

Е.П. Здыбская

Украинский институт клинической генетики ХНМУ,
Харьковский межобластной специализированный медико-генетический центр –
центр редких (орфанных) заболеваний, г. Харьков, Украина

БОЛЕЗНЬ КЕФФИ – СИЛЬВЕРМАНА – РЕДКАЯ ИЛИ НЕУЗНАВАЕМАЯ?

Резюме. В работе представлено описание случая редкой патологии – детского кортикального гиперостоза в сочетании с врожденной гипоплазией тимуса. Показан алгоритм проведения дифференциальной диагностики, интерпретация полученных лабораторных данных для выработки тактики лечения и реабилитации больного. Болезнь Кеффи (детский кортикальный гиперостоз, болезнь Кеффи-Сильвермана) – редкая патология. К настоящему времени в литературе описано около 100 больных с этим синдромом. Хотя, возможно, некоторые случаи могут быть не распознаны или не описаны.

Ключевые слова. Болезнь Кеффи-Сильвермана; скелетные дисплазии; детский кортикальный гиперостоз; мутация в гене COL1A1 (17q21.33) R836C; гипоплазия тимуса.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМЫ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ

Дифференциальная диагностика врожденных и наследственных изменений скелета у детей раннего возраста – нелегкая задача. Для установления правильного диагноза требуется объединение знаний команды специалистов: неонатолога, педиатра, ортопеда, рентгенолога и генетика. Некоторые формы системного поражения скелета относятся к очень редким, поэтому неонатолог или педиатр может просто «не узнать» тот или иной синдром. Зачастую «ключом» к началу поиска и уточнения диагноза являются данные рентгенологического исследования. Многие исследователи считают, что для проявления болезни необходимы дополнительные генетические или экзогенные факторы. Мы думаем, что врожденное нарушение иммунитета, обусловленное гипоплазией тимуса у нашего пациента, привело к ранней манифестации и атипичному течению болезни.

На клиническом примере хочется показать наш алгоритм проведения дифференциального диагноза, а также проанализировать дополнительные генетические, врожденные или экзогенные факторы, которые могли повлиять на манифестацию и течение заболевания.

ВСТУПЛЕНИЕ

Болезнь Кеффи сопровождается острым воспалением с массивным поднадкостничным новообразованием костей. Обычно асимметрично поражаются диафизы длинных костей, а также

ребра, нижняя челюсть, череп, подвздошные кости, лопатки и ключицы. Как правило, заболевание манифестирует в первые 2 месяца после рождения (средний возраст 9 недель), и спонтанным разрешением в возрасте до 2 лет. Тем не менее, иногда отмечаются рецидивы заболевания в позднем детском или подростковом возрасте. Более того, у взрослых, перенесших в детстве болезнь Кеффи, отмечаются грыжи и повышенный риск переломов и деформаций костей. Пренатальная форма синдрома чаще всего летальна, сопровождается патологией легких, кортикальным гиперостозом и деформацией конечностей, многоводием, манифестирует до 35 недель гестации. Пренатальная форма наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Заболевание сопровождается повышением температуры тела, отеком суставов рядом с вовлеченной костью, болью, раздражительностью ребенка. Если поражается нижняя челюсть, ребенок может отказываться от еды. При выраженном болевом синдроме может развиваться псевдопаралич, при вовлечении отдельных нервов развивается истинный паралич конечности.

Болезнь Кеффи может быть обусловлена новой спорадической мутацией или наследуется аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью. Частота неизвестна.

Диагностика основана на клинических особенностях и рентгенологических данных (поднадкостничный кортикальный гиперостоз диафизов длинных трубчатых костей с сохранением эпифизов).

Причиной заболевания является аутосомно-доминантная мутация в гене COL1A1 (17q21.33),

хотя было описано несколько случаев синдрома, при которых мутации COL1A1 не было обнаружено. Мутация обусловлена повторяющейся заменой аргинина на цистеин (R836C) в альфа 1(I) цепи гена коллагена 1 типа. Патогенез заболевания еще окончательно не установлен, существует несколько гипотез относительно того, как мутация в гене коллагена приводит к каскаду воспалительных процессов и развитию ограниченного гиперостоза пораженной кости [1]. Считают, что в патогенезе заболевания играет роль и состояние клеточного иммунитета.

Цель исследования – изучение особенности течения заболевания у ребенка с болезнью Кеффи и врожденной гипоплазией тимуса.

Материалы и методы. Среди 500 больных детей, осмотренных генетиком в неонатальных и детских отделениях в связи с подозрением на манифестацию хромосомной или генной патологией, был выявлен 1 больной с болезнью Кеффи.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Девочка, 1 мес. была переведена в педиатрическое отделение детской больницы из родильного дома в возрасте 6 дней. Через несколько дней после рождения выявили деформацию голеней, предплечья (рис. 1), нарушение оксификации костей черепа.

Общее состояние ребенка страдало мало. На рентгенограммах нижних конечностей в прямой и боковой проекциях с захватом тазобедренных суставов определялась деформация обеих большеберцовых костей и правой лучевой кости за счет периостальных наслоений; кости деформированы по типу «саблевидных» (рис. 2). Бедренные кости и плечевая кость справа без патологических изменений. Заключение рентгенолога: Костно-деструктивные изменения костей голеней и предплечья при внутриутробном (врожденном) сифилисе? Диафизарная дисплазия костей?

На рентгенограммах черепа в 2-х проекциях теменные кости черепа представлены хрящевыми пластинами, без окостенения костей (рис. 3). Заключение рентгенолога: недостаточное окостенение костей черепа. Несовершенный остеогенез?

Рентгенограмма правого плечевого пояса в прямой проекции – без костной патологии.

При биохимическом исследовании выявлено: паратгормон, ионизированный кальций, железо, фосфор, магний, АЛТ, АСТ, билирубин, щелочная фосфатаза, кальций, калий, натрий, С-реактивный белок – показатели в пределах нормальных значений. 25-гидроксиколекальциферол (25-ОН вит D3) – 14,1 нг/мл (риск дефицита – меньше 10, риск недостаточного потребления – меньше 30). Остеокальцин – 61,8 нг/мл (норма 2,0 – 22). Уринолизис – норма.



Рис. 1. Отек мягких тканей и деформация предплечья и голени



Рис. 2. Деформация обеих большеберцовых костей за счет периостальных наслоений; кости деформированы по типу «саблевидных»



Рис. 3. Теменные кости черепа представлены хрящевыми пластинами, без окостенения костей

Клинический анализ крови: умеренное повышение количества лейкоцитов, повышение количества тромбоцитов, эозинофилов, снижение количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, повышение среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH). Клинический анализ мочи, копрограмма – в пределах нормальных значений. ИФА антитела IgG к токсоплазмозу, хламидиям, цитомегаловирусу – отрицательный результат, антитела IgG к вирусу простого герпеса 1,2 типа – материнские антитела. Иммуноглобулин Е общий – в пределах нормы. Врожденный сифилис был исключен.

УЗИ вилочковой железы: уменьшение объема – 5,8 см³ (норма 13,8).

Иммунологическое исследование. Повышение абсолютного числа лимфоцитов, Т-супрессоров/киллеров CD8, В-лимфоцитов CD20, природных киллеров CD16.56; снижение фагоцитарного индекса.

НСГ: субарахноидальные пространства, желудочки мозга не расширены, сосудистые сплетения умеренно расширены, однородные.

УЗИ сердца: дефект МЖП в мышечной части, функционирует овальное окно (4 мм), артериальный проток 2 мм.

После обследования ребенок выписан из стационара с диагнозом Множественные пороки развития. Аномалия развития костной системы неуточненная. Несовершенный остеогенез? Врожденный порок сердца (мышечный дефект межжелудочковой перегородки). Нарушение фосфорно-минерального обмена. Витамин D дефицитное состояние. Склерозирующий остеомиелит Гарре? Гипоплазия тимуса средней тяжести.

После выписки семья обратилась к генетику ХМСМГЦ для уточнения диагноза. При обследовании в 2,5 месяца было выявлено:

Общий кальций – 2, 67ммоль/л (норма 2,25–2,75), щелочная фосфатаза – 662Ед/л (норма до 462), остеокальцин – 61,5нг/мл (норма 2,0–22), паратгормон – 21,1пг/мл (норма 15–65), ионизированный кальций – 1,45 ммоль/л (норма 1,16–1,32), витамин Д общий- более 120нг/мл, 25-ОН – вит. D – более 164нг/мл (более 150 – интоксикация).

Таким образом, оставался повышенным остеокальцин; в динамике увеличился показатель щелочной фосфатазы; на фоне приема витамина D, уровень его в крови повысился до критических цифр. Увеличение числа Т-супрессоров CD8+ свидетельствует о недостаточности иммунитета, снижение гиперактивности иммунной системы. Сниженный фагоцитарный индекс говорит о неэффективности протекающих иммунных реакций. Это свидетельствует об иммунодефиците. Повышение природных киллеров указывает на активный воспалительный процесс. Регулирующая и контролирующая роль тимуса в иммуногенезе связана с состоянием его ретикулоэпителия и

лимфоцитов. Считают, что клетки гассаловых телец вырабатывают гуморальный фактор, ответственный за иммунную компетенцию лимфоидной ткани.

Остеокальцин – витамин К-зависимый неколагеновый белок костной ткани, синтезируется зрелыми остеокластами и является чувствительным индикатором метаболизма костной ткани. Повышается при болезнях, которые характеризуются увеличением костного обмена.

Учитывая время манифестации симптомов необходимо исключить следующие заболевания:

1. Гипофосфатазия.
2. Первичный гиперпаратиреоз.
3. Материнский фактор:
 - дефицит витамина D во время беременности у матери
 - не диагностированный, латентный гиперпаратиреоз у матери
 - заболевание почек у матери.
4. Множественные корковые гиперостозы раннего (младенческого возраста).
5. Врожденная мраморная болезнь (в единичных случаях может манифестировать у плода).
6. Гипервитаминоз А и D.
7. Множественные диафизарные гиперостозы.
8. Мелореостоз (болезнь Лери, ризомономелореостоз).
9. Несовершенный остеогенез.

Гипофосфатазия – это наследственное заболевание обмена щелочной фосфатазы. В результате мутации в гене, кодирующем неспецифический тканевой изофермент, щелочная фосфатаза образуется в недостаточном количестве. Снижение активности щелочной фосфатазы в сыворотке приводит к гипоминерализации больших участков костей скелета и нарушению функций других систем. Манифестирует заболевание в любом возрасