

Клинические рекомендации

ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА МЕККЕЛЯ

Код по МКБ 10: **Q 61.9**

ОМIM: тип 1 **249000**

тип 2 **603194**

тип 3 **607361**

тип 4 **611134**

тип 5 **611561**

тип 6 **612284**

тип 7 **267010**

тип 8 **613885**

тип 9 **614209**

тип10 **614175**

тип11 **615397**

тип12 **616258**

Возрастная категория: **дети**

Год утверждения: **2017 (пересмотр каждые 5 лет)**

Профессиональная ассоциация: **ассоциация медицинских генетиков**

Оглавление.....	1
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация.....	6
2. Диагностика.....	7
3. Лечение.....	10
4. Профилактика.....	10
5. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания.....	10
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	10
Список литературы.....	11
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	13
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	13
Приложение А3. Связанные документы.....	14
Приложение Б. Алгоритм ведения пациента.....	15
Приложение В . Информация для пациентов.....	16
Приложение Г.....	16

Ключевые слова

Список сокращений

ц.н.с. - центральная нервная система.

Термины и определения

Аномалия Денди-Уокера - порок развития мозжечка и окружающих его ликворных пространств, характеризующийся расширением 4-го желудочка с формированием кисты задней черепной ямки, недоразвитием или отсутствием червя мозжечка в сочетании с гидроцефалией.

Брахидактилия - аномалия развития рук и ног, проявляющаяся укорочением пальцев.

Голопроэнцефалия - порок развития головного мозга, характеризующийся полным отсутствием деления или неполным разделением переднего мозга на полушария.

Клинодактилия - врожденный порок развития пальцев, проявляющийся в их искривлении или искажении их положения относительно оси конечности.

Коарктация аорты - врожденный порок сердца, проявляющийся сегментарным сужением просвета аорты.

Микрокорнеа - уменьшение размеров роговицы (менее 10 мм).

Микрогнатия - недоразвитие верхней челюсти.

Микрофтальм - аномалия развития глаза: уменьшение размеров глазного яблока.

Мужской псевдогермафродитизм - нарушение фенотипического пола, при котором у лица, имеющего нормальный мужской кариотип и тестикулы, наружные гениталии сформированы по женскому типу.

Омфалоце - врожденный дефект передней брюшной стенки, при котором петли кишечника, печень и иногда другие органы выходят за пределы брюшной полости в грыжевой мешок.

Порэнцефалия - врожденный порок головного мозга, проявляющийся патологическими кистозными полостями, располагающимися в ткани головного мозга.

Синдактилия - врожденный порок развития, проявляющийся в полном или неполном сращивании пальцев кисти / стопы в результате не наступившего их деления.

Склерокорнеа - патологическое состояние, при котором наблюдается частичная или полная склеризация роговицы (замещение тканей роговицы склерой).

Энцефалоцеле - черепно-мозговая грыжа.

1.Краткая информация

1.1 Определение

Синдром Меккеля является летальным аутосомно-рецессивным нарушением, характеризующимся аномалиями центральной нервной системы (в первую очередь, затылочной черепно-мозговой грыжей), приводящими к задержке умственного развития, кистозной дисплазией почек и пороками развития верхних и нижних конечностей.

Впервые описан немецким анатомом I.F.Meckel в 1822 году, в 1934 году G.B.Gruber описал плод с подобными изменениями. Идентичность описанных случаев установили в 1969 году Opitz и Howe и предложили название - синдром Меккеля.

1.2 Этиология и патогенез

Характерна генетическая гетерогенность синдрома. Картировано ряд локусов (C.Bergmann et al., 2016):

1 тип - обусловлен мутациями (описано 18 мутаций) в гене, расположенном на 17q21-q24

2 тип - обусловлен 3 различными мутациями в гене TMEM 216, расположенном на 11q13.

3 тип - обусловлен мутациями (описано 37 мутаций) в гене TMEM 67 на хромосоме 8q (R. Shaheen et al., 2013) .

4 тип - обусловлен мутациями (описано 13 мутаций) в гене CEP 290 на хромосоме 12q.

5 тип - обусловлен мутациями (описано 4 мутации) в гене RPGRIP1L на хромосоме 16q12.2.

6 тип - обусловлен мутациями (описано 17 основных мутаций) в гене CC2D2A на хромосоме 4p15.

7 тип - обусловлен мутациями в гене NRHP3 на хромосоме 3q22.

8 тип - обусловлен мутациями в гене TCTN2 на хромосоме 12q24.31.

9 тип - обусловлен мутациями в гене B9D1 на хромосоме 17q11.2

10 тип - обусловлен мутациями в гене B9D2 на хромосоме 19q13

11 тип - обусловлен мутациями в гене TMEM231 на хромосоме 16q23

12 тип - обусловлен мутациями в гене KIF14 на хромосоме 1q31

13 тип - обусловлен мутациями в гене TMEM107.

Кроме того, выявлены еще 2 гена - THEM138 и THEM237.

Основными генами заболевания являются MKS1, TMEM67 и CC2D2A, следующий по важности - CEP290.

Гены отвечают за синтез белков, играющих важную роль в структуре и функции цилии эпителиальных клеток. Первичные цилии являются органеллами, в основе которых - микроканалы, которые выпячиваются с апикальной поверхности эпителиальных клеток. Цилии участвуют в передаче информации между клетками. Дефекты в этих клеточных структурах, по-видимому, разрушают важные химические сигнальные пути в процессе раннего развития. Хотя исследователи полагают, что дефектные цилии ответственны за большинство проявлений этих нарушений, остается неясным, как они приводят к специфическим порокам развития мозга, почек и других органов (Logan C.V. et al., 2011; Amy R. Barker et al., 2014).

1.3 Эпидемиология

Частота распространения синдрома в мире варьирует от 1 случая на 13250 до 1 случая на 140.000 живорожденных. В бельгийской популяции и среди кувейтских бедуинов частота синдрома значительно выше и достигает 1:3500, в финской популяции - 1:9000, у народности гуджаратцы (Индия) - 1 пораженный на 1300 родившихся (Sawardekar K.P., 2016; Barisic I et al., 2015). Данные по распространенности синдрома в Российской Федерации отсутствуют. Имеются сведения о высокой частоте синдрома, сопоставимой с частотой в финской популяции, среди татарского населения СССР (Lurie I.W. et al., 1984).

1.4 Кодирование по МКБ 10

Q 61.9

2. Диагностика.

2.1. Клиническая диагностика.

Диагностика основывается на клинических данных [УД 3В]. Характерны врожденные пороки развития различных органов и систем (Лазюк Г.И. с соавт., 1983; Borislav A. et al., 2006; Chih-Ping Chen, 2007; Aneel Myageri et al., 2013)

Пороки центральной нервной системы: затылочное энцефалоцеле (90%), микроцефалия (90%), голопрозэнцефалия (50%), аномалия Денди-Уокера (7,5%), гипоплазия мозжечка (7,5%), анэнцефалия (7,5%), аплазия мозолистого тела (7,5%), гидроцефалия (7,5%) [УД 3В].

Пороки мочеполовой системы: кистозная дисплазия почек наблюдается в 95% случаев синдрома [УД 3В]. Почки могут быть увеличены в 10-20 раз по сравнению с нормальными размерами. Кроме того, может отмечаться гипоплазия / аплазия почек, подковообразная почка, удвоение мочеточников, мужской псевдогермафродитизм (7,5%), истинный гермафродитизм (7,5%), крипторхизм (50%).

Пороки гепатобилиарной системы: фиброз печени, кистозная болезнь печени (7,5%).

Пороки опорно-двигательной системы: постаксиальная полидактилия кистей и стоп (90%) [УД 3В], косолапость, укорочение конечностей.

