

Синдром Йохансона—Близзарда

Л.С. Балева, Ю.М. Каган, Л.И. Данилычева, С.Ф. Блат

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Johanson—Blizzard syndrome

L.S. Baleva, Yu.M. Kagan, L.I. Danilycheva, S.F. Bluth

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Представлены данные литературы и собственное клиническое наблюдение ребенка с редким генетическим синдромом Йохансона—Близзарда. Особое внимание уделено клиническим проявлениям заболевания, характерными признаками которого являются множественные пороки развития: врожденная экзокринная недостаточность, аномалии челюстно-лицевой области, органов слуха и зрения. При проведении молекулярно-генетического исследования обнаружена ранее не описанная мутация гена *UBR1*. Представлен дифференциальный диагноз данного синдрома и поликомпонентная терапия, включающая лечебное питание и ферментную терапию пожизненно. Катамнестическое наблюдение в течение 7 лет выявило положительную динамику общего состояния ребенка.

Ключевые слова: дети, орфанные заболевания, синдром Йохансона—Близзарда, панкреатическая недостаточность, пороки развития.

The authors give the data available in the literature and their clinical observation of a child with Johanson—Blizzard syndrome, a rare genetic disorder. Particular emphasis is laid on the clinical manifestations of the disease, characterized by multiple malformations, such as congenital exocrine insufficiency and abnormalities of the maxillofacial region and the organs of hearing and vision. A molecular genetic study detected previously undescribed *UBR1* gene mutation. The paper describes the differential diagnosis of this syndrome and multicomponent therapy involving clinical nutrition and enzyme therapy during life. A seven-year follow-up revealed positive changes in the child's general condition.

Key words: children, orphan diseases, Johanson—Blizzard syndrome, pancreatic insufficiency, malformations.

Синдром Йохансона—Близзарда характеризуется панкреатической недостаточностью с множественными пороками развития и нанизмом. Этот синдром относится к редким заболеваниям и впервые был описан Йохансоном и Близзардом в 1971 г. Как следует из данных литературы [1–16], имеется описание не более 50 случаев рождения детей с данным синдромом. В отечественной литературе мы не встретили сведений о таких пациентах. Диагностику синдрома Йохансона—Близзарда вызывает большие затруднения не только из-за его крайне редкой встречаемости, но и в связи с возможными многочисленными проявлениями, которые встречаются в различных сочетаниях.

Заболевание обусловлено мутацией в гене *UBR1* на длинном плече хромосомы 15—15q14–21.1 (OMIM

243800). Патогенез не уточнен. Тип наследования аутосомно-рецессивный.

Если перечислять симптомы, которые наблюдали разные исследователи у пациентов с синдромом Йохансона—Близзарда, то перечень их оказывается достаточно длинным: синдром мальабсорбции вследствие экзокринной недостаточности поджелудочной железы, врожденный гипотиреоз в результате гипоплазии щитовидной железы, низкий рост, микроцефалия, дефекты скальпа, редкие волосы, круговая алопеция, искривление лба, расщелина губы и неба, суженный нос, гипоплазия крыльев носа, задержка в прорезывании или росте зубов, мелкие кариозные зубы, аномалия развития слезоотводящих путей, мышечная гипотония, сенсоневральная глухота, дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки, декстрокардия, стеноз легочного ствола, транспозиция магистральных сосудов, отсутствие или гипоплазия селезенки, полиспления, гидронефроз, атрезия или сужение ануса, влагиалишно-прямокишечный свищ, влагиалишная перегородка или гидростомокопос, маленький половой член, крипторхизм, задержка психического развития, тромбоцитопения, инсулинорезистентность, гипо- или гипергликемия.

Однако ведущим симптомом является экзокринная панкреатическая недостаточность. Морфологиче-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:62–65

Адрес для корреспонденции: Балева Лариса Степановна — д.м.н., проф., рук. отдела радиационной экопатологии детского возраста НИКИ педиатрии

Каган Юлия Михайловна — к.м.н., ст.н.с. того же отдела

Данилычева Любовь Ивановна — ст.н.с. того же отдела

Блат Светлана Францевна — к.м.н., врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии и эндоскопических методов исследования того же учреждения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

ской основой данной патологии является замещение ацинарной ткани поджелудочной железы жировыми клетками при относительной сохранности структуры и функции инсулярного аппарата. Кроме того, имеется гипотеза, что нарушенное кишечное всасывание происходит вследствие уменьшения продукции всех панкреатических ферментов (липазы, амилазы, трипсина). В биоптате ткани щитовидной железы находят крупные фолликулы с коллоидным содержимым.

