

СИНДРОМ ПЕНА-ШОКЕЙРА 1 ТИПА У ПЛОДА: ДИАГНОСТИКА И АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА

Карбанович В.О.¹, Прибушения О.В.^{1,2}

¹ *Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,*

² *Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Синдром Пена-Шокейра 1 типа (ПШС 1 типа) (Pena-Shokeir syndrome type 1, #208150, OMIM) – группа летальных артрогрипозов, которая характеризуется контрактурами в нескольких группах суставов, черепно-лицевыми дисморфиями, задержкой роста плода (ЗРП), гипоплазией легких и многоводием.

Нами выполнен ретроспективный анализ беременности и родов у 10 пациенток с ПШС 1 типа у плода. Всего в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» зарегистрировано 15 случаев ПШС 1 типа. Средний срок установления диагноза при ультразвуковом исследовании (УЗИ) составил $18,62 \pm 0,99$ недель. В 5 из 10 наблюдений установлено многоводие, во всех случаях отмечено его прогрессирующее течение. Прервано 6 из 15 беременностей по медико-генетическим показаниям. Нами отмечена 100 % летальность синдрома: 4 плода погибли внутриутробно, 5 новорожденных умерли в раннем неонатальном периоде. Время жизни новорожденных колебалось от 5 минут до 1 месяца.

Ключевые слова: артрогрипоз, множественный врожденный артрогрипоз, последовательность деформаций, связанная с акинезией плода, синдром Пена-Шокейра 1 типа, фенотип Пена-Шокейра.

Введение. ПШС 1 типа – это гетерогенная группа летальных артрогрипозов с аутосомно-рецессивным (АР) типом наследования (частота 1 на 1000000), которая характеризуется выраженным снижением или отсутствием активных движений у плода, а также комплексом вторично формирующихся патологических изменений [1].

Установлено, что артрогрипоз развивается под влиянием эндогенных (генетических) и экзогенных (окружающая среда) факторов, приводящих к нарушению подвижности эмбриона/плода. Фенотип Пена-Шокейра описан у плода при поражении нервномышечной системы, в том числе вирусной этиологии (вирус краснухи, ветряной оспы, Зика), миопатиях (наследственные и врожденные), васкулопатиях, патологии соединительной ткани (хондродисплазии), рестриктивных дермопатиях. Доказано негативное влияние на двигательную активность плода ряда лекарственных средств (миорелаксанты, некоторые противоэпилептические средства), алкоголя, кокаина, антител к нейротрансмиттерам и рецепторам к ацетилхолину плода. Такие факторы, как маловодие, многоплодная беременность, а также пороки развития и опухоли матки не являются причинами этой патологии [1, 2, 3, 4].

В основе патогенеза заболевания лежит нарушение нервномышечной передачи, обусловленное мутацией в гене *MUSK* 9q31.3. Мутация в указанном гене также описана при некоторых других нервномышечных заболеваниях, например, при врожденном миастеническом синдроме. Существует гипотеза, что ПШС 1 типа представляет собой фенотипически наиболее тяжелый вариант ряда заболеваний

нервномышечного спектра. Ранняя манифестация коррелирует с более тяжелыми фенотипическими проявлениями [1].

Фенотип ПШС 1 типа впервые описан Pena и Shokeir (1974, 1976) на основании патологоанатомического исследования погибших плодов и включает множественные контрактуры в нескольких группах суставов, камптодактилию, лицевые дисморфии, задержку роста плода (ЗРП), короткий кишечник, короткую пуповину, а также гипоплазию легких. В литературе описано около 100 случаев ПШС 1 типа с преимущественно АР типом наследования. К настоящему времени выявлено около 30 разновидностей заболевания с вариабельной комбинацией вышеперечисленных признаков [1, 5].

Диагностика заболевания является проблематичной и начинается с УЗИ плода. «Ключевыми» УЗ маркерами являются акинезия/гипокинезия плода, вынужденное положение конечностей, ранняя ЗРП, гипоплазия грудной клетки, которые чаще устанавливаются в сроке беременности 18–20 недель. С 26–27 недель гестации развивается выраженное прогрессирующее многоводие. Описанная патология является летальной: 30 % плодов погибают внутриутробно, в 70 % случаев смерть наступает в раннем неонатальном периоде. Диагноз уточняется при патологоанатомическом исследовании абортуса/погибшего плода (новорожденного) и подтверждается обнаружением мутации в гене MUSK 9q31.3 [1, 3, 6].

