лицевий дизморфізм (переверну-

Адреса для листування з авторами:
Ризничук Мар'яна Олександрівна
E-mail: ryznichuk@mail.ru

© Ризничук М.О., Пішак В.П., 2015

© «Здоров'я дитини», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

та V-подібна верхня губа, відкритий рот, опуклий лоб, глибоко посаджені очі, широка і плоска спинка носа, низько посаджені вуха), ниркові аномалії (нефромегалія і гідронефроз), агенезію мозолистого тіла, затримку психомоторного розвитку, гіперінсулінізм, спостерігається також висока смертність новонароджених (рис. 1).

Синдром Перлмана зумовлює високий ризик виникнення пухлини Вільмса. З 64 % випадків у новонароджених, які вижили в неонатальному періоді, пухлину діагностували в більш ранньому віці порівняно зі спорадичними випадками (менше 2 років і 3–4 років відповідно). Доведена висока частота двобічних пухлин (55 %). Гістологічне дослідження нирок у дітей із синдромом Перлмана виявляє частий нефробластоматоз, що передує пухлині Вільмса.

Синдром Перлмана зумовлений гомозиготною або гетерозиготною мутацією в гені *DIS3L2* (MIM 614184) на хромосомі 2q37 [11].

Тип успадкування — автосомно-рецесивний.

Протея синдром (MIM 176920)

Синоніми: гігантизм, частковий, руки і ноги, NEVI, гемігіпертрофія, макроцефалія, людина-слон.

Вперше описаний М. Cohen і Р. Hayden в 1979 р., які і дали назву на честь давньогрецького бога Протея (з грец. *Proteus* — поліморфний), який мав здатність змінювати форму свого тіла з метою більш успішного захвату здобичі [6].

Причиною синдрому є спонтанна варіація гена під час ембріонального розвитку. Тяжкість захворювання залежить від періоду ембріогенезу, коли власне виникла генетична мутація, що призводить щонайменше до утворення трьох підвидів клітин — нормальних, атрофічних і гіпертрофічних [7, 12].

У хворих із синдромом Протея підвищена активність білка АКТ, у здорових людей цей білок неактивний. Мутація проявляє себе як прискорювач росту клітин, але не у всіх тканинах тіла [14, 21].

Загалом у світі налічується близько 120 осіб із цим невиліковним захворюванням [22].

