

Статья поступила в редакцию 26.11.2019 г.

Никитина И.А., Цой Е.Г., Цигельник С.В., Мозес В.Г., Елгина С.И., Рудаева Е.В.

Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева,

Кемеровский государственный медицинский университет,

г. Кемерово, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ДЕЛЕЦИИ ХРОМОСОМЫ 22Q11.2 (СИНДРОМ ДИ ДЖОРДЖИ)

В статье представлен клинический случай орфанной генетической патологии – синдрома Ди Джорджи у ребенка в неонатальном периоде. Продемонстрирована сложность своевременной диагностики данного осложнения.

Ключевые слова: синдром Ди Джорджи; клинический случай

Nikitina I.A., Tsoi E.G., Tsigelnik S.V., Moses V.G., Elgina S.I., Rudaeva E.V.

Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

CLINICAL CASE OF CHROMOSOME 22Q11.2 DELETION SYNDROME (DI-GEORGIE SYNDROME)

A clinical case of orphan genetic pathology – Di Georgi syndrome in a child in the neonatal period is presented. The complexity of timely diagnosis of this complication is demonstrated.

Key words: Di Georgi syndrome; clinical case

Синдром Ди Джорджи (синдром Ди Георга, Ди Джорджа, СДД) впервые был описан в 1965 году американским педиатром Angelo Maria DiGeorge, который опубликовал несколько клинических случаев детей с пороками сердца, гипопаратиреозом и иммунодефицитом, обусловленных врожденным отсутствием паращитовидных желез и тимуса [1].

Сегодня под СДД понимают врожденную патологию (МКБ: D 82.1), которая является следствием делеции 22-й хромосомы (22q11.2). Эпидемиология заболевания составляет 1 : 4000 – 1 : 6000 новорожденных, ни половой, ни этнической предрасположенности к данному синдрому не выявлено. Считается что до 93 % делеций хромосомы 22q11.2 возникают de novo, а у 7 % патология наследуется от родителей по аутосомно-доминантному типу [2].

Делеция участка 22 хромосомы приводит к локальной потере генов, следствием которой является дефект миграции клеток нейрального гребня и нарушение закладки 3-4 глоточных карманов и фарингеальных дуг, из которых формируются тимус и паращитовидные железы [3].

Спектр клинических проявлений при СДД очень широк, является следствием гипоплазии или аплазии паращитовидных желез, и часто сочетается с врожденными пороками сердца, мальформацией лицевой части черепа и другими стигмами дисэмбриогенеза [4-7] (табл. 1).

В настоящее время описано более 190 симптомов заболевания, которые могут затрагивать практиче-

ски все органы и системы ребенка, что затрудняет диагностику СДД [8]. Еще одной проблемой диагностики является широкая вариация клинических проявлений СДД в разном возрасте пациента.

У новорожденных СДД чаще всего проявляется сочетанием врожденных пороков сердца и магистральных сосудов, клонико-тоническими судорогами в первые часы и дни жизни ребенка вследствие гипокальциемии (особенно трудно поддающейся коррекции), иммунодефицитом (преимущественно поражение Т-хелперов) и стигмами дисэмбриогенеза (преимущественно черепа) [9]. Поэтому сочетание у новорожденного любых врожденных пороков сердца и гипокальциемии является показанием для исключения СДД при помощи флуоресцентной гибридизации in situ (FISH), количественной мультиплексной лигазной проба-зависимой амплификации (MLPA), aCGH (сравнительной геномной гибридизации) или полногеномного микроанализа однонуклеотидных полиморфизмов [10].

В связи с тем, что публикации, касающиеся заявленной в названии данной статьи темы немногочисленны, ниже представлен клинический случай СДД у новорожденного.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик М, дата рождения 24.11.2014, поступил в отделение реанимации новорожденных Кемеровского областного перинатального центра им. Л.А. Решетовой.

Корреспонденцию адресовать:

МОЗЕС Вадим Гельевич,

ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а.

Тел: 8 (3842) 73-46-00

E-mail: vadimmoses@mail.ru

Информация для цитирования:

Никитина И.А., Цой Е.Г., Цигельник С.В., Мозес В.Г., Елгина С.И., Рудаева Е.В. Клинический случай синдрома делеции хромосомы 22Q11.2 (Синдром Ди Джорджи) //Мать и Дитя в Кузбассе. 2020. №1(80). С. 44-47.

DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10008

Таблица 1
Наиболее частые клинические проявления синдрома Ди Джорджи
Table 1
The most common clinical manifestations of Dee Georges syndrome

Пораженные орган или система	Клинические проявления
Иммунная система: нарушение производства и функционирования Т-клеток, селективный дефицит IgA, аутоиммунные заболевания	От умеренного (часто) до тяжелого комбинированного (редко) иммунодефицита, ювенильный ревматоидный артрит
Врожденные пороки сердца и магистральных сосудов	Часто - сочетание ДМЖП и прерванной дуги аорты, ДМЖП и атрезии легочной артерии, общий легочный ствол; редко – ДМПП, транспозиция магистральных сосудов
Лицевой череп, небо	Стигмы дисэмбриогенеза (удлиненное лицо, микрогнатия или ретрогнатия, широкая переносица, мелкие зубы, асимметрия лица при плаче, опущенные вниз уголки рта, глазной гипертелоризм, низко посаженные и деформированные ушные раковины, бульбообразный кончик носа), вело-фарингеальная недостаточность, волчья пасть, заячья губа
Эндокринная	Гипокальциемия, гипопаратиреоз, гипотиреоз, дефицит гормона роста
Высшая нервная деятельность	Задержка речевого и психомоторного развития, трудности в обучении, аутизм, психоз (в основном у взрослых), синдром дефицита внимания

Из анамнеза: ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне постоянной угрозы прерывания, требовавшей госпитализации в стационар в 6, 10, 22, 30 недель. В 21-ю неделю беременности был заподозрен синдром Дауна. В 30 недель беременности по УЗИ выявлен врожденный порок развития – тетрада Фалло. Роды в 40 недель через естественные родовые пути. Роды осложнились субкомпенсированным дистрессом плода, меконияльной окраской околоплодных вод. Родился доношенный мальчик с внутриутробной гипотрофией 1 степени, с оценкой по Апгар 7-8 баллов.

При осмотре новорожденного выявлены стигмы дисэмбриогенеза: широкая переносица, гипертелоризм глаз и сосков, «короткая шея», высокое готическое небо, микрофтальмия, гипоплазия нижней челюсти, клювовидный нос, поперечные ладонные борозды. При ультразвуковом обследовании новорожденного был подтвержден врожденный порок сердца: тетрада Фалло, дополнительно выявлены признаки фиброза стриарных сосудов, признаки диффузных изменений паренхимы печени и гепатомегалии. Был проведен аудиологический скрининг, который новорожденный не прошел.

С первых суток жизни у ребенка отмечалась транзиторная гипокальциемия, плохо поддающаяся коррекции, что позволило заподозрить гипо-

паратиреоз (табл. 2). На фоне постоянной инфузии кальция глюконата у ребенка сохранялась гипокальциемия, сопровождаемая эпизодами клонических судорог. На 17-е сутки жизни у ребенка выявлена гиподисфункция щитовидной железы, которая расценена как транзиторный гипотиреоз, пациенту был назначен L-тироксин в стандартной дозировке.

Учитывая наличие клиники гипопаратиреоза, гипотиреоза, которые сочетались с врожденным пороком сердца и множеством стигм дисэмбриогенеза, было высказано предположение о наличии у ребенка синдрома делеции хромосомы 22q11.2 – синдрома Ди Джорджи.

Проведено дополнительное обследование. По данным иммунограммы в клеточном иммунитете выявлено снижение Т-лимфоцитов (табл. 3), отсутствие циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). В гуморальном иммунитете определялось снижение С3, С4 компонента комплемента, снижение IgA. При оценке сердечной функции проявления сердечной недостаточности не нарастали, несмотря на снижение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) до 304 пг/мл, тропонин сохранялся в пределах нормы – 0,207 нг/мл.

Уровень паратгормона выявлен на нижней границе возрастной нормы. При ультразвуковом исследовании

Сведения об авторах:

НИКИТИНА Ирина Анатольевна, врач, отделение патологии новорожденных, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

E-mail: nikitina.irina1985@mail.ru

ЦОЙ Елена Глебовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: egtsoy@yandex.ru

ЦИГЕЛЬНИК Светлана Владимировна, зав. отделением патологии новорожденных, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: zlna29@mail.ru

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadiamoses@mail.ru

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaevae@mail.ru

Таблица 2
Динамика показателей биохимического анализа крови
Table 2
Dynamics of biochemical analysis of blood

	Са общий, ммоль/л	К, ммоль/л	Na, ммоль/л	Са++, ммоль/л	ТТГ, мкМЕ/мл	Т4, пмоль/л	Паратгормон, пг/мл
Норма	2,0-2,74	3,5-5,5	135-145	0,8-1,3	0,23-3,4	10-23,2	15-68,3
2 сутки	1,62						
3 сутки	1,94						
4 сутки	1,24						
6 сутки	1,66						
14 сутки		3,9	135,5	0,6			
15 сутки	1,37	3,9	128	0,6			
16 сутки	1,42				9,36	13,4	
18.сутки	1,89			0,87			
23 сутки		4,18	132,3	0,86			
28 сутки		3,86	130,6	1,02			17,1 пг/мл
35 сутки					3,36	20,4	
36 сутки		5,5	132,3	0,78			

Таблица 3
Показатели гуморального (22 день жизни) и клеточного (24 день жизни) иммунитета
Table 3
Indicators of humoral (22 day of life) and cellular (24 day of life) immunity

Показатель	Норма	Значение
С3 компонент комплемента	0,82-1,93	0,68
С4 компонент комплемента	0,15-0,57	0,058
IgA	0,63-4,84	0,33
IgG	5,4-18,2	5,6
IgM	0,22-2,93	0,42
Т-лимфоциты (%)	41-78	34
Т-лимфоциты (тыс.)	0,9-2,8	1,02
Количество лейкоцитов (г/л)	3,8-5,8	8,9
Фагоцитарная активность лейкоцитов	0,1-0,3	0,28
Циркулирующие иммунные комплексы	0,012-0,025	0

довании размеры щитовидной железы были в пределах референтных значений, тогда как параситовидные железы не визуализировались, выявлены эхопризнаки гипоплазии тимуса.

На 18-е сутки жизни проведено цитогенетическое исследование, подтвержден синдром микроделеции 22-й хромосомы — синдром Ди Джорджи.

На 21-й день жизни проведен неонатальный кардиологический консилиум, на котором было рекомендовано наблюдение ребенка в Кемеровском кардиологическом центре и определены оптималь-

ные сроки кардиохирургической коррекции — на 4-6 месяце жизни.

Ребёнок дополнительно был проконсультирован при помощи дистанционных технологий в ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева», подтвержден ранее выставленный диагноз: первичное иммунодефицитное состояние, синдром Ди Джорджи. Рекомендована пожизненная заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином в дозировке 0,5 г/кг 1 раз в месяц и решение вопроса хирургической коррекции врожденного порока сердца.

Information about authors

NIKITINA Irina Anatolyevna, doctor, department of newborn pathology, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia.

