

Семейный случай синдрома Коккейна

П.С.Кривоножкина[✉], Е.П.Макаренко, Г.В.Клиточенко, Ю.С.Воробьева
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

[✉]пл. Павших борцов, д.1, г. Волгоград, РФ, 400131. polina.krivonozhkina@mail.ru

Резюме

Синдром Коккейна (CS) – крайне редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом передачи, с генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом, характеризующееся патологией нейроэндокринной системы, органов зрения, специфическим поражением кожи. Статистически достоверных данных о распространенности этой болезни нет вследствие ее редкости. В статье обсуждаются этиология, патогенез, особенности клинических вариантов патологии, приводится собственное клиническое наблюдение. Описан пациент 7 лет с подтвержденным диагнозом синдром Коккейна, рожденный от третьей беременности у матери с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Ребенок от второй беременности также имел подтвержденный диагноз.

Ключевые слова: синдром Коккейна; «старческое» лицо; врожденная катаракта.

Для цитирования: Кривоножкина П.С., Макаренко Е.П., Клиточенко Г.В., Воробьева Ю.С. Семейный случай синдрома Коккейна. Трудный пациент. 2021; 19 (1): 58–60. doi: 10.24412/2074-1995-2021-1-58-60

Family Case of Cockayne Syndrome

Polina S. Krivonozhkina[✉], Ekaterina P. Makarenko, Grigory V. Klitochenko, Yulia S. Vorobieva
Volgograd State Medical University

[✉]1 Pavshikh bortsov sq., Volgograd, 400131 Russia. polina.krivonozhkina@mail.ru

Cockayne syndrome (CS) is an extremely rare hereditary disease with an autosomal recessive type of transmission, genetic heterogeneity, and clinical polymorphism, characterized by pathology of the neuroendocrine system, visual organs, and distinctive skin lesions. There are no statistically reliable data on the prevalence of this disease due to its rarity. The article discusses the etiology, pathogenesis, as well as features of clinical variants of the pathology, it provides author's own clinical observation. A 7-year-old patient with a confirmed diagnosis of Cockayne syndrome, born from a third pregnancy to a mother with a burdened obstetric-gynecological history, is described. The child from the second pregnancy also had a confirmed diagnosis.

Keywords: Cocaine syndrome; "senile" face; congenital cataract.

For citation: Krivonozhkina P.S., Makarenko E.P., Klitochenko G.V., Vorobieva Yu.S. Family case of Cockayne syndrome. Trudnyj Pacient = Difficult Patient. 2021; 19 (1): 58–60. doi: 10.24412/2074-1995-2021-1-58-60

Введение

Синдром Коккейна в англоязычной литературе известен, как Cockayne syndrome (CS), или синдром Нил-Дингуолла – редкое наследственно-обусловленное заболевание с аутосомно-рецессивным типом передачи, характеризующееся патологией нейроэндокринной системы, органов зрения, специфическим поражением кожи [1, 2]. Частота встречаемости среди мальчиков и девочек одинаковая [3, 4]. Статистически достоверных данных о распространенности этой болезни нет из-за ее редкости [5, 6]. Летальный исход наступает от медленно, но неуклонно прогрессирующей мультиорганной недостаточности [7, 8].

Развитие синдрома Коккейна связано с тремя типами мутаций: в гене ERCC8 (ген CSA, тип мутации А), в гене ERCC6 (ген CSB, тип мутации В), остальные типы мутации (тип С) генетически не детерминированы [9, 10]. В норме эти гены кодируют белки, участвующие в репарации ДНК после повреждения на фоне воздействия солнечного света, радиационного излучения, свободно-радикального окисления [11, 12]. При синдроме Коккейна восстановление ДНК становится невозможным, т.к. в результате мутаций белки этих генов не вырабатываются [13, 14]. В итоге клетки гибнут, либо подвергаются «старческим» изменениям [15, 16]. Ткани организма быстро истощаются, развивается атрофия, остеопороз, липолиз, гипомиелинизация нейронов [17, 18].

Генетическая гетерогенность данного заболевания определяет клинический полиморфизм: 1) классический – CS I типа; 2) врожденный (ран-

ний) церебральный окуло-фацио-скелетный (COFS) синдром или синдром Пенья-Шокейр – CS II типа; 3) взрослый (поздний) CS III типа 4); пигментная ксеродерма – синдром Коккейна (XP-CS) [1, 19].

Общие черты [5, 9, 17]:

1. Светочувствительность (аномальная фотосенсибилизация).
2. Типичное «старческое» лицо с «запавшими» орбитами, гипотелоризмом.
3. Низкорослость.
4. Низкая масса тела за счет липодистрофии (отсутствие подкожно-жировой клетчатки).
5. Микроцефалия (уменьшение размера мозгового черепа).
6. Врожденная катаракта и микрофтальмия.
7. Нейросенсорная глухота.
8. Задержка психомоторного развития, в т.ч. олигофрения разной степени выраженности, аутизм, дис- или алалия.
9. Контрактуры в конечностях способствуют выраженному обездвиживанию пациента.
10. Гипонадизм.
11. Средняя продолжительность жизни больных составляет 10–20 лет.
12. На МРТ, КТ головного мозга определяются признаки дегенеративной лейкодистрофии (гиперинтенсивные сигналы от белого вещества), атрофия коры и вещества мозга, вентрикуломегалия, очаги кальцификации в больших полушариях, мозжечке, базальных ганглиях.

Однако есть отличительные признаки в каждом клиническом варианте:

- При CS I типа новорожденный практически ничем не отличается от здоровых детей. Симптомы начинают проявляться в течение первых двух лет жизни [15, 20].
- CS II типа имеет более тяжелое течение, так как нарушения развиваются уже с рождения и, неуклонно прогрессируя, приводят к смерти в семилетнем возрасте [7, 21].
- При CS III типа дебют болезни значительно отсрочен по времени начала: может начаться в позднем детском или подростковом возрасте. Течение более длительное и благоприятное по сравнению с первыми двумя типами. Пациенты доживают до взрослого возраста [6, 22].
- Особой формой заболевания является сочетание пигментной ксеродермы (в англоязычной литературе – *xeroderma pigmentosa*, XP) и синдрома Коккейна (CS). Оба заболевания относят к болезням репарации ДНК. Соответственно, они патогенетически схожи. В клинике к стандартным симптомам CS присоединяются более выраженная фотосенсибилизация с быстро развивающимися гиперпигментациями кожи по типу лентиго, веснушчатых пятен, однако при этом не происходит их малигнизация как при «чистой» форме XP [8, 23].

Клинический случай пациента, страдающего синдромом Коккейна

В детское неврологическое отделение ГУЗ «Детская городская клиническая больница № 8» поступил ребенок в возрасте 7 лет. Мать предъявляла жалобы на отсутствие речи, беспокойство ребенка, частый плач, невозможность полностью разогнуть руки и ноги в крупных суставах, низкую массу тела, ознобopodobную дрожь.

Из *anamnesis vitae* известно, что у матери пациента имелся осложненный акушерско-гинекологический анамнез:

1. Первая беременность в 2000 г. закончилась выкидышем. Отсутствовали данные о течении беременности и сроке гестации. Родители не проходили необходимого обследования, в связи с чем причина самопроизвольного аборта не была установлена.
2. Вторая беременность, наступившая в 2008 г., закончилась рождением девочки. Достоверных сведений о характере протекавшей беременности не было. Имелись сведения о том, что ребенок родился недоношенным и незрелым к сроку гестации. С рождения была выявлена катаракта обоих глаз, в связи с чем выполнялось оперативное лечение. Отмечалась выраженная задержка психомоторного и речевого развития. По месту жительства девочка была направлена в центр Медико-генетического консультирования. По результатам исследований верифицирован диагноз – синдром Коккейна. К 12 годам ребенок был обездвижен за счет наличия выраженных контрактур в крупных суставах конечностей. На фоне тяжелой полиорганной недостаточности наступил летальный исход.
3. Третья беременность в 2012 г., от которой родился наблюдаемый нами пациент, протекала с осложнениями: на 14-й неделе у матери был выявлен кольпит, на 22-й неделе – анемия. На 34-й неделе были диагностированы признаки многоводия, миома матки. По показаниям матери (миома матки крупных размеров, высокий риск послеродового кровотечения вследствие анемии тяжелой степени), роды путем кесарева сечения на 39-й неделе беременности. Родился мальчик, масса тела при рождении 3190 г. С 1,5 мес. была выявлена ретроцеребеллярная киста (аномалия развития задней черепной ям-