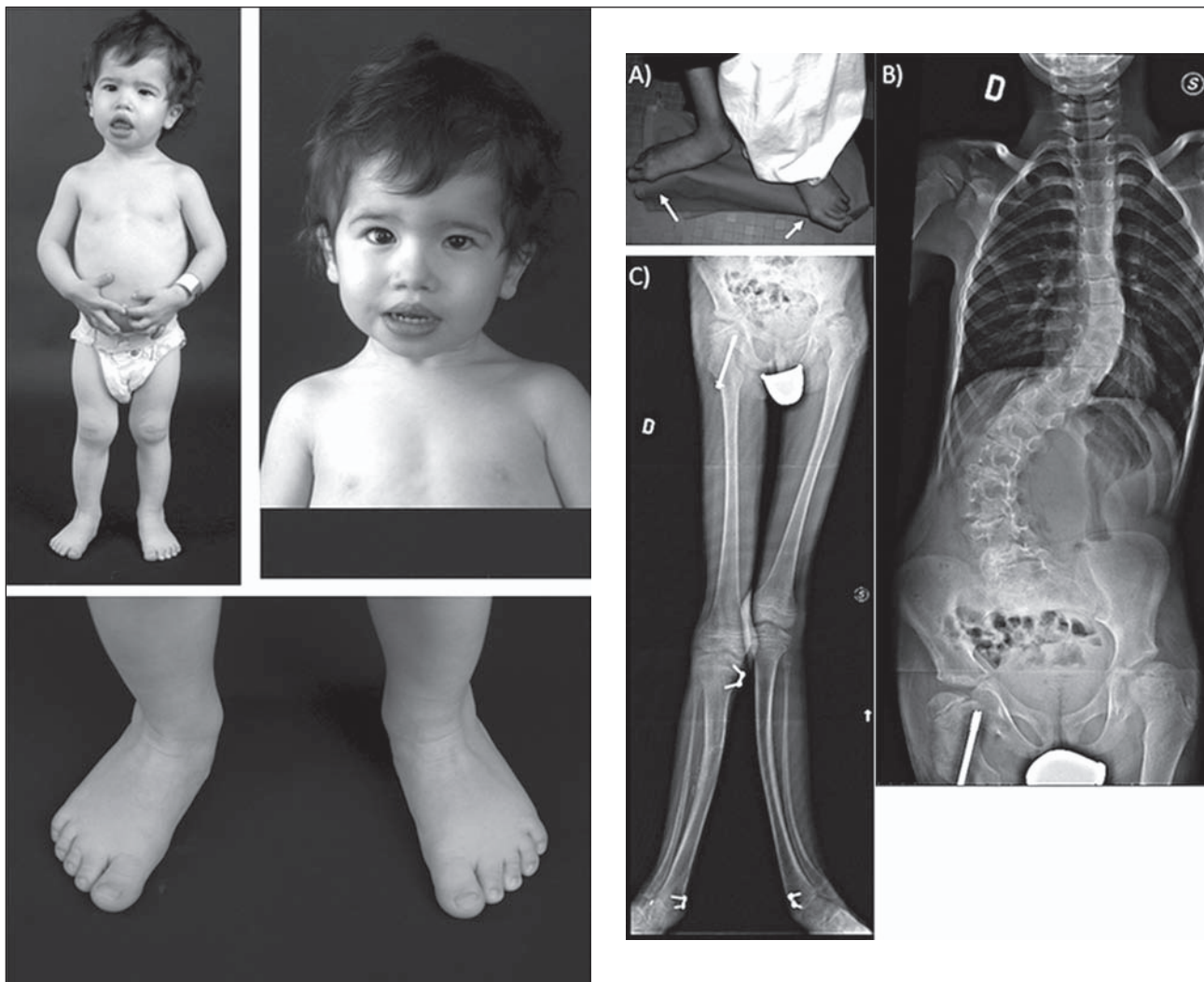


Рисунок 1. Клінічні ознаки та фенотипові прояви синдрому Перлмана (за Studi D. et al., 2012): низький зріст, опуклий лоб, косоокість, епікант, низько розміщені вуха, сідлоподібна спинка носа, короткий фільтр, V-подібний рот, брахідактилія, шкірна синдактилія другого і третього пальців. На ногах дуже довгі великі пальці, рентгенологічно тяжкий сколіоз, вигнуті нижні кінцівки

Клінічні прояви. Синдром Протея супроводжується розростанням шкіри, кісток, м'язів, жирової тканини, кровоносних і лімфатичних судин. При народженні діти, як правило, не мають очевидних ознак захворювання. Фенотипові прояви синдрому Протея виявляють у перші 2 роки життя дитини [23, 24].

Діагностується косоокість, екзофтальм, міопія, прогенія, варикозне розширення вен, розростання шкіри на підшвах (рис. 2).

Приблизно у 55 % випадків виявляється розумова відсталість, у 13 % — судомний синдром. Траплялися також хворі з ізольованою макродактилією, спленомегалією, вибірковою патологією очей і черепа у вигляді множинних менінгіом, полімікрогірією, ретинальною пігментною дегенерацією та атрофією зорового нерва. Тривалість життя про-бандів, як правило, коливається від 3 до 40 років [10, 25].

З віком спостерігається надмірно швидкий ріст пухлин. Середня тривалість життя у постраждалих часто скорочується від підвищення тромбозу глибоких вен та емболії легеневої артерії як ускладнення хвороби судинною мальформацією.

Розростання тканин може призвести до вторинного пошкодження нервової системи, що, у свою чергу, спричиняє когнітивні порушення.

Хворим загрожує підвищений ризик розвитку певних видів раку, менінгіоми й аденоми слинних залоз.

Синдром пов'язаний із мутацією в гені *AKT1* (MIM 164730) на хромосомі 14q32.3.

Мутації *AKT1* модифікують активність клітинного білка АКТ, що стимулює ріст.

