



„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.

Педиатрия

ISSN 0479-7876

ТОМ L, 2010 г.

Издава Българска Педиатрична Асоциация
Включена в Excerpta Medica Database EMBASE

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

ДР. БОБЕВ

Главен редактор

А. АНАДОЛИЙСКА

зам. главен редактор

М. КАЗАКОВА

секретар

ЧЛЕНОВЕ

А. КУРТЕВ

А. РАДИВЕНСКА

В. БОЖИНОВА

В. НЕДКОВА

В. ПИЛОСОВ

Г. ПЕТКОВ

Д. КОНСТАНТИНОВ

Е. ГЕНЕВ

Е. ХРИСТОВА

З. СТАНЧЕВ

И. ГАЛЕВА

К. КОПРИВАРОВА

М. ГИЗОВА

П. ЧАКЪРОВА

С. КЕРТИКОВА

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ И ЛЕКЦИИ

Христозова, И., Др. Бобев

Съвременни аспекти на канцерогенеза в детска възраст 7

Асенова, А.

Миастения в детска възраст - клинични форми 11

Калева, Н.

Трудности в диагностиката на интерсексуалните състояния 16

Праматарова, Т.

Анемия на недоносеността, патогенеза и методи на лечение 22

КЛИНИЧНИ ПРОФИЛАКТИЧНИ НАБЛЮДЕНИЯ

Пантелеева, Е., Хр. Желев, П. Янева, М. Байчева, К. Коприварова,

Р. Савова, М. Константинова, И. Алтънкова, Т. Бочева

Скрининг за целиакия при деца от рискови групи - 13 годишен опит 27

Хаджидекова, С.П., Д. М. Авджиева - Тзавелла, И. И. Димова, Б. Б. Рукова,

Д. В. Нешева, Р. С. Тинчева, В. С. Божинова, Д. И. Тончева

Неясен малформативен синдром - възможности за съвременна диагностика 30

СЛУЧАИ ОТ КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Асенова, А., П. Димова, В. Божинова, В. Михайлова, А. Йорданова,

J. S. Müller, A. Abicht, В. Гергелчева, Н. Lochmüller

Конгенитален миастенен синдром при едноячни близнаци с две мутации в епсилон -

субединицата на гена на цетилхолиновия рецептор 33

Калева, Н., Кр. Чудомирова, А. Петрова, И. Стоев, Р. Стоева, И. Иванов, Т. Шмилев

Дефекти в синтеза на холестерола с описание на два случая

със синдрома на Conradi-Hünermann 37

Калева, Н.

Дефекти в сексуалната диференциация - описание на три случая 43

ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРОБЛЕМИ

Велев, М., И. Христозова, И. Щърбанов, Др. Бобев, Ст. Кюркчиева,

Л. Маринова, М. Белчева, В. Калева, М. Спасова, А. Стоянова

Българският 10 годишен опит в лечението на нефробластом 46

Стефанова, Е., Л. Пенева

Рекомбинантен човешки растежен хормон в комбинация с малки дози естрогени

стимулират растежа и пубертетното развитие при момичета със синдром на Turner 49

РЕФЕРАТИ ОТ ЛИТЕРАТУРАТА

Libra AG - Ершов, Ф.

Рационална фармакотерапия на грип и остри респираторни вирусни инфекции 54

ЗА ПРАКТИКАТА

Friesland Campina - Маринова, Й.

Хранителна алергия и профилактиката ѝ в кърмаческа възраст 57

Montavit - Кокошян, М., П. Переновска, К. Костов, В. Бояджиев

Tussavit® за лечение на кашлица при болести на дихателната

система с различна етиология 60

Nutricia - Владимирова, И.

Безопасно хранене на кърмачето 65

Beiersdorf Bulgaria - Мирчев, Й.

Атопичен дерматит 69

IN MEMORIAM

Генев, Е.

д-р Анна Спасова Калева (1924 - 2009 г.) 71

ХРОНИКА

Калева, Н.

Впечатления от два ендокринологични конгреса 72

ато;

ите;

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ:

Б. БОЙКИНОВ

В. ЛАЛОВ

В. ЦАНЕВА

И. МИТЕВ

И. НИКОЛОВА

Л. ПЕНЕВА

М. УЗУНОВА

О. БРАНКОВ

П. БОЯДЖИЕВ

Р. ЧАКЪРОВ

Технически редактор

А. Долгошеева

Адрес на редакцията:

София 1606

бул. „Акад. Ив. Гешов“ № 11

Дефекти в синтеза на холестерола с описание на два случая със синдрома на Conradi-Hünermann

Н. Калева¹, Кр. Чудомирова², А. Петрова³, И. Стоев¹, Р. Стоева¹, И. Иванов¹, Т. Шмилев¹

Медицински Университет, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

¹ Университетска клиника по детски и генетични болести „Проф. Ив. Андреев“

² Катедра и клиника по дерматология и венерология

³ Катедра по образна диагностика и лъчетерапия

Ключови думи: диспропорционален нанизъм, ихтиозоподобни кожни промени, пунктиформни епифизи, синтеза на холестерола, дефекти в синтеза на холестерола.

УВОД

Холестеролът играе есенциална роля в някои клетъчни процеси на растежа и развитието. Освен като структурен липид на мембраните и миелина, той играе роля и на прекурсор на жлъчните киселини, стероидните хормони, невростероидите и оксистероловата синтеза. Необходим е също за модификацията и функцията на редица хедгеог - сигнални протеини, контролиращи ембрионалното развитие. Субцелуларните органели - вакуоли и мастни капки - са богати на холестерол. Повечето дефекти на холестероловата синтеза са причинени от ензимен дефицит в постскваленовата част на обмяната му. Само мевалоновата ацидурия (MVA) и хипер-Ig D синдрома (HIDS) са последица от дефицита на мевалонаткиназа и се намират в проксималната част на обменния път на холестерола **фиг. 1 и табл. 1**

Дефектите в холестероловия метаболизъм водят до хетерогенна група от заболявания. Най-честите клинични симптоми са вродени скелетни малформации, лицева дисморфия, психомоторна ретардация и изоставане във физическото развитие. Мевалоновата ацидурия и Хипер-Ig D синдромът се изявяват с рецидивиращи фебрилни състояния; CHILD - синдромът и синдромът на Conradi-Hünermann (CDPH2) - със скелетни малформации и ихтиозоподобни кожни лезии; при SLOS са налице малформации на множество органи и системи, а синдромът на Antley-Bixler и дисплазията на Greenberg са с летален край през ранното детство **табл. 2**.

Синдромът на Conradi-Hünermann (CDPH2) е X-свързано доминантно унаследявано заболяване с честота 1:100,000-200,000 новородени. Установяват се скелетни, кожни, очни прояви и летален пренатален изход за хемизиготните момчета. Биохимично се доказва нарушение в холестеролатата обмяна. Налице е повишена концентрация на прекурсорите 8(9)-холестанол и 8-DHC в плазмата и тъканите, поради дефект в 3β-хидроксистероид-Δ8,Δ7-изомеразата. При тези пациенти е доказана мутацията на гена на емопамил свързващия протеин (EBP), кодиращ 3β-хидроксистероид-Δ8,Δ7-изомеразата, като до този момент са съобщени 41 мутации, по-голямата част от които нулеви. При женския пол няма ясна генотип-

фенотипна корелация, може би защото клиничната тежест е детерминирана от индивидуална случайност на X-инактивирания модел.

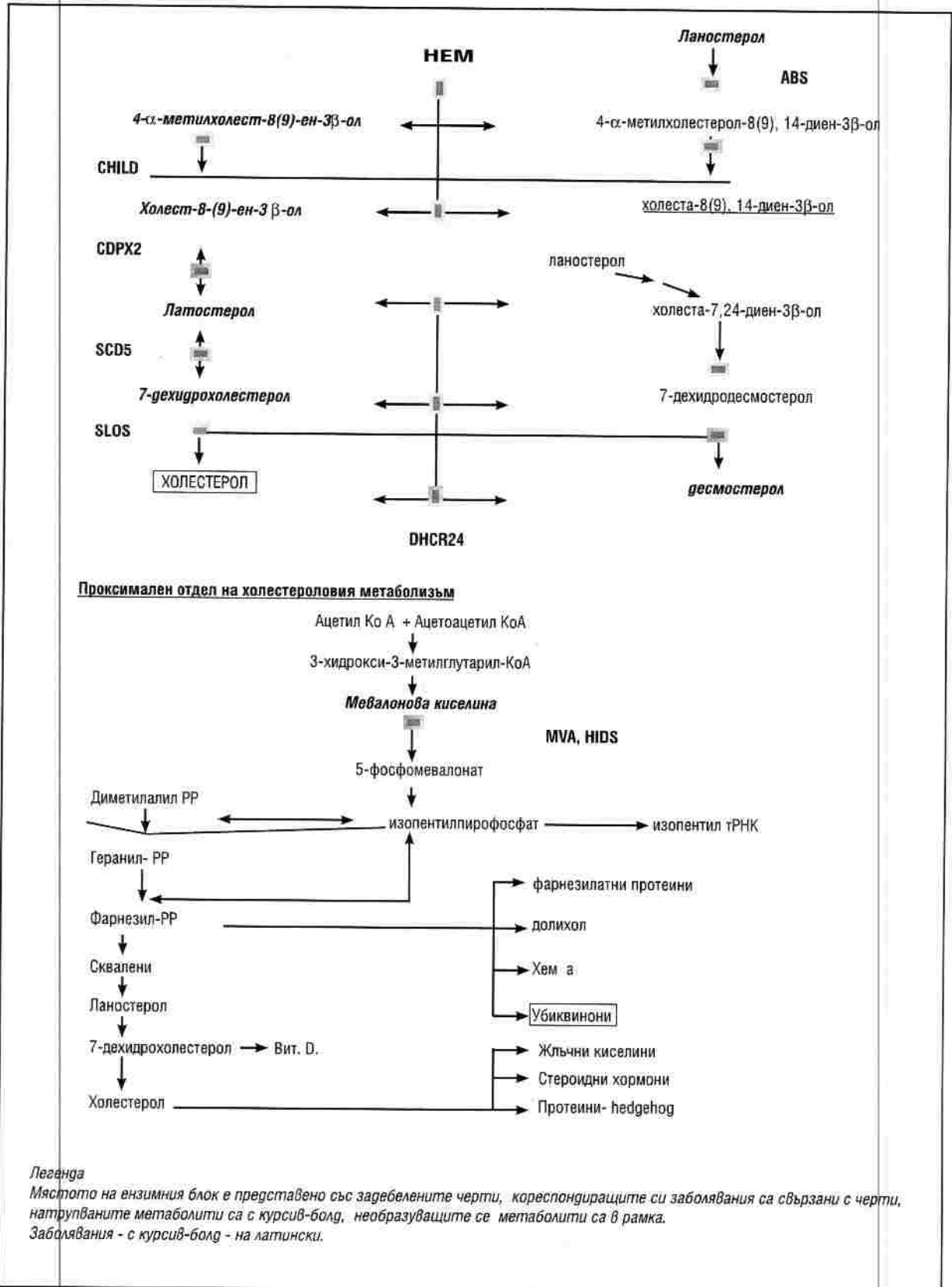
Клиничната картина при женския пол се изразява в билатерално асиметрично скъсяване на дългите кости, сколиоза, точковидни калцификати на хрущялните структури, катаракта, кожни лезии- ихтиоза, която типично следва линиите на Blaschko. Точният механизъм на нарушената ензимна функция, водеща до увреждане на морфогенезата не е известен. Ихтиозоподобните лезии обикновено търлят обратно развитие до края на кърмаческата възраст, но остатъчни кожни прояви (алопеция и пигментни нарушения) могат да персистират. Някои пациенти имат полидактилия, дисморфичен лицес, бъбречни или сърдечни малформации. В повечето описани случаи интелектуалното развитие е нормално.

Описани са най-малко 4 деца от мъжки пол- хемизиготи с несъмнена CDPX2 хипоморфична EBP мутация. Фенотипно при две от тях е установена хондродисплазия пунктата, ихтиозоформена еритродермия, изразена умствена изостаналост, микроцефалия и вариации на S. Dandy-Walker. При другите две момчета клиничната картина наподобява класическата, описана при женския пол, но у тях е доказана мозайка на нормалния EBP алел и сигурна постзиготна мутация на същия.

