

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

УДК 616-053.2

*Сибирская Е.В.^{1,2}, Мовсесян Э.Х.³, Шарков С.М.^{4,5}, Кириллова Ю.А.²***Синдром Аблефарона-макростомии**¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, Москва, Россия;²ОСП «Российская детская клиническая больница» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 119571, Москва, Россия;³ООО «Поликлиника.ру», 127051, Москва, Россия;⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия;⁵ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗМ, 119049, Москва, Россия

Введение. Синдром Аблефарона-макростомии (AMS) — редкое эктодермальное диспластическое врожденное заболевание. AMS вызывает эктодермальные дисплазии — генетические нарушения, которые включают дефекты кожи, волос, ногтей, потовых желез и зубов. Типичные для AMS аномалии развиваются преимущественно в лицевой части черепа и редко в висцеральных органах. Характерными являются отсутствие или гипоплазия век, дефект рта (макростомия), аномалии ушей, сухая и грубая кожа или избыточные складки кожи, отсутствие или редкие тонкие волосы, задержка интеллектуального и моторного развития, переменные аномалии сосков, гениталий, синдактилия пальцев рук и ног, низкий рост.

Цель: рассмотреть на основании клинического случая AMS влияние мутаций на формирование наружных половых органов.

Материалы и методы. Представлено описание клинического случая AMS у больной 10 лет, поступившей в гинекологическое отделение. Диагноз AMS ребенку поставлен с рождения. Пациентка наблюдается у невропатолога, офтальмолога, отоларинголога, челюстно-лицевого хирурга.

Результаты. Несмотря на характерную клиническую картину при внешнем осмотре, могут возникать сложности в дифференциальной диагностике пола в связи с возможным влиянием мутаций на строение наружных половых органов.

Заключение. Диагностировать AMS достаточно сложно. Клиническая картина может быть различной, поэтому так важно в сомнительных случаях проводить генетическое тестирование. Данный метод позволяет выявить точечные мутации.

Ключевые слова: Аблефарона макростомия; дети; кариотип; блефаропластика; формирование пола; хромосомы; гинекология

Для цитирования: Сибирская Е.В., Мовсесян Э.Х., Шарков С.М., Кириллова Ю.А. Синдром Аблефарона-макростомии. *Российский педиатрический журнал*. 2023; 26(4): 300–302. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-300-302> <https://elibrary.ru/orfqyd>

Для корреспонденции: Сибирская Елена Викторовна, доктор мед. наук, проф., каф. репродуктивной медицины и хирургии ФГДО МГМСУ, гл. внештатный специалист гинеколог детского и юношеского возраста Московской области, зав. гинекологическим отд-нием ОСП РДКБ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, elsibirskaia@yandex.ru

Участие авторов: Сибирская Е.В., Шарков С.М. — концепция и дизайн исследования; Мовсесян Э.Х., Кириллова Ю.А. — сбор и обработка материала; Мовсесян Э.Х. — написание текста; Сибирская Е.В. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.05.2023
Принята к печати 20.06.2023
Опубликована 31.08.2023

*Elena V. Sibirskaia^{1,2}, Ella Kh. Movsesyan³, Sergey M. Sharkov^{4,5}, Yuliya A. Kirillova²***Ablepharon-macrostomia syndrome**¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 127473, Moscow, Russian Federation;²Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 119571, Russian Federation;³ООО «Polyclinica.ru», Moscow, 127051, Russian Federation;⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation;⁵Morozov Children's Clinical Hospital, Moscow, 119049, Moscow, Russian Federation

Introduction. Ablepharon-macrostomia syndrome (AMS) — rare ectodermal dysplastic congenital disease. This syndrome ectodermal dysplasia due to genetic disorders includes malformations of skin, hair, nails, sweat glands, and teeth. AMS typical anomalies are mostly developed in the facial part of the skull and rarely in the internal organs. Characteristic lacks are or eyelid hypoplasia, oral defect (macrostomia), ear abnormalities, dry and rough skin, or excessive folds of skin, absence or sparse pieces of hair, delay intellectual and motor development, variable anomalies of mamillae, genitalia, dactylion of the fingers and toes, short stature.

Aim: to consider, based on a clinical case, the effect of mutations in AMS on the formation of external genitalia.

Materials and methods. A description of a clinical case of AMS in a 10-year-old patient admitted to the gynecological department is presented. Since birth, the child has been diagnosed with AMS at the place of residence. The patient is observed by a neurologist, ophthalmologist, otolaryngologist, maxillofacial surgeon.

Results. Despite the characteristic clinical picture during external examination, difficulties may arise in the differential diagnosis for the gender due to the possible influence of mutations on the structure of the external genitalia.

Conclusion. It is quite difficult to diagnose this pathology. The clinical picture may be different, which is why it is so important to conduct genetic testing in doubtful cases. This method allows identifying point mutations.

Keywords: Ablepharon-macrostomy; children; karyotype; blepharoplasty; sex formation; chromosomes; gynecology

For citation: Sibirskaya E.V., Movsesyan E.Kh., Sharkov S.M., Kirillova Yu.A. Ablepharon-Macrostomia syndrome. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2023; 26(4): 300–302. (in Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-4-300-302> <https://elibrary.ru/orfqyd>

For correspondence: Elena V. Sibirskaya, MD, PhD, DSci., Professor of the Department of reproductive medicine and surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); chief freelance specialist gynecologist of children and youth of the Moscow region; Head of the gynecological department of the Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, elsibirskaya@yandex.ru

Contributions: Sibirskaya E.V., Sharkov S.M. — concept and design of the study; Movsesian E.Kh., Kirillova Yu.A. — collection and processing of the material; Movsesian E.Kh. — writing the text; Sibirskaya E.V. — editing. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Sibirskaya E.V., <https://orcid.org/0000-0002-4540-6341>

Sharkov S.M., <https://orcid.org/0000-0002-9563-6815>

Kirillova Yu.A., <https://orcid.org/0000-0001-9057-2827>

Movsesyan E.Kh., <https://orcid.org/0000-0001-8937-7960>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: May 30, 2023
Accepted: June 20, 2023
Published: August 31, 2023

Введение

Синдром макростомии Аблефарона (AMS) — достаточно редкое аутосомно-доминантное генетическое заболевание, впервые описан G.T. McCarthy и C.M. West в 1977 г. [1]. В литературе нами найдены указания на менее чем 20 случаев AMS. Установлено, что AMS вызывается мутациями в гене *TWIST2*. Он тесно связан с синдромом Барбера–Сэя по фенотипическим аномалиям [2].

AMS характеризуется аномальными фенотипическими проявлениями, которые в первую очередь поражают голову и лицо, череп, кожу, пальцы и гениталии. При AMS аномальные структуры обычно происходят из эктодермы [1]. Самой заметной аномалией является недоразвитие (микроблефарон) или отсутствие век и широкий, рыбоподобный рот (макростомия). У младенцев с AMS также могут наблюдаться пороки развития брюшной стенки и сосков. У детей с AMS возникают проблемы с развитием речи и обучением, интеллектуальные нарушения [3, 4], сухость кожи (в том числе наружных половых органов), потеря слуха, синдактилия и др. [4, 5]. Основой лечения является пластическая и реконструктивная хирургия век. Хирургическую коррекцию необходимо проводить поэтапно, учитывая рост лицевого скелета. Веки следует по возможности формировать в короткие сроки после рождения для предотвращения помутнения роговицы и устранения косметического дефекта [6, 7]. В некоторых случаях хирургическое вмешательство может быть выполнено для коррекции не только глазных аномалий, но и пороков развития пальцев, некоторых кожных аномалий, пороков развития наружных половых органов и вентральных грыж [7].

Описание клинического случая

Пациентка Т., 10 лет, с AMS, дважды находилась на стационарном лечении в гинекологическом отделении РДКБ. Ребёнок от 2-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза, носительства хронических инфекций (цитомегаловируса и краснухи), от 2-х срочных оперативных родов (по показаниям со стороны матери) в сроке 38 нед. Масса тела при рождении 3450 г, длина тела 54 см. Состояние с рождения тяжёлое. Ребёнку по месту жительства

поставлен диагноз AMS. У девочки наблюдаются множественные стигмы дизэмбриогенеза и аномалии развития: гидроцефальная форма черепа, отсутствие надбровных дуг, бровей, хрящей и кожи верхних и нижних век обоих глаз, уплощённый нос, широкая переносица, макростомия, недоразвитие наружных и средних ушей, аплазия сосков, отсутствие лануго, сухая, складчатая кожа, амниотический пупок, пупочная грыжа, укороченные пальцы кистей и стоп, поперечная борозда ладоней. Определяется умственная отсталость недифференцированного сложного генеза. Выявлены несформированность всех отделов языка, гипердинамический синдром, вторичная кардиопатия. В 2013 г. больной была произведена реконструктивная пластика орбиты свободным кожным лоскутом с формированием глазной щели. Пациентка наблюдается у невролога, офтальмолога, отоларинголога, челюстно-лицевого хирурга.

