

## ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ / CASES FROM PRACTICE

УДК: 616-007.119:575.1

DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.1.27.2018.14

Л.В. Молодан, Е.Я. Гречанина,  
Ю.Б. ГречанинаУкраинский институт клинической генетики ХНМУ  
Харьковский межобластной специализированный  
медико-генетический центр-центр редких  
(орфанных) заболеваний  
(г. Харьков, Украина)СЛУЧАЙ СИНДРОМА  
ГЕТЧИНСОНА-ГИЛФОРДА  
(МУТАЦИЯ G608G В ГЕНЕ LMNA),  
АССОЦИИРОВАННОГО  
С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ  
ТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ  
(MTHFR 677TT)

**Резюме.** Постановка проблемы и ее значение. Изучение особенностей течения прогерии при условии сочетания с недостаточностью метилентетрагидрофолатредуктазы как самостоятельного эпигенетического заболевания. Значение такого рода синтропии, изучаемого нами с 2007 года (Е.Я. Гречанина и соав., 2008г.) позволяет расширить ассортимент симптоматических видов лечения, направленного на нормализацию эпигенетического статуса.

В настоящее время все чаще наблюдается феномен синтропии, когда у одного больного выявляют конгломерат болезней, каждая из которых вносит свой вклад в реализацию клинической картины патологии, что нередко затрудняет своевременную ее диагностику. Поиск и оценка эпигенетических механизмов, метаболических нарушений при моногенной патологии, уточнение их характера позволяют разработать индивидуальную тактику ведения больной с учетом выявленных нарушений.

В работе представлен феномен синтропии - сочетание синдрома Гетчинсона-Гилфорда с гипергомоцистеинемией, недостаточностью метилентетрагидрофолатредуктазы, нарушением липидного обмена и вторичной митохондриальной дисфункцией. Сочетание прогерии детского возраста с недостаточностью метилентетрагидрофолатредуктазы, как самостоятельного эпигенетического заболевания (С.Д. Allis et al, 2010), гипергомоцистеинемией, нарушением липидного и энергетического обмена представлено в нашей работе. Разработанный индивидуальный подход к ведению больной с позиции эпигенетических механизмов, лежащих в основе развития заболевания, проведенная коррекция выявленных метаболических нарушений позволили ослабить клинические проявления заболевания, значительно улучшить качество жизни больного и семьи.

**Ключевые слова:** синдром Гетчинсона-Гилфорда; преждевременное старение; мутация G608G в гене LMNA; недостаточность метилентетрагидрофолатредуктазы; феномен синтропии; эпигенетическая патология.

## Введение

Прогерия - редкое наследственное заболевание из группы онкогенетических синдромов, характеризующееся преждевременным старением [1]. Выделяют детскую прогерия (синдром Гетчинсона-Гилфорда) и прогерия взрослых (синдром Вернера) [1, 2]. Заболевание у детей впервые описал J. Hutchinson в 1886г [8]. Позже Н. Gilford изучил клинико-морфологические особенности этой патологии и ввел термин «прогерия» [9, 10]. Частота синдрома Гетчинсона-Гилфорда от 1:4000000 новорожденных (Нидерланды) до 1: 8000000 (США). В литературе описано 132 случая синдрома. Соотношение мальчиков и девочек 1,2:1 [2,12].

Детская прогерия у большинства больных проявляется на 2-3-м году жизни, но возможна манифестация и с рождения. Резко замедляется рост ребенка, отмечаются атрофические изменения дермы, подкожной клетчатки, особенно на лице, конечностях. Кожа истончается, становится сухой, морщинистой, на туловище могут быть склеродермоподобные очаги, участки гиперпигментации. Сквозь истонченную кожу просвечивают вены [12].

Все дети похожи друг на друга. Характерен внешний вид больного: большая голова, гипотрихоз, выступающие лобные бугры над маленьким заостренным («птичьим») лицом с клювовидным носом, нижняя челюсть недоразвита. Наблюдаются также атрофия мышц, дистрофические

процессы в зубах, волосах и ногтях; отмечаются изменения костно-суставного аппарата, миокарда, гипоплазия половых органов, нарушение жирового обмена, помутнение хрусталика, атеросклероз.

Умственное развитие соответствует возрасту, но на поздних стадиях заболевания на фоне распространенного атеросклероза возможно развитие интеллектуально-мнестических нарушений [4,5]. Многие пациенты имеют высокий интеллект.

Большинство случаев манифестирует в результате точечных спонтанных мутаций. В 2003 году было доказано, что причина заболевания - точечная мутация в гене ламина А LMNA (1q21/2). Мутация приводит к нарушению сплайсинга. В результате мутации возникают нарушения, которые приводят к накоплению прогеринов в нуклеоплазме, нестабильности мембраны: нарушается ее целостность, появляются характерные выпячивания, увеличивается ее пористость, нарушается нормальное деление, ускоряется гибель клеток [6,7,11]. Организм перестает расти и теряет способность заменять отмирающие клетки новыми, что приводит к ускоренному старению. В клетках кожи больных обнаружены нарушения репарации ДНК и клонирования фибробластов, а также атрофические изменения эпидермиса и дермы, исчезновение подкожной клетчатки [4,5].

У больных высокий риск развития злокачественных новообразований - остеосаркомы, рака щито-

видной железы, меланомы и других неопластических процессов [3].

Продолжительность жизни - от 7 до 27 лет. За год ребенок стареет на 7-10 лет. Большинство больных погибают от атеросклеротических осложнений и злокачественных новообразований [5]. Многочисленные исследования направлены на поиск возможности остановить это прогрессирующее заболевание, однако они пока еще не увенчались успехом.

**Цель исследования** - изучение особенностей течения прогерии при условии сочетания с недостаточностью метилентерагидрофолатредуктазы как самостоятельного эпигенетического заболевания для разработки адекватной симптоматической коррекции.

### Материалы и методы

Обследовано 7072 больных с подозрением на наследственную патологию, среди них выявлено 370 с различными формами хромосомных и моногенных заболеваний. В этой группе пациентов выявлен 1 случай детской прогерии, углубленное обследование которой проведено

нами с использованием классических методов и современных технологий в соответствии с рекомендациями L. Hudgins et al, 2014.

### Результаты и обсуждение

Пациентка И., 4,5 лет была направлена в Харьковский Центр редких заболеваний для уточнения диагноза и выбора дальнейшей тактики ведения. На момент обращения предъявляла жалобы на задержку физического развития, редкие пушковые волосы, медленный рост волос, частые носовые кровотечения, выраженную венозную сеть на голове и теле, пульсирующий большой родничок, сухость и шелушение кожи в области живота и грудной клетки, склеротические изменения кожи живота, ног, отсутствие подкожно-жирового слоя, деформацию ногтевых пластин на стопах, боли в суставах, недостаточную прибавку массы тела, низкий рост.

Анамнез жизни и заболевания: Больна с рождения. Родилась в сроке 40 недель, вес при рождении 2300,0 гр, рост 52 см. Период новорожденности протекал гладко. До 2 месяцев развивалась соответственно возрасту (рис.1-2). С 3 месяца жизни было отмечено отставание в физическом развитии ребенка.



Рис. 1. Пациентка в периоде новорожденности



Рис. 2. Пациентка в возрасте 2,5 месяца

К 3 месяцам появилась отечность ног и живота, выраженная гипотония, симптомокомплекс «вялого ребенка», плохо набирала в весе, появились изменения кожи, которые начались в области живота и постепенно распространились на нижние конечности.

К 4 месяцам уменьшалась отечность на ногах, кожа напоминала «лимонную корку», появилось шелушение и трещины кожи в области живота. Кожа стала твердой, блестящей, натянутой, напоминала «панцирь» (рис 3-4).



Рис. 3. Поражение кожи живота



Рис. 4. Поражение кожи нижних конечностей



Беспокоил постоянный зуд кожи, появилось беспокойство ребенка.

В возрасте 4 месяцев был установлен диагноз: Системная склеродермия Криста-Сименса. Проводимая терапия - без эффекта. Заболевание про-

текало прогрессирующе. В последующем нарастали кожные изменения, исчезла подкожно-жировая клетчатка, появились выраженные склеротические изменения кожи, выраженная венозная сеть по всему телу (рис. 5-7).



Рис. 5-6. Выраженные склеротические изменения кожи нижних конечностей.



Рис. 7. Склеротические изменения кожи живота.

До 2-х лет волосы были тонкие и редкие. После стрижки волос - резко замедлился их рост (рис 8). Терапия без эффекта.



Рис. 8. Гипотрихоз, тонкие пушковые волосы, выраженная венозная сеть.