Тип успадкування — автосомно-домінантний.

Сотоса 1 синдром (MIM 117550)

Синоніми: SOTOS 1 синдром, мозковий гігантизм, делеції хромосоми 5q35 синдром.

Синдром Сотоса, або синдром церебрального гігантизму, вперше описаний американським педіатром J. Sotos у 1964 р. [5].

Він виникає з частотою 1 випадок на 10 000–50 000 новонароджених. У світовій літературі описано близько 120 випадків. Серед хворих переважають хлопчики.

Оскільки більшість описаних випадків має спорадичний характер, раніше багато з них розцінюва-



Рисунок 2. Фенотипові прояви при синдромі Протея (за <http://larese.ru>)

лися як приклад автосомно-рецесивного успадкування синдрому Сотоса. Проте в даний час ці дані переглядаються й висувається припущення, що це неповна пенетрантність патологічного гена, гонадного мозаїцизму або генетичної гетерогенності хвороби [3].

Клінічні прояви. Синдром надлишкового росту дітей, що характеризується надмірним зростом, певними краніолицевими ознаками, затримкою психічного розвитку та збільшенням кісткового віку.

За відсутності одного або більше з чотирьох критеріїв (ріст більше 97-го перцентиліа, окружність голови більше 97-го перцентиліа, кістковий вік > 90-го перцентиліа, затримка розумового розвитку) діагноз малоймовірний.

Захворювання маніфестує з народження. Привертають увагу великі розміри новонародженої дитини. Середня довжина тіла становить 55 см, маса — 3900 г, на 3–5-му роках життя спостерігається інтенсивне збільшення росту. Типові й черепнолицьові дизморфії: макродоліхоцефалія, виступаючі лобні бугри, грубі риси обличчя з гіпертелоризмом, страбізм, антимонолоїдний розріз очей, виступаюча нижня щелепа (прогнатизм), макроглюсія й готичне піднебіння. Кісткові зміни проявляються такими особливостями: великі кисті і стопи, кіфосколіоз, синдактилія стоп. З боку внутрішніх органів іноді виявляється вісцеромегалія. Можливі вади розвитку серця, нирок, центральної нервової системи. В окремих випадках бувають судоми й порушення координації [5]. Ступінь розумової відсталості варіює, але, як правило, буває помірним. Кінцевий ріст знаходиться на верхньому перцентилі. Зріст дорослих зазвичай не виходить за межі нормальних значень, у чоловіків він становить $184,3 \pm 6,0$ см, у жінок $172,9 \pm 5,7$ см.

Аномальна дерматогліфіка, нормальний рівень гормона росту і високий рівень валіну, ізолейцину та лейцину в крові.

Рентген-функціональні методи дослідження виявляють випередження кісткового віку, неспецифічні зміни на ЕКГ, розширення шлуночків мозку. На МРТ нерідко знаходять гіпоплазію мозолистого тіла. У дитинстві випередження кісткового віку становить 2–4 роки, статеве дозрівання може настати відносно рано, хоча залишається в межах нормального діапазону.

Дана патологія іноді поєднується з розвитком злоякісних новоутворень (пухлина Вільмса, рак печінки, яєчників) [2].

Викликається гетерозиготною мутацією в гені *NSD1* (MIM 606681) у ділянці 5q35 [16].

Тип успадкування — автосомно-домінантний, більшість випадків — спорадичні. Тривалість життя не змінена. Прогноз хороший, лікування не проводять.

Сотоса 2 синдром (MIM 614753)

Синоніми: SOTOS 2 синдром, мозковий гігантизм, синдром делеції хромосоми 5q35.

Викликається гетерозиготною мутацією в гені *NFIX* (MIM 164005) на хромосомі 19p13.3 [8].

Malan et al. (2010) повідомили про 3 незв'язаних випадки з подібним фенотипом, а саме: інтенсивний післяпологовий лінійний ріст, макроцефалія, випередження кісткового віку, довге вузьке обличчя, високе чоло, сколіоз. Незвичайна поведінка характеризується розвитком тривожності та розумової відсталості.

Берардінееллі синдром (MIM 269700)

Синоніми: синдром Берардінееллі — Сейпа, синдром Брунзелла, ліпоатрофічний діабет, уроджена генералізована ліподистрофія, BSCL.

Синдром Берардінееллі — Сейпа, описаний аргентинським ендокринологом W. Berardinelli та норвезьким педіатром M. Seipe [4].

Це автосомно-рецесивне захворювання, що трапляється в 1 випадку на 10 000 000 осіб та характеризується практично повною відсутністю підшкірної клітковини [15, 19].

Молекулярно-генетичним аналізом доведено існування 4 типів уродженої генералізованої ліподистрофії [9, 20].

Тип 1 зумовлений мутаціями в гені *AGPAT2*, що кодує 1-ацил-гліцерол-О-ацетилтрансферазу 2. Ген розташований у локусі 9q34. Продукт гена — білок *AGPAT2* складається з 278 амінокислот і забезпечує біосинтез тригліцеридів і гліцерофосфоліпідів. Зниження рівня білка *AGPAT2* у жировій тканині призводить до ліподистрофії внаслідок порушення синтезу тригліцеридів або патологічної функції адипоцитів (відсутні фосфоліпіди) [2].

І.І. Дедов, М.В. Шестакова [1] підтверджують ліпоатрофічний цукровий діабет як рідкісне захворювання уродженого чи набутого характеру. Симптоматика генералізованої атрофії підшкірної жирової клітковини на фоні вираженої інсулінорезистентності і гіперінсулінемії в поєднанні з гіпертрофією скелетних м'язів, гіпертригліцеридемією й артеріальною гіпертензією. Автори акцентують увагу, що захворювання викликане генетичними дефектами адипогенезу і/або прискореним апоптозом адипоцитів, порушеною секрецією адипоцитокінів (лептину, адипонектину), що забезпечують метаболізм жирової тканини.

У лютому 2014 р. вперше зареєстрований препарат для лікування цього синдрому — рекомбінантний аналог лептину (метрелептин) [15].

Тип 2 синдрому розвивається внаслідок мутацій у гені *BSCα2*, у локусі 11q13. Продукт гена — білок сейпін *BSCα2* містить 398 амінокислот, він причетний до диференціювання та функціонування адипоцитів.

Молекулярно-генетичну основу синдрому Берардінееллі — Сейпа типу 3 становлять мутації в гені *CAVI* (локус 7q31), за участі якого синтезується білок кавеолін 1 — невід'ємна складова мембранних везикул. Зазначений білок локалізується на мембра-

нах адипоцитів і зв'язує жирні кислоти, забезпечує транспорт ліпідів.

Уроджена генералізована ліподистрофія типу 4 спричинена мутаціями в гені *PTRF*, розташованому на хромосомі 17, і кодує білок PTRF (polymerase and transcript release factor). Мутації в зазначеному гені зумовлюють повну втрату функції відповідного білка, порушується локалізація кавеолінів у скелетних м'язах.

Клінічні прояви. Перші симптоми уродженої генералізованої ліподистрофії виявляють із народження або на першому році життя. Основними лабораторними ознаками захворювання є тяжка гіпертригліцеридемія, низька концентрація ліпопротеїнів високої щільності у крові, інсулінорезистентність, значне зниження рівня лептину та адипонектину. У підлітковому віці інсулінорезистентність призводить до розвитку цукрового діабету. Відбувається аномальне накопичення жиру в різних органах (печінка, м'язи, серце), що спричиняє розвиток тяжких клінічних ускладнень: ожиріння печінки, цироз, нефропатія, гіпертрофічна кардіоміопатія, серцева недостатність та миттєва смерть.

Хворим властивий швидкий ріст, підвищений апетит та особлива зовнішність. Відсутність підшкірної жирової тканини в поєднанні зі збільшенням м'язової тканини формує в таких хворих виражений м'язовий рельєф. Інші ознаки: велике підборіддя, великі кисті рук та стоп, гірсутизм, *acantosis nigricans*. Хворим жінкам властивий збільшений клітор, а у чоловіків збільшуються зовнішні статеві органи.