При установлении синдрома ПШС 1 типа проводится медико-генетическое консультирование (МГК) семьи с целью определения тактики ведения беременности и родов, а также оценки прогноза для потомства и планирования последующей беременности.

Цель: изучить современные подходы к диагностике и ведению беременности с ПШС 1 типа у плода.

Материалы и методы. Обзор литературы выполнялся в поисковых системах PubMed, Wiley Online Library, eLibrary с использованием ключевых слов «артрогрипоз», «множественный врожденный артрогрипоз», «последовательность деформаций, связанная с акинезией плода», «синдром Пена-Шокейра 1 типа», «фенотип Пена-Шокейра». Информация получена из генетических карт обследованных пациенток. Под семейной формой мы понимали повторные случаи заболевания с аналогичной клиникой в одной семье. УЗИ проводились на аппарате Voluson E8 с использованием трансабдоминального конвексного датчика 5 МГц. Анализ кариотипа выполнялся с помощью стандартной методики GTG-banding. В случае прерывания беременности плоды подвергались патологоанатомическому исследованию. При определении возраста плода учитывали срок гестации. Срезы парафиновых блоков окрашивали гематоксилин-эозином. Статистическая обработка полученных данных выполнялась на персональной ЭВМ с использованием статистических пакетов Excel, Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение. В наше исследование были включены беременные с ПШС 1 типа у плода или у новорожденного, проходившие обследование в РНПЦ «Мать и дитя» с 1972 года по настоящее время. Диагноз установлен на основании УЗИ и патологоанатомического исследования пораженных плодов. Всего зарегистрировано 15 случаев ПШС 1 типа в 10 семьях. Средний возраст пациенток составил $30,6 \pm 7,34$ года. В 5 семьях (10/15) установлена семейная форма заболевания у плода, в остальных семьях (5/10) выявлено по одному случаю заболевания ПШС 1 типа (5/15).

Проанализирован соматический анамнез матерей: 6 женщин имели экстрагенитальную патологию, у пациенток с семейной формой преобладали заболевания костно-суставной системы и соединительной ткани, такие как сколиоз (1), миопия (1), малые аномалии сердца (1). У беременных со спорадической формой диагностированы эндокринная патология (аутоиммунный тиреоидит – 1 случай, гипотиреоз – 2) и хронический гастрит (1).

В нашей группе исследования беременность осложнилась угрозой прерывания (4/15), тяжелым ранним токсикозом (2/15), а также острой респираторной инфекцией (2/15). У 5 женщин акушерский анамнез был отягощен эпизодами самопроизвольного прерывания беременности в 1-м триместре.

В 10 наблюдениях проведен комбинированный скрининг, по результатам которого ни одна беременная не вошла в группу высокого риска по хромосомным заболеваниям.

В 10 наблюдениях пациенткам проводилось УЗИ плода. В 5 случаях УЗИ плода не проводилось ввиду внедрения этого вида исследования в диагностическую практику в конце 1980-х годов. Средний срок установления диагноза по УЗИ составил $18,62 \pm 0,99$ недель. На рисунке 1 представлены УЗ маркеры заболевания, которые были установлены у обследованных плодов, что согласуется с литературными данными [1, 2, 3, 7]. В 50 % наблюдений (5/10) установлено многоводие, во всех случаях отмечено его прогрессирующее течение. Средний срок установления многоводия составил $24,0 \pm 4,36$ недель. Однако в одном из случаев при УЗ сканировании плода не было выявлено маркеров ПШС 1 типа.

