

УДК 616.28-008.14:616.596-007.17]-02-056.7-053.31

<https://doi.org/10.63030/2307-4795/2024.17.G.01>

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ СИНДРОМ ГЛУХОТЫ-ОНИХОДИСТРОФИИ У НОВОРОЖДЕННОГО (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Голубева С.В.^{1,2}, Лемешко Ю.И.^{2,3}, Сушевский А.Б.³, Чепрасова М.М.¹,
Ерёмина Е.А.¹, Дегтярева Е.В.³, Таланова И.А.³

¹ Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,

² Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,

³ Учреждение здравоохранения «5-я городская клиническая больница»,

Минск, Республика Беларусь

Резюме. Аутосомно-доминантный синдром глухоты-ониходистрофии (DDOD – dominant deafness onychodystrophy syndrome) относится к группе редких мультисистемных генетических заболеваний. Типичными симптомами являются врожденная нейросенсорная тугоухость, ониходистрофия, гипоплазия дистальных фаланг и трехфаланговые большие пальцы. В статье представлен клинический случай синдрома DDOD, диагностированного у новорожденного.

Ключевые слова: нейросенсорная тугоухость, глухота, ониходистрофия, аутосомно-доминантный тип наследования, ген ATR6V1B2, новорожденный.

Введение. Врожденные пороки развития ногтей и пальцев могут быть как изолированными находками, так и связанными с генетическими синдромами. При сочетании аномалий ногтей с нейросенсорной тугоухостью необходимо заподозрить возможную связь между этими состояниями, поскольку кожа, ногти, и перепончатый лабиринт внутреннего уха происходят из эмбриональной эктодермы [1]. Группа синдромов глухоты-ониходистрофии включает генетически различные варианты как с аутосомно-доминантным, так и аутосомно-рецессивным типом наследования. Доминантные формы представлены синдромами доминантной врожденной глухоты и ониходистрофии (DDOD – dominant deafness, onychodystrophy) и синдромом Циммермана-Лабанда (ZLS – Zimmermann–Laband syndrome), проявляющимся глухотой, ониходистрофией, гипертрофией десен, грубыми чертами лица, гипертрихозом и умственной отсталостью. Рецессивную форму представляет синдром глухоты-ониходистрофии-остеодистрофии-умственной отсталости-судорог (DOORS – deafness, onychodystrophy, osteodystrophy, and mental retardation syndrome), который также включает глухоту и ониходистрофию, но характеризуется более тяжелым течением, дистрофией костей, судорогами и тяжелым интеллектуальным дефицитом [2, 3].

Основными клиническими характеристиками DDOD синдрома являются следующие признаки: нейросенсорная тугоухость или глухота, ониходистрофия (деформация, истончение, гипоплазия ногтевых пластинок или полное их отсутствие).

Часто в составе синдрома описывается трехфаланговый большой палец кисти. У некоторых пациентов описаны брахидактилия, конические гипопластичные зубы или олигодонтия. В отдельных случаях наблюдались синдактилия, незначительные лицевые дисморфии (легкий глазной гипотелоризм, глубоко посаженные глаза и гипоплазия средней части лица). В отличие от синдрома DOORS пациенты с DDOD-синдромом имеют нормальное когнитивное развитие [4].

На сегодняшний день распространенность DDOD синдрома не известна. По данным некоторых авторов, возникновение данного синдрома в некоторых случаях обусловлено гетерозиготными мутациями в гене ATR6V1B2 (8p21.3), кодирующем вакуолярную АТФ-азу. Точно не известно, существует ли генетическая гетерогенность, так как не для всех выявленных случаев проводилось молекулярно-генетическое тестирование. Однако у некоторых пациентов с четко обозначенными клиническими чертами синдрома DDOD, мутации в гене ATR6V1B2 не были выявлены, что может свидетельствовать об обратном [5, 6].

Цель работы: представить клинический случай DDOD-синдрома у новорожденного ребенка с целью ранней диагностики и повышения качества медико-генетического консультирования.

