

616-007.61+616.89-008.454]-053.2

І.В. Ластівка¹,Н.І. Підвисоцька¹,Т.М. Крецу²,М.І. Костів²

Буковинський державний медичний
університет¹, м. Чернівці
Обласна дитяча клінічна лікарня,
м. Чернівці²

ДВА ВИПАДКИ СИНДРОМУ СОТОСА В ОДНІЙ СІМ'Ї

Ключові слова: синдром Сотоса,
високий зріст, діти.

Резюме. Синдром Сотоса характеризується пренатальною макросомією, типовим лицевим фенотипом, великими кистями та стопами, порушенням координації рухів та проблемами в навчанні. Описані випадки синдрому Сотоса демонструють клінічний поліморфізм, необхідність міждисциплінарної оцінки та безперервного моніторингу даної патології.

Вступ

У педіатричній практиці, поряд із затримкою зросту, трапляються стани, у клінічній картині яких домінує надлишковий зріст. Патологічні стани, які клінічно проявляються високим зростом, генетично гетерогенні та включають хромосомні і генні захворювання.

Знання генезу та клінічної симптоматики патології, що характеризується високим зростом, є необхідним для чіткої орієнтації в диференційно-діагностичних аспектах окремих нозологічних форм, призначенні адекватного лікування та ефективного медико-генетичного консультування. Найуспішнішою є діагностика спадкових захворювань, які мають характерні клінічно-фенотипові маркери. До таких захворювань, насамперед, належить синдром Сотоса.

Синдром Сотоса, або синдром церебрального гігантизму, вперше описаний американським педіатром J. Sotos в 1964 р. [6], а основні діагностичні критерії, описані Cole та Hughes у 1994 році [4], включають характерний лицевий фенотип, пренатальну макросомію та труднощі у навчанні. У 2002 році встановлено гаплонедостатність гена NSD1 та певний мутаційний спектр у гені NSD1 [5].

Частота патології - 1 випадок на 10000-14000 новонароджених. У літературі описано близько 300 випадків синдрому [1, 6]. Серед хворих переважають хлопчики [1, 2].

Захворювання виникає переважно спорадично, однак описані випадки аутосомно-домінантного успадкування [8]. Синдром пов'язують із мутаціями всередині гена NSD1, локалізованого в сегменті 5q35, проте можлива і делеція гена, що супроводжується більш тяжкою розумовою відсталістю. Ген кодує гістонову метилтранс-

феразу в H4K20 та H3K36, має багато функціонально-активних ділянок (доменів) та відіграє роль у регуляції транскрипції.

Захворювання маніфестує з народження: макроцефалія в половини новонароджених та у всіх дітей грудного віку. Середня довжина новонародженої дитини - 55 см, маса - 3900 г. Інтенсивний ріст визначається вже в перші 3-4 роки життя дитини при нормальній продукції соматотропного гормону та інших факторів росту (кінцевий зріст пацієнтів відповідає або дещо перевищує верхню межу норми) [6]. Характерні черепно-лицеві дизморфії: макродолі-хоцефалія, лобні бугри, що виступають, грубі риси обличчя з гіпертелоризмом, страбізм, антимонголоїдний розріз очей, прогнатизм, макрогlossenія та готичне піднебіння, прогресуюча прогенія. Аномалії опорно-рухової системи представлені масивними кистями та стопами, кіфосколіозом та синдактилією стоп. Зі сторони внутрішніх органів - вісцеромегалія. Можливі вади розвитку серця, нирок, центральної нервової системи. У поодиноких випадках спостерігаються тремор, судоми та порушення координації рухів, сповільнене формування загальних рухових навичок, присутня м'язова гіпотонія, гіперрефлексія, виражені розлади поведінки [7]. Різний ступінь розумової відсталості (IQ в межах від 20 до 103). Однією з ймовірних причин розвитку пухлин у хворих із синдромом Сотоса може бути зниження репараційної здатності ДНК лімфоцитів крові та відсутність адаптивної відповіді [3].

Рентгенофункціональні методи дослідження виявляють випередження кісткового віку, розширення шлуночків мозку без ознак підвищення внутрішньочерепного тиску, гіпоплазію мозолистого тіла. Верифікація мутації в гені NSD1 є

діагностично значимою при синдромі Сотоса та забезпечує об'єктивний ідентифікаційний метод при типовій клінічній картині. Генетичний ризик для нащадків високий, але відносно сприятливий прогноз не дає підстав для рекомендацій щодо обмеження дітонародження.