На фоне терапии у ребенка появились носовые кровотечения. При малейшем повреждении кожи рана долго не заживала. Часто болела острыми респираторными заболеваниями. В возрасте 2 года 2 месяца перенесла ангину, затем бронхит. После заболевания стало более заметно отставание в физическом развитии.

Нами проведен молекулярно-генетический анализ: методом прямого автоматического секвенирования исследована вся кодирующая последовательность гена EDA, мутации в котором приводят к развитию эктодермальной ангидротической дисплазии не зарегистрированы. Были выявлены мутации G608G в гене LMNA и MTHFR 677TT. Анализ полиморфизмов, ассоциированных с тромбофилическими состояниями, установил генотип: F II 20210 (нормальная гомозигота) GG FV 506RR (нормальная гомозигота) PAI 1-675 5G/5G (нормальная гомозигота). Анализ полиморфизмов, ассоциированных с артериальной гипертензией и инфарктом миокарда, установил генотип: AGT I 174 TT (нормальная гомозигота), AGT II 235 MT (аллель риска).

При осмотре в возрасте 4,5 лет в фенотипе обращало внимание: отставание в физическом развитии (вес - 10 кг, рост- 91 см), резкое истончение подкожно-жировой клетчатки, тонкая, сухая, натянутая кожа, выраженные склеротические изменения кожи, пигментные пятна, преобладание мозгового черепа над лицевым, пульсирующий большой родничок, маленький клювовидный нос, микрогнатия,

легкий экзофтальм, редкие пушковые волосы на голове, редкие ресницы, выраженная венозная сеть на голове, туловище, конечностях, дистрофические изменения ногтей, узкая грудная клетка, склеротические изменения кожи живота, нижних конечностей, деформация голени соха valga, выраженная микроангиопатия стоп на фоне просвечивающейся сосудистой сети на всем теле (рис 9-11).



**Рис. 9. Ребенок в 4,5 года на момент обращения в Центр**



**Рис. 10. Изменение кожи нижних конечностей, микроангиопатия стоп на фоне выраженной венозной сети по всему телу.**



**Рис. 11. Выраженные склеротические изменения кожи живота.**

Родословная отягощена мультифакториальной патологией.

Биохимический анализ крови: глюкоза- ↓, триглицериды - ↑↑, щелочная фосфатаза - N, общий холестерин - N, АСТ- ↑↑, другие биохимические показатели в пределах референтных значений. Лактат крови- ↑.

Липидограмма: триглицериды-N, холестерин-↑↑, холестерин ЛВП- N, холестерин ЛПН- ↑↑, холестерин ЛОНП-↑, коэффициент атерогенности- ↑↑↑.

Микроэлементы крови - в пределах референтных значений.

Исследование мочи методом газовой хроматографии/масс- спектрометрии: выявлен рост грибков и дрожжей в ЖКТ; метаболитов соединительной ткани.

Гомоцистеин крови – ↑↑,

УЗИ внутренних органов: умеренная гепатомегалия, реактивные изменения паренхимы печени. Перегиб желчного пузыря. Признаки ДЖВП.

УЗИ почек: щелевидные лоханки. Метаболические изменения (включения 1,3мм).

На основании жалоб, анамнеза, динамики развития заболевания, особенностей фенотипа, данных клинико-генеалогического анализа, дополнительных методов исследования, у ребенка установлен диагноз: Прогерия - синдром Гетчинсона-Гилфорда. Эпигенетическая болезнь - недостаточность метилентетрагидрофолатредуктазы. Гипергомоцистеинемия. Нарушение липидного обмена. Вторичная митохондриальная дисфункция.

Анализируя фенотипические проявления, мы отметили наличие как фенотипической, так и генотипической синтропии: у ребенка с классическими признаками прогерии имели место выраженные проявления недостаточности метил

енттетрагидрофолатредуктазы, сосредоточенные в основном на особенностях сосудов – микроангиопатии подошв, мраморности кожи, расширенные венозные сосуды, резко выраженный цианоз конечностей.

С учетом выявленных метаболических изменений была назначена кофакторная и энерготропная терапия с учетом динамики показателей уровня органических кислот, аминокислот, состояния свертывающей системы крови, гомоцистеина. На фоне проводимой симптоматической терапии в течение первого месяца и в дальнейшем отмечена положительная динамика, улучшился рост волос, улучшилась эластичность кожи, уменьшилась сухость. Ребенок интеллектуально сохранен, проходит реабилитацию под контролем врача-генетика. Лечение проводится курсами под контролем основных показателей.

### Заключение

Феномен синтропии был заподозрен на основе оценки фенотипа и поиск метаболических нарушений проводился в соответствии с выявленными его особенностями. Мы склонны предположить, что сочетание генетической и эпигенетической болезни в данном наблюдении проявилось на фенотипических признаках и позволило разработать индивидуальную тактику ведения больной. Для нашей популяции такое сочетание чрезвычайно актуально. В 2007 года нам удалось установить высокую частоту носителей гомо- и гетерозиготных форм мутации MTHFR 677TT (7,04% гомозигот, 40,7% гетерозигот в популяции и 10,1% гомозигот среди носителей различных полиморфизмов генов ферментов фолатно-мети-



онинового цикла) (Р.Маталон, Е.Гречанина и др., 2008г.). Такая высокая частота заранее требует учета возможных совпадений нарушений фолатно-метионинового цикла и с хромосомной, и с моногенной патологией. Данные результаты будут представлены в следующих публикациях.

Сочетание синдрома Гетчинсона-Гилфорда с недостаточностью метилентетрагидрофолатредуктазы как эпигенетической болезнью, гипергомоцистеинемия, нарушение липидного

обмена и вторичная митохондриальная дисфункция сказывается на индивидуальных клинических проявлениях у больных. Разработанный нами подход к ведению больных с позиции эпигенетических механизмов, лежащих в развитии клинической картины заболевания, коррекция выявленных метаболических изменений позволили ослабить клинические проявления заболевания, значительно улучшить качество жизни больной.

### Література

1. Гречанина ЮБ, Гречанина ОЯ, Романенко ОП. Спадкові захворювання і остеопороз. Харків: ХНДАУ; 2011. 613с.
2. Козлова СИ, Демакова НС, Семанова Е, Блинникова ОЕ. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Справочник. 2-е изд. Москва: Практика; 1996. 400с.
3. Любченко ЛН, Черненко ПА, Хатырев СА, Емельянова МА, Наседкина ТВ, Писарева ЕЕ, и др. Клинико-генетическая гетерогенность меланомы кожи. Злокачественные опухоли. 2012;2(2):81-89. doi:10.18027/2224-5057-2012-2-80-89.
4. Суколин ГИ. Клиника наследственных дерматозов. Атлас-справочник. Москва: БИНОМ; 2014. 312с.
5. Утс СР, Сальникова ЕЕ, Шерстнева ВН, Румянцева ЕВ. Прогерия (обзор). Саратовский научный-медицинский журнал. 2014;10(3):522-4.
6. Burtner CR, Kennedy BK. Progeria syndromes and age-ing: what is the connection? Nat Rev Mol Cell Biol. 2010;11(8):567-78.
7. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, Glynn MW, Singer J, Scott L, et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford syndrome. Nature. 2003;423:293-8.
8. Hutchinson J. A case of congenital absence of hair with atrophic condition of the skin and its appendages. Lancet. 1886;(1):923.
9. Gilford H. On a condition of mixed premature and immature development. Medico-Chirurgical Transactions [Internet]. 1897 [cited 2018 Jan 25];80:17-45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2036669/>
10. Gilford H. Progeria: a form of senilism. Practitioner 1904;73:188-217.
11. Scaffidi P, Misteli T. Lamin A-Dependent Nuclear Defects in Human Aging. Science [Internet]. 2006 May 19 [updated 2007 Apr 24; cited 2018 Jan 25];312(5776):1059-63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1855250/>
12. Jones KL, editors. Smith's recognizable patterns of human malformation. 6th ed. Elsevier Saunders; 2006. 954p.

### ВИПАДОК СИНДРОМУ ГЕТЧИНСОН-ГИЛФОРДА (МУТАЦІЯ G608G В ГЕНІ LMNA), АСОЦІЙОВАНОГО З НЕДОСТАТНІСТЮ МЕТИЛЕНТЕТРАГІДРОФОЛАТРЕДУКТАЗИ (MTHFR 677TT)

Молодан Л.В., Гречанина О.Я., Гречанина Ю.Б.

Український інститут клінічної генетики  
Харківського національного медичного університету,  
Харківський міжобласний спеціалізований  
медико-генетичний центр-центр рідкісних  
(орфанних) захворювань  
(м. Харків, Україна)

**Резюме.** Постановка проблеми і її значення. Вивчення особливостей перебігу прогерії за умови поєднання з недостатністю метилентетрагидрофолатредуктази як самостійного епігенетичного захворювання. Значення такого роду синтропії, що вивчається нами з 2007 року (Е.Я.Гречанина і співав., 2008 р.) дозволяє розширити асортимент симптоматичних видів лікування, направлено на нормалізацію епігенетичного статусу.