Материалы и методы. Клинические, лабораторные, инструментальные данные пробанда К. 2024 г.р.; результаты цитогенетического и молекулярно-генетического обследования; генеалогические данные; аудиологические тесты; медико-генетическое консультирование.

Результаты и их обсуждение. Ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне микоплазмоза во 2-м триместре. Роды преждевременные, оперативные по показаниям со стороны плода (преждевременный разрыв околоплодных оболочек, острая гипоксия) в сроке гестации 234 дня. Родилась недоношенная девочка К. с очень низкой массой тела при рождении, маленькая к сроку гестации, с оценкой по шкале Апгар – 8/8 баллов. Показатели физического развития новорожденной девочки: масса тела – 1350 г (-1,49 SD), длина тела – 38 см (-2,52 SD), окружность головы – 30 см (-0,64 SD). В раннем неонатальном периоде наблюдались синдром дыхательных расстройств и дыхательная недостаточность, которые были купированы.

В общем анализе крови все показатели соответствовали нормативным. В биохимическом анализе крови наблюдалась гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, снижение уровней креатинина и мочевины: общий белок 39,1 г/л (референсные значения 41–63 г/л), альбумин 26,85 г/л (референсные значения 38–54 г/л), креатинин 24,9 мкмоль/л (референсные значения 35–82 мкмоль/л), мочевина 1,42 ммоль/л (референсные значения 1,8–6,4 ммоль/л). Другие биохимические показатели (билирубин, АСТ, АЛТ, электролиты) не имели отклонений. Кислотно-основное состояние и газовый состав крови, коагулограмма, общий анализ мочи без особенностей. На протяжении первых трех суток жизни отмечались эпизоды гипогликемии со снижением концентрации глюкозы капиллярной крови до 2,36 ммоль/л, требующие проведения лечебных мероприятий.

По результатам эхокардиографии диагностирован множественный дефект межпредсердной перегородки, врожденная особенность строения хордального аппарата митрального клапана.

По данным нейросонографии выявлены очаговые субэпендимальные образования, эхографически не типичные для перивентрикулярных кровоизлияний, очаговое образование в проекции латерального угла переднего рога правого бокового желудочка, мелкие субэпендимальные псевдокисты с обеих сторон, кисты сосудистых сплетений. Были отмечены особенности строения и взаиморасположения боковых желудочков (тела и затылочные рога имеют параллельный ход, удлинены затылочные рога, фрагментировано расширен левый височный рог).

По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек патологии не выявлено.

Проведен аудиологический скрининг, результат «Не прошел», факторы риска – хроническая двусторонняя нейросенсорная тугоухость у матери.

Клинический осмотр и обследование выявили следующие очевидные проявления: особенности пальцев кистей и стоп в виде выраженной гипоплазии дистальных фаланг II–V пальцев на кистях и I–V на стопах; удлиненные трехфаланговые I пальцы обеих кистей; резко выраженная гипоплазия II-х пальцы стоп, преимущественно за счет дистальных фаланг; дистрофия и гипоплазия ногтевых пластинок кистей и стоп; анонихия I и V пальцев кистей и II-х пальцев стоп (рисунок 1 – В, Г, Д). Отмечены врожденные особенности лица, такие как глазной гипотелоризм, запавшее переносье, глубоко посаженные глаза. При рентгенологическом исследовании установлены гипоплазия дистальных фаланг пальцев и трехфаланговые первые пальцы кистей. По результатам аудиологических тестов в неонатальном периоде и углубленного сурдологического обследования в течение первого месяца жизни установлена врожденная нейросенсорная двухсторонняя тугоухость. Генеалогические данные пробанда были отягощены наличием тугоухости у обоих родителей. Кроме врожденной двусторонней тугоухости, обследование отца ребенка не выявило дополнительных клинических признаков, свидетельствующих о «синдромальной» патологии. Мать имела такие же, как у ребенка пороки и особенности кистей, стоп (рисунок 1 – А, Б) и лица в сочетании с врожденной двусторонней тугоухостью. Интеллектуально оба родителя сохранены.



