

Синдром макроцефалии — мраморной кожи и телеангиэктазии

Т.И. Мещерякова, М.В. Нароган, С.С. Жилина, Л.В. Торопчина, Г.Р. Мутовин

Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы Департамента здравоохранения Москвы

Macrocephaly — cutis marmorata telangiectatica congenita syndrome

Т.И. Meshcheryakova, M.V. Narogan, S.S. Zhilina, L.V. Toropchina, G.R. Mutovin

Research-and-Practical Center for Medical Care for Children with Craniofacial Anomalies and Congenital Diseases of the Nervous System, Moscow Healthcare Department

Представлен обзор литературы и описание клинического случая синдрома макроцефалии, мраморной кожи и телеангиэктазии (Macrocephaly — Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita, М-СМТС) — редкого врожденного заболевания, сопровождающегося патологией сосудов. С момента первого сообщения в 1922 г. в мире было зарегистрировано не менее 300 случаев. Причины возникновения, течение заболевания и возможные осложнения изучены недостаточно. Основные признаки синдрома: макроцефалия, гидроцефалия, асимметрия лица и тела, пороки развития головного мозга, пламенеющий невус на лице, гемангиомы, задержка развития, эпилепсия и другие. Прогноз заболевания крайне затруднителен и зависит от тяжести проявления патологии.

Ключевые слова: макроцефалия, мраморная кожа, гемангиодисплазия, телеангиэктазия.

The paper reviews the data available in the literature and describes a clinical case of macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita syndrome, a rare congenital disease accompanied by vascular pathology. Since the first report in 1922, at least 300 cases have been notified worldwide. The causes and course of the disease and possible complications have been inadequately studied. The major signs of the syndrome are as follows: macrocephaly, hydrocephaly, asymmetry of the face and body, brain malformations, nevus flammeus on the face, hemangiomas, retarded development, epilepsy, and others. The prognosis of the diseases is extremely difficult to make and depends on the manifestation of the pathology.

Key words: macrocephaly, cutis marmorata, hemangiodyplasia, telangiectasia.

Первое описание и название болезни принадлежит С. Van Lohuizen (1922) [1]. В США чаще употребляется термин «генерализованная кожная флехэктазия». Заболевание встречается крайне редко.

Этиология и патогенез. Этиология синдрома макроцефалии — мраморной кожи и телеангиэктазии (Macrocephaly — Cutis Marmorata — Telangiectatica Congenita, СМТС) неизвестна. Большинство описанных в литературе случаев были спорадическими [2]. V. Andreev, K. Pramatarov (1979) [3] сообщили о семейных случаях заболевания. У одного пациента была выявлена транслокация t (2;17) (p11; p13) [4]. В 1998 г.

M. Carcao [5] предположил концепцию сосудистого дисгенеза головного мозга при данном синдроме.

По сведениям D. Ben-Amirai и соавт. (2001) [6], в литературе зарегистрировано около 300 случаев синдрома врожденной мраморной кожи и телеангиэктазии. Впервые на сочетание данного синдрома с врожденными аномалиями (аномалии Штурге — Вебера, открытый артериальный проток) обратили внимание J. Petrozzi и соавт. (1970) [7]. Н. Toriello и J. Mulliken (2007) [8] сделали вывод, что более точным определением синдрома является: макроцефалия — капиллярная дисплазия (М-СМ).

Клиническая картина. Заболевание наблюдается у лиц обоих полов и обнаруживается уже при рождении. Типичными являются многочисленные, располагающиеся на лице, шее, туловище и конечностях, включая ладони и подошвы, пятна красновато-синюшного цвета, местами с фиолетовым оттенком, с отчетливо видимыми через тонкую кожу расширенными венами. Кожа имеет подчеркнутый сетчатый рисунок. Измененные участки чередуются с участками неизменной кожи. Это придает коже вид мраморности; отмечается выраженный акроцианоз. Расширенные сосуды встречаются также на твердом и мягком небе, слизистой носовых ходов. У отдельных больных в очагах поражения образуются дли-

© Коллектив авторов, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 6:74–79

