

УДК: 616.71-007.15-007.21-036.1-07-053.2(048.8)
DOI: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.18

ТАНАТОФОРНА ДИСПЛАЗІЯ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК У МОНОХОРІАЛЬНИХ ДІАМНІОТИЧНИХ ДВІЙНЯТ

*І. В. Ластівка¹, А. Г. Бабінцева¹,
В. В. Анципова², Л. І. Брішевац³,
О. І. Юрків¹, І. О. Малєєва²*

Буковинський державний медичний університет¹
(м. Чернівці, Україна),
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця²,
Національний медичний університет охорони здоров'я
України імені П. Л. Шупика³ (м. Київ, Україна)

Резюме

Танатофорна дисплазія, ТД (ОМІМ: 187600, 87601) відноситься до групи хондродисплазій FGFR3 і поділяється на I та II тип. Захворюваність на ТД становить біля 1:20000-50000 новонароджених. ТД зазвичай спричинена патогенними варіантами в гені FGFR3, який забезпечує інструкції для створення білку, що бере участь у розвитку та підтримці кісткової і мозкової тканини. Мутації в гені призводять до надмірної активності білка. Успадковується ТД за аутосомно-домінантним типом, хоча описані випадки з аутосомно-рецесивним успадкуванням.

Відповідно до рентгенологічних змін кісток та черепа, існує 2 клінічних типи ТД: тип I (TD1, MIM 187600) та тип II (TD2, MIM 187601) з деяким перекриттям між ними. ТД I типу характеризується мікромелією з викривленими стегновими кістками, вираженою платиспондилією з черепом у вигляді листка конюшини або без нього. ТД II типу характеризується мікромелією з прямими стегновими кістками та рівномірною наявністю помірного та тяжкого краніосиностозу з деформацією черепа у вигляді листка через передчасне закриття вінецьвих і ламбдоподібних швів.

Діагноз ТД встановлюється синдромологічно та/або радіологічно та/або виявленням гетерозиготного патогенного варіанту FGFR3, ідентифікованим під час молекулярно-генетичного тестування.

У статті представлено рідкісний клінічний випадок ТД у монохоріальних діамніотичних двійнят з летальним виходом. При проведенні пренатального УЗ-обстеження у терміні гестації 26-27 та 35-36 тижнів діагностовано на фоні вираженого багатоводдя ознаки скелетної дисплазії обох плодів. Слід відмітити, що батько дітей старше 60 років.

Діагноз у обох дітей встановлено синдромологічно та радіологічно на основі виявлення фенотипічних ознак ТД (переважання мозкового черепа над лицьовим, короткі верхні та нижні кінцівки, змінена форма грудної клітини, запале перенісся) та рентгенологічних ознак ТД (короткі ребра, вузька грудна клітина, відносна макроцефалія, мікромелія усіх кінцівок). Генетичне обстеження на ТД не проведено.

Клінічний випадок опубліковано за згодою батьків з дотриманням принципів біоетики.

Ключові слова: танатофорна дисплазія; рецептор фактора росту фібробластів 3; монохоріальна діамніотична двійня.

Вступ

Скелетна дисплазія (СД) – це різноманітна група захворювань, які впливають на розвиток і морфологію кісток. Відомо, що існує понад 456 різних захворювань, класифікованих у 40 категоріях за основними ознаками (рентгенологічні дані, молекулярна етіологія, тип успадкування), спричинених мутаціями в понад 430 генах. Серед них 40% можуть бути виявлені вже в перинатальному періоді, що становить 9 смертей на 1000 народжених [1]. Найбільш поширеними летальними СД є танатофорична дисплазія та група ахондрогенезів, які становлять 40-60% в структурі усіх випадків [1, 2].

Вперше танатофоричний нанізм був описаний в 1967 році П'єром Марото та його колегами, які використовували грецький термін «танатофоричний», що означає «смертельний» [3, 4]. У 1977 році на Другій міжнародній конференції з номенклатури скелетних дисплазій цей термін було замінено на танатофорну дисплазію (ТД) (ОМІМ: 187600, 87601). Наразі, за міжнародною номенклатурою, ТД класифікується в групі 1 – група хондродисплазій FGFR3 (рецептор фактора росту фібробластів 3) і поділяється на I та II тип [5].

Скелетна дисплазія, пов'язана з FGFR3, є відносно поширеною підгрупою [6]. Захворюваність на ТД становить біля 1:20000-50000 новонароджених [7]. У популяційному дослідженні Андерсен і Хауге виявили поширеність 3,8:100000 народжених. Інші популяційні дослідження повідомляють про поширеність від приблизно 1,1:100000 народжених в Японії до 2,1-3,0:100000 народжених у США [5, 8]. ТД I типу зустрічається частіше (80% усіх випадків), ніж ТД II типу, і становить 1:20000-40000 мертворождалих і живонароджених немовлят (МІМ 187600) або 1:33000-47000 живонароджених [9, 10].

ТД зазвичай спричинена патогенними варіантами в гені FGFR3, який забезпечує інструкції для створення білку, що бере участь у розвитку та підтримці кісткової і мозкової тканини, причому, FGFR3 є єдиним геном, мутація в якому призводить до ТД. Мутації в гені призводять до надмірної активності білка, викликаючи порушення росту кісток через передчасне окостеніння [11, 12]. Невідомо, як мутації FGFR3 викликають аномалії мозку та шкіри, що пов'язані з цим розладом [5, 7].

Ген FGFR3 був картований на хромосомі 4p16.3 і складається з 19 екзонів, які охоплюють понад 16,5 кб [11, 13]. Усі випадки, окрім виняткового батьківського зародкового мозаїцизму, були спорадичними [14]. Мутації в гені FGFR3 пов'язують зі старшим віком батька [7]. За наявності похилого віку батька існує більш високий ризик появи нових мутацій (*de novo*) порівняно з похилим віком матері, через велику кількість поділів клітин під час сперматогенезу [1].