У більшості випадків ознаки цукрового діабету розвиваються в другій декаді життя хворої людини. Ускладненнями синдрому є гіпертрофічна кардіоміопатія, жирова дистрофія печінки, м'язова гіпертрофія. Та багато інших ознак, що свідчать про патологію ендокринної системи (швидкий ріст, передчасне статеве дозрівання та інші), часто спостерігається утворення кіст кісток, з якими пов'язують часті переломи.

Клінічний діагноз виставляють за наявності трьох основних критеріїв або двох основних плюс два або більше малі критерії.

Основні критерії:

— ліпоатрофія тулуба, кінцівок і обличчя. Загальна ліподистрофія з'являється при народженні. У деяких осіб ліподистрофія виникає впродовж перших місяців життя. Ліпоатрофія зумовлює спортивну зовнішність, особливо тому, що скелетні м'язи гіпертрофовані;

— акромегалоїдні ознаки — гігантизм, м'язова гіпертрофія, випередження кісткового віку, прогнатизм, збільшені руки і ноги, кліторомегалія і збільшені зовнішні статеві органи у чоловіків;

— гепатомегалія;

— підвищені концентрації в сироватці крові тригліцеридів до 80 г/л, іноді асоціюються з гіперхолестеринемією;

— інсулінорезистентність. Підвищені концентрації в сироватці крові інсуліну і С-пептиду можуть бути з перших років життя. Явні клінічні прояви цукрового діабету зазвичай розвиваються в другому десятилітті. Рання клінічна ознака — чорний акантоз шиї і пахвових западин, що в окремих випадках набувають бородавчастого вигляду.

Малі критерії:

— гіпертрофічна кардіоміопатія може з'являтися в дитинстві або розвиватися пізніше;

— психомоторні помірні (IQ 50–70), чи глибокі (IQ 35–50) інтелектуальні порушення. Близько 80 % осіб із мутаціями в гені *BSCL2* властиві легкі або помірні інтелектуальні порушення, у той час як тільки 10 % осіб із мутаціями в гені *AGPAT2* мають тяжкі інтелектуальні порушення;

— гірсутизм проявляється низьким ростом волосся на чолі та шиї; гіпертрихоз, мабуть, не залежить від гормональної стимуляції;

— передчасне статеве дозрівання у жінок (у 10 %);

— кисти кісток трапляються у 8–20 % постраждалих осіб і мають полікістозні прояви на рентгенограми. Розташовані в епіфізарних і метафізарних ділянках довгих трубчастих кісток. Кисти кісток часто діагностуються в другій декаді життя і переважно спостерігаються в осіб із мутаціями в гені *AGPAT2*;

— мегалія м'язів нижніх і верхніх кінцівок відносна і спостерігається, зокрема, через відсутність підшкірного жиру.

Цим повідомленням ми зробили спробу привернути увагу лікарів-практиків до нечітко окресленої групи орфанних захворювань. Очевидно, назріла необхідність єдиного підходу до їх визначення, класифікації, критеріїв діагностики. Такі кроки доцільні ще й тому, що найближчим часом очікується черговий перегляд Міжнародної статистичної класифікації хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям, 10-го перегляду.

Список літератури

1. Дедов И.И. Персонализированная терапия сахарного диабета: путь от болезни к больному / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // *Тер. архив.* — 2014. — № 10. — С. 4-9.
2. *AGPAT2* is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34 / A.K. Agarwal, E. Arioglu, S. de Almeida [et al.] // *Nature Genet.* — 2002. — V. 31. — P. 21-23.
3. Apparent Sotos syndrome (cerebral gigantism) in a child with Trisomy 20p11.2-p12.1 mosaicism / L. Faivre, G. Viot, M. Prieur [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* — 2000. — V. 91. — P. 273-276.
4. Berardinelli W. An undiagnosed endocrino-metabolic syndrome: report of two cases / W. Berardinelli // *The J. of Clin. Endocrinol. and metabol.* — 1954. — V. 14. — P. 193-204.
5. Cerebral gigantism in childhood. A syndrome of excessively rapid growth with acromegalic features and a nonprogressive neurologic disorder / J.F. Sotos, P.R. Dodge, D. Muirhead [et al.] // *New England J. of Medicine, Boston.* — 1964. — V. 271. — P. 109-116.
6. Cohen M.M.Jr. A new recognized hamartomatous syndrome / M.M. Cohen Jr., P.W. Hayden // *Birth. Defects Orig. Art.* — 1979. — V. 15, № 5B. — P. 291-296.
7. Cohen M.M.Jr. Proteus syndrome: clinical evidence for somatic mosaicism and selective review / M.M. Cohen Jr. // *Am. J. Med. Genet.* — 1993. — V. 47. — P. 645-652.

