

ОРФАННІ ЗАХВОРЮВАННЯ: СИНДРОМ РАССЕЛА-СІЛЬВЕРА

З.В. Томків, А.В. Возняк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Клінічна та експериментальна патологія Т.18, №1 (67). С.143-147.

DOI:10.24061/1727-4338.XVIII.1.67.2019.221

E-mail: z.v.tomkiv@gmail.com

Мета роботи - узагальнити доступну наукову інформацію щодо такої рідкісної генетичної патології, як синдром Рассела-Сільвера, - однієї з можливих причин пре- та постнатальної затримки росту, що може мати місце в практиці лікаря-педіатра та сімейного лікаря.

Висновок. За наявності вираженої затримки внутрішньоутробного розвитку та стигм дизембіогенезу на фоні постнатальної затримки фізичного розвитку, практикуючим лікарям варто пам'ятати про наявність такої генетичної патології, як синдром Рассела-Сільвера, щоб своєчасно скерувати сім'ю на консультацію в медико-генетичний центр.

Ключові слова: синдром Рассела-Сільвера, діти, затримка росту.

Клиническая и экспериментальная патология Т.18, №1 (67). С.143-147.

ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: СИНДРОМ РАССЕЛА - СИЛЬВЕРА

З.В. Томків, А.В. Возняк

Цель работы - обобщить доступную научную информацию о такой редкой генетической патологии, как синдром Рассела-Сильвера, - одной из возможных причин пре- и постнатальной задержки роста, что может встречаться в практике врача-педиатра и семейного врача.

Вывод. При наличии выраженной задержки внутриутробного развития и наличия стигм дизэмбиогенеза на фоне постнатальной задержки физического развития, практикующим врачам следует помнить о наличии такой генетической патологии, как синдром Рассела -Сильвера, чтобы своевременно направить семью на консультацию в медико-генетический центр.

Ключевые слова: синдром Рассела-Сильвера, дети, задержка роста.

Clinical and experimental pathology. Vol.18, №1 (67). P.143-147.

ORPHAN DISEASES: RUSSELL - SILVER SYNDROME

Z.V. Tomkiv, A.V. Voznjak

Objective - generalize available scientific information on such rare genetic disorders as Russell-Silver syndrome as one of the causes of pre- and post-natal growth retardation that may occur in the practice of a pediatrician and a family doctor.

Conclusions. In the presence of severe intrauterine development and dysembryogenesis stigmas in the context of postnatal delay in physical development, practitioners should be aware of the presence of such genetic pathology as the Russell-Silver syndrome in order to promptly refer to a medical genetic center for consultation.

Key words: Russell-Sylva syndrome, children, growth retardation.

Затримка внутрішньоутробного розвитку плода нерідко трапляється в практиці лікаря-неонатолога, педіатра, сімейного лікаря тощо. Причинами затримки розвитку можуть бути різні патологічні стани та синдроми. Однією з них є синдром Рассела-Сільвера, який зарахований до переліку рідкісних (орфанних) захворювань (Q87.1) [1].

Синдром Рассела-Сільвера вперше описали, незалежно один від одного, Henry K. Silver (1953) та Russell (1954) [2, 3]. Зокрема, Сільвером описано двоє дітей, що мали внутрішньоутробну затримку розвитку в поєднанні з низькорослістю та асиметрією тіла [3]. Russell вказував на наявність при цьому синдромі гемігіперплазії, що супроводжується низькорослістю та підвищеним рівнем гонадотропінів у сечі [4]. Пізніше Сільвером описано ще декілька випадків цього синдрому. При цьому він звертав увагу на різноманітні фенотипові прояви цього синдрому, а також його відмінність від інших патологій, що зумовлюють пре- та постнатальну затримку росту. Проте тривалий час не

були описані чіткі діагностичні критерії цього синдрому [5]. І тільки через два десятиріччя, у 1970 р. з'явилася назва цього синдрому, який у Північній Америці відомий як синдром Сільвера-Рассела, а в Європі - синдром Рассела - Сільвера [5, 6]. При описі цього синдрому вказувалося на наявність низької маси плода при народженні, затримку постнатального розвитку, що часто комбінуються з асиметрією скелета, пігментними плямами на шкірі за типом "кава з молоком" і клинодактилією п'ятого пальця. Класичні риси обличчя описані Расселом: високе чоло та маленька нижня щелепа. Кутики рота часто опущені [5].

