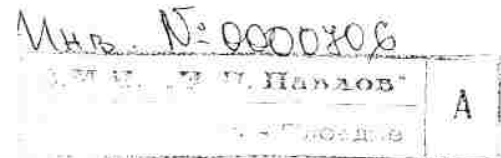


"ПЕДИАТРИЯ" е научно-информационно списание за съвременните постижения на педиатричната наука и практика у нас и в чужбина, както и за обмяна на опит. Основната цел на списанието е поддържането и осъвременяването на квалификацията на лекарите - педиатри.

ISSN 0479-7876

том XXXIV, 1/1995 г.



**РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ**

ДР. БОБЕВ  
главен редактор

З. СТАНЧЕВ  
зам. главен редактор

М. КАЗАКОВА  
секретар

**ЧЛЕНОВЕ:**

Е. ГЕНЕВ  
В. ЛАПОВ  
И. МИТЕВ  
Н. МУМДЖИЕВ  
А. РАДИВЕНСКА  
Е. СИМЕОНОВ  
Т. СИМЕОНОВА  
В. СПАСОВ  
С. СТОМОНЯКОВА  
Е. ХРИСТОВА

**РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ:**

А. АНАДОЛИЙСКА  
А. БОЯНОВ  
Б. БОЙКИНОВ  
В. ГАТЕВ  
М. ДАМЯНОВА  
А. КАРАКАШОВ  
С. КЕРТИКОВА  
Х. МИХОВ  
Ш. НИНЬО  
Л. ПЕНЕВА  
В. ПИЛОСОФ  
М. УЗУНОВА

Технически редактор  
А. Долгошеева

Графично оформление:  
ЕТ "ВАЛДИ", тел. 22 42 61

Адрес на редакцията:  
София 1606  
ул. "Димитър Несторов" № 11

Публикуваните в списанието  
фигури са авторски оригинали.

**СЪДЪРЖАНИЕ**

**ОБЗОРИ И ЛЕКЦИИ**

**Георгиева, Р.**  
Хипоксично-исхемична енцефалопатия у доносени новородени деца ..... 5

**КЛИНИЧНИ И ПРОФИЛАКТИЧНИ НАБЛЮДЕНИЯ**

**Жекова, Н., Ц. Бошнакова, Р. Шишкова**  
Бронхоалвеоларен лаваж при новородени деца, лекувани с механична вентилация и продължителна кислородотерапия ..... 9

**Българанов, Н., В. Недкова**  
Опит за създаване на комплекс от имунологични критерии за прогнозиране на протрахирано течение на пневмония ..... 11

**Стайкова, Ю., И. Христовова, П. Захариева, Др. Бобев, Ст. Стомонякова**  
Неврон-специфична ендолаза и феритин при деца със злокачествени заболявания ..... 14

**Станимирова, Н., Ч. Петрова, Ц. Лазарова, Р. Русанова**  
Еволюция на акцелерацията в растежа и половото съзряване ..... 15

**Георгиева-Шакола, М., М. Стамболийска, М. Атанасова, Г. Върбанов, И. Красналиев, Е. Дянков, И. Русева**  
Helicobacter pylori-инфекция при гастродуоденални заболявания у деца и юноши ..... 20

**Милушева, Р.**  
Темпераментови характеристики и социално-ситуативна тревожност при деца със захарен диабет ..... 23

**ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОБЛЕМИ**

**Радивенска, А., Хр. Желев, Р. Куманова, Е. Кацарова, Ю. Ковачева, Цв. Минковска, К. Кънчев, Е. Пантелеева, Е. Лазарова, П. Янева**  
Клинично изпитване на "Бикромат" ампули за пиене при деца с алергия към протеините на кравето мляко (АПКМ) ..... 26

**СЛУЧАИ ОТ КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА**

**Симеонова, М., К. Ковачева, С. Ангелова, С. Удева**  
Две деца с дисморфичен фенотип и частична тризомия 13q за различни сегменти, възникнали de novo по различен механизъм ..... 28

**Михайлова, Е., Б. Бойников, Л. Чакова, И. Иванов, Л. Чочкова**  
Вродена хлорна диария: съобщение на два случая ..... 31

**Поборникова, Ст., Л. Чакова, Е. Генев, Г. Христов, Ив. Иванов**  
Хипофосфатазия (с принос на един случай на инфантилна форма) ..... 33

**Дурмишев, А., М. Цанчева, В. Василев, К. Проданов, Ив. Ботев, Д. Попова**  
Синдром на набръчканата кожа (Wrinkly skin syndrome) ултраструктурни и биохимични проучвания при един случай ..... 36

**Чакова, Л., Е. Караханян, Е. Генев, М. Стефанова, Л. Грозданова**  
Синдром на de Grouchy с принос на един случай ..... 41

Im memoriam ..... 43

# Хипофосфатазия (с принос на един случай на инфантилна форма)

Ст. Поборникова\*, Л. Чакова, Е. Генев, Г. Христов, Ив. Иванов

ВМИ - Пловдив, Катедра по рентгенология и радиология. Ръководител доц. д-р К. Велкова\*

\*Катедра по педиатрия. Ръководител доц. д-р Б. Бойкинов

**Ключови думи:** хипофосфатазия, кърмаче, алкална фосфатаза

Хипофосфатазията е малко познато заболяване, описано от Rathbun през 1948 година [15]. Честотата на заболяването е 1:100 000 живородени деца [4]. Обусловено е от ниската активност на TNSALP (тъканно неспецифичен изоензим на алкалната фосфатаза), проявена клинично с намалена костна минерализация и биохимично с повишени нива в серум и урина на 3 субстрата на ALP - фосфоетаноламин (PEA), неорганичен пирофосфат (PPi) и пиридоксал-5-фосфат. Нормална е активността на интестиналната и плацентарна алкална фосфатаза.

В Клиниката по гастроентерология, неврология и генетични заболявания на Катедра по педиатрия на ВМИ - Пловдив имахме възможността да наблюдаваме дете с инфантилна форма на хипофосфатазия - П. Г. П. (И. З. 910/1994).

Дете от мъжки пол на млади и здрави родители от първа желана нормална бременност. Родено доносно с тегло 2 800 g и ръст 47 cm с видими скелетни аномалии - къси деформирани долни и горни крайници. Със съмнение за Osteogenesis imperfecta е насочен към нас за диагностично уточняване.

Няма фамилна обремененост за костни аномалии, нисък ръст, тежък рахит, стоматологични проблеми, възрастни с артропатии, консангвинитет.

**От статуса при постъпването на 2 месечна възраст:** Нисък ръст - 47 cm, нормална обиколка на главата - 37 cm. Тежки дъговидни изкривявания със скъсяване на долни и по-леки на горни крайници, симетрични дълбоки кожни ямки, съвпадащи с костни изгъбвания по предната повърхност на подбедриците и задната повърхност на предмишниците (фиг. 1). Персистиращи флексийни контрактури в коленните стави. Улнарна девиация на палеца, камподактилия на III-IV пръст на ръцете с флексийна контрактура в проксималната интерфалангеална става. Широко отворени голяма фронтанела, сакитален шев и малка фронтанела, изразена податливост при натиск на ръбовете, париеталните и окципитални кости. Rectus carinatum с проминараща прос. хурхоидеус. Няма хепатоспленомегалия и лимфаденопатия. Има затруднения в храненето per os, налагащо хранене per sondam. Психомоторното развитие, неврологичният и сърдечният статус са без патологични промени. От белодробния статус - умерена тахидиспнея, отслабено дишане в дясната горна половина. Офталмологичен статус - без патология.

## От параклиничните изследвания:

**А. Рентгенография на костите:** Череп - оксифеалия, нарушена осификация на костите от свода на черепа, представящи се с отделни островни участъци с различна форма и големина със слаба до липсваща минерализация (фиг. 2). Бърза едномесечна еволюция със започваща краниостеноза. Гръден кош - намалени размери на ширина с къси, нежни и хоризонтално разположени ребра. Клавикулите са с обратна извивка. Отделните ядра на стерналната кост са минерализи-



**Фигура 1**

Къси деформирани крайници с дълбоки кожни ямки

рани. Гръбначен стълб - прешлените и дискови пространства - б.о. Дълги кости - femur tibia, fibula, radius, ulna са изкривени с конвекситет навън в областта на диафизите, което води до скъсяването им. Изкривяването е по-добре изразено в долните крайници с ъгловатост в очертанията им по латералния контур на диафизите (фиг. 3). Всички дълги кости показват структурни промени в метафизите - разширени, участъци с по-слаба до липсваща минерализация. Те са особено демонстративни в humerus и се представят като "псевдолакуни". Зоната на временното вкалцаване е представена като на места е с по-малка плътност. Епифизите са много добре развити. Късите кости не показват значителни промени.

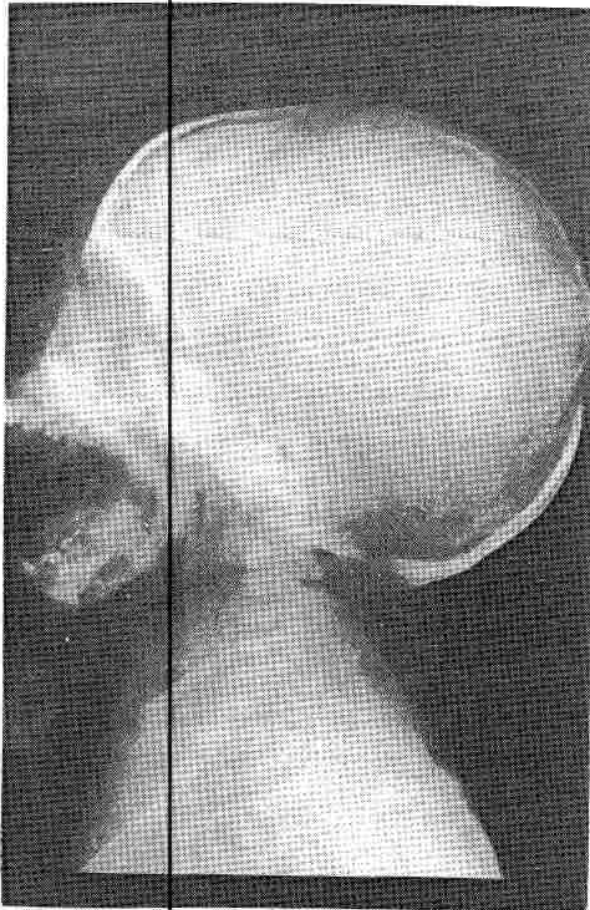
## Б. Биохимични изследвания:

Нормално серумно ниво на калций 2,25-2,60 mmol/l (норма 2,12-2,62). Лека хиперфосфатемия 2,02-2,05 mmol/l (норма 0,98-1,98). Ниска за възрастта активност на серумната алкална фосфатаза до 33 U/l. Липсваща активност на левкоцитната алкална фосфатаза. Нормален общ белтък, албумин, калий, натрий, хлор, урея, креатинин. Урина - без патология.

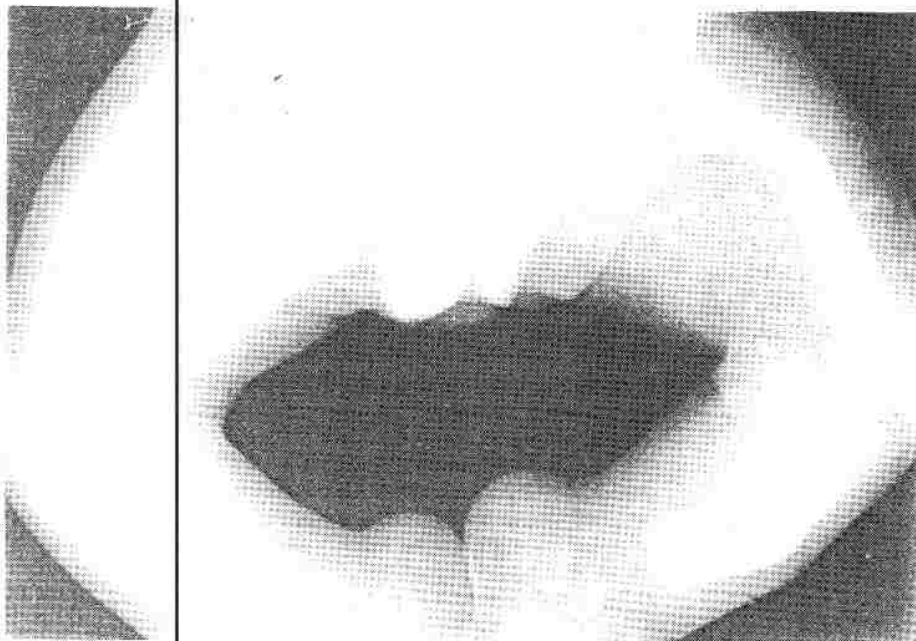
## В. Трансфронтанелна и абдоминална ехография: норма

**Г. Кариограма:** Нормален мъжки кариотип 46, XY.

Проведено лечение: Витамин D<sub>2</sub> 150 000 Е интрамускулно бе направен при постъпването при неясна диагноза и непроведена до момента противорахитична профилактика. Наличието на ателектаза в десен горен лоб наложи краткотраен курс с антибиотик.



**Фигура 2**  
Тежки дефекти в осификацията на костите от свода на черепа



**Фигура 3**  
Ъглови деформации на диафизите на дългите кости на долните крайници с дефекти в осификацията на метафизите

**От наблюдението в клиниката до 5 месечна възраст:**  
Лека мускулна хипотония с нормално психично развитие. Превременно затваряне на коронарните шевове и голямата фонтанела без данни за интракраниална хипертензия. Забавено нарастване на обиколката на главата до 39 cm. Ортопедична корекция с гипсови ботушчета на долни крайници и продължителна рехабилитация доведоха до намаляване изразеността на флексорната контрактура на коленните стави и изкривяванията на подбедриците.

Неколкократните изследвания показваха винаги нормокалцемия, лека хиперфосфатемия, ниска активност на серумната алкална фосфатаза (под 40 U/l) и липсваща активност на алкалната фосфатаза в левкоцитите.

#### **От изследванията на родителите:**

Рентгенография на китки - без отклонения. Активност на серумната алкална фосфатаза леко намалена при майката - 41 U/l и нормална при бащата - 67 U/l. Намалена активност на алкалната фосфатаза в левкоцитите при двамата - съответно 12% и 11%.

Нормални серумни нива на калций и фосфор при майката и нормокалцемия с хиперфосфатемия (до 3,92 mmol/l) при бащата. Даден съвет за медико-генетична консултация при следваща бременност.

#### **Обсъждане:**

Хипофосфатазията се характеризира с много разнообразна изява, което води до липсата на единна класификация за подразделение на формите. Ние използвахме класификацията на Silverman [17]. Описват се три форми на заболяването: инфантилен (включващ перинаталната форма), детски и възрастов тип. Инфантилната форма се характеризира със смутена осификация. Децата с перинаталната форма обикновено умират в неонаталния период вследствие на торакална дистрофия, водеща до дихателна недостатъчност [15]. Типични за хипофосфатазията са диспропорционалният нанизъм с микромелия поради вродени изкривявания на дългите кости.

Важни диагностични симптоми са мекотата на черепните кости с широко отворени фонтанели и сuture, наличие на дълбоки кожни ямки над костните израстъци по подбедриците и предмишниците [9]. По принцип не се установяват други вродени аномалии. Умственото развитие е нормално, но често се наблюдава мускулна хипотония с изоставане в моторното развитие и проблеми с храненето [4, 16].

Най-съществено за диагнозата е рентгенологичното изследване, което установява нарушена осификация най-силно изразена в черепните кости и метафизите на дългите кости [15, 17]. Бедрените и раменните кости могат да бъдат само скъсени, но по-често са с ъгловати изкривявания, което трудно се разграничава от кампомеличния нанизъм (табл. 1). Характерни за хипофосфатазията са тежките изменения в метафизите, които са с чашковидна форма, разрежаване и остеопоротични дефекти. За костите на подбедрицата и предмишницата е характерно наличието

на шипове в средата на улната и фибулата, изпъквачи към и през кожата. В най-тежките случаи се наблюдава смутена минерализация и в прешлените. Ребрата могат да са тънки и вълнообразни. Останалите кости се засягат в различна степен. Най-слабо се засягат клавикулите [4, 16, 17]. Еволюцията се маркира от честата краниостеноза със или без симптоми на интракраниална хипертензия. Възможна е дихателна недостатъчност в късния кърмачески период с летален изход. При някои от случаите единствени остават скелетните аномалии, като има тенденция за рентгенологично подобряване на осификацията, но клинично остават с нисък ръст.

