

Э.А. КАШИРИНА¹, А.А. РУБЦОВА^{1,2}, к.м.н., Н.М. ЮГАЙ¹, О.Б. КАРАБАНОВА¹, О.В. ЧЕРНОКОЖЕВА¹, С.Г. ЗАГИДУЛЛИНА¹¹ Детская городская поликлиника №110 Департамента здравоохранения г. Москвы² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

ТАКТИКА АМБУЛАТОРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТОМ С СИНДРОМОМ БЕКВИТА – ВИДЕМАННА

(СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Беквита – Видеманна синдром (код по МКБ-10: Q 87.3) – врожденное заболевание, которое характеризуется макросомией, макроглоссией, грыжей пупочного канатика, чрезмерно быстрым ростом в младшем детском возрасте, асимметрией тела и повышенным риском развития эмбриональной опухоли. Впервые это заболевание было описано в 1963 г. американским патологоанатомом J.V. Beckwith и, независимо от него, в 1964 г. немецким педиатром H.R. Wiedemann, в честь которых и было названо синдромом Беквита – Видеманна в последующие годы [1–4].

Ключевые слова: генетическое заболевание, синдром Беквита – Видеманна, клинический случай, практические рекомендации.

E.A. KASHIRINA¹, A.A. RUBTSOVA^{1,2}, PhD in medicine, N.M. YUGAI¹, O.B. KARABANOVA¹, O.V. CHERNOKOZHEVA¹, S.G. ZAGIDULLINA¹

¹Children's city outpatient clinic No 110 of the Moscow Health Department

²Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

OUTPATIENT MANAGEMENT OF A PATIENT WITH BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROME (CASE REPORT)

Beckwith - Wiedemann syndrome (ICD-10 code: Q 87.3) is a congenital disease characterized by macrosomia, macroglossia, hernia umbilical cord, overgrowth in the first few years of life, asymmetry of the body and a predisposition to embryonal tumor development. The disease was first described by American pathologist J.V. Beckwith in 1963 and, independently of him, by the German pediatrician H.R. Wiedemann in 1964. Thereafter, it was named the Beckwith-Wiedemann syndrome to honor of these scientists [1–4].

Keywords: genetic disease, Beckwith - Wiedemann syndrome, clinical case, practical recommendations.

Беквита – Видеманна синдром (БВС) – это заболевание со сложной генетической этиологией. При этом более 85% случаев БВС являются спорадическими и только до 15% – семейными. Известно несколько причин БВС, которые обычно приводят к изменениям экспрессии одного или нескольких генов в определенном локусе короткого плеча 11 хромосомы (11p15), являющимся критическим регионом для БВС. Дефекты центров импринтинга на коротком плече хромосомы 11 за счет нарушения метилирования являются самой частой причиной БВС (50–55% случаев). В этом регионе находятся два центра импринтинга (IC1 и IC2), которые регулируют дифференцированное проявление генов материнского и отцовского происхождения. IC1 регулирует экспрессию генов *IGF2* и *H19*, а IC2 регулирует экспрессию генов *CDKN1C* и *KCNQ1OT1*. При этом в нормальных условиях ген *IGF-2*, определяет стимуляцию роста и развития органов и тканей, а гены *CDKN1C* и *H19*, наоборот, отвечают за синтез ингибиторов клеточной пролиферации. При нарушении центров импринтинга происходит и нарушение функции генов *IGF-2*, *CDKN1C* и *H19*, что и является причиной избыточного роста тканей и пролиферации клеток. Нарушение метилирования IC1 ассоциируется с максимальным риском развития опухоли Вильмса. В 20% случаев синдром обусловлен однородительской отцовской дисомией по 11p15, в 5% – мутациями в гене *CDKN1C* и в 1% – случаев хромосомными нарушениями участка 11p15 (делеции, дупликации, транслокации) [5, 6].

Популяционная частота БВС, по разным данным, колеблется от 1 на 10 000 до 1 на 13 700 новорожденных, хотя истинная частота может быть и выше за счет недиагностированных случаев с неполными или мягкими фенотипическими проявлениями синдрома [3, 4].

Клинически заподозрить БВС можно в тех случаях, когда у ребенка имеют место следующие фенотипические особенности: гигантизм при рождении, гипогликемия в первые дни жизни, врожденные дефекты закрытия передней брюшной стенки, макроглоссия, чрезмерно быстрый рост в младшем детском возрасте, гемигиперплазия, висцеромегалия (табл.).