Диференційна діагностика проводиться з доброякісною сімейною макроцефалією, синдромом Мартіна-Бела, Беквіта-Відемана та іншими захворюваннями.

Лікування синдрому Сотоса передбачає використання судинних засобів, ноотропів, вітамінів.

Мета дослідження

Ознайомити лікарів із діагностичними критеріями синдрому Сотоса та описати окремі клінічні випадки.

Матеріал і методи

Метод генеалогічного аналізу, оцінка фенотипу, загальноклінічне та молекулярно-генетичне обстеження, рентгенологічний метод та МРТ.

Обговорення результатів дослідження

Наводимо власний випадок спостереження родини, в якій двом дітям верифіковано синдром Сотоса (дівчинка та хлопчик 2001 та 2003 р.н., відповідно).

Дитина-пробанд І., народився від II вагітності, яка перебігала із загрозою переривання, II фізіологічних пологів у гестаційному терміні 39 тижнів у молодих батьків, які проживають в одній місцевості, але спорідненість шлюбу заперечують. При народженні маса тіла дитини 4000 г, довжина 56 см. Зі слів матері, надмірна вага реєструвалася з народження, хлопчик випереджав ровесників за зростом, проте істотного значення цьому батьки не надавали.

Родовід, дані про стан здоров'я батьків: у матері присутні фенотипові ознаки синдрому Сотоса, але діагноз не підтверджений. На час народження дитини матері було 25 років, зріст - 174 см, вага - 95 кг. Батькові - 18 років, зріст - 175 см, вага - 98 кг. Спадковість по материнській та батьківській лініях не обтяжена, випадки високорослості в родині відсутні. З боку батька встановлено наявність шкідливих звичок.

У фенотипі хлопчика звертають увагу дисгармонійні показники фізичного та статевого розвитку (зріст вище 97 перцентилля, вага відповідає 75 перцентиллю; друга стадія статевого розвитку за Таннером. Визначено типові черепнолицеві дизморфії: високий зріст, макроцефалія, акромегалія, ожиріння, плоскі стопи, вальгусна девіація ніг, порушення координації рухів,

розумова відсталість середнього ступеня (хлопчик навчається у спецшколі). Особливості емоційно-вольової сфери проявлялися підвищеною тривожністю, емоційною чутливістю та недостатністю емоційних реакцій.

Проведено детальне клінічно-лабораторне обстеження, яке не виявило істотних змін зі сторони внутрішніх органів, окрім ознак дифузного зобу за даними УЗД щитоподібної залози, спазму акомодатії (огляд окуліста) та ознак лікворної дисциркуляції (МРТ головного мозку). Проведено диференційну діагностику із синдромом Мартіна Бела методами молекулярної діагностики.

Таким чином, сукупність фенотипових ознак: високі показники фізичного розвитку, великі кисті та стопи, порушення координації рухів та зниження інтелекту дозволили клінічно запідозрити у хлопчика синдром Сотоса.

При детальному клінічно-генеалогічному дослідженні сім'ї пробанда, звернена увага на старшу сестру хлопчика. Друга дитина-пробанд М., народилася від I доношеної вагітності, з масою - 3950 г та довжиною - 55 см. Наявні особливості фенотипу: високий зріст, макроцефалія, ожиріння, вальгусна девіація ніг, плоскі стопи, енурез, але немає розумової відсталості - дитина навчається у звичайній школі. Клінічно-інструментальне обстеження виявило наступні зміни: синусовий нерегулярний ритм, помірну синусову аритмію (ЕКГ); пульсацію до 40%, додаткові комплекси з обох сторін та після М-ЕХО (ЕЕГ); ознаки дифузного зобу (УЗД щитоподібної залози); вогнищеві зміни обох гемісфер, ознаки лікворної дисциркуляції (КТ головного мозку). Високі показники фізичного розвитку зумовили необхідність дослідження рівня СТГ у сироватці крові: 0,073 (нічний пік - 1,59) - норма. Рентгенологічне дослідження турецького сідла не виявило патології, на рентгенівському знімку кистей зони росту збережені.

