

С.В. Думова¹, Н.А. Семенова², О.Л. Чугунова¹, О.А. Бабак³,
 Ю.В. Клабукова¹, Я.С. Шваброва¹

ВРОЖДЕННЫЙ ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ГИПОВЕНТИЛЯЦИОННЫЙ СИНДРОМ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ DE NOVO ДЕЛЕЦИЕЙ В ГЕНЕ *PHOX2B*

¹ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»,
³ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ, перинатальный центр», г. Москва, РФ



В отделении реанимации и интенсивной терапии перинатального центра ГКБ № 24 г. Москвы наблюдался недоношенный ребенок 34–35 недель гестации с постоянной кислородозависимостью и необходимостью проведения механической искусственной вентиляции легких, а также с понижением резистентности к энтеральной нагрузке. Учитывая длительную кислородозависимость, снижение толерантности к энтеральной нагрузке, частые эпизоды динамической кишечной непроходимости, отсутствие самостоятельной дефекации, пороки развития (расщелина твердого неба), было проведено дополнительное обследование, включающее в себя биопсию слизистой оболочки кишечника, tandemную масс-спектрометрию на наследственные болезни обмена веществ. Кроме того, была проведена ДНК-диагностика (анализ кодирующей последовательности гена *PHOX2B*): выявлен патогенный вариант с.722_759del38 и диагностированы синдром врожденной центральной гиповентиляции (СВЦГ) и врожденный аганглиоз кишечника, обусловленный делецией в гене *PHOX2B* (ранее известный как синдром Хаддада). Частота СВЦГ составляет около 1 на 200 000 живорожденных, а в 16% случаев наблюдается сочетание с аганглиозом кишечника. Своевременная диагностика СВЦГ позволяет выработать правильную тактику лечения и ведения новорожденных с данной патологией.

Ключевые слова: новорожденные, неонатальный период, синдром врожденной центральной гиповентиляции, болезнь Гиршпрунга, синдром Хаддада, ген *PHOX2B*, некротический энтероколит, искусственная вентиляция легких.

Цит.: С.В. Думова, Н.А. Семенова, О.Л. Чугунова, О.А. Бабак, Ю.В. Клабукова, Я.С. Шваброва. Врожденный центральный гиповентиляционный синдром, обусловленный de novo делецией в гене *PHOX2B*. *Педиатрия*. 2019; 98 (2): 235–238.

S.V. Dumova¹, N.A. Semenova², O.L. Chugunova¹, O.A. Babak³,
 Y.V. Klabukova¹, Y.S. Shvabrova¹

CONGENITAL CENTRAL HYPOVENTILATION SYNDROME, CAUSED BY DE NOVO DELETION IN THE *PHOX2B* GENE

¹Pirogov Russian National Research Medical University; ²Research Center of Medical Genetics;
³City Clinical Hospital № 24, perinatal center, Moscow, Russia

Intensive care unit of the perinatal center of City Clinical Hospital № 24, treated premature baby of 34–35 weeks of gestation with constant oxygen dependence, the need for artificial lung ventilation and decrease in resistance to enteral load. Considering long-term oxygen dependence,

Контактная информация:

Думова Светлана Владимировна – к.м.н., доц.
 каф. госпитальной педиатрии им. акад.
 В.А. Таболина педиатрического факультета
 ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
 Адрес: Россия, 117997, г. Москва,
 ул. Островитянова, 1
 Тел.: (905) 547-83-43, E-mail: s-dumova16@mail
 Статья поступила 5.06.18,
 принята к печати 30.01.19.