Пороки органов зрения: катаракта (50%), хореоретинальные нарушения (50%), атрофия зрительных нервов (50%), микрокорнеа (50%), склерокорнеа (50%), микрофтальм (19,2%), анофтальм.

Врожденные пороки сердца: септальные дефекты, коарктация аорты, стеноз легочной артерии.

Другие врожденные пороки развития: расщелина губы / неба, микрогнатия, скошенный лоб, гипертелоризм, низко расположенные деформированные ушные раковины, зубы новорожденного, омфалоцеле, гипоплазия легких.

Хотя процесс определения диагностических критериев продолжается, по крайней мере, 2 из 3 классических проявлений (включая кистозную дисплазию почек, затылочное энцефалоцеле или другие пороки центральной нервной системы и постаксиальную полидактилию) наблюдаются в большинстве случаев [УД 3В].

Salonen предположила, что минимальными диагностическими критериями являются двусторонний поликистоз почек, фиброзные изменения в печени и затылочное энцефалоцеле или некоторые другие пороки центральной нервной системы.

2.2. Дифференциальная диагностика.

1. Трисомия 13.

Характерны такие пороки центральной нервной системы, как голопрозэнцефалия, агенезия мозолистого тела, гидроцефалия, гипоплазия мозжечка и менингомиелоцеле; поликистоз почек (31%), гидронефроз, подковообразные почки и удвоение мочеточников; постаксиальная полидактилия рук и иногда стоп; гетеротопия ткани поджелудочной железы или селезенки, пороки сердца, глазные аномалии. Отсутствует фиброз печени.

2. Синдром Смита-Лемли-Опитца.

Аутосомно-рецессивный синдром обусловленный мутацией в гене DHCR7 и дефицитом 7-дегидрохолестерол редуктазы, участвующей в биосинтезе холестерина. Синдром характеризуется пороками центральной нервной системы - микроцефалия, вентрикуломегалия, агенезия мозжечка, реже встречается голопрозэнцефалия (5%); пороки мочеполовой системы- неопределенный пол, реверсия пола, гидронефроз, кистозная дисплазия почек, удвоение почки, агенезия почек; постаксиальная полидактилия пальцев рук и реже ног; дисфункция печени и холестатическая болезнь печени.

3. Гидролетальный синдром.

Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией в гене *HYLS1*. Синдром характеризуется многоводием, летальностью, постаксиальной полидактилией рук, преаксиальной полидактилией стоп, микрогнатией, расщелиной губы и нёба, врожденными пороками сердца - дефекты перегородок, гидроцефалией.

Отсутствует кистозная дисплазия почек, фиброзные изменения печени и затылочное энцефалоцеле.

4. Синдром Сениора-Локена.

Аутосомно-рецессивная цилиарная дисфункция, обусловленная мутациями в *NRHP* генах, ответственных за нефронофтиз. Нефронофтиз - это кистозная почечная дисплазия, характеризующаяся прогрессирующей потерей фильтрующей функции почки с или без вовлечения медулярного слоя.

Может наблюдаться пигментный ретинит, почечная кистозная болезнь. Отсутствуют полидактилия и затылочное энцефалоцеле.

5. Синдром Жубера.

Генетически гетерогенная цилиарная дисфункция характеризующаяся гипоплазией червя мозжечка. Другие признаки включают дистрофию сетчатки и пороки почек. Может наблюдаться пигментный ретинит, поликистоз почек, полидактилия, транспозиция внутренних органов, задержка умственного развития, гипоплазия мозолистого тела, аномалия Денди-Уокера, затылочное энцефалоцеле.

6. Синдром Барде-Бидля.

Генетически гетерогенная патология. Идентифицировано 11 генов. Характеризуется постаксиальной полидактилией, прогрессирующей ретинальной дистрофией, ожирением, гипогонадизмом, трудностями с обучением и ретинальной дисфункцией. Другие проявления включают сахарный диабет, атаксию, врожденные пороки сердца, пороки зубов, фиброз печени, аноскопию, астму.

