УДК 616-039.42+617.52+616-007-053.1
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.67.33.013

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: СИНДРОМ ТРИЧЕРА КОЛЛИНЗА

© Тарас Сергеевич Дьяков[1], Дмитрий Григорьевич Пеньков[1, 2], Елена Сергеевна Ульяничева[2]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
[2] СПб ГКУЗ СДР № 3. 192288, г. Санкт-Петербург, Загребский бул., 42

Контактная информация:
Дмитрий Григорьевич Пеньков — доцент кафедры детских болезней с курсом неонатологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; главный врач СПб ГКУЗ СДР № 3. E-mail: penkov76@bk.ru ORCID ID: 0000-0002-1927-9684

Для цитирования: Дьяков Т.С., Пеньков Д.Г., Ульяничева Е.С. Клинический случай: синдром Тричера Коллинза // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 3. С. 145–149. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.67.33.013

Поступила: 23.05.2023 **Одобрена: 10.08.2023** **Принята к печати: 12.09.2023**

Резюме. Синдром Тричера Коллинза — врожденное нарушение развития черепно-лицевой области, связанное с аномалией дифференцировки первой и второй глоточных дуг. Данный синдром является редкой патологией, частота его встречаемости — 1 на 50 000 случаев живорожденных, но нам представилась возможность наблюдать пациента с данным синдромом на базе Санкт-Петербургского дома ребенка. *Цель.* Провести анализ литературы, представить описание синдрома Тричера Коллинза и разобрать клинический случай у пациента, находящегося под наблюдением в доме ребенка (Санкт-Петербург). *Материалы и методы.* Международные и отечественные научные публикации, разбор клинических случаев в литературе, медицинская документация дома ребенка. *Результаты.* В нашей статье мы даем оценку степени выраженности врожденных пороков развития у пациента дома ребенка и делаем заключение по поводу характерности тяжести его состояния для синдрома Тричера Коллинза.

Ключевые слова: *синдром Тричера Коллинза; СТК; синдром Франческетти; нижнечелюстно-лицевой дизостоз.*

CLINICAL CASE: TREACHER COLLINS SYNDROME

© Taras S. Dyakov[1], Dmitry G. Penkov[1, 2], Elena S. Ulyanicheva[2]

[1] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo st., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022
[2] Saint Petersburg Orphanage No. 3. Zagrebskiy 42, Saint Petersburg, Russian Federation, 192288

Contact information:
Dmitry G. Penkov — Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases with a Course in Neonatology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg Orphanage No. 3, chief medical officer. E-mail: penkov76@bk.ru
ORCID ID: 0000-0002-1927-9684

For citation: Dyakov TS, Penkov DG, Ulyanicheva ES. Clinical case: Treacher Collins syndrome. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023; 11(3): 145-149. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.67.33.013

Received: 23.05.2023 **Revised: 10.08.2023** **Accepted: 12.09.2023**

Abstract. Treacher Collins syndrome is a congenital developmental disorder of the craniofacial region associated with an anomaly in the differentiation of the first and second pharyngeal arches. This syndrome is a rare pathology, its frequency of occurrence is 1 per 50,000 cases of live births, but we had the opportunity to observe a patient with this syndrome on the basis of the St. Petersburg Orphanage. *Aim.* To analyze the literature, present a description of the Treacher Collins syndrome and analyze a clinical case in a patient under observation in a children's home (St. Petersburg). *Materials and methods*. International and domestic scientific publications, analysis of clinical cases in the literature, medical documentation of the orphanage. *Results.* In our article, we assess the severity of congenital malformations in a patient at the orphanage, and give a conclusion about the specificity of the severity of his condition for Treacher Collins syndrome.