У даний час все частіше спостерігається феномен синтропії, коли у одного хворого виявляють конгломерат хвороб, кожна з яких вносить свій вклад у реалізацію клінічної картини патології, що нерідко ускладнює своєчасну їх діагностику.

Пошук і оцінка епігенетичних механізмів, ме-

### CASE OF HETCHINSON-GILFORD SYNDROME ASSOCIATED WITH G608G MUTATION IN LMNA GENE AND METHYLENETETRAGYDROPHOLATE REDUCTASE INSUFFICIENCY

L. Molodan, O. Grechanina, Yu. Grechanina

Ukrainian Institute of Clinical Genetics  
of Kharkiv National Medical University,  
Kharkiv Interregional Specialized  
Medical-Genetic Center-Center for Rare  
(Orphan) Diseases  
(Kharkiv, Ukraine)

**Summary.** Now the phenomenon of synthropy is increasingly observed, when one patient is diagnosed with a conglomerate of diseases, each of which contributes to the realization of the clinical picture of the pathology, which often makes it difficult to diagnose it timely.

The search and evaluation of epigenetic mechanisms, metabolic disturbances in monogenic pathology, clarification of their nature allow us to develop individual tactics of patient management, taking into account the revealed violations.

The phenomenon of synthropy is presented as a combination of the Hutchinson-Gilford syndrome with hyperhomocysteinemia, the lack of methylenetetrahydroreductase, the violation

таболічних порушень при моногенній патології, уточнення їх характеру дозволяють розробити індивідуальну тактику ведення хворого з урахуванням виявлених порушень.

У роботі представлений феномен сінтропії - поєднання синдрому Гетчінсона-Гілфорда з гіпергомоцистеїнемією, недостатністю метіленetetрагідрофолатредуктази, порушенням ліпідного обміну і вторинною мітохондріальною дисфункцією. Поєднання прогерії дитячого віку з недостатністю метіленetetрагідрофолатредуктази, як самостійного епігенетичного захворювання (C.D. Allis et al., 2010), гіпергомоцистеїнемією, порушенням ліпідного та енергетичного обміну представлено в нашій роботі. Розроблений індивідуальний підхід до ведення хворого з позиції епігенетичних механізмів, що лежать в основі розвитку захворювання, проведення корекція виявлених метаболічних порушень дозволили послабити клінічні прояви захворювання, значно поліпшити якість життя хворого і сім'ї.

**Ключові слова:** синдром Гетчінсона-Гілфорда; передчасне старіння; мутація G608G в гені LMNA; недостатність метіленetetрагідрофолатредуктази; феномен сінтропії; епігенетична патологія.

**Контактна інформація:**

**Гречанина Олена Яківна** - д.мед.н., професор, професор кафедри медичної генетики Харківського Національного медичного університету, директор Українського інституту клінічної генетики ХНМУ, генеральний директор КЗОЗ «Харківський спеціалізований медико-генетичний центр» (м. Харків, Україна)

**Контактна адреса:** Проспект Правди, 13, м. Харків, 61058, Україна.

**Контактний телефон:** +38097-3547932

**e-mail:** mgc@ukr.net

**Контактная информация:**

**Гречанина Елена Яковлевна** - д.м.н., профессор, профессор кафедры медицинской генетики Харьковского Национального медицинского университета, директор Украинского института клинической генетики ХНМУ, генеральный директор КУОЗ «Харьковский специализированный медико-генетический центр» (г. Харьков, Украина)

**Контактный адрес:** Проспект Правды, 13, г. Харьков, 61058, Украина.

**Контактный телефон:** + 38097-3547932

**e-mail:** mgc@ukr.net

**Contact Information:**

**Grechanina E.** – MD, Ph.D, Professor, Professor of the Department of Medical Genetics of the Kharkov National Medical University, Director of the Ukrainian Institute of Clinical Genetics, KhNMU, Director General of the Kharkov Specialized Medical Genetic Center (Kharkiv, Ukraine).

**Contact address:** Pravdi ave., 13, Kharkov, 61058, Ukraine.

**Contact phone:** + 38097-3547932

**e-mail:** mgc@ukr.net