

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 617.7-055.5/.7-036.1

*И.В. Зольникова¹, М.И. Суббота¹, Л.Я. Ахадова², О.Н. Роголина¹, И.В. Егорова¹,
Е.В. Рогатина¹, С.Ю. Рогова¹, Г.С. Голосная³*

СИНДРОМ КОФФИНА—СИРИСА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ).

¹ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва;

²ГКУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы», 119602, Москва, Россия; ³ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117992, Москва

Синдром Коффина—Сириса (OMIM, 135900) — очень редкая наследственная патология, которая впервые описана в 1970 г. G. Coffin и E. Siris. В медицинской литературе встречается описание около 50 случаев синдрома. Авторы приводят случай клинически подтвержденного синдрома Коффина—Сириса у мальчика 3 лет 4 мес с результатами офтальмологического, неврологического, ортопедического, кардиологического обследования, а также данными инструментальной диагностики (КТ, ЗВП). Синдром Коффина—Сириса включает множественную системную патологию. Среди клинических изменений со стороны органа зрения — мегалокорнеа и частичная атрофия зрительного нерва, подтвержденная показателями ЗВП.

Ключевые слова: Коффина—Сириса синдром, электрофизиология, потенциалы зрительные вызванные, атрофия зрительного нерва частичная, оптическая нейропатия, мегалокорнеа, генетические тесты

*I.V. Zol'nikova¹, M.I. Subbota¹, L.Ya. Akhadova², O.N. Rogulina¹, I.V. Egorova²,
E.V. Rogatina¹, S.Yu. Rogova¹, G.S. Golosnaya³*

COFFIN-SIRIS SYNDROME (CASE REPORT)

¹Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases Ministry of Health of the Russian Federation, 105062, Moscow, Russian Federation; ²Research and Clinical Centre of Pediatric Psychoneurology Moscow Health Ddeparfrtment; ³N. I. Pirogov Russian State Medical University, 117997, Moscow, Ruussian Federation

Coffin-Siris syndrome is a very rare hereditary disease (OMIM, 135900) that was described for the first time by G. Coffin and E. Siris in 1970. Only 50 reports of this condition have thus far been published in the medical literature. The authors report a case of clinically confirmed Coffin-Siris syndrome in a boy aged 3 years and 4 months with the results of ophthalmological, neurological, orthopedic, and cardiological examination as well as the data of the instrumental studies including computed tomography and evaluation of visual evoked potentials. It is argued that Coffin-Siris syndrome involves multiple systemic pathology. The clinical manifestations of the disturbed visual function include megalocornea and partial atrophy of optic nerve confirmed by VEP.

Key words: Coffin-Sirin syndrome, electrophysiology, visual evoked potentials, partial optic nerve atrophy, optical neuropathy, megalocornea, X-ray studies, genetic tests

Синдром Коффина—Сириса — очень редкая наследственная патология (OMIM, 135900), минимальными диагностическими признаками которой являются грубые черты лица, полные губы, гипоплазия или отсутствие V пальца или ногтей на пальцах стоп [1—3]. Реже встречается гипоплазия пальцев рук. К клиническим проявлениям этого синдрома можно отнести внутриутробную задержку развития плода, умственную отсталость, умеренную или тяжелую гипотонию, незначительную микроцефалию, гидроцефалию. Ведущей, однако, является неврологическая симптоматика (когнитивные нарушения), а также адаптивные и поведенческие расстройства [2]. Синдром впервые описан в 1970 г. G. Coffin и

E. Siris [3]. В медицинской литературе встречается описание около 50 случаев синдрома, в отечественной профессиональной литературе, касающейся наследственных заболеваний глаз, описание синдрома нами не найдено [4, 5].

Для синдрома Коффина—Сириса характерны признаки врожденной дисплазии соединительной ткани, о чем свидетельствуют «разболтанность» суставов, подвывих лучевой кости в локтевом суставе, короткая грудина, короткие предплечья, аномалии позвоночника, вальгусная деформация шейки бедренной кости (coxa valga), гипоплазия надколенников, признаки челюстно-лицевого дизморфизма: расщелина неба, преаурикулярные выросты, гипо-



Рис. 1. Внешний вид пациента с синдромом Коффина—Сириса.



Рис. 2. Деформация грудной клетки у ребенка с синдромом Коффина—Сириса.

телоризм [3, 4]. К проявлениям данного синдрома относятся редкие волосы на голове в сочетании с генерализованным гирсутизмом, крипторхизм, питуитарная гипоплазия [6]. Возможно наличие гемангиом различной локализации, врожденных пороков сердца, гастроинтестинальной мальформации, ретроперитонеальной нейробластомы. Важными клиническими признаками синдрома являются проявления со стороны зрительного аппарата. К ним можно отнести птоз, горизонтальную глазную щель, плоские надглазничные дуги, треугольные брови, гипотелоризм [5].

Синдром Коффина—Сириса может наследоваться как аутосомно-доминантно, так и аутосомно-рецессивно. Фенотип синдрома или схожих с ним синдромов может возникать при мутациях в генах комплекса SWI/SNF, участвующего в регуляции ферментации сахарозы: SMARCA2 (9p24.3), SMARCA4 (19p13.2), SMARCB1 (22q11), ARID1A (1p35.3), ARID1B (6q25). Соотношение полов: девочки/мальчики = 4/1.

Нами обследован пациент — мальчик в возрасте 3 лет 4 мес с клинически подтвержденным синдромом Коффина—Сириса, предположительно с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Ребенок от матери с отягощенным акушерским анамнезом, от VI беременности, протекавшей с анемией, угрозами прерывания в 1 и 3 триместрах, кровотечением на 28-й неделе. Роды первые, преждевременные на 36-й неделе, оперативные в связи с полным предлежанием плаценты и кровотечением. Масса тела при рождении 2710 г, длина 46 см. Апгар 7/8 баллов. В раннем периоде адаптации отмечался синдром угнетения ЦНС, острый отечный синдром. Из роддома ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных с диагнозом: «Врожденный порок сердца, дефект межпредсердной перегородки 7 мм. Аневризма межпредсердной перегородки. Открытое овальное окно 2 мм, недостаточность кровообращения — I. Внутрижелудочковое кровоизлияние I степени, синдром вегетативной дисфункции. Конъюгационная желтуха».

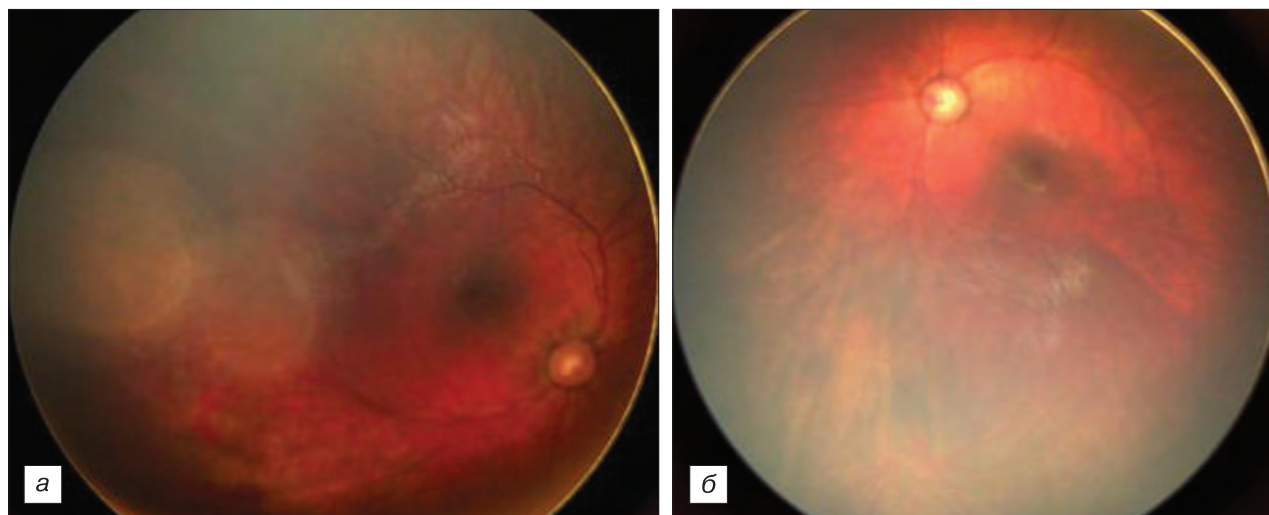


Рис. 3. Глазное дно правого (а) и левого (б) глаз ребенка с синдромом Коффина—Сириса: четко видна экскавация дисков зрительного нерва обоих глаз.

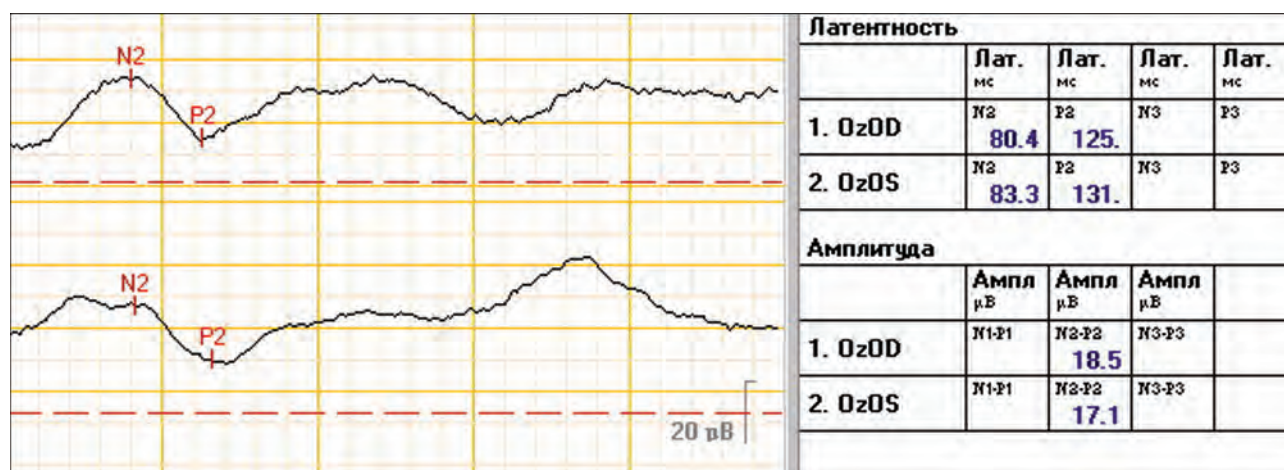


Рис. 4. Усредненные кривые ЗВКП на вспышку правого и левого глаз. На правом глазу удлиненная латентность компонента P2 ЗВП на вспышку составляет 125 мс. На левом глазу латентность P2 ЗВП также удлиненная и составляет 131 мс. Показатели амплитуды компонента P2 соответствуют возрастной норме.

На 3-м месяце жизни врачом-неврологом поставлен диагноз: «Церебральный паралич, спастическая диплегия, атоническо-астенический синдром, задержка психоречевого и моторного развития». Ребенок голову начал держать с 4-х месяцев, сидеть с 9 месяцев, ходить с 1 года 10 мес. У мальчика выявлены множественные нарушения практически во всех системах органов.

Ребенок неоднократно был осмотрен ортопедом, у которого наблюдался по поводу врожденной дисплазии соединительной ткани. Выявлены укорочение грудной клетки и дисплазия тазобедренных суставов и эквинавальгусная установка стоп.

Обнаружены рентгенологические признаки вальгусной деформации шейки бедренной кости: ядра окостенения головки бедра уменьшены в размерах; справа головка бедра находится у края вертлужной впадины.

Уточненный диагноз кардиолога: «Врожденный порок сердца: дефект межпредсердной перегородки 5—6 мм, недостаточность кровообращения — 0. Результаты электрокардиографического исследования показали миграцию водителя ритма по предсердиям, тахикардию; вертикальное положение электрической оси сердца; неполную блокаду правой ножки пучка Гиса».

В возрасте 1 года 3 мес было проведено цитогенетическое исследование, определен нормальный кариотип 46,XY, по итогам которого хромосомная патология у мальчика исключена. При исследовании гликозаминогликанов в моче признаков мукополисахаридозов не обнаружено.

По данным рентгеновской компьютерной томографии головного мозга от 15.04.2011, очаговых изменений в головном мозге не выявлено.

При осмотре пациента нами отмечено наличие таких признаков синдрома Коффина—Сириса, как грубые черты лица, полные губы, гирсутизм, гипотелоризм, мегалокорнея (рис. 1). Выявлена деформация грудной клетки — укорочение грудины (рис. 2), а также дисплазия тазобедренных суставов и эквинавальгусная установка стоп.

При офтальмологическом обследовании у ребенка выявлено предметное зрение, установление остроты зрения по оптотипам оказалось невозможным в связи с умственной отсталостью пациента.

При осмотре переднего отрезка глаз была выявлена двусторонняя мегалокорнея (см. рис.1), гипоплазия радужки в области дилатора.

При исследовании на ретинальной педиатрической камере RetCam Shuttle (рис. 3) диагностировано: диски зрительных нервов с четкими границами, экскавация 0,5, изменения на глазном дне минимальны, глазное дно гиперпигментировано.

Исследование зрительных вызванных корковых потенциалов (ЗВКП) на вспышку производилась на программно-аппаратном комплексе медико-биологической фирмы MBN (РФ). Регистрация ЗВП на паттерн не проводилась в связи с невозможностью контроля фиксации взора. Выявлены патологические ЗВКП на вспышку на обоих глазах (рис. 4). Амплитуда компонента P2 находится в пределах нормы, но латентность удлинена на обоих глазах, что характеризует нарушения проведения возбуждения по зрительным путям и свидетельствует в пользу диагноза частичной атрофии зрительных нервов (ЧАЗН). Ранний компонент ЗВКП N2, источником которого является первичная зрительная кора V1, имеет нормальную латентность, а не удлиненную, как поздний, что, возможно, связано с особенностями топографии коры головного мозга у ребенка и локализации этого источника в более глубоких отделах головного мозга, например, ближе к заднему отделу *fissura calcarinea*.

В основе возникновения синдрома Коффина—Сириса лежат мутации генов, кодирующих субъединицы SWI/SNF-комплекса, который участвует в регуляции ферментации сахарозы. То есть, фактически данный синдром можно отнести к наследственным метаболическим заболеваниям. Патогенез поражения соединительной ткани может быть сходен с таковым при некоторых болезнях накопления (муковисцидоз), при которых происходит нарушение синтеза необходимых для соединительной

ткани структурных компонентов. Это обусловлено мутацией генов ферментов и кофакторов к ним, структурных белков и белково-углеводных комплексов [7—9].

Как правило, синдром Коффина—Сириса дифференцируют с синдромом Корнелии де Ланге. Это достаточно редкое заболевание с частотой 1:1000/100 000 новорожденных. Для него характерна пренатальная гипоплазия, постнатальное отставание в весе и росте, мышечный гипертонус, задержка всех видов развития, глубокая умственная отсталость. Те же признаки, за исключением мышечного гипертонуса, характерны и для синдрома Коффина—Сириса. К черепно-лицевым дизморфиям при синдроме Корнелии де Ланге относятся микробрахицефалия, низко расположенные ушные раковины, синфориз (сросшиеся брови), тонкие четкие брови, длинные загнутые ресницы, запавшая переносица, маленький нос с открытыми вперед ноздрями, атрезия хоан, длинный выступающий фильтр (расстояние от нижней носовой точки до красной каймы верхней губы), микрогения (недоразвитая нижняя челюсть), тонкая верхняя губа, рот в виде полумесяца, высокое арковидное небо, позднее прорезывание зубов, большие промежутки между зубами.

Заключение

Таким образом, синдром Коффина—Сириса включает множественную тяжелую системную патологию, приводящую к инвалидизации пациента. Среди клинических изменений со стороны органа зрения — мегалокорнея и частичная атрофия зрительного нерва. При этом показатели электрофизиологических методов исследования (ЗВКП на вспышку) дополняют клинические признаки ЧАЗН при синдроме Коффина—Сириса. Обращает на себя внимание необходимость дифференциальной диагностики с АР цереброокулофасциоскелетным синдромом (ERCC6 по классификации OMIM), для которого также характерны дисплазия вертлужной впадины, соха valga, пороки развития головного мозга, атрофия или гипоплазия зрительных нервов, а также каптодактилия. В литературе при описании клинических случаев синдрома Коффина—Сириса офтальмологическая симптоматика не всегда рассматривается, что, возможно, обусловлено не только ее отсутствием, но и отчасти недостаточной информированностью специалистов, поэтому мы обращаем внимание офтальмологов на описанные нами проявления этого синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baban A., Moresco L., Divizia M.T., Rossi A., Ravazzolo R., Lerone M., De Toni T. Pituitary hypoplasia and growth hormone de-

ficiency in Coffin-Siris syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2008; 146 (3): 384—8.

2. Bender H.A., Zaroff C.M., Karantzoulis S., Nakhutina L., MacAllister W.S., Luciano D. Cognitive and behavioral functioning in CSS and epilepsy: a case presentation. *J. Genet. Psychol.* 2011; 172 (1): 56—6.
3. Coffin G.S., Siris E. Coffin-Siris syndrome. *Am. J. Dis. Child.* 1985; 139 (1): 12.
4. Хлебникова О.В. Наследственная патология органа зрения в популяциях с различной генетической структурой: Дисс. М.; 1998.
5. Киреева О.Л. Клинико-эпидемиологические особенности распространения наследственной офтальмопатологии в Ростовской области: Дисс. М.; 2012.
6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM> -электронный вариант каталога McKusick V.A. наследственных заболеваний и признаков.
7. Elliot A.M., Teebi A.S. New Autosomal dominant syndrome reminiscent of Coffin-Siris syndrome and Brachymorphism-Onychodysplasia-Dysphalangism syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2000; 9 (1): 15—9.
8. Fonet I., Morillas P., Lopez M.A., Palacio F.G., Aquilar J.M., Mesa J.L. Emergency cesarean in a patient with Coffin-Siris syndrome. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.* 2007; 54 (9): 563—5.
9. Pallota R. Ocular anomalies in CSS. *Ophthalm. Paediatr. Genet.* 1985; 6 (1—2): 349—52.

REFERENCES

1. Baban A., Moresco L., Divizia M.T., Rossi A., Ravazzolo R., Lerone M., De Toni T. Pituitary hypoplasia and growth hormone deficiency in Coffin-Siris syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2008; 146 (3): 384—8.
2. Bender H.A., Zaroff C.M., Karantzoulis S., Nakhutina L., MacAllister W.S., Luciano D. Cognitive and behavioral functioning in CSS and epilepsy: a case presentation. *J. Genet. Psychol.* 2011; 172 (1): 56—6.
3. Coffin G.S., Siris E. Coffin-Siris syndrome. *Am. J. Dis. Child.* 1985; 139 (1): 12.
4. Hlebnikova O.V. Hereditary pathology of an organ of vision in populations with various genetic structure: Diss. M.; 1998 (in Russian).
5. Kireeva O.L. Clinical and epidemiological features of distribution of a hereditary ophthalmopathy in the Rostov region: Diss. M.; 2012 (in Russian).
6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM> — jelektronnyj variant kataloga McKusick V.A. nasledstvennyh zabolevanij i priznakov.
7. Elliot A.M., Teebi A.S. New Autosomal dominant syndrome reminiscent of Coffin-Siris syndrome and Brachymorphism-Onychodysplasia-Dysphalangism syndrome. *Clin. Dysmorphol.* 2000; 9 (1): 15—9.
8. Fonet I., Morillas P., Lopez M.A., Palacio F.G., Aquilar J.M., Mesa J.L. Emergency cesarean in a patient with Coffin-Siris syndrome. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.* 2007; 54 (9): 563—5.
9. Pallota R. Ocular anomalies in CSS. *Ophthalm. Paediatr. Genet.* 1985; 6 (1—2): 349—52.

Поступила 29.03.13