Key words: *Treacher Collins syndrome; STC; Franceschetti's syndrome; mandibular dysostosis.*

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Тричера Коллинза (СТК, синдром Франческетти или нижнечелюстно-лицевой дизостоз) — врожденное нарушение развития черепно-лицевой области. Причина синдрома — аномалия дифференцировки первой и второй глоточных дуг, происходящая во время внутриутробного развития плода [1, 2]. Заболевание характеризуется двусторонней симметричной отонижнечелюстной дисплазией без аномалий конечностей и приводит к ряду дефектов головы и шеи [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость синдромом Тричера Коллинза оценивается разными исследователями в диапазоне от 1 на 25 000 до 1 на 70 000 живорожденных (чаще всего указывается как 1 на 50 000) [1–3].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ литературы, представить описание синдрома Тричера Коллинза и разобрать клинический случай у пациента, находящегося под наблюдением в доме ребенка (Санкт-Петербург).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Международные и отечественные научные публикации, разбор клинических случаев в литературе, медицинская документация дома ребенка.

ОБСУЖДЕНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ

Синдром Тричера Коллинза имеет аутосомно-доминантный и, реже, аутосомно-рецессивный характер наследования, но, несмотря на некоторые хорошо известные семейные случаи, в большинстве своем (авторы отмечают 60% и более) мутация носит спорадический характер [4–6].

СТК генетически и фенотипически неоднороден. Авторы по мутации определенного гена выделяют от трех до четырех типов СТК.

1) 1-го типа — мутация гена *TCOF1*;
2) 2-го типа — мутация гена *POLR1D*;
3) 3-го типа — мутация гена *POLR1C*;
4) 4-го типа — мутация гена *POLR1B*.

До 93% всех случаев синдрома Тричера Коллинза — это синдром 1-го типа. СТК 1-го типа связан с мутациями гена *TCOF1*, который расположен в сегменте 5q32-q33.1 [1, 2, 5, 7, 8]. Тип наследования — аутосомно-доминантный с 90% пенетрантностью и переменной экспрессивностью, включая пациентов в пределах одной семьи. Известны наблюдения детей с выраженными клиническими проявлениями синдрома в одной семье, тогда как у одного из родителей была обнаружена та же мутация без выраженных клинических проявлений болезни [1, 4].

2-й тип синдрома Тричера Коллинза вызван мутацией гена *POLR1D* на хромосоме 13q12; 3-й тип — мутацией гена *POLR1C* на хромосоме 6p21 [1, 6, 7].

Первые 3 типа синдрома Тричера Коллинза отмечаются авторами статей, а авторы в более свежих публикациях выделяют 4-й тип СТК на основании недавно идентифицированной мутации гена *POLR1B* [2].

По мнению авторов исследуемых публикаций, отсутствует корреляция между клиническими особенностями пациентов и геном, в котором происходят мутации, поэтому классификация синдрома по типу пораженной хромосомы условна [3, 9, 11].

Авторы отмечают также большую долю внутрисемейной фенотипической изменчивости данного синдрома. Например, в одном из семейных случаев пробанд страдал тяжелыми черепно-лицевыми деформациями и кондуктивной тугоухостью, в то время как мать пробанда была носителем того же варианта мутации гена, но имела легкие поражения [8].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Синдром Тричера Коллинза — состояние с высокой фенотипической изменчивостью как при внутрисемейных случаях, так и при спорадически возникающих.

У людей с СТК отмечается характерный лицевой дизморфизм с двусторонней симметричной гипоплазией скуловых костей (95% случаев) и гипоплазия нижней челюсти (78% случаев), что приводит к микрогнатии и аномалиям прикуса.

Часто отмечается аномалия наружного уха, например микротия или анотия, атрезия наружного слухового прохода и аномалии развития слуховых косточек (60% случаев), что вызывает кондуктивную тугоухость [7, 9, 10].

Нередко встречается гипоплазия глотки, что, в свою очередь, может способствовать проблемам с кормлением и/или затрудненному дыханию.

Описана атрезия хоан, колобома век (69% случаев), сопровождающаяся отсутствием ресниц. К особенностям относятся сложные нарушения в строении височно-нижнечелюстного сустава, что приводит к ограниченной возможности открытия рта различной степени тяжести [1, 7].

У людей с СТК может развиться потеря слуха из-за того, что звуковые волны не проходят через среднее ухо (кондуктивная тугоухость, 77% случаев). Наружное ухо может быть смятым или повернутым, а внутреннее ухо обычно не поражается [1].

Тяжесть деформаций не увеличивается с возрастом [2, 8]. Синдром не является прогрессирующим заболеванием.

