

## **Синдром Симановой как редкая наследственная патология**

*Белорусский государственный медицинский университет*

Наиболее распространенным альтернативным синонимом синдрома Симановой является Ниджмеген синдром (Nijmegen Breakage Syndrome (NBS)). Сведения о данном синдроме в доступной литературе весьма малочисленны и данная публикация имеет своей целью в какой-то степени восполнить этот пробел.

Синдром Симановой наследуется по аутосомно-рецессивному типу вследствие мутации гена NBS 1 в хромосоме 8 q 21. Оба родителя должны быть гетерозиготами. Сибсы пробанда имеют риск заболеть в 25%, в 50% быть здоровыми, но гетерозиготными носителями патологического гена и в 25% они бывают здоровыми (доминантные гомозиготы). Пренатальная диагностика возможна путем проведения амниоцентеза в сроке 15-18 недель гестации [1, 2]. В нашей республике на настоящий момент типирование гена NBS 1 в хромосоме 8q21 не проводится. Клеточный фенотип при данном синдроме характеризуется спонтанной хромосомной нестабильностью, повышенной радиочувствительностью, нарушением контроля клеточного цикла. Спонтанная хромосомная нестабильность проявляется инверсиями и транслокациями в хромосомах 7 и 14 и наблюдается в 10 – 50% проанализированных метафаз [5].

Впервые синдром описан в Дании в 1981 году. Заболевание чаще встречается в восточно- и центрально-европейской популяциях. Описаны случаи заболевания в Словении, Чехии, Германии, Польше, на Украине, в Италии, единичные – в Пакистане [2, 4, 5]. Нет достоверных данных о распространенности данного заболевания, однако, примерная частота встречаемости составляет 1:100 000 родившихся живыми. Новые исследования в Польше, Чехии и на Украине предполагают частоту носительства рецессивной аллели (мутация 657 del 5) приблизительно 1/177 в этих популяциях [2, 5].

Минимальные диагностические признаки: низкий рост, прогрессирующая микроцефалия с потерей познавательной способности, нарушение функции яичников у женщин, повторяющиеся синопульмональные инфекции и повышенный риск онкологических заболеваний, в частности, лимфом.

Клиническая характеристика: микроцефалия встречается в 75% случаев с рождения, у остальных проявляется в течение первых месяцев жизни. Задержка роста также присутствует с рождения или проявляется до 2-х лет. Далее темпы роста нормализуются, но больные остаются невысокими.

Характерные черты лица: скошенный лоб, выступающий нос и корень носа, большие уши, короткая шея, микрогнатия, монголоидный разрез глаз – эти признаки становятся явными примерно к трем годам жизни.

Для больных также характерны повторяющиеся инфекции: пневмонии, бронхиты, средний отит, синусит, мастоидит. Опухолевые заболевания при синдроме Симановой имеют место в 50% случаев. Чаще это В-клеточная лимфома, которая развивается у большинства пациентов до 15 – 20-летнего возраста. Отклонения в интеллектуальных способностях заканчиваются умственной отсталостью умеренной степени у большинства пациентов к 10 годам. Следует отметить отсутствие или слабую выраженность вторичных половых признаков у девушек с синдромом Симановой. Данный синдром может сочетаться с

врожденными пороками развития (ВПР), такими, как: гидроцефалия, полидактилия, окципитальные кисты, атрезия хоан, расщелина верхней губы или неба, гипоплазия трахеи, подковообразная почка, гипоспадия, стеноз или атрезия ануса, дисплазии тазобедренных суставов. Но вышеназванные ВПР обычно наблюдаются в индивидуальных случаях [4, 5].

По данным исследований установлено, что при этом синдроме обнаруживается агаммаглобулинемия в 35% случаев, дефицит иммуноглобулина А – в 20% случаев. Часто имеет место дефицит фракций G2 и G4 при нормальном уровне общего иммуноглобулина G. Описаны также дефекты клеточного иммунитета [4].

Прогноз. Длительный прогноз у пациентов неблагоприятный. Смерть преимущественно наступает от онкологической патологии или осложнений сопутствующих инфекций. Максимальная продолжительность жизни зафиксирована у итальянской женщины (52 года) и 33 и 31 года у 2 женщин (польки и датчанки). В среднем выживание до 30 – 40 лет является рекордным.

Приводим собственное наблюдение.

Нами в одной из поликлиник города Минска наблюдается ребенок с синдромом Симановой. В настоящее время девочке 10 лет. Родители ребенка здоровы (на момент рождения матери 30 лет, отцу 34 года), старшая сестра также здорова. Девочка с данной патологией родилась от 2-й беременности, вторых срочных родов. Беременность протекала без особенностей. Масса тела при рождении 2750 грамм, длина тела – 48 см, окружность головы 32,5 см. В роддоме выставлен диагноз: микроцефалия, врожденная гипотрофия I-й степени. В возрасте 8-ми дней было проведено ультразвуковое исследование головного мозга: в субэпидуральной области гематома, умеренное расширение желудочков. В последующем ребенок находился на диспансерном учете у невропатолога с диагнозом микроцефалия в стадии компенсации.

Диагноз синдрома Симановой поставлен в четырехлетнем возрасте. В сентябре 2000 года (ребенку было 4 года) родители обратились к участковому педиатру с жалобами на образование у ребенка синяков. Объективно при осмотре: кровоподтеки небольших размеров в различных стадиях развития на лбу, конечностях. Позже появилась сыпь в виде петехий и экхимозов по всему телу. Девочка была направлена на консультацию в Республиканский научно-практический центр онкологии и гематологии (РНПЦОГ). При поступлении кроме вышеописанных проявлений в общем анализе крови выявлялись лишь единичные тромбоциты при других нормальных показателях. Коагулограмма также была без отклонений.

Во время обследования ребенка выявлен глубокий дефицит иммуноглобулина G, умеренное снижение иммуноглобулина А, снижение СД 8+ фракции Т-лимфоцитов и увеличение естественных киллеров.

Девочке проведено цитогенетическое исследование в Республиканском медико-генетическом центре, в результате которого сделано следующее заключение: кариотип ребенка 46, XX, (12,9% метафаз имеют маркерные аберрации хромосом типа t (7;14), +der (7) t (14), inv (7), del (7)) [где t – транслокация, +der – удвоение, inv – инверсия, del – делеция]. После детального обследования был выставлен диагноз: синдром Симановой (сочетание микроцефалии, задержки физического развития, врожденного иммунодефицитного состояния и хромосомной

нестабильности). Тип наследования: аутосомно-рецессивный. Рекомендовано наблюдение и лечение у гематолога.

При выписке из РНПЦДОГ девочке выставлен диагноз: синдром Симановой (синдром Ниджмеген). Вторичная аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, сухая форма. Острая респираторная вирусная инфекция, острый бронхит.

В последующем ребенок переносит частые острые респираторные инфекции, которые осложнялись бронхитом, пневмонией, и зимой того же года госпитализирован в РНПЦОГ с жалобами на кожную сыпь, возникшую на фоне острой респираторной инфекции. В данном случае в общем анализе крови тромбоциты вообще не найдены при уровне гемоглобина 139 г/л. Состояние купировалось стероидной и антибактериальной терапией.

Далее в 2002 году (в возрасте 6 лет) при проведении ультразвукового исследования почек обнаружено удвоение чашечно-лоханочной системы слева. С 2003 года в течение продолжительного времени ребенок переносит сикоз носа, тяжело поддающийся лечению.

Следует отметить, что у девочки уже с четырехлетнего возраста начало проявляться снижение интеллекта, умеренно прогрессирующее с возрастом. Обучается на дому. В физическом развитии ребенок отстает от сверстников и все время находится при оценке по центильной шкале на уровне трех центилей или ниже, что трактуется как очень низкое физическое развитие. Размеры окружности головы у девочки меньше возрастных норм и также находятся по своему уровню ниже трех центилей. В 2 года окружность головы составляла 41 см при норме 47 – 49 см, в 3 года – 42 см при норме 49 – 51 см.

Внешне в фенотипе у девочки преобладает микроцефалия, остальные характерные стигмы выражены не резко.

Следует обратить внимание, что этот синдром типичен для центрально- и восточно-европейской популяции людей, клеточный фенотип при нем характеризуется повышенной радиочувствительностью, клинически стигмы проявляются в течение определенного временного интервала. Врачам-педиатрам и генетикам необходимо знать о данной патологии и своевременно ее диагностировать. Очень важна ранняя пренатальная цитогенетическая диагностика синдрома для решения вопроса об искусственном прерывании беременности, поскольку лечение данной патологии не разработано.

### **Литература**

1. Maraschio, P., Peretti, D., Lambiase, S., Lo Curto, F., Caufin, D., Gargantini, L., Minoli, L., Zuffardi, O. A new chromosome instability disorder. //Clin. Genet.-1986; Vol. 30. – P. 353-365.

2. Maraschio, P., Spadoni, E., Tanzarella, C., Antoccia, A., di Masi, A., Maghnie, M., Varon, R., Demuth, I., Tiepolo, L., Danesino, C. Genetic heterogeneity for a Nijmegen breakage-like syndrome. //Clin. Genet. – 2003. – Vol. 63. – P. 283 – 290.

3. Meyer, S., Kingston, H., Taylor, A. M. R., Byrd, P. J., Last, J. I. K., Brennan, B. M. D., Trueman, S., Kelsey, A., Taylor, G. M., Eden, O. B. Rhabdomyosarcoma in Nijmegen breakage syndrome: strong association with perianal primary site. //Cancer Genet. Cytogenet. – 2004. – Vol. 154. – P. 169-174.

4. Seemanova, E., Passarge, E., Beneskova, D., Houstek, J., Kasal, P., Sevcikova, M. Familial microcephaly with normal intelligence, immunodeficiency, and risk of lymphoreticular malignancies: a new autosomal recessive disorder. //Am. J. Med. Genet. –

1985. – Vol. 20. – P. 639-648.

5. Tanzarella, C., Antocchia, A., Spadoni, E., di Masi, A., Pecile, V., Demori, E., Varon, R., Marseglia, G. L., Tiepolo, L., Maraschio, P. Chromosome instability and nibrin protein variants in NBS heterozygotes. //Europ. J. Hum. Genet. – 2003. – Vol. 11. – P. 297-303.