

УДК616-008.6-053.1-07

МОЗКО-ОКО-ЛИЦЕ-СКЕЛЕТНИЙ  
СИНДРОМ*І.В.Ластівка*Буковинський державний медичний університет  
МОЗ України  
(м.Чернівці, Україна)**Ключові слова:** діти, мозко-око-лице-скелетний синдром, медико-генетичне консультування, профілактика.**Резюме.** Мозко-око-лице-скелетний синдром відноситься до групи черепно-лицевих дизостозів з аутомно-рецесивним типом успадкування, який характеризується пренатальною гіпоплазією, мікроцефалією, мікрофтальмією, кіфосколіозом та контрактурами суглобів. У роботі наведено огляд літератури та два клінічних випадки синдрому COFS у дітей.

Множинний вроджений артрогрипоз являє собою ряд гетерогенних станів, основними ознаками яких є обмеження рухів та анкілози суглобів різного ступеня вираженості.

Синоніми: вроджені контрактури, секвенція акінезії плоду, синдром Пена-Шокейра I типу, мозко-око-лице-скелетний синдром або синдром Пена-Шокейра II типу, синдром Коккейна – класичний тип I, Коккейна синдром вроджений, тип II.

Поширеність: 1–3 випадки на 10 000 пологів

**Патофізіологія.** Активні рухи плода внутрішньоутробно починаються з середини першого триместра вагітності та мають основне значення для нормального розвитку суглобів та тканин, які до них прилягають. Обмеження внутрішньоутробної рухової активності призводить до тугорухомості суглобів, формування птеригіумів та порушення нейром'язових функцій зі зниженням ковтальних рухів у плоду, що викликає гіпоплазію легень та багатоводдя.

Пренатальна діагностика синдромів з артрогрипозами може бути утруднена у випадках зменшення об'єму навколоплідних вод, а саме, в ситуаціях, при яких патологічне положення кінцівок може бути розцінене як наслідок маловоддя. При деяких формах артрогрипозу спостерігається багатоводдя, тоді аномальне положення кінцівки легко дозволяє встановити діагноз. Багатоводдя часто є наслідком зменшення заковтування плодом навколоплідних вод, що також може бути частиною патогенезу артрогрипозу. В першому триместрі у таких плодів можуть виявлятися збільшення товщини комірцевого простору та характерне зниження рухової активності.

**Диференційний діагноз.** Частина ознак при артрогрипозі може бути при трисомії 18,

агенезії нирок та міотонічній дистрофії.

Поєднані аномалії. Внаслідок гетерогенності проявів захворювання описано багато поєднаних аномалій, включаючи сколіоз, аномалії ЦНС та, навіть, судоми.

**Прогноз** буде залежати від наявності поєднаних аномалій (дихальних порушень, сколіозу).

**Акушерська тактика.** До настання періоду життєздатності плоду може бути запропоновано переривання вагітності. За умов прийняття рішень про її пролонгацію, стандартна тактика пренатального ведення пацієнтки не змінюється. Велике значення для генетичного консультування сімейної пари має підтвердження діагнозу після народження.

**Синдром Пена-Шокейра, тип I.**

Синоніми: Пена-Шокейра синдром I типу, множинна вроджена артрогрипозно-легенева гіпоплазія, Arthrogyrosis multiplex congenita – pulmonary hypoplasia, FADS, Pena-Shokeir syndrome type 1 [1].

MIM: 208150, 300073

**Характеристика.** Ембріональна акінезія/гіпокінезія характеризується множинними контрактурами суглобів, аномаліями обличчя та гіпоплазією легень. Активність плоду різко знижується, що розвивається також внаслідок надмірного вмісту навколоплідної рідини. Порушення руху діафрагми та міжреберних м'язів призводить до розвитку гіпоплазії легень. Різке обмеження плода в рухах також є наслідком короткої пуповини та прогресуючих контрактур суглобів. Іншими ознаками даної аномалії є ульнарна девіація рук, змінені підшви стоп, камптодактилія. Обличчя амімічне, маленький рот, патологічно розташовані вушні раковини, мікрогнатія та високе стояння або щілина твердого піднебіння.

Тип успадкування: автосомно-рецесивний. В літературі описано 100 хворих.

Прогноз. Значна частина дітей помирає внаслідок гілоплазії легень.