Обтяжений генеалогічний анамнез та наведені вище особливості фенотипу дозволили з високою вірогідністю припустити синдром Сотоса у даної дитини.

Діти консультовані у Львівському міжобласному медико-генетичному центрі, діагноз підтверджено.

Висновки

1. Синдром Сотоса є мультидисциплінарною патологією, яка характеризується клінічним поліморфізмом та генетичною гетерогенністю.

2. Патогномічними ознаками синдрому Сотоса є: характерний лицевий фенотип, пренатальна

макросомія, порушення координації рухів та труднощі у навчанні.

3. Діти високого зросту, як група ризику щодо синдрому Сотоса, потребують комплексного клінічно-генеалогічного та молекулярно-генетичного обстеження з метою ранньої діагностики даного захворювання.

4. Профілактикою виникнення захворювання є ефективне медико-генетичне консультування сімей, які мають дітей та інших родичів, хворих на синдром Сотоса.

Література. 1. Джонс К.Л. Наследственные синдромы по Дэвиду Смигу. Атлас-справочник; [пер. с англ. А.Г. Азова, И.А. Ивановой, А.В. Мишарина и др.] - М.: Практика, 2011. - 1024 с. 2. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С.И. Козлова, Н.С. Демикова, Е.И. Семанова, О.Е. Бенникова. - [2-е изд.]. - М.: Практика, 1996. - 416 с. 3. Синдром Сотоса у детей: дифференциально-диагностические признаки и особенности патогенеза / Л.З. Казанцева, А.Н. Семячкина, П.В. Новиков [и др.] // Рос. вестн. перинат. и педиатрии. - 2000. - № 6. - С. 48-51. 4. Cole T.R. Sotos syndrome: a study of the diagnostic criteria and natural history / T.R. Cole, H.E. Hughes // J. Med. Genet. - 1994. - № 31. - P. 20-32. 5. NSD1 mutations are the major cause of Sotos syndrome and occur in some cases of Weaver syndrome but are rare in other overgrowth phenotypes / J. Douglas, S. Hanks, I.K. Temple [et al.] // Am. J. Hum. Genet. - 2003. - № 72. - P. 132-143. 6. 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.D. Muirhead [et al.] // N. Engl. J. Med. - 1964. - № 271. - P. 109-116. 7. Tatton-Brown K. Clinical features of NSD1-positive Sotos syndrome / K. Tatton-Brown, N. Rahman // Clin. Dysmorphol. - 2004. - № 13. - P. 199-204. 8. NSD1 analysis for Sotos syndrome - insights and perspectives from the clinical laboratory / D.J. Waggoner, G. Raca, K. Welch [et al.] // Genet. Med. - 2006. -

№ 8. - P. 379-382.

ДВА СЛУЧАЯ СИНДРОМА СОТОСА В ОДНОЙ СЕМЬЕ

И.В. Ластивка¹, Н.И. Підвисоцька¹, Т.Н. Крецу², М.И. Костів²

Резюме. Синдром Сотоса характеризуется пренатальной макросомией, типичным лицевым фенотипом, большими кистями и стопами, нарушениями координации движений и проблемами в обучении. Описанные случаи синдрома Сотоса демонстрируют клинический полиморфизм, необходимость междисциплинарной оценки и непрерывного мониторинга данной патологии.

Ключевые слова: синдром Сотоса, высокий рост, дети.

TWO CASES OF SOTOS SYNDROME IN ONE FAMILY

I.V. Lastivka¹, N.I. Pidvysotska¹, T.M. Krets², M.I. Kostiv²

Abstract. Sotos syndrome is characterized by prenatal macrosomia, typical facial phenotype, large hands and feet, incoordination and learning problems. Described cases of Sotos syndrome demonstrate clinical polymorphism, necessity of a multidisciplinary assessment and continuous monitoring of this pathology.

Key words: Sotos syndrome, high growth, and children.

Bukovinian State Medical University¹, (Chernivtsi)

Regional Clinical Hospital, (Chernivtsi)²

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №2 (48). - P.175-177.

Надійшла до редакції 01.06.2014

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© *И.В. Ластивка¹, Н.И. Підвисоцька¹, Т.Н. Крецу², М.И. Костів², 2014*