

:: Синдром Тимоти

ORPHAcode: ORPHA65283

Определение болезни

Мультисистемное заболевание, характеризующееся патологией сердца, рук, лица и нарушением развития нервной системы: удлинение QT интервала, перепонки между пальцами рук и ног, уплощенная переносица, низко посаженные уши, уменьшенная верхняя челюсть, тонкая верхняя губа и характерные признаки аутизма или расстройств аутистического спектра.

Краткий обзор

Эпидемиология

На сегодняшний день в мире описано более 60 случаев.

Клиническое описание

Синдром Тимоти (СТ) часто проявляется в неонатальном периоде. Однако во многих случаях он диагностируется позже, в возрасте 2-4 лет. При СТ1 могут наблюдаться проблемы с сердцем при анестезии во время операции по разделению пальцев. Типичные сердечные проявления при всех типах СТ включают скорректированный по частоте сердечных сокращений интервал QT >480 мс, функциональную атриовентрикулярную блокаду 2:1, ассоциированную с брадикардией, тахиаритмиями и врожденными пороками сердца (открытым артериальным протоком, открытым овальным окном, дефектами межпредсердной или межжелудочковой перегородки, тетрадой Фалло, гипертрофической кардиомиопатией). Лицевая дисморфия часто включает круглое лицо, вдавленную переносицу, низко посаженные уши, тонкую красную кайму верхней губы и премаксиллярную гипоплазию. Часто встречаются широко расставленные зубы с плохой эмалью. Волосы обычно редкие. Кожная синдактилия типична для СТ1 и часто отмечается у лиц с атипичной формой СТ. При СТ2 часто отмечают врожденные аномалии тазобедренного сустава и/или гипотония. Проблемы с легкими включают частую пневмонию. Проблемы с желудочно-кишечным трактом включают тяжелые запоры, а у некоторых детей с атипичной формой СТ осложнения хронического запора могут потребовать хирургического вмешательства. Иммунодефициты встречаются часто. Эндокринологические проблемы включают необычные колебания уровня сахара в крови, приводящие к опасной для жизни гипогликемии, в первую очередь ассоциированной с инфекциями и проблемам со сном; некоторым детям могут потребоваться гормоны роста. Проблемы нервного развития могут быть серьезными, отмечают аутизм или расстройства аутистического спектра, задержку речевого, физического, умственного и социального развития.

Этиология

СТ возникает вследствие мутаций в гене *CACNA1C* (12p13.33). Клинические фенотипы коррелируют с генотипом. СТ1, в частности, обусловлен мутацией G406R (с. 1216 G>A) в экзоне 8A. СТ2 имеет ту же мутацию G406R (с. 1216 G>A), но в альтернативно



сплайсированном экзоне 8. Атипичную форму СТ можно распознать по любой мутации в гене *CACNA1C* (за исключением мутации G406R), которая вызывает мультисистемную патологию.

Методы диагностики

Диагноз СТ основывается на наблюдаемых клинических проявлениях и подтверждении молекулярно-генетическим тестированием.

Дифференциальный диагноз

Несиндромальный аутосомный синдром удлиненного интервала QT, синдром Джервелла-Ланге-Нильсена, синдром Андерсена-Тавиля, синдром приобретенного удлиненного интервала QT, синдромы, связанные с синдактилией и синдромы “сердце-рука”, ассоциированные с аутизмом.

Пренатальная диагностика

Эхокардиография часто может выявить дистресс плода, вторичный по отношению к АВ-блокаде 2:1 или брадикардии. Если патогенный вариант в гене *CACNA1C* был идентифицирован у члена семьи, возможно пренатальное генетическое тестирование для беременностей с повышенным риском.

Генетическое консультирование

Большинство случаев возникает *de novo*; однако в некоторых случаях СТ был идентифицирован как наследственный аутосомно-доминантный признак, возникающий в результате родительского герминального мозаицизма.

Лечение

Основная цель - предотвратить фибрилляцию желудочков и возможную внезапную смерть. Вмешательства следует рассматривать как можно раньше с включением комбинации левой симпатической денервации сердца с имплантируемым кардиовертер-дефибриллятором. В первые дни жизни можно установить кардиостимулятор, чтобы контролировать АВ-блокаду 2:1 и, как следствие, брадикардию. Бета-адреноблокаторы и/или другие антиаритмические препараты могут назначаться для поддержания интервала QT и предотвращения желудочковых тахикардий. Следует избегать приема лекарств, удлиняющих интервал QT, и с осторожностью выполнять все медицинские процедуры, требующие анестезии. Дополнительные врожденные пороки сердца, респираторные инфекции, гипогликемия и аномалии скелетных/гладких мышц следует лечить в соответствии со стандартными протоколами. Пациентам, принимающим бета-адреноблокаторы, следует избегать лекарств и диет, которые могут привести к гипогликемии.

Прогноз

Без своевременного и надлежащего лечения сердечных заболеваний обычно заканчивается смертельным исходом в младенчестве и раннем детстве вследствие аритмий, спровоцированных инфекциями, тяжелыми заболеваниями, гипогликемией или осложнениями, ассоциированными с анестезией.

Эксперт-рецензент:

- Pr Peter SCHWARTZ
- Dr Katherine TIMOTHY

Last update: 2020-11-01

Translated: 2021-09-01



This summary has been translated by The Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation



This document is presented for information purposes only. The material is in no way intended to replace professional medical care by a qualified specialist and should not be used as a basis for diagnosis or treatment.



Find more information on the disease and associated services on www.orpha.net³