

УДК 616.8-036.12-053.3

**З.Р. Кочерга¹, Б.М. Павликівська¹,
Л.С. Гаркот², Ю.І. Дмитрук¹, О.С. Павликівська¹**

Синдром Рубінштейна—Тейбі в неонатальній практиці (випадок із практики)

¹Івано-Франківський національний медичний університет, Україна
²КНП «Міський клінічний перинатальний центр», м. Івано-Франківськ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 1(89): 31-34; doi 10.15574/PP.2022.89.31

For citation: Kocherha ZR, Pavlykivska BM, Harkot LS, Dmytruk Yul, Pavlykivska OS. (2022). tein-Taybi syndrome in neonatal practice (case report). Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(89): 31-34. doi 10.15574/PP.2022.89.31

Наведено дані щодо рідкісного генетичного захворювання синдрому Рубінштейна—Тейбі. Захворювання зустрічається з частотою 1:25000–1:30000. Спосіб життя батьків ніяк не впливає на появу дитини з синдромом Рубінштейна—Тейбі. Ризик народження в сім'ї другої дитини з такою ж патологією становить 0,1%. Синдром характеризується наявністю деформованих пальців, характерного обличчя і розумової відсталості. Клінічні ознаки захворювання обумовлені мутацією в гені, що кодує специфічний білок GREB. Цей ген локалізований у 16 хромосомі. Наведено основні фенотипові відхилення та проаналізовано літературні дані щодо соматичної та неврологічної патології. Для синдрому характерне поєднання затримки фізичного та психомоторного розвитку, прогресуюча інтелектуальна недостатність, характерний черепно-лицевий дизморфізм, аномалії пальців (розширення, вкорочення і сплюснення дистальних фаланг перших пальців кистей і стоп, деколи дистальних фаланг інших пальців, полідактилія і часткова синдактилія кистей і стоп), аномалії серцево-судинної, дихальної та сечостатевої систем.

Описано **клінічний випадок** синдрому Рубінштейна—Тейбі в дитини неонатального віку. Батьки хлопчика, молоді особи, та сестра новонародженого, віком 3 роки, здорові. Фенотипових проявів скелетних дисплазій у них не виявлено. Спадковий анамнез у родичів не обтяжений. Наведено дані щодо виявлених у новонародженої дитини лицевих дизморфій: низьке чоло, сповільнений ріст волосся, дугоподібні брови, місяцеподібне обличчя, гіпертелоризм, опущені зовнішні кути очних щілин, «дзьобоподібний» ніс, гіпоплазія крил носа, помірно виражена ретрогнатія, вузьке високе піднебіння, диспластичні, маленькі, низькорозташовані вушні раковини. Спостерігалися широкі термінальні фаланги I пальців китиць та стоп, вальгусна деформація перших пальців китиць. У дитини діагностовано відкриту аортальну протоку та вроджену атрезію хоан справа.

Отже, тяжка інвалідизуюча патологія в дитини, народженої від практично здорових батьків, свідчить про спорадичну мутацію *de novo*. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: синдром Рубінштейна—Тейбі, черепно-лицеві аномалії, аномалії пальців, новонароджені діти.

Rubinstein—Taybi syndrome in neonatal practice (case report)

Z.R. Kocherha¹, B.M. Pavlykivska¹, L.S. Harkot², Yu.I. Dmytruk², O.S. Pavlykivska¹

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

²CNPE «City Clinical Perinatal Center», Ivano-Frankivsk, Ukraine

The article presents data on a rare genetic disease — Rubinstein—Taybi syndrome. The disease incidence is 1:25000–1: 30000. Parents' lifestyle has no influence on the birth of a child with Rubinstein—Taybi syndrome. The risk of having a second child with the same pathology is 0.1%. The syndrome is characterized by the presence of deformed digits, distinctive facial features and mental retardation. Clinical signs of the disease occur as a result of mutation in the gene encoding a specific GreB protein. This gene is localized on the chromosome 16. The article reports on the main phenotypic deviations and analyzes the literature data on somatic and neurological pathologies. The syndrome is characterized by a combination of delayed physical and psychomotor development, progressive intellectual disability, characteristic craniofacial dysmorphism, deformity of digits (namely broad, short and wide distal phalanges of the thumbs and big toes, sometimes distal phalanges of other fingers and toes), abnormalities of the cardiovascular, respiratory and urogenital systems.