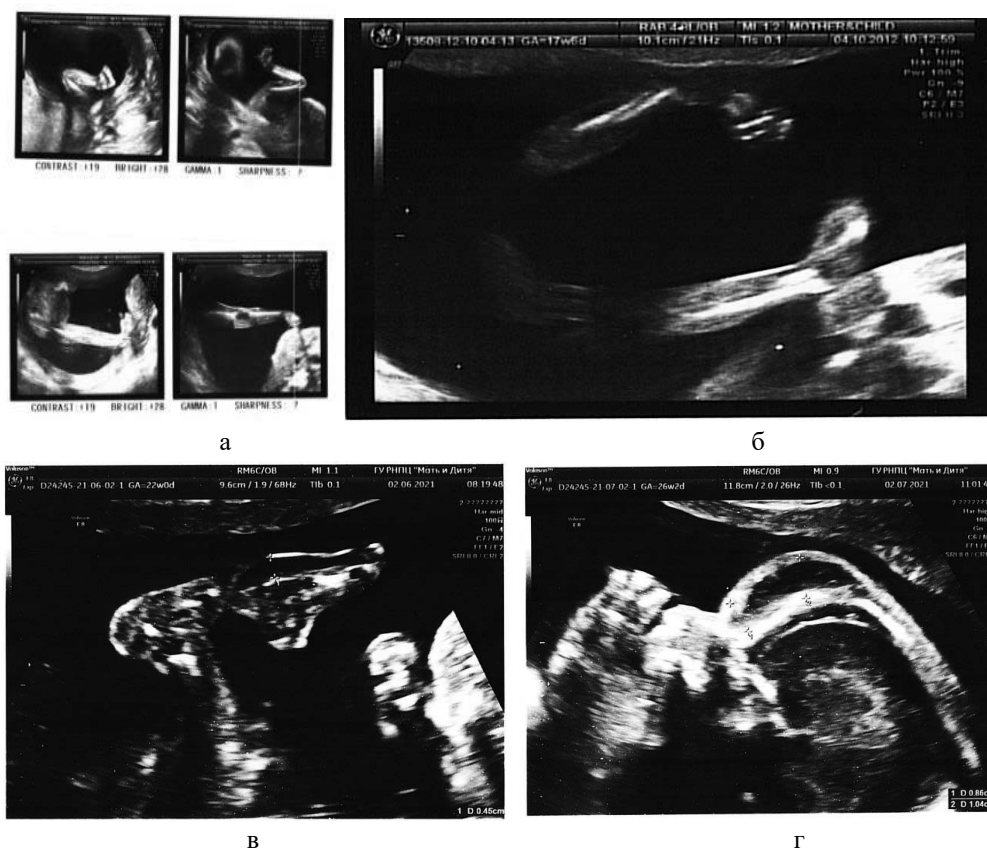


Рисунок 1 – УЗ-маркеры ПШС 1 типа у плода

Примечание: а – фиксированное положение конечностей: верхние конечности в состоянии сгибания, нижние – в состоянии разгибания; б – эквинорусная деформация стоп; в – «стопы-качалки»; г – водянка плода.

В большинстве случаев УЗ маркеры артрогрипоза выявляются во 2-м или 3-м триместре [2, 3]. Однако в 80 % случаев в нашей группе исследования заболевание диагностировано до 22 недель беременности.

Беременные с ПШС 1 типа отмечают нарушение восприятия шевелений плода от снижения до полного отсутствия. Движения плода необходимы для нормального развития мышц, суставов, костной и легочной ткани. Подвижность лица, тела и конечностей, дыхательные и глотательные движения могут быть оценены при УЗ сканировании плода начиная с 12 недель беременности и служат чувствительными и специфичными маркерами его неврологического статуса. Выявление в 1-м триместре таких УЗ признаков, как акинезия/гипокинезия плода, фиксированное положение конечностей и подкожный отек (кистозная гигрома/водянка плода) могут свидетельствовать в пользу летальной формы артрогрипоза. В такой ситуации целесообразно проведение динамического УЗ сканирования плода продолжительностью 30–45 минут в 14, 16, 18, 20, 22 недели гестации с целью дифференциальной диагностики ПШС 1 типа с другими летальными формами артрогрипоза и установления срока манифестации многоводия [2, 3]. Как в описанных литературных источниках, в нашей группе исследования пациентки также указывали на значительное снижение шевеления плодов во всех наблюдениях.