Більше 50% пацієнтів з ТД I типу та 100% з ТД II типу мають мутації гена FGFR3. ТД I типу асоціюється з мутацією екстрацелюлярного домену FGFR3, а ТД II типу – з мутацією інтрацелюлярного домену тирозинкінази.

При ТД I типу цистеїн заміщує кілька амінокислот у трьох окремих областях позаклітинного домену. Ці мутації викликають активацію рецептора. Цікаво зауважити, що якщо цистеїн замінює амінокислоти, розташовані в різних місцях, це викликає різну інтенсивність активації і призводить до менш важкої форми карликовості, наприклад, ахондроплазії. Це свідчить про те, що інтенсивність активації FGFR3 залежить від положення.

При ТД I типу відбувається заміна позаклітинного аргініну на цистеїн в 248 позиції білка [16]. Поки що відомо про 3 мутації, відповідальні за ТД II типу: R248C (с.742C>T), Y373C (с.1118A>G) та S249C. Найбільш поширеною є мутація R248C, що зустрічається в 50% випадків ТД I типу, за нею – мутація Y373C, яка зустрічається в 20% випадків [9]. Обидві мутації призводили до випадків з більш серйозними радіологічними проявами, ніж ТД I типу в результаті R248C.

У 2014 році Хуе та ін. повідомили про оновлення з ISDR, в якому аналіз мутацій включав секвенування всієї кодуєчої області у 324 випадках, зокрема ахондроплазію та гіпохондроплазію. Виявилось, що 90% мутацій ТД I типу були pArg248Cys або pTyr373Cys. Третьою за поширеністю була мутація стоп-кодону pX807, а четвертою – pSer249Cys. Мутація pGlu370Cys становила 2,3%, а pLys650Met – 1,2%. Ця інформація корисна при проектуванні та розрахунку вартості за комерційні тести для ТД I типу [9].

За іншими даними, повідомляється про 10 мутацій гена FGFR3, що викликають ТД I типу, які є або мутаціями міссенс-кодону, або мутаціями стоп-кодону (p.X807G (с.2419T>G); p.x807R (с.2419T>A); p.X807C (с.2421A>T)); останні призводять до подовження білка [9, 13, 15].

ТД II типу пов'язана лише з однією мутацією (K650E, також відома, як p.Lys650Glu) інтрацелюлярного домену тирозинкінази; при цьому лізін замінюється на глютамінову кислоту в 650 положенні в одному з внутрішньоклітинних субдоменів FGFR3 [4, 8]. У хворих із такою заміною стегнові кістки прямі, а череп має форму трилисника. При інших мутаціях стегнові кістки викривлені. Мутація має 100% пенетрантність і показала краще збереження пластини росту порівняно з ТД I типу [8, 9].

Мутації викликають активацію FGFR3 різними механізмами. Позаклітинні ліганди FGF утворюють димери. Мутація ТД I типу Y373C утворює ковалентно

зв'язані димери між залишками цистеїну поблизу юкстамембранного домену. Амінокислотні заміни у внутрішньоклітинному домені, такі як K650M при ТД I типу / SADDAM або K650E у ТД II типу імітують конформаційні зміни, які призводять до димеризації та автофосфорилування [9]. Низькі рівні активності потребують ліганду FGF для активації: високі рівні активності, як це відбувається при мутаціях R248C і Y373C, призводять до спонтанної димеризації та не залежать від ліганду. Інші амінокислотні заміни викликають різний ступінь активації FGFR3, що призводить до гальмування хондроцитів різного ступеня. Найбільш жорстке гальмування призводить до найсуворішого ступеня скелетної дисплазії. При відсутності мутації пригнічення хондроцитів через FGFR3 можна розглядати як старіння [9].

Успадковується ТД за аутосомно-домінантним типом; описані також випадки з аутосомно-рецесивним успадкуванням. Аутосомно-домінантне успадкування підтверджується наявністю аномалій у монозиготних близнюків [16]. Ризик рецидиву сибса у батьків, які мали одну хвору дитину, значно не підвищується. Зародковий мозаїцизм у здорових батьків, хоча й не повідомлялося на сьогоднішній день, залишається теоретичною можливістю.

Фактори росту фіброblastів (FGF) і рецептори FGF (FGFR) відіграють істотну роль у розвитку осьового та черепно-лицевого скелетів людини. FGFR3 є фізіологічним негативним регулятором росту кісток, він пригнічує проліферацію та диференціацію хондроцитів і сприяє апоптозу хондроцитів [8]. Інгібує роль FGFR3 у хрящі унікальна порівняно з його аномальною сигналізацією в інших тканинах.

FGFR3 – це мембранно-зв'язувальний рецепторний білок, який складається з позаклітинних імуноглобуліноподібних доменів, трансмембранного домену, внутрішньоклітинних доменів (ТК). Зв'язування різних FGF з FGFR3 індукуює димеризацію рецепторів і трансфосфорилування залишків тирозину, що призводить до активації кількох сигнальних шляхів, що знаходяться нижче за течією, включаючи каскади мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK). За нормальних умов FGFR3 регулює проліферацію, диференціацію та розвиток клітин у кістках і корі головного мозку. Посилення функції FGFR3 активує ТК, що може викликати різноманітні аномалії мозку, наприклад, порушується нормальний клітинний цикл, диференціація та проліферація хондроцитів, що перешкоджає ендохондральному окостенінню довгих кісток та належному подовжньому їх росту [4, 15].

Втрата функції *FGFR3* викликає надмірний ріст довгих кісток у мишей з нокаутними варіантами *FGFR3* та осіб із синдромом CATSHL, що підтверджує важливу роль *FGFR3* як негативного регулятора росту кісток [6].