Пренатальна діагностика: полігідрамніон, анкілоз, набряк черепа, зниження рухів грудної клітини.

**Мозко-око-лице-скелетний синдром (Cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome).** MIM:214150

Синоніми: цереброокулофацио-скелетний синдром, COFS-синдром), синдром Пена-Шоккейра. тип II.

Описаний в 1974 р. S.D.J. Pena та M.N.K. Schokeir у мешканців з провінції Маннітобо [2].

Частота захворювання не встановлена. На сьогоднішній день описані поодинокі випадки синдрому в популяціях різних частин світу [3, 4].

Припускається, що причиною виникнення синдрому є мутації в ERCC1, ERCC2, ERCC5 та ERCC6 генах. Синдром Коккейна II типу також обумовлений мутаціями в гені ERCC6.

Мінімальні діагностичні ознаки: різка пренатальна гілоплазія, мікроцефалія, мікрофтальмія, скошене чоло, тонкі губи, кіфосколійоз, згинальні контрактури суглобів [5]. Характерні виражена пренатальна гілоплазія, м'язева гіпотонія. З вад розвитку головного мозку найбільш часто зустрічається мікроцефалія. Описані також внутрішня гідроцефалія, атрофія зорових нервів, агенезія мозолистого тіла, гілоплазія верхніх тім'яних звивин, гіпокампу, мікрогірія базиліарних поверхонь. Спостерігаються мікрофтальмія, катаракта, сплющення передньої камери ока, блефарофімоз, нейросенсорна туговухість.

З аномалій обличчя описані скошене чоло, сидловидне перенісся, великі низько розташовані вуха, тонкі губи, ретро- та мікрогнатія. З аномалій скелету зустрічається кіфосколійоз, згинальні контрактури суглобів, камптодактилія, «стопа-качалка», вивих стегна або дисплазія вертлюжної западини, соха valga, вузький таз, остеопороз. Ці вроджені контрактури пов'язані з очевидною неврологічною дегенерацією до народження. У хворих коротка шия, гіпертелоризм сосків, низький м'язовий тонус, порушення дерматогліфіки – поперечна долонна складка. Вони мають підвищений ризик розвитку інфекцій дихальних шляхів.

З внутрішніх органів найчастіше вражаються нирки (агенезія, гілоплазія, підковоподібна нирка). В поодиноких випадках спостерігаються вроджені вади серця, релаксація

діафрагми, рухома сліпа кишка, гілоплазія селезінки.

Тип успадкування – автосомно-рецесивний. Співвідношення статей – М1:Ж1.

Ризик для сибса невизначений у зв'язку з мультифакторністю етіології. Частина дітей народжується недоношеними. В 30% термінових пологів спостерігається мертвонародження. Серед тих, хто вижив, більшість дітей гине впродовж перших тижнів життя. Основною причиною смерті є легенева недостатність.

Диференційний діагноз: вроджений артрогрипоз, синдром Халермана-Штрайфа, окуло-аурикуло-вертебральна дисплазія, церебро-гепато-ренальний синдром, церебро-косто-мандибулярний синдром, окуло-церебро-ренальний синдром Лоу, фетальний синдром краснухи.

У зв'язку з рідкістю патології, її подібністю з рядом спадкових захворювань, які характеризуються мікроцефалією та артрогрипозом, виключною важливістю своєчасного медико-генетичного консультування та можливістю допологової діагностики наводимо два клінічних спостереження мозко-око-лице-скелетного синдрому у дітей.

**Хлопчик Б.Т, дата народження 18.04.2007 р.,** переведений з центральної районної лікарні у відділення патології новонароджених ОДКЛ. З анамнезу: від II вагітності, яка перебігала на фоні токсикозу та анемії. На 9-му тижні вагітності мати перенесла грип. Пологи в терміні 40 тижнів.

В анамнезі I викидень. Хлопчик народився з ознаками ЗВУР (диспластичний варіант), масою тіла 2500, довжина 47 см, обвід голови 27 см, оцінкою за шкалою Апгар 6-7 балів.

При аналізі родоводу встановлено, що батьки здорові, за національністю українці, кровноспоріднені зв'язки не встановлені.