Кроме этого при БВС могут отмечаться: многоводие во время беременности, преждевременные роды крупным плодом, гипоплазия средней трети лица, гемангиомы, «насечки» на моче ушной раковины, капиллярные

Таблица. Клинические проявления при синдроме Беквита – Видеманна

- Гигантизм при рождении
- Гипогликемия в первые дни жизни
- Врожденные дефекты закрытия передней брюшной стенки (эмбриональная пупочная грыжа, диастаз прямых мышц живота)
- Макроглоссия
- Чрезмерно быстрый рост в младшем детском возрасте, особенно с асимметрией тела (гемигиперплазия)
- Висцеромегалия (увеличение в размерах почек, печени, селезенки)

мальформации на туловище и внутренних органах. В ряде случаев имеют место множественные гемангиомы в печени, своеобразные пигментные яркие пылающие пятна темно-вишневого цвета, телеангиэктазии. У мальчиков – крипторхизм, увеличение яичек и полового члена. У девочек – гиперплазия матки, яичников и клитора [3–7].

Своеобразие эпигенетических мутаций, лежащих в основе БВС, создают опасные предпосылки для развития у этих детей таких эмбриональных опухолей как гепатобластома, нефробластома, рабдомиокарцинома, аденокарцинома [3–7].

Учитывая значительный риск развития при БВС онкологической патологии и высокий уровень летальности (до 20%), ключевое место в диспансерном наблюдении за такими пациентами занимает ранее и активное выявление указанных патологических проявлений. В качестве примера приводим собственное наблюдение.

В детскую поликлинику (филиал №1 ДГП №110 ДЗМ) под амбулаторное наблюдение поступила девочка В. с диагнозом «Q87.3 (синдром Беквита – Видеманна)». Из анамнеза известно, что девочка от 1-й беременности, протекавшей на фоне многоводия (с 20 нед. гестации). Роды 1, самостоятельные, на 34 нед., масса при рождении 3390 г, рост 49 см. Оценка по Апгар 6/7 баллов. Состояние при рождении тяжелое за счет дыхательной недостаточности и угнетения ЦНС. Лечение: СРАР 6 часов, при нарастании дыхательной недостаточности – ИВЛ. Экстубирована через 5 суток. Обследована в родильном доме – ЭхоКГ (данных за врожденный порок сердца нет). Неонатальный скрининг: данных за наследственные заболевания по стандартному скринингу нет. На основании данных объективного осмотра (макросомия, макроглоссия, «насечки» на мочках ушей, гемангиомы, «винное пятно» на лице) был заподозрен синдром Беквита – Видеманна. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим исследованием – методом МЧ-ПЦР (были выявлены мутации в генах IGF2 и H19, а также нарушение метилирования KvLQT (LIT1).

При первом патронаже участковым врачом-педиатром в возрасте 3 недель жизни, при осмотре врачами-специалистами поликлиники, а также по результатам проведенного лабораторного и инструментального обследования в амбулаторных условиях были выявлены:

1. На коже лица – «винное пятно» 10 × 10 мм, кавернозная гемангиома в поясничной области.
2. Макроглоссия.
3. Опережающее возраст физическое развитие.
4. Гемигиперплазия (окружность бедра справа – 20 см, слева – 17 см), удлинение правой нижней конечности.
5. Наружные половые органы: сформированы правильно, выявлено образование меатального отверстия – вырост девственной плевы 0,3 × 0,5 см.
6. Тромбоцитоз ($769 - 780 \times 10^9 / л$) в клиническом анализе крови.
7. Гипогликемия (глюкоза 2,1–3,5 ммоль/л).
8. Гемангиома в области спины.
9. При ультразвуковом исследовании (УЗИ):

- очаговое образование мочевого пузыря (гиперэхогенные включения, размером 2,5 мм × 2,5 мм, при ЦДК в образовании определяется кровоток),

- двухсторонняя нефромегалия,

- увеличение размеров правого надпочечника – 30 × 12 × 14 мм (кровоизлияние в правый надпочечник? аденома?).

10. Лейкоцитурия (все поля зрения), протеинурия в общем анализе мочи.

В связи с обнаруженными на УЗИ изменениями (аденома? кровоизлияние в надпочечник? образование мочевого пузыря), а также изменениями в общ. моче экстренно направлена в Морозовскую ДГКБ ДЗМ на госпитализацию, где были диагностированы пиелонефрит, активная фаза; объемное образование мочевого пузыря (переходно-клеточный полип). После стихания активности пиелонефрита было проведено эндоскопическое удаление образования в мочевом пузыре.