Во всех случаях пренатальной диагностики ПШС 1 типа семьям проведено МГК, рекомендовано проведение инвазивной пренатальной диагностики (ИПД) – амниоцентеза (АЦ) с целью кариотипирования плода и исключения хромосомных заболеваний. АЦ проведен в 5 случаях, в 3 – получен отказ, в 1 – процедура не проведена в связи с наличием противопоказаний. Во всех наблюдениях установлен нормальный кариотип плода.

При раннем установлении диагноза (до 22 недель гестации) целесообразно прерывание беременности с последующим патологоанатомическим исследованием абортуса и молекулярно-генетической диагностикой. Если семья принимает решение пролонгировать беременность, рекомендуется проведение УЗИ плода в динамике [1, 2].

В нашей группе прервано 6 из 15 беременностей по медико-генетическим показаниям, 2 пациентки отказались от прерывания. Средний срок прерывания оказался $18,16 \pm 0,69$ недель. Средний срок родоразрешения – $36,44 \pm 4,47$ недель. Операция кесарево сечение проведена 4 пациенткам, 5 женщин родоразрешены через естественные родовые пути. Показаниями к операции явились оперированная матка, поперечное положение плода, антенатальная гибель плодов в сроке 29 и 31 недели беременности. Родоразрешение таких беременных рекомендуется осуществлять в лечебных учреждениях IV перинатального уровня. K. M. Niles et al. (2019) рекомендуют проведение плановой операции кесарево сечение, что обусловлено высокой частотой тазового предлежания у плодов с ПШС 1 типа, а также сочетанием заболевания с остеопенией/остеопорозом у плода [2, 3]. На наш взгляд, вопрос о методе родоразрешения нуждается в дополнительном обсуждении, учитывая неблагоприятный прогноз для жизни и здоровья плода с указанным заболеванием.

ПШС 1 типа является летальной патологией, 30 % плодов погибает внутриутробно, а новорожденные обычно умирают в первый месяц жизни. Причинами ранней смерти детей признаны врожденные пороки развития (ВПР) центральной нервной системы (ЦНС), несовместимые с жизнью, и тяжелая дыхательная недостаточность вследствие гипоплазии легких. Нами отмечена 100 % летальность синдрома: 4 плода погибли внутриутробно, 5 новорожденных умерли в раннем

неонатальном периоде. Время жизни новорожденных колебалось от 5 минут до 1 месяца.

Выжившим новорожденным целесообразно проведение анализа на кариотип, эхокардиографии, МРТ головного мозга [1].

Патологоанатомическое исследование абортуса/погибшего плода (новорожденного) помогает дополнить данные пренатальной диагностики, определить показания для генетического обследования и повысить точность оценки риска повторного заболевания в последующую беременность. Boyd P.A. et al (2004) продемонстрировали целесообразность проведения аутопсии для уточнения диагноза и прогноза для потомства: в 35 случаях из 132 (27 %) риск повторения был изменен, в 14 % – увеличен [8].

Ведущими патологоанатомическими признаками болезни в группе исследования явились множественные контрактуры суставов (плечевых, локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных), эквиноварусная деформация стоп или форма «стопы-качалки», лицевые дисморфии (гипертелоризм, клювовидный нос, микрогнатия, расщелина неба, низко посаженные диспластичные уши), гипоплазия грудной клетки. Также были описаны камптодактилия/синдактилия, отсутствие пальмарной исчерченности, деформация конечностей и/или позвоночника, непропорционально крупная голова, маленький рот, короткая шея, гипо/аплазия скелетных мышц, ЗРП, короткий кишечник, короткая пуповина, крипторхизм, остеопороз. Гистологическое исследование поперечнополосатой мускулатуры продемонстрировало частичную мышечную атрофию, реже – замещение мышц жировой или фиброзной тканью. Описанные патологоанатомические находки согласуются с данными литературы [2, 5, 7, 9].

Для уточнения диагноза следует проводить **дифференциальную диагностику** с трисомией 18, летальной формой синдрома множественных птеригиумов (#253290, OMIM), летальными синдромами врожденных контрактур и цереброокулофациоскелетным синдромом (#214150, OMIM). Нормальный кариотип, отсутствие птеригиумов с флексорными контрактурами, микрофтальмией и микроцефалией указывают на ПШС 1 типа [1, 5, 10].

Основную роль в патогенезе заболевания играют нарушения в молекулярных механизмах нервномышечной передачи. В литературе описана шведская семья с пятью пораженными плодами и датская община, в которой заболевание установлено у 11 плодов. У всех обследованных плодов выявлена мутация в гене MUSK 9q31.3. MUSK (muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase) – рецепторный белок, ответственный за нервномышечный синаптогенез, нарушение его работы приводит к формированию фенотипа Пена-Шокейра и гибели плода/новорожденного. Проведение молекулярно-генетического анализа на мутацию в гене MUSK 9q31.3 позволяет подтвердить диагноз, рассчитать риск повторения у потомства, а также решить вопрос о целесообразности проведения преимплантационного генетического тестирования или ИПД – биопсии ворсин хориона (БВХ) и АЦ в последующую беременность. Niles K.M. et al (2019) рекомендуют проведение полноэкзомного секвенирования, что позволяет подтвердить ПШС 1 типа, провести дифференциальную диагностику с другими летальными формами аргрогрипозов, а также выявить новые, ранее не описанные в литературе мутации со схожими клиническими проявлениями [2].

Учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания, риск повторения в семьях с отягощенным анамнезом по ПШС 1 типа следует оценивать в 25 %.

При отсутствии уточненного диагноза риск повтора составляет 3–5 %, при вовлеченности ЦНС – 7 % [1, 2].

Заключение. Неблагоприятный прогноз для жизни и здоровья плода при ПШС 1 типа диктует необходимость ранней диагностики указанной патологии. Это заболевание следует включать в дифференциальный диагноз во всех случаях пренатально выявленного множественного артрогрипоза в сочетании с гипоплазией легких, ЗРП и прогрессирующим многоводием, манифестирующим во 2-м и начале 3-его триместра. Тщательный сбор семейного анамнеза, а также качественная УЗ диагностика и патологоанатомическое исследование играют ключевую роль для установления диагноза.

Выявление УЗ-маркеров ПШС 1 типа во время беременности диктует необходимость более продолжительного и детального сканирования плода, что включает:

- проведение УЗИ продолжительностью 30–45 минут с интервалом в 2 недели;
- оценку вовлеченности туловища и конечностей плода, включая движения в суставах, описание расположения и формы кистей и стоп, оценка деформаций длинных трубчатых костей и позвоночника и степени их оссификации, подвижности диафрагмы, глотательных движений плода;
- исследование области лица и шеи с целью выявления дисморфий, характерных для ПШС 1 типа;
- тщательный УЗ сканирование головного мозга и грудной полости плода, с целью исключения ВПР ЦНС и оценки срока манифестации гипоплазии легких как наиболее чувствительных предикторов неблагоприятного прогноза для жизни и здоровья плода;
- оценку количества околоплодных вод с 18 недель беременности с интервалом в 2 недели для оценки срока манифестации многоводия.

При МГК семьи обсуждается прогноз настоящей беременности. Предлагается проведение АЦ с целью исключения хромосомных заболеваний у плода. Обсуждается целесообразность пролонгирования беременности. Диагноз уточняется при патологоанатомическом исследовании абортуса/погибшего плода (новорожденного) и подтверждается обнаружением мутации в гене *MUSK* 9q31.3. Следует информировать семью, что при каждой последующей беременности риск заболевания у плода составляет 25 %, поэтому при наличии репродуктивных планов женщинам с отягощенным семейным анамнезом по ПШС 1 типа следует рекомендовать проведение ИПД – БВХ в сроке 11–13 недель или АЦ в 16–18 недель беременности с последующей молекулярно-генетической диагностикой.

На наш взгляд, метод родоразрешения следует обсуждать коллегиально, учитывая прогноз для жизни и здоровья плода и акушерскую ситуацию.

Представленное исследование будет способствовать накоплению сведений о пренатальных УЗ и постнатальных проявлениях ПШС 1 типа, повышению эффективности диагностики этого заболевания и оптимизации тактики ведения таких беременностей.

Литература

1. Adam, S. Pena-Shokeir syndrome: current management strategies and palliative care / S. Adam, M. Coetzee, E. M. Honey // *Appl. of Clin. Genet.* – 2018. – Vol. 11. – P. 111–120.

2. Niles, K.M. Fetal arthrogryposis multiplex congenita/fetal akinesia deformation sequence (FADS) / Aetiology, diagnosis, and management / K.M. Niles [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2019. – Vol. 39, № 9. – P. 720–731.
3. Filges, I. Fetal arthrogryposis: Challenges and perspectives for prenatal detection and management / I. Filges, S. Tercanli, J.G. Hall // *Am. J. of Med. Genet. Part C: Semin. in Med. Genet.* – 2019. – Vol. 181, № 3. – P. 327–336.
4. Hall, J.G. Classification of arthrogryposis / J.G. Hall, E. Kimber, K. Dieterich // *Am. J. of Med. Genet. Part C: Semin. in Med. Genet.* – 2019. – Vol. 181, № 3. – P. 300–303.
5. Hall, J.G. Pena-Shokeir phenotype (fetal akinesia deformation sequence) revisited / J.G. Hall // *Birth. Defects Res. A Clin. and Mol. Teratol.* – 2009. – Vol. 85, № 8. – P. 677–694.
6. 601296. Muscle, Skeletal, Receptor Tyrosine Kinase; Musk [Electronic resource] // OMIM: An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders: Updated May 16, 2023. – Mode of access: <https://www.omim.org/entry/601296>. – Date of access: 17.05.2023.
7. Skaria, P. Arthrogryposis multiplex congenita in utero: radiologic and pathologic findings / P. Skaria, A. Dahl, A. Ahmed // *The J. of Matern.– Fetal & Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. 502–511.
8. Boyd, P.A. Autopsy after termination of pregnancy for fetal anomaly: retrospective cohort study [Electronic resource] / P.A. Boyd [et al.] // *BMJ.* – 2004. – Vol. 328, № 7432. – Mode of access: <https://www.bmj.com/content/328/7432/137.long>. – Date of access: 17.05.2023.
9. Щеголев, А.И. Гипоплазия легких: причины развития и патологоанатомическая характеристика / А.И. Щеголев, У.Н. Туманова, В.М. Ляпин // *Междунар. журн. приклад. и фундам. исслед.* – 2017. – № 4–3. – С. 530–534.
10. Phenotypic Series – PS253310. Lethal congenital contracture syndrome – PS253310 – 11 Entries [Electronic resource] // OMIM: An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders: Updated May 16, 2023. – Mode of access: <https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS253310>. – Date of access: 17.05.2023.

PENA-SHOKEIR SYNDROME TYPE 1 IN FETUS: DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT

Karbanovich V.O.¹, Pribushenya O.V.^{1,2}

¹ *Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel
of the Educational Institution «Belarusian State Medical University»,*

² *State institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

Pena-Shokeir syndrome type 1 is a group of lethal arthrogryposis, which is characterized by contractures in several groups of joints, craniofacial dysmorphia, fetal growth restriction, lung hypoplasia and polyhydramnios.

We performed a retrospective analysis of pregnancy in 10 patients with type 1 PSS in fetus. 15 cases of PSS type 1 were registered. The average time of ultrasound diagnosis was 18.62±0.99 weeks. In 50.0±15.81 % (5/10) of observations polyhydramnios was detected, its progressive increase was noted in all cases and in 3 cases developed severe polyhydramnios. 40.0±6.15 % (6/15) of pregnancies were terminated for medical and genetic reasons. We noticed 100 % mortality of the syndrome: 4 fetuses died in utero, 5 newborns died in the early neonatal period. The lifespan of newborns ranged from 5 minutes to 1 month.

Keywords: arthrogryposis, arthrogryposis multiplex congenita, fetal akinesia deformation sequence, Pena-Shokeir syndrome type 1, Pena-Shokeir phenotype

Поступила 15.10.2023