7. Рото-лице-пальцевой синдром 1 типа.

Это X-сцепленная доминантная, летальная для мужчин цилиарная патология, вызванная мутациями в генах *OFD1* и *CXORF5*. Синдром характеризуется расщелинами, гипоплазией крыльев носа, клинодактилией, синдактилией или брахидактилией пальцев рук и односторонней полидактилией стоп, задержкой умственного развития различной степени. Иногда встречаются врожденные пороки головного мозга(20%), включая отсутствие мозолистого тела, порэнцефалию, гидроцефалию, гипоплазию червя мозжечка, аномалию Денди-Уокера. Затылочное энцефалоцеле отсутствует.

3. Лечение.

Синдром Меккеля является летальным состоянием. Смертность составляет 100%. Большинство младенцев рождается мертвыми или умирают в течение первых часов или дней жизни.

4. Профилактика.

4.1 Медико-генетическое консультирование.

Синдром Меккеля является состоянием с аутосомно-рецессивным типом наследования. Родители больного, как правило не поражены. Риск для sibсов пораженного составляет 25% [УД 1А].

4.2 Пренатальная диагностика.

В современной литературе имеется значительное число сообщений об успешной диагностике синдрома Меккеля в 1-ом и 2-ом триместрах. Ведущим методом является эхография. Характерная для синдрома Меккеля триада: затылочное энцефалоцеле, постаксиальная полидактилия и двусторонняя мультикистозная дисплазия почек - может быть определена при ультразвуковом исследовании на сроке до 14 недель гестации (Sepulved W. et al., 1997; Liu SS-H et al., 2006; Chen C.P.,2007; Е.Н.Андреева и соавт.2010; С.Eckmann et al.,2012; S.Mohamed et al.,2012; D.Jones et al.,2014;K.Asian et al.,2015) [УД 3В]. Средний срок постановки пренатального диагноза в настоящее время составляет $14,3 \pm 2,6$ недели гестации (Borisc I et al., 2015). В более поздние сроки развивается тяжелое маловодие, которое затрудняет диагностику полидактилии и энцефалоцеле (Ickowicz et al., 2006).

В случае выявления энцефалоцеле при проведении эхографии 1-го триместра необходимо последующий тщательный осмотр почек и кистей/стоп, что позволит сформулировать окончательный синдромальный диагноз. При выявлении в 1-ом триместре любой патологии почек показана тщательная оценка кистей и стоп плода (Е.Н.Андреева и соавт., 2010).

Вспомогательную роль в пренатальной диагностике синдрома может играть выявление повышенного уровня альфа-фетопротеина в амниотической жидкости после 12 недель и в крови матери с 15 недель гестации.

5. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Критерии оценки качества медицинской помощи

