

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С СИНДРОМОМ ЛЕНЦА**

Симферополь 2017

Данные клинические рекомендации подготовлены Медицинской академией имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Медико-генетический центр.

Коллектив авторов: заведующая Крымским медико-генетическим центром М.В. Горда (Республиканская клиническая больница им.Н.А. Семашко, СП Перинатальный центр), к. мед.н., врач-генетик Н.А. Афанасьева (Республиканская клиническая больница им.Н.А. Семашко, СП Перинатальный центр), заведующий кафедрой педиатрии, физиотерапии и курортологии д.мед.н., проф., Н.Н. Каладзе (Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии), к.мед.н., доц. Г.В. Досикова (Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии), ординатор О.Н. Рыбалко (Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии).

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки и конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Методология	4
Определение	6
Код МКБ-10	6
Эпидемиология	6
Этиология	6
Клиническая картина	7
Диагностика	8
Примеры формулировки диагнозов	8
Лечение	10
Список литературы	11

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств. Клинические методические рекомендации составлены на основе методологии SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network; URL: <http://www.sign.ac.uk>). Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в MEDLINE, EMBASE, ORPHANET, Кохрановскую библиотеку, базу данных ОМIM. Были использованы интернет данные, представленные на международных (<http://newenglandconsortium.org>) и национальных сайтах обществ редких болезней и общественных организаций. Глубина поиска составила с 2000 по 2016 гг.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств. Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой для оценки силы рекомендаций: качественно проведенные мета-анализы, систематические или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематических ошибок; высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований; высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи. В соответствии с уровнем доказательности (качество доказательств, таблица 1) по ходу изложения текста представлена степень силы рекомендаций (таблица 2). Для оценки качества, силы доказательств и формулирования рекомендаций использовался консенсус экспертов. Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points, GPPs) базировались на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций. Экономический анализ и публикации по фармакоэкономике не анализировались. Валидизация рекомендаций базировалась на внутренней экспертной оценке. Комментарии, полученные от экспертов, систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами.

Таблица 1. Градация уровня доказательности

Уровень доказательности	Тип доказательств
I	Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок.
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и

	ложнонегативных ошибок.
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.д.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев.
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.

Таблица 2. Градация степени силы рекомендации

Степень	Градация
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровня доказательности.
B	Доказательства II, III или IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными.
C	Доказательства II, III, IV уровня, но данные в целом неустойчивые.
D	Слабые или несистематические эмпирические доказательства.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно прорецензированы членами рабочей группы, которые пришли к выводу, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром Ленца (Микрофтальмия Ленца, микрофтальмия 1 типа, OMIM: 309800 MICROPHTHALMIA, SYNDROMIC 1; MCOPS1, LENZ MICROPHTHALMIA SYNDROME, LENZ DYSPLASIA, MAA) – редкое полисистемное состояние, которое характеризуется односторонней/двусторонней микрофтальмией или анофтальмией, сочетанной с пороками развития костно-мышечной и мочеполовой систем. (summary by Esmailpour et al., 2014).

КОД МКБ 10: Q11.2 Микрофтальм

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Микрофтальмия Ленца, является крайне редким наследственным синдромом, который в полной мере выражается только у лиц мужского пола. Частота встречаемости заболевания в популяции 1:10 000.

ЭТИОЛОГИЯ

Чаще всего микрофтальмия 1 типа (Микрофтальмия Ленца) формируется в результате мутации гена NAA10 на хромосоме Xq28.

Согласно данным ОМИМ в единичных случаях описаны другие варианты микрофтальмий с фенотипом синдрома Ленца, но с мутациями в других генах:

- MCOPS2 - микрофтальмия, катаракта, радикуломегалия, ВПС (септальные дефекты), с мутацией в гене BCOR на хромосоме Xp11;
- MCOPS3 - микрофтальмия/анофтальмия, атрезия пищевода, пороки МПС в результате мутации гена SOX2 в хромосоме 3q26;
- MCOPS5 - ретинальная дисплазия, недостаточность/дисфункция гипофиза в результате мутации гена OTX2 в хромосоме 14q22;
- MCOPS6 - микрофтальмия, микрогнатия, деформация ушных раковин, ВПР ЦНС, аномалии конечностей с мутацией в гене BMP4 на хромосоме 14q22;
- MCOPS7 - микрофтальмия, склерокорнеа, линейные кожные дефекты с мутацией в гене HCCS на хромосоме Xp22;
- MCOPS9 - микрофтальмия/анофтальмия, различные мальформации/пороки развития в легких, сердце и диафрагме с мутацией в гене STRA6 на хромосоме 15q24;
- MCOPS11 - микрофтальмия, крипторхизм, гипоспадия с мутацией в гене VAX1 на хромосоме 10q25;
- MCOPS12 - микрофтальмия, диафрагмальные грыжи, ВПС (септальные дефекты), мутация в гене RARB на хромосоме 3p24;
- MCOPS13 - микрофтальмия, колобома, микроцефалия, умственная отсталость с мутацией в гене HMGB3 на хромосоме Xq28;
- MCOPS14 - микрофтальмия, колобома, костно-мышечные деформации с мутацией в гене MAB21L2 на хромосоме 4q31.

Наиболее тяжелой формой структурной аномалии глаза является анофтальмия, но чаще встречается при синдроме Ленца - микрофтальмия, при которой длина глаза менее 21 мм (короче более, чем на 2 стандартных отклонения). Придаточный аппарат глаза при

этом развит правильно. Сопутствующие симптомы могут проявляться как дисгенез переднего сегмента глаза: катаракта, хориоретинальная колобома, дисплазия сетчатки. Внеглазные проявления включают врожденные пороки сердца, когнитивные нарушения, мальформации легких, почек, лицевой дисморфизм.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Синдром Ленца можно заподозрить при рождении на основании сочетания признаков поражения нескольких органов и систем (таблица 3). Описанные у мальчиков основные признаки данного синдрома следующие: односторонняя/двусторонняя микрофтальмия или анофтальмия, лицевой дисморфизм, аномалии конечностей, нарушения мочеполовой системы. В большинстве случаев, страдают оба глаза, и они могут быть разного размера. В некоторых случаях наблюдалась микрокорнеа. В радужной оболочке может присутствовать колобома. Колобомы встречаются и в других тканях глаз, включая цилиарное тело, сосудистые оболочки. Во многих случаях верхние веки свисают из-за паралича мышц (блефароптоз). Перечисленные глазные аномалии могут привести к нарушению зрения или к полной слепоте. Степень нарушения зрения будет зависеть от тяжести и / или комбинации присутствующих глазных аномалий.

Характерные аномалии развития головы и лица: микроцефалия, пороки развития ушей и зубов. В некоторых случаях, уши могут быть маленькими и неправильной формы. Иногда диагностируется нарушение слуха. Зубы могут быть широко расставленными и неправильной формы. Встречается агенезия передних резцов.

Больные астенического телосложения с узкими плечами и бедрами. У мальчиков встречаются расщелины губы и неба, скелетные аномалии, включающие: кифосколиоз, узкие и покатые плечи, слаборазвитые ключицы и / или «бочкообразную» грудную клетку. Кроме того, дети часто имеют пороки развития пальцев: клинодактилия, синдактилию, камптодактилию, полидактилию. Стопы в эквиноварусном положении.

Примерно половина детей имеют аномалии репродуктивной и мочевыводящей систем.

В большинстве случаев больные синдромом Ленца имеют умеренные или тяжелые задержки темпов психомоторного развития, в дальнейшем разную степень умственной отсталости.

Таблица 3. Основные признаки, характерные для синдрома Ленца

Голова и шея	Глаза - Микрофтальмия - Анофтальмия - Микрокорнеа - Блефароптоз -Блефарофимоз - Слепота
--------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> - Колобома оптического диска, цилиарного тела, роговицы <p>Уши</p> <ul style="list-style-type: none"> - Чрезмерно закрученный завиток ушной раковины - Низкопосаженные уши - Часто повторяющиеся воспаления среднего уха <p>Рот</p> <ul style="list-style-type: none"> - Готическое небо <p>Зубы</p> <ul style="list-style-type: none"> - Агенезия верхних латеральных резцов - Нерегулярный ряд нижних резцов - Скученность зубов
Дыхательная система	<p>Дыхательные пути</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ляринготрахеобронхомаляция <p>Легкие</p> <ul style="list-style-type: none"> - Односторонняя или двусторонняя гипоплазия легочной ткани
Грудная клетка	<p>Внешние признаки</p> <ul style="list-style-type: none"> - Длинная цилиндрическая грудная клетка - Воронкообразная грудная клетка <p>Костные особенности</p> <ul style="list-style-type: none"> - Узкие плечи - Сутулость - Недоразвитые ключицы
Живот (брюшная полость)	<ul style="list-style-type: none"> - Пилоростеноз - Мегаколон - Ректальный пролапс
Мочеполовая система	<ul style="list-style-type: none"> - Гипоспадия - Крипторхизм - Гипоплазия, аплазия почек - Гидроуретер
Костно-мышечная система	<p>Позвоночник</p> <ul style="list-style-type: none"> - Сколиоз - Выраженный поясничный лордоз <p>Конечности</p> <ul style="list-style-type: none"> - Раздвоенные (удвоенные большие пальцы) - Синдактилия - Клинодактилия - Эмбриональные перетяжки на конечностях
Неврологические изменения	<p>Центральная нервная система</p> <ul style="list-style-type: none"> - Умственная отсталость