Адрес для корреспонденции: Мещерякова Татьяна Ивановна — н.с. лаборатории клинической генетики Научно-практического центра медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы Департамента здравоохранения Москвы

Нароган Марина Викторовна — д.м.н., в.н.с. научной группы патологии новорожденных

Жилина Светлана Сергеевна — к.м.н., в.н.с. лаборатории клинической генетики

Торопчина Лия Владимировна — к.м.н., сурдолог-оториноларинголог

Мутовин Геннадий Романович — д.м.н., проф., гл.н.с. лаборатории клинической генетики

119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38

тельно существующие трофические язвы размером до 5–8 см в диаметре, с неровными, местами подрывными краями, вялыми грануляциями.

При гистологическом исследовании в дерме и гиподерме определяется обширная сеть расширенных, зияющих капилляров и мелких вен, переполненных кровью. Воспалительная инфильтрация отсутствует, эндотелий имеет нормальную структуру. Обнаруживается довольно выраженная гипертрофия и дистрофия сальных желез.

D. Ven-Amitai и соавт. (2001) [6] сообщили о наличии гипоспадии у 4 из 52 израильтян с синдромом врожденной мраморной кожи и телеангиэктазии, что более чем в 13 раз превышает частоту изолированной гипоспадии в этой группе населения. A. Hinek и соавт. (2008) [9] представили наблюдение 16-месячного мальчика, страдавшего данным синдромом с выраженными сосудистыми аномалиями. При рождении у ребенка отмечался голубовато-красный сетчатый рисунок, распространенный по всей поверхности кожи с изъязвлениями. Визуализировались расширенные вены на лице, коже волосистой части головы и на животе. В возрасте 7 мес было диагностировано кровоизлияние в сетчатку глаза, задержка развития, судороги; на компьютерной томограмме головного мозга определялись обширные перивентрикулярные кальцинаты. В 14 мес у ребенка развилась тяжелая легочная гипертензия с выраженной недостаточностью правых отделов сердца. В биоптате легочной ткани выявлена гиперплазия гладких мышц и мелких легочных артерий. Ребенок умер в возрасте 20 мес от тяжелой гипоксемии. При патологоанатомическом исследовании были выявлены аномалии строения стенок легочных артерий и вен. Лабораторные исследования показали повышенную концентрацию меди в сыворотке крови, что, по мнению авторов, послужило основным фактором, способствующим формированию фенотипа заболевания.

В 1997 г. J. Claiton-Smith и соавт. [10] и С. Moore и соавт. [11] предположили, что пациенты с сочетанием макроцефалии, врожденной мраморности кожи с телеангиэктазиями и синдактилией (М-СМТС) должны быть выделены в отдельный фенотип из числа широкой группы пациентов с врожденной мраморностью кожи и телеангиэктазиями (СМТС). Они описали соответственно 9 и 13 случаев впервые выявленного синдрома М-СМТС, характеризующегося нарушениями соматического развития с асимметрией тела, типичным лицом, макроцефалией с тенденцией к прогрессивному увеличению, пламенеющим невусом на носу или фильтре и верхней губе, синдактилиями, мраморным рисунком кожи.

Существует высокий риск развития неврологических нарушений у большинства пациентов с синдромом СМТС [12, 13]. В литературе [5, 10, 11, 14–20] сообщается о 40 пациентах с фенотипом М-СМТС,

у которых выявлены неврологические нарушения различной степени выраженности.

Наше наблюдение подтверждает гипотезу, что М-СМТС — отдельный, распознаваемый синдром с типичными неврологическими расстройствами и изменениями на магнитно-резонансных томограммах. Ранняя диагностика заболевания важна для оптимального лечения неврологических осложнений.

Представляем собственное наблюдение ребенка с синдромом макроцефалии — мраморной кожи и телеангиэктазии.