Contact Information:

Dumova Svetlana Vladimirovna – Ph.D., associate
 prof. of Hospital Pediatrics Department named after
 Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National
 Research Medical University
 Address: Russia, 117997, Moscow,
 Ostrovityanova str., 1
 Tel.: (905) 547-83-43, E-mail: s-dumova16@mail
 Received on Jun. 5, 2018,
 submitted for publication on Jan. 30, 2019.

decrease in tolerance to enteral load, frequent episodes of dynamic intestinal obstruction, inability to self-defecation, developmental defects (cleft palate), additional examination was performed, including biopsy of the intestinal mucosa, tandem mass spectrometry for hereditary metabolic diseases. Besides, DNA diagnostics was performed (analysis of the *PHOX2B* gene coding sequence). A pathogenic variant c.722_759del38 was revealed and congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) and congenital intestinal agangliosis, caused by a deletion in the *PHOX2B* gene (previously known as Haddad syndrome) were diagnosed. Rate of CCHS is about 1 in 200 000 live births, and in 16% of cases there is a combination with intestinal agangliosis. Timely diagnostics of CCHS allows to develop the correct tactics of treatment and management of newborns with this pathology.

Keywords: newborns, neonatal period, congenital central hypoventilation syndrome, Hirschsprung disease, Haddad's syndrome, *RHOX2B* gene, necrotizing enterocolitis, artificial lung ventilation.

Quote: S.V. Dumova, N.A. Semenova, O.L. Chugunova, O.A. Babak, Y.V. Klabukova, Y.S. Shvabrova. Congenital central hypoventilation syndrome, caused by de novo deletion in the *PHOX2B* gene. *Pediatrics*. 2019; 98 (2): 235–238.

Синдром врожденной центральной гиповентиляции (СВЦГ) – редкое наследственное заболевание, характеризующееся нарушениями респираторной регуляции, а также функции вегетативной нервной системы. Существуют другие названия синдрома, такие как синдром Ундины и синдром Хаддада (сочетание гиповентиляции с болезнью Гиршпрунга – БГ). Однако эти термины в настоящее время не используются. Дебютирует заболевание обычно в младенческом, прежде всего неонатальном периоде, но встречаются и формы с более поздним началом, манифестирующие в раннем детском возрасте и даже у взрослых. В литературе встречаются описания около 300 случаев этого заболевания, а частота его составляет 1 на 200 000 живорожденных [1]. Симптомами болезни являются снижение или отсутствие физиологической дыхательной реакции на гиперкапнию и гипоксию особенно во время сна, а также различные проявления дисрегуляции вегетативной нервной системы. Причина смерти пациентов с СВЦГ связана с невозможностью обеспечения оптимальной вентиляции. Ребенок, требующий вентиляторной поддержки круглосуточно, нуждается в трахеостомии и установке домашней вентиляторной системы [2]. У некоторых пациентов описаны нарушения дифференцировки структур нервного гребня (например, БГ) и/или опухоли нервного происхождения (нейробластомы, ганглионевромы и ганглионейробластомы). БГ сопровождается примерно 16–20% случаев СВЦГ. Риск опухолей составляет примерно 5–6%, при этом нейробластомы встречаются преимущественно у детей до 2-летнего возраста, в то время как ганглионевромы появляются позднее [3]. Причиной синдрома являются мутации в гене *PHOX2B*. Два типа мутаций описаны при СВЦГ: экспансия полиаланиновых повторов и мутации без экспансии полиаланиновых повторов. В гене *PHOX2B* имеются два региона полиаланиновых повторов в экзоне 3. Эти повторы состоят из одного из четырех кодонов: GCA, GCT, GCC или GCG, поскольку каждый из них кодирует аланин. Для обозначения этих кодонов используется термин «GCN». В норме оба аллеля повторяющегося региона экзона 3 гена *PHOX2B* содержат 20 аланиновых (GCN) повторов. В литературе описаны пациенты с количеством повторов 9, 13, 14 и 15, однако у них нет полной клинической информации [4]. Гетерозиготные носители 24 аланиновых повторов (генотип 24/20) и некоторые гетерозиготы 25

