

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ SORH СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Иванова О. Н.¹,
Иванова И. С.¹,
Голикова О. А.²

¹ ФГАОУ ВО Северо-Восточный федеральный университет имени М.К.Аммосова.

² ГАУ РБ №1 Национальный центр медицины имени М.Е.Николаева.

A FAMILY CASE OF SOPH SYNDROME IN CHILDREN

Ivanova O.N.^a,
Ivanova I. S.^b,
Golikova O. A.^b

^a North- eastern Federal University named after M.K.Ammosov.

^b Republic of Sakha (Yakutia) № 1 National Center of Medicine named after M.E.Nikolaev.

Резюме

Распространённость SOPH-синдрома в Республике Саха (Якутия) составляет **чуть более 18 пациентов на 100 000 якутской популяции**. При этом частота гетерозиготного носительства причинной мутации — 1300 на 100 000 здоровых якутов. По данным на 2009 год, распространённость SOPH-синдрома в Республике Саха (Якутия) для всего населения составила 4,53 на 100 тыс., а среди якутов — 9,95 на 100 тыс. якутского населения. Данная статья посвящена двум клиническим примерам **SOPH-синдрома в одной семье (брат и сестра) в катамнезе 6 лет**. Данный пример клинического наблюдения представляет интерес для педиатров и семейных врачей, практикующих в Республике Саха (Якутия). Материалами и методами явились амбулаторные карты муниципальных поликлиник 112у детей по месту жительства, карты наблюдения детей Консультативной поликлиники №1 Национального центра медицины. Фенотип обеих детей схож: При осмотре диспластического телосложения. Форма головы брахицефальная, лицо симметричное, гипомимичное, прямой нос с выступающей глобеллой, незначительный экзофтальм, гипопластичные скулы, длинный фильтр, тонкие губы, неровный зубной ряд. Кожа смуглая, сухая. Микромелия. Грудная клетка короткая, большой живот. Конечности симметрично укорочены. НПО по мужскому типу. Стул и диурез в норме. Обоим детям сделана рентгенография кистей рук. Выявлено отставание костного возраста у обоих детей. Оба ребенка прошли исследование KREK и TREK и генетическое исследование. У обоих детей Выявлена мутация 5741G>A, в гене NBAS в гомозиготном состоянии. По иммунограммам обоих детей выявлено резкое снижение уровня иммуноглобулинов А, М и G. Обоим детям была назначена регулярная заместительная терапия иммуноглобулином человеческого нормальным для подкожного введения, препарат Cutaquig в ежемесячной дозе 0.5-0.6 г/кг/мес, по схеме 4 грамма каждые 10 дней, в две точки введения подкожно. В данное время дети получают заместительную терапию по месту жительства. Данные случаи представляют интерес для практикующих врачей и ученых, так как имеется сходство генотипов брата и сестры. Описание клинического течения всех случаев SOPH-синдром необходимо для составления клинических рекомендаций. Формирование регистра SOPH-синдром Республики Саха (Якутия) поможет в обеспечении лекарствами и медицинской помощи детям с данным видом первичного иммунодефицита.

Ключевые слова: синдром, регистр, мутация, иммунодефицит, низкорослость, иммуноглобулины.