**Таблица 1**

Диференциална диагноза на кампомелична дисплазия и хипофосфатазия

Признак	Кампомелична дисплазия	Хипофосфатазия	Случай
<b>А. Клинични:</b>			
Пол	M < Ж	M = Ж	M
Къси деформирани крайници	+	+	+
Кожни ямки	+	+	+
Меки черепни кости	-	+	+
Нескелетни аномалии	+	-	-
ЦНС патология	+	-	-
<b>Б. Рентгенологични:</b>			
Черепен свод	макроцефалия	тежки дефекти в осификацията	тежки дефекти в осификацията
Дълги кости			
- епифизи	хипоплазия	нормални	нормални
- диафизи	ъгловати деформации	ъгловати деформации	ъгловати деформации
- метафизи	нормални	умерена до тежка деминерализация	тежка деминерализация
Скапули	хипоплазия	лека деминерализация	норма
Клавикули	тънки и къси	норма	обърнати
<b>С. Лабораторни</b>			
Серумен Са	норма	увеличен или норма	норма
Серумен Р	норма	увеличен или норма	леко увеличен
Серумна ALP	норма	ниска	ниска
Повишена екскреция на РЕА	-	+	?

Легенда: - липсва, + изразен, ? - не е изследван.

**Асимптомните носители** се доказват чрез повишена екскреция на РЕА и РРi [13], намалена активност на серумната алкална фосфатаза и хиперфосфатемия, възможно е да се използва КТ костна денситометрия за намиране на дискретна остеопения [3]. Унаследяването на тежките форми е автосомно-рецесивно, на леките форми - не до край уточнено, възможно автосомно-доминантно. Генът за TNSALP е локализиран в късото рамо на първа хромозома 1p36.1-34 и се състои от 2 лидерни екзона (1B и 1L) и 11 кодиращи екзона като транскрипцията се регулира от собствени промотори [5, 10]. Синтезираната TNSALP е полипептид от 507 аминокиселини. При хипофосфатазия са доказани множество "missense" мутации, водещи до замяна на една аминокиселина с друга [7, 8]. Носителите с минимални биохимични изяви са хетерозиготи. При тежките форми (перинатална и инфантилна) се намират хомозиготия и двойна хетерозиготия. Последната е по-честа, което обуславя голямата вариабилност на фенотипните изяви на болестта [8]. При канадските менонити, сред които заболяването е сравнително по-често, при перинаталната форма се намира единствена хомоалелна нуклеотидна субституция, водеща до замяна на глицин в 317 позиция с аспарагинат (Gly317 → Asp) [6]. Въведена е пренатална диагностика посредством материал от хорионни вѐси, вземан на 10-12 гестационна седмица със Southern-blot анализ на RFLP като водач, cDNA за човешка TNSALP като проба и Bcl1 като

рестриктаза [1, 10, 11]. Все още имат значение и разработените преди това методи на интраутеринна ехография [12, 14] и изследване със специфични моноклонални антитела и ензимно амплифицираща система за изследване на материал от хорионни вѐси към 12 гестационна седмица [2].

При нашия случай диагнозата е поставена след изключване на Osteogenesis imperfecta (нормален кортикалис) и кампомеличен нанизъм (нормални епифизи и костна възраст, липса на извънскелетни аномалии, нормално нервно-психическо развитие). Критерии за диагнозата бяха:

1. Генерализиран дефект на осификацията, най-силно проявен в черепните кости и метафизите на дългите кости.
2. Микромелия, ъглови деформации с конвекситет навън на бедрени и по-слабо изразени на раменни кости и назад на предмишница и подбедрица, кожни ямки над изпъкналите участъци.
3. Оформяне в еволюция на краниостеноза.
4. Намалена активност на серумната и липсваща на левкоцитната алкална фосфатаза.
5. Наследственост - намалена активност на серумната алкална фосфатаза при майката и на левкоцитната алкална фосфатаза при майката и бащата, хиперфосфатемия при бащата.