В настоящем сообщении мы представляем собственное наблюдение пациента с синдромом Йохансона—Близзарда. Впервые ребенок поступил в Детский научно-практический центр противорадиационной защиты Московского НИИ педиатрии и детской хирургии в 2006 г.

Из семейного анамнеза известно, что брак не кровнородственный. Родители имели контакт с радиоактивным топливом. У матери диагностирована патология желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка), сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Отец с момента рождения ребенка с семьей не живет, сведений о его здоровье нет.

Мальчик от четвертой беременности, вторых родов в срок. От первой беременности (от первого брака) у матери родился сын, которому в настоящее время 27 лет, страдает бронхиальной астмой и врожденной сенсорной тугоухостью. Вторая и третья беременности от второго брака закончились выкидышами на ранних сроках. Настоящая беременность протекала на фоне анемии с нефропатией первой и второй половины. Роды в срок, физиологические. Масса тела при рождении 3220 г, длина 51 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. При рождении был диагностирован порок развития челюстно-лицевой области: незаращение твердого и мягкого неба, верхней губы. С первых месяцев жизни наблюдалась низкая прибавка в массе и росте: в 3 мес жизни масса тела 3740 г, длина 54 см, в 1 год — 7150 г и 66 см соответственно (т. е. за первый год жизни мальчик вырос всего на 15 см). Отмечалось также отставание темпов моторного развития: начал держать голову в 7 мес жизни, сидеть к 11 мес жизни, ходить в 2,5 года.

У мальчика с первых дней жизни наблюдались слезотечение, периодические гнойные выделения из глаз. Диагностирована аномалия развития слезотводящих путей.

С рождения у ребенка на фоне грудного вскармливания, соевых и других смесей отмечался обильный водянистый непереваренный стул с примесью жира и слизи, в копрограмме — стеаторея 1-го и 2-го типов. В 4,5 мес жизни ребенок впервые был обследован в Республиканской детской клинической больнице в Татарстане. Был заподозрен синдром Швахмана — Даймонда, главными проявлениями которого служат врожденная недостаточность поджелудочной железы и гематологические отклонения — чаще все-

го анемия и тромбоцитопения, реже панцитопения. С 7 мес жизни ребенок наблюдался в Республиканской детской клинической больнице в Москве, где синдром Швахмана—Даймонда был исключен в связи с отсутствием костных и гематологических нарушений, характерных для данного синдрома. Кроме того, был исключен муковисцидоз, для которого типична врожденная экзокринная недостаточность поджелудочной железы, тогда как у ребенка отсутствовали бронхолегочные проявления и повышение уровня хлоридов пота, присущие муковисцидозу. В дальнейшем ребенок наблюдался с диагнозом: Врожденная панкреатическая недостаточность, синдром нарушенного кишечного всасывания.

Впервые диагноз синдрома Йохансона—Близзарда в декабре 2001 г. был заподозрен генетиком в научно-консультативном отделении Медико-генетического научного центра РАМН. Там же было назначено лечебное питание «Нутризон» и ферментный препарат креон в малых дозах по 25 000 ЕД в сутки. На этом фоне уменьшились симптомы заболевания: боли в животе и рвота стали отмечаться реже, появился оформленный стул, ребенок стал прибавлять в массе.

В клинику Детского научно-практического центра противорадиационной защиты мальчик впервые поступил в 2006 г. в возрасте 8 лет. При поступлении предъявлялись жалобы на периодические боли в животе, тошноту, непереваренный стул, недостаточную прибавку в массе тела, поперхивания и попадание пищи и жидкости в полость носа, слезотечение, повышенную утомляемость. Тогда масса ребенка составляла 19 кг, что было ниже 25-го перцентиля, а рост — 118 см, что также ниже 25-го перцентиля. Интеллект ребенка был сохранен, мальчик обучался в общеобразовательной школе.

При осмотре обращали на себя внимание стигмы дизэмбриогенеза: высокая линия лба, редкие волосы, участки гнездной алопеции в области темени с рубцово-измененной кожей, гипоплазия крыльев носа и суженный защемленный нос. Кожные покровы чистые, бледные, множественные послеоперационные рубцы в области верхней губы, единичные мелкие кариозные зубы. Язык обложен белым налетом. Лимфоузлы в передней шейной группе до 0,7х0,5 см, в других группах — мелкие, единичные. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца отчетливые, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 80 в минуту. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, болезненный при пальпации в эпигастриальной области, точке Мейо — Робсона, точке желчного пузыря. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул 2 раза в сутки, светло-коричневый, кашицеобразный. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненное. Половое развитие по мужскому типу.