Девочка А. родилась у практически здоровой матери 25 лет, от второй беременности (первая — закончилась выкидышем в срок 4–5 нед), протекавшей с ранним токсикозом и анемией в I триместре, угрозой прерывания в 20 нед, в III триместре выявлен порок развития плода (гидроцефалия). Роды первые, в срок, кесаревым сечением (пороки развития плода при пренатальном скрининге). При рождении масса тела 3490 г, длина 57 см, окружность головы 39 см, окружность груди 33 см, оценка по шкале Апгар 4/5 баллов. В раннем неонатальном периоде отмечались синдром угнетения ЦНС, дыхательная недостаточность, омфалит, отеки. В Научно-практический центр медицинской помощи детям переведена на 7-й день жизни с диагнозом: врожденная окклюзионная гидроцефалия.

При поступлении состояние тяжелое за счет неврологических и дыхательных расстройств. Фенотипические особенности: голова гидроцефальной формы, асимметричная (плагикоцефалия), долихоцефалия, выступают лобные бугры, большой родничок 5×5 см, малый родничок 2×2 см, асимметрия лица, мегалокорнея и буфтальм справа, микрофтальм слева, гиперплазия альвеолярного отростка, диспластичные ушные раковины, широкая запавшая переносица, широкий кончик носа, высокий лоб, гипермобильность межфаланговых суставов (рис. 1). Преобладали симптомы угнетения ЦНС, диффузная мышечная гипотония. Вскармливание — через зонд.

Кожа сухая с акроцианозом, множественные участки гипоплазии кожи с сосудистой дисплазией на туловище и конечностях, телеангиэктазии, пламенеющий невус в области кончика носа (рис. 2). Слизистые чистые. Веки отечны. Наблюдалось выраженное втяжение грудины на вдохе, дыхание проводилось во все отделы, хрипов не было. Тоны сердца приглушены, выслушивался негрубый систолический шум по левому краю грудины. Живот мягкий, запавший, печень +1,5 см, селезенка — у края реберной дуги. Широкое пупочное кольцо. Гиперплазия клитора.

Хромосомный анализ культуры лимфоцитов без патологии — 46XX (женский).

В анализе крови на стероиды нарушений стероидогенеза не выявлено.

Нейросонография: срединные структуры головно-



Рис. 1. Ребенок А. Бупфтальм правого глаза и микрофтальм левого глаза, пламенеющий невус на носу.



Рис. 2. Ребенок А. Телеангиэктазии и венэктазии на нижних конечностях.

го мозга не смещены. Желудочковая система умеренно расширена и деформирована без признаков внутрижелудочковой гипертензии. Передние рога боковых желудочков 13 мм справа, 15 мм слева, III желудочек 7 мм, его дно расположено линейно. Водопровод мозга расширен на всем протяжении. IV желудочек 5 мм, продолговато-овальной формы. Большая затылочная цистерна не дифференцируется. Субарахноидальные пространства расширены конвексительно и в области сильвиевых щелей (15 мм справа, 8 мм слева). Макрогирия (?). В проекции передних рогов перивентрикулярно обширные зоны гиперэхогенности паренхимы мозга диаметром до 31 мм ($D=S$) с наличием кальцинатов. Эпендима желудочков мозга не изменена. Признаки внутричерепной гипертензии отсутствуют.

По рентгенологическим данным патологии органов грудной клетки не выявлено.

Электрокардиограмма: синусовый ритм. Число сердечных сокращений — 144 в минуту. Вертикальное положение электрической оси сердца. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек и надпочечников — без особенностей.

Эхокардиография: полости сердца не расширены, грубых нарушений гемодинамики не обнаружено. Открытое овальное окно 2 мм.

Ультразвуковое исследование органов малого таза: мочевого пузыря 33,5×13×28 мм, стенки 1,4 мм. За мочевым пузырем визуализируется структура, вероятно, матка 23×9×13 мм. Придатки не визуализируются, паховые каналы свободны.

Магнитно-резонансная томография головного мозга: тотальная пахигирия, множественные участки гетеротопии серого вещества. Факоматозные участки в проекции передних рогов боковых желудочков, вероятно, соответствуют множественным петрификатам. Умеренно расширена желудочковая система, участков, препятствующих ликворооттоку, нет. Водопровод мозга проходим, краниоцервикальный уровень свободен.

Компьютерная томограмма головного мозга: срединные структуры головного мозга не смещены; IV желудочек по срединной линии, сужен, деформирован; III желудочек по срединной линии, расширен, деформирован. Передние рога боковых желудочков мозга не визуализируются, задние рога асимметричны, расширены ($D>S$), форма их искажена. В подкорковых структурах справа определяется участок пониженной плотности, в толще которого выявляются множественные мелкие петрификаты. Глазные яблоки асимметричны: диаметр правого 18,1 мм, левого 12,7 мм. Левое глазное яблоко располагается в верхних отделах орбиты, левый глазной нерв гипоплазирован.

Электроэнцефалография: типичной эпилептиформной активности, эпилептических приступов и их паттернов не зарегистрировано.

При офтальмологическом осмотре выявлен бупфтальм справа и микрофтальм слева. Внутриглазное давление (измерение под наркозом) $OD=17$ мм рт.ст. (норма).

При сурдологическом исследовании выявлена левосторонняя нейросенсорная тугоухость.

За время наблюдения в отделении (к концу первого месяца жизни) состояние с положительной динамикой. Мраморность кожи уменьшилась, участки кожи с сосудистой дисплазией побледнели, ребенок стал активнее, начал сосать через соску, затем частично из груди, улучшился мышечный тонус и рефлексы.

В возрасте 2 мес у девочки появились эпилептические приступы, которые купировались после назначения конвулекса. В возрасте 3 мес ребенок был оперирован по поводу глаукомы.

В табл. 1 приведена сравнительная симптоматика синдрома М-СМТС по данным литературы [21] и в нашем наблюдении.

Таблица 1. Симптомы синдрома М-СМТС, их значимость и частота проявления у пациентов

Симптом	Значимость	Частота, %	Собственное наблюдение
Макроцефалия/мегалэнцефалия	Высокая	91	+
Телеангиэктазии	»	48	+
Большая масса при рождении	»	75	—
Гиперподвижность в суставах	»	91	+
Мраморная кожа	»	100	+
Атрофия кожи/анетодермия	»	100	+
Расширение желудочков/гидроцефалия	Средняя	54	+
Гипотония	»	66	+
Долихоцефалия/выпуклый затылок	»	66	+
Высокий лоб/выпуклый лоб/височная область	»	75	+
Гемангиома лба/лица	»	66	+
Асимметрия лица/асимметрия мимики	»	75	+
Блефарофимоз/узкие глазные щели	»	66	+
Эпикант	»	42	+
Гипертелоризм	»	75	+
Глаукома/буфтальм	»	12	+
Косоглазие	»	75	—
Вздёрнутый нос	»	66	+
Широкая спинка/переносица	»	66	+
Плоское/запавшее переносье	»	66	+
Длинный фильтр	»	63	+
Широкий фильтр	»	75	+
Тонкие губы	»	42	—
Отвисшая, оттопыренная нижняя губа	»	51	—
Гемангиомы	»	24	+
Расширенные выступающие подкожные сосуды	»	42	+
Высокий рост	»	48	—
Низкий рост	»	48	—
Макросомия	»	51	+
Асимметрия конечностей	»	48	—
Брахидактилия кисти	»	21	—
Гиперподвижность суставов кисти	»	75	+
Сандалевидная щель	»	75	—
Синдактилия стоп	»	75	—
Гиперэластичная кожа	»	48	+
Спинномозговая грыжа	Низкая	3	—
Широкие швы/роднички	»	18	+
Антимонголоидный разрез глаз	»	24	—
Микрокорнеа/микроанофтальм/фтиз	»	6	+
Помутнение роговицы/аномалии Петерса	»	6	+
Синехии передней камеры	»	3	—

Таблица 1. Симптомы синдрома М-СМТС, их значимость и частота проявления у пациентов (продолжение)

Симптом	Значимость	Частота, %	Собственное наблюдение
Прочие аномалии передней камеры	»	6	—
Атрофия/гипоплазия зрительного нерва	»	6	+
Макростомия	»	12	+
Высокое небо	»	6	+
Расщелина неба/язычка	»	3	—
Микрогения/ретрогения	»	12	—
Низкорасположенные ушные раковины	»	9	+
Персистирование боталлова протока	»	6	—
Атрезия/другие аноректальные пороки	»	3	—
Пупочная грыжа/грыжа белой линии	»	9	—
Аномалии клитора	»	3	+
Аномалии мочевыводящих путей	»	3	—
Асимметрия грудной клетки/ тела	»	6	+
Сколиоз	»	3	—
Постаксиальная полидактилия кисти	»	3	—
Синдактилия кисти	»	9	—
Макродактилия кисти	»	9	—
Очаговая гипо/гиперпигментация кожи	»	6	+

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, диагноз был установлен на первом месяце жизни ребенка. У нашей пациентки выявлены типичные характеристики синдрома макроцефалии — мраморной кожи и телеангиэктазии (М-СМТС), описанного J. Claiton-Smith и соавт. [10] и С. Мооге и соавт. [11], что подтверждает гипотезу об отдельно распознаваемом синдроме. Мраморность кожи — стойкий характерный признак, который отмечается с рождения, становится более выраженным при плаче и менее заметным с возрастом.

Важный симптом — макроцефалия с тенденцией к увеличению, переходящая в гидроцефалию. Выявленная в нашем случае гидроцефалия не потребовала оперативного лечения.

Магнитно-резонансная томография в данном случае служит необходимым методом исследования, позволяющим получить данные об асимметрии мозговых полушарий, о наличии аномалии Киари, увеличении боковых желудочков и аномальном сигнале от белого вещества мозга. Асимметрия мозговых полушарий сочетается с гемимегалоэнцефалией, с аномально повышенным сигналом от белого вещества в перивентрикулярном регионе. Дифференциальный диагноз следует

проводить с синдромом врожденной мраморной кожи и телеангиэктазии (СМТС), синдромами Клиппеля — Треноне, Баннаяна — Райли-Рувалькабы, Штурге — Вебера.

Недостаточно изученные этиология и патогенез синдрома затрудняют медико-генетическое консультирование супружеских пар. В соответствии с патофизиологическими основами заболевание должно быть отнесено к аномалиям соединительной ткани, соматическому мозаицизму с асимметричной гипертрофией головного мозга и тела. Подобные синдромы, характеризующиеся быстрым развитием и гемигипертрофией в том числе, могут ассоциироваться с эмбриональными детскими опухолями. Поэтому у врача должна быть настороженность по поводу новообразований. Необходимо периодически проводить у таких пациентов клинический скрининг — ультразвуковое исследование органов брюшной полости с целью ранней диагностики неоплазий. У всех детей должны быть представлены данные мониторинга роста и развития. Предложенная L. Garavelli и соавт. [22] программа диспансеризации представлена в табл. 2. Некоторые авторы рекомендуют проведение электрокардиографии как рутинного метода для своевременного выявления нарушений ритма сердца.

Таблица 2. Программа диспансеризации больных с синдромом макроцефалии, врожденной мраморности кожи с телеангиэктазиями и синдактилией (М-СМТС)

Исследования	При установлении диагноза	Школьники	Подростки
Кариотип	+	—	—
Функция щитовидной железы	+	—	—
Нейросонография	+	—	—
Магнитно—резонансная томография головного мозга	+	По показаниям	По показаниям
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	+	Ежегодно	Ежегодно
Эхокардиография	+	—	—
Офтальмологическое обследование	+	Ежегодно	Ежегодно
Ультразвуковая доплерография нижних конечностей	+	—	—
Рентгенография нижних конечностей	По показаниям	—	—
Дерматологическое обследование	""	—	—
Нейропсихиатрическое обследование	+	По показаниям	По показаниям
Аудиологическое обследование	+	Ежегодно	Ежегодно
Ортопедическое обследование	+	По показаниям	По показаниям

ЛИТЕРАТУРА

1. *Van Lohuizen C.H.J.* Ueber eine seltene angeborene Haut-anomalie (Cutis marmorata telangiectatica congenita). *Acta Derm Venerol* 1922; 3: 202—211.
2. *Kennedy C., Oranje A.P., Keizerk K. et al.* Cutis marmorata telangiectatica congenita. *Int J Dermatol* 1992, 31, 249—252.
3. *Andreev V. C., Pramatarov K.* Cutis marmorata telangiectatica congenita in two sisters. *Br J Derm* 1979; 101: 345—350.
4. *Stoll C.* Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: Report of a patient with a translocation. *Genet Counsel* 2003; 14: 173—179.
5. *Carcao M., Blasiers S.I., Grant P.M. et al.* MR1 findings in Macrocephaly — cutis marmorata telangiectatica congenita. *Am J Med Genet* 1998; 75: 165—167.
6. *Ben-Amitai D., Merlob P., Metzker A.* Cutis marmorata telangiectatica congenita and hypospadias: report of 4 cases. *J Am Acad Derm* 2001; 45: 131—132.
7. *Petrozzi J.W., Rahn E.K., Mofenson H., Greensher J.* Cutis marmorata telangiectatica congenita. *Arch Derm* 1970; 101: 74—77.
8. *Toriello H.V., Mulliken J.B.* Accurately renaming macrocephaly — capillary malformation (M-CM). *Am J Med Genet* 2007; 143A: 3009.
9. *Hinek A., Jain S., Taylor G. et al.* High copper levels and increased elastolysis in a patient with cutis marmorata telangiectasia congenita. *Am J Med Genet* 2008; 146A: 2520—2527.
10. *Clayton-Smith J., Kerr B., Brunnerh H. et al.* Macrocephaly with cutis marmorata, haemangioma and syndactyly distinctive overgrowth syndrome. *Clin Dysmorphol* 1997; 6: 291—302.
11. *Moore C.A., Toriello H.V., Abuelo D.N. et al.* Macrocephaly — cutis marmorata telangiectatica congenita : a distinct disorder with developmental delay and connective tissue abnormalities. *Am J Med Genet* 1997; 70: 67—73.
12. *Pehr K, Moroz B.* Cutis marmorata teleangiectatica congenita: Long-term follow-up, review of the literature and report of a case in conjunction with congenital hypothyroidism. *Pediatr Dermatol* 1993; 10: 6—11.
13. *Stephan M.J., Hall B.D., Smith D.W., Cohen M.M.Jr.* Macrocephaly in association with unusual cutaneous angiomatosis. *J Pediat* 1975; 87: 353—357.
14. *Baralle D., Firth H.* A case of the new overgrowth syndrome-macrocephaly with cutis iriarmorata, haemangioma and syndactyly. *Clin Dysmorphol* 2000; 9: 209—211.
15. *Franceschwi P., Licata D., Dicara G. et al.* Macrocephaly — cutis marmorata telangiectatica congenita without cutis marmorata? *J Med Genet* 2000; 90: 265—269.
16. *Meyere E.* Neurocutaneous syndrome with excessive macrohydrocephalus (Sturge-Weber/Klippel-Trenaunay syndrome). *Neuropadiatrics* 1979; 10: 67—75.
17. *Robertson S.P., Gattas M., Rogers M., Ades L.C.* Macrocephaly — cutis marmorata telangiectatica congenita: report of five patients and a review of the literature. *Clin Dysmorphol* 2000; 9: 1—9.
18. *Stephan M.J., Hall B.D., Smith D.W., Cohen M.M.Jr.* Macrocephaly in association with unusual cutaneous angiomatosis. *J Pediat* 1975; 87: 353—357.
19. *Vogels A., Devriendt K., Legius E. et al.* The macrocephaly — cutis marmorata telangiectatica congenita syndrome. Long-term follow-up data in 4 children and adolescents. *Genet Counsel* 1998; 9: 4: 245—253.
20. *Yano S., Watanabe Y.* Association of arrhythmia and sudden death in macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 102:149—152.
21. Диагностическая программа СинДиаг, версия 4.2. Белоруссия, Минск 2006.
22. *Garavelli L., Leask K., Zanacca C. et al.* MRI and Neurological Findings in Macrocephaly-Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita Syndrome: report of ten cases and review of the literature. *Genet Couns* 2005; 16: 2: 117—128.

Поступила 29.03.10