Умственная отсталость встречается у 5% людей с СТК [1]. У 60% детей отмечается плохое качество речи, возникающее в результате нарушения слуха [11, 12].

В результате вышеперечисленного, мы можем сделать предположение о том, что вероятность

развития умственной отсталости коррелирует с патологией слухового аппарата, что затрудняет развитие активной речи и ведет к проблемам с освоением программы обучения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Ф., 08.09.2022 г. (9 месяцев), находится в доме ребенка с 6 месяцев 12 дней. Из анамнеза жизни известно, что беременность матери протекала на фоне: ожирения 2-й степени, гипертонической болезни 2-й степени, варикозной болезни нижних конечностей, вагинита, гестационного сахарного диабета, преэклампсии, хронической почечной недостаточности, рубца на матке. Роды преждевременные, оперативные, на сроке гестации 33 3/7 недели. При рождении масса тела 1130 г, длина тела 37 см. По шкале Апгар 4/6/7 баллов.

С момента рождения тяжелое состояние за счет дыхательной недостаточности, недостаточности кровообращения, незрелости, внутриамниотической инфекции, задержки внутриутробного развития. В родильном зале был интубирован. С первых дней жизни до 6 месяцев получал антибиотики (в том числе из группы резерва), ингаляционные глюкокортикостероиды, находился на искусственной вентиляции легких, были гемотрансфузии в связи с регулярно возникавшими инфекциями. В 2 месяца жизни выполнена трахеостомия. В 5 месяцев выполнена чрескожная эндоскопическая гастростомия.

Анамнез заболевания. При рождении фенотип позволил заподозрить синдром Тричера Коллинза, т.к. были выявлены множественные врожденные пороки развития (ВПР): недоразвитие скуловых костей, птоз верхних и нижних век, аномально развитые низко расположенные ушные раковины, плоская носовая кость, готическое нёбо, неполная расщелина верхней десны, микрогнатия, ретрогнатия, глоссоптоз. Впоследствии предположительный диагноз СТК подтвердился лабораторно.

У пациента отмечаются следующие врожденные пороки развития (с приведением частоты их встречаемости в рамках СТК):

1) гипоплазия костей лицевой части черепа, в том числе: недоразвитие скуловых костей, плоская носовая кость, стеноз слезно-носового канала OU, гипоплазия нижней челюсти, микрогнатия, ретрогнатия, глоссоптоз, готическое нёбо (в источниках данные симптомы описаны как очень часто встречаемые, их регистрируют в 91–97% случаев);
2) ВПР органа зрения, в том числе: OU — блефарофимоз, гипертелоризм, двусторонняя микротия 3-й степени (в источниках регистрируются в 77% случаев);
3) ВПР органа слуха, в том числе: аномально развитые низко расположенные ушные раковины (в источниках регистрируются в 60% случаев).

Данный пациент также имеет симптомы, классифицируемые как редко встречаемые в рамках СТК:

- атрезия хоан с двух сторон (до 25% случаев);
- частичная расщелина твердого и полная — мягкого нёба (до 33% случаев).

Проведенные ему операции (гастростомия и трахеостомия) в изученных источниках также классифицируются как редко встречаемые:

- гастростомия (до 28% случаев);
- трахеостомия (до 18% случаев).

Вышеперечисленное позволяет сделать вывод о том, что в большинстве случаев пациенты с СТК имеют менее выраженные фенотипические проявления, чем приведенный клинический случай.

Мальчик на момент рождения являлся глубоко недоношенным, но изучение источников позволяет сделать заключение о том, что такая ситуация во многом является редкой. В изученной нами литературе лишь один клинический случай имел указание на преждевременное родоразрешение (в сроке 37 недель гестации), в большинстве случаев роды срочные, самостоятельные [6, 10].

На данный момент у ребенка отмечается задержка физического развития, которое оценивается центильным методом как очень низкое, с отставанием роста и массы тела (соответствуют 6-месячному возрасту). Дефицита массы тела нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У ребенка имеются часто встречаемые врожденные пороки развития, характерные для СТК: гипоплазия костей лицевой части черепа, ВПР органа зрения, ВПР органа слуха, что первоначально и позволило фенотипически заподозрить данный синдром, впоследствии подтвердившийся лабораторно.

