

В.В. Бережной, Ю.А. Кожара, О.С. Михнушева, С.В. Стрельцова, Л.Н. Егорова

Случай прогрессирующей оссифицирующей гетероплазии (РОН) у ребенка 1 года 3 месяцев

Национальная академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина
Киевская городская детская клиническая больница №1

Резюме. На клиническом примере показаны объективные сложности дифференциальной диагностики обширных объемных образований мягких тканей в детском возрасте. Окончательный диагноз был поставлен на основании результатов дообследования ребенка в лаборатории Centogene (Германия), которые подтвердили наличие мутации GNAS1-гена. Лечение прогрессирующей оссифицирующей гетероплазии крайне проблематично. На данном этапе главная задача лечения состоит в коррекции гормональных расстройств и сохранении функций пораженных суставов. В перспективе наиболее вероятным представляется разработка и апробация (в эксперименте и на животных) препаратов, обладающих способностью блокировать мутации в GNAS1-гене, что позволит предупредить или прервать гетерогенную оссификацию и улучшить состояние больных.

Ключевые слова: генассоциированная патология, прогрессирующая оссифицирующая гетероплазия, дифференциальная диагностика.

Введение

В медицинской практике выделяют две генассоциированные патологии со схожим клиническим симптомокомплексом: фиброплазия оссифицирующая прогрессирующая (FOP) и прогрессирующая оссифицирующая гетероплазия (РОН). Они характеризуются врожденной костной патологией и прогрессирующим гетеротопическим окостенением мышц, сухожилий, связок, апоневрозов. Расовой, половой или географической предрасположенности не выявлено. Особенностью РОН является наследование по отцовской линии, медленное прогрессирование процесса; начало заболевания, как правило, не связано с травмой; в подавляющем большинстве случаев РОН сопровождается гормональными нарушениями (чаще всего гипопункцией надпочечников, щитовидной железы).

Выделяют 6 подвидов заболевания, связанного с GNAS1-ген мутацией:

1. Остеодистрофия Олбрайта (АНО).
2. Псевдопсевдогипопаратирозидизм (Pseudopseudohypoparathyroidism – PPHP).
3. Псевдогипопаратирозидизм (Pseudohypoparathyroidism типа Ia (PhPIa)).
4. Кожная остеома (osteomacutis).
5. Прогрессирующая костная гетероплазия (РОН).
6. Сочетанные формы.

Прогрессирующая оссифицирующая гетероплазия (РОН) — аутосомно-доминантное заболевание, дефектные аллели в котором наследуются исключительно по отцовской линии [6]. Она отнесена к крайне редким заболеваниям человека. В мире наблюдается около 60 человек с РОН, отечественная статистика по данному заболеванию отсутствует.

РОН — метапластический процесс, при котором происходит обызвествление, а в последующем — истинное окостенение соединительнотканых прослоек в толще дермы, мышц, фасций, апоневрозов, сухожилий. GNAS1-ген (Gene: [20q13.32/GNAS1]), находится на хромосоме 20 и включает 13 кодирующих экзонов. Он кодирует выработку белка Gs- α (guanine nucleotide binding protein (G protein), который играет ключевую роль во взаимодействии клеток друг с другом [2,3]. Генный дефект приводит к недостаточности этого белка, в результате чего нарушаются межклеточные связи [6].

РОН манифестирует в раннем детском возрасте и носит, как правило, прогрессирующий характер. Хотя

некоторые авторы отмечают, что с взрослением пациента прогресс заболевания замедляется [5]. Клинически заболевание начинается с субфебрилитета и появления болезненных уплотнений в дерме, подкожно-жировой клетчатке, мышцах с последующей их кальцификацией, а затем оссификацией, ограничением и скованностью движений. Костная ткань появляется в местах, где ее быть не должно, причем во всем, кроме локализации, это нормальная ткань [6]. Ее необычное местонахождение объясняется нарушением проводимости клеточных сигналов, регулирующих дифференцировку незрелых клеток, в процессе которой они превращаются в ту или иную ткань организма, становясь клетками кожи, мышц, жира. Значительные сложности возникают в первичной дифференциальной диагностике РОН, которую необходимо проводить как с доброкачественными, так и злокачественными новообразованиями костей и мягких тканей, преимущественно с саркомами. В связи с этим практический интерес представляет наше наблюдение за пациенткой, иллюстрирующее объективные сложности дифференциальной диагностики обширных объемных образований мягких тканей в детском возрасте.

Материал и методы исследования

Ребенок наблюдается в Киевской городской детской больнице №1 с ноября 2012 года по настоящее время.

Девочка NN, 1 год 3 месяца, поступила в хирургическое отделение Киевской городской детской клинической больницы №1 для обследования и дальнейшего лечения с предварительным диагнозом «Склеродермия». Родители предъявляли жалобы на появление уплотнений в дерме в области правого локтевого сустава.

An. vitae. Беременность протекала без особенностей. Родилась девочка доношенной, в срок, с массой тела 3200,0 г, длиной 51 см, по шкале Апгар — 86. Привита по возрасту. Инфекционных заболеваний не было. Аллергические реакции не отмечены. Семейный анамнез не отягощен. Психическое и физическое развитие ребенка соответствует возрасту.

An. morbid. Заболела в четырехмесячном возрасте, когда появились уплотнения в локтевом сгибе в месте забора крови из правой локтевой вены. С ростом ребенка мать отмечает разрастание уплотнений, приобретающих характер окостенения, нарушающих функцию локтевого

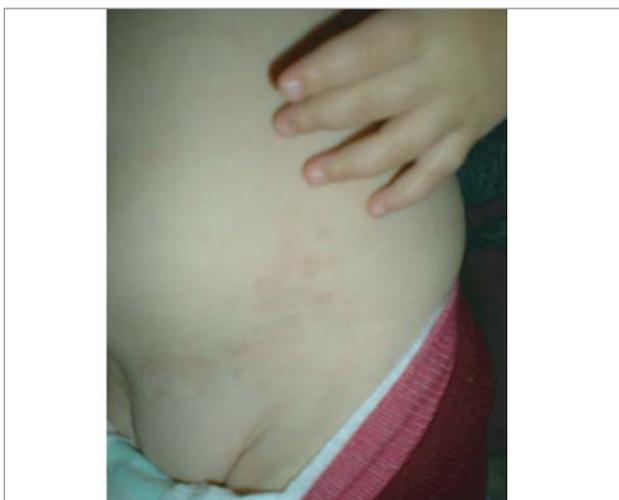


Рис. 1.



Рис. 2.



Рис. 3.

и лучезапястного суставов, с истончением кожи над ними. А также появлением симптома «минус-ткань» в области передней брюшной стенки слева.

Status localis. В области верхней трети правого предплечья и правого запястья единичные плотные фиксированные образования в дерме, кожа над ними истончена, с умеренно выраженным сосудистым рисунком, без температурной реакции. Резко снижена двигательная функция в локтевом и лучезапястном суставах (рис. 1, 2).



Рис. 4.



Рис. 5.



Рис. 6.

Дифференциальная диагностика проводилась прежде всего с фиброплазией оссифицирующей прогрессирующей (б. Мюнхеймера, FOP), характеризующейся мутацией в гене ACVR1 [8], с прогрессирующей оссифицирующей гетероплазией (РОН), характеризующейся мутацией GNAS1-гена, а также с посттравматической внескелетной оссификацией.

Результаты исследования и их обсуждение

На Ре-граммах в динамике представлены участки окостенения в дерме и подкожной клетчатке правой верхней конечности, правой ключицы, (см. рис. 2–6). Результаты лабораторных исследований представлены в табл. 1–2.

Данные генетической экспертизы от 02.2013: мутации ACVR1 не обнаружено.

Анализ крови показали прогрессирующее изменение фосфорно-кальциевого обмена [7]; исключены аутоиммунное заболевание (дерматомиозит) и фиброплазия оссифицирующая прогрессирующая — FOP (мутации гена ACVR1 — не выявлено).

В связи с появлением новых очагов окостенения в области правой ключицы, не связанных с травмой, снят диагноз «Посттравматическая внескелетная оссификация».

Учитывая прогрессирующее течение заболевания (разрастание оссификатов по всей правой верхней конеч-

Результаты лабораторных исследований у ребенка NN

Показатель	Результат	Референтные значения	Единицы измерения	Дата исследования
ОАК	В пределах возрастной нормы			26.11.12
Антитела к Sci-70 (склеродермия)	2,0	<15	Од/мл	26.11.12
Антитела Ig Jo-1 (ANA-Screen)	<0,2	до 1,0	AI	28.11.12
Антитела к двуспиральной ДНК	0,67	<25	Од/мл	26.11.13
Антиядерные антитела	0,2	<1,0	S /CO	26.11.12
Хорионический гонадотропин	<1,0	<5	Од/л	28.11.12
Альфафетопротеин	18	<2,64	МО/мл	28.11.13
Креатинкиназа	81	<228	Од/л	26.11.12
ЛДГ	410	120-246	Од/л	26.11.12
Кальций	2,38	2,25-2,75	Ммоль/л	28.11.12
Фосфор	2,32	1,45-2,16	Ммоль/л	28.11.13
ЩФ	856,8	0-1107	Од/л	13.03.13
Холестерин общий	3,52	2,9-5,18	ммоль/л	13.03.13
глюкоза	3,87	3,3-5,6	ммоль/л	13.03.13
Билирубин общий	5,05	0-20,5	мкмоль/л	13.03.13
АЛТ	18,86	0-33	Од/л	13.03.13
АСТ	41,44	0-48	Од/л	13.03.13
Креатинкиназа	167,31	0-228	Од/л	13.03.13
ЛДГ	332,26	0-395	Од/л	13.03.13
Кальций	1,97	2,25-2,75	ммоль/л	13.03.13
Фосфор	2,51	1,45-2,16	ммоль/л	13.03.13
Аммиак	32,36	18-72	мкмоль/л	13.03.13
Lactat	1,52	0,2-2,2	ммоль/л	13.03.13

Таблица 2

Результат анализа мочи ребенка NN

Кальций	0,26	1,7-5,3	Ммоль/л	28.11.13
---------	-------------	---------	---------	----------

Таблица 3

Результаты генетического анализа крови

GNAS1-ген	Gene: [20q13.32/GNAS1] – обнаружена мутация	20.10.13
-----------	---	----------

ности, включая ключицу), по рекомендации гистолога произведена биопсия кожи, подкожно-жировой клетчатки, мышцы и участка окостенения в области правого локтевого сгиба [1]. Морфогистологическое заключение: наличие губчатой костной ткани в дерме, толще мышцы.

Учитывая, что окончательный диагноз не установлен, решено дообследовать ребенка в лаборатории Sentogene (Германия) для подтверждения диагноза прогрессирующей оссифицирующей гетероплазии – РОН (мутация GNAS1-гена) (табл. 3).

Генетическое подтверждена прогрессирующая оссифицирующая гетероплазия (РОН), а также выявлены гипотиреоз и хроническая надпочечниковая недостаточность.

Окончательный диагноз: «Прогрессирующая оссифицирующая гетероплазия. Гипотиреоз. Хроническая надпочечниковая недостаточность».

К лечению добавлены L-тироксин в возрастной дозировке, витамин D, нестероидные противовоспалительные препараты per os, курсом.

Родители были проконсультированы по вопросам общего прогноза заболевания.

К сожалению, в Украине нет генетической лаборатории, способной сделать картирование для генассоциированной патологии. Весь материал переправлялся нами в Германию и Россию.

По мнению зарубежных авторов, современные схемы лечения РОН в основном паллиативные. Лечение РОН крайне проблематично [4]. Утешает, что болезнь, кажет-

ся, замедляет свое развитие с взрослением [5]. Хирургическое удаление оссификатов приводит к рецидиву у большинства пациентов [4]. Единственное лечение, хотя и ограниченное, – заместительная гормонотерапия, а также физиотерапия, которая нужна для сохранения движения и профилактики пролежней. По поводу вторичной профилактики или профилактики дальнейшего прогрессирования патологического процесса можно с большой уверенностью утверждать, что следует избегать любых, даже незначительных, травм, ятрогений, включая не только хирургические вмешательства, но и любые инъекции. В перспективе наиболее вероятным представляется разработка и апробация (в эксперименте и на животных) препаратов, обладающих способностью блокировать мутации в GNAS1-гене, что позволит предупредить или прервать гетерогенную оссификацию и улучшить состояние пациентов.

Кроме того, раскрытие механизма возникновения РОН позволит помочь огромному количеству людей, страдающих самой распространенной болезнью костей – остеопорозом. Понимание причин, в связи с которыми у детей, страдающих прогрессирующей костной гетероплазией, увеличивается выработка костных клеток, откроет новые возможности для укрепления ломких костей при остеопорозе. В конечном счете, станет возможным понять механизмы восстановления костной ткани и разобраться, какие сигналы заставляют незрелые клетки превращаться в клетки костной ткани. Эти

знания лягут в основу разработки нового подхода к лечению остеопороза.

Выводы

За 14 месяцев нашего наблюдения за пациенткой, судя по клиническим данным, болезнь продолжает

прогрессировать на фоне проводимой терапии. Главная наша задача состоит в том, чтобы корректировать гормональные расстройства и пытаться как можно дольше сохранить функции пораженных суставов. Родители проинформированы о течении заболевания и возможном прогнозе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Матвеева И. И. Цитологическая диагностика опухолей костей у детей / И. И. Матвеева // Клиническая и лабораторная диагностика. — 2003. — № 8. — С. 25—33.
2. OMIM, клинические краткие обзоры [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://omim.org/entry/166350>. — Название с экрана.
3. Clinical implications of genetic defects in G proteins. The molecular basis of McCune-Albright syndrome and Albright hereditary osteodystrophy / Ringel M. D. [et al.] // Medicine. — 1996. — Vol. 75. — P. 171.
4. Eileen M. Shore Inherited human diseases of heterotopic bone formation / Eileen M. Shore and Frederick S. Kaplan // Macmillan Publishers Limited. — 2002.
5. Girish K. Singh Progressive osseous heteroplasia in a 10-year-old male child / Girish K. Singh, Vikas Verma // Indian Journal of Orthopaedics. — 2011. — May-Jun.
6. Michael Levine // New England Journal of Medicine. — 2002.
7. Pseudo-hypoparathyroidism — an example of Seabright-Bantam syndrome: report of three cases / Albright F. [et al.] // Endocrinology. — 1942. — Vol. 30. — P. 922—932.
8. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations / Kaplan F. S., Shore E. M., Glaser D. L. [et al.] // Clin. Proc. Intl. Clin. Consort FOP. — 2003. — Vol. 1, № 2. — P. 1—81.

Випадок прогресуючої осифікуючої гетероплазії (ПОН) у дитини 1 року 3 місяці

В.В. Бережний, Ю.А. Кожара, О.С. Міхнушева, С.В. Стрельцова, Л.Н. Егорова

Національна академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Київська міська дитяча клінічна лікарня №1

Резюме. На клінічному прикладі показано об'єктивні труднощі диференціальної діагностики поширених об'ємних утворень м'яких тканин у дитячому віці. Остаточний діагноз було поставлено на підставі результатів дообстеження дитини у лабораторії Centogene (Німеччина), які підтвердили наявність мутації GNAS1-гена. Лікування прогресуючої осифікуючої гетероплазії вкрай проблемне. На даному етапі головна задача лікування полягає у корекції гормональних порушень та збереженні функцій уражених суглобів. На перспективу найбільш вірогідною є розробка і апробація (в експерименті і на тваринах) препаратів, здатних блокувати мутації в GNAS1-гені, що дозволить попередити чи перервати гетерогенну осифікацію та покращити стан хворих.

Ключові слова: генасоційована патологія, прогресуюча осифікуюча гетероплазія, диференціальна діагностика.

Case of progressive ossifying heteroplasia (POH) in child at the age of 1 year and 3 months

V.V. Berezhnoi, Yu.A. Kozhara, O.S. Mihnusheva, S.V. Streltsova, L.N. Egorova

P.L. Shupik National Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

Kyiv City Clinical Hospital № 1

Summary. By the clinical example the objective difficulties of differential diagnosis of major, space-occupying of soft tissue in childhood are shown. The final diagnosis was based on the results of early examination of the child in the Centogene laboratory (Germany), which confirmed the presence of GNAS1- gene mutations. Treatment of progressive ossifying heteroplasia extremely problematic. At the present stage the main task of the treatment is to correct hormonal disorders and preservation of affected joint function. In the future, it will be most likely to develop and approbate (in the experiment in animals too) of preparations with the ability to block GNAS1-gene mutations that will allow to prevent or interrupt heterogeneous ossification and improve the condition of patients.

Key words: gene associated pathology, progressive ossifying heteroplasia, differential diagnosis.

Сведения об авторах:

Бережной Вячеслав Владимирович — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Кожара Юрий Александрович — гл. врач Киевской городской детской клинической больницы №1. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044). 412-16-07; 412-40-58

Михнушева Ольга Сергеевна — зам. гл. врача, зав. отделения гнойной хирургии по кадрам Киевской городской детской клинической больницы №1. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044). 412-06-86

Стрельцова Светлана Владимировна - врач II категории отделения гнойной хирургии по кадрам Киевской городской детской клинической больницы №1. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044). 412-06-86

Егорова Любовь Николаевна — врач высшей категории отделения гнойной хирургии по кадрам Киевской городской детской клинической больницы №1. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044). 412-06-86

Статья поступила в редакцию 15.01.2014 г.