МАТЕРИАЛ

В Университетска детска клиника „Проф. Ив. Андреев“, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив, през последната година наблюдавахме 2 деца от женски пол с характерни за CDPH2 клинични и рентгенови изменения. Редкостта на заболяването и новите схващания за неговото класифициране към заболяванията на холестероловия метаболизъм са повод за настоящото съобщение.

Случай 1. Дете от женски пол с китайски произход е хоспитализирано в клиниката на 18 дневна възраст. Първа, желана нормално протекла бременност, родено в термин, по нормален механизъм, с тегло 2450 g и дължина 38 cm. APGAR на 1-та min 6, на 5-та min-8. Налице са данни за аспирация на меконично замърсени



Фиг. 1. Обмяна на холестерола и ензимни блокове в синтезата му. Дистален отдел на холестеролия метаболитизъм

Таблица 1. Заболявания, свързани с дефекти в метаболизма на холестерола

Заболяване	Честота	Ген	Лocus
ABS - Antley-Bixler- S	Рядко	POR	7q11.2
HEM - Greenberg- дисплазия	Много рядко	LBR	1q42.1
CHILD - CH ILD- S	Много рядко	NSDHL	Xq28
CDPX2 - Conradi-Hünemann-S	1/100 000-1/200000	EBP	Xp11.23-p.11.22
SCD5 - Латостеролоза	Много рядко	SC5D	11q.23.3
SLOS - Smith-Lemli-Opitz-S	1/10 000-1/60 000	DHCR7	11q.13
DHCR24 - Десмостеролоза	Много рядко	DHCR 24	1p33-p31.1
MVA - Мевалонова ацидурия	Рядко	MVK	12q24
HIDS - Хипер IgD-S	Рядко	MVK	12q24

Таблица 2. Клинична картина на заболяванията, свързани с нарушения на обмяната на холестерола

Заболяване	Лабораторна находка	Клинични прояви при раждането	Клинични прояви в детската възраст
SLOS	↑ 7-DHC ↑ 8-DHC N до ↓ холестерол	Лицеви малформации: микроцефалия, блефароптоза, ретромикрогнатия, високо, разцепено небце, ниско разположени ротирани назад ушни миди, скелетни аномалии - синдактилия, постаксиална полидактилия, деформации на стъпалото, генитални и органични малформации /ЦНС, сърдечни, бъбречни и уретрални, гастроинтестинални, белодробни/	Затруднено хранене, изоставане във физическо и НП развитие, аутизъм, промени в поведението
MVA	↑ Мевалонова к-на ↑ LTE4 NL-↑ IgD	Лицеви малформации: микроцефалия, долихоцефалия, широки, с неправилна форма фонтанели, ниско разположени и назад ротирани ушни миди, наклонени надолу палпебрални фисури, сини склери	Умерено до тежко психомоторно изоставане, аутизъм, повтарящи се кризи /висока температура, повръщане, диария, ХСМ/ хипотония, миопатия, атаксия от церебрална атрофия, катаракта, ретинална дистрофия
HIDS	↑ IgD ↑ Мевалонова к-на	Липсват морфологични отклонения	Рецидивиращи епизоди от температура, коремни болки, лимфаденопатия, обрив
CDPX2	↑ 8(9)-холестенол ↑ 8-DHC	Асиметричен ризомеличен нанизъм на крайниците, ихтиозен кожен обрив, следващ линиите на Blaschko, точковидни калцификати на хрущялните структури, катаракта	Изоставане в растежа, леко до умерено изоставане в ННР, подобрение на кожните изменения
CHILD	↑ 4-Метилстерол ↑ 4-Карбоксистерол	Унилатерална ихтиозоподобна еритродермия, хемидистрофия, унилатерални дефекти на крайниците, точковидни калцификати на хрущялните структури, мозъчни, сърдечни и бъбречни аномалии	Частично подобрение на кожните лезии
HEM	↑ 8,14-холестадиенол ↑ 8,14,24- холеста-триенол	Хидропс феталис, екстремедуларна хематопоеза, нанизъм с къси крайници, абнормна хрущялна и костна минарализация, рядко аномалии на вътрешните органи	Интраутеринна смърт
PHA		Неправилно оформени гранулоцитни ядра, хомозиготи („pinpe-pez“). Леки скелетни аномалии	При хомозиготи- рядко- изоставане в ННР или епилепсия
ABS	↑ Ланостерол ↑ Дихидроланостерол	Аномалии на крайниците: радиокумерална синостоza, изкривяване на фем. кости, неонатални фрактури на фемура, лицев дисморфизъм, мултиплена краниосиностоza, хипоплазия на средната лицева част, урогенитални малформации /непълна вирилизация при мъжкия пол/	Ранна смърт при 50 % от пациентите от респираторни заболявания, преживялите - с нормална интелигентност
SC5D	↑ Латостерол	Лицева дисморфия: Микроцефалия, микрогнатия, inverted pages високо небце, постаксиална хексадактилия, синдактилия, генитални малформации	Прогресивно холестатично чернодробно увреждане, психомоторно изоставане, мускулна хипотония, проводна глухота
DHCR24	↑ Десмостерол	Лицева дисморфия, микроцефалия, аномалии на крайниците, интер сексуални гениталии, малформации на мозъка и вътрешни органи	Ранна смърт на пациентите с тежки аномалии При преживялите - изоставане в ННР

