

Случай кампомелической дисплазии у плода 1 триместра: ультразвуковые и морфологические признаки

Лазаревич А.А., Новикова И.В.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь, 220053, ул. Орловская, 66

Описаны ультразвуковые и морфологические признаки кампомелической дисплазии в 1 триместре беременности. Нозологический диагноз установлен при постабортном патологоанатомическом исследовании.

Ключевые слова: кампомелическая дисплазия, 1 триместр, ультразвуковая диагностика, морфологические проявления

Введение

Технологический прогресс ультразвуковых (УЗ) сканеров дал возможность перенести пренатальную диагностику (ПД) части наследственных болезней в период скрининга 1 триместра беременности. Системные скелетные дисплазии (ССД) не стали исключением, и тяжелая патология этой группы диагностируется до 14 недель внутриутробного развития. Но большинство описанных в литературе случаев ССД были пролонгированы до 2 триместра беременности ввиду того, что дифференциальная ПД этой патологии достаточно сложна в связи с большим количеством нозологий, перекрыванием признаков, отсутствием четких УЗ проявлений у плодов 1 триместра, а в случае выбора женщиной прерывания беременности в раннем сроке, в литературе не представлены данные о патоморфологических признаках ССД у плодов 1 триместра.

Целью исследования явилось описать морфологические и УЗ проявления кампомелической дисплазии (КД) у плода 1 триместра.

КД (OMIM 114290) — аутосомно-доминантная, полностью пенетрантная и часто летальная ССД, которая может быть ассоциирована с ХУ реверсией пола [1]. Встречается с частотой 1 на 200 000 рождений. Большинство случаев спорадические являются результатом мутаций *de novo*. Повторные случаи связывают с мутациями соматических и половых клеток [2, 3].

КД характеризуется изогнутыми длинными трубчатыми костями, преимущественно бедренными и большеберцовыми [3], гипоплазией лопаток, маленькой грудной клеткой, 11 пар тонких ребер, аномальными тазовыми костями и косолапостью. Другие признаки — макроцефалия, гипертелоризм, запавшее переносье, аномалия Робена, расщелина неба. Две трети пациентов ХУ с КД имеют либо полную реверсию пола или менее выраженные дефекты наружных или внутренних гениталий [2—4]. Большинство пациентов с КД умирают вскоре после рождения из-за респираторного дистресса вследствие трахеобронхомаляции или нестабильности шейного отдела позвоночника [4].

КД вызывается мутацией гена *SOX9*. Ранняя молекулярная ПД возможна в семьях с известной мутацией [5].

Материал и методы

Спорадический случай ССД у плода был выявлен при УЗ скрининге беременных, проводимом в г.Минске в отделении лучевой диагностики РНПЦ «Мать и дитя» в сроке 10—13 недель на аппарате Voluson 730 Expert трансабдоминальным (4—8 МГц) и трансвагинальным (4—9 МГц) датчиками. После прерывания беременности в 1 триместре постабортный материал направлен на патологоанатомическое исследование. Гистологическое исследование эпифизарной пластинки роста бедра проводилось по стандартной методике с предварительной декальцинацией муравьиной кислотой в смеси с 10%-ным раствором формалина в течение двух недель. Срезы парафиновых блоков окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты

Настоящая беременность у 30-летней женщины третья во втором браке. Первая беременность была неразвивающейся, во втором браке 1-я беременность завершилась рождением здоровой девочки массой 3000 г. Родители здоровы, брак неродственный. При УЗ исследовании (УЗИ) в региональном центре в сроке гестации 12 недель 1 день (КТР — 55 мм) были выявлены расширение толщины воротникового пространства (ТВП) до 2,7 мм, микрогнатия, деформация костей голени и неправильная установка стоп. При контрольном УЗИ в РНПЦ «Мать и дитя» (рис. 1) в 12 недель 2 дня (КТР — 56 мм, ТВП — 2,1 мм, носовая кость + 1,0 мм, интракраниальное пространство — 2,4 мм) отмечено укорочение длинных трубчатых костей: плечевая — 7,2 мм, локтевая — 6,0 мм, лучевая — 5,0 мм, бедренная — 5,2 мм, также визуализировалось ее искривление. Нижние конечности были согнуты, приведены к животу, стопы ротированы внутрь, бедро и голень укорочены. Отмечалось расширение большой мозговой цистерны до 2,1 мм, визуализировалась полость III желудочка до 1,0 мм, выявлена микрогнатия. Установлен высокий риск по ССД.

Риск по синдрому Дауна — 1:197. При цитогенетическом исследовании биоптата ворсин хориона получен кариотип — 46,XX. После медико-генетического консультирования беременность прервана с диагнозом «ССД».

При морфологическом исследовании материала обнаружены фрагменты разрушенного при кюретаже плода женского пола 10 недель. Длина стопы составила 9,5 мм, кисти — 10 мм, плеча — 17 мм, что соответствовало сроку, согласно разработанным морфологическим нормативным показателям [6], предплечья были укорочены — 11 мм (ниже 5 центиля). Бедренные кости были искривлены, укорочены, но длина первичного центра окостенения (ПЦО) находилась в пределах нормы и составила 6 мм (рис. 2 а). Голени были изогнуты под прямым углом (рис. 2 б). ПЦО в телах позвонков были резко гипоплазированы, выявлено 11 пар ребер (рис. 2 в). Установлена расщелина мягкого неба (рис. 2 г). ПЦО в закладках свода черепа соответствовали возрасту. Пороков внутренних органов не выявлено.

При гистологическом исследовании (рис. 2 д) отмечены изменения зоны пролиферации (ЗП) (ее скудность, нарушение колонкообразования).

Обсуждение

Случаи ПД КД редки, в литературе описано 8 наблюдений 1 триместра беременности, где показанием к проведению УЗ биометрии конечностей явилось расширение ТВП (таблица).

Дифференциальный диагноз при КД следует проводить практически со всеми ССД. Для установления УЗ диагноза в 1 триместре помимо укорочения конечностей необходим тщательный поиск других характерных УЗ признаков. Изучив все случаи КД можно выделить основные УЗ признаки: увеличение ТВП вплоть до гигромы, микрогнатия, укорочение трубчатых костей нижних конечностей, искривление бедренной и ангуляция большеберцовых костей («тибиальные шипы»).

При УЗИ особенно важно дифференцировать резкую ангуляцию голени при КД от несовершенного остеогенеза II типа, при котором тяжелое искривление является следствием переломов, в связи с чем резко снижены подвижность плода, экзогенность трубчатых костей и черепа, ТВП обычно не увеличена; а искривление бедренных костей — от танатофорной дисплазии, при которой наблюдается резкое укорочение всех сегментов верхних и нижних конечностей их «фиксированное» положение, отсутствие «тибиальных» шипов. Патогномичным признаком диастрофической дисплазии и ателостеогенеза 2 типа является медиальное отведение большого пальца кистей и стоп «hitchhiker», которое хорошо визуализируется в 1 триместре.

В связи с наличием множества перекрывающихся признаков точная ПД ССД в раннем сроке крайне затруднена. Окончательный диагноз может быть поставлен только в ходе комплексного обследования, которое помимо эхографии должно включать патологоанатомическое, рентгенологическое, гистологическое исследования, пре- или постнатальную молекулярную диагностику.



Рис. 1. УЗ признаки КД у плода 12 недель: а — расширение ТВП; б — микрогнатия; в — 3D реконструкция (укорочение и искривление костей голени).

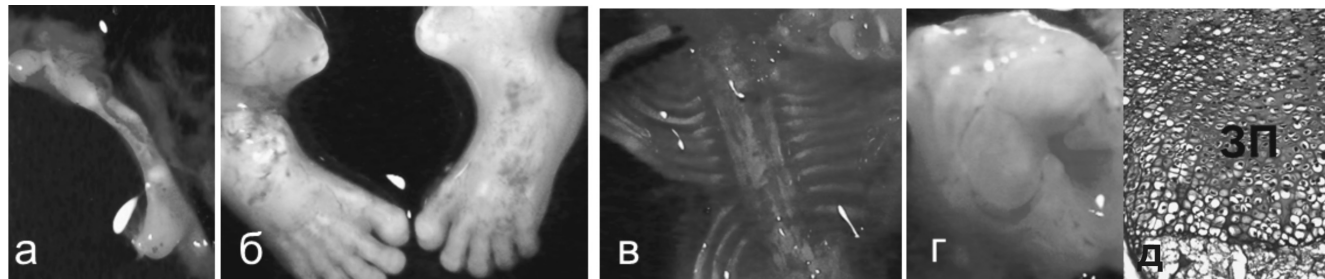


Рис. 2. Морфологические макропрепараты плода 10 недель и гистотопограмма бедра (X100).

Данные ультразвукового, цитогенетического исследований и исход беременности в 8 случаях пренатальной диагностики КД в I триместре

Авторы	Срок гестации, нед.	КТР, мм	ТВП, мм	Ультразвуковые признаки в 1 триместре	Мутация гена SOX9	Кариотип	Исход беременности
Hafner et al 1998 [7]	10-14		>2,5	Нет данных	—	—	—
Michel-Calemand et al, 2004 [2]	13	—	5,6	Увеличение ТВП	899C>T гетерозиготная миссенс мутация	46,XY	Прервана во 2 триместре
Marsoosi, 2007 [3]	13,2	71	3,6	Резко укорочено бедро (4 мм), искривление и ангуляция бедренных и большеберцовых костей, косолапость, плотность костей нормальная	Анализ не проведен	46,XX	Прерывание беременности
Goktolga et al, 2007 [8]	12	56,1	8,1	Генерализованный отек кожи. В 14 недель укорочение бедра (10 центиль), узкая, колоколообразная грудная клетка	Анализ не проведен	Норма	Медаборт в 14 недель
Massardier et al 2008 [4]	13	62	6	Гигрома, симметричное укорочение нижних конечностей. Укорочение и искривление бедра (5,8 мм). Мало- и большеберцовые кости были точечными, неправильная установка левой стопы. Нормальные верхние конечности.	Гетерозиготная мутация p.E28X в экзоне 1	46,XY	Медаборт в 14 недель
Gentilin et al, 2010 [6]	12		3,5	В 12 недель — увеличение ТВП, в 13 недель — укорочение конечностей, микрогнатия, в 15 недель — кистозная гигрома, искривление бедра, косолапость, кифосколиоз, микрогнатия, двусторонний гидронефроз	Экзон 3: делеция 21 пары нуклеотидов	46XX	Прервана в 16 недель
Tonni 2013 [10]	—	—	—	Септическая гигрома	p.His165Pro гетерозиготная мутация в экзоне 2	46,XY	Прервана во 2 триместре
Настоящее наблюдение	12	55	2,7	Укорочение трубчатых костей, деформация костей голени, неправильная установка стоп, микрогнатия	—	46,XX	Медаборт в 12 недель

Список литературы

1. OMIM #114 290 Campomelic dysplasia. John Hopkins University. Updated: 5/08/2014
2. Michel-Calemand L, Lesca G, Morel Y, et al. Campomelic acampomelic dysplasia presenting with increased nuchal translucency in the first trimester. 2004 Prenat Diagn 2004; 24: 519-523.
3. Marsoosi V. First trimester diagnosis of campomelic dysplasia. 17th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology Poster abstracts P50.17 Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 2007; 30: 648.
4. Massardier J, Roth P, Michel-Calemand L, et al. Campomelic Dysplasia: echographic suspicion in the first trimester of pregnancy and final diagnosis of two cases. Fetal Diagn Ther 2008; 24: 452-457.
5. Gentilin B, Forzano F, Bedeschi MF, et al. Phenotype of five cases of prenatally diagnosed campomelic dysplasia harboring no-

vel mutations of the SOX9 gene. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 36: 315-323.

6. Лазаревич АА, Новикова ИВ. Морфологические нормативные показатели биометрии скелета плода I триместра. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Сборник научных трудов. 2014; (7):152-157.
7. Hafner E, Schuchter K, Liebhart E, Philipp K. Results of routine fetal nuchal translucency measurement at weeks 10-13 in 4,233 unselected pregnant women. Prenat Diagn. 1998; 18: 29-34.
8. Goktolga U, Keskin U, Gezginc K, et al. Prenatal diagnosis of campomelic dysplasia at the first trimester: case report. BMMR. 2007; 10(2): 89-91.
9. Tonni G, Ventura A, Pattacini P, et al. p.His165Pro: A novel SOX9 missense mutation of campomelic dysplasia. J. Obstet. Gynecol. 2013 May 39(5): 1085-1091.

Case of campomelic dysplasia in the first trimester of pregnancy: ultrasound and pathological findings

Lazarevich A.A., Novikova I.V.

Republican Scientific-Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Belarus

We report on a case of the prenatal ultrasound diagnosis of campomelic dysplasia at 12 wk of gestation. The ultrasound examination showed increased nuchal translucency and abnormally short and bowed legs. Pathological and histological studies confirmed the presence of campomelic dysplasia in the aborted fetus

Key words: campomelic dysplasia, prenatal ultrasound diagnosis, first trimester, pathological findings