Abstract

The prevalence of SOPH syndrome in the Republic of Sakha (Yakutia) is slightly more than 18 patients per 100,000 Yakut population. At the same time, the frequency of heterozygous carriage of the causal mutation is 1300 per 100,000 healthy Yakuts. As of 2009, the prevalence of SOPH syndrome in the Republic of Sakha (Yakutia) for the entire population was 4.53 per 100,000, and among the Yakuts — 9.95 per 100,000. the Yakut population. This article is devoted to two clinical examples of SOPH syndrome in the same family (brother and sister) with a catamnesis of 6 years. This example of clinical observation is of interest to pediatricians and family doctors practicing in the Republic of Sakha (Yakutia). The materials and methods were outpatient cards of municipal polyclinics for 112,000 children at the place of residence, observation cards for children of the Consultative Polyclinic No. 1 of the National Center of Medicine. The phenotype of both children is similar: When examined for dysplastic physique. The head shape is brachycephalic, the face is symmetrical, hypomimic, straight nose with protruding globella, slight exophthalmos, hypoplastic cheekbones, long filter, thin lips, uneven dentition. The skin is dark, dry. Micromelia. The chest is short, and the belly is large. The limbs are symmetrically shortened. NGO on the male type. Stools and diuresis are normal. Both children underwent radiography of their hands. The bone age lag was revealed in both children. Both children underwent KREK and TREK studies and genetic testing. Both children had a 5741G>A mutation in the NBAS gene in the homozygous state. Immunograms of both children revealed a sharp decrease in the levels of immunoglobulins A, M and G. Both children were prescribed regular replacement therapy with normal human immunoglobulin for subcutaneous administration, the drug Cutaquig at a monthly dose of 0.5-0.6 g / kg / month, according to the scheme of 4 grams every 10 days, at two subcutaneous injection points. Currently, the children are receiving substitution therapy at their place of residence. These cases are of interest to practitioners and scientists, as there is a similarity in the genotypes of the brother and sister. A description of the clinical course of all cases of SOPH syndrome is necessary for making clinical recommendations. The establishment of the SOPH-syndrome registry in the Republic of Sakha (Yakutia) will help in providing medicines and medical care to children with this type of primary immunodeficiency.

Keywords: syndrome, registry, mutation, immunodeficiency, short stature.

1 Введение

Синдром низкорослости с атрофией зрительных нервов и пельгеровской аномалией лейкоцитов (SOPH) (OMIM # 614800) впервые в мире был описан в 2010 году якутскими врачами -генетиками совместно с японскими коллегами и назван ими SOPH-синдром по первым буквам основных клинических симптомов, присутствующих в этом синдроме низкий рост, атрофия зрительных нервов и пельгеровская аномалия лейкоцитов[1,2,3,4,5]. Распространённость SOPH-синдрома в Республике Саха (Якутия) составляет чуть более 18 пациентов на 100 000 якутской популяции. При этом частота гетерозиготного носительства причинной мутации — 1300 на 100 000 здоровых якутов [3, 4].

По данным на 2009 год, распространённость SOPH-синдрома в Республике Саха (Якутия) для всего населения составила 4,53 на 100 тыс., а среди якутов — 9,95 на 100 тыс. якутского населения[3, 4].

Данная статья посвящена наблюдению над семейными случаями SOPH-синдрома. Данный пример клинического наблюдения представляет интерес для педиатров и семейных врачей, практикующих в Республике Саха (Якутия).

Цель исследования: Представить клиническое наблюдение синдрома SOPH у двух детей – брата и сестры из одной семьи в катамнезе 6 лет.

Материалы и методы: амбулаторные карты муниципальных поликлиник 112у детей по месту жительства, карты наблюдения детей Консультативной поликлиники №1 Национального центра медицины.

Результаты исследования: Ребенок Э, мальчик, национальность саха, дата рождения 17.06.2012 (13 лет) до 2018 года никаких жалоб не предъявлял. Ребенок от 1 беременности, протекавшей в 1 половине с угрозой прерывания

В 2018 году обратились к педиатру РБ №1 НЦМ с жалобами на низкое зрение вдаль обоими глазами, периодический кашель, ночной храп, частую заложенность носа, низкий рост. Рост на момент осмотра 10.10.2024 - 132 см, вес 26 кг. В данное время учится в 4 классе, успеваемость средняя. Занимается шашками. Аппетит выборочный, сон спокойный, судороги и обмороки отрицает.

Фенотип ребенка: При осмотре диспластического телосложения. Форма головы брахицефальная, лицо симметричное, гипомимичное, прямой нос с выступающей глобеллой, незначительный экзофтальм, гипопластичные скулы, длинный фильтр, тонкие губы, неровный зубной ряд. Кожа смуглая, сухая. Микромелия. Грудная клетка короткая, большой живот. Конечности симметрично укорочены. НПО по мужскому типу. Стул и диурез в норме (рисунок1).