Рисунок 1 – Ониходистрофия кистей и стоп, гипоплазия дистальных фаланг кистей и стоп, трехфаланговый I палец кисти: А – кисти матери пробанда, трехфаланговый I палец, Б – стопы матери пробанда, В – стопы пробанда, Г – кисть пробанда, Д – трехфаланговый I палец пробанда

Цитогенетическое обследование пробанда проводилось в связи с множественными врожденными пороками развития (порок сердца, пороки кистей и стоп). По его результатам установлен нормальный женский кариотип (46, XX). Учитывая врожденную тугоухость у обоих родителей с целью исключения наиболее частой рецессивно наследуемой формы «несиндромальной» тугоухости, ассоциированной с мутациями в гене GJB2, было проведено молекулярно-генетическое тестирование на наличие мутаций в этом гене всем членам семьи. По результатам молекулярно-генетического исследования у пробанда установлено гетерозиготное носительство мутации 35delG в гене GJB2, у отца – гомозиготное носительство той же мутации в том же гене, у матери мутации не диагностированы. Молекулярно-генетическая диагностика на предмет мутаций в гене ATP6V1B2 не проводилась в связи с ограничением лабораторных возможностей. Проведена дифференциальная диагностика с синдромами: Циммермана–Лабанда (ZLS – Zimmermann–Laband syndrome); глухоты-ониходистрофии-остеодистрофии-умственной отсталости-судорог, (DOORS – deafness, onychodystrophy, osteodystrophy, and mental retardation syndrome). Полученные результаты обследования были обобщены и проанализированы. На основании результатов комплексного обследования был выставлен диагноз: синдром доминантной врожденной глухоты и ониходистрофии (DDOD – dominant deafness, onychodystrophy), mat (унаследованный от матери). Семейой проведено медико-генетическое консультирование.

Заключение. DDOD – редкое заболевание, диагностика которого основывается на наличии характерных проявлений, и может быть распознано клинически. Данное заболевание не представляет угрозы для жизни. Основное влияние на качество жизни оказывает нейросенсорная тугоухость. Ключевыми клинико-генеалогическими отличиями синдрома доминантной врожденной глухоты и ониходистрофии (DDOD – dominant deafness, onychodystrophy) от синдрома Циммермана–Лабанда (ZLS – Zimmermann–Laband syndrome) являются отсутствие умственной отсталости, гипертрофии десен и гипертрихоза, хотя генеалогически оба состояния имеют доминантный тип родословной. Основные отличительные особенности синдрома глухоты–ониходистрофии–остеодистрофии–умственной отсталости–судорог (DOORS – deafness, onychodystrophy, osteodystrophy, and mental retardation syndrome) клинически и генеалогически очевидны – это тяжелое течение с судорожными состояниями, остеодистрофия, рецессивный тип родословной. Дополнительно в ходе обследования у пробанда установлено гетерозиготное носительство унаследованной от отца рецессивной мутации 35delG в гене GJB2, ассоциированной с «несиндромальной» тугоухостью, часто встречающейся в белорусской популяции. Уточнена генетическая природа тугоухости у отца пробанда, гомозиготная мутация 35delG в гене GJB2. Эти данные могут использоваться отсрочено при определении программы пренатальной диагностики для пробанда.

Установление нозологической формы редкого заболевания позволило уточнить прогноз и риск заболевания в семье, а также сузить объем лабораторного тестирования при необходимости подтверждения диагноза молекулярно-генетическими методами в рамках планирования объема и методов пренатальной диагностики.

Представленный клинический случай демонстрирует важность мультидисциплинарного подхода, комплексной оценки полученных в ходе исследования данных для диагностики редких формы заболеваний в целях повышения качества оказания медицинской помощи и генетического консультирования.

Литература

1. Vind-Kezunovic, D., Topping, P.M. A Danish family with dominant deafness-onychodystrophy syndrome / D. Vind-Kezunovic, P.M. Topping // J Dermatol Case Rep. – 2013, Dec 30. – 7(4):125-8. – doi: 10.3315/jdcr.2013.1158. PMID: 24421866; PMCID: PMC3888782.

2. Danarti, R., Rahmayani, S., Wirohadidjojo, Y.W., Chen, W. Deafness, onychodystrophy, osteodystrophy, mental retardation, and seizures (DOORS) syndrome: a new case report from Indonesia and review of the literature / R. Danarti [et al.] // *Eur J Dermatol.* – 2020, Aug 1. – 30(4):404–407. – doi: 10.1684/ejd.2020.3850. PMID: 32969800.

3. Beauregard-Lacroix, E., Pacheco-Cuellar, G., Ajeawung, N.F., Tardif, J., Dieterich, K., Dabir, T., Vind-Kezunovic, D., White, S.M., Zadori, D., Castiglioni, C., Tranebjærg, L., Tørring, P.M., Blair, E., Wisniewska, M., Camurri, M.V., van Bever, Y., Molidperee, S., Taylor, J., Dionne-Laporte, A., Sisodiya, S.M., Hennekam, R.C.M., Campeau, P.M. DOORS syndrome and a recurrent truncating ATP6V1B2 variant / E. Beauregard-Lacroix [et al.] // *Genet Med.* – 2021, Jan. – 23(1):149-154. – doi: 10.1038/s41436-020-00950-9. Epub 2020 Sep 2. Erratum in: *Genet Med.* 2021 Jan;23(1):237. doi: 10.1038/s41436-020-00969-y. PMID: 32873933.

4. Menendez, I., Carranza, C., Herrera, M., Marroquin, N., Foster, J. 2nd, Cengiz, F.B., Bademci, G., Tekin, M. Dominant deafness-onychodystrophy syndrome caused by an ATP6V1B2 mutation / I. Menendez [et al.] // *Clin Case Rep.* – 2017, Feb 8. – 5(4):376-379. – doi: 10.1002/ccr3.761. PMID: 28396750; PMCID: PMC5378843.

5. Gao, X., Dai, P., Yuan, Y.Y. Genetic architecture and phenotypic landscape of deafness and onychodystrophy syndromes / X. Gao [et al.] // *HumGenet.* – 2022, Apr. – 141(3–4):821–838. – doi: 10.1007/s00439-021-02310-2. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34232384.

6. Li, Y., Xiong, J., Zhang, Y., Xu, L., Liu, J., Cai, T. Case Report: Exome Sequencing Identified Variants in Three Candidate Genes From Two Families With Hearing Loss, Onychodystrophy, and Epilepsy / Y. Li [et al.] // *Front Genet.* – 2021, Nov 29. – 12:728020. – doi: 10.3389/fgene.2021.728020. PMID: 34912366; PMCID: PMC8667665.

DOMINANT DEAFNESS-ONYCHODYSTROPHY SYNDROME IN A NEWBORN (CLINICAL CASE)

**Golubeva S.V.^{1,2}, Lemeshko Yu.I.^{2,3}, Sushchevsky A.B.³, Cheprasova M.M.¹,
Yeromina E.A.¹, Degtyareva E.V.³, Talanova I.A.³**

*¹State institution «Republican Scientific and Practical Centre
«Mother and Child»,*

²Belarusian State Medical University,

*²Health care institution «5th City Clinical Hospital»,
Minsk, Republic of Belarus*

Autosomal dominant deafness onychodystrophy syndrome (DDOD – dominant deafness onychodystrophy syndrome) belongs to a group of rare multisystem genetic diseases. Typical symptoms are congenital sensorineural hearing loss, onychodystrophy, brachydactyly, and triphalangeal thumbs. The article presents a clinical case of DDOD in a child diagnosed during the neonatal period.

Keywords: sensorineural hearing loss, deafness, onychodystrophy, autosomal dominant inheritance, gen ATP6V1B2, newborn.

Поступила 30.09.2024