При обследовании в клиническом анализе крови в динамике дважды отмечалась тромбоцитопения ($113 \cdot 10^9/\text{л}$, норма $150\text{--}500 \cdot 10^9/\text{л}$), остальные показатели в пределах возрастной нормы. Анализ мочи без патологии. В биохимическом анализе крови: повышение уровня щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы. Амилаза крови, диастаза мочи в пределах нормы. При серии копрологических исследований выявлялась переваренная клетчатка и внеклеточный крахмал в небольшом количестве.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости поджелудочная железа увеличена, паренхима неоднородная за счет зон различной интенсивности. Изменений других внутренних органов брюшной полости и почек не обнаружено. Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости патологии со стороны поджелудочной железы не выявила.

Учитывая сохраняющиеся боли в животе, периодическую рвоту, поперхивания, мальчику была проведена фиброэзофагогастродуоденоскопия, на которой выявлен катаральный рефлюкс-эзофагит, недостаточность розетки кардии, пангастрит, зернистый бульбит, дуоденогастральный рефлюкс и дуоденоеюнит с элементами атрофии слизистой. По данным экспресс-теста на лактазную недостаточность определена гиполактазия средней тяжести. При морфологическом исследовании тощей кишки отмечены признаки неспецифического атрофического еюнита.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы патологических изменений не выявило, гормоны щитовидной железы в пределах возрастной нормы. По данным электрокардиографии и эхокардиографии признаков пороков сердца не обнаружено. По результатам аудиограммы констатируется правосторонняя нейросенсорная тугоухость 4-й степени. Мальчику была проведена ортопантограмма, на которой было выявлено отсутствие зачатков постоянных зубов.

На основании особенностей фенотипа ребенка (низкий рост, дефекты скальпа, редкие волосы, гнездная алопеция, гипоплазия крыльев носа, суженный защемленный нос), наличия выраженной врожденной экзокринной панкреатической недостаточности, мышечной гипотонии, аномалии развития слезоотводящих путей, врожденной правосторонней нейросенсорной тугоухости, единичных мелких кариозных зубов, отсутствия зачатков постоянных зубов был установлен синдром Иохансона — Близзарда.

В связи с контактом родителей с радиоактивным топливом было проведено цитогенетическое обследование ребенка и матери (отец обследованию недоступен). У ребенка выявлен повышенный уровень одиночных и парных фрагментов, дицентриков и транслокаций, что свидетельствует о структурной нестабильности генома. Аналогичных изменений у матери не отмечено.

В настоящее время мальчику 15 лет. Он постоянно наблюдается в нашем отделении с ежегодным клинико-лабораторным обследованием. Масса ребенка 45 кг, рост 158,5 см. За последние два года мальчик вырос на 14 см, прибавил в массе 13 кг.

За истекший период он неоднократно был оперирован в отделении челюстно-лицевой хирургии Российской детской клинической больницы (Москва) по поводу врожденной сквозной расщелины верхней губы и неба слева. Проведено многоэтапное хирургическое лечение — хейлопластика слева, пластика мягкого неба, коррекция дна носового хода, зондирование носослезного канала справа, устранение небно-глоточной недостаточности, пластика носовой перегородки с резекцией хрящевой части.

По данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии поджелудочной железы отмечена отрицательная динамика. Если в 2006 г. была выявлена лишь неоднородная паренхима органа, за счет зон разной интенсивности, то в 2010 г. при проведении МРТ обнаружены признаки жировой дистрофии поджелудочной железы. В марте 2013 г. компьютерная томография выявила отсутствие ткани поджелудочной железы и ее субтотальное замещение жировой тканью.

Ребенок был консультирован в Институте генетики человека университетского госпиталя Магдебурга (Германия) проф. М. Ценкером. Проведено молекулярно-генетическое исследование гена *UBR1* у пробанда, его сводного брата (от первого брака матери) и матери.

У нашего больного была идентифицирована компаундная гетерозиготность по двум изменениям последовательностей в экзонах 10 и 21. Эти вариации ранее не обнаруживали у пациентов с синдромом Иохансона — Близзарда. Тот факт, что обе они делетировали или изменили высококонсервативные белки *UBR1*, заставляет предположить, что эти мутации скорее всего являются причинными, т.е. вызвали проявления синдрома.

У матери и старшего брата были исследованы те же экзоны 10 и 21, изменения были выявлены только в экзоне 21. Т.е. у них была обнаружена гетерозиготность по одной из измененных последовательностей, идентифицированной у пробанда. Гетерозиготность по мутации *UBR1* сама по себе, как известно, не имеет фенотипических последствий. Таким образом, выявленные изменения позволяют с большой уверенностью утверждать, что мать и старший брат являются гетерозиготными носителями мутации гена *UBR1*, ответственной за синдром Иохансона — Близзарда.