E-mail: nikitina.irina1985@mail.ru

CHOI Elena Glebovna, candidate of medical sciences, docent, department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: egtsoy@yandex.ru

TSIGELNIK Svetlana Vladimirovna, head of the department of pathology of the newborn, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia. E-mail: zlna29@mail.ru

MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, professor, department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

RUDAEVA Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaevae@mail.ru

В возрасте 1 месяц и 21 день ребенок выписан из отделения домой под наблюдение районного педиатра и кардиолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай синдрома делеции хромосомы 22q11.2 (синдром Ди Джорджи) интересен как с научной, так и практической точки зрения. Представленный клинический случай демонстрирует сложность диагностики этого заболевания, так как в его клинической картине преобладают неспецифические симптомы (судорожный синдром, клиника врожденных пороков сердца), которые сочетаются с умеренными или незначительными иммунологическими нарушениями.

Анализируя представленный клинический случай, следует согласиться с рекомендациями S Vajaj (2019) — всегда исключать синдром делеции хромосомы 22q11.2 (синдром Ди Джорджи) при выявлении у детей в неонатальном периоде жизни врожденных пороков сердца, гипокальциемии новорожденных (с гипопаратиреозом) и стигм дисэмбриогенеза (особенно дефектов неба).

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES:

1. Dyakova SE, Misernitsky YuL, Shvets OV, Lev NS, Kostyuchenko MV, Zimin SB. Di George syndrome in the practice of a pediatric pulmonologist. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016; 61(5): 57-63. Russian (Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., Швецов О.В., Лев Н.С., Костюченко М.В., Зимин С.Б. Синдром Ди Джорджи в практике детского пульмонолога //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. Т. 61, № 5. С. 57-63.)
2. Driscoll DA, Spinner NB, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Goldberg RB, et al. Deletions and microdeletions of 22q11.2 in velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet*. 1992; 44: 261-268.
3. Rozas MF, Benavides F, León L, Repetto GM. Association between phenotype and deletion size in 22q11.2 microdeletion syndrome: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14(1): 195. doi: 10.1186/s13023-019-1170-x
4. Bajaj S, Thombare TS, Tullu MS, Agrawal M. "FISHed" out the diagnosis: A case of DiGeorge syndrome. *J Postgrad Med*. 2016; 62(2): 118-123. doi: 10.4103/0022-3859.167730
5. Shibegut NM, Zakharov IS, Moses VG. Clinical and biochemical manifestations of undifferentiated forms of connective tissue dysplasia in pregnant women with varicose veins of the small pelvis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010; 6(1): 056-060. Russian (Шибельгут Н.М., Захаров И.С., Мозес В.Г. Клинико-биохимические проявления недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у беременных с варикозной болезнью вен малого таза //Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6, № 1. С. 056-060.)
6. Moses VG. The role of systemic lesion of connective tissue in the genesis of varicose veins of the small pelvis in adolescents. *Kazan medical journal*. 2006; 87(2): 102-104. Russian (Мозес В.Г. Роль системного поражения соединительной ткани в генезе варикозного расширения вен малого таза у подростков //Казанский медицинский журнал. 2006. Т. 87, № 2. С. 102-104.)
7. Moses VG, Moses KB. Clinical manifestations of a systemic lesion of connective tissue in women of early reproductive age with varicose veins of the small pelvis. *Bulletin of Siberian medicine*. 2006; 5(1): 87-90. Russian (Мозес В.Г., Мозес К.Б. Клинические проявления системного поражения соединительной ткани у женщин раннего репродуктивного возраста с варикозным расширением вен малого таза //Бюллетень сибирской медицины. 2006. Т. 5, № 1. С. 87-90.)
8. Maggadottir SM, Sullivan KE. The diverse clinical features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; 1: 589-594.
9. Souto Filho JTD, Ribeiro HAA, Fassbender IPB, Ribeiro JMM, Ferreira Júnior W, Figueiredo LC. Bernard-Soulier syndrome associated with 22q11.2 deletion and clinical features of DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2019; 30(8): 423-425. doi: 10.1097/MBC.0000000000000849
10. Nepesov S, Aygün FD, Küçüksezer U, Taşdemir E, Çokuğraş H, Camcioğlu Y. Clinical and immunophenotypic characteristics of patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a single institution's experience. *Turk Pediatri Ars*. 2019; 54(1): 28-34. doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2019.95815

* * *