На сьогодні спектр фенотипових проявів синдрому Рассела-Сільвера є значно ширшим. Важливою ознакою, як вже було сказано вище, для цього синдрому є внутрішньоутробна та постнатальна затримка зросту (< -2.0 SD) [7, 8]. Характерними для вказаного синдрому також є відносно нормальні параметри окружності голови, специфічні черепно-лицьові аномалії (трикутне обличчя з широким чолом та вузьким підборіддям) та

асиметрія тіла й кінцівок, викривлення V пальця [7,8].

Порушення ембріогенезу виникає на 6-7-му тиж. вагітності [9]. Wollmann H.A. зі співавт., проаналізувавши темпи росту 386 осіб з синдромом Рассела-Сільвера, показали, що протягом перших трьох років життя спостерігаються низькі темпи приросту довжини тіла. У дошкільному та молодшому шкільному віці дитина росте, і її ріст збільшується паралельно 3-й процентилі. У підлітковому віці у всій групі спостерігався зменшений ріст, що не досягав нормальних величин в дорослому віці. Середній ріст у дорослих чоловіків при цьому синдромі становить 151,2см, в жінок - 139,9см. Кістковий вік відповідав темпам росту, часто затримуючись в ранньому дитинстві, залишаючись стабільним в препубертатному віці і наздоганяючи в ранньому пубертатному періоді [10].

Популяційна частота синдрому знаходиться в межах 1 до 30 000 - 100 000 живонароджених [6, 11]. Проте точна частота цього синдрому невідома, що пов'язано з неоднорідністю клінічної картини та генетичних причин [12]

Етіологія синдрому генетично гетерогена, пов'язана з епігенетичними мутаціями - гіпометилуванням ДНК-центру імпринтингу хромосоми 11p15 чи материнської уніпарентальною дисомією хромосоми 7 [2,7, 13, 14, 15].

Так, за допомогою методів молекулярної діагностики вдалося виявити, що приблизно 10% синдрому Рассела-Сільвера пов'язані з материнською уніпарентальною дисомією хромосоми 7 [4, 16, 17]. Ця хромосома містить кластери імпринтованих генів GRB10 (білок, що зв'язує гормон росту 10), IGFBP1 (білок, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту 1), IGFR (рецептор інсуліноподібного фактора росту) локалізовані на короткому плечі хромосоми в локусі 7p11.2 і PEG1/MEST (ген батьківського походження - 1/ мезодермоспецифічний транскрипт) на довгому плечі в сегменті 7q31, що можуть бути пов'язані з синдромом Рассела-Сільвера [4, 18]. Так, білок GRB10 з'єднується як з інсуліном, так і з рецептором інсуліноподібного фактора росту, пригнічуючи їх тирозин-кіназу активність. Здійснюючи супресивний вплив на ріст, збільшена кількість цього гена може сприяти пригніченню росту людини.

Імпринтовані гени 11p15 також можуть призводити до синдрому Рассела-Сільвера. Цей регіон 11p15 ще пов'язують з синдромом Беквіта-Відемана, оскільки в цьому локусі розташовані гени IGF2 (інсуліноподібний фактор росту 2) і H19 (ген скелетної мускулатури дорослих) [2,4,15].

Зокрема, хромосома 11p15 містить імпринтовані гени, які відповідають за фетальний ріст, що контролюються двома центрами контролю імпринтингу (imprinting control centers (ICR): теломер ICR1 регулює експресію гена IGF2 і H19, а центромер ICR2 контролює експресію CDKN1C, LIT 1 (KCNQ10T1) та інші гени [14, 19]. У 40-55% випадків спостерігається гіпометилування ICR1, у 2-3% випадків - дублювання ICR1 і ICR2, в 1% - дублювання ICR2 і, приблизно, в 1% випадків мутації гену CDKN1C. У трьох останніх випадках існує ймовірний ризик передачі синдрому власним дітям від

хворої людини, а також братам і сестрам пацієнта. Тому такі сім'ї потребують прицільного генетичного консультування. У 30-40% випадків не вдається встановити генетичної причини цього синдрому [6,12,17].

Більшість випадків синдрому Рассела-Сільвера є спорадичними, проте не виключено також і аутосомно-домінантний, аутосомно-рецесивний тип та X-зчеплений тип успадкування [2, 5, 18].

