

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ

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

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	8
Диагностика	9
Примеры формулировки диагнозов	11
Лечение	11
Список литературы	12

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 ОММ. 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 Ваарденбурга (WAARDENBURG SYNDROME, OMIM: 193500) – это наследственное заболевание, характеризующееся телекантом, частичным альбинизмом волос, кожи, глаз и сопровождающееся нейросенсорной тугоухостью. (reviews by Read and Newton, 1997, Tamayo et al., 2008, and Pingault et al., 2010). Синдром Ваарденбурга наследуется по аутосомно-доминантному типу. В редких случаях заболевание обусловлено спонтанно возникшей мутацией.

КОД МКБ 10: E 70.3 Альбинизм

КЛАССИФИКАЦИЯ

Разновидности этого синдрома связаны с изменениями в различных генах, которые представлены в таблице 3.

Таблица 3. Классификация синдрома Ваарденбурга.

Тип	Отличительные признаки типов синдрома	Ген	Локус
Тип I, WS1	Частичный альбинизм волос, кожи с телекантом	PAX3	2q35
Тип IIa, WS2A (originally WS2)	Частичный альбинизм волос, кожи без телеканта	MITF	3p14.1-p12.3
Тип IIb, WS2B	Частичный альбинизм волос, кожи без телеканта	WS2B	1p21-p13.3
Тип IIc, WS2C	Частичный альбинизм волос, кожи без телеканта	WS2C	8p23
Тип IId, WS2D (редко)	Частичный альбинизм волос, кожи без телеканта	SNAI2	8q11
Тип III, WS3	Сочетается с аномалиями верхних конечностей (KLEIN-WAARDENBURG SYNDROME)	PAX3	2q35

Тип IVa, WS4A	Сочетается с болезнью Гиршпрунга (SHAH-WAARDENBURG SYNDROME)	EDNRB	13q22
Тип IVb, WS4B	Сочетается с болезнью Гиршпрунга	EDN3	20q13
Тип IVc, WS4C	Сочетается с болезнью Гиршпрунга	SOX10	22q13

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота данного синдрома составляет от 1:42 000 до 1:50 000 в популяции. I и II типы данного синдрома встречаются наиболее часто, в то время как III и IV типы наблюдались в единичных случаях.

ЭТИОЛОГИЯ

Ваарденбурга синдром возникает в результате гетерозиготной мутации PAX3 гена на хромосоме 2q36. В большинстве случаев, синдром Ваарденбурга WS1 и WS2 наследуются по аутосомно-доминантному типу, с переменной пенетрантностью и экспрессивностью. Исследователи определили, что за развитие синдрома WS1 несут ответственность мутации в гене PAX3, который расположен на 2q35. Функция гена PAX3 остается неизвестной. Некоторые исследователи предполагают, что PAX3 может участвовать в регулировании функционирования другого гена (известного как MITF). А ген MITF кодирует белок, который играет важную роль в развитии некоторых пигмент продуцирующих клеток, известных как меланоциты. Отсутствие или нарушение функционирования меланоцитов влияет на развитие пигментации глаз, кожи, волос, а также может иметь отношение к потере слуха.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

У больных редко можно выявить весь набор типичных признаков (Таблица 4). Каждый симптом имеет свою степень экспрессивности. Наиболее часто встречающимися признаками синдрома Ваарденбурга являются: телекант (99%), частичный альбинизм (45%), нейросенсорная глухота (20%). При данном синдроме также наблюдаются: широкая выступающая переносица (75%), сросшиеся брови (50%), гетерохромия радужных оболочек (45%), белая прядь волос надо лбом (45%). В некоторых случаях отмечаются птоз, выступающая нижняя челюсть, расщелина или высокое небо, небольшие скелетные деформации и пороки сердца. Кроме указанных признаков, у больных иногда бывают участки гипер- и депигментации на коже, пигментные изменения глазного дна.

Седая прядь может быть уже у новорожденного, но затем эти депигментированные волоски исчезают. Нос может иметь не только приподнятую спинку, но и гипоплазию крыльев. Патология конечностей включает такие аномалии, как гипоплазия кистей, мышц, ограничение подвижности локтевых, лучезапястных и межфаланговых суставов, слияние отдельных костей запястья и плюсны. Снижение слуха при этом заболевании врожденное.