	<ul style="list-style-type: none"> - Задержка психомоторного развития - Гипотония мышц - Судорожный синдром - Агрессивность - Аутоагрессия - Поведение с элементами аутизма
--	---

ДИАГНОСТИКА

Диагностика основана на анализе клинических проявлений синдрома. Микрофтальмия Ленца может быть заподозрена пренатально на УЗИ. Но подтвердить диагноз возможно только при рождении, на основании тщательного клинического обследования, данных молекулярно-генетического анализа. Ультразвуковое исследование внутренней структуры глаза может выявить уменьшенную его глубину (от передней к задней части).

Дополнительные диагностические методы включают офтальмоскопию, МРТ. Наиболее достоверным методом является ДНК диагностика: проводится двунаправленное секвенирование кодирующего региона определяемого гена. При обнаружении мутации только в одном аллеле этого гена, проводится дополнительная сравнительная геномная гибридизация для проверки наличия дупликаций, делеций в других участках этого гена. Мутация, найденная у пациента впервые в семье, всегда перепроверяется прямым секвенированием, проводится анализ фрагментов рестрикции.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В настоящее время существует множество других синдромов, которые также характеризуются микрофтальмией, анофтальмией. Наиболее актуальны следующие заболевания:

-Синдром **трисомии 10q** характеризуется тяжелой умственной отсталостью, задержкой роста до и после рождения, физическими отклонениями, включающими: пороки развития черепно-лицевой области (микроцефалия, высокий лоб, микрофтальмия, узкий зазор между верхними и нижними веками, низкорасположенные уши).

-**Глазо-зубо-костную дисплазия** характеризуется: узкие глазные щели, микрофтальмия, микрокорнеа, узкий нос с гипоплазией крыльев, камптодактилия IV — V пальцев, гипоплазия эмали. Основными пороками глаз являются микрофтальмия, микрокорнеа, истонченная радужка, гипотелоризм, врожденная катаракта, глаукома, персистенция зрачковой мембраны, атрофия зрительного нерва, помутнение роговицы, узкие глазные щели. Отмечается неправильный рост зубов, микродонтия, гипоплазия эмали, ранний кариес. Характерными пороками кистей являются двусторонняя синдактилия, камптодактилия IV — V, клинодактилия, гипоплазия или аплазия средних фаланг одного или нескольких пальцев, уплощение I и V пястных костей, выявляемое

рентгенологически. В некоторых случаях наблюдаются утолщение нижней челюсти, расширение метафизов длинных трубчатых костей, врожденный вывих бедра. Популяционная частота неизвестна.

-**синдром Аксенфельда-Ригера**, основными проявлениями являются: глазные аномалии, включая слаборазвитые диафрагмы, небольшие роговицы, спайки в передней части глаза и смещение зрачка, стоматологические нарушения, включая врожденное отсутствие некоторых зубов, конусообразные зубы. Черепно-лицевые аномалии: широко расставленные глаза, плоская переносица, слаборазвитую верхнюю челюсть характерны для данного синдрома.

ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

1. Синдром Ленца: 2-сторонняя микрофтальмия, блефарофимоз, тугоухость 3-ей степени, пилоростеноз (оперирован), умственная отсталость в степени легкой дебилности, X-сцепленный рецессивный тип наследования.
2. Синдром Ленца: анофтальмия слева, микрофтальмия справа, колобома роговицы справа, гипоплазия задних отделов мозолистого тела, воронкообразная грудная клетка, синдактилия 2-3 на стопах, умственная отсталость умеренно выраженная, X-сцепленный рецессивный тип наследования.
3. Синдром Ленца: микрофтальмия слева, расщелина твердого неба, ВПС (дефект межпредсердной перегородки), задержка психомоторного развития, X-сцепленный рецессивный тип наследования.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение микрофтальмии Ленца – только симптоматическое и поддерживающее. Прибегают к хирургическому вмешательству, корректирующим очкам и контактными линзами для улучшения зрения. Протезирование, зубные имплантаты, брекеты, стоматологические операции используются для исправления зубных аномалий. Хирургическое вмешательство также может быть необходимо для лечения расщелины губы и неба, удаления лишних пальцев, исправления скелетных аномалий и других пороков.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baraitser, M., Winter, R. M., Taylor, D. S. I. **Lenz microphthalmia--a case report.** Clin. Genet. 22: 99-101, 1982.
2. Dinno, N. D., Lawwill, T., Leggett, A. E., Shearer, L., Weisskopf, B. **Bilateral microcornea, coloboma, short stature and other skeletal anomalies--a new hereditary syndrome.** Birth Defects Orig. Art. Ser. XII(6): 109-114, 1976.