ки), катаракта обоих глаз, задержка психомоторного, речевого и физического развития. Генетически был подтвержден синдром Коккейна.

На момент осмотра неврологический статус пациента:

Общее состояние ребенка тяжелое за счет полиорганной недостаточности, симптомов интоксикации, метаболических нарушений. Уровень сознания по шкале ком Глазго 12–13 баллов, что соответствует оглушению. На осмотр и манипуляции проявляет реакции в виде беспокойства, плача, хаотичных движений конечностей. Вербальному контакту не доступен: ребенок не разговаривает, обращенную речь не понимает. Кожные покровы бледно-розового цвета, без высыпаний; кожа вокруг живота собирается в складки. Видимые слизистые розовые, влажные. Отмечаются выраженные отеки стоп, патозность мягких тканей нижней трети голени. Дыхание самостоятельное, через естественные дыхательные пути, носовое дыхание свободное. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, равномерно проводится по всем легочным полям, хрипы не выслушиваются. Сердечные тоны приглушены, ритмичные. Пульс на периферических сосудах удовлетворительного наполнения и напряжения, ритмичный. Живот не вздут, мягкий при пальпации во всех отделах. Перистальтика активная. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание самостоятельное, в памперс.

Стигмы дизэмбриогенеза, соответствующие синдрому Коккейна: старческое лицо, умеренная микроцефалия, тонкий нос, заостренный подбородок, макроотия с деформированными ушными раковинами, морщины на коже лба, запавшие орбиты с микрофтальмом с двух сторон, кифоз позвоночного столба, эквино-вальгусная установка стоп. Подкожно-жировая клетчатка отсутствует. При осмотре ротовой полости отмечается наличие кариозных зубов.

Со стороны ЧМН обращает на себя внимание двустороннее сходящееся косоглазие, спонтанный крупноразмашистый горизонтальный нистагм, с ротаторным компонентом. Глоточный рефлекс сохранен с двух сторон. Дисфагии нет. Мышечный тонус в конечностях повышен, с развитием сгибательных контрактур в крупных суставах рук и ног.

Обсуждение

В описанном клиническом случае представлен пример редкой и не до конца изученной болезни – синдрома Коккейна. Данная патология имеет характерные для аутосомно-рецессивных заболеваний особенности развития. Мальчик родился от фенотипически здоровых родителей – носителей патологического гена. У мамы прослеживается отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Первая беременность завершилась самопроизвольным абортom. В результате преждевременно закончившейся второй беременности родилась незрелая к сроку гестации девочка; отставание в психофизическом развитии, врожденная катаракта обоих глаз, характерная «старческая» внешность стали основанием для направления ребенка на всестороннее генетическое обследование, что позволило верифицировать диагноз «синдром Коккейна», однако неуклонно прогрессирующая полиорганная недостаточность привела к смерти в возрасте 12 лет. Учитывая клинико-анамнестические данные, можно предположить, что у девочки наблюдался CS II типа – врожденный (ранний) церебральный окуло-фациоскелетный (COFS) синдром, или синдром Пенья-Шокейра. Мальчик, описанный нами в клиническом

случае, родился от третьей беременности, и также как и у сестры у него проявились все те же симптомы непосредственно с рождения. Однако вследствие феномена антицепаии болезнь протекала в более тяжелой форме: слепота, нейросенсорная тугоухость, отсутствие речи, обездвиженность вследствие контрактур уже к 4-м годам, постоянная ознобopodobная дрожь в результате несовершенной терморегуляции. На момент верстки статьи стало известно, что он умер от полиорганной недостаточности в возрасте 7 лет. Учитывая клинико-анамнестические данные, мы также предполагаем наличие у мальчика CS II типа – врожденный (ранний) церебральный окуло-фацио-скелетный (COFS) синдром, или синдром Пення-Шокейр.