Фенотип дитини: мікроцефалія, велике тім'ячко 0,3x0,3 см, дуплікатура коронарного та ламбдовидного швів. Чоло скошене. Дослідження очей виявило мікрофтальмію, блефарофімоз, правобічний птоз. Вуха великі, диспластичні, низько розташовані. Верхня губа звисає над нижньою, мікрогнатія. Шия коротка, готичне піднебіння, кисті короткі, двобічні згинальні контрактури проксимальних міжфалангових суглобів, порушення дерматогліфіки, гіпертелоризм сосків.

Результати досліджень:

ЕКГ: ритм синусовий, регулярний. ЕВС відхилена вправо. ЧСС 150 за хвилину. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса.

УЗД серця та органів черевної порожнини: патологічних змін не виявлено.

Каріотип дитини: 46,ХУ.

Окуліст: двобічний птоз. Гострий бактеріальний кон'юнктивіт.

Ортопед: дисплазія кульшових суглобів, артрогрипоз проксимальних суглобів.

Генетик: мозко-око-лице-скелетний синдром. АР-тип успадкування. Ризик для сибса – 25%.

Діагноз клінічний: мозко-око-лице-скелетний синдром. Двобічний гострий гнійний кон'юнктивіт.

Дитина тривалий час вигодовувалася через назо-гастральний зонд. При обстеженні у 2010 р. фахівцями «вузького» профілю в дитини виявлено правобічний птоз, дисплазію кульшових суглобів, вальгусну деформацію обох стоп, затримку фізичного та статевого розвитку, двобічний крипторхізм, мікроцефалію, грубе відставання у розумовому розвитку. Неодноразово лікувалася стаціонарно в ОДКЛ з приводу повторних пневмоній. На даний момент дитина знаходиться під диспансерним спостереженням окуліста, ортопеда, психіатра та генетика.



**Дівчинка Л, дата народження 18.01.2010 р.,** на одинадцятий день життя переведена з центральної районної лікарні у відділення недоношених дітей ОДКЛ. З анамнезу відомо, що дитина народилася від II вагітності. I вагітність закінчилась народженням здорової дитини у 2003 році.

Дана вагітність перебігала на фоні бронхіту, носійства HbsAg, носійства патогенного стафілококу. Пренатальна УЗД проведена на 16, 20, та 34 тижні вагітності.

Дитина від II пологів, народилася в терміні 40–41 тиждень з вагою 1000, довжиною тіла – 33 см. Обвід голови 22 см, оцінка за шкалою Апгар 7–7 балів. Множинні кальцифікати плаценти, вага плаценти 350,0.

Загальний стан при народженні важкий за рахунок множинних уроджених вад розвитку. Виявлено мікроцефалію, велике тім'ячко закрите, кістки черепа щільні, контрактури кінцівок, деформації китиць, хребта, порушення дерматогліфіки. При огляді голови та обличчя – гіпотелоризм, диспластичні, низько посажені вуха, мікрогнатія.

У відділенні недоношених проведено обстеження: УЗД серця та внутрішніх органів, НСГ, рентгенографія ОГК, загальні клінічні аналізи. Виявлено вроджену ваду розвитку сечо-видільних шляхів: агенезію правої нирки, вроджену ваду розвитку серця: ВАП, ДМПП. Дитина консультована генетиком, неврологом, ЛОР-лікарем.

Діагноз заключний: Мозко-око-лице-скелетний синдром. Ускладнення основного: Гостра серцево-легенева недостатність. Супутній: ЗВУР, диспластичний варіант.

02.02.2010 року стан дитини різко погіршився за рахунок дихальної недостатності та порушення гемодинаміки. Померла 02.02.2010 року у ВІТН.

Патологоанатомічний діагноз:

Основний: МВВР: ВВР ЦНС – мікроцефалія, внутрішня гідроцефалія, УВР опорно-рухового апарату – артрогрипоз дистальних відділів нижніх та верхніх кінцівок, правобічний сколіоз грудного відділу хребта, ВВР СВШ – двобічна гіпоплазія нирок.

Ускладнення: гостра серцево-легенева недостатність. набряк легень. Дрібновогнищеві крововиливи у внутрішніх органах, м'яких мозкових оболонках. набряк речовини головного мозку. Загальне венозне повнокрів'я внутрішніх органів. Дистрофічні зміни паренхіматозних органів. Супутній: ЗВУР, диспластичний варіант.