Не применимы в виду 100% летальности синдрома.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Clinical utility gene card for: Meckel syndrome - update 2016 / C. Bergmann [et al.] // European Journal of Human Genetics. - 2016. - Vol.24, №8.
2. Molecular genetics and pathogenic mechanisms for the severe ciliopathics: insights into neurodevelopment and pathogenesis of neural tube defects / C.V. Logan [et al.] // Mol. Neurobiol. - 2011.- Vol. 43. - P. 12-26.
3. Meckel-Gruber syndrome and the role of primary cilia in kidney, skeleton, and central nervous system development / A.R. Barker [et al.] // Organogenesis. - 2014. -Vol.10. - P. 96-107.
4. Sawardekar K.P. Meckel-Gruber syndrome: prevalence from a hospital-based study in Oman. // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. - 2016. - Vol.29. - P. 3696-3698.
5. Meckel-Gruber syndrome: a population-based study on prevalence, prenatal diagnosis, clinical features, and survival in Europe / I. Barisic [et al.] // European Journal of Human Genetics. - 2015. - Vol.23. - P. 746-752.
6. Meckel syndrome in different population / I.W. Lurie [et al.] // Am. J. Med. Genet. - 1984. - Vol.18. - P. 661-669.
7. Лазюк Г.И., Лурье И.В., Черствой Е.Д. Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития. - М.: Медицина, 1983.
8. Meckel-Gruber syndrome. Pathologic manifestation, minimal diagnostic criteria, and differential diagnosis / A. Borislav [et al.] // Arch.Pathol.Lab.Med. - 2006. -Vol. 130. - P. 1236-1238.
9. Chih-Ping Chen. Meckel syndrome: genetics, perinatal findings, and differential diagnosis // Taiwanese J. Obstet. Gynecol. - 2007. - Vol.46. - P. 9-14.
10. Myaderi A., Grampurohit V., Rao R. Meckel-Gruber syndrome: report of two cases with review of literature // J. Family Med. Prim. Care. - 2013. - Vol. 2. - P. 106-108.
11. Diagnosis of the Meckel-Gruber syndrome at eleven to fourteen weeks gestation / W.Sepulveda [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1997. - Vol. 176. - P. 316-319.
12. First-trimester ultrasound diagnosis of Meckel-Gruber syndrome / SS-H. Liu [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 2006. - Vol. 85. - P. 757-759.
13. Андреева Е.Н., Волков А.Е. Пренатальная диагностика синдрома Меккеля-Грубера // [Электронный ресурс]. SonoAce Ultrasound. - 2010. - №21. - Режим доступа: <http://www.medison.ru/si/art317.htm>.
14. Earliest ultrasound finding and description of splicing mutation in Meckel-Gruber syndrome / C. Eckmann-Scholz [et al.] // Arch.Gynecol.Obstet. - 2012. - Vol. 286. - P. 917-921.
15. Meckel-Gruber syndrome: antenatal diagnosis and ethical perspectives / S. Mohamed [et al.] // Sudan J. Paediatr. - 2012. - Vol.12. - P.70-72.

16. Jones D. First-trimester diagnosis of Meckel-Gruber syndrome by fetal ultrasound with molecular identification of CC2D2A mutation by next-generation sequencing // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* - 2014. - Vol.44. - P. 719-721.
17. Meckel-Gruber syndrome, a case report / K. Asian [et al.] // *Organogenesis.*-2015.-vol.11.-p.87-92.
18. Meckel-Gruber syndrome: sonography and pathology / V.Ickowicz [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*- 2006. - vol.27. - p.296-300.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. Якубовский Г.И. - к.м.н., главный внештатный специалист по медицинской генетике Министерства здравоохранения Рязанской области.

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи генетики;
2. Врачи лабораторные генетики.

Таблица П1. Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств.

Уровень достоверности	Источник доказательств
I(1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных Крупные мета-анализы Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование Репрезентативная выборка пациентов
II(2)	Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных Несколько исследований с небольшим количеством пациентов Хорошо организованное проспективное исследование когорты Мета-анализы ограничены, но проведены на хорошем уровне Результаты не презентативны в отношении целевой популяции Хорошо организованные исследования "Случай-контроль"
III(3)	Нерандомизированные контролируемые исследования Исследования с недостаточным контролем Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками Ретроспективные или наблюдательные исследования Сери клинических наблюдений Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию
IV(4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные

Таблица П2. Уровни убедительности рекомендаций с указанием использованной классификации уровней убедительности рекомендаций.

Уровень убедительности	Описание	Расшифровка
	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности(как минимум 1	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со