Таблица 4. Основные признаки, характерные для синдрома Ваарденбурга

Голова и шея	<p>Уши</p> <ul style="list-style-type: none"> - Врожденная двусторонняя глухота <p>Глаза</p> <ul style="list-style-type: none"> - Телекант - Гетерохромия радужки - Слепота - Колобома оптического диска, цилиарного тела, роговицы <p>Рот</p> <ul style="list-style-type: none"> - Расщелина губы и неба <p>Волосы</p> <ul style="list-style-type: none"> - Белые ресницы и брови - Белые пряди волос над лбом - Сращение бровей - Раннее появление седых волос
Дыхательная система	<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
Живот (брюшная полость)	<ul style="list-style-type: none"> - Болезнь Гиршпрунга - Мегаколон
Мочеполовая система	<ul style="list-style-type: none"> - Гипоспадия - Крипторхизм

	- Отсутствие вагины и матки
Костно-мышечная система	Позвоночник - Сколиоз - Выраженный поясничный лордоз -Добавочные позвонки - Аномалия Шпренгеля - Раздвоенные (удвоенные) ребра -Менингомиелоцеле -Аплазия поясничного отдела позвоночника Конечности - Синдактилия
Неврологические изменения	-Судороги

ДИАГНОСТИКА

Синдром Ваарденбурга может быть диагностирован при рождении или в раннем возрасте на основе тщательного клинического обследования, включая измерение расстояния между внутренними углами глаз, наружными углами глаз и межзрачкового расстояния, изучения семейного анамнеза, дополнительных методов обследования, молекулярно-генетической диагностики.

Дополнительные исследования (УЗИ глаза, КТ, МРТ) помогут дифференцировать отклонения, которые потенциально связаны с синдромом Ваарденбурга.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В настоящее время существует множество других синдромов, которые также характеризуются альбинизмом. Наиболее актуальны следующие из них:

-Глазо-кожный альбинизм 1 А ГКА 1А (классический тирозиназо-отрицательный ГКА) — самая тяжёлая форма глазо-кожного альбинизма. Он появляется в результате таких мутаций как nonsense, ошибка рамки считывания, и missense гена тирозиназы на хромосоме 11 (band 11q24). Эти нульмутации продуцируют абсолютно неактивный фермент тирозиназу, что ведёт к полному отсутствию производства пигмента меланина в течение всей жизни пациента. Типичный фенотип — это белые волосы и кожа, и голубая полупрозрачная радужка. На коже нет никаких пигментных изменений, однако могут быть депигментированные невусы. Такой фенотип встречается одинаково во всех этнических и возрастных группах. Острота зрения обычно снижена и составляет около

20/400 (0,05 в десятичной дроби, используемой в России, что соответствует 5 % от нормы).

-Глазо-кожный альбинизм 1 В ГКА 1В (yellow mutant OCA, Amish albinism, xanthous albinism) — продукт мутации гена тирозиназы, который приводит к снижению активности фермента тирозиназы. У таких пациентов пигментация при рождении совершенно отсутствует, что может помешать отличить ГКА 1В от ГКА 1А. Однако, поскольку некоторая тиразиназная активность всё же присутствует, у некоторых людей пигментация волос, кожи и глаз с возрастом может увеличиться, а кожа может начать загорать на солнце. На радужке появляется светло- или тёмно-коричневая пигментация, иногда ограничено по зрачковому краю. Острота зрения колеблется от 20/90 до 20/400 и может повышаться с возрастом. Могут появляться пигментные невусы, однако большинство невусов — беспигментные.

- **Глазо-кожный альбинизм 2** ГКА 2 (тирозин-позитивный ГКА) — это наиболее распространённый тип альбинизма во всех расах. Это заболевание также аутосомно-рецессивное, но локализуется на другой хромосоме, в отличие от ГКА 1 (band 15q11-13). При ГКА 1 мутация поражает ген, кодирующий фермент тирозиназу, в то время как при ГКА 2 поражается ген, кодирующий Р-белок, а синтез тирозиназы остаётся нормальным..