Вместе с тем у данного пациента имеются редко встречаемые ВПР: атрезия хоан с двух сторон, частичная расщелина твердого и полная — мягкого нёба. Были проведены операции: трахеостомия и гастростомия (которые также являются редкими для данного синдрома).

Причинами недоношенности, задержки физического развития, в целом более тяжелого состояния нашего пациента относительно других клинических случаев СТК, послужила патология беременности матери (рубец на матке, хроническая инфекция, преэклампсия, гипертоническая болезнь 2-й степени, ожирение 2-й степени, гестационный сахарный диабет), приведшая к преждевременным оперативным родам, а также внутриутробная инфекция, осложнившая состояние пациента и приведшая к волнообразно текущему инфекционному процессу сроком до 6 месяцев его жизни.

ВЫВОД

Для синдрома Тричера Коллинза характерны множественные врожденные пороки развития лицевой части черепа. Передача синдрома — по аутосомно-доминантному типу, характеризуется сохранным интеллектом.

В приведенном нами клиническом случае у ребенка отмечаются множественные ВПР, характерные для СТК, но тяжесть состояния ребенка обусловлена недоношенностью 33 3/7 недели, что не является характерным для описываемого синдрома.

В связи с тем, что СТК — не прогрессирующее заболевание, часто у пациентов сохранен интеллект, поэтому у ребенка есть относительно благоприятный клинический прогноз ведения заболевания и удовлетворительный реабилитационный потенциал при использовании современных медикаментозных и хирургических методов лечения, а также методов абилитации и реабилитации детей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ананьева Н.В., Гладышева Г.В. Офтальмологический статус при мутации гена TCOF1 (клинический случай). Саратовский научно-медицинский журнал. 2021; 17 (2): 273–5.
2. Marszałek-Kruk B.A., Wójcicki P., Dowgierd K., Śmigiel R. Treacher Collins Syndrome: Genetics, Clinical Features and Management. Genes. 2021; 12(9): 1392. https://doi.org/10.3390/genes12091392.
3. Петруничев А.Ю., Барсуков А.Ф., Воронов В.А. Семейный случай синдрома Франческетти (OMIM 154500) с тяжелым поражением среднего уха. Российская оториноларингология. 2019; 18-3(100): 96–101.
4. Kantaputra P.N., Tripuwabhrut K., Intachai W. et al. Treacher Collins syndrome: A novel TCOF1 mutation and monopodial stapes. Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery. 2020; 45(5): 695–702. https://doi.org/10.1111/coa.13560.
5. Grzanka M., Piekiełko-Witkowska A. The Role of TCOF1 Gene in Health and Disease: Beyond Treacher Collins Syndrome. Int J Mol Sci. 2021; 22(5): 2482. Published 2021 Mar 1. DOI: 10.3390/ijms22052482.
6. Kolsi N., Boudaya F., Ben Thabet A. et al. Treacher Collins syndrome: A case report and review of literature. Clinical case reports, 2022; 10(12): e6782. https://doi.org/10.1002/ccr3.6782.
7. Yin B., Shi B., Jia Z.L. et al. 2019; 37(3): 330–5. DOI: 10.7518/hxkq.2019.03.020.
8. Pan Z., Xu H., Chen B. et al. Treacher Collins syndrome: Clinical report and retrospective analysis of Chinese patients. Mol Genet Genomic Med. 2021; 9(2): e1573. DOI: 10.1002/mgg3.1573.
9. Šikolová S., Urík M., Hošnová D. et al. Bonebridge Implantation in Treacher-Collins Syndrome With Conductive Hearing Loss-Case Report [published online ahead of print, 2023 Mar 6]. Ear Nose Throat J. 2023; 1455613231154045. DOI: 10.1177/01455613231154045.
10. Шишелова А.И. Наблюдение больного с врожденным отсутствием ушной раковины и синдромом Тричера-Коллинза. Молодёжь XXI века: шаг в будущее: Материалы XXII региональной научно-практической конференции, Благовещенск, 20 мая 2021 года. Благовещенск: Благовещенский государственный педагогический университет; 2021: 642–3.
11. Šikolová S., Urík M., Hošnová D. et al. Bonebridge Implantation in Treacher-Collins Syndrome With Conductive Hearing Loss-Case Report [published online ahead of print, 2023 Mar 6]. Ear Nose Throat J. 2023; 1455613231154045. DOI: 10.1177/01455613231154045.
12. Tarang T., Vagha K., Kiran A., Singh K. A Possible Incomplete Form of Treacher Collins Syndrome: A Case Report. Cureus. 2022; 14(10): e30203. Published 2022 Oct 11. DOI: 10.7759/cureus.30203.

