

Г.О. Зубова, О.І. Єрохіна, М.Ю. Сульженко

## Клінічний випадок синдрому Костелло в дитини

ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Луганськ, Україна

**Резюме.** Наведено дані літератури та власне клінічне спостереження рідкісного спадкового захворювання — синдрому Костелло в дитини грудного віку. Даний синдром характеризується порушенням харчування, затримкою постнатального розвитку, характерними рисами обличчя з товстими губами, надлишковою складчатістю і гіперпігментацією шкіри, серцевою патологією, затримкою інтелектуального розвитку. Розглянуто діагностичні аспекти даної патології.

**Ключові слова:** синдром Костелло, діти.

### Вступ

Спадкові захворювання — одна з найбільш складних проблем сучасної педіатрії. Як свідчить Європейський комітет експертів із рідкісних захворювань (EUCERD), сьогодні у світі ідентифіковано приблизно 8 тис. орфанних (рідкісних) захворювань, з них понад 5 тис. — спадкові метаболічні хвороби. У 2002 р. Національним науково-дослідним інститутом геному людини (NHGRI) і Управлінням із досліджень рідкісних захворювань (ORDR) створено Інформаційний центр генетичних і рідкісних захворювань (GARD), що постійно оновлюється і надає доступ громадськості до поточної, надійної та легкої для сприйняття інформації про генетичні та рідкісні захворювання людини. На сьогоднішній день немає єдиної точки зору на патогенез різноманітних «аномалій», які виникають при змінах генетичного апарату, їх поширеність, класифікацію, інформативність окремих діагностичних методів. Водночас, своєчасна діагностика даної патології забезпечує успіх терапевтичних заходів.

Синдром Костелло — рідкісне спадкове захворювання, поширеність якого становить від 1 на 300 000 до 1 на 1 250 000 осіб, та пов'язане із мутацією гена *HRAS* («Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog») на короткому плечі 11 хромосоми (11p15.5). Даний ген кодує синтез білка *H-Ras*, що є одним із регуляторів клітинного росту та розподілу. У людей із синдромом Костелло зустрічається до 15 різних мутацій у даному гені, що супроводжуються порушенням амінокислотного складу в критичній області білка *H-Ras*. Найбільш поширеною мутацією (80% усіх

випадків синдрому Костелло) є заміна амінокислоти гліцину на серин у положенні білка 12 (Gly12Ser або G12S). Мутації у *HRAS22*-гені супроводжуються синтезом гіперактивного *H-Ras* білка, що примушує клітини постійно зростати і ділитися, із подальшим формуванням доброякісних і злоякісних пухлин. Ще незрозуміло, як мутації гену *HRAS* викликають інші фенотипічні прояви синдрому Костелло, але більшість із них імовірно пов'язана з результатами аномального клітинного розподілу. Захворювання успадковується за аутосомно-домінантним шляхом. Чоловіки й жінки страждають у рівній мірі. На даний час зареєстровано близько 300 пацієнтів із даними синдромом [2, 4]. Майже всі зареєстровані випадки виникли у результаті нових мутацій гену і мали місце у сім'ях без обтяженого за цим захворюванням анамнезу.

Уперше дану патологію описано в 1977 р. у Новій Зеландії доктором Джеком Костелло. Найчастішими клінічними ознаками, які дають змогу припустити наявність синдрому Костелло в дитини, є характерні риси обличчя з великим ротом і лобом, товстими губами, грубими рисами обличчя, повними щоками, широким переніссям, коротким повним носом, епікантом, кучерявим або рідким, тонким волоссям на тлі затримки фізичного та нервово-психічного розвитку або розумової відсталості. У 95% дітей вже з періоду новонародженості основним клінічним симптомом є дисфагія при збереженому апетиті та смоктальному рефлексі, що потребує застосування назогастрального зонда, а в деяких випадках — встановлення гастростоми. Немовлята із синдромом

Таблиця

Критерії діагностики синдрому Костелло

Головні ознаки	Особливі ознаки, наявність яких підвищує імовірність діагнозу	Можливі ознаки
Дисфагія / труднощі з годуванням / необхідність гастростоми (95%)	* Природжені вади серця (65%), у тому числі: стеноз легеневої артерії (20%), гіпертрофічна кардіоміопатія (40%), передсердна тахікардія (30%)	Багатоводдя під час вагітності (62%)
Постнатальний низький зріст (97%)	* Доброякісні (44%) і злоякісні пухлини (16%)	Вага при народженні >50 центиля
Характерні риси обличчя (98%)	* Характерні риси обличчя з великим ротом (78%)	Кили (50%)
Товсті губи (95%)	Гіпереластична шкіра з гіперпігментацією	Розлади зору — птоз і косоокість
Складчаста, м'яка шкіра (94%)	Кіфосколиози	
Аномальні складки долонь шкіри (99%)	Добррозичливі риси особистості	
Затримка розвитку / розумова відсталість (100%)	Кучеряве волосся	
	Нормальні розміри окружності голови	

Примітка: \* — наявність цих ознак у сполученні з головними значно підвищує специфічність діагнозу.

Костелло можуть мати надмірну вагу, але проблеми з вигодовуванням приводять до уповільнення темпів зростання і низького зросту в дорослому стані. Зміни серцево-судинної системи при синдромі Костелло характеризуються різними формами передсердних тахікардій, розвитком гіпертрофічної кардіоміопатії, природженими вадами серця. Найбільш частою формою вади є стеноз клапана легеневої артерії. Порушення серцевої діяльності частіше спостерігаються вже в ранньому дитинстві, але вони можуть діагностуватися в будь-якому віці [3, 5]. Серед інших ознак і симптомів, які часто зустрічаються при даному синдромі, є диспластичні та ортопедичні проблеми: виражена складчастість шкіри на долонях і стопах, гіперпигментація в природних складках, по середній лінії живота, навколо сосків, загальна м'язова гіпотонія, кили, гіпермобільність суглобів, ущільнення Ахіллово сухожилля, аномалії мозку та кістково-м'язової системи, патологія зубів та зору [1, 2, 3, 5]. Притаманним також є глибокий, хрипкий або шепітний голос. У 50% дітей у віці 4–12 років з'являються папіломи навколо рота і носа, 15% хворих мають ризик зляканих новоутворень. У дітей 8–10 років частіше реєструються нейробластоми і рабдоміосаркоми, у підлітків — перехідно-клітинний рак сечового міхура [5].

Накопичені дані щодо особливостей неврологічних, поведінкових, кардіологічних та ортопедичних розладів у хворих із синдромом Костелло за останні роки дали змогу розробити основні критерії для встановлення діагнозу [2, 3, 4, 5].

Клінічний діагноз синдрому Костелло на сучасному етапі можна підтвердити не тільки за характерними фенотиповими ознаками, але й за допомогою генетичного дослідження на наявність специфічних мутацій *HRAS*-гену.

Специфічного лікування захворювання немає. У періоді новонародженості лікування спрямовується на забезпечення адекватного харчування, когнітивні функції поліпшуються під впливом енергетичної терапії. Діти з кардіологічними проявами спостерігаються і лікуються у кардіолога.

Наводимо власний випадок спостереження за дитиною з синдромом Костелло.

Дівчинка М., 2012 р.н., була переведена до пульмонологічного відділення Луганської обласної дитячої клінічної лікарні з відділення реанімації у віці 11 місяців із метою подовження лікування з приводу позалікарняної полісегментарної пневмонії обох легень та уточнення генетичної патології. При надходженні до стаціонару мати дитини скаржилась на задишку, поганий апетит, рідкий вологий кашель, поліфекалію, відставання у фізичному та психомоторному розвитку.