Существуют различные вариации фенотипа при ГКА 2, которые варьируют от полного отсутствия пигментации до почти нормального уровня пигментации. Даже если ген, кодирующий фермент — тирозиназу — нормальный, большинство альбиносов второго типа не имеют чёрного пигмента (еумеланина) в коже, волосах или глазах при рождении. Как результат такого отсутствия пигмента при рождении иногда возможна ошибка в постановке диагноза и путаница с ГКА 1. Как бы то ни было, пигментация постепенно появляется с возрастом. Точный механизм такой задержки пигментации неизвестен. Интенсивность появления пигментации зависит от расовой принадлежности пациента. Как следствие роста ребёнка и развития пигментации, повышается также острота зрения (примерно с 0,25 до 0,5).

-Глазо-кожный альбинизм 3 ГКА 3, ранее известный как красный или рыжий ГКА, вызывается мутацией человеческого гена, ответственного за TRP-1. Заболевание наследуется аутосомно рецессивно. Клинический фенотип у африканских пациентов — светло-коричневая или рыжевато-коричневая кожа и волосы, и коричнево-голубые радужки. Зрительная система не полностью соответствует диагнозу ГКА, поскольку у некоторых пациентов отсутствуют прозрачность радужки, нистагм, косоглазие или фовеальная гипоплазия. Нарушений в работе оптических нервов не замечено, означая

одно из двух: либо это не настоящий вид альбинизма, либо гипопигментации недостаточно для последовательного изменения развития оптического нерва.

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗОВ

- 1) Синдром Ваарденбурга: глазо-кожный альбинизм, двусторонняя нейросенсорная тугоухость.
- 2) Синдром Ваарденбурга: глазо-кожный альбинизм, двусторонний крипторхизм.
- 3) Синдром Ваарденбурга: глазо-кожный альбинизм, синдром Гиршпрунга.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение синдрома Ваарденбурга направлено на избавление пациента от конкретных симптомов. Раннее распознавание тугоухости важно в выборе метода хирургического лечения (кохлеарный имплант, устройство, электроды которого имплантируются во внутреннее ухо для стимулирования слухового нерва).

В некоторых случаях показана косметическая хирургия телеканта.

Поскольку люди с пигментными аномалиями кожи склонны к солнечным ожогам, развитию рака кожи, рекомендовано избегать прямого солнечного света, используя солнцезащитные средства и покрывать большую часть кожи одеждой. Для тех, у кого аномальная пигментация радужки, боковое смещение внутренних углов глаз и другие глазные аномалии, офтальмологи могут рекомендовать очки с специально тонированными стеклами, контактные линзы и другие, терапевтические или профилактические мероприятия.

У больных с аномалиями верхних конечностей, лечение может включать физиотерапию и различные ортопедические мероприятия. Также имеет место симптоматическое и поддерживающие лечение.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Arias, S. Genetic heterogeneity in the Waardenburg syndrome. *Birth Defects Orig. Art. Ser.* 7(4): 87-101, 1971.
2. Arias, S. Waardenburg syndrome--two distinct types. (Letter) *Am. J. Hum. Genet.* 6: 99-100, 1980.
3. Arias, S., Mota, M., de Yanez, A., Bolivar, M. Probable loose linkage between the ABO locus and Waardenburg syndrome type I. *Humangenetik* 27: 145-149, 1975.
4. Asher, J. H., Jr., Friedman, T. B. Mouse and hamster mutants as models for Waardenburg syndromes in humans. *J. Med. Genet.* 27: 618-626, 1990.