Ребенок был отправлен к офтальмологу, аллергологу-иммунологу, эндокринологу и генетику на консультацию. Консультация офтальмолога от 2.08.2018: Заключение: OD: Частичная атрофия зрительного нерва, OU: Миопия слабой степени, неосложненная. Халазион правого века. Иммунолог

от 2.08.2018: Первичный иммунодефицит комбинированный. Эндокринолог от 28.08.2018: Нанизм синдромальный (не эндокринного генеза).

Лабораторное обследование: Уровень витамина Д в крови 14.4 нг/мл (РИ: 30.00-100.00 нг/мл). Биохимический анализ крови: уровень фосфора в крови 2.02 mmol/l (РИ: 0.87-1.45). Было проведено исследование ¹KREK и TREK диагностика TREK 18.31 копий /10*5(норма более 20) KREK 10,01 копий /10*5 (норма более 40).

Сделана рентгенограмма кистей рук от 29.10.2024. Заключение: Взаимоотношение костей в суставах не нарушено. Форма костей обычная. Контуры ровные и четкие. Замыкательные пластинки не изменены. Рентген суставные щели не сужены. Определяются ядра оссификации 7 костей запястья без гороховидной кости и ядра оссификации дистальных эпифизов локтевых костей. Таким образом, костный возраст ребенка соответствует 7-7.5 годам.

Ребенку было проведено генетическое исследование. Выявлена мутация 5741G>A, в гене NBAS в гомозиготном состоянии. Генетик выставил диагноз: Q87.1 синдром врожденных аномалий, проявляющийся преимущественно карликовостью. SOPH-синдром. Первичный иммунодефицит. Частичная атрофия зрительных нервов на фоне нанизма. Пельгеровская аномалия лимфоцитов. Нанизм синдромальный. Первичный иммунодефицит. Дефицит витамина Д

С 18.11.2024 по 3.12.2024 находился в отделении иммунологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Минздрава РФ. Пациенту была назначена регулярная заместительная терапия иммуноглобулином человеческим нормальным для подкожного введения, препарат Cutaquig в ежемесячной дозе 0.5-0.6 г/кг/мес, по схеме 4 грамма каждые 10 дней, в две точки введения подкожно.

В данное время пациент находится на диспансерном наблюдении имеет инвалидность и получает заместительную терапию препаратом Cutaquig в ежемесячной дозе 0.5-0.6 г/кг/мес, по схеме 4 грамма каждые 10 дней, в две точки введения подкожно. Также на диспансерном наблюдении в МГЦ находится семья пациента, рекомендована ранняя инвазивная пренатальная диагностика в 10 недель.

В обследуемой семье есть еще один ребенок – девочка 11 лет. Национальность саха. В 2018 году (в возрасте 5 лет) в Консультативную поликлинику РБ №1 НЦМ с жалобами на частые простудные заболевания, заложенность носа, отставании в росте и весе от сверстников обратились ребенка с сестрой пациента 30.12.2013 года рождения. После осмотра педиатра ребенку было назначено обследование: рентгенография костей, консультацию офтальмолога, аллерголога, эндокринолога и генетика. Девочка от 2 беременности, 2 родов. Беременность протекала гладко, Роды в срок, естественные. К груди приложена сразу. Вес при рождении 3360, длина 51 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 б. На грудном вскармливании до 2 месяцев. Психомоторное развитие: держит голову с 2 месяцев, переворачивается с 4

88 месяцев, ходит с 12 месяцев, говорит с 24 месяцев. Перенесенные заболевания:
89 ОРВИ, ветряная оспа. Рост на момент осмотра 11.10.2024 года 126 см, вес 27
90 килограмм (рисунок 2).