З анамнезу життя відомо, що дівчинка народилася від III вагітності (I — закінчилася у 2005 р. народженням здорової дитини, II — була перервана за бажанням батьків), других фізіологічних пологів у терміні 40 тиж. Оцінка за шкалою Апгар при народженні становила 8–8 балів, маса — 4300 г, зріст — 54 см. У пологовому будинку на 2-гу добу життя виявлено природжені вади серця (відкриту артеріальну протоку, відкрите овальне вікно, легенева гіпертензія), у зв'язку з чим дитина була переведена до відділення патології новонароджених, де знаходилась на обстеженні та лікуванні протягом 14 днів. У віці 18 діб із масою тіла 4550 г була виписана за місцем проживання під нагляд дільничного педіатра.

На другому місяці життя у дівчинки з'явилася утруднення при ковтанні молочної суміші, що привело до сплюснення вагової кривої. Дефіцит маси тіла подовжував збільшуватися, і на третьому місяці життя дитина була госпіталізована з ознаками гіпотрофії II ступеня до соматичного відділення та переведена на зондове вигодовування із застосуванням адаптованої суміші.

Помірна дисфагія мала місце до шести місяців. З приводу затримки фізичного та нервово-психічного розвитку, наявності стигм дисембріогенезу та характерного зовнішнього вигляду у віці шість місяців дитина була консультована генетиком (синдром Карнелія—де—Ланге?) і направлена до медико-генетичного центру з метою уточнення генетичної патології, але батьки від діагностики відмовилися.

На момент надходження до відділення дитина (11 міс.) мала масу тіла 6900 г (дефіцит ваги — 34%). Спостерігалася груба затримка нервово-психічного розвитку. Звертав на себе увагу характерний зовнішній вигляд: шкіряні покрови з кавовим відтінком, підвищена складчастість кистей рук та ніг, тургор тканин знижений, виражений гірсутизм. З боку кісткової системи спостерігалися: брахіцефалія, очний гіпертелоризм, епіконт, монголоїдний розріз очей, макроглюсія, подовжений фільтр, коротка шия, підвищена складчастість слизової оболонки ясен, високе «готичне» піднебіння, діастема, макродонтія, кліндактилія мізничів кистей рук, арахнодактилія, послаблений ріст волосся, «сандалоподібна» щілина на гронах стоп, підвищений грудний кіфоз. Носове дихання було збережене. При перкусії над областю легень вислуховувався звук із коробковим відтінком. Дихання при аускультатії проводилося по всій поверхні та мало жорсткий характер, у базальних відділах прослуховувалися одиничні дрібногучирчасті вологі хрипи з обох боків, частота дихання — до 48 за хв. При огляді ділянки серця був виявлений серцевий горб, розташований більше справа, а також спостерігався серцевий поштовх. Перкуторно межі серця були розширені вправо і вліво. Тони серця були приглушені, над усією поверхнею серця вислуховувався грубий гучний пансистолічний шум з іррадіацією в ділянку між лопатками, ЧСС — 180–200 за хв. Живіт мав збільшені розміри. Спостерігалися гепатоспленомегалія, поліфекалія. З боку сечовивідної системи порушень не виявлено.

