

КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2021.— № 3.— С. 22—25.

Синдром Лоуренса—Муна—Барде—Бідля



О. О. Фіщук¹, К. С. Біляєва¹, Н. І. Гуріна²,
М. В. Овчарук¹, В. В. Фіщук¹

¹ Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

² КНП «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр Вінницької обласної ради»

Синдром Лоуренса—Муна—Барде—Бідля – рідкісне аутосомно-рецесивне генетичне захворювання, яке може спричинити низку поліорганичних патологічних виявів, зокрема погіршення функцій головного мозку, очей, нирок і кінцівок. До основних ознак синдрому належать дистрофія сітківки, полідактилія, ожиріння, гіпогонадізм, вроджені аномалії нирок і розумова відсталість. Синдром Лоуренса—Муна—Барде—Бідля може також виявлятися іншими вторинними аномаліями, наприклад, порушенням мови, затримкою мовного розвитку, атаксією, нецукровим діабетом, аномаліями розвитку зубів. Характерні ураження зорового апарату – пігментний ретиніт, низька гострота зору та втрата зору, яка часто виникає через порушення фоторецепторів у тканині сітківки з ураженням жовтої плями, що спочатку призводить до нічної сліпоти, а потім у більшості випадків – до повної сліпоти. У пацієнтів з архетипним виявом синдрому Лоуренса—Муна—Барде—Бідля ожиріння тулуба є помітно виразним, навіть якщо маса тіла при народженні нормальна. Крім того, у цій групі пацієнтів поширений цукровий діабет 2 типу. Відмітною ознакою синдрому є постаксіальна полідактилія. Гіпогонадізм, який є частим виявом захворювання, найчастіше діагностують у ранньому віці у чоловіків у вигляді мікропенісу та гіпоплазії яєчок.

Наведено клінічний випадок синдрому Лоуренса—Муна—Барде—Бідля у хлопчика віком 13 років, який звернувся до ендокринолога зі скаргами на надмірну прибавку маси тіла, зниження пам'яті, погіршення зору, труднощі з навчанням у школі, затримку статевого розвитку. Додаткові обстеження дали змогу встановити наявність синдрому Лоуренса—Муна—Барде—Бідля.

Ключові слова: синдром Лоуренса—Муна—Барде—Бідля, ожиріння, пігментний ретиніт, гіпогонадізм, розумова відсталість.

Синдром Лоуренса—Муна—Барде—Бідля – рідкісний аутосомно-рецесивний розлад, який характеризується клінічною та генетичною гетерогенністю. Синдром вперше описаний Лоуренсом та Муном у 1866 р. Барде і Бідлем описано схожі клінічні випадки в 1920 та 1922 рр. Синдром Лоуренса—Муна—Барде—Бідля є прикладом генетично детермінованого захворювання, при якому ожиріння поєднується з пігментним ретинітом, гіпогеніталізмом, полідактилією та відставанням у розумовому розвитку. Цей синдром може бути результатом мутацій щонайменше 14 різних генів

(часто їх називають генами BBS). Зазвичай синдром передається аутосомно-рецесивно, але дослідження виявили, що тип успадкування може бути «триалельним»: клінічно синдром виявляється за наявності двох мутацій в одному гені BBS та мутації в іншому гені BBS. Основною загальною функцією білків BBS є регуляція внутрішньоклітинного транспорту декількох мембранних рецепторів, зокрема лептину, внаслідок цього однією з клінічних ознак синдрому є ожиріння.

Незважаючи на варіабельність синдрому, рекомендовано називати його «синдром Лоуренса—

Стаття надійшла до редакції 15 вересня 2021 р.

Фіщук Оксана Олексіївна, к. мед. н., доц. кафедри ендокринології
21010, м. Вінниця, вул. Мічуріна, 32
E-mail: ofishchuk60@gmail.com

Муна–Бідля». Цей термін вживають у літературі та використовують для медико-генетичного консультування.

Очні симптоми можуть варіювати від норми до анофтальму. Хоча пігментний ретиніт є типовою аномалією у синдромі, також трапляються зміни сітківки і ретиніт без пігментації. При ураженні очей часто спостерігали катаракту, міопію та зовнішню офтальмоплегію. Пігментний ретиніт – типова очна аномалія синдрому Лоуренса–Муна–Бідля. Вона гістологічно характеризується зменшенням кількості колбочок, паличок і гангліїв клітин та зовнішнього шару ядра. У шарі клітин ганглію пігмент акумулюється навколо ретинальних судин.