повторов (генотип 25/20) могут иметь неполную пенетрантность с мягким фенотипом и поздней диагностикой или заболевание у них может быть вовсе не диагностированным, протекая «под маской» респираторного дистресс-синдрома или тяжелого интеркуррентного заболевания легких [5]. Полная пенетрантность с неонатальным дебютом встречается при количестве повторов от 25 до 33 (генотип от 25/20 до 33/20). В литературе имеются данные о максимальном количестве повторов, равном 33 [6]. Мутации, не связанные с экспансией аланиновых повторов, включают варианты изменения нуклеотидной последовательности вне повторяющегося региона, а также варианты со сдвигом рамки считывания внутри региона полиаланиновых повторов. Как правило, это небольшие делеции и дупликации размером до 38 нуклеотидов [3]. При этом пациенты с мутациями, несвязанными с экспансией аланиновых повторов, часто имеют более тяжелый клинический фенотип. Ген *PHOX2B* включен в сигнальные пути развития нейронов кишечника и влияет на экспрессию гена *RET*, что связано с развитием БГ [7]. В литературе имеются описания пациентов с делецией в гене *PHOX2B*, в клинической картине которых гиповентиляция ассоциирована с тотальным аганглиозом кишечника, нейробластомой и дисфункцией зрачка (слабая реакция на свет). Предполагается, что делеции в этом гене приводят к наиболее тяжелому клиническому фенотипу [8].

Под наблюдением находилась недоношенная девочка от матери 27 лет с 0 (I) Rh+ группой крови. Соматический и гинекологический анамнез не отягощен. От I беременности, протекавшей с ОРВИ в I триместре, угрозой прерывания и многоводием в III триместре. От I преждевременных оперативных родов путем кесарева сечения по поводу поперечного положения плода на 34–35-й неделе. Родилась живая недоношенная девочка с массой тела 2190 г, длиной 46 см. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Состояние при рождении тяжелое за счет тяжелой дыхательной недостаточности на фоне синдрома дыхательных расстройств, выраженных симптомов угнетения ЦНС, недоношенности, морфофункциональной незрелости. Самостоятельное дыхание нерегулярное. Отмечалось позднее отхождение мекония. Энтеральное кормление начато с 1-х суток жизни, однако в связи с большим количеством застойного отделяемого по зонду в виде темно-зеленой желчи

ребенок переведен на парентеральное питание. В возрасте 8 суток жизни ребенок для дальнейшего лечения был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии № 2 Перинатального центра ГКБ № 24. Состояние при поступлении тяжелое, стабильное. Тяжесть состояния обусловлена дыхательной недостаточностью на фоне течения пневмонии, клиникой некротизирующего энтероколита, неврологической симптоматикой в виде выраженного синдрома угнетения, недостаточностью кровообращения, врожденными пороками развития (незаращение твердого неба). На ИВЛ, зависимость от O_2 30%. По желудочному зонду единичные прожилки окисленной крови. Энтеральное питание не получала. Кожа и слизистые оболочки бледные на сером фоне, чистые. Тургор тканей удовлетворительный. Отеки на конечностях, лице, мягкие, до II степени. Симптом бледного пятна меньше 3 с. Пупочная ранка эпителизирована, чистая, сухая. Периаумбиликальный валик не изменен, V. umbilicalis не пальпируется. Геморрагический синдром купирован. Кровоточивости со слизистых оболочек и мест уколов нет. Расщелина твердого и мягкого неба. Девочка вялая, угнетена, на осмотр реагирует повышением мышечного тонуса, изменением ритма ЧСС, дыхания, глаза открывает. Повышение двигательной активности при скоплении мокроты. Голова округлой формы, большой родничок 2x2 см, швы сомкнуты. Кости черепа плотные. Зрачки расширены, D=S; фотореакция сомнительная. Горизонтальный нистагм при нагрузке. Самостоятельное дыхание нерегулярное, грудная клетка цилиндрическая, симметричная. Экскурсия грудной клетки достаточная. Дыхание равномерно проводится во все отделы, жесткое, большое количество проводных хрипов, из трахеобронхиального дерева отделяется скудное количество светлой мокроты. Пульс на периферических сосудах определялся. Тоны сердца приглушены, шум не выслушивается. Базовый ритм ЧСС 160–170 ударов в минуту, при беспокойстве до 190 в мин. Живот правильной формы, мягкий, вздут, пальпации доступен. Петли кишечника не контурируются. Перистальтика ослаблена. Печень +3 см, консистенция плотно-эластическая, край острый. Селезенка +2 см. Стула на момент осмотра не было. По желудочному зонду кишечное содержимое. Мочеиспускание самостоятельное. Моча светло-желтая.

Несмотря на режим нормовентиляции при проведении ИВЛ, попытки перевода на самостоятельное дыхание успехом не увенчались в связи с развитием длительных апноэ. Обращало на себя внимание, что в течение месяца сохранялись рецидивирующие желудочные кровотечения. К 1 месяцу удалось расширить объем разового кормления только до 8 мл. В неврологическом статусе преобладал синдром угнетения (рис. 1). В течение всего периода наблюдения стул был получен только после клизмы. На обзорной рентгенограмме брюшной полости отмечались расширение петель кишечника, контрастирование петель преимущественно толстой кишки (рис. 2).

Учитывая подозрение на порок развития мозга, в возрасте 1 месяц 6 сут в условиях Морозовской ДГКБ проведена диагностическая магнитно-резонансная томография (МРТ), при которой выявлена



Рис. 1. Ребенок К. в возрасте 1 мес.

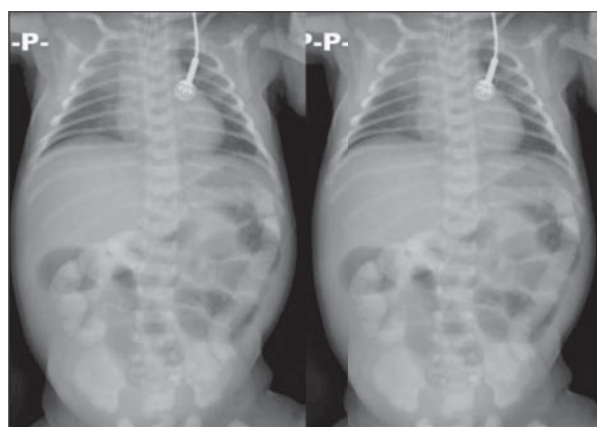


Рис. 2. Рентгенологическая картина двусторонней пневмонии, дисковидный ателектаз правого легкого; расширение петель кишечника; контрастированы петли преимущественно толстой кишки.

МР-картина единичного мелкого очага ишемии в таламусе, а также двух мелких очагов ишемии в белом веществе лобной доли слева (соответствует картине лакунарного инсульта в бассейне центральных и конечных ветвей левой средней мозговой артерии), множественных очагов глиоза, вероятно, вследствие перинатальной гипоксии.

В возрасте 1 мес 16 дней в связи с длительно сохраняющейся ИВЛ-зависимостью, гипогликемией осуществлена тандемная масс-спектрометрия (ТМС) на наследственные болезни обмена – патологии не выявлено.

В возрасте 1 мес 26 дней ребенок повторно осмотрен генетиком, проведен молекулярно-генетический анализ кодирующей последовательности гена *RHOX2B* и выявлен ранее описанный патогенный вариант с.722_759del38 [8, 9].

В динамике состояние ребенка оставалось нестабильным. Дважды отмечалась отрицательная динамика при попытке наращивания энтерального объема кормления в возрасте 2 мес 15 дней и 3 мес 14 суток в виде рецидивирующего желудочного кровотечения, нарастания клиники инфекционного токсикоза, появления большого количества темной желчи и кишечного содержимого по открытому желудочному зонду. В связи с этим ребенок дважды переводился в отделение хирургии новорожденных ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова, где была проведена лапароскопическая поэтажная послойная биопсия тонкой и толстой кишки.


По результатам гистологического заключения во всех биоптатах отсутствуют межмышечные ганглии, присутствуют два нервных стволика, мышечные волокна циркуляторного слоя тонкой кишки с вакуольной дистрофией, ганглии в подслизистой оболочке также отсутствуют. В связи с этим оперативные вмешательства по поводу частичной кишечной непроходимости были признаны нецелесообразными. Рекомендованы: очистительные клизмы 2 раза в день, энтеральное питание в трофическом объеме.

В возрасте 4 мес 8 суток ребенок был переведен в научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого с диагнозом: синдромальная форма множественных пороков развития (синдром врожденной центральной гиповентиляции; БГ; полная расщелина твердого нёба). Генерализованная инфекция (пневмония, некротизирующий энтероколит, кандидоз). Последствия гипоксического поражения ЦНС, неонатальные судороги (купированы). Классическая форма БЛД, тяжелое течение. Открытое овальное окно 1,9 мм; Открытый артериальный проток 1,5 мм; НК I степени. Анемия смешанного генеза. Атрофия зрительного нерва OS. Недоношенность 34–35 недель.

Заключение

Несмотря на крайне редкую встречаемость данного заболевания, целесообразно исключать синдром СВЦГ с БГ (синдром Хаддада) у детей первого года жизни, длительно находящихся на ИВЛ, со сниженной толерантностью к энтеральному питанию, рецидивирующим некротизирующим энтероколитом, динамической кишечной непроходимостью. Для этого необходима консультация генетика. При решении вопроса об объеме хирургического вмешательства у детей с рецидивирующей кишечной непроходимостью рекомендуется предварительное проведение биопсии стенки кишечника. Это позволит быстрее решать вопрос о наложении трахеостомы и уменьшить объем хирургических вмешательств на кишечнике.

Финансирование и конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Dumova S.V.  0000-0002-0762-2086

Semenova N.A.  0000-0001-7041-045X

Chugunova O.L.  0000-0003-1547-0016

Babak O.A.  0000-0002-3222-2826

Klabukova Y.V.  0000-0002-2923-9491

Shabrova Y.S.  0000-0001-9481-183X

Литература

1. Herrera-Flores EH, Rodriguez-Tejada A, Reyes-Zúñiga MM, Torres-Fraga MG, Castorena-Maldonado A, Carrillo-Alduenda JL. Congenital central alveolar hypoventilation syndrome. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 2015; 72 (4): 262–270.

2. Maloney MA, Kun SS, Keens TG, Perez IA. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2018; 12 (4): 283–292.

3. Berry-Kravis EM, Zhou L, Rand CM, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B mutations and phenotype. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 1139–1144.

4. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, Maher BS, Silvestri JM, Curran ME, Marazita ML. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in PHOX2B. *Am. J. Med. Genet.* 2003; 123A: 267–278.

5. Repetto GM, Corrales RJ, Abara SG, Zhou L, Berry-Kravis EM, Rand CM, Weese-Mayer DE. Later-onset congenital central hypoventilation syndrome due to a heterozygous 24-polyalanine repeat expansion mutation in the PHOX2B gene. *Acta Pædiatr.* 2009; 98: 192–195.

6. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Loghmanee DA, Trang H, ATS Congenital Central Hypoventilation Syndrome Subcommittee. An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: 626–644.

7. Garcia-Barceló M, Sham MH, Lui VC, Chen BL, Ott J, Tam PK. Association study of PHOX2B as a candidate gene for Hirschsprung's disease. *Gut.* 2003; 52 (4): 563–567.

8. Di Lascio S, Benfante R, Di Zanni E, Cardani S, Adamo A, Fornasari D, Ceccherini I, Bachetti T. Structural and functional differences in PHOX2B frameshift mutations underlie isolated or syndromic congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Mutat.* 2018; 39 (2): 219–236.

9. Ou-Yang MC, Yang SN, Hsu YM, Ou-Yang MH, Haung HC, Lee SY, Hsieh WS, Su YN, Liu CA. Concomitant existence of total bowel aganglionosis and congenital central hypoventilation syndrome in a neonate with PHOX2B gene mutation. *J. Pediatr. Surg.* 2007; 42 (2): e9–11.