REFERENCES

1. Anan'yeva N.V., Gladysheva G.V. Oftal'mologicheskiy status pri mutatsii gena TCOF1 (klinicheskiy sluchay). [Ophthalmological status in TCOF1 gene mutation (clinical case)]. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2021; 17 (2): 273–5. (in Russian).
2. Marszałek-Kruk B.A., Wójcicki P., Dowgierd K., Śmigiel R. Treacher Collins Syndrome: Genetics, Clinical Features and Management. Genes. 2021; 12(9): 1392. https://doi.org/10.3390/genes12091392.
3. Petrunichev A.Yu., Barsukov A.F., Voronov V.A. Semeynyy sluchay sindroma Francheskетti (OMIM 154500) s tyazhelym porazheniyem srednego ukha. [A familial case of Franceschetti syndrome (OMIM 154500) with severe middle ear involvement]. Rossiyskaya otorinolaringologiya. 2019; 18-3(100): 96–101. (in Russian).
4. Kantaputra P.N., Tripuwabhrut K., Intachai W. et al. Treacher Collins syndrome: A novel TCOF1 mutation and monopodial stapes. Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery. 2020; 45(5): 695–702. https://doi.org/10.1111/coa.13560.
5. Grzanka M., Piekiełko-Witkowska A. The Role of TCOF1 Gene in Health and Disease: Beyond Treacher Collins Syndrome. Int J Mol Sci. 2021; 22(5): 2482. Published 2021 Mar 1. DOI: 10.3390/ijms22052482.
6. Kolsi N., Boudaya F., Ben Thabet A. et al. Treacher Collins syndrome: A case report and review of literature. Clinical case reports, 2022; 10(12): e6782. https://doi.org/10.1002/ccr3.6782.
7. Yin B., Shi B., Jia Z.L. et al. 2019; 37(3): 330–5. DOI: 10.7518/hxkq.2019.03.020.
8. Pan Z., Xu H., Chen B. et al. Treacher Collins syndrome: Clinical report and retrospective analysis of Chinese patients. Mol Genet Genomic Med. 2021; 9(2): e1573. DOI: 10.1002/mgg3.1573.
9. Šikolová S., Urík M., Hošnová D. et al. Bonebridge Implantation in Treacher-Collins Syndrome With Conductive Hearing Loss-Case Report [published online ahead of print, 2023 Mar 6]. Ear Nose Throat J. 2023; 1455613231154045. DOI: 10.1177/01455613231154045.
10. Shishelova A.I. Nablyudeniye bol'nogo s vrozhdennym otsutstviyem ushnoy rakoviny i sindromom Trichera-Kollinza. [Observation of a patient with congenital absence of the auricle and Treacher-Collins syndrome]. Molodozh' XXI veka: shag v budushcheye: Materialy XXII regional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii, Blagoveshchensk, 20 maya 2021 goda. Blagoveshchensk: Blagoveshchenskiy gosudarstvennyy pedagogicheskiy universitet; 2021: 642–3. (in Russian).
11. Šikolová S., Urík M., Hošnová D. et al. Bonebridge Implantation in Treacher-Collins Syndrome With Conductive Hearing Loss-Case Report [published online ahead of print, 2023 Mar 6]. Ear Nose Throat J. 2023; 1455613231154045. DOI: 10.1177/01455613231154045.
12. Tarang T., Vagha K., Kiran A., Singh K. A Possible Incomplete Form of Treacher Collins Syndrome: A Case Report. Cureus. 2022; 14(10): e30203. Published 2022 Oct 11. DOI: 10.7759/cureus.30203.