3. Esmailpour, T., Riazifar, H., Liu, L., Donkervoort, S., Huang, V. H., Madaan, S., Shoucri, B. M., Busch, A., Wu, J., Towbin, A., Chadwick, R. B., Sequeira, A., Vawter, M. P., Sun, G., Johnston, J. J., Biesecker, L. G., Kawaguchi, R., Sun, H., Kimonis, V., Huang, T. **A splice donor mutation in NAA10 results in the dysregulation of the retinoic acid signalling pathway and causes Lenz microphthalmia syndrome.** *J. Med. Genet.* 51: 185-196, 2014. URL: <http://jmg.bmj.com/content/51/3/185>
4. Forrester, S., Kovach, M. J., Reynolds, N. M., Urban, R., Kimonis, V. **Manifestations in four males with and an obligate carrier of the Lenz microphthalmia syndrome.** *Am. J. Med. Genet.* 98: 92-100, 2001. URL: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1096-8628\(20010101\)98:1<92::AID-AJMG1009>3.0.CO;2-O/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1096-8628(20010101)98:1<92::AID-AJMG1009>3.0.CO;2-O/abstract)
5. Graham, C. A., Redmond, R. M., Nevin, N. C. **X-linked clinical anophthalmos: localization of the gene to Xq27-Xq28.** *Ophthalmic Paediat. Genet.* 12: 43-48, 1991.
6. Herrmann, J., Opitz, J. M. **The Lenz microphthalmia syndrome.** *Birth Defects Orig. Art. Ser.* V(2): 138-143, 1969.
7. Hornby, S. J., Adolph, S., Gilbert, C. E., Dandona, L., Foster, A. **Visual acuity in children with coloboma: clinical features and a new phenotype classification system.** *Ophthalmology* 107: 511-520, 2000.
8. Morini, F., Pacilli, M., Spitz, L. **Bilateral anophthalmia and esophageal atresia: report of a new patient and review of the literature. (Letter)** *Am. J. Med. Genet.* 132A: 60-62, 2005. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.30283/abstract;jsessionid=06E0D23263A402003CA9FD64EBCDEE3A.f04t04>
9. Okumus, N., Zenciroglu, A., Demirel, N., Bas, A. Y., Ceylaner, S. **Apparent Lenz microphthalmia syndrome: a patient with unusual manifestations.** *Genet. Counsel.* 19: 177-182, 2008.
10. Ozkinay, F. F., Ozkinay, C., Yuksel, H., Yenigun, A., Sapmaz, G., Aksu, O. **A case of Lenz microphthalmia syndrome.** *J. Med. Genet.* 34: 604-606, 1997. URL: <http://jmg.bmj.com/content/34/7/604.long>
11. Reddy, M. A., Francis, P. J., Berry, V., Bradshaw, K., Patel, R. J., Maher, E. R., Kumar, R., Bhattacharya, S. S., Moore, A. T. **A clinical and molecular genetic study of a rare dominantly inherited syndrome (MRCS) comprising of (sic) microcornea, rod-cone**

- dystrophy, cataract, and posterior staphyloma.** Brit. J. Ophthal. 87: 197-202, 2003. URL: <http://bjo.bmj.com/content/87/2/197.long>
12. Smartt, J. M., Jr., Kherani, F., Saddiqi, F., Katowitz, J. A., Bartlett, S. P. **Microphthalmia and synostotic frontal plagiocephaly: a rare clinical entity with implications for craniofacial reconstruction.** Plast. Reconstr. Surg. 116: 1e-9e, 2005.
13. Williamson, K. A., FitzPatrick, D. R. **The genetic architecture of microphthalmia, anophthalmia and coloboma.** Europ. J. Med. Genet. 57: 369-380, 2014.