Первичное обращение пациентки Т. в гинекологическое отделение РДКБ было связано с проведением цитогенетического исследования (кариотипирования) по месту жительства (при рождении), при котором был выявлен 46XY кариотип и выставлен диагноз: нарушение формирования пола. При поступлении в РДКБ осмотрена гинекологом: наружные половые органы сформированы правильно (выявлен вход во влагалище), по женскому типу. Отмечается выраженное истощение слизистой с множественными сосудистыми звездочками. По данным УЗИ органов малого таза патологии не выявлено: матка 32 × 14 × 16 мм, структура миометрия однородная, маточный угол не выражен. М-ЭХО 3 мм, шейка матки размером 22 × 15 мм, однородной структуры, цервикальный канал закрыт, левый яичник размером 31 × 13 × 14 мм, фолликулярной структуры, правый яичник размером 23 × 14 × 15 мм со скудным фолликулярным аппаратом. Исследование женского гормонального профиля по уровням фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, прогестерона, дегидроэпиандростерона-сульфата, эстрадиола, тестостерона — в пределах референсных значений.

Учитывая собственные данные осмотра, нормальный женский гормональный профиль и результаты ультразвукового обследования больной, было решено считать сомнительным ранее проведённый кариотипи-

ческий анализ по месту жительства с результатом кариотипа 46XY. В связи с этим было проведено повторное исследование кариотипа (15 метафаз). Установлен 46XX (нормальный женский кариотип), нарушений формирования пола не выявлено. На основании клинико-лабораторных данных, повторного кариотипического анализа был установлен женский пол, развитие ребёнка согласно возрасту. Рекомендовано динамическое наблюдение.

Обсуждение

Вопросы определения нарушений полового развития достаточно актуальны при AMS. Определённые трудности в ведении пациентов данной нозологической группы представляет выбор алгоритма обследования, т.к. единого лечебно-диагностического протокола нет. Диагностическая лапароскопия и генетическое тестирование, включающее хромосомный анализ, сравнительную геномную гибридизацию, флуоресцентную гибридизацию *in situ* для определения гена *SRY* (Sex-determining Region Y), являются достаточно информативными методами диагностики, позволяющими верифицировать патологию [8]. Необходимо также помнить, что пациенты с нарушением формирования пола имеют высокий риск малигнизации гонад, что особенно значимо в связи с возросшей за последнее время частотой заболеваемости онкологическими болезнями, в том числе среди детского населения. Описано несколько пациентов AMS с нарушениями формирования пола, при этом предполагают аутосомно-доминантное сцепление признаков [9, 10]. Обнаружена доминантная мутация *TWIST2*, которая регулирует развитие мезенхимальных тканей и вызывает нарушение эктодермально-мезенхимальной индукции, а также дефекты в развитии проэнцефалического нервного гребня [11]. Представлены случаи аутосомно-доминантного наследования AMS от отца к дочери, у которой в 9 мес был диагностирован AMS с нормальным мужским кариотипом, с аномалиями в виде двусторонней гипоплазии век, неоднозначными гениталиями (птоз яичек), избыточной складчатостью кожи и омфалоцеле [9, 11]. Описанные случаи AMS со схожими аномалиями (отсутствие век, бровей, ресниц, алопеция, дефекты сращения рта, рудиментарные уши, нечёткие гениталии, рудиментарные соски, грубая сухая кожа с избыточными кожными складками и задержка развития речи) характеризуются частым выявлением нарушений полового развития, гермофродитизма и различных вариантов формирования кариотипа [11, 12]. AMS изучен недостаточно и редко встречается в клинической практике. Несмотря на характерную клиническую картину при внешнем осмотре, могут возникать сложности в дифференциальной диагностике пола в связи с возможным влиянием мутаций на формирование наружных половых органов.

Заключение

Диагностировать AMS достаточно сложно ввиду затруднительной дифференциальной диагностики. Клиническая картина может быть различной, как в описанном клиническом случае, поэтому так важно в сомнительных случаях проводить генетическое тестирование, которое в данном случае является самым информативным диагностическим методом. Комплексное лечение AMS должно быть направлено на постепенное устранение выраженных дефектов, в частности, пластическое

хирургическое лечение [13, 14]. При клиническом наблюдении за больными с AMS необходима коллегиальная работа специалистов разных профилей, в том числе гинекологов.