В прегледаната от нас литература не намерихме при нито един от съобщените случаи да е изследвана активността на левкоцитната алкална фосфатаза, което според нас може да се приеме за принос към възможностите за изясняване на диагнозата и наследствеността при хипофосфатазия.

## Литература:

1. Akane, A. Shiono H., Matsubara K., Nakamura N., Hasegawa M., Kagawa M., Kobayashi A., Mori C. (1991). Carrier diagnosis by RFLP analysis in a family affected with infantile hypophosphatasia: case report. Jap J Hum Genet 36(4): 335-339.
2. Brock DJ, Barron L (1991). First-trimester prenatal diagnosis of hypophosphatasia: experience with 16 cases. Prenat Diagn. 11(6): 387-391.
3. Chodirker BN, Roy D, Greenberg CR, Cheang M, Evans JA, Reed MH (1991). Computer assisted analysis of hand radiographs in infantile hypophosphatasia carriers. Pediatr Radiol 21(3): 216-219.
4. Fraser D. (1990). Hypophosphatasia in: M. L. Buyse(ed) Birth Defects Encyclopedia, vol. 1, Blackwell Scientific publications, Inc., pp. 926-928.
5. Greenberg CR, Evans JA, McKendry-Smith S, Redekopp S, Haworth JC, Mulivor R, chodirker BN (1990). Infantile hypophosphatasia: localization within chromosome region 1p36.1-34 and prenatal diagnosis using linked DNA markers. Am J Hum Genet 46(2): 286-292.
6. Greenberg CR, Taylor CL, Haworth JC, Seargeant LE, Philipps S, Triggs-Raine B, Chodirker BN (1993). A homoallelic Gly → Asp mutation in ALPL causes the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Canadian mennonites. Genomics. 17(1): 215-217.
7. Henthorn PS, Whyte MP (1992). Missense mutations of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene in hypophosphatasia [Review]. Clin Chem 38(12): 2501-2505.
8. Henthorn PS, Raducha M, Fedde KN, Lafferty MA, Whyte MP (1992). Different missense mutations at the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene locus in autosomal recessively inherited forms of mild and severe hypophosphatasia. Proc Natl Acad Sci USA. 89(20): 9924-9928.
9. Jones K. L. (1998). Smith's recognizable patterns of human malformation. 4-th ed., WB Saunders Co, 346-347.
10. Kishi F. (1993). Molecular cloning of liver/bone/kidney-type alkaline phosphatase complementary and genomic DNA: analyses of its deficiency, infantile hypophosphatasia. [Review] Jap J Clin Med 51(2): 448-494.
11. Kishi F, Matsuura S, Murano I, Akita A, Kajii T (1991). Prenatal diagnosis of infantile hypophosphatasia Prenat Diagn 11(5): 305-309.
12. Kleinman G, Uri M, Hull S, Keene C (1991). Perinatal ultrasound casebook. Antenatal findings in congenital hypophosphatasia. J Perinatol 11(3): 282-284.
13. Macfarlane JD, Poorthuis BJ, Mulivor RA, Caswell AM (1991). Raised urinary excretion of inorganic pyrophosphate in asymptomatic members of a hypophosphatasia kindred. Clin Chim Acta. 202(3): 141-148.
14. Rathbun J. C. (1948). Hypophosphatasia - a new developmental anomaly. Am J. Dis. Child. 75:822-831.
15. Shohat M, Rimoin DL, Gruber HE, Lachman RS (1991). Perinatal lethal hypophosphatasia: clinical, radiologic and morphologic findings. Pediatr Radiol 21(6): 421-427.
16. Taillard F, Desbois JC, Delepine N, Gretillat F, Allaneau C, Herrault A. (1984). L'hypophosphatasie affection polymorphe de frequence peultre sous estimee. La Med Infant 91(6): 559-576.
17. Silverman F. N. (ed) (1985). Caffey's Pediatric X-ray diagnosis. 8-th ed., Year Book Med Publishers Inc., 687-689.