Патогенні варіанти гена FGFR3 відповідальні за групу хондродисплазій, що характеризується вкороченням кінцівок, макроцефалією та вузькою грудною кліткою. З моменту відкриття механізму активації FGFR3 як генетичної причини ахондроплазії (ACH) у 1994 році, з'ясовано патогенез інших розладів, що

також викликані посиленням функції FGFR3: гіпохондроплазія (HCH), танатофорна дисплазія і важка ахон-

дроплазія з затримкою розвитку та acanthosis nigricans (SADDAN) [6].

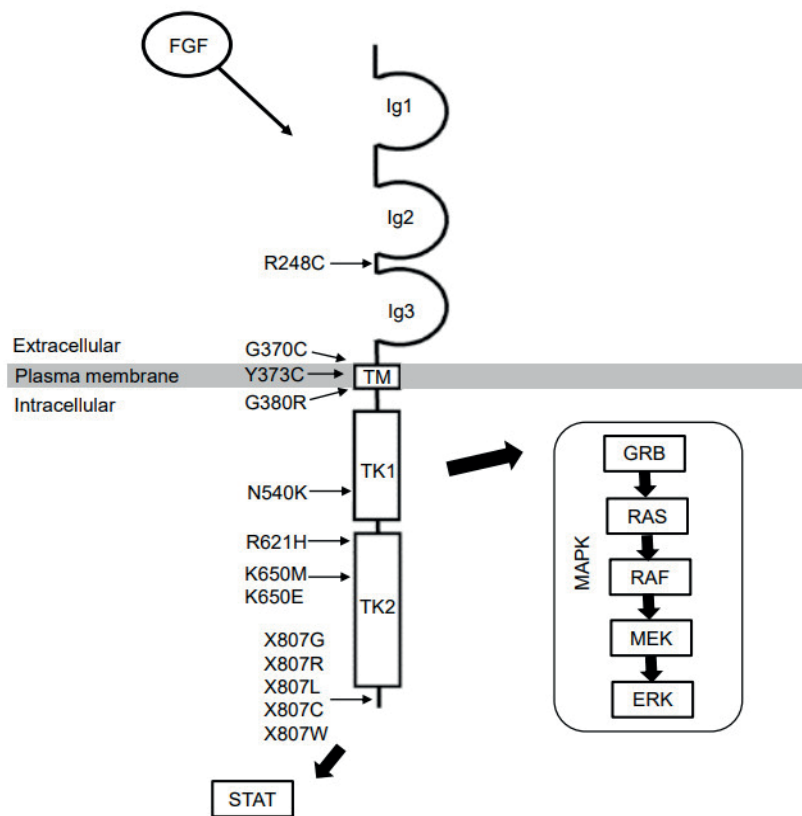


Рис. 1. Структура білка FGFR3 людини та трансдукція сигналу FGFR3. Позиції типових патогенних варіантів у гені FGFR3 вказано. Ig, імуноглобуліноподібний домен; TM, трансмембранний домен; TK, домен тирозинкінази; STAT, перетворювач сигналу та активатор транскрипції; MAPK, протеїнкіназа, активована мітогеном

Delezoide та ін. запропонували патомеханізм ТД шляхом експериментальних досліджень та дійшли висновку, що конституційна активація FGFR3 у хрящі шляхом утворення стабільного димеру сприяє його транслокації в ядро, де він перешкоджає кінцевій диференціації хондроцитів [15].

Відповідно до рентгенологічних змін кісток та черепа, існує 2 клінічних типи ТД: тип I (TD1, MIM 187600) та тип II (TD2, MIM 187601) з деяким перекриттям між ними [12].

ТД I типу характеризується мікромелією з викривленими стегновими кістками, вираженою платиспондилією з черепом у вигляді листка конюшини або без нього [13].

ТД II типу характеризується мікромелією з прямими стегновими кістками та рівномірною наявністю помірного та важкого краніосиностозу з деформацією черепа у вигляді листка конюшини через передчасне закриття вінцевих і ламбдоподібних швів [4, 7, 13, 17, 18, 19, 20].

Загальні скелетні прояви набагато важчі при ТД I типу, тоді як важкий краніосиностоз пов'язаний з II типом [14]. Деякі риси, спільні для обох типів, – це мікромелія, короткі ребра, вузька грудна клітка, макроцефалія, характерні риси обличчя, брахідактилія, гіпотонія, надлишкові складки шкіри на кіцівках, гіпо-

пластичні клубові кістки, незатверділа лобкова кістка, вузька крижово-сіднична вирізка [4]. При обох типах ТД тіла хребців можуть мати формат «U» або «H»; ребра тонкі та маленькі, що зменшує об'єм грудної клітки та призводить до гіпоплазії легень. Зазвичай печінка має великі розміри і стає основним місцем кровотворення [5].

Одні з ранніх повідомлень про нейропатологічні знахідки при ТД були описані Goutieres та ін. у 1971 році. Повідомлялося про аномалії звивин скроневої частки, дисплазію гіпокампу та полімікрогірію, які були виявлені в скроневої корі двох немовлят [4]. Найбільш частими аномаліями головного мозку є гіпоплазія задньої черепної ямки, мегаленцефалія, аномалія гіпокампу, дезорганізація звивини, нейрональні гетеротопії та дисплазія нижньої оливи, але вони неспецифічні. Нервові зміни виникають до того, як процес окостеніння тягне за собою обмеження розміру мозкової оболонки. Цілком ймовірно, що нервові аномалії при ТД є внутрішніми дефектами нервової системи [5].

Окрім змін з боку черепа та кінцівок при ТД, повідомлялось також про поєднання захворювання з підковоподібною деформацією нирок, гідронефрозом, дефектом міжпередсердної перегородки, вадою тристулкового клапана, атрезією ануса, променево-ліктьовим синостозом, відкритою артеріальною протокою, нероз-

виненням нижньої оливи та зубчастих ядер мозочка [11, 21, 22].