Литература

(п.п. 1–5; 7; 9–14 см. References)

- Кульбаев Н.Д., Соловьева Е.П. Формирование век при синдроме аблефарона-макростомия. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2021; 16(4): 46–9. <https://elibrary.ru/wnlbtv>
- Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Шарков С.М., Файзулин А.К., Медведев А.О., Минакова А.Д. Трудности диагностики нарушений формирования пола. *Детская хирургия*. 2019; 23(1): 44–7. <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2019-23-1-44-47> <https://elibrary.ru/yzrxv>

References

- Hornblase A., Reifler D.M. Ablepharon macrostomia syndrome. *Am. J. Ophthalmol.* 1985; 99(1): 552–6. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)77956-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)77956-5)
- De Maria D.B., de Jager T., Sarubbi C., Bartsch O., Bianchi A., Brancati F., et al. Barber-say syndrome and ablepharon-macrostomia syndrome: a patient's view. *Mol. Syndromol.* 2017; 8(4): 172–8. <https://doi.org/10.1159/000472408>
- Jackson I.T., Shaw K.E., del Pinal Matorras F. A new feature of the ablepharon macrostomia syndrome: zygomatic arch absence. *Br. J. Plast Surg.* 1988; 41(4): 410–6. [https://doi.org/10.1016/0007-1226\(88\)90084-7](https://doi.org/10.1016/0007-1226(88)90084-7)
- Price N.J., Pugh R.E., Farndon P.A., Willshaw H.E. Ablepharon macrostomia syndrome. *Br. J. Ophthalmol.* 1991; 75(5): 317–9. <https://doi.org/10.1136/bjo.75.5.317>
- Cruz A.A., Souza C.A., Ferraz V.E., Monteiro C.A., Martins F.A. Familial occurrence of ablepharon macrostomia syndrome: eyelid structure and surgical considerations. *Arch. Ophthalmol.* 2000; 118(3): 428–30.
- Kul'baev N.D., Solov'eva E.P. The eyelid formation in the case of the ablepharon-macrostomia syndrome. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2021; 16(4): 46–9. <https://elibrary.ru/wnlbtv> (in Russian)
- Hollanders K., Casteels I., Vandelanotte S., Reyniers R., Segers K., Nevens T., et al. Use of the masquerade flap in ablepharon-macrostomia syndrome: a case report. *Cornea*. 2018; 37(7): 929–32. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001563>
- Adamyant L.V., Sibirskaya E.V., Sharkov S.M., Fayzulin A.K., Medvedev A.O., Minakova A.D. Difficulties in diagnosing disorders of sexual development. *Detskaya khirurgiya*. 2019; 23(1): 44–7. <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2019-23-1-44-47> <https://elibrary.ru/yzrxv> (in Russian)
- Rohena L., Kuehn D., Marchegiani S., Higginson J.D. Evidence for autosomal dominant inheritance of ablepharon-macrostomia syndrome. *Am. J. Med. Genet. A*. 2011; 155A(4): 850–4. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33900>
- Kallish S., McDonald-McGinn D.M., van Haelst M.M., Bartlett S.P., Katowitz J.A., Zackai E.H. Ablepharon-macrostomia syndrome-extension of the phenotype. *Am. J. Med. Genet. A*. 2011; 155A(12): 3060–2. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34287>
- Stevens C.A., Sargent L.A. Ablepharon-macrostomia syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2012; 107(1): 30–7. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10123>
- Nwaneli E.I., Chukwuka J.O., Uju C.M., Epundu C.O. Ablepharon macrostomia syndrome: Absent prepuce in the first case report in West Africa. *Niger Postgrad. Med. J.* 2021; 28(4): 298–302. <https://doi.org/10.4103/npmj.npmj.318.20>
- Cruz A.A.V., Quiroz D., Boza T., Wambier S.P.F., Akaishi P.S. Long-term results of the surgical management of the upper eyelids in ablepharon-macrostomia syndrome. *Ophthalmic. Plast. Reconstr. Surg.* 2020; 36(1): 21–5. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001442>
- Kurik N.M., Leach G.A., Singh D.J., Mansueto L.A. Ablepharon macrostomia syndrome: rib cartilage and fat grafting for lower lid reconstruction. *J. Craniofac. Surg.* 2021; 32(3): e285–6. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000007187>

Сведения об авторах:

Мовсесян Элла Хажжаковна, врач акушер-гинеколог ООО «Поликлиника.ру», ella_movsesyan@mail.ru; **Шарков Сергей Михайлович**, доктор мед. наук, проф., каф. детской хирургии и урологии-андрологии им. проф. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), руководитель Московского городского Центра репродуктивного здоровья детей и подростков, sharkdoc@mail.ru; **Кириллова Юлия Александровна**, врач акушер-гинеколог ОСП РДКБ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», kafa_33@inbox.ru