

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Кафедра педиатрии ИПО

Зав. Кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н., ассистент Моргун А. В.

РЕФЕРАТ

На тему: «TAR-синдром».

Выполнила: врач-ординатор Черемных О. А.

Отлично, асс. Моргуна
25.02.19
Моргуна

Красноярск

2019

Введение.

TAR-синдром характеризуется наличием тромбоцитопении и двусторонней аплазией или гипоплазией лучевых костей при обязательной сохранности 1-ых пальцев кисти. Данное заболевание относится к редким наследственным заболеваниям с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Частота встречаемости TAR-синдрома примерно составляет 1 на 240000 человек. В Российской Федерации выявлено около 150 случаев данного заболевания.

Выявляемая тромбоцитопения обусловлена недостаточностью мегакариоцитов (их отсутствием в 66 %, уменьшением количества — в 12 %, функциональной неактивностью — в 12 % случаев), эозинофилией (встречаемость — 55 %), анемией.

Патогенез.

При TAR-синдроме выявлены патогенные мутации в гене RBM8A. Ген располагается на длинном плече 1 хромосомы и кодирует РНК-связывающий белок 8A. Белок RBM8A играет важную роль в процессе сплайсинга и посттрансляционной модификации мРНК. Большинство больных TAR-синдромом имеют делецию участка хромосомы, захватывающую ген RBM8A и мутацию в другой копии RBM8A гена, которая ослабляет транскрипцию и снижает уровень белка. Индивидумы, которые имеют поражение обычно наследуют мутацию RBM8A гена от одного из родителей. Родители больных, носители мутации в гене RBM8A или 200 kb делеции, клинических признаков синдрома не имеют. Но в проведенных исследованиях было отмечено, что делеция хромосомы 1q 21.1 не является важной в детерминации фенотипа при TAR-синдроме. Было выявлено, что стромальные клетки костного мозга у пациентов с TAR-синдромом не экспрессируют CD 105 антиген, являющийся частью рецепторного комплекса для факторов роста TGF- бета 1 и TGF-бета 3. Была высказана гипотеза, что фенотип при TAR-синдроме может быть обусловлен повреждением общего предшественника клеток хрящевой, костной и гемопоэтической систем.

Клинические проявления.

Диагноз ставится на основании выявления комбинации 2 признаков: двустороннего отсутствия лучевых костей и тромбоцитопении.

Двустороннее отсутствие лучевых костей с присутствием первых пальцев кистей характерно всегда для данного заболевания. Первые пальцы близки к нормальным по размерам, но несколько шире и более плоские. Запястье обращено в сторону большого пальца, образуя угол между кистью и предплечьем. Чем меньше угол между кистью и предплечьем, тем меньше объем движений и сила.

Тромбоцитопения может быть врожденной или развиваться в течении первых нескольких недель и месяцев жизни. Примерно у 60 % больных тромбоцитопения развивается в течении первых недель жизни. Как правило, эпизоды тромбоцитопении урежаются с возрастом, и к школьному возрасту большинство детей с TAR-синдромом имеют нормальное количество тромбоцитов. Тромбоцитопенические кризы могут провоцироваться стрессом, инфекциями, желудочно-кишечными расстройствами, беременностью и хирургическими вмешательствами.

Тромбоцитопения приводит к появлению сыпи на коже по типу пурпуры, частым кровотечениям из носа, желудочно-кишечного тракта и гематурии. Наиболее тяжелым проявлением тромбоцитопении являются внутричерепные кровоизлияния, которые являются основной причиной смертности и нарушения интеллектуального развития больных. Смертность в период новорожденности достигает примерно 40%.

Больные, которые пережили младенческий возраст без кровоизлияния в головной мозг, обычно имеют нормальную продолжительность жизни и нормальное интеллектуальное развитие.

У пациентов школьного возраста с TAR-синдромом часто присутствует аллергия к коровьему молоку, которая приводит к обострениям

тромбоцитопении. Рост большинства пациентов находится на уровне или ниже 50 перцентиля.

Другие аномалии скелета.

Могут поражаться как верхние, так и нижние конечности. Но при поражении верхних конечностей состояние оценивается как более тяжелое. Может отмечаться гипоплазия или аплазия локтевой кости, плечевой кости и плечевого пояса. Часто встречается синдактилия (сросшиеся пальцы) и клинодактилия 5 пальца (изогнутый палец).

Нижние конечности поражаются лишь в 47 - 62% случаев. Отмечается вывих бедра, скручивание бедренной или большеберцовой кости, отсутствие коленной чашечки. Наиболее тяжелым пороком конечностей является тетрафокомелия (отсутствие или значительное недоразвитие проксимального отдела конечности). Другие аномалии скелета, включающие поражение ребер и шейных позвонков (шейные ребра, слияния шейных позвонков) встречаются относительно редко.

Особенности лица.

Отмечается микрогнатия, выступающий лоб и низкорасположенные ушные раковины.

Врожденные пороки сердца отмечаются в 15-22% случаев. Характерны дефекты перегородок, реже встречаются комбинированные пороки сердца (тетрада Фалло).

Желудочно-кишечные проявления.

Аллергия к коровьему молоку и гастроэнтериты. С возрастом отмечается тенденция к улучшению.

Аномалии мочеполовой системы включают почечные аномалии (как структурные, так и функциональные) и в редких случаях синдром Майера-

Рокитанского Кюстера-Хаузера (агенезия матки, шейки и верхней части влагалища).

Лабораторная диагностика.

1) Подсчет количества тромбоцитов.

Количество тромбоцитов в младенческом возрасте обычно колеблется от 15 до $30 \times 10^9/\text{л}$. К школьному возрасту большинство детей имеют нормальное количество. В основе тромбоцитопении лежит снижение продукции тромбоцитов костным мозгом. Продукция тромбопоэтина сохраняется в норме и его уровень в сыворотке крови слегка повышен.

Отмечается резкое снижение числа мегакариоцитов в костном мозге, а также снижение агрегации тромбоцитов и времени их жизни. У ряда больных отмечаются транзиторные лейкомоидные реакции.

2) Молекулярно-цитогенетические и молекулярно-генетические исследования.

С целью идентификации 200 kb делеции области 1q21.1 проводят анализ делеции и дупликации участков хромосомы. Наличие ее достаточно для того, чтобы верифицировать диагноз TAR-синдрома при условии отсутствия с двух сторон лучевой кости и наличием первого пальца кистей.

Но при этом отсутствие идентификации этой делеции недостаточно, чтобы снять диагноз. Если делеция не идентифицирована, необходимо проводить секвенирование кодирующих и некодирующих областей гена RBM8A с целью выявления двух патогенных вариантов RBM8A гена для подтверждения диагноза или генетического консультирования.

Инструментальная диагностика.

1) Рентгенография костей предплечья и кисти выявляет двустороннюю аплазию лучевых костей, аномалии локтевых костей (двусторонняя аплазия - у 20%, односторонняя аплазия - у 10%, в остальных случаях выявляют гипоплазию), гипоплазию костей запястья, широкий приведенный первый палец кисти, клинодактилию пятого пальца.

- 2) ЭКГ и ЭхоКГ (проводится для того, чтобы установить наличие аномалии органов сердечно-сосудистой системы).

Дифференциальная диагностика.

1. Синдром Холта-Орама.

Характеризуется врожденными пороками развития верхних конечностей варьирующих от измененного 1-ого пальца кисти (аплазия, гипоплазия или трехфаланговый) и гипоплазии или аплазии лучевой кости до фокомелии (отсутствие или значительное недоразвитие проксимального отдела конечности).

Примерно в 85% случаев обнаруживаются врожденные пороки сердца: наиболее часто вторичный дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, особенно в мышечной части. Возможны нарушения проводящей системы сердца.

2. Синдром Робертса.

Характеризуется пренатальной задержкой роста (от слабой до тяжелой), краниофациальными нарушениями (включая микроцефалию и расщелину губы и/или неба), пороками конечностей (включая двустороннюю симметричную тетрафокомелию или гипомелию, вызванную мезомелической карликовостью). Из скелетных аномалий наблюдаются также олигодактилия с аплазией или гипоплазией первого пальца кисти, синдактилия, клинодактилия и сгибательная контрактура локтевого и коленного суставов. Краниофациальные пороки включают расщелину губы и/или расщелину неба, выступающую верхнюю челюсть, микрогнатию, микробрахицефалию, гипоплазию маляров, гипертелоризм глаз; экзофтальм как следствие уменьшенных размеров глазниц; помутнение роговицы, гипоплазия крыльев носа, клювовидный нос, деформированные ушные раковины, интеллектуальные нарушения у большинства больных.

3. Анемия Фанкони.

Характеризуется физическими отклонениями, поражением костного мозга и повышенным риском малигнизации. Физические отклонения присутствуют у 60-75% больных. Они включают низкий рост, кожную пигментацию в паховой и подмышечных областях, врожденные пороки развития первого пальца кистей, предплечий; офтальмологические изменения; врожденные пороки почек и мочевыводящего тракта; врожденные пороки сердца; врожденные пороки желудочнокишечного тракта и центральной нервной системы; гипогонадизм. Прогрессирующее поражение костного мозга с панцитопенией обычно наблюдаются в первой декаде жизни и часто начинаются с тромбоцитопении или лейкопении.

Лечение.

Консервативное лечение.

- 1) Трансфузии тромбоцитарной массы.

Доза у детей составляет 10-15 мл/кг.

У пациентов со стойкой тромбоцитопенией и геморрагическими осложнениями рекомендуется проводить трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

- 2) Спленэктомия. (Частично эффективна для лечения тромбоцитопении у детей более старшего возраста).
- 3) Пациенты с тромбоцитопенией отвечают на лечение эритропоэтином и интерлейкином-6. Но тяжелые побочные эффекты применения интерлейкина - 6 не позволяют рекомендовать такую терапию в 100% случаев).

Хирургическое лечение.

Лечение скелетных аномалий включает в себя ортопедическую реконструктивную хирургию с последующим подбором ортеза и протеза. Запястья пациентов реконструируют и стабилизируют мышечно-сухожильным комплексом для того, чтобы скорректировать пронацию предплечья.

У пациентов с TAR-синдромом, получивших ортопедическое лечение, отмечается возвращение большей части обычных движений, с некоторым ограничением разгибания запястья и ульнарной девиации. Выраженность функциональной недостаточности кисти зависит от степени движения пальцев.

Список литературы:

- 1) Клинические рекомендации «Диагностика и лечение тромбоцитопении с отсутствием лучевых костей (TAR-синдром), 2017.
- 2) Н. В. Авдейчик, А. В. Говоров, С. И. Голяна, А. В. Сафонов Врожденная лучевая косоруконость в структуре генетических синдромов //»Ортопедия , травматология и восстановительная хирургия детского возраста, Т.3,,2015, стр 29-35.
- 3) С.А. Goldfarb Thumb function and appearance in thrombocytopenia absent radius syndrome //Journal of Hand Surgery, 2007, с.157- 161
- 4) P. Coccia Management of children with thrombocytopenia-absent radius syndrome an institutional experience// J. Paediatr. Child. Health, 2012, с.166-169.