В настоящее время ребенок постоянно получает заместительную терапию креоном 175 000 ЕД/сут, питание «Нутризон» энергия 2000 мл/сут с добавлением безмолочных рисовой и овсяной каш, курсы ликвидации (препарат среднепечочных триглицеридов) 20 мл/сут.

Учитывая, что при проведении последних исследований органов брюшной полости было выявлено субтотальное замещение жировой тканью ткани поджелудочной железы, мы решили поставить вопрос о возможной трансплантации поджелудочной железы. Для этого мальчик был проконсультирован в Федеральном научном центре трансплантологии им. академика Шумакова. Трансплантация была рекомендована в случае декомпенсации состояния. Было предложено поддерживать ребенка на заместительной терапии креоном и специализированом пи-

тании, так как после трансплантации пациент будет находиться на иммуносупрессивной терапии, и через 7–8 лет потребуются новая трансплантация. С согласия родителей, ребенок будет поставлен на лист ожидания и при необходимости в случае декомпенсации состояния операция будет произведена.

Данное заболевание можно отнести к редким орфанным. Продолжая клиническое наблюдение за ребенком, мы полагаем, что правильно подобранная терапия улучшает качество жизни и может способствовать увеличению продолжительности жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Johanson A.J., Blizzard R.M.* A syndrome of congenital aplasia of the alae nasi, deafness, hypothyroidism, dwarfism, absent permanent teeth and malabsorption. *J Pediat* 1971; 79: 982–987.
2. *Schussheim A., Davis J., Chrisian T.F. et al.* Exocrine insufficiency with congenital anomalies. *J Pediat* 1976; 89: 782–784.
3. *Day D.W., Israel J.N.* Johanson-Blizzard syndrome. *Birth Defects* 1978; 14: B6: 275–287.
4. *Mardini M.K., Ghandour M., Skati N.A. et al.* Johanson-Blizzard syndrome in a large inbred kindred with three involved members. *Clin Genet (Copenhagen)* 1978; 14: 247–250.
5. *Daentl D.L., Frias J.L., Gilbert E.F. et al.* The Johanson-Blizzard syndrome: Case report and autopsy findings. *Am J Med Genet* 1979; 3: 129–135.
6. *Reichart P., Flatz S., Burdelski R. et al.* Ekrodermale Dysplasie und exokrine Pankreasinsuffizienz ein erheblich bedingtes Syndrom. *Deut Zahnärztl Z* 1979; 34: 263–265.
7. *Bresson J.L., Schmitz J., Saudubray J.M. et al.* Le syndrome de Johanson-Blizzard. Une autre cause de lipomatose pancréatique. *Arch Fr Pediat* 1980; 37: 21–24.
8. *Baraitser M., Hodgson S.V.* The Johanson-Blizzard syndrome. *J Med Genet (London)* 1981; 19: 302–303.
9. *Helin I., Jödal U.* A syndrome of congenital hypoplasia of the alae nasi, situs inversus, and severe hypoproteinemia in two siblings. *J Pediat* 1981; 99: 932–934.
10. *Motahashi N., Pruzansky S., Day D. et al.* Roentgenocephalometric analysis of craniofacial growth in Johanson-Blizzard syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1981; 1: 57–72.
11. *Townes P.L., White M.R.* Identity of two syndromes: Proteolytic, lipolytic and amylolytic deficiency of the exocrine pancreas with congenital anomalies. *Am J Dis Child* 1981; 135: 248–50.
12. *Moeschler J.B., Lubinsky M.S.* Johanson-Blizzard syndrome with normal intelligence. *Am J Med Genet* 1985; 22: 69–73.
13. *Zerres K., Holgrave E.A.* The Johanson-Blizzard syndrome: Report of a new case with special reference the dentition and review of the literature. *Clin Genet (Copenhagen)* 1986; 30: 177–183.
14. *Gould NS et al.* Johanson-Blizzard syndrome: Clinical and pathological findings in 2 sibs. *Am J Med Genet* 1989; 33: 194–199.
15. *Hurst J.A., Baraitser M.* Johanson-Blizzard syndrome. *J Med Genet (London)* 1989; 26: 45–48.
16. *Gorlin R.J., Cohen M.M.Jr., Levin L.S.* Syndromes of the head and neck. 3rd ed. New York, Oxford 1990; 812–813.

Поступила 24.07.13