При дальнейшем амбулаторном наблюдении за ребенком в детской поликлинике по месту жительства был составлен план обследования ребенка, который учитывал риски развития онкологических и других серьезных заболеваний. При этом в возрасте 1,5 мес. у ребенка было выявлено значительное повышение в сыворотке крови уровней альфа-фетопroteина (48616 нг/мл) и 17(ОН) прогестерона (10,73 нг/мл), в связи с чем ребенок был направлен на консультацию детского онколога и эндокринолога

В ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина в возрасте 1,5 мес. проведены повторные УЗ-исследования органов брюшной полости, забрюшинного пространства и средостения, МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства. По результатам исследования выявлены гепатомегалия с множественными очагами (мальформации? гемангиомы?) от 0,2 до 1,3 см, активно накапливающими контрастный препарат, преимущественно в артериальную фазу; нефромегалия. Убедительных данных в пользу опухолевой процесса на момент обследования выявлено не было.

Популяционная частота БВС, по разным данным, колеблется от 1 на 10 000 до 1 на 13 700 новорожденных, хотя истинная частота может быть и выше за счет недиагностированных случаев с неполными или мягкими фенотипическими проявлениями синдрома

В связи с макроглоссией ребенок был проконсультирован стоматологом, рекомендовано многоэтапное ортодонтическое лечение. В возрасте 5,5 мес. проведена редуцирующая терапия по поводу макроглоссии (без осложнений). В возрасте 7 мес. начата терапия пропранололом по поводу гемангиом (без осложнений).

В условиях Детской городской поликлиники №110 ДЗМ филиал №1 ребенок наблюдается регулярно. План диспансерного наблюдения за ребенком были включены ежемесячное исследование клинического анализа крови, общ. анализа мочи, биохимического анализа крови, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного простран-

ства. Кроме этого в динамике проводится исследование на онкомаркеры, альфа-фетопротеин. При повторном исследовании выявлено значительное снижение альфа-фетопротеина: 1324 МЕ/мл в 5 мес., 300МЕ/мл – в 7 мес.

В настоящее время состояние ребенка удовлетворительное. Клинический диагноз: (Q87.3) Синдром Беквита – Видеманна. Гемигиперплазия. Нефромегалия. Макрогlossия, состояние после оперативного лечения. Пиелонефрит, неактивная фаза. Состояние после удаления полипа мочевого пузыря. Гепатомегалия с множественными мальформациями. Гемангиома кожи спины.

Несмотря на удовлетворительное состояние ребенка в настоящее время, за ним продолжается наблюдение детского онколога, учитывая повышенный риск развития эмбриональных опухолей при данной патологии.

Таким образом, исходя из данных литературы, а также собственного клинического опыта наблюдения за детьми с БВС на педиатрическом участке, считаем целесообразным предложить некоторые следующие практические рекомендации:

- план диспансерного наблюдения за ребенком с БВС обязательно должен включать методы ранней диагностики онкологических заболеваний. Для этого необходимо шире использовать динамическое ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, определение альфа-фетопротеина в сыворотке крови, исследование на онкомаркеры и др.;

- необходимо своевременно привлекать стоматолога к курации детей с макрогlossией для решения вопроса о выборе рационального способа лечения;

- при выявлении множественных или обширных гемангиом тактику ведения пациента целесообразно согласовать с детским хирургом и детским кардиологом.



ЛИТЕРАТУРА

1. Beckwith J.B. Extreme cytomegaly of the adrenal fetal cortex, omphalocele, hyperplasia of kidneys and pancreas, and Leydig cell hyperplasia – another syndrome? Annual Meeting of the Western Society for Pediatric Research, Los Angeles, 1963.
2. Wiedemann H.R. Familial malformation complex with umbilical hernia and macroglossia – a «new syndrome»? *Journal de génétique humaine*, 1964, 13: 223–32.
3. Синдром Беквита-Видеманна. Неонатология: национальное руководство. Под ред. Н.Н.Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009, С. 625.
4. Thorburn MJ, Wright ES, Miller CG, Smith-Read EH. Exomphalomesomacroglossia-gigantism syndrome in Jamaican infants. *American Journal of Diseases of Children*, 1970, 119 (4): 316–21.
5. Рапопорт Ж.Ж., Гатес Н., Шварцман М.А. Беквит-Видеманна синдром (генетика, клиника). *Сибирский медицинский экспресс*, 2005, 3: 42–54.
6. Pappas J. The Clinical Course of an Overgrowth Syndrome, From Diagnosis in Infancy Through Adulthood: The Case of Beckwith-Weidemann Syndrome. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Healthcare*, 2015, 45 (4): 112–117.
7. Кузнецова Л.М., Кременчугская М.Р., Глоба О.В., Подклетнова Т.В. Случай сочетания синдрома Беквита-Видемана с синдромом Веста. *Вестник РАМН*, 2013, 10: 15–18.



РЕПРЕНТ
УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.

ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru