

¹ Российский университет медицины

² Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Синдром Майре в практике акушера-гинеколога

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, И.В. Караченцова, к.м.н.^{2, 3},
Ю.А. Кириллова², И.А. Меленчук², Е.В. Павлова³

Адрес для переписки: Елизавета Валерьевна Павлова, pavlova.elizaveta1999@gmail.com

Для цитирования: Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Кириллова Ю.А. и др. Синдром Майре в практике акушера-гинеколога. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (35): 58–61.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-35-58-61

Синдром Майре – крайне редкое генетическое заболевание соединительной ткани, характеризующееся мультисистемным поражением, прогрессирующим и пролиферативным фиброзом, умственной отсталостью. В основе патогенеза лежит мутация гена SMAD4, приводящая к пролиферации аномальных волокнистых тканей. Основные проявления патологии – дефицит роста, своеобразные черты лица (короткие глазные щели, гипоплазия средней трети, прогнатизм), умственная отсталость, поражения опорно-двигательного аппарата, офтальмологические расстройства, склеродермические проявления, тугоухость, патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также других органов и систем. Этиотропной и патогенетической терапии на данный момент не разработано, лечение исключительно симптоматическое.

Представленный клинический случай пациентки с синдромом Майре наглядно демонстрирует необходимость междисциплинарного подхода к диагностике и лечению заболевания. Следует также отметить важность распространения знаний о редкой наследственной патологии среди врачей различных специальностей для своевременной диагностики и подбора симптоматической терапии.

Ключевые слова: синдром Майре, дефицит роста, ген SMAD4, клинический случай, гинекология, синехии половых губ

Введение

Синдром Майре (Myhre syndrome, OMIM 139210) – редкое, но все чаще диагностируемое аутосомно-доминантное расстройство соединительной ткани, характеризующееся мультисистемным поражением, прогрессирующим и пролиферативным фиброзом, умственной отсталостью легкой или умеренной степени [1]. Впервые описан в 1981 г. докторами S.A. Myhre, R.H.A. Ruvalcaba и C.B. Graham. В каноническом описании сообщалось о двух неродственных мужчинах с умственной отсталостью, дефицитом роста, своеобразными чертами лица (короткие глазные щели (менее 2 SD

по сравнению с возрастной нормой), гипоплазия средней трети лица, прогнатизм, короткий фильтр, маленький рот), мышечной гипертрофией, утолщением кожи, брахидактилией. У пациентов также отмечались смешанная тугоухость и снижение подвижности суставов [2].

Истинная частота заболевания в общей популяции не определена, поскольку некоторые случаи остаются недиагностированными или неверно диагностированными. По разным данным, в медицинской литературе представлена информация о 90 пациентах с синдромом Майре, в том числе с молекулярным подтверждением в 70 случаях [3].



Генетика

С помощью секвенирования экзома пациентов с синдромом Майре доказано, что заболевание обусловлено мутировавшим геном SMAD4 (MYHRS) [4]. Данный ген кодирует одноименный белок, который является транскрипционным фактором и опухолевым супрессором (регуляция роста и деления клеток). В результате мутации гена SMAD4 образуется аномально стабильный белок, который остается активным в клетке дольше, чем нужно. Как следствие – пролиферация аномальных волокнистых тканей в результате нарушения передачи сигналов трансформирующего фактора роста бета и костного морфогенетического белка [5, 6].

Клиническая картина

Поскольку SMAD4 экспрессируется в организме повсеместно, его мутация может привести к разнообразной симптоматике, затрагивающей различные органы и системы. В большинстве исследований описаны характерные симптомы синдрома Майре, но это расстройство до конца не изучено. Несколько факторов, включая небольшое число выявленных случаев и отсутствие крупных клинических исследований, не позволяют врачам составить полную клиническую картину. Необходимо отметить, что у пациентов могут наблюдаться не все симптомы, перечисленные ниже, и каждый пациент имеет уникальную симптоматику.

При синдроме Майре могут наблюдаться:

- дефицит роста (более чем у 80% пациентов с синдромом Майре). Обычно он возникает у пациентов еще до рождения (пренатально), часто приводя к низкой массе тела новорожденного [7];
- отличительные черты лица: прогнатизм, гипоплазия средней трети лица, узкие глазные щели, широкая переносица, тонкая верхняя губа, короткий филтрум, маленький рот, густые брови и короткая шея [8];
- особенности репродуктивной системы. У некоторых пациентов имеет место характерная картина преждевременного полового созревания или, наоборот, задержки полового развития. У женщин отмечаются аменорея (отсутствие менструаций), нерегулярный менструальный цикл или раннее менархе. У мужчин не исключено развитие крипторхизма [3, 9];
- легкая или умеренная степень умственной отсталости (абсолютно у всех пациентов). У детей раннего возраста моторные навыки, такие как ползание и ходьба, могут быть отсрочены. В старшем возрасте встречаются поведенческие отклонения, в частности гиперактивность, трудности социального взаимодействия, недостаток коммуникативных навыков. Многие пациенты находятся в аутистическом спектре;
- скелетные аномалии (гипоплазия подвздошных костей, широкие ребра, брахидактилия, сплюснутые позвонки) [2];

Синдром Майре – редкое аутосомно-доминантное расстройство соединительной ткани, характеризующееся мультисистемным поражением, прогрессирующим и пролиферативным фиброзом, умственной отсталостью легкой или умеренной степени.

Этиотропная и патогенетическая терапия данной патологии не разработана. Используется симптоматическая терапия с междисциплинарным подходом к ведению пациентов

- офтальмологические расстройства (гиперметропия, врожденная катаракта, пигментный ретинит, макулопатия) [10];
- потеря слуха;
- широкий спектр склеродермических проявлений. В результате прогрессирующего фиброза, возникающего спонтанно, после хирургических вмешательств или травм наблюдаются утолщение кожи и ограничение подвижности суставов. Нередко фиброз прогрессирует, что может привести к осложнениям, опасным для жизни (кардиомиопатия, констриктивный перикардит, ларинготрахеальный стеноз, легочная недостаточность) [11]. Кроме того, сужение дыхательных путей часто приводит к рецидивирующим респираторным и ушным инфекциям;
- со стороны сердечно-сосудистой системы – стеноз или коарктация аорты, гипертония и рецидивирующий перикардит.

Крайне редко развивается патология со стороны желудочно-кишечного тракта (хронический запор, обструкция двенадцатиперстной кишки, пилоростеноз) и мочевыделительной системы (агенезия почек, гидронефроз).

Диагностика

Постановка предварительного клинического диагноза в большинстве случаев заключается в тщательном сборе анамнеза, оценке физического развития и осмотре больного. При возникновении подозрений на генетическое заболевание необходимо выполнить молекулярно-генетическое тестирование. В настоящее время тестирование проводится в виде секвенирования всего экзома (WES) либо только группы генов, связанных с умственной отсталостью и аутизмом.

Лечение

На данный момент этиотропная и патогенетическая терапия синдрома Майре не разработана. Используется симптоматическая терапия с междисциплинарным подходом к ведению пациентов.

Клинический случай

Пациентка М. в возрасте 1 года 7 месяцев поступила в гинекологическое отделение по поводу периодической задержки мочи.

Данные акушерского анамнеза: ребенок от второй беременности, вторых родов, зачат с помощью криопереноса. Беременность протекала на фоне множества осложнений, в частности угрозы прерывания беременности на ранних сроках, герпетической инфекции, COVID-19, неоднократных эпизодов острой респираторной вирусной инфекции. При обследовании во время беременности у матери выявлена тромбофилия (мутация Лейдена). В третьем триместре в ходе ультразвукового исследования диагностирован синдром задержки развития плода.

На гестационном сроке 35–36 недель у матери появились симптомы преэклампсии в виде выраженного повышения артериального давления и протеинурии. С учетом симптомов преэклампсии и синдрома задержки развития плода 2-й степени было принято решение об экстренном родоразрешении путем операции кесарева сечения.

Ребенок родился недоношенным, масса при рождении – 1910 г, длина – 40 см, оценка по шкале Апгар – 6/7.

В первый день жизни в родильном доме ребенок был осмотрен врачом-неонатологом совместно с врачом-генетиком. При осмотре отмечались признаки дисплазии соединительной ткани: диспластичные уши, низко расположенные и короткие глазные щели, брахидактилия, поперечные ладонные складки, клинодактилия мизинцев. В родильном доме была выполнена электрокардиография, по данным которой диагностированы открытое овальное окно 2,6 мм со сбросом крови слева направо, турбулентный кровоток в легочной артерии и открытый Боталлов проток. В ходе планового аудиоскрининга в родильном доме отмечалось нарушение слуха справа.

В годовалом возрасте пациентке было проведено полное экзомное секвенирование, при котором была обнаружена мутация гена SMAD4. На основании результатов генетического исследования установлен диагноз: синдром Майре. В связи с мультисистемным характером поражения при данном синдроме пациентка наблюдается у кардиолога, сурдолога, невролога, офтальмолога, эндокринолога, генетика.

Осмотрена педиатром по месту жительства в возрасте 1 года 7 месяцев. Из анамнеза известно, что в течение нескольких месяцев отмечались дискомфорт при мочеиспускании и гигиенических процедурах наружных половых органов. Пациентка направлена в гинекологическое отделение на дообследование и для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения.

На момент осмотра состояние удовлетворительное, сознание ясное. Температура тела – 36,6 °С, вес – 7200 г, рост – 72 см. Физическое развитие очень низкое, дисгармоничное. Отмечаются умеренная задержка роста и легкая задержка моторного

и речевого развития. Обращают на себя внимание своеобразные черты лица: гипоплазия средней трети лица, узкие глазные щели, широкая переносица, маленький рот. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки нормальной окраски. Цианоз отсутствует. Молочные железы развиты симметрично, ареолы без изменений, отделяемого из сосков нет. Костно-мышечная система без видимой патологии. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Сердечные тоны ясные, ритмичные, ослабление II тона над легочной артерией. Над легкими ясный легочный звук, дыхание пуэрильное, хрипы отсутствуют. Печень не увеличена, соответствует возрастной норме. Селезенка не пальпируется. Живот не увеличен в объеме, мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Стул регулярный, мочеиспускание затрудненное.

Гинекологический осмотр: наружные половые органы развиты по женскому типу, клитор не увеличен, визуализируется соединительнотканная мембрана между малыми половыми губами, перекрывающая преддверие влагалища и уретру. Формула полового развития по Таннеру: Ma0 Ax0 P0 Me0. На основании результатов гинекологического осмотра поставлен заключительный диагноз: синехии малых половых губ.

Под местным обезболиванием выполнены рассечение синехий малых половых губ, обработка места операции 0,05%-ным водным раствором хлоргексидина биглюконата. В стационаре проводилась ежедневная обработка кремом с микронизированным эстриолом (Овестин). Через десять дней отмечалось улучшение состояния: дискомфорт при мочеиспускании и гигиенических процедурах наружных половых органов отсутствовал.

Поскольку данная патология не до конца изучена, сложно сказать, какие осложнения со стороны репродуктивной функции ожидают пациентку в будущем. Синехии малых половых губ – частичное или полное сращение половой щели из-за агглютинации половых губ по средней щели. В педиатрии распространенность данной патологии составляет 1,8%. Основной патогенетической причиной развития синехий половых губ является низкое содержание эстрогена у девочек до шести лет. В большинстве случаев для данной патологии характерно бессимптомное течение, но возможно развитие ряда осложнений: нарушение свободного мочеиспускания, острая задержка мочи, инфекции мочевыводящих путей и вульвовагинит [12]. Связанное с возрастом отсутствие влияния эстрогена ассоциировано с тонким эпителием влагалища и нейтральной кислотностью среды, что приводит к чрезмерно быстрому росту условно-патогенной микрофлоры [13].

Можно предположить, что у данной пациентки развитие синехий малых половых губ обусловлено дисплазией соединительной ткани, характерной для данного синдрома.



Вывод

Синдром Майре – крайне редкий синдром, для которого характерно мультисистемное поражение большинства органов и систем организма. Данный клинический случай наглядно демонстрирует необходимость междисциплинарного

подхода к диагностике и лечению заболевания. Кроме того, важно распространять знания о редкой наследственной патологии среди врачей различных специальностей для своевременной диагностики и подбора симптоматической терапии. 📌

Литература

1. Starr L.J., Lindor N.M., Lin A.E. Myhre Syndrome. 2017. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M., et al. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022 // www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425723/
2. Burglen L., Héron D., Moerman A., et al. Myhre syndrome: new reports, review, and differential diagnosis. *J. Med. Genet.* 2003; 40 (7): 546–551.
3. Yang D.D., Rio M., Michot C., et al. Natural history of Myhre syndrome. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2022; 17 (1): 304.
4. Le Goff C., Mahaut C., Abhyankar A., et al. Mutations at a single codon in Mad homology 2 domain of SMAD4 cause Myhre syndrome. *Nat. Genet.* 2011; 44 (1): 85–88.
5. Varenyiova Z., Hrcikova G., Ilencikova D., Podracka L. Myhre syndrome associated with dunbar syndrome and urinary tract abnormalities: a case report. *Front. Pediatr.* 2020; 8: 72.
6. Lin A.E., Alali A., Starr L.J., et al. Gain-of-function pathogenic variants in SMAD4 are associated with neoplasia in Myhre syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2020; 182 (2): 328–337.
7. Wu H., Wang X., Cui Y., Wang X. Case report: improved height in a patient with Myhre syndrome using a combination of growth hormone and letrozole. *Front. Pediatr.* 2021; 9: 675934.
8. Caputo V., Cianetti L., Niceta M., et al. A restricted spectrum of mutations in the SMAD4 tumor-suppressor gene underlies Myhre syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 90 (1): 161–169.
9. Asakura Y., Muroya K., Sato T., et al. First case of a Japanese girl with Myhre syndrome due to a heterozygous SMAD4 mutation. *Am. J. Med. Genet. A.* 2012; 158A (8): 1982–1986.
10. Al Ageeli E., Mignot C., Afenjar A., et al. Retinal involvement in two unrelated patients with Myhre syndrome. *Eur. J. Med. Genet.* 2012; 55 (10): 541–547.
11. Cappuccio G., Caiazza M., Roca A., et al. A pilot clinical trial with losartan in Myhre syndrome. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2021; 185A: 702–709.
12. Сибирская Е.В., Короткова С.А., Тургунова Г.М. и др. Синехии половых губ в пубертатном периоде (клинический случай). *Проблема репродукции.* 2021; 27 (5): 44–48.
13. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Колтунов И.Е. и др. Вульвовагинит у девочек в препубертатном и пубертатном периодах развития (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2018; 3: 49–54.

Myhre Syndrome in the Practice of an Obstetrician-Gynecologist: a Clinical Case

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3}, I.V. Karachentsova, PhD^{2,3}, Yu.A. Kirillova², I.A. Melenchuk², Ye.V. Pavlova³

¹ Russian University of Medicine

² Russian Children's Clinical Hospital – a branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Yelizaveta V. Pavlova, pavlova.elizaveta1999@gmail.com

Myhre syndrome is an extremely rare genetic disease of connective tissue characterized by multisystem lesion, progressive and proliferative fibrosis, mental retardation. The pathogenesis is based on a mutation of the SMAD4 gene, which leads to the proliferation of abnormal fibrous tissues. The main manifestations of pathology are growth deficiency, peculiar facial features (short eye slits, hypoplasia of the middle third, prognathism), mental retardation, lesions of the musculoskeletal system, ophthalmological disorders, sclerodermic manifestations, hearing loss, pathology of the cardiovascular, respiratory system and other organs and systems. Etiotropic and pathogenetic therapy has not been developed at the moment, treatment is exclusively symptomatic.

The presented clinical case of a patient with Myhre syndrome clearly demonstrates the need for an interdisciplinary approach to the diagnosis and treatment of this disease. It should also be noted the importance of spreading knowledge about rare hereditary pathology among doctors of various specialties for timely diagnosis and selection of symptomatic therapy.

Keywords: Myhre syndrome, growth deficiency, SMAD4 gene, clinical case, gynecology, synechiae of the labia