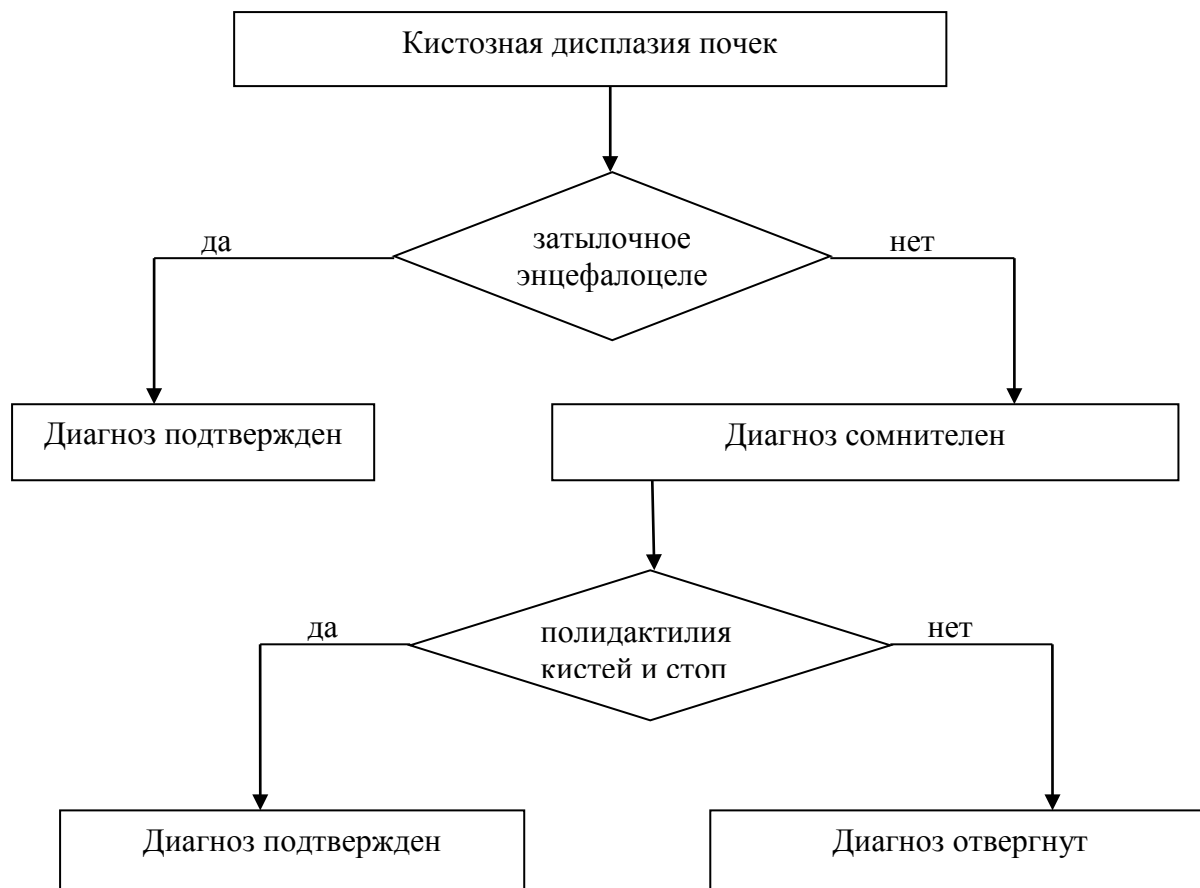
A	убедительная публикация 1 уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	стандартной методикой/терапией
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности(как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия второй линии; либо при отказе. противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторинг побочных явлений
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности(но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) или нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов
D	Отсутствие убедительных публикаций I,II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации I,II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

Порядок обновления клинических рекомендаций- один раз в пять лет.

Приложение А3. Связанные документы

нет

Алгоритм диагностики синдрома Меккеля



Приложение В. Информация для пациента

Синдром Меккеля - наследственное заболевание , характеризующееся врожденными пороками ц.н.с. (в первую очередь, затылочной грыжей). кистозной дисплазией почек и пороками развития верхних и нижних конечностей. Синдром является 100% летальным состоянием. Большинство младенцев рождаются мертвыми или умирают в первые часы или дни жизни.

При планировании последующей беременности родителям больного необходимо обязательно пройти медико-генетическое консультирование по вопросу прогноза потомства для оценки генетического риска и обсуждения возможности проведения дородовой диагностики синдрома.

Приложение Г.