Враховуючи, що в більшості випадків синдром Рассела-Сільвера знаходять лише в одного члена родини, то інші вагітності не підпадають в категорію підвищеного ризику розвитку цього захворювання. Тому генетична пренатальна діагностика для синдрому Рассела-Сільвера зазвичай неможлива. Затримка ж внутрішньоутробного розвитку за допомогою ультрасонографії плода іноді не може бути задовільно ідентифікована до третього триместру вагітності [8].

На сьогоднішні також показано, що допоміжні репродуктивні технології, які використовуються для лікування безпліддя, асоціюються з високою ймовірністю виникнення синдрому Рассела-Сільвера. Зокрема, кількість дітей з синдромом Рассела-Сільвера та синдромом Беквіта-Відемана (також обумовлений геномним імпринтингом) збільшується в 10-12 раз у жінок, у яких запліднення здійснювалося за рахунок допоміжних репродуктивних технологій, порівняно з жінками, які завагітніли природним шляхом [20].

Синдром Рассела-Сільвера належить до генетичних синдромів з підвищеним ризиком розвитку різних ембріональних пухлин (гепатобластома, нефробластома) [21].

Діагностичні критерії синдрому Рассела-Сільвера запропоновані в 1999 р. Price et al [5]:

- Низька маса тіла при народженні, менша чи рівна -2 SD від середньовікових показників.
- Низькі темпи росту в постнатальному періоді, менше чи рівне двом стандартним відхиленням від середньовікових показників.
- Візуальне переважання розмірів мозкового відділу черепа над лицьовим, що створює враження "псевдогідроцефалії"
- Класичний фенотип лица.
- Асиметрія скелету.

Price et al вважали, що для встановлення діагнозу мають бути наявні як мінімум 4 ознаки. Якщо в дитини з низькою масою тіла при народженні немає характерного трикутного обличчя, то їй діагноз синдром Рассела-Сільвера може бути виставлений за наявності клінодактилії [5].

Проте, якщо використовувати чіткі критерії діагностики, то частина випадків може залишитись поза увагою лікарів і бути недодіагностованою. Так, Wakeling E.L. et al. показали, що фенотипові прояви синдрому Рассела-Сільвера, які увійшли в діагностичні критерії, трапляються не у всіх пацієнтів [14].

На що ж тоді необхідно звертати увагу? Діти з синдромом Рассела-Сільвера мають затримку внутрішньоутробного розвитку при народженні. Вагітність часто перебігає із загрозою переривання на ранніх термінах. Діти народжуються з ознаками внутрішньоутробної

гіпотрофії, середні показники маси в доношених новонароджених становлять 1200-2500г. Спостерігається також невідповідність росту дитини до термінів гестації, довжина тіла при цьому становить близько 45см. Окружність голови відповідає віку, проте голова виглядає диспропорційно великою по відношенню до росту. Відзначається переважання мозкової частини черепа над лицевою. Характерними є такі черепно-лицеві ознаки: виступаючі лобні бугри, маленька лицева частина черепа, загострене підборіддя і зменшена в розмірах нижня щелепа, що створюють враження трикутної форми обличчя. Вуха, переважно відстовбурчені [9, 14, 17].

Іноді спостерігаються зміни зі сторони внутрішніх органів та недорозвиток зовнішніх статевих органів. Часто мають місце деформація стоп та сколіоз [9]. У 34% випадків спостерігається асиметрія тіла. Різниця в довжині кінцівок може становити від 0,5см до 2,5см. Клинодактилія може поєднуватися з камптодактилією всіх пальців та артрогрипозом кінцевих міжфілангових суглобів [5].

У 60% випадків спостерігаються порушення ритму та провідності. Можуть бути патологічні зміни зі сторони стравоходу та нирок. Такі діти схильні до гіпоглікемії [4, 9]. Останій сприяють знижений апетит у цих дітей та недостатня кількість підшкірної клітковини. І хоч прояви гіпоглікемії, в переважній більшості, супроводжуються класичною симптоматикою, але іноді вона може бути асимптоматичною [8]. У половині випадків у дітей з синдромом Рассела-Сільвера виникає гастро-езофагальний рефлекс. Також такі діти схильні до закріпів [22]. Найбільш розповсюдженими аномаліями зі сторони сечостатевої системи є гіпоспадія та крипторхізм. Проте не виключені й інші аномалії розвитку, зокрема гідронефроз [8].

Існують дані, що діти з описаним синдромом відносяться до групи ризику затримки розвитку (як моторної, так і когнітивної функції), а також зниженою здатністю до навчання [8].

Azzi et al. показали, що наступні шість клінічних характеристик, які використані в Netchine-Harbison SRS/RSS Clinical Scoring System, статистично корелюють або з позитивним молекулярним результатом, або з клінічною діагностикою цього синдрому [23]:

1. Малі для свого гестаційного віку діти.
2. Відносна макроцефілія при народженні.
3. Постнатальна затримка росту -2SD в віці 24 міс.
4. Дефіцит маси тіла і / чи низький ІМТ (-2SD в 24 міс.).
5. Виступаючий лоб (вік 1-3 р.).
6. Асиметрія тіла.

Позитивні відповіді на 4-6 питань, за шкалою Netchine-Harbison SRS/RSS Clinical Scoring System, вказують на ймовірну наявність синдрому Рассела-Сільвера, і такі особи потребують консультації генетика.

У жовтні 2016 р. опублікований Міжнародний консенсус щодо синдрому Рассела-Сільвера. Цей документ містить діагностичні та терапевтичні рекомендації для всіх медичних спеціалістів, що мають справу з синдромом Рассела-Сільвера [6].

Відповідно до цього консенсусу діагностувати синдром Рассела-Сільвера можна за допомогою генетичного тестування. Проте від'ємний результат не є критерієм вилучення цього діагнозу. Оскільки для цього синдрому характерними є декілька варіантів генотипу, то це призводить до різних фенотипових проявів [6]. Зокрема, гіпометиляція ICR1 частіше призводить до появи "класичних" симптомів синдрому Рассела-Сільвера, тоді як труднощі в навчанні та логопедичні проблеми частіше виникають в осіб з материнською уніпарентеральною дисомією 7 хромосоми [14].

Синдром Рассела-Сільвера не має специфічного лікування, що характерно для більшості генетичної патології. Мета терапії при цьому синдромі - покращення якості життя та нормалізація зовнішнього вигляду хворої особи. З метою покращення росту таким дітям призначають терапію гормоном росту. [9, 11]. Також таким особам може бути рекомендована фізична, професійна реабілітація, консультація логопеда та індивідуальний навчальний план. Немовлятам, які мають гіпотонію, корисні фізіотерапевтичні процедури. При вираженій асиметрії кінцівок може бути показане оперативне втручання. Виражена мікрогнатія може бути показом до лікування в щелепно-лицевій хірургії. Пацієнти з крипторхізмом повинні обстежуватись в уролога. При недорозвиненні статевих ознак, відповідно, потрібна консультація ендокринолога та андрогенна гормональна терапія. Діти з синдромом Рассела-Сільвера можуть потребувати консультації психолога з метою кращої адаптації в суспільстві [8]. Також важливою для таких дітей є консультація дієтолога [12].

Динамічне спостереження таких дітей повинно включати моніторинг швидкості росту, визначення цукру в крові в немовлят та, за необхідності, в дітей старшого віку, визначення довжини кінцівок, щоб оцінити наявність асиметрії, а також розвиток мовлення [8].

Висновки

При наявності вираженої затримки внутрішньоутробного розвитку та наявності стигм дизембіогенезу на фоні постнатальної затримки фізичного розвитку, практикуючим лікарям слід пам'ятати про наявність такої генетичної патології як синдром Рассела-Сільвера, щоб своєчасно скерувати на консультацію в медико-генетичний центр.

Список літератури

1. Про внесення змін до Переліку рідкісних (орфанних) захворювань, що призводять до скорочення тривалості життя хворих або їх інвалідизації та для яких існують визнані методи лікування. Наказ МОЗ України від 29.06.2017 № 731 [Інтернет]. Київ; МОЗ України. 2017[цитовано Лют 21]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0910-17>
2. Blied J, Terhal P, van den Bogaard MJ, Maas S, Hamel B, Salieb-Beugelaar G, et al. Hypomethylation of the H19 gene causes not only Silver-Russell syndrome (SRS) but also isolated asymmetry or an SRS-like phenotype. *Am J Hum Genet.* 2006; 78(4):604-14. doi: 10.1086/502981
3. Silver HK, Kiyasu W, George J, Deamer WC. Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature, and elevated urinary gonadotropins. *Pediatrics* [Internet]. 1953[cited 2019 Feb 21];12(4):368-76. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/12/4/368.full.pdf>
4. Коровкина ЕА, Жилина СС, Конюхова МБ, Немцова МВ,