*Об'єм досліджень у відділенні.* Загальний аналіз крові: Нb — 84 г/л, ер. —  $3,0 \times 10^{12}$ /л, L —  $8,9 \times 10^9$ /л, п — 1%, с — 49%, е — 5%, м — 7%, лф — 38%, тр. —  $245 \times 10^9$ /л, ШОЕ — 5 мм/год. Біохімічний аналіз крові: загальний Ві — 4,6 мкмоль/л, АЛТ — 18,2 О/л, АСТ — 40,5 О/л, тімол. пр. — 5,9 од., мочев. — 5,2 ммоль/л, креатин. — ммоль/л, загальний білок — 63,4 г/л, альб. — 50,54%,  $\alpha^1$  — 6,14%,  $\alpha^2$  — 10,11%,  $\beta$  — 13,0%,  $\gamma$  — 20,22%, А/Г — 1,02, холестерин — 6,0 ммоль/л,  $\beta$ -ліпопротеїди — 75 од, ліпопротеїди високої щільності — 0,95 ммоль/л, тригліцериди — 3,27 ммоль/л, коефіцієнт атерогенності — 5,31, ліпопротеїди дуже низької щільності — 1,47 ммоль/л, ліпопротеїди низької щільності — 3,58 ммоль/л, Са — 1,88 ммоль/л, К — 4,46 ммоль/л. У загальному аналізі сечі мали місце кристали сечової кислоти. При бактеріологічному обстеженні мазків із носа та ротової порожнини патогенної мікрофлори не виявлено. Кров була також стерильною. При імунологічному обстеженні та за допомогою ІФА отримано такі результати: CD3 — 47%, CD22 — 20%, CD4 — 36%, CD8 — 11%, CD4/CD8 — 3,2, CD16 — 24%, IgA — 1,44 мг/мл, IgG — 8,47 мг/мл, IgM — 1,28 мг/мл, IgG проти простого герпесу — 9,21 (N до 0,9), IgG проти простого герпесу авідність — 77% (висока), токсоплазма IgG — 159,548 (негативний до 20 МО/мл), токсоплазма IgG авідність — 73%, ПЦР крові до вірусу простого герпесу типу 1, 2 — негативна.

Проводилося послідовне виключення спадкової патології: целіакії (антитіла до гліадіну IgG — 31,95 Од/мл (N до 12,5 Од/мл), антитіла до ендомезіуму IgG та IgA — менше 1:10 (негативний результат), антитіла IgG до тканинної трансглутамінази — 0,05 (менше 1,0 — нега-



Рис. 1. Дівчинка М. у віці 1,5 міс.

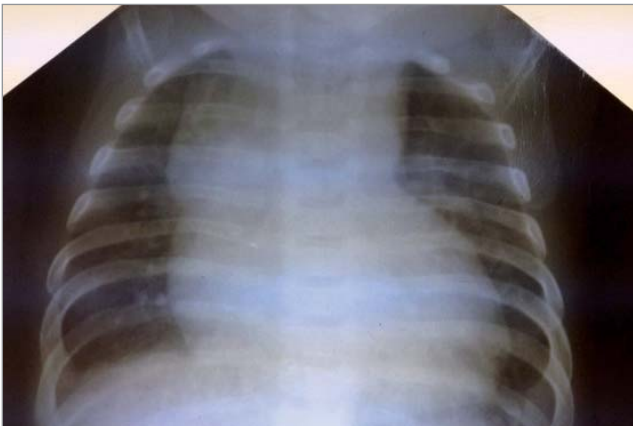


Рис. 2. Рентгенограма органів грудної клітини у віці 3,5 міс.



Рис. 3. Дівчинка М. у віці 1-го року.



Рис. 4. Аномальні складки долонь шкіри.



Рис. 5. Дівчинка М. у віці 1,7 року.

тивний результат)); муковісцидозу (потова проба двократно — до 9 мекв/г.л.); L-карнітіновий профіль — негативний результат, хвороби Помпе (сироваткова КФК — негативний результат), мітохондріальні маркери — негативний результат.

ЕКГ — ритм синусовий, ЧСС — 150 уд/хв, ЕКГ-ознаки комбінованої гіпертрофії правого передсердя, гемодинамічне перенавантаження правих відділів серця.

ЕхоКГ — природжена вада серця: стеноз вихідного тракту лівого шлуночка (аортальний стеноз?). Тиск на вихідному тракту лівого шлуночка — 65 мм рт. ст., зворотний потік на аортальний клапан ++, дилатація лівих камер серця, відкрите овальне вікно — 3 мм, відкрита артеріальна протока — 3,5 мм, висока легенева гіпертензія.

Рентгенографія органів грудної клітки: непрямі ознаки серцевої патології, явища змішаного застою кровообігу.