Рассмотренное заболевание, даже несмотря на его редкую встречаемость, напоминает о важности медико-генетического консультирования при планировании беременности, особенно при наличии осложненного акушерско-гинекологического анамнеза у матери.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Moriwaki S. Cockayne Syndrome. *Brain Nerve*. 2019; 71 (4): 390–393. doi: 10.11477/mf.1416201282.
- Cockayne E.A. Dwarfism with Retinal Atrophy and Deafness. *Arch Dis Child*. 1946; 21 (105): 52–54.
- Wang S, Min Z, Ji Q, Geng L, Su Y, Liu Z, Hu H, Wang L, Zhang W, Suzuiki K, Huang Y, Zhang P, Tang T. S., Qu J. 1., Yu Y, Liu G. H., Qiao J. Rescue of premature aging defects in Cockayne syndrome stem cells by CRISPR/Cas9-mediated gene correction. *Protein Cell*. 2019; 11 (1): 1–22. doi: 10.1007/s13238-019-0623-2
- Bertola D., Cao H, Albano Lm., Oliveira Dp., Kok F., Marques-Dias Mj., Kim Ca., Hegele Ra. Cockayne syndrome type A: novel mutations in eight typical patients. *Journal of Human Genetics*. 2006; 51 (8): 701–705. doi: 10.1007/s10038-006-0011-7
- Schalk A., Greff G., Drouot N., Obringer C., Dollfus H., Laugel V., Chelly J., Calmels N. Deep intronic variation in splicing regulatory element of the ERCC8 gene associated with severe but long-term survival Cockayne syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2018; 26 (4): 527–536. doi: 10.1038/s41431-017-0009-y
- Neill C.A., Dingwall M.M. A Syndrome resembling progeria: a review of two cases. *Archives of Disease in Childhood*. 1950; 25 (123): 213–223. doi: 10.1136/adc.25.123.213
- Kou Y., Shboul M., Wang Z., Shersheer Q., Lyu Z., Liu P., Zhao X., Tian J. Novel frame shift mutation in ERCC6 leads to a severe form of Cockayne syndrome with postnatal growth failure and early death: A case report and brief literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (33): e11636. doi: 10.1097/md.00000000000011636

Информация об авторах / Information about the authors

Кривоножкина Полина Станиславовна – к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0003-2657-155X; SPIN-код: 2453-5575

Клиточенко Григорий Владимирович – д.м.н., доцент, профессор кафедры детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0001-9341-2298

Макаренко Екатерина Петровна – врач-ординатор кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0003-1813-2362

Воробьева Юлия Сергеевна – ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0001-6286-0485

Статья поступила / The article received: 05.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 07.12.2020

- William J, Timothy B, Dirk E. Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology. Saunders, 2005. 575.
- Epanchintsev A, Costanzo F., Rauschendorf M.A., Caputo M., Ye T., Donnio L.M., Proietti-de-Santis L., Coin F., Laugel V., Egly J. M. Cockayne's syndrome A and B proteins regulate transcription arrest after genotoxic stress by promoting atf3 degradation. *Mol Cell*. 2017; 68 (6): 1054–1066.e6. doi: 10.1016/j.molcel.2017.11.009
- Sugita T., Ikenaga M., Suehara N., Kozuka T., Furuyama J., Yabuuchi H. Prenatal diagnosis of Cockayne syndrome using assay of colony-forming ability in ultraviolet light irradiated cells. *Clin Genet*. 1982; 22 (3): 137–42. doi: 10.1111/j.1399-0004.1982.tb01424.x
- Taghdiri M., Dastsooz H., Fardaei M., Mohammadi S., Farazi Fard M. A., Faghghi M. A. A Novel Mutation in ERCC8 Gene Causing Cockayne Syndrome. *Front Pediatr*. 2017; 5: 169. doi: 10.3389/fped.2017.00169
- Bender M., Potocki L., Metry D. What syndrome is this? Cockayne syndrome. *Pediatric Dermatology*. 2003; 20 (6): 538–540. doi:10.1111/j.1525-1470.2003.20619.x
- Wang X., Huang Y., Yan M., Li J., Ding C., Jin H., Fang F., Yang Y., Wu B., Chen D. Molecular spectrum of excision repair cross-complementation group 8 gene defects in Chinese patients with Cockayne syndrome type A. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 13686. doi: 10.1038/s41598-017-14034-3
- Nance M., Berry S. Cockayne syndrome: review of 140 cases. *American Journal Of Medical Genetics*. 1992; 42 (1): 68–84. doi: 10.1002/ajmg.1320420115
- Wilson B.T., Stark Z., Sutton R.E., Danda S., Ekbote A.V., Elsayed S.M., Gibson L., Goodship J.A., Jackson A.P., Keng W.T., King M.D., McCann E., Motojima T., Murray J.E., Omata T., Pilz D., Pope K., Sugita K., White S. M., Wilson J.J. The Cockayne Syndrome Natural History (CoSynH) study: clinical findings in 102 individuals and recommendations for care. *Genet Med*. 2016; 18 (5): 483–93. doi: 10.1038/gim.2015.110
- Laugel V. Cockayne Syndrome. 2000 Dec 28 [Updated 2012 Jun 14]. In: R.A.Pagon, M.P.Adam, H.H.Ardinger, et al. (ed.). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2015.
- Бездетко П.А., Зубарев С.Ф., Панченко Н.В., Мужичук Е.П., Савельева А.Ю., Яворский А.В., Дурас И.Г., Мирошник Д.М., Тарануха О.А., Добрица Я.В., Пахомова А.В., Ильина Е.Н., Шадных М.А., Зубкова Д.А., Заволока О.В. Синдромы и симптомы при патологии хрусталика и стекловидного тела. Харьков: ХНМУ, 2015; 48. [Bezdetko P.A., Zubarev S.F., Panchenko N.V., Muzhichuk E.P., Savefeva A.Jyu., Yavorskij A.V., Duras I.G., Miroshnik D.M., Taranukha O.A., Dobritsa Ya.V., Pakhomova A.V., Ilfina E.N., Shchadnykh M.A., Zubkova D.A., Zavoloka O.V. Sindromy i simptomyy pri patologii hrustalika i steklovidnogo tela. Har'kov: HNМУ, 2015; 48 (in Russian)]
- Czeizel A.E., Marchalkó M. Cockayne syndrome type III with high intelligence. *Clin Genet*. 1995; 48 (6): 331–333. doi:10.1111/j.1399-0004.1995.tb04121.x
- Cockayne Syndrome. *Genetics Home Reference*. 2015. <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/cockayne-syndrome>
- Javadzadeh M. Cockayne Syndrome. *Iran J Child Neurol*. 2014; 8; 4 (Suppl.1): 18–19. doi:10.22037/ijcn.v8i4.7526
- Rapin I., Lindenbaum Y., Dickson D.W., et al. Cockayne syndrome and xeroderma pigmentosum. *Neurology*. 2000; 55: 1442–49. doi: 10.1212/wnl.55.10.1442
- Hoeymakers J.H. DNA damage, aging, and cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 361 (15): 1475–1485. doi: 10.1056/NEJMr0804615
- Del Bigio M.R., Greenberg C.R., Rorke L.B., Schnur R., McDonald-McGinn D.M., Zackai E.H. Neuropathological findings in eight children with cerebro-oculo-facio-skeletal (COFS) syndrome. *J. Neuropath. Exp. Neurol*. 1997; 56: 1147–1157. doi: 10.1086/321295

Polina S. Krivonozhkina – Ph. D. in Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-2657-155X; SPIN: 2453-5575

Grigory V. Klitochenko – D. Sc. in Medicine, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-9341-2298

Ekaterina Makarenko – Resident physician, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-1813-2362

Yulia S. Vorobieva – Assistant, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6286-0485