5. Asher, J. H., Jr., Morell, R., Friedman, T. B. Waardenburg syndrome (WS): the analysis of a single family with a WS1 mutation showing linkage to RFLP markers on human chromosome 2q. *Am. J. Hum. Genet.* 48: 43-52, 1991.
6. Ayme, S., Philip, N. Possible homozygous Waardenburg syndrome in a fetus with exencephaly. (Letter) *Am. J. Med. Genet.* 59: 263-265, 1995.
7. Baldwin, C. T., Hoth, C. F., Amos, J. A., da-Silva, E. O., Milunsky, A. An exonic mutation in the HuP2 paired domain gene causes Waardenburg's syndrome. *Nature* 355: 637-638, 1992.
8. Baldwin, C. T., Hoth, C. F., Macina, R. A., Milunsky, A. Mutations in PAX3 that cause Waardenburg syndrome type I: ten new mutations and review of the literature. *Am. J. Med. Genet.* 58: 115-122, 1995.
9. Bondurand, N., Pingault, V., Goerich, D. E., Lemort, N., Sock, E., Le Caignec, C., Wegner, M., Goossens, M. Interaction among SOX10, PAX3 and MITF, three genes altered in Waardenburg syndrome. *Hum. Molec. Genet.* 9: 1907-1917, 2000.
10. Carezani-Gavin, M., Clarren, S. K., Steege, T. Waardenburg syndrome associated with meningomyelocele. (Letter) *Am. J. Med. Genet.* 42: 135-136, 1992.
11. Chalepakis, G., Goulding, M., Read, A., Strachan, T., Gruss, P. Molecular basis of Splotch and Waardenburg Pax-3 mutations. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 91: 3685-3689, 1994.
12. Chatkupt, S., Chapkupt, S., Johnson, W. G. Waardenburg syndrome and myelomeningocele in a family. *J. Med. Genet.* 30: 83-84, 1993.
13. Chew, K. L., Chen, A. J., Tan, K. H. A Chinese family with Waardenburg's syndrome. *Am. J. Ophthal.* 65: 174-182, 1968.
14. Christian, J. C., Bixler, D., Blythe, S. C., Merritt, A. D. Familial telecanthus with associated congenital anomalies. *Birth Defects Orig. Art. Ser.* V(2): 82-85, 1969.
15. da-Silva, E. O. Waardenburg I syndrome: a clinical and genetic study of two large Brazilian kindreds, and literature review. *Am. J. Med. Genet.* 40: 65-74, 1991.]
16. da-Silva, E. O., Batista, J. E. M., Medeiros, M. A. B., Fonteles, S. M. S. Craniofacial anthropometric studies in Waardenburg syndrome type I. *Clin. Genet.* 44: 20-25, 1993. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1399-0004.1993.tb03836.x/abstract>

17. da-Silva, E. O., Salzano, F. M., Weimer, T. A. Is the Waardenburg I syndrome gene located on chromosome 9? *Rev. Brasil. Genet.* 13: 551-556, 1990.
18. David, T. J., Warin, R. P. Waardenburg's syndrome in two siblings, both parents and their maternal grandmother. *Proc. Roy. Soc. Med.* 65: 601-602, 1972.
19. Delleman, J. W., Hageman, M. J. Ophthalmological findings in 34 patients with Waardenburg syndrome. *J. Pediat. Ophthal. Strabismus* 15: 341-345, 1978.
20. DeStefano, A. L., Cupples, L. A., Arnos, K. S., Asher, J. H., Jr., Baldwin, C. T., Blanton, S., Carey, M. L., da Silva, E. O., Friedman, T. B., Greenberg, J., Lalwani, A. K., Milunsky, A., Nance, W. E., Pandya, A., Ramesar, R. S., Read, A. P., Tassabehji, M., Wilcox, E. R., Farrer, L. A. Correlation between Waardenburg syndrome phenotype and genotype in a population of individuals with identified PAX3 mutations. *Hum. Genet.* 102: 499-506, 1998.]
21. Duyk, G., Gastier, J. M., Mueller, R. F. Traces of her workings. *Nature Genet.* 2: 5-8, 1992. URL: <http://www.nature.com/ng/journal/v2/n1/abs/ng0992-5.html>
22. Farrer, L. A., Grundfast, K. M., Amos, J., Arnos, K. S., Asher, J. H., Jr., Beighton, P., Diehl, S. R., Fex, J., Foy, C., Friedman, T. B., Greenberg, J., Hoth, C., Marazita, M., Milunsky, A., Morell, R., Nance, W., Newton, V., Ramesar, R., San Agustin, T. B., Skare, J., Stevens, C. A., Wagner, R. G., Jr., Wilcox, E. R., Winship, I., Read, A. P. Waardenburg syndrome (WS) type I is caused by defects at multiple loci, one of which is near ALPP on chromosome 2: first report of the WS Consortium. *Am. J. Hum. Genet.* 50: 902-913, 1992.
23. Feingold, M., Robinson, M. J., Gellis, S. S. Waardenburg's syndrome during the first year of life. *J. Pediat.* 71: 874-876, 1967.
24. Foy, C., Newton, V., Wellesley, D., Harris, R., Read, A. P. Assignment of the locus for Waardenburg syndrome type I to human chromosome 2q37 and possible homology to the Splotch mouse. *Am. J. Hum. Genet.* 46: 1017-1023, 1990.