В обох клінічних випадках за допомогою синдромологічного, імунологічного та цитогенетичного обстежень була проведена диференційна діагностика більш частих синдромів, які супроводжуються мікрофтальмією з мікроцефалією – краснуха, трисомія 13 та трисомія 18, а також більш рідкісних синдромів з цими ж ознаками – синдром Меккеля Грубера, Халлермана Штрайфа, панцитопенія Фанконі та Гольца. Синдром Коккейна тісно пов'язаний із синдромом COFS. Спільними для них є: мікроцефалія, мікрофтальмія, помутніння рогівки, блефарофімоз, великі вуха, збільшення шлуночків, вогнища демієлізації. На користь останнього свідчать камптодактилія, старече обличчя, тонке волосся, підвищена фоточутливість шкіри, великі кисті та стопи. Окрім того, мікроцефалія формується не з народження. З метаболічних

порушень на синдром Коккейна вказують гіперхолестеринемія, гіперліпідемія, гіперкоагуляція [6].

Лікування синдрому COFS включає підтримуючу симптоматичну терапію. Часто пацієнти з цим синдромом потребують тривалого зондового годування. У подальшому такі діти перебувають під диспансерним спостереженням із залученням ряду спеціалістів (педіатра, генетика, ортопеда, невролога, психіатра, окуліста) з метою своєчасної симптоматичної терапії, що спрямована на корекцію, у першу чергу, патології опорно-рухової системи та органів зору, що буде сприятиме адекватній медико-соціальній реабілітації хворих. Профілактикою народження дітей із COFS є ефективне медико-генетичне консультування сімей.

### Література

1. Jones, Kenneth Lyons. Smiths recognizable pattern of human malformation/, Kenneth Lyons Jones. – 5th ed. – San Diego: University of California, 1997.
2. S. D. J. Pena, M. N. K. Schokeir. Autosomal recessive cerebro-oculo-skeletal (COFS) syndrome. *Clinical genetics*, 1974; 5: 285–295.
3. So Hee Lee, M.D. Cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome: A case report // So Hee Lee, M.D., Seong Jin Hong, M.D., Jung Hwa Lee, M.D. [et al] *Korean Journal of Pediatrics* Vol. 51, #4, 2008. – P.435-438.
4. Sawardekar KP. Profile of major congenital malformations at Nizwa Hospital, Oman: 10-year review. *J Paediatr Child Health*. 2005; 41(7):323-30.
5. Козлова С.И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е. [и др.]. – М.:Практика, 1996. – С. 164–165.
6. Семячкина А.Н. Синдром Коккейна у детей: диагностика, лечение и профилактика// Семячкина А.Н., Новиков П.В., Новикова И.М. [и др.]//*Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2005. – №3. – С. 55–56.

### МОЗГО-ОКО-ЛИЦЕ-СКЕЛЕТНЫЙ СИНДРОМ

*И.В. Ластивка*

**Буковинский государственный медицинский  
университет МЗ Украины  
(г.Черновцы, Украина)**

**Резюме.** Мозго-око-лице-скелетный синдром относится к группе черепно-лицевых дизостозов с аутомомно-рецессивным типом наследования, который характеризуется пренатальной гипоплазией, микроцефалией, микрофтальмией, кифосколиозом, контрактурами суставов. В работе приведено обзор литературы и два клинических случая синдрома COFS у детей

**Ключевые слова:** дети, мозго-око-лице-скелетный синдром, медико-генетическое консультирование, профилактика.

### CEREBRAL-OCULO-FACIO-SKELETAL SYNDROME

*I.V. Lastivka*

**Bukovina State Medical University  
(Chernivtsi, Ukraine)**

**Summary.** Cerebral-oculo-facio-skeletal syndrome belongs to group craniofacial disostosis with autosomal-recessiv type of inheritance which is characterized by prenatal hypoplasia, microcephaly, microphthalmia, kifoskoliosis, contractures of joints. In report it is provided the review of literature and two clinical cases of syndrome COFS at children.

**Keywords:** children, cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome, genetic consultation, prevention.

*Рецензент: Професор кафедри педіатрії,  
неонатології та перинатальної медицини  
Буковинського державного медичного  
університету  
д.м.н., професор Годованець Ю.Д.*