14. Wakeling EL, Amero SA, Alders M, Bliok J, Forsythe E, Kumar S, et al. Epigenotype-phenotype correlations in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet.* 2010;47(11):760-8. doi: 10.1136/jmg.2010.079111
15. Gicquel C, Rossignol S, Cabrol S, Houang M, Steunou V, Barbu V, et al. Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome. *Nat Genet.* 2005;37(9):1003-7. doi: 10.1038/ng1629
16. Abu-Amro S, Wakeling EL, Preece M, Whittaker J, Stanier P, Moore GE. Epigenetic signatures of Silver-Russell syndrome. *J Med Genet.* 2010;47(3):150-4. doi: 10.1136/jmg.2009.071316
17. Eggermann T, Meyer E, Obermann C, Heil I, Sch?ler H, Ranke MB, et al. Is maternal duplication of 11p15 associated with Silver-Russell syndrome? *J Med Genet [Internet].* 2005[cited 2019 Feb 21];42:e26. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/ea45/03062de395e64f33208f62cf577015dd0633.pdf>
18. Nazarenko SA. Genomnyy imprinting i ego rol' v etiologii nasledstvennykh bolezney cheloveka [Genomic imprinting and its role in the etiology of human hereditary diseases]. *Bulletin of Siberian Medicin.* 2004;3(4):8-18. (in Russian).
19. Russo S, Calzari L, Mussa A, Mainini E, Cassina M, Di Candia S, et al. A multi-method approach to the molecular diagnosis of overt and borderline 11p15.5 defects underlying Silver-Russell and Beckwith-Wiedemann syndromes. *Clin Epigenetics [Internet].* 2016[cited 2019 Feb 21];8:23. Available from: <https://clinicaledgejournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13148-016-0183-8> doi: 10.1186/s13148-016-0183-8
20. Abaturon AE. Vliyanie ekzogennykh faktorov na genomnyy imprinting 3. Vliyanie vspomagatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy [Influence of Exogenous Factors on Genomic Imprinting 3. The Impact of Assisted Reproductive Technologies]. *Child's Health.* 2016;7:162-9. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.7.75.2016.86744> (in Russian).
21. Kozlova VM, Kazubskaya IN, Sokolova IN, Alekseeva EA, Babenko OV, Bliznets EA, i dr. Retinoblastoma: diagnostika i geneticheskoe konsul'tirovanie [Retinoblastoma: diagnosis and genetic counseling]. *Oncopediatrics.* 2015;2(1):30-8. (in Russian).
22. Marsaud S, Rossignol S, Tounian P, Netchine I, Dubern B. Prevalence and management of gastrointestinal manifestation in Silver-Russell syndrome. *Arch Dis Child.* 2015;100(4):353-8. doi: 10.1136/archdischild-2013-305864
23. Azzi S, Salem J, Thibaud N, Chantot-Bastarud S, Lieber E, Netchine I, et al. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypical-genotypical correlations in Silver-Russell syndrome. *J Med Genet.* 2015;52(7):446-53. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102979

Відомості про авторів:

Томків З. В. - к. мед. н, асистент кафедри педіатрії та неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м.Львів, Україна

Возняк А.В. - к. мед. н, доцент кафедри педіатрії №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м.Львів, Україна

Сведения об авторах:

Томків З. В. - к. мед. н, асистент кафедры педиатрии и неонатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Даниила Галицкого, г.Львов, Украина

Возняк А. В. - к. мед. н, доцент кафедры педиатрии №1 Львовского национального медицинского университета имени Даниила Галицкого, г.Львов, Украина

Information about the authors:

Tomkiv Z. V.- Ph.D., assistant professor of the department of pediatrics and neonatology. Faculty of postgraduate education, Lviv National Medical University named Daniel Galytsky, Lviv, Ukraine

Voznyak A. V.- Ph.D., associate professor of the department of pediatrics №1. Lviv National Medical University named Daniel Galytsky, Lviv, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 10.02.2019

Рецензент – проф. Т.В. Сорокман

© З.В. Томків, А.В. Возняк, 2019