8. Deutliche Auswirkungen der allelischen NF1X Mutationen auf Nonsense-vermittelten mRNA-Zerfall erzeugen entweder ein Sotos-like oder ein Marshall-Smith-Syndrom / V. Malan, D. Rajan, S. Thomas [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 2010. — V. 87. — P. 189-198.
9. Gene and phenotype analysis of congenital generalized lipodystrophy in Japanese: a novel homozygous nonsense mutation in seipin gene / K. Ebihara, T. Kusakabe, H. Masuzaki [et al.] // *J. Clin. Endocr. Metab.* — 2004. — V. 89. — P. 2360-2364.
10. Germline and germline mosaic PTEN mutations associated with a Proteus-like syndrome of hemihypertrophy, lower limb asymmetry, arteriovenous malformations and lipomatosis / X.-P. Zhou, D.J. Marsh, H. Hampel [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 2000. — V. 9. — P. 765-768.
11. Germline mutations in DIS3L2 cause the Perlman syndrome of overgrowth and Wilms tumor susceptibility / D. Stuti, M.R. Morris, W.N. Cooper [et al.] // *Nature Genet.* — 2012. — V. 44. — P. 277-284.
12. Kruger G. Transmission of Proteus syndrome from mother to son? (Letter) / G. Kruger, L. Pelz, H.-R. Wiedemann // *Am. J. Med. Genet.* — 1993. — V. 45. — P. 117-118.
13. Liban E. Metanephric hamartomas and nephroblastomatosis in siblings / E. Liban, I.L. Kozenitzky // *Cancer.* — 1970. — V. 25. — P. 885-888.
14. Mohamedbhai A.G. Neonatal Proteus syndrome? (Letter) / A.G. Mohamedbhai, A.M.H. Miyan, D. Lacombe // *Am. J. Med. Genet.* — 2002. — V. 112. — P. 228-230.
15. Nainggolan L. Myalept (metreleptin) Approved for Generalized Lipodystrophy / L. Nainggolan // *Medscape Medical News.* February 25, 2014. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/82105625>, 2014. 24
16. NSD1 mutations are the major cause of Sotos syndrome and occur in some cases of Weaver syndrome but are rare in other over-

- growth phenotypes / J. Douglas, S. Hanks, I.K. Temple [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 2003. — V. 72. — P. 132-143.
17. Perlman M. Syndrome of fetal gigantism, renal hamartomas and nephroblastomatosis with Wilms' tumour / M. Perlman, M. Levin, B. Wittels // *Cancer.* — 1975. — V. 35. — P. 1212-1217.
18. Perlman syndrome: report, prenatal findings and review / J.-L. Alessandri, F. Cuillier, D. Ramful [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* — 2008. — V. 146A. — P. 2532-2537.
19. Seip M. Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestation: a new diencephalic syndrome? / M. Seip // *Acta paediatrica.* — 1959. — V. 48. — P. 555-574.
20. Severe cardiac phenotype of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy in an infant with homozygous E189X BSCL2 mutation / B. Friguls, W. Coroleu, R. del Alcazar [et al.] // *Europ. J. Med. Genet.* — 2009. — V. 52. — P. 278-279.
21. Smeets E. Regional Proteus syndrome and somatic mosaicism / E. Smeets, J.-P. Fryns, M.M. Cohen Jr. // *Am. J. Med. Genet.* — 1994. — V. 51. — P. 29-31.
22. Sudden death caused by pulmonary thromboembolism in Proteus Labell syndrome / A.M. Slavotinek, S.J. Vacha, K.F. Peters [et al.] // *Clin. Genet.* — 2000. — V. 58. — P. 386-389.
23. The Proteus syndrome: partial gigantism of the hands and/or feet, nevi, hemihypertrophy, subcutaneous tumors, macrocephaly or other skull anomalies and possible accelerated growth and visceral affections / H.-R. Wiedemann, G.R. Burgio, P. Aldenhoff [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* — 1983. — V. 140. — P. 5-12.
24. Transmission of Proteus syndrome from father to son? / J. Goodship, A. Redfearn, D. Milligan [et al.] // *J. Med. Genet.* — 1991. — V. 28. — P. 781-785.
25. Waite K.A. Protean PTEN: Form and Function / K.A. Waite, C. Eng // *Am. J. Hum. Genet.* — 2002. — V. 70. — P. 829-844.