Ожиріння у віці після 8 років рідко спостерігається у дітей з юнацьким доброякісним ожирінням. Якщо виражене ожиріння спостерігається до 8 років, то можливі серйозніші порушення. Видимі порушення чи полідактилія можуть бути підставою для ранішого діагностування синдрому Лоуренса–Муна–Бідля. Ожиріння більш виражене на тулубі, животі, стегнах, у ділянці таза, інколи – на обличчі. З ростом дитини ожиріння стає дедалі помітнішим і наростає після пубертату. На відміну від доброякісного ожиріння періоду статевого дозрівання поєднується з дефіцитом росту. Припускають, що недостатній розвиток гіпоталамуса у таких дітей призводить до вторинного ураження гіпофіза, що спричиняє гіпогонадізм. Доведено, що при синдромі Лоуренса–Муна–Бідля мають місце генітальна дистрофія і гіпопітуїтаризм.

У чоловіків відзначено варіабельність розвитку вторинних статевих ознак. У деяких пацієнтів спостерігали нормальні яєчка з нормальним сперматогенезом, в інших – сперматогенез був недостатнім, навіть при нормальному ембріональному епітелії. У 19-річного чоловіка з синдромом Лоуренса–Муна–Бідля було діагностовано вроджену ембріональну аплазію. Гіпофізарна функція була нормальною, про що свідчила наявність зрілих клітин Лейдига і Сертолі та нормальне виділення із сечею фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ) і 17-кетостероїдів (17-КС). Докази того, що гіпопітуїтаризм є причиною гіпогонадізму при синдромі Лоуренса–Муна–Бідля недостатні. Припускають, що ембріональна аплазія є первинним, а не вторинним дефектом при гіпофізарній недостатності. Часте виникнення неопущених і атрофічних яєчок вважають гормональною неспроможністю, а не наслідком гіпофізарних та гіпоталамічних дефектів. Статевий член часто малого розміру. Може спостерігатися гіпоспадія чи вади простатичної частини уретри у поєднанні з хворобами нирок. Такі вади сечовивідного тракту свідчать на користь гіпогеніталізму, який поєднується з такими аномаліями, як вади ануса, серця, матки та піхви.

Полідактилія є важливою ознакою, оскільки це видима вада при народженні на відміну від інших

симптомів захворювання, які можна помітити лише через роки після народження. Полідактилія та інші ознаки демонструють, що ознаки плейотропного гена виявляються у різний час і в різних ділянках незалежно один від одного. Чинник, який спричиняє такі гетерогенні аномалії, як полідактилія, ожиріння та пігментний ретиніт, невідомий. Хоча вроджена вада пальців кисті чи ступні є єдиним скелетним симптомом пентади, інші частини скелета також можуть уражатися. До деформацій черепа належить акроцефалія.

Трапляються такі серцеві аномалії: дефекти міжпередсердної та міжшлуночкової перегородки, незарощення артеріальної протоки, легеневиї стеноз, гіпоплазія аорти, транспозиція магістральних судин, одинарний шлуночок, декстрапозиція серця.

Вроджені вади сечовивідної системи є частиною синдрому. Вада статевого члена – аномалія уретри призводить до ниркових порушень. Описано стеноз уретри та гідронефроз. У більшості випадків мають місце такі термінальні захворювання, як уремія і хронічний нефрит.

Вроджені вади шлунково-кишкового тракту рідко згадуються, хоча у деяких випадках може виникнути атрезія ануса, інколи – у поєднанні з полідактилією.

Синдром Лоуренса–Муна–Бідля зазвичай спричинений гомозиготністю одного автосомно-рецесивного гена з плейотропними виявами. Комплекс пентади і споріднених симптомів генетично детермінований автосомно-рецесивними генами та має важливе значення для генетичного консультування і прогнозу.

Клінічний випадок

Хлопчик віком 13 років звернувся зі скаргами на надмірну прибавку маси тіла (+ 6 кг/рік), зниження пам'яті, труднощі з навчанням у школі, погіршення зору, втому, періодичні головні болі, затримку статевого розвитку.

Анамнез життя. Надлишкову прибавку маси тіла батьки відзначають з 4-річного віку при невідвищеному апетиті та незмінній фізичній активості. Маса тіла при народженні – 3400 г, зріст – 51 см. Перебував на штучному вигодовуванні (гіпогалактія у матері). У 2-річному віці діагностовано вроджену ваду розвитку сечовидільної системи (гідронефроз нирки), з народження – полідактилія на ступні (прооперований). Батьки мають ожиріння, до ендокринолога не зверталися. Труднощі з навчанням у дитини з 6-річного віку.