Консультація окуліста: очне дно — без особливостей, диски зорових нервів — блідно-рожеві, чіткі, суди звиті, звичайного калібру, симптом вишневої кісточки негативний. Консультація невролога: груба затримка психомоторного розвитку на тлі генетичної патології. Консультація кардіохірурга: кардіомегалія. Легенева гіпертензія

III ступеня. Аномалія розвитку аортального клапану з вираженим стенозом і регургітацією. Відкрита артеріальна протока. СН IIa-б ст. Консультація генетика: хвороба накопичення (клінічно).

Після виписки зі стаціонару, коли дитина була скомпенсована за клінічними ознаками дихальної та серцевої недостатності, з метою уточнення діагнозу дитину було направлено до центру метаболічних захворювань. Після генетичного обстеження їй було встановлено діагноз синдрому Костелло.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Клиническая диагностика редкого наследственного заболевания — синдрома Костелло / Т.Н. Васина, Т.И. Зубцова [и др.] // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2010. — № 5. — С. 27—30.
2. Clinical, pathological and molecular analyses of cardiovascular abnormalities in Costello syndrome / A.E. Lin, M.E. Alexander, S.D. Colan [et al.] // A Ras/MAPK Pathway syndrome.
3. Costello syndrome associated with novel germline HRAS mutations: an attenuated phenotype? / K.W. Gripp, A.M. Innes, M.E. Axelrad [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. — 2008. — Mar. 15; Vol. 146A (6). — P. 683—690. doi: 10.1002/ajmg.a.32227.
4. Longitudinal course of cognitive, adaptive, and behavioral characteristics in Costello syndrome / M.E. Axelrad, D.D. Schwartz, J.E. Fehlis [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. — 2009. — Dec.; Vol. 149A (12). — P. 2666—2672. doi: 10.1002/ajmg.a.33126.
5. Phenotypic analysis of individuals with Costello syndrome due to HRAS p.G13C / K.W. Gripp, E. Hopkins, K. Sol-Church [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. — 2011. — Apr.; Vol. 155A (4). — P. 706—716. doi: 10.1002/ajmg.a.33884.

### Клинический случай синдрома Костелло у ребенка

Г.А. Зубова, О.И. Ерохина, М.Ю. Сульженко

ДЗ «Луганский государственный медицинский университет», г. Луганск, Украина

**Резюме.** Представлены данные литературы и собственное клиническое наблюдение редкого наследственного заболевания — синдрома Костелло у ребенка грудного возраста. Данный синдром характеризуется нарушением питания, задержкой постнатального развития, характерными чертами лица с толстыми губами, избыточной складчатостью и гиперпигментацией кожи, сердечной патологией, задержкой интеллектуального развития. Рассмотрены диагностические аспекты данной патологии.

**Ключевые слова:** синдром Костелло, дети.

### Case report on Costello syndrome in child

G.O. Zubova, O.I. Yerokhina, M.Yu. Sulzhenko

ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Луганськ, Україна

**Summary.** In the article a rare syndrome in the child of early age is described. The authors give the data available in the literature and their clinical observation of a child with Costello syndrome. The extremely rare genetic syndrome is characterized by persistent dysphagia that requires tube insertion or gastrostomy, by postnatal growth retardation, characteristic facial features; hyperrugosity of the skin; deep skin folds on the palms and soles, skin hyperpigmentation, papillomas of the nasal vestibule and around the mouth, and intellectual retardation. The diagnostic aspects of this pathology are considered.

**Key words:** Costello syndrome, children.

### Сведения об авторах:

**Зубова Галина Алексеевна** — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики педиатрии с уходом за ребенком

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет». Адрес: г. Луганск, кв. 50 лет Оборона Луганска, 1; тел. (0642) 58-55-03.

**Ерохина Оксана Ивановна** — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики педиатрии факультета послыдипломного образования

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет». Адрес: г. Луганск, кв. 50 лет Оборона Луганска, 1; тел. (0642) 58-55-03.

**Сульженко Мария Юрьевна** — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики педиатрии факультета послыдипломного образования

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет». Адрес: г. Луганск, кв. 50 лет Оборона Луганска, 1; тел. (0642) 58-55-03.

Статья поступила в редакцию 28.04.2014 г.