Діагноз ТД встановлюється синдромологічно та/або радіологічно та/або встановленням гетерозиготного патогенного варіанту *FGFR3*, ідентифікованим під час молекулярно-генетичного тестування. У дослідженні, проведеному з 2010 по 2014 рр., хворі з підозрою на ТД приймали участь в епідеміологічній програмі вроджених вад розвитку під назвою Латиноамериканське спільне дослідження вроджених вад розвитку (ECLAMC, португальська аббревіатура). Клінічні та радіологічні дослідження, а також фотографії оцінювалися за наявності на основі методології з модифікацією, запропонованою Barbosa-Buck та ін. Було встановлено три різні рівні діагностичної доказовості (DEL): DEL-1 (хороша якість рентгенівського знімка та/або позитивний генотип, та/або подальша клінічна інформація, що визначає діагноз); DEL-2 (задовільна характеристика клініко-рентгенологічного обстеження для встановлення одного чи кількох ймовірних діагнозів); і DEL-3 (клінічні дані та зображення з достатньою кількістю якості, щоб класифікувати їх як ТД) [1].

Рентгенографічні особливості включають [2]:

а) проксимальні частини довгих кінцівок є короткими та мають ризомелічний вигляд.

Довгі кінцівки (як правило, плечові і стегнові кістки) мають вигляд телефонної слухавки (вигнута з метафізарним розширенням);

б) клубові кістки зазвичай гіпопластичні, малоквадратної форми крила клубової кістки, дах кульшової западини у вигляді «тризубу»;

в) грудна клітка вузька, а ребра короткі, горизонтальні; лопатки маленькі;

г) відносна макроцефалія з лобовою кісткою, що виступає, сплюснення перенісся та череп конюшини (при ТД II типу);

д) платіспондилія (сплюснення тіла хребця).

Золотим стандартом для пренатальної верифікації ТД, як і для більшості скелетних дисплазій, наразі є молекулярна генетика. Матеріал можна отримати шляхом амніоцентезу, який зазвичай проводиться на 15-18 тижні вагітності або біопсією хоріону (приблизно на 10-12 тижнів вагітності) [18]. Більше того, молекулярно-генетичний метод може бути єдиним критерієм, якщо мова йде про переривання вагітності або коли немає можливості для проведення патоморфологічної експертизи [11, 18].

Летальний характер ТД обумовлює необхідність пренатальної діагностики цієї патології. Діагноз ТД можна поставити у внутрішньоутробному періоді за допомогою ультразвукової діагностики та відразу після народження на основі клінічного огляду (синдромологічно), портретної діагностики, радіологічних досліджень, гістопатології та молекулярного аналізу [23, 24].

Зазвичай пренатальне ультразвукове дослідження (УЗД) дозволяє встановити діагноз ТД після 20 тиж. [11]. У 71% випадків ТД поєднується з багатоводдям, яке буває настільки вираженим, що може стати причиною передчасних пологів. Рухова активність плоду, очевидно, не страждає при цьому захворюванні, але по-

відомляється про її зниження в третьому триместрі вагітності. На фоні ознак остеохондродисплазій, таких як мікромелія, вузька грудна клітка та макроцефалія, патогномонічними для ТД ознаками є форма вкорочених стегнових кісток у вигляді телефонної трубки (тип I) та форма черепа у вигляді трилисника (klecblattschadel) (тип II). При обох типах спостерігається підвищення прозорості потиличної кістки в першому триместрі, вентрикуломегалія, агенезія мозолистого тіла, уроджених вад серця та гідронефроз [13].

Сонографічно виявлені ознаки можуть включати: а) відносно вузька грудна порожнина; б) короткі, товсті, вигнуті трубчасті кістки, особливо нижні кінцівки; в) потовщення м'яких тканин кінцівок; г) порівняно велика голова з фронтальним виступом; е) череп у формі листа конюшини при ТД II типу. Виявлення типових ознак ТД за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) дає можливість встановити діагноз, проте діагностична точність, як повідомляється, є варіабельною та становить біля 40-88% [15].

У випадках пренатальної діагностики ТД метою є уникнення потенційних ускладнень вагітності, включаючи передчасне народження, багатоводдя, неправильне передлежання та ускладнення пологів через макроцефалію та/або згинання та ригідність шиї. Можна розглянути можливість проведення цефалоцентезу та кесаревого розтину, щоб уникнути ускладнень у матері. Повідомляється про можливість селективного внутрішньоутробного переривання вагітності з можливістю пролонгування нормальної одноплідної вагітності у випадку ТД у одного з двійні, яка була пренатально діагностована за допомогою аналізу ДНК після амніоцентезу на 15-му тижні [22, 25, 26].

Слід зазначити, що при багатоплідній вагітності двійнею, зокрема монозиготними близнюками, значно підвищується загальний ризик вроджених аномалій. Вони можуть бути як у діхоріальних, так і у монохоріальних близнюків. Дискордантні аномалії, викликані генетичними розладами, були описані в основному у дизиготних близнюків, але рідко в одній з пари монозиготних близнюків [16]. Загалом було підраховано, що обидва близнюки страждають від однієї аномалії приблизно в 15% випадків. У літературі описані спорадичні випадки встановлення танатоформної дисплазії у плодів та дітей при багатоплідній вагітності [27, 28].

Диференційний діагноз ТД слід проводити, в першу чергу, з недосконалим остеогенезом II типу, який характеризується переломом довгих кісток та ахондрогенезом, що характеризується крайньою гіпомінералізацією, але не має класичних множинних шкірних складок [8, 18, 29]. Диференційний діагноз також включає синдром Елліса-Ван Кревельда (хондроектодермальна дисплазія), асфіксічну дисплазію грудної клітки, синдром хондродисплазії з полідактилією, важку гіпофосфатазію та гомозиготну ахондроплазію [19, 31].