Отримано 09.12.14 ■

Ризничук М.А., Пишак В.П.
Буквинский государственный медицинский университет

ОРФАННЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА-ЭНДОКРИНОЛОГА

Резюме. Орфанные синдромы — это группа заболеваний, которые встречаются крайне редко, с частотой 10 случаев на 100 000 населения. Существенной вниманием врачей различного профиля требуют орфанные синдромы с поражением эндокринной системы. Фенотипически эти синдромы начинают проявляться с рождения, или они появляются в детском возрасте. В статье дана краткая фенотипически-генетическая характеристика отдельных орфанных эндокринных синдромов, а именно Перлмана, Протея, Сотоса 1, Сотоса 2 и Берардинелли, сопровождающиеся гигантизмом.

Вышеперечисленные синдромы обусловлены различными генными мутациями, а именно: синдром Перлмана — гомозиготной или гетерозиготной мутацией в гене *DIS3L2* на хромосоме 2q37; синдром Протея — мутацией в гене *AKT1* на хромосоме 14q32.3; синдром Сотоса 1 вызывается гетерозиготной мутацией в гене *NSD1* в области 5q35; синдром Сотоса 2 — гетерозиготной мутацией в гене *NFIX* на хромосоме 19p13.3. Синдром Берардинелли, который делится на четыре типа, имеет соответственно четыре различных мутации, а именно: тип 1 обусловлен мутациями в гене *AGPAT2* в локусе 9q34, тип 2 — в гене *BSCα2* в локусе 11q13, тип 3 — мутациями в гене *CAVI* (локус 7q31), тип 4 — мутациями в гене *PTRF*, расположенном на хромосоме 17.

Ключевые слова: орфанные наследственные синдромы, гигантизм, дети, гены.

Ryznychuk M.O., Pishak V.P.
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

ORPHAN HEREDITARY SYNDROMES IN THE PRACTICE OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGIST

Summary. Orphan syndromes — a group of diseases that are extremely rare, with an incidence of 10 cases per 100,000 people. Doctors in different fields should pay considerable attention to orphan syndromes with endocrine disorders. Phenotypically, these syndromes begin to manifest since birth or they occur in childhood. The article presents short phenotypic and genetic characteristics of certain orphan endocrine syndromes, such as Perlman, Proteus, Sotos 1, Sotos 2 and Berardinelli, which are associated with gigantism.

Above-mentioned syndromes are caused by different gene mutations, namely Perlman syndrome — by homozygous or heterozygous mutation in *DIS3L2* gene on the chromosome 2q37, Proteus syndrome — mutation in *AKT1* gene on chromosome 14q32.3, Sotos syndrome 1 is caused by heterozygous mutation in *NSD1* gene in the 5q35 region, Sotos syndrome 2 — by heterozygous mutation in *NFIX* gene on chromosome 19p13.3. Berardinelli syndrome, which is divided into four types, has four different mutations, namely: type 1 is caused by mutations in *AGPAT2* gene in locus 9q34, type 2 — in *BSCα2* gene in locus 11q13, type 3 — by mutations in *CAVI* gene (locus 7q31), type 4 — by mutation in *PTRF* gene located on the chromosome 17.

Key words: orphan hereditary syndromes, gigantism, children, genes.