Дані огляду і фізикального дослідження. Загальний стан дитини задовільний. Свідомість ясна. Зріст – 142,0 см (-1 SDS), маса тіла – 61,1 кг, індекс маси тіла – 30,3 кг/м² (> 97-го перцентилу).

Будова тіла нормостенічна. Стигм дизембріогенезу не виявлено. Шкіра чиста, блідо-рожева, нор-

мальної вологості. Кістково-м'язова система без змін. Щитоподібна залоза незбільшена, рухома, безболісна, вузлові утворення не пальпуються. Частота дихання — 18/хв, над легеньми — аускультативно везикулярне дихання. Тони серця ритмічні, гучні. Частота серцевих скорочень — 76/хв, артеріальний тиск — 100/60 мм рт. ст. Живіт м'який, без болі. Паренхіматозні органи незбільшені. Симптом Пастернацького негативний з обох боків.

Центральне ожиріння, розтяжки на шкірі відсутні. Двобічна справжня гінекомастія, відсутність ознак статевої зрілості: F1 P1 Ax1 G1 (1-ша стадія за Таннером).

Дані лабораторного та інструментального досліджень

Оральний тест толерантності до глюкози: глюкоза натще — 4,3 ммоль/л (норма — 3,3–5,5), через 2 год після прийому глюкози — 6,0 ммоль/л.

Кортизол у крові — 8,0 мкг/дл (норма — 6,7–22,6), інсулін — 4,1 мкОД/мл (норма — 1,9–23,0), холестерин — 5,3 ммоль/л (норма — < 5,2), тригліцериди — 1,7 ммоль/л (норма — < 1,7), тиреотропний гормон — 4,0 мМО/мл (норма — 1,36–8,8), вільний Т4 — 1,64 нг/дл (норма — 1,1–2,0), загальний тестостерон — 0,08 нмоль/л (норма — 0,1–

2,3), лютеїнізуючий гормон (ЛГ) — 0,1 мОД/л (норма — 0,1–1,4), ФСГ — 0,3 мОД/л (норма — 0,4–3,8). Відзначено зниження рівня тестостерону, ЛГ і ФСГ. Інші показники — без змін.

Магнітно-резонансна томографія головного мозку: об'ємно-вогнищевої патології не виявлено.

Ультразвукове дослідження щитоподібної залози: в межах норми.

Оглянутий окулістом: пігментний ретиніт.

Оглянутий психіатром: легка розумова відсталість.

З огляду на наявність у хлопчика ожиріння, пігментного ретиніту, гіпогонадізму, розумової відсталості та вродженої вади сечостатевої системи встановлено клінічний діагноз: синдром Лоуренса–Муна–Бідля. Ожиріння (індекс маси тіла 30,3 > 97-го перцентилу) генетично зумовлене. Пігментний ретиніт. Вроджена вада сечостатевої системи: гідронефроз правої нирки. Гіпогонадотропний гіпогонадізм. Двобічна справжня гінекомастія. Легка розумова відсталість.

Призначено симптоматичне лікування: субкалорійна дієта, хоріогонічний гонадотропін у дозі 1500 МО двічі на тиждень, курс лікування — 10 ін'єкцій, 2 курси на рік.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О. О. Фіщук, Н. І. Гуріна; збір матеріалу, редагування тексту — К. С. Біляєва, О. О. Фіщук; обробка матеріалу, написання тексту — О. О. Фіщук, М. В. Овчарук.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воловодз Н. Н., Ерєміна І. А., Семичева Т. Рання діагностика синдрому Барде-Бідля, асоційованного с ожирением // Ожирение и метаболизм. — 2008. — № 1 С. 39–42.
2. Beales P., Elcioglu N., Wool A., Parker D., Flinter F. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey // J. Med. Genet. — 1999. — № 36 (6). — P. 437–46.
3. Feuillan P. P., Ng D., Han J. C. et al. Patients with Bardet-Biedl syndrome have hyperleptinemia suggestive of leptin resistance // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — № 96. — P. 528–35. doi: 10.1210/jc.2010–2290.
4. M'hamdi O., Ouertani I., Chaabouni-Bouhamed H. Update on the genetics of Bardet-Biedl syndrome // Mol. Syndromol. — 2014. — 5. — P. 51–6. doi: 10.1159/000357054.
5. Pitton R. J., Fornari C.L. Laurence-moon-biedl-bardet syndrome: An overview // Taiwan. J. Ophthalmol. — 2021. — № 11 (1). — P.108–109.
6. Suspitsin E. N., Imyanitov E. N. Bardet-Biedl Syndrome // Mol Syndromol. — 2016. — 7 (2) — P. 62–71. doi: 10.1159/000445491
7. Xu L., Jiang H., Chen H., Gu Z. Genetic architecture of growth traits revealed by global epistatic interactions // Genome Biol. Evol. — 2011. — № 3. — P. 909. doi: 10.1093/gbe/evr065.
8. Zaghoul N. A., Liu Y., Gerdes J. M. et al. Functional analyses of variants reveal a significant role for dominant negative and common alleles in oligogenic Bardet-Biedl syndrome // Proc. Natl. Acad. Sci USA. — 2010. — № 107. № 10. — P. 602–7. doi: 10.1073/pnas.1000219107.

Синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля

О. А. Фишук¹, Е. С. Биляева¹, Н. И. Гурина², М. В. Овчарук¹, В. В. Фишук¹

¹ Винницкий национальный медицинский университет имени М. И. Пирогова

² КНП «Винницкий областной клинический высокоспециализированный эндокринологический центр Винницкой областной рады»

Синдром Лоуренса–Муна–Барде–Бидля редкое аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, которое может вызвать ряд полиорганных патологических проявлений, в частности ухудшение функций головного мозга, глаз, почек и конечностей. К основным признакам синдрома относятся дистрофия сетчатки, полидактилия, ожирение, гипогонадизм, врожденные аномалии почек и умственная отсталость. Синдром Лоуренса–Муна–Барде–Бидля может также проявляться другими вторичными аномалиями, например, нарушением речи и задержкой речевого развития, атаксией, несхарным диабетом и аномалиями развития зубов. Характерные поражения зрительного аппарата — пигментный ретинит, низкая острота зрения и потеря зрения, часто возникающая из-за нарушения фоторецепторов в ткани сетчатки с поражением желтого пятна, что сначала приводит к ночной слепоте, а затем в большинстве случаев — к полной слепоте. У пациентов с архетипным проявлением синдрома Лоуренса–Муна–Барде–Бидля ожирение туловища заметно выражено, даже если масса тела при рождении нормальная. Кроме того, в этой группе пациентов распространен сахарный диабет 2 типа. Отличительной особенностью данного синдрома является постаксиальная полидактилия. Гипогонадизм, являющийся частым проявлением заболевания, чаще всего диагностируют в раннем возрасте у мужчин в виде микропениса и гипоплазии яичек.

Описан клинический случай синдрома Лоуренса–Муна–Барде–Бидля у мальчика в возрасте 13 лет, который обратился к эндокринологу с жалобами на чрезмерную прибавку массы тела, снижение памяти, ухудшение зрения, трудности с учебой в школе, задержку полового развития. Дополнительные исследования позволили установить наличие синдрома Лоуренса–Муна–Барде–Бидля.

Ключевые слова: синдром Лоуренса–Муна–Барде–Бидля, ожирение, пигментный ретинит, гипогонадизм, умственная отсталость.

Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome

О. О. Fishchuk¹, К. S. Biliaeva¹, N. I. Gurina², M. V. Ovcharuk¹, V. V. Fishchuk¹

¹ National Pirogov Memorial Medical University

² CNO "Vinnytsia Regional Clinical Highly Specialized Endocrinological Center of Vinnytsia Regional Council"

Lawrence-Moon-Bardet-Biedl syndrome is a rare autosomal recessive genetic disorder, which may result in a number of multiorgan abnormalities, including impaired brain function, eye diseases, kidney and limbs' dysfunction. The main symptoms of this syndrome include retinal degeneration, polydactyly, obesity, hypogonadism, congenital kidney abnormalities and mental retardation. However, Lawrence-Moon-Barde-Biedl syndrome may also present with other secondary abnormalities, including ataxia, diabetes insipidus, and dental abnormalities. Clinical changes of the eyes include retinitis pigmentosa, low visual acuity, and vision loss, often due to photoreceptor disorders in the retinal tissue with macular degeneration, leading to night blindness and then, in most cases, can cause complete blindness. In patients with an archetypal manifestation of Lawrence-Moon-Barde-Biedl syndrome, abdominal obesity is common, even if the birth weight is usually normal. In addition, this group of patients has type 2 diabetes mellitus. A distinctive feature of this syndrome is postaxial polydactyly. Hypogonadism, which is a common sign of the disease, as usual can be diagnosed at early age in men in a form of micropenis and testicular hypoplasia).

The paper presents clinical case of Lawrence-Moon-Barde-Biedl syndrome in a thirteen-year-old boy who referred to endocrinologist with complaints of excessive gain of body weight, memory loss, visual impairment, difficulties in school, delayed sexual development. Additional investigations enabled to establish the diagnosis of Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome.

Key words: Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome, obesity, retinitis pigmentosa, hypogonadism, mental retardation.