Диференційна діагностика з вищезгаданою гомозиготною ахондроплазією може бути складною лише за клінічними та рентгенологічними ознаками. При гетерозиготній формі ахондроплазії трубчасті кістки лише

злегка вкорочені і не викривлені. Співвідношення між довжиною стегнової кістки і біпар'єтальним розміром стає аномальним після 21-27 тижня вагітності. При танатофорній дисплазії мікромелія, навпаки, може бути настільки виражена, що виявляється в деяких випадках уже на 19 тижні вагітності.

Асфіксична дисплазія грудної клітки може бути диференційована по менш вираженому вкороченню кісток і збереженню тіл хребців. Пренатальне рентгенологічне дослідження хребта плода допомагає в діагностиці. Ультразвукове обстеження в реальному масштабі часу може бути використане для вибору правильної площини рентгенологічного дослідження хребта. ТД характеризується Н-подібною конфігурацією тіл хребців.

Для хондроектодермальної дисплазії типові правильно сформований зайвий палець і вкорочення кінцівки по акромелічному типу. Фіброхондрогенез характеризується гантелеподібними метафізами.

Така велика чисельність синдромів та складність диференційної діагностики є причиною для молекулярного аналізу ТД для встановлення точного діагнозу.

Внутрішньоутробна смерть зазвичай виникає внаслідок тяжкої дихальної недостатності через зменшення об'єму грудної клітки та гіпоплазії легень та/або дихальної недостатності внаслідок компресії стовбура мозку [11].

Більшість уражених немовлят помирають від дихальної недостатності незабаром після народження. Причиною смерті є серцево-судинна і дихальна недостатність, що пов'язано, напевно, зі зменшенням об'єму грудної клітки [24]. Новонароджені, як правило, потребують тривалої респіраторної підтримки. Агресивна респіраторна підтримка та хірургічна декомпресія великого отвору, а в подальшому комплексна фізична реабілітація можуть призвести до тривалого виживання [8]. Однак вони мають важку психосоціальну та фізичну інвалідність і потребують ретельної дихальної та харчової підтримки. Повідомлялося про рідкісні випадки більш тривалого виживання, які часто залежали від штучної вентиляції легень, з помітною недостатністю росту та інтелектуальною недостатністю [6, 31].

Цілі допомоги повинні бути встановлені разом із родиною і можуть бути зосереджені на забезпеченні комфортного догляду. Новонароджені потребують тривалої дихальної підтримки. Рекомендації щодо введення анестезії при скелетних дисплазіях застосовуються до осіб із ТД. Інші заходи лікування можуть включати встановлення шунта при гідроцефалії, субокципітальну декомпресію для полегшення звуження краніоцервікального з'єднання, протисудомні препарати для контролю нападів і слухові апарати.

Нагрійуретичний пептид С-типу (CNP) є потужним позитивним регулятором ендохондрального росту кісток. Дослідження показали, що рівні CNP у плазмі змінюються при *FGFR3*-патіях. На даний момент тривають клінічні випробування щодо використання аналогів CNP у дітей з ахондроплазією. Перші результати показали помірне збільшення росту. Є також кілька

інших потенційних терапевтичних засобів для ахондроплазії, які знаходяться на стадіях дослідження. Ці ліки також будуть корисні дітям із ТД у майбутньому [3].

Пацієнти, які вижили, потребують нейровізуалізації для моніторингу краніоцервікального звуження, оцінки неврологічного статусу та ЕЕГ для моніторингу судомної активності, а також оцінки розвитку та аудіології.

Клінічний випадок

У статті представлено рідкісний випадок танатофорної дисплазії у монохоріальних діамніотичних двійнят з летальним виходом. Клінічний випадок опубліковано за згодою батьків з дотриманням принципів біоетики.

Діти народилися від III-ої вагітності, яка перебігала на фоні монохоріальної діамніотичної двійні, різкого прогресуючого багатоводдя, опасистості II ступеня; III-х пологів у 36 тижнів шляхом кесарського розтину з приводу МХДА двійні та сідничного передлежання обох плодів. Дана вагітність наступила природнім шляхом, не плановано. Вагітна знаходилася на обліку в жіночій консультації акушерського стаціонару.

При проведенні пренатального УЗ-обстеження діагностовано на фоні вираженого багатоводдя ознаки скелетної дисплазії обох плодів (при терміні гестації 26-27 тижнів довжина кінцівок обох плодів відповідала 17-18 тижням, при терміні гестації 35-36 тижнів – 20-21 тижням), а також кардіомегалію у II плода.

При бесіді з батьками дітей встановлено, що мати до та під час вагітності працювала у виснажливих фізичних умовах, мала контакт з синтетичними тканинами, батько – з фарбами та іншими будівельними матеріалами. Крім того, батько відноситься до старшої вікової категорії населення (> 60 років). Спадковість по лінії матері обтяжена наявністю серцево-судинної патології, по лінії батька – не обтяжена. Шкідливі звички заперечують. Попередні вагітності завершилися народженням двох здорових дітей.

Перша дитина народилася з масою тіла 2200 г, довжиною тіла 39 см, обвідом голови 36 см, обвідом грудної клітки – 30 см. Оцінка за шкалою Апгар наприкінці першої хвилини склала 3 бали, п'ятої хвилини – 5 балів, десятої хвилини – 7 балів. Проведено реанімаційні заходи, включаючи штучну вентиляцію легень через інтубаційну трубку.

Друга дитина народилася з масою тіла 2200 г, довжиною тіла 39 см, обвідом голови 35 см, обвідом грудної клітки – 29 см. Оцінка за шкалою Апгар наприкінці першої хвилини склала 2 бали, п'ятої хвилини – 5 балів, десятої хвилини – 5 балів. Проведено також реанімаційні заходи, включаючи штучну вентиляцію легень через інтубаційну трубку.

При зовнішньому огляді обох дітей відмічено фенотипові ознаки порушення формування опорно-рухової системи, а саме, переважання мозкового черепа над лицьовим, короткі верхні та нижні кінцівки, змінена форма грудної клітини, запале перенісся тощо (рис. 2).

При оцінці фізичного розвитку за перцентильними таблицями встановлено, що маса тіла дітей відповідає 25 перцентилю, зріст – нижче 10 перцентіля, обвід го-

лови – вище 90 перцентиля. При оцінці гестаційного віку за новою шкалою Баллард встановлена відповідність розвитку дітей 34 тижням гестації.

При рентгенологічному обстеженні дітей виявлені короткі ребра, вузька грудна клітина, відносна макроцефалія, мікромелія усіх кінцівок (рис. 3, 4).



Рис. 2. Фенотип II дитини з двійні

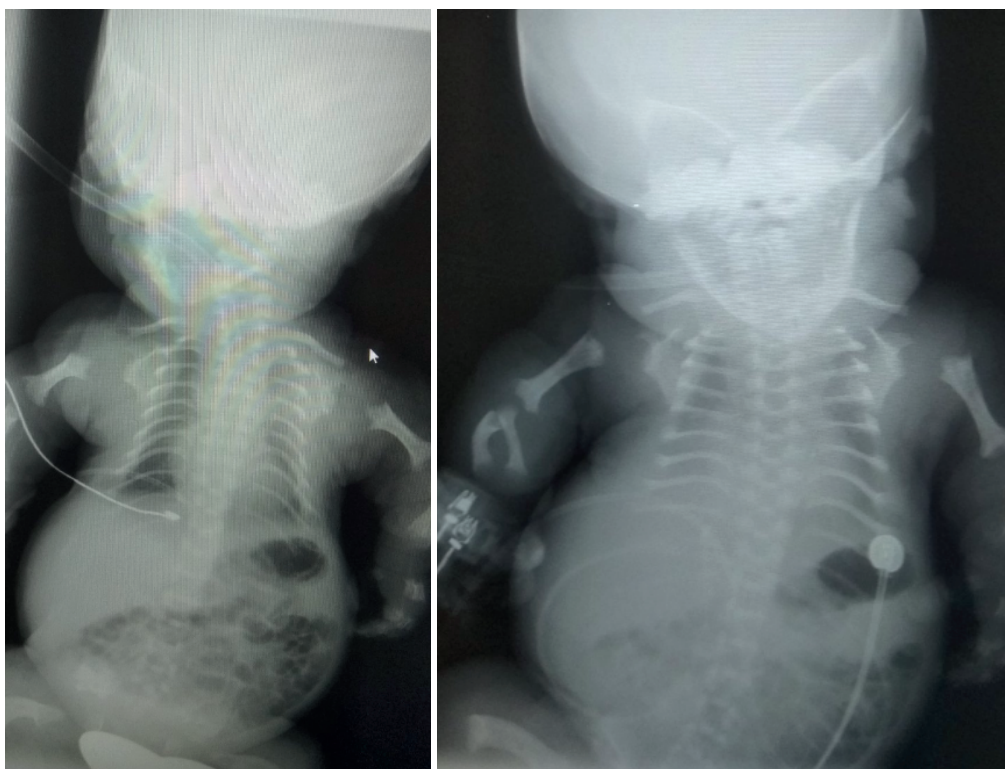


Рис. 3, 4. Рентгенографічні зображення I та II дитини

Стан при народженні та впродовж усього життя обох дітей – тяжкий з поступовою негативною динамікою за рахунок проявів синдрому поліорганної недостатності з ураженням дихальної системи (дихальна

недостатність III ступеня), нервової системи (кома III-IV ступеня), серцево-судинної системи (недостатність кровообігу III ступеня) тощо. У обох дітей також діагностовано вроджену ваду розвитку центральної

нервової системи – пахігірію, а також гіпоплазію легень. Впродовж життя у дітей розвинулися вторинна легенева гіпертензія, анемія недоношених, внутрішня гідроцефалія.

Діти отримували комплексну інтенсивну, а в подальшому – паліативну допомогу в умовах відділення інтенсивної терапії. З народження підтримка життєво важливих функцій здійснювалася за допомогою штучної вентиляції легень, інфузійної терапії з парентеральним харчуванням, інотропною підтримкою, антибіотикотерапією, комплексною знеболюючою терапією тощо. Діти виходжувалися в умовах охоронного режиму, підтримувався постійний контакт з батьками. Перша дитина прожила 4 місяці, друга дитина – 2 місяці та 16 діб. Від патологоанатомічного розтину дітей батьки відмовилися.

Танатофорну дисплазію обом дітям діагностовано на основі фенотипічних та рентгенологічних ознак. Від молекулярно-генетичного обстеження на ТД батьки відмовилися. ДНК-методом дослідження було виключено ахондроплазію.

Висновки

1. Танатофорна дисплазія (ТД) – одна з форм хондродисплазій, спричинена патогенними змінами у гені *FGFR3*, який контролює синтез білку для розвитку та підтримки кісткової та мозкової тканини. Захворюваність становить біля 1:20000-50000 новонароджених, зазвичай успадковується за аутосомно-домінантним типом та тісно пов'язана зі старшим віком батька.

2. Діагноз ТД встановлюється синдромологічно та/або радіологічно та/або виявленням гетерозиготного

патогенного варіанту *FGFR3*. Типовими ознаками є мікромелія з викривленими (I тип) або прямими (II тип) стегновими кістками, виражена платиспонділія з черепом у вигляді листка конюшини або без нього, короткі ребра, вузька грудна клітка, макроцефалія, характерні риси обличчя, брахідактилія, гіпотонія, надлишкові складки шкіри на кінцівках, гіпопластичні клубові кістки, незатверділа лобкова кістка, вузька крижово-сіднична вирізка тощо.

3. Диференційна діагностика ТД проводиться з недосконалим остеогенезом II типу, синдромом Елліса-Ван Кревельда (хондроектодермальна дисплазія), асфіксічною дисплазією грудної клітки, синдромом хондродисплазії з полідактилією, важкою гіпофосфатазією та гомозиготною ахондроплазією. Прогноз у дітей з ТД частіше є несприятливим, вони потребують тривалої мультидисциплінарної інтенсивної/паліативної допомоги.

4. Автори статті представили рідкісний клінічний випадок ТД у монохоріальних діамніотичних двійнят з летальним виходом. Діагноз у обох дітей встановлено синдромологічно та радіологічно на основі виявлення фенотипічних (переважання мозкового черепа над лицьовим, короткі верхні та нижні кінцівки, змінена форма грудної клітини, запале перенісся) та рентгенологічних (короткі ребра, вузька грудна клітка, відносна макроцефалія, мікромелія усіх кінцівок) ознак ТД. Генетичне обстеження на ТД не проведено.

Джерела фінансування. Самофінансування.

Конфлікт інтересів. Відсутній.

Література:

1. Savoldi AM, Villar MAM, Machado HN, Llerena JCJ. Fetal skeletal lethal dysplasia: case report. Rev Bras Ginecol Obstet. 2017;39(10):576-82. doi: 10.1055/s-0037-1603943
2. Akter N. Thanatophoric dysplasia – a lethal skeletal dysplasia. Journal of Enam Medical College. 2016;6(1):55-6. doi: 10.3329/jemc.v6i1.26384
3. Carroll RS, Duker AL, Schelhaas AJ, Little ME, Miller EG, Bober MB. Should We Stop Calling Thanatophoric Dysplasia a Lethal Condition? A Case Report of a Long-Term Survivor. Palliat Med Rep. 2020;1(1):32-9. doi: 10.1089/pmr.2020.0016
4. Shinde RR, Srinivasan L, Raja V, Seshadri S. Thanatophoric dysplasia and the brain – a perinatal pathology study. J Fetal Med. 2018;5:145-9. doi: 10.1007/s40556-018-0174-2
5. Mayoral EE, Schultz R, Rosemberg S, Suzuki L, de Oliveira LAN, Kay FU. Thanatophoric dysplasia: case report of an autopsy complemented by postmortem computed tomographic study. Autops Case Rep. 2014;4(2):35-41. doi: 10.4322/acr.2014.019
6. Kim HY, Ko JM. Clinical management and emerging therapies of FGFR3-related skeletal dysplasia in childhood. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2022;27(2):90-7. doi: 10.6065/apem.2244114.057
7. Hojaili N, Zahrani AA, Kutbi I, Abasi LA, Zubani A, Sallam LO, et al. Thanatophoric Dysplasia. Med J Clin Trials Case Stud [Internet]. 2021[cited 2023 Aug 18];5(4):000295. Available from: <https://medwinpublishers.com/MJCCS/thanatophoric-dysplasia.pdf> doi: 10.23880/mjccs-16000295
8. Audu L, Gambo A, Baduku TS, Farouk B, Yahaya A, Jacob K. Thanatophoric Dysplasia: A Report of 2 Cases with Antenatal Misdiagnosis [Internet]. Case Rep Pediatr. 2022[cited 2023 Aug 18];2022:3056324. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/cripe/2022/3056324/> doi: 10.1155/2022/3056324
9. Wainwright H. Thanatophoric dysplasia: a review: how human genetics came to SA. SAMJ. 2016;106(6): S50-3. doi: 10.7196/SAMJ.2016.v106i6.10993
10. Samsudeen MF, Maggonage CG, Wedisha IG, Thuvaratheepan R, Kaluarachchi A. Fetal thanatophoric dysplasia. Sri Lanka Journal of Obstetrics and Gynecology [Internet]. 2017[cited 2023 Aug 18];39(4):78. Available from: <https://sljog.sljol.info/articles/10.4038/sljog.v39i4.7827> doi: 10.4038/sljog.v39i4.7827
11. Jagun OE, Olusola-Bello MA, Adekanmbi AF, Jagun OO, Oduwole T. Thanatophoric dysplasia: a case report. Pan Afr Med J [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 18];37:220. Available from: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/37/220/full> doi: 10.11604/pamj.2020.37.220.21211
12. Prajawati NLLC, Mawan JNDW, Putra IWA. Thanatophoric dysplasia – a case report. Diagnosis and Management. Int J Sci Res. 2019;8(1):1268-71.
13. Yuvaraj MF, Sankaran PK, Raghunath G, Begum Z, Kumaresan K. Thanatophoric dysplasia; a rare case report on a congenital anomaly. Int J Pediatr. 2017;5(1):4227-31. doi: 10.22038/ijp.2016.7749

14. Ushioda M, Sawai H, Numabe H, Nishimura G, Shibahara H. Development of individuals with thanatophoric dysplasia surviving beyond infancy. *Pediatr Int* [Internet]. 2022[cited 2023 Aug 18];64(1): e15007. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ped.15007> doi:10.1111/ped.15007
15. Jung M, Park SH. Genetically confirmed thanatophoric dysplasia with fibroblast growth factor receptor 3 mutation. *Experimental and Molecular Pathology*. 2017;102(2):290-5. doi: 10.1016/j.yexmp.2017.02.019
16. Alsulaimani AA. Thanatophoric dysplasia variant in identical Saudi twins; prenatal diagnosis and genetic analysis. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2009;4(2):170-3. doi: 10.1016/S1658-3612(09)70106-4
17. French T, Savarirayan R. Thanatophoric Dysplasia. 2004 May 21 [updated 2023 May 18]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
18. Badal S, Roy S, Singh D. Thanatophoric dysplasia. *Journal of Nepal Paediatric Society*. 2015;35(3):304-6. doi: 10.3126/jnps.v35i3.11946
19. Daniyan OW, Ezeanosike OB, Ogbonna-Nwosu C, Iloduba UC. Thanatophoric dysplasia type 1 as seen in a tertiary institution in South-East Nigeria: A case report. *Nigerian Journal of Paediatrics*. 2020;47(3):277-9. doi: 10.4314/njp.v47i3.14
20. Zahouani T, Recinos A, Gonzales A, Kandi S, Rajegowda B. Type II thanatophoric dysplasia. *Pediatr Ther* [Internet]. 2016[cited 2023 Aug 18];6:4. Available from: <https://www.longdom.org/open-access/type-ii-thanatophoric-dysplasia-2161-0665-1000i120.pdf> doi: 10.4172/2161-0665.1000i120
21. Moş C. Thanatophoric dysplasia. A two case report. *Medical Ultrasonography*. 2009;11(2):37-43.
22. Jahan U, Sharma A, Gupta N, Gupta N, Usmani F, Rajput A. Thanatophoric dysplasia: a case report. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2019;8(2):758-61. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20190319
23. Aryani IGA, Arimbawa IM, Kardana A, Dewi NNA, Anandasari PPY. A rare case: genetically confirmed newborn with thanatophoric dysplasia type 1 (TD1). *International Journal of Genetics and Genomics*. 2021;9(1):1-5. doi: 10.11648/j.ijgg.20210901.11
24. Rahaoui M, Zizi H, Mamouni N, Errarhay S, Bouchikhi C, Banani A. Thanatophoric dysplasia: a case report. *TheFetus.net* [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 18]. Available from: <https://thefetus.net/content/thanatophoric-dysplasia-a-case-report>
25. Vidaeff AC, Lucas MJ, Strassberg MB, Spooner KI, Ramin SM. Dichorionic twins discordant for thanatophoric dysplasia managed with selective reduction at 20 weeks' gestation: a case report. *J Reprod Med*. 2005;50(8):638-42.
26. Cho I, Shim JY, Kim GH, Yoo HW, Lee EJ, Won HS, et al. Thanatophoric dysplasia in a dichorionic twin confirmed by genetic analysis at the early second trimester: A case report and literature review. *Obstet Gynecol Sci*. 2014;57(2):151-4. doi: 10.5468/ogs.2014.57.2.151
27. Norris CD, Tiller G, Jeanty P, Malini S. Thanatophoric dysplasia in monozygotic twins. *TheFetus.net* [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 18]. Available from: <https://thefetus.net/content/thanatophoric-dysplasia-in-monozygotic-twins/>
28. Mafinezhad S, Bozorgnia Y, Gharaee R. Thanatophoric dysplasia in newborn twins: case report and literature review. *Iranian Journal of Neonatology*. 2012;1(3):36-8.
29. Sahu S, Kaur P. Thanatophoric dysplasia: antenatal diagnosis. *Medical Journal Armed Forces India*. 2009;65(1):87-8. doi: 10.1016/S0377-1237(09)80071-3
30. Chen H. Thanatophoric Dysplasia. In: *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling*. Humana Press. doi: 10.1007/978-1-60327-161-5_181
31. Liboi E, Lievens PMJ. Thanatophoric dysplasia. *Orphanet encyclopedia* [Internet]. 2004[cited 2023 Aug 18]. Available from: <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Thanatophoric-dysplasia.pdf>

Контактна інформація:

Ластівка Ірина Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).
e-mail: lastivkairina@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9088-1301>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-8357-2017>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202741791>

Бабінцева Анастасія Генадіївна – доктор медичних наук, доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).
e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/GLR-5882-2022>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57201633922>

Анцупова Віта Вячеславівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри патофізіології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна).
e-mail: vitaantsupova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7849-2602>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-7503-2017>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=9267570500>

Contact Information:

Iryna Lastivka – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics of Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)
e-mail: lastivkairina@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9088-1301>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-8357-2017>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57202741791>

Anastasiya Babintseva – Doctor of Medicine, Docent, Associate Professor, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine).
e-mail: babintseva@bsmu.edu.ua
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3859-6431>
Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/GLR-5882-2022>

Vita Antsupova – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor of the Department of Pathophysiology of Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine).
e-mail: vitaantsupova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7849-2602>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/C-7503-2017>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=9267570500>

Брішевац Людмила Іванівна – асистент кафедри медичної та лабораторної генетики Національного медичного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (м. Київ, Україна)
e-mail: ljudmilabrisevac@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5200-1852>

Researcher ID: <https://publons.com/researcher/1823511/ljudmila-brisevac>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57218656095>

Юрків Оксана Іванівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри догляду за хворими та вищої медсестринської освіти Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна).

e-mail: yurkiv.oksana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2958-3564>

Researcher ID: <https://www.researcherid.com/rid/D-1683-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57193724652>

Малєєва Ірина Олексіївна – асистент кафедри загальної практики – сімейної медицини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ, Україна)

e-mail: geneticist_orpha@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-3847-0423>

Ljudmila Brisevac – Assistant Professor, Department of Medical and Laboratory Genetics of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine).

e-mail: ljudmilabrisevac@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5200-1852>

Researcher ID: <https://publons.com/researcher/1823511/ljudmila-brisevac>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57218656095>

Oksana Yurkiv – Candidate of Medical Science, Docent, Associate Professor, Department of Patient Care and Higher Nursing Education, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

e-mail: yurkiv.oksana@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2958-3564>

Researcher ID: <https://www.researcherid.com/rid/D-1683-2017>

Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57193724652>

Iryna Malieieva – Assistant Professor, Department of General Practice – Family Medicine of the Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

e-mail: geneticist_orpha@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-3847-0423>

Надійшло до редакції 13.05.2023 р.
Підписано до друку 15.08.2023 р.