Clinical case. The article presents primary data on the diagnosis of Rubinstein—Taybi syndrome in a child of neonatal age. The boy's parents, young people, and the newborn's sister, aged 3, are healthy. No phenotypic manifestations of skeletal dysplasia were detected. The relatives' hereditary history is negative. We have observed the following facial dysmorphia: low forehead, low hair growth line, high-arched eyebrows, moon-shaped face, hypertelorism, downward slanted eyes, «beaked» nose, hypoplastic nasal wings, moderate retrognathia, high narrow palate, dysplastic, small, low-lying auricles. Broad terminal phalanges of thumbs and big toes, as well as valgus deformity of the thumbs were observed. The child was diagnosed with an open aortic duct and congenital choanal atresia on the right.

Thus, a severe disabling pathology in a child born to apparently healthy parents indicates a sporadic *de novo* mutation.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Key words: Rubinstein—Taybi syndrome, craniofacial abnormalities, digit abnormalities, newborns.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Вступ

Синдром Рубінштейна—Тейбі — генетично гетерогенне спадкове захворювання, що характеризується ураженням центральної нервової системи, деформаціями кісток скелета і низкою інших вад розвитку. Симптомами цього стану є прогресуюча розумова відсталість, низький ріст, розширення фаланг пальців, полідактилія на ногах, різноманітні порушення з боку внутрішніх органів. Діагностику синдрому Рубінштейна—Тейбі проводять на підставі даних справжнього статусу пацієнта, молекулярно-генетичних аналізів та інших досліджень. Специфічного лікування цієї патології не існує, застосовують симптоматичну терапію залежно від типу вад і порушень.

Синдром Рубінштейна—Тейбі, або синдром великих пальців, характерного обличчя і розумової відсталості, належить до патології, яку можна запідозрити в неонатальному віці. Уперше синдром описаний J. Rubinstein і Н. Таубі в 1963 р. у 7 дітей із затримкою психічного розвитку [5,7]. Захворювання зустрічається з частотою 1:25000–1:30000. За даними літератури, спосіб життя батьків ніяк не впливає на появу дитини із синдромом Рубінштейна—Тейбі. Ризик народження другої дитини з такою ж патологією становить 0,1% [6].

За літературними даними, тип успадкування — аутосомно-домінантний, хоча більшість випадків виникають спорадично внаслідок мутації *de novo* (генетична трансформація, що відбулася в межах однієї сім'ї або клітинної лінії вперше) [1]. Клінічні ознаки захворювання обумовлені мутацією в гені, що кодує специфічний білок — коактиватор генної експресії (GREB). Цей ген локалізований у 16 хромосомі, у локусі 16p13.3. До реалізації клінічних ознак Рубінштейна—Тейбі можуть призводити точкові мутації в цьому гені. Синдром Рубінштейна—Тейбі — це рідкісне генетичне захворювання, при якому уражується багато органів і систем. Для синдрому Рубінштейна—Тейбі характерне поєднання затримки фізичного та психомоторного розвитку, прогресуюча інтелектуальна недостатність, черепно-лицевий дизморфізм, широкі термінальні фаланги пальців китиць і стоп, аномалії серцево-судинної, дихальної та сечостатевої систем [4,8].

Черепно-лицеві аномалії такі: «дзьобоподібний» ніс, мікроцефалія, широке перенісся та гіпоплазовані крила носа, диспластичні вушні раковини, збільшене велике тім'ячко, яке пізно закривається, виступаюче чоло з низьким

ростом волосся, високі дугоподібні брови, опущені донизу зовнішні кути очей, маленький рот із тонкою верхньою губою, мікрогенія та помірна ретрогнатія, аркоподібне піднебіння [2,3].

Аномалії пальців полягають у розширенні, вкороченні й сплюсненні дистальних фаланг перших пальців кистей і стоп, деколи дистальних фаланг інших пальців, полідактилії і в частковій синдактилії кистей і стоп. Зустрічаються скелетні деформації: лордоз, кіфоз, сколіоз, аномалії грудини і ребер, сплюснення крил тазових кісток. У 50% випадків зустрічається гірсутизм, яскравий невус на чолі, потилиці і бокових верхніх шиї, множинні гемангіоми. До вад розвитку внутрішніх органів належать незарощення артеріальної протоки і дефекти перегородок серця, одностороння аплазія нирок, подвоєння нирок, гідронефроз, дивертикул сечового міхура, крипторхізм, порушення лобуляції легень, мегаколон, діафрагмальна кила, агенезія мозолистого тіла [4,9].

Враховуючи обмежений перелік описаних випадків діагностики цього синдрому в ранньому неонатальному періоді, наводимо власне спостереження.

Клінічний випадок

Досліджено сім'ю — батьків, старшу дитину (дівчинку) та новонародженого хлопчика, а також вивчено відповідну медичну документацію — індивідуальну карту вагітної, історію пологів, історію розвитку новонародженого. Програма обстеження хворої дитини передбачала використання: генеалогічного аналізу, загальноклінічного та фенотипово-морфологічного обстеження, ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, ехокардіоскопії, нейросонографії, консультації невролога, оториноларинголога та генетика.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Першочергово проведено клініко-генеалогічний аналіз сім'ї хворої дитини. Пробанд — хворий хлопчик із вищеописаним синдромом. Батьки (вік матері — 27 років, батька — 29 років) та сестра новонародженого (вік — 3 роки) здорові. Фенотипових проявів скелетних дисплазій у них та інших членів родини не виявлено. Спадковий анамнез у них не обтяжений. Хлопчик народився від другої вагітності, що перебігала без ускладнень. За результатами ультразвукового дослідження плода під час вагітності патології



Рис. 1. Широка термінальна фаланга I пальця китиці



Рис. 2. Широка термінальна фаланга I пальця стопи



Рис. 3. Множинні гемангіоми, виражений гірсутизм на спині

не виявлено. Пологи вчасні в терміні 40 тижнів гестації, оцінка за шкалою Апгар — 8/9 балів. Антропометричні показники новонародженого хлопчика: маса тіла — 4100 г, довжина тіла — 56 см, окружність голови — 34 см, окружність грудної клітки — 35 см.

Під час огляду дитини виявлено підвищений рівень стигматизації — мікроцефалію, лицеві дизморфії: низьке чоло, сповільнений ріст волосся, дугоподібні брови, місяцеподібне обличчя, гіпертелоризм, опущені зовнішні кути очних щілин, «дзьобоподібний» ніс, гіпоплазію крил носа, помірно виражену ретрогнатію, вузьке високе піднебіння, диспластичні, маленькі, низькорозташовані вушні раковини. Широки термінальні фаланги I пальців китиць та стоп, вальгусна деформація перших пальців китиць (рис. 1 і 2).

За даними дослідження неврологічного статусу виявлено, що тонус м'язів у кінцівках дифузно знижений, сухожильні рефлексі симетричні, рефлексі новонародженого сповільнені. На чолі, потилиці, задній поверхні шиї та спині — множинні гемангіоми, виражений гірсутизм (рис. 3).

Результати додаткових методів обстеження показали: за даними ехокардіоскопії виявлено відкриту аортальну протоку, під час

огляду оториноларинголога діагностовано вроджену атрезію хоан справа. Ранній неонатальний період ускладнений пневмонією новонародженої дитини та жовтяницею (загальний білірубін — 335 мкіль/л за рахунок непрямого білірубину). Дитина отримувала терапію, а на 7-му добу життя була переведена до відділення патології новонароджених обласної дитячої клінічної лікарні м. Івано-Франківська. У відділенні патології новонароджених дитина продовжувала отримувати лікування пневмонії новонароджених і в задовільному стані була виписана додому на 17-ту добу життя.

Висновки

Наведена тяжка інвалідизуюча патологія в дитини, народженої від практично здорових батьків, свідчить про спорадичну мутацію *de novo*. Для уточнення діагнозу рекомендовано спостереження психіатра, невролога, генетика, нефролога, кардіолога, а також симптоматична терапія за показаннями. Батькам дитини надано рекомендації про проведення медико-генетичного консультування і молекулярно-генетичного дослідження для виявлення дефектного гена в разі подальшого планування вагітності.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Bartsch O, Kress W, Kempf O. (2010). Inheritance and variable expression in Rubinstein—Taybi syndrome. *Am J Med Genet.* 152A: 2254–2261.
2. Chernenkov YuV, Eiberman AS, Belova Hlu, Maltseva LA. (2016). Syndrom Rubynshteyna—Teiby u rebenka chetyrekh let: opysanye klynicheskogo sluchaia. *Saratovskiy nauchno-meditsynskiy zhurnal.* 12 (4): 578–581. [Черненко ЮВ, Эйберман АС, Белова ГЮ, Мальцева ЛА. (2016). Синдром Рубинштейна—Тейби у ребенка четырех лет: описание клинического случая. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 12 (4): 578–581].
3. Korzus E. (2017). Rubinstein—Taybi Syndrome and Epigenetic Alterations. *Adv Exp Med Biol.* 978: 39–62. doi: 10.1007/978-3-319-53889-1.
4. Kosaki R. (2017). Rubinstein—Taybi syndrome. *Nihon Rinsho.* 75 (3): 498–503.
5. Kozlova SY, Demykova NS. (2007). Nasledstvennyye sindromy u medyko-henetycheskoye konsulytyrovanye. Atlas-spravochnik. 3-e yzd. *Tovaryshchestvo nauchnykh yzdaniy KMK:* 448. [Козлова СИ, Демикова НС. (2007). Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник. 3-е изд. *Товарищество научных изданий КМК:* 448]. ISBN 978-5-87317-387-7.
6. Milani D, Manzoni F, Pezzani L. (2015). Rubinstein – Taybi syndrome: clinical features, genetic basis, diagnosis, and management. *Italian Journal of Pediatrics.* 41 (4): 234–239.
7. Naye Choi, Hwa Young Kim, Byung Chan Lim, Jong—Hee Chae, Soo Yeon Kim, Jung Min Ko. (2021). Genetic and clinical heterogeneity in Korean patients with Rubinstein – Taybi syndrome. *Mol Genet Genomic Med.* 9 (10): 1791. doi: 10.1002/mgg3.
8. Shevchenko OA. (2014). Syndrom Rubinshteyna—Teiby v pediatrichnii nevrolohii. *Pernatolohiia i pediatriia.* 1 (57): 59–67. [Шевченко ОА. (2014). Синдром Рубинштейна—Тейби в педіатричній неврології. *Перинатологія і педіатрія.* 1 (57): 59–67].
9. Spens S, Gervasini C, Milani D. (2015). Ultra-Rare Syndromes: The Example of Rubinstein—Taybi Syndrome. *J Pediatr Genet.* 4 (3): 177–186. doi: 10.1055/s-0035-1564571.
10. Van Gils J, Magdinier F, Fergelot P, Lacombe D. (2021). Rubinstein—Taybi Syndrome: A Model of Epigenetic Disorder. *Genes (Basel).* 12 (7): 968. doi: 10.3390/genes12070968.

Відомості про авторів:

Кочерга Зоряна Ростиславівна — д.мед.н., проф., зав. каф. пропедевтики педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0003-0964-8463>.

Павликівська Богдана Михайлівна — к.мед.н., доц., доц. каф. пропедевтики педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0003-2489-1824>.

Гаркот Любов Степанівна — зав. відділення інтенсивної терапії новонароджених КНП «Міський клінічний перинатальний центр». Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. В. Чорновола, 51. <https://orcid.org/0000-0002-7211-9567>.

Дмитрук Юлія Ігорівна — асистент каф. пропедевтики педіатрії Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-00002-5328-5316>.

Павликівська Олеся Станіславівна — студентка V курсу Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0002-2536-4404>.

Стаття надійшла до редакції 02.12.2021 р.; прийнята до друку 13.03.2022 р.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) — міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID — це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID iD».

В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password»

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою. Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою.

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summary», «Weekly summary», «Quarterly summary», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID — це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.