околоплодни води и депресивно състояние, за които е лекувано в неонатологично отделение. След изписването е насочено в клиниката за диагностично уточняване на малформативните стигми, направили впечатление още при раждането. Постъпва в незадоволително състояние. Кожата на цялото тяло, вкл. и стъпалата е еритемна, покрита с белезникаво-жълтеникави до кафеникави люспи. Хиперкератозата е по-силно изразена по линиите на Blaschko, особено по долните крайници, където имат линеарен характер. Измененията са типични за ихтиозиформна еритродермия. Установяват се още периорбитална оточност, малък нос с хлътнала основа и лошо моделирани ушни миди, късо туловище, камбановиден гръден кош, голям разлят корем поради мускулната хипотония. Дългите кости на крайниците са скъсени, а горните крайници са в ултарна девиация. Налице са флексионни контрактури на лакетни и коленни стави и лека контрактура на дясна ръка. Двустранен *res equinovagus* и араходактилия на 4-те крайника с възсядане на пръстите на ръцете. От страна на белия дроб и сърцето не се установяват патологични отклонения. Черен дроб се палпира на 2,5 см под ребрената дъга, с мекоеластична консистенция, слезка на 1 см.

Изследвания: СУЕ 49 mm, при нормална кръвна картина. Нормална кръвна захар, урея, креатинин, йонограма, общ белтък и албумини. Леко завишен общ билрубин- 50,3 $\mu\text{mol/l}$, предимно индиректен. Урина - без отклонения. Коремна ехография- леко увеличен черен дроб с нормоехогенна характеристика. Жлъчен мехур и слезка- б.б. Леко смутен дренаж- I-ва степен на ляв бъбрек. ЕхоКГ- здраво сърце. Трансфонтанелна ехография (ТФЕ)- данни за лека перивентрикуларна хиперехогенност и перивентрикуларна хеморагия.

Рентгенови изследвания: лицевата пулмография - кам-бановиден гръден кош, с къси ребра, обратна извивка на ключиците, пунктиформни калцификати в предните части на ребрата, областта на раменните стави и паравертебрално; по-къс десен хумерус. Пунктиформни хрущялни вкалявания се установяват и паравертебрално, в епифизите на дългите тръбести кости, тазовите кости, в тиреоидните хрущяли; установява се още асиметрична ризомелия, с асиметрично скъсяване на дългите кости- най-тежко на десен хумерус, ляв фемур и тибия. Последната е с изразен венстрален конвекситет. В лява колянна става епифизата е с големи за възрастта на детето размери, разположена атипично, под ъгъл от 90° **фиг. 2**. В телата на 3-ти и 4-ти лумбални прешлени се установяват коронарни цепки. Подчертана лумбална лордоза и набелязана торакална кифоза **фиг. 3**. В метафизите на дългите кости се установяват просветлявания.

Цитогенетично изследване: нормален женски кариотип 46,XX.

Кожна биопсия: епидермис с акантоза, ортокерато-за и паракерато-за; петниста хипергланулоза; дермата е без патологични изменения.

Офталмоскопия: двустранна катаракта, по-тежко изразена в ляво.

Метаболитни изследвания - не се откриват многодълговерижни мастни киселини (VLCFA).

Въз основа на клиничните данни и изследванията (най-вече специфичните рентгенови изменения), офталмоскопията и хистологичната находка от кожата биопсия е прието, че се касае за синдром на Conradi-

Hünermann- диагноза, която най-добре обединява всички наблюдавани патологични симптоми и синдроми. Промените в ребрата, отговарящи на синдрома на Jeune, се описват като незадължителните прояви на синдрома, а наличието им определя неблагоприятна прогноза.

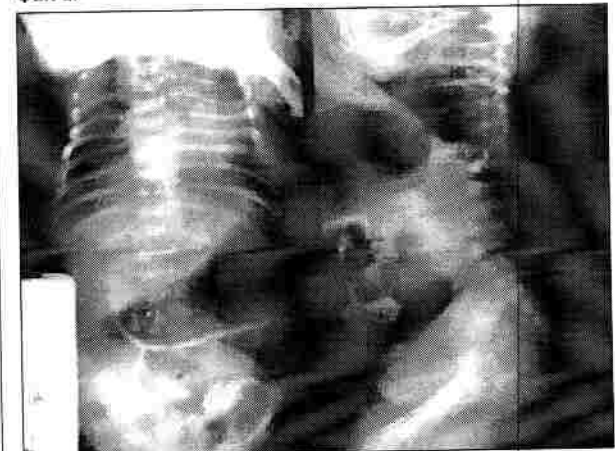
Впоследствие детето се отглежда в ДМСГ, което дава възможност за проследяване на състоянието му в динамика. Има известно подобрение на кожните прояви, като персистира едроламелозното залющване на лицето, гърдите и корема, на фона на еритем и едем на кожата. Боледува от хроничен супуративен отит. В динамика рентгеновите промени на дългите кости не показват подобрение. Детето сигнификантно изостава във физическото и нервно-психическото си развитие: на 12 м. възраст теглото е 4540 g, ръст - 54 cm, обиколка на главата 43 cm, гръдна обиколка 36,5 cm., седалищна височина 40 cm.

Случай 2. Момиче на 8 м. възраст от 3-та бременност, на майка с нормална конфигурация на главата, правилни черти на лицето и диспропорционален низъм, диагностициран като хондродистрофия. Тя има едно здраво момче и един спонтанен аборт. Детето е родено чрез цезарово сечение в 38-ма г.с. с тегло 2670 g, ръст 39 cm и обиколка на главата 34 cm. През първите дни след раждането е със забавена послеродова адаптация- термолабилно и кислородозависимо. Заради деформация на долните крайници са правени рентгенови изследвания и изключена дисплазия на тазобедрените стави.

Постъпва в клиниката за диагностично уточняване в добро състояние, със зачервяване на кожата на лицето, скалпа и тялото. Обиколка на главата 43,5 cm.



Фиг. 2.



Фиг. 3.

Прави впечатление малката обща дължина на детето. Скъсяването е за сметка на гръбния кош и крайниците - горен и среден сегмент. Скъсяването на десния крак е по-изразено - с 2 cm по-къс от левия. Наблюдава се външна ротация на левия крак с кожна синдактилия на 2-3-ти пръст и скъсяване на 4-ти и 5-ти пръсти, по-ниско залавяне на 1-ва метакарпална кост, скъсена 2-ра метакарпална кост на лява ръка и патологични дерматографи - четирипръстна флексионна бразда. Дихателната система е без патологични отклонения. Не се аускултира патологична сърдечна шумова находка. Палпират се увеличени черен дроб - на 4 cm и слезка на 3 cm, мекоеластични. Мускулният тонус е нормален, както и сухожилните и постурални рефлексии.

Консултации: с дерматолог - данни за себоричен дерматит; с ортопед - вродена сколиотична деформация на гръбначния стълб; ограничена абдукция на тазобедрените стаби; деформирани бедрени кости с относително нормална дължина; скъсени подбедрици; ходила - валгусна позиция, по-тежко изразена в ляво; деформация в метатарзалния ред кости в ляво.

Изследвания: без отклонения в ПКК, урина и биохимичното изследване на кръвна. Абдоминалната ехография установява хепатомегалия, без структурни ехографски промени. ЕхоКГ - лекостепенна аперио-вентрикуларна инсуфициенция, вероятно функционална. Няма данни за вродена сърдечна деформация. Добре са представени тимусните делчета. ТФЕ - лека дилатация на фронталните вентрикули, повече в ляво. Рентгенография на гръбначен стълб - кифосколиоза. Калцификати в епифизите на дългите кости на фона на ризо- и мезомелия. Не се установява наличие на VLSFA (многоглюковержни мастни киселини).

При диагностичната интерпретация на случая ихтиозоподобните кожни лезии, диспропорционалният нанизъм, рентгеновите промени с точковидни калциеви натрупвания в епифизите на дългите кости, кифосколиозата, аномалиите на пръстите и фамилиалността насочват към диагноза синдром на Conradi-Hünermann с X-свързано доминантно унаследяване. Резултатът за VLCFA е негативен и изключва наличието на пероксизомна болест. Характеристиката на диспропорционалният нанизъм на майката не е специфична за ахондроплазия на Ragot-Kaufmann - липсва псевдохидроцефална конфигурация на главата, както и седловиден нос, нито за метатропичен нанизъм - липсва кифосколиоза. X-свързаната наследственост при описаната патология в семейството се подозира и заради наличието на здраво момче в семейството

ОБСЪЖДАНЕ

Пунктиформената епифизарна дисплазия е съобщена в литературата за пръв път от E. Conradi (1914) (1). Неговото описание е клинично, рентгенологично и хистологично, а заболяването той нарича „chondrodystrophia foetalis hypoplastica“. Тази форма на диспропорционален нанизъм заради специфичните пунктиформени калциеви отлагания в епифизите на дългите кости е разграничена от другите форми на хондродистрофия. Наименованието „пунктиформена епифизарна дисплазия“ е дадено от C. Weber (1936). Двете заболявания си приличат по скелетните прояви, но при синдрома на Conradi-Hünermann са засегнати меките тъкани и

очите. В литературата се използват още няколко синонима: „chondroangiopathia seu punctata“, „stippled epiphyses“, „hyoplastic foetal chondrodystrophy“, но най-често използвано е името „chondrodystrophia calcificans congenita“. (2)

Заболяването е описано само при новородени деца, повечето от които заживат още през първите години на живота. Няма съобщения за индивиди, доживели зряла възраст. Въпреки това Haynes и Wagner (1951) считат, че пунктиформените епифизи могат да се затворят. В ранната фаза на този процес картината е като при асептична некроза, а по-късно се установява линейна стрипраност между епифизарната плочка и метафизата.

Етиологията и патогенезата на синдрома дълго време остават неясни. Mosekilde (1952) подозира нарушен калциев метаболизъм у майката и детето. Според Coschi (1950) е засегнато кръвоснабдяването на епифизите и специално подреждането на кръвоносните съдове. В резултат на това хрущялните колони променят своя модел. Авторите наблюдават тези промени хистологично и затова предлагат названието „chondroangiopathia“. Harris и Fairbank (1951) установяват, подобно на ахондроплазията, неравномерна мукоидна дегенерация и кистични промени в хрущялните епифизи. Haynes and Wagner (1951) представят случай на рогственик с ахондроплазия. За пръв път се предполага, че пунктиформената хондродисплазия е пероксизомно заболяване от Neutans и сътр. (1985). (6). Те установяват дефицит на плазмалогени във фосфолипидите на еритроцитите и дефицит на ензима acyl-CoA: dihydroxyacetone-phosphate acyltransferase в култура на кожни фибробласти. (10). След това са публикувани 116 случая, с извършени множество биохимични и генетични изследвания и според наложените тогава схващания се касае за разнообразна група вродени пероксизомни заболявания със следната класификация:

1. Автозомно-доминантен тип (без ризомелия)
2. Автозомно-рецесивен тип (ризомеличен)
3. X-свързан доминантен тип
4. X-свързан рецесивен тип
5. Sheffield тип
6. Други варианти

Едва през последните години се установява съществената разлика в биохимичните дефекти при различните форми на Chondrodysplasia calcificans punctata. При синдрома на Conradi-Hünermann, с катаракта и ихтиозоподобен обрив по лиците на Blaschko се касае за нарушение в обмяната на холестерола, а именно дефицит на EPB гена и необразуване на междинния метаболит от холестероловия метаболизъм латостерол и съответно натрупване на Холест-8-(9)-ен-3 β-ол и 8DHC (тези метаболити могат да се доказват успешно с газхроматография) (3,4,7). Липсата на кожни и очни промени при идентични рентгенологични костни промени насочва към ризомеличната форма на chondrodysplasia punctata (type 1, 2, 3), състояния при които се установяват вродени нарушения в пероксизомната биодеграда и функции. Тези големи биохимични различия, обуславят разнообразието на клиничната картина и различния начин на унаследяване. Те са и мотив за необходимостта от прецизна генетична и биохимична диагностика, които са основа на съвременната медико-генетична консултация при тези заболявания (8,9).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цитираните от нас случаи представляват клиничен интерес не само с редкостта си, но и със спора, който предизвикват в последните десетилетия относно класи-

фицирането си- пероксизомно заболяване или нарушение в синтеза на холестерола. Групата на отклоненията в холестероловия метаболизъм, макар и редки, се срещат и тяхното познаване и диагностика, вкл. и пренатална подобряват клиничната теория и практика.

Литература

1. **Conradi E.** Vorzeitiges Auftreten von Knochen und eigenartiges Verkalkungskernen bei Chondrodystrophia foetalis hypoplastica. *Histologische und Röntgenuntersuchungen.* Jb Kinderhk.80 /1914/86-97.
2. **Hünemann C.** Chondrodystrophia calcificans congenital als abortive Form der Chondrodystrophie. *Zschr. Kinderhk.*51 (1952)1-19.
3. **Kelley RL, Wilcox WG, Smith M, et al.** Abnormal sterol metabolism in patients with Conradi-Hünemann-Happle syndrome and sporadic lethal chondrodystrophia punctata. *Am J Med Genet.*1999;83:213-219
4. **Braverman N, Lin P, Moeblus FF, et al.** Mutations in the gene encoding 3beta-hydroxysteroid-delta8, delta 7-isomerase cause X-linked dominant Conradi-Hünemann syndrome. *Nat Genet.* 1999;22:291-294.
5. **Gobbello T, Mazzanti C, Fileccia, et al.** X-linked dominant chondrodysplasia punctata (Happle syndrome) with uncommon symmetrical shortening of the tubular

bones. *Dermatology,* 1995; 191, 323-32710.

6. **Wilson, C.J. and Afimos, S.** X-linked dominant chondrodysplasia punctata: a peroxisomal disorder? *Am. J. Med. Genet.,* 1998; 78, 300-302.

7. **Silve, S., Dupuy, P.H., Labit-Lebouteiller, et al.** Emopamil-binding protein, a mammalian protein that binds a series of structurally diverse neuroprotective agents, exhibits 8-7 sterol isomerase activity in yeast. *J. Biol. Chem.,* 1996; 271, 22434-22440.

8. **Ganguly, A., Rock, J.M. and Prockop, D.J.** Conformation-sensitive gel electrophoresis for rapid detection of single-base differences in double-stranded PCR products and DNA fragments: evidence for solvent induced bends in DNA heteroduplexes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA,* 1993;90, 10325-10329.

9. **IFM Lo, W Kwong, RSY Lee, et al.** A Novel Mutation of the EBP Gene Cause Conradi Hünemann Syndrome. *HK J Paediatr (New Series)* 2006;11:327-330.

10. **Haas D, Kelley R, Hoffmann GF.** Defects of Cholesterol Biosynthesis. *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism.* K.Saratogloi. 2009. McGraw Hill-Medical. 313-322.