91 Фенотип ребенка при осмотре: диспластичное телосложение. Форма
92 головы брахицефальная, лицо симметричное, гипомимичное, прямой нос с
93 выступающей глобеллой, незначительный двусторонний экзофтальм,
94 гипопластичные скулы, длинный фильтр, неровный зубной ряд. Кожа смуглая
95 и сухая. Микромелия. ЧПС. Грудная клетка короткая, большой живот.
96 Конечности симметрично укорочены. НПО по мужскому типу. Стул и диурез
97 в норме. Пациентка осмотрена окулистом 17.10.2024. Диагноз: Частичная
98 атрофия зрительных нервов. Миопия слабой степени, приобретенная рано,
99 неосложненная. Осмотр эндокринолога Е34.3 Нанизм синдромальный.
100 Иммунолог от 29.10.2024 D 80.9 Первичный иммунодефицит,
101 комбинированный. Рецидивирующий бронхит. Назначено исследование
102 KREK и TREK диагностика TREK 29.31 копий /10*5 (норма более 20) KREK
103 19,01 копий /10*5 (норма более 40). Лабораторное обследование: Уровень
104 витамина Д в крови 13.2 нг/мл (РИ: 30.00-100.00 нг/мл). Биохимический
105 анализ крови: уровень фосфора в крови 1.88 mmol/l (РИ: 1.45-1.78).

106
107 Сделана рентгенограмма кистей рук от 30.10.2024. Заключение:
108 Взаимоотношение косей в суставах не нарушено. Форма костей обычная
109 Контуры ровные и четкие. Замыкательные пластинки не изменены. Рентген
110 суставные щели не сужены. Определяются ядра оссификации 7 костей
111 запястья без гороховидной кости и ядра оссификации дистальных эпифизов
112 локтевых костей. Таким образом, костный возраст ребенка соответствует 6-6.5
113 годам. Пациентка была осмотрена генетиком. Ребенку было проведено
114 генетическое исследование. Выявлена мутация 5741G>A, в гене NBAS в
115 гомозиготном состоянии. Генетик выставил диагноз: Q87.1 синдром
116 врожденных аномалий, проявляющийся преимущественно карликовостью.
117 SOPH-синдром. Первичный иммунодефицит. Частичная атрофия зрительных
118 нервов на фоне нанизма. Пельгеровская аномалия лимфоцитов. Нанизм
119 синдромальный. Первичный иммунодефицит. Дефицит витамина Д

120 С 18.11.2024 по 3.12.2024 находилась на обследовании в отделении
121 иммунологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени
122 Дмитрия Рогачева Минздрава РФ. Пациентке была назначена регулярная
123 заместительная терапия иммуноглобулином человеческим нормальным для
124 подкожного введения, препарат Cutaquig в ежемесячной дозе 0.5-0.6 г/кг/мес,
125 по схеме 4 грамма каждые 10 дней, в две точки введения подкожно.

126 В данное время пациентка находится на диспансерном наблюдении
127 имеет инвалидность и получает заместительную терапию препаратом
128 Cutaquig в ежемесячной дозе 0.5-0.6 г/кг/мес, по схеме 4 грамма каждые 10
129 дней, в две точки введения подкожно. Также на диспансерном наблюдении в
130 МГЦ находится семья пациентки, рекомендована ранняя инвазивная
131 пренатальная диагностика в 10 недель.

Обсуждение: В статье представлены два случая, сходные по клиническому течению и фенотипу. Оба ребенка прошли исследование KREK и TREK и генетическое исследование. У обоих детей Выявлена мутация 5741G>A, в гене NBAS в гомозиготном состоянии. Данные случаи представляют интерес для практикующих врачей и ученых, так как имеется сходство генотипов брата и сестры.

Заключение: 1.Описание клинического течения всех случаев SOPH-синдром необходимо для составления клинических рекомендаций.

2. Формирование регистра SOPH-синдром Республики Саха (Якутия) поможет в обеспечении лекарствами и медицинской помощи детям с данным видом первичного иммунодефицита.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Динамика веса детей с Soph-синдромом (мальчика и девочки)
Figure 1. Weight dynamics of children with Soph syndrome (boys and girls)

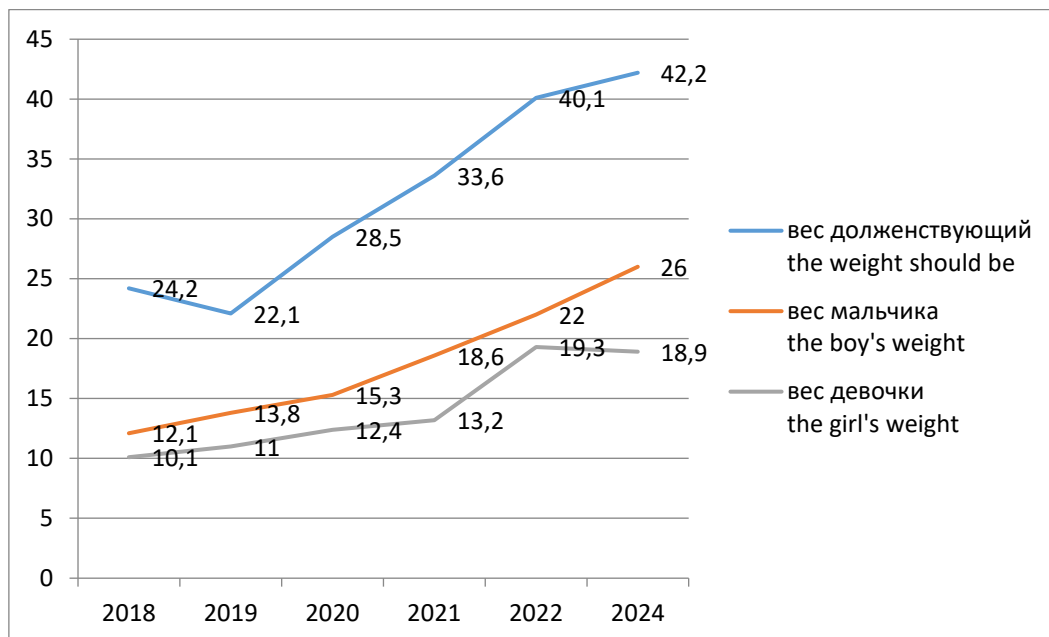


Рисунок 2. Динамика роста детей с Soph-синдромом (мальчик и девочка)

Figure 2. Growth dynamics of children with Soph syndrome (boy and girl)

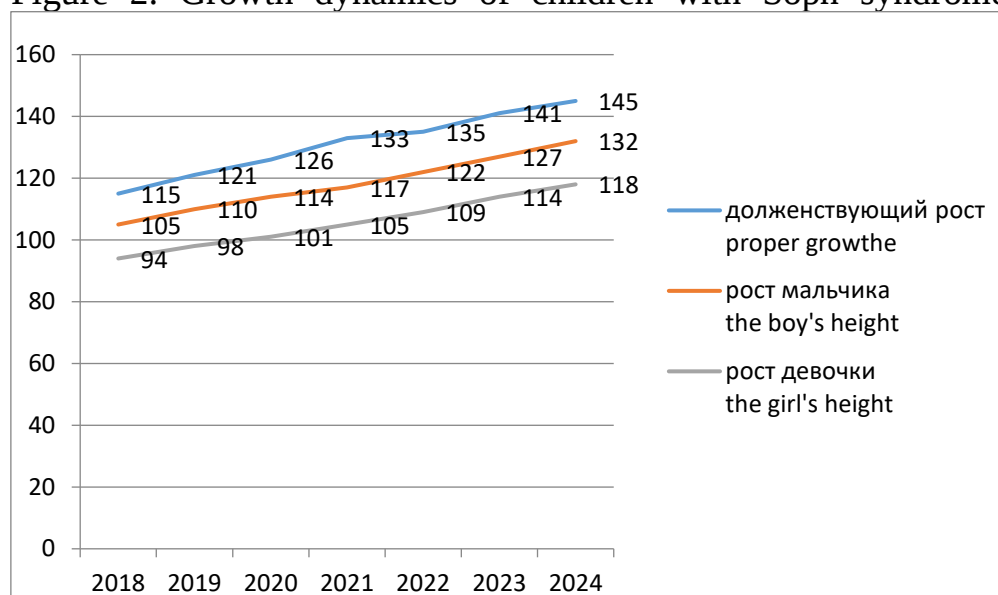
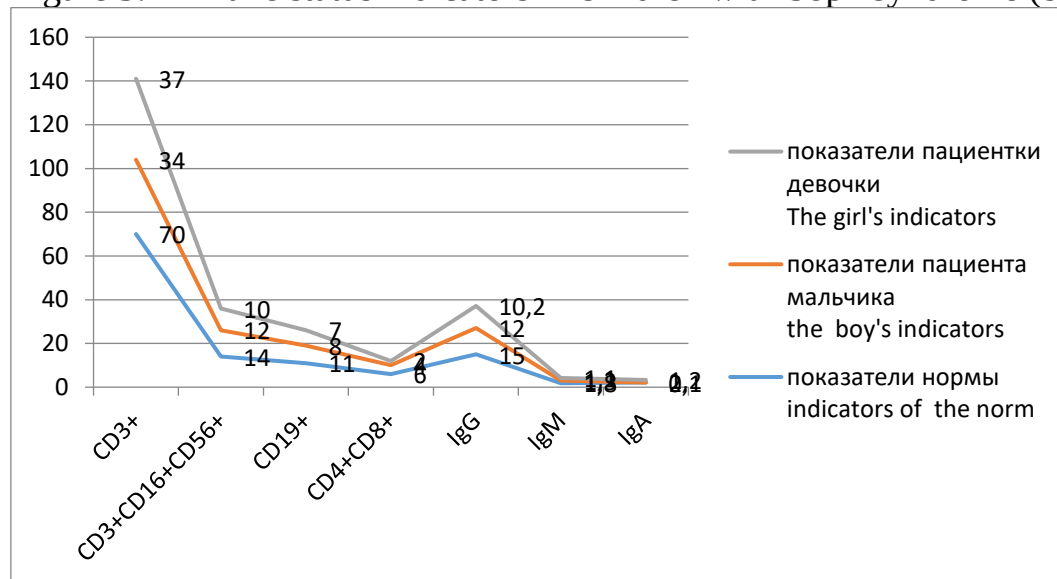


Рисунок 3. Показатели иммунного статуса у детей с Soph-синдромом (мальчик и девочка)

Figure 3. Immune status indicators in children with Soph syndrome (boy and girl)



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Иванова Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, профессор. Место работы: профессор кафедры педиатрии и детской хирургии медицинского института СВФУ имени М.К.Аммосова;

адрес: г. Якутск.ул. Крупской 37, кв 107;

телефон: 89142906125;

e-mail: olgadoctor@list.ru.

Ivanova Olga Nikolaevna, Doctor of Medical Sciences, Professor. Place of work: Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery at the NEFU Medical Institute named after M.K.Ammosov.

Address: Yakutsk.ul. Krupskaya 37, kv 107.

Phone: 89142906125.

Email address: olgadoctor@list.ru .

Блок 2. Информация об авторах

Иванова Ирина Семеновна, студент отделения «Лечебное дело», 5 курс. ЛД-505-1 Медицинского института СВФУ имени М.К.Аммосова;

адрес: г. Якутск.ул. Чкалова 2 кв 7;

телефон: 89142286824;

e-mail: ruwqlpo@mail.ru

Ivanova Irina Semenovna is a student of the department of "Medical Science", 5th year. LD-505-1 of the NEFU Medical Institute named after M.K.Ammosov.

Address: Yakutsk.ul. Chkalova 2 kv 7. Phone: 89142286824. Email address:

ruwqlpo@mail.ru

Голикова Оксана Афанасьевна, кандидат медицинских наук. Место работы: заведующая отделением аллергологии и иммунологии с аллергодерматозами РБ№1 Национального центра медицины;

адрес: г.Якутск ул. Сергеляхская 2;

телефон 8984117079;

e-mail: mother-1969@mail.ru

Golikova Oksana Afanasyevna, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Allergy and Immunology of the Republic of Belarus No. 1 of the M.E. Nikolaev National Center of Medicine. Address: Yakutsk, Sergelyakhskaya St. 4 E-mail: mother-olga1969@mail.ru

Блок 3. Метаданные статьи

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ SOPH СИНДРОМА У ДЕТЕЙ
A FAMILY CASE OF SOPH SYNDROME IN CHILDREN

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

СЕМЕЙНЫЙ SOPH СИНДРОМ
A FAMILY SOPH SYNDROME

Ключевые слова: синдром, регистр, мутация, иммунодефицит, низкорослость, иммуноглобулины.

Keywords: syndrome, registry, mutation, immunodeficiency, short stature.

Школа Клинической Иммунологии "Сочи-2025".

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 3.

15.04.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Вербицкая Л.И., Григорьева А.Н., Павлова Т.Ю., Пузырев В.П., Степанов В.А., Назаренко Л.П., Кучер А.Н., Харьков В.Н., Конева Л.А., Конев А.В., Трифонова Е.А., Томский М.И., Максимова Н.Р., Сухомясова А.Л., Ноговицына А.Н., Матвеева Н.П., Гурьева П.И., Павлова К.К., Тапыев Е.В., Гуринова Е.Е. и др. Генетические исследования населения Якутии Якутск, 2014.326с.	L. Verbitsky.Year., And Grigoriev.N., T. Pavlova.The spell., V. Puzyrev.Very., V. Stepanov.A., L. Nazarenko.Very., And The Coachman.N., V. Kharkov.N., L. Koneva.A., And Konev.V., Trifonova E.A., M. Tomsky.Year., Maksimov N.R., and Suksov.Click., And The Buttons.N., Matveeva N. Very, Very Guryev.Year., K. Pavlova.K., Tapyev Family, V., Gurinov Family.Family. not others. Genetic population research Yakutia Yakutsk, 2014. 326p.	DOI: 10.1134/S1022795420050130
2	Жожиков Л. Р. Васильев Ф. Ф., Максимова Н. Р. Популяционная частота и возраст мутации G5741 ^ A в гене NBAS, являющейся причиной SOPH-	Zhozhikov L. R. Vasiliev F. F., Maksimova N. R. Population frequency and age of the G5741^A mutation in the NBAS gene, which is the cause of SOPH	DOI: https://doi.org/10.7868/S0016675816090101 URL: https://www.libnauka.ru/item.php?doi=10.7868/S0016675816090101

	синдрома в республике Саха (Якутия) Генетика, 2023, Т. 59, № 4, С. 371-380	syndrome in the Republic of Sakha (Yakutia). 2023, Vol. 59, № 4, pp. 371-380	
3	Жожиков Л.Р, Сухомясова А.Л, Гуринова Е.А и др. Происхождение синдрома SOPH: исследование 93 якутских пациентов с изучением С-концевого фенотипа. Клиническая генетика. Март 2023.103(6).С36.	<u>Zhozhikov L.P,</u> <u>Sukhomyasova A.L,</u> <u>Gurinova E.A.</u> et al. Origins of SOPH syndrome: A study of 93 Yakut patients with review of C-terminal phenotype. Clinical Genetics. 2023.103(6).pp36	DOI: 10.1111/cge.14319
4	Максимова Н.Р.. Ноговицына А.Н., Куртанов Х.А., Алексеева Е.И. Популяционная частота и возраст мутации G5741 А в гене NBAS, являющейся причиной Soph-синдрома в Республике Саха (Якутия). Генетика. 2016. Т52. №10. С.1194-1201.	Maksimova N.R. Nogovitsyna A.N., Kurtanov Kh.A., Alekseeva E.I. Population frequency and age of the G5741 A mutation in the NBAS gene, which is the cause of Soph syndrome in the Republic of Sakha (Yakutia). Genetics. 2016. Vol.52. №. 10. pp.1194-1201.	DOI: 10.7868/S0016675816090101
5	Саввина М.Т., Максимова Н.Р., Сухомясова А.Л., Лебедев И.Н. Наследственные болезни и	Savvina M.T., Maksimova N.R., Sukhomyasova A.L., Lebedev I.N. Hereditary diseases and carrier's screening	DOI: 10.25557/2073-7998.2022.01.3-13

	программы молекулярно-генетического скрининга в генетически изолированных популяциях. Медицинская генетика. 2022;-№1(21) -С.13.	programs in genetically isolated populations. Medical Genetics. 2022.- №1(21)-P.13.	
--	---	---	--