© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-256-259
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-256-259

Т.В. Сушкова, Н.Б. Мигачева, Л.И. Каткова, М.А. Карсакова

СОЧЕТАНИЕ НЕФРОБЛАСТОМЫ И ТОРАКОАСФИКТИЧЕСКОЙ ДИСТРОФИИ (СИНДРОМ ЖЁНА) У РЕБЕНКА 2 ЛЕТ

[1]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
[2]ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой», г. Самара, РФ

В статье представлено клиническое наблюдение ребенка 2 лет с сочетанием синдрома Жёна (Jeune) (торакоасфиктическая дистрофия, дистрофия торакально-тазово-фаланговая, хондродистофия удушающая торакальная с дыхательными нарушениями) – редкого аутосомно-рецессивного заболевания, характеризующегося развитием типичных скелетных дисплазий, с одной из наиболее часто встречающихся опухолей – нефробластомой (опухолью Вильмса). Представлены результаты комплексного обследования, в т.ч. генетического, и успешного лечения ребенка у онкогематолога.

Ключевые слова: *торакоасфиктическая дистрофия, синдром Жёна, нефробластома, генетика, клиническое наблюдение.*

Цит.: *Т.В. Сушкова, Н.Б. Мигачева, Л.И. Каткова, М.А. Карсакова. Сочетание нефробластомы и торакоасфиктической дистрофии (синдром Жёна) у ребенка 2 лет. Педиатрия. 2019; 98 (2): 256–259.*

T.V. Sushkova, N.B. Migacheva, L.I. Katkova, M.A. Karsakova

NEPHROBLASTOMA AND ASPHYXIATING THORACIC DYSTROPHY (JEUNE SYNDROME) COMBINATION IN A 2-YEAR-OLD CHILD

[1]Samara State Medical University; [2]Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova, Samara, Russia

The article presents a clinical observation of a 2-year-old child with a combination of Jeune syndrome (asphyxiating thoracic dystrophy, thoracic-phalangeal dystrophy, chondrodystophy choking thoracic with respiratory disorders) – a rare autosomal recessive disease characterized by the development of typical skeletal dysplasias, with one of the most common tumors, nephroblastoma (Wilms tumor). The results of a comprehensive examination, including genetic and successful treatment of a child with an oncohematologist, are presented.

Keywords: *asphyxiating thoracic dystrophy, Jeune syndrome, nephroblastoma, genetics, clinical observation.*

Quote: *T.V. Sushkova, N.B. Migacheva, L.I. Katkova, M.A. Karsakova. Nephroblastoma and asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune syndrome) combination in a 2-year-old child. Pediatria. 2019; 98 (2): 256–259.*

Синдром Жёна (Jeune) (торакоасфиктическая дистрофия, дистрофия торакально-тазово-фаланговая, хондродистофия удушающая торакальная) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся развитием типичных скелетных дисплазий с дыхательными нарушениями [1], впервые описанное французским педиатром Jeune Mathis в 1955 г. у пары братьев и сестер с сильно узкой грудной клеткой, а затем представленное в ряде клинических наблюдений и более глубоко изученное в течение последних десятилетий [2–5].

Несмотря на наличие типичного симптомокомплекса, до настоящего времени истинная частота встречаемости синдрома точно неизвестна и состав-

Контактная информация:
Сушкова Татьяна Владимировна – врач-пульмонолог, врач-педиатр ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой»
Адрес: Россия, 443056, г. Самара, ул. К. Маркса, 165А
Тел.: (846) 207-30-98,
E-mail: sushkova.t.v.@gmail.com
Статья поступила 14.09.18,
принята к печати 30.01.19.

Contact Information:
Sushkova Tatyana Vladimirovna – pulmonologist, pediatrician, Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova
Address: Russia, 443056, Samara, K. Marxa str., 165A
Tel.: (846) 207-30-98,
E-mail: sushkova.t.v.@gmail.com
Received on Sep. 14, 2018,
submitted for publication on Jan. 30, 2019.

ляет, по данным J.D. Phillips и J.A. van Aalst, от 1:100 000 до 1:130 000 новорожденных [6]. Диагностика базируется на выявлении патогномоничных клинических и рентгенологических проявлений. Для пациентов характерны типичные скелетные аномалии: низкий рост, узкая, удлиненная или колоколообразная грудная клетка, укорочение конечностей и пальцев [7]. Рентгенологические признаки включают в себя короткие, широкие ребра, высоко расположенные ключицы, измененную форму таза, укороченную подвздошную кость с характерным трезубцем в области вертлужной впадины [8]. Сужение размеров грудной клетки у пациентов с синдромом Жёна приводит к сдавлению внутренних органов и формированию вторичной легочной гипоплазии, что является причиной выраженных респираторных нарушений, которые в совокупности со скелетными аномалиями являются основными клиническими проявлениями заболевания [9]. Однако в ряде случаев при данном синдроме может развиваться патология других органов и систем: поражения почек, печени, поджелудочной железы, реже – желудочно-кишечного тракта, нервной системы и глаз [10].

Вариабельность клинических проявлений синдрома связана с его генетической гетерогенностью. Показано, что причиной заболевания могут являться мутации в генах *IFT80, DYNC2H1, WDR19, TTC21B,* расположенных в локусах различных хромосом (15q13, 3q25.33, 11q22.3, 4p14, 2q24.3 и некоторые другие), приводящие к развитию у пациентов системных цилиопатий, что и лежит в основе поражения различных органов и систем [11].

Прогноз при синдроме Жёна также вариабелен. По данным литературы, летальность в первые 2 года жизни составляет 60–80% и обусловлена прежде всего патологией органов дыхания и развитием дыхательной недостаточности, хотя у выживших детей грудная клетка со временем может расширяться, и происходит наверстывание роста [5]. Кроме того, благодаря развитию и внедрению в клиническую практику радикальных методов терапии (торакопластика, трансплантация органов) прогноз новорожденных с торакоасфиктической дистрофией становится более благоприятным.

Несмотря на накопленные к настоящему времени сведения, ведение пациентов с синдромом Жёна является серьезной проблемой в связи с наличием множественных коморбидных состояний, поэтому описание каждого клинического случая представляет собой исключительный научный и практический интерес.

Представляем случай наблюдения ребенка с сочетанием синдрома Жёна и нефробластомы.

Мальчик П., 2 лет, в настоящее время наблюдается с диагнозом: Двусторонняя нефробластома TVN0V0, неопластический вариант. Состояние после предоперационной полихимиотерапии, операции – туморнефроуретерэктомии, химиотерапии. Синдром Жёна. Задержка физического и психомоторного развития.

В настоящее время родители активных жалоб не предъявляют.

Anamnesis vitae et morbi: мама – 24 года, здорова; отец – 27 лет, здоров. Оба родителя имеют правильное телосложение, средние показатели роста и массы тела, не являются родственниками. Беременность I. При проведении УЗИ плода на сроке беременности 20 недель отмечено укорочение трубчатых костей, которое подтвердилось на сроке 36 недель. Роды в 38 недель гестации, самопроизвольные, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов, масса тела при рождении 3050 г, рост 52 см, окружность головы 35 см, окружность груди 28 см. При рождении обращают на себя внимание узкая и короткая грудная клетка, укорочение проксимальных отделов конечностей, укорочение проксимальных фаланг, неонатальная желтуха. Родители отказались от перевода ребенка в отделение патологии новорожденных, мальчик выписан домой. Далее наблюдался амбулаторно. Важно, что в первые месяцы жизни особенности костной системы ребенка интерпретировались как врожденная аномалия грудной клетки. Впервые мальчик был осмотрен генетиком в 7 месяцев: не исключен синдром недифференцированной микроаномалии хромосом. При ультразвуковом исследовании почек выявлено объемное образование обеих почек. Предыдущее обследование проводилось в возрасте одного месяца, патологических изменений не выявлено. Ребенок был сразу госпитализирован в стационар. По данным компьютерной томографии, в обеих почках подтверждены объемные образования; по данным биопсии правой почки: картина нефробластомы с преобладанием бластемного компонента. Поставлен диагноз: Нефробластома Vb ст., неанаплазированный тип (справа). Далее после 6-недельного курса подготовительной химиотерапии ребенку была произведена операция – туморнефроуретерэктомия справа. В дальнейшем до 1 года 5 месяцев мальчику был проведен курс химиотерапии по протоколу SIOP 2001.

С 6 месяцев до одного года мальчик перенес 4 эпизода острых бронхитов, сопровождающихся тяжелым синдромом бронхообструкции (СБО), после 1,5 лет мальчик несколько раз перенес острые респираторные инфекции с легким течением без СБО. Неоднократно проводилась рентгенография грудной клетки, на рентгенограммах обращают на себя внимание колоколообразная форма грудной клетки, короткие, широкие ребра, высоко расположенные ключицы, имеющие вид «велосипедного руля» (см. рисунок). По результатам КТ легких: неравномерная пневматизация с зонами матового стекла и зонами консолидации. Отмечается задержка физического и психомоторного развития. Динамика данных антропометрических исследований ребенка от рождения до 1 года представлена в таблице.

В возрасте 2 лет физическое развитие мальчика достигло возраста 1 года: масса тела 10,5 кг; рост 84 см, окружность груди 42 см, окружность головы 47 см. Обращают на себя внимание укороченные верхние и нижние конечности, проксимальные фаланги пальцев рук, поперечная борозда на ладонях. Грудная клетка уменьшена в размерах, форма цилиндрическая. В покое тахипноэ (ЧД 60 в мин), при нагрузке тахипноэ усиливается, брюшной тип дыхания. Голова обычной формы, ушные раковины, черты лица без особенностей. Кожа и видимые слизистые оболочки чистые,

Таблица

Динамика данных антропометрических исследований ребенка с синдромом Жёна

Возраст ребенка, мес	Масса тела, г	Рост, см	Окружность грудной клетки, см	Окружность головы, см
При рождении	3050	52	28	35
3 месяца	5000	60	34	40
6 месяцев	6400	66	36	43
9 месяцев	7000	69	38	44
12 месяцев	7200	74	39	45

Рисунок. Рентгенограмма органов грудной клетки мальчика П. с синдромом Жёна в возрасте 1 года 11 месяцев.

обычной окраски. Периферические лимфатические узлы без особенностей. Аускультативно дыхание проводится во все отделы, выдох не удлинен, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца звучные, ритмичные. Печень +1 см, селезенка у края реберной дуги. Живот мягкий, безболезненный. Стул, мочеиспускание не нарушены.

По совокупности клинических и рентгенологических симптомов у ребенка был заподозрен синдром Жёна. Проведено исследование крови на кариотип: выявлено уменьшение гетерохроматического района длинного плеча хромосомы Y, расценено как вариант нормы. В возрасте 1 года 10 месяцев ребенку было проведено генетическое обследование методом таргентного секвенирования. Выявлены изменения нуклеотидной последовательности: DYNC2H1:NM 001080463:exon89:c.T12716G:p.L4239R в гетерозиготном состоянии. Второго мутантного аллеля обнаружено не было. Для подтверждения найденных изменений было проведено дополнительное обследование ребенка и родителей методом прямого автоматического секвенирования. Выявлена мутация в 89 экзоне гена *DYNC2H1* в гетерозиготном состоянии. Также данная мутация обнаружена в гетерозиготном состоянии у матери ребенка, у отца мутация не обнаружена, что не исключает ее наличия, исходя из ограниченных возможностей метода. Таким образом, было получено генетическое подтверждение синдрома Жёна.

В настоящее время ребенок стабилен, находится под динамическим наблюдением: ежемесячно проводится контроль общего анализа крови, мочи, биохимического исследования крови, УЗИ внутренних органов, ЭКГ.

На наш взгляд, сочетание у ребенка двух серьезных, генетически детерминированных заболеваний (синдрома Жёна и нефробластомы) может быть неслучайным. Основанием для данного предположения являются следующие факты: при синдроме Жёна патология почек выявляется у 30–40% пациентов [10, 11]; у части больных с нефробластомой отмечены аномалии развития скелета [13]; генетические мутации, ассоциированные с опухолью Вильмса (*WT1, WT2*) и синдромом Жёна (*DYNC2H1*), локализуются в хромосоме 11 [11, 14].

Тем не менее, несмотря на такое редкое и сложное сочетание, наше наблюдение иллюстрирует благоприятное течение синдрома Жёна, не сопровождающееся тяжелыми осложнениями со стороны органов дыхания в первые 2 года жизни. Необходимо обратить внимание на отсутствие подозрения на врожденную патологию у данного ребенка в пренатальном периоде, в первые месяцы жизни, хотя характерные патогномоничные симптомы описаны в первичной медицинской документации. Можно предположить, что ряд случаев редких генетических синдромов, особенно при отсутствии тяжелых клинических проявлений, не диагностируется врачами первичного звена, что, с одной стороны, определяет низкие цифры распространенности данной патологии, по данным официальной статистики, а с другой стороны, не дает возможности обеспечить пациентов всем спектром лечебно-реабилитационных мероприятий. В связи с этим крайне актуальной является необходимость повышения генетической грамотности врачей, что и является целью данного описания.

Конфликт интересов: *авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.*

Sushkova T.V. 0000-0002-1497-0230
Migacheva N.B. 0000-0003-0941-9871

Литература

1. International Working Group on Constitutional Diseases of Bone. International nomenclature and classification of the osteochondrodysplasias (1997). Am. J. Med. Genet. 1998; 79 (5): 376–382.

2. *Golladay ES, Golladay GJ.* Chest wall deformities. Indian. J. Pediatr. 1997; 64 (3): 339–350.

3. *Keppler-Noreuil KM, Adam MP, Welch J, Muilenburg A, Willing MC.* Clinical insights gained from eight new cases and review of reported cases with Jeune syndrome (asphyxiating thoracic dystrophy). Am. J. Med. Genet A. 2011; 155A (5): 1021–1032.

4. *De Vries J, Yntema JL, van Die CE, Crama N, Cornelissen EA, Hamel BC.* Jeune syndrome: description of 13 cases and a proposal for follow-up protocol. Eur. J. Pediatr. 2010; 169 (1): 77–88.

5. *Овсянников Д.Ю., Степанова Е.В., Беляшова М.А., Дегтярева Е.А.* Синдром Жёна: описание серии наблюдений. Вестник РАМН. 2016; 71 (1): 61–67.

6. *Phillips JD, Van Aalst JA.* Jeune's syndrome (asphyxiating thoracic dystrophy: congenital and acquired. Semin. Pediatr. Surg. 2008; 17 (3): 167–172.

7. *O'Connor MB, Gallagher DP, Mulloy E.* Jeune syndrome. Postgrad. Med. J. 2008; 84 (996): 559.

8. *Narter F, Turkoglu O, Sarbay H, Erguven M.* An early breathing disorder in a newborn: Jeune syndrome. Medical Science and Discovery. 2016; 3 (20): 103–106.

9. *Leroy P, Martens M, Schott N, Cobben N.* Late respiratory failure in Jeune syndrome. Eur. J. Pediatr. 2010; 169 (3): 375–376.
10. *Tuysuz B, Bariş S, Aksoy F, Madazli R, Ungür S, Sever L.* Clinical variability of asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune) syndrome: Evaluation and classification of 13 patients. Am. J. Med. Genet. A. 2009; 149A (8): 1727–1733.
11. *Овсянников Д.Ю., Степанова Е.В., Беляшова М.А.* Торакоасфиктическая дистрофия (синдром Жёна). Педиатрия. 2015; 94 (4): 69–77.
12. *Poyner SE, Bradshaw WT.* Jeune syndrome: considerations for management of asphyxiating thoracic dystrophy. Neonatal. Netw. 2013; 32 (5): 342–352.
13. *Дурнов Л.А., Шароев Е.Ф., Лебедев В.И., Козлова Б.М.* Нефробластома – тест-объект детской опухоли. Сибирский онкологический журнал. 2002; 1: 12–18.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-259-262
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-259-262

Н.Г. Короткий, А.С. Боткина, А.А. Тихомиров

СЛУЧАЙ СИНДРОМА ОЛМСТЕДА У РЕБЕНКА 2 ЛЕТ

РДКБ, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

Ладонно-подошвенные кератодермии (ЛПК) представляют собой гетерогенную группу заболеваний наследственного или приобретенного характера, одним из ключевых симптомов которых являются диффузные или очаговые утолщения рогового слоя эпидермиса преимущественно в области ладоней и подошв, в сочетании с дисплазией соединительной ткани. В статье приводится клинический случай одной из редких форм наследственной диффузной мутилирующей ЛПК – синдрома Олмстеда.

Ключевые слова: *кератодермия ладонно-подошвенная, генодерматоз, гипермобильность суставов, дети.*

Цит.: *Н.Г. Короткий, А.С. Боткина, А.А. Тихомиров. Случай синдрома Олмстеда у ребенка 2 лет. Педиатрия. 2019; 98 (2): 259–262.*

N.G. Korotkiy, A.S. Botkina, A.A. Tikhomirov

THE CASE OF OLMSTED SYNDROME IN A 2-YEAR-OLD CHILD

Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Palmoplantar keratoderma (PPK) as a heterogeneous group of hereditary or acquired diseases, one of the key symptoms of which are diffuse or focal thickening of epidermis stratum corneum, mainly in palms and soles, combined with connective tissue dysplasia. The article presents a clinical case of one of the rare forms of hereditary diffuse mutilating PPK – the Olmsted syndrome.

Keywords: *palmoplantar keratoderma, genodermatosis, joint hypermobility, children.*

Quote: *N.G. Korotkiy, A.S. Botkina, A.A. Tikhomirov. The case of Olmsted syndrome in a 2-year-old child. Pediatria. 2019; 98 (2): 259–262.*

Кератинизация является сложно регулируемым процессом, в котором принимают участие более 54 генов. Мутация в любом из них может привести к развитию различных заболеваний, в частности ладонно-подошвенных кератодермий (ЛПК). ЛПК представляют собой гетерогенную группу нарушений кератинизации с изолированным гиперкератозом на ладонях и подошвах или в сочетании с различными аномалиями, в основном эктодермальными [1].

Единой классификации ЛПК в настоящее время не существует. По происхождению выделяют приобретенные (профессиональные вредности, эндокрин-

Контактная информация:
Боткина Александра Сергеевна – к.м.н., доц. каф. госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, врач отделения дерматовенерологии Российской детской клинической больницы
Адрес: Россия, 119117, г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (916) 371-31-36, **E-mail:** botkina@gmail.com
Статья поступила 22.02.18, принята к печати 3.10.18.

Contact Information:
Botkina Alexandra Sergeevna – Ph.D., associate prof. of Hospital Pediatrics Department named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University; doctor of Dermatology and Venereology Department, Russian Children's Clinical Hospital
Address: Russia, 119117, Moscow, Ostrovityanova str., 1
Tel.: (916) 371-31-36, **E-mail:** botkina@gmail.com
Received on Feb. 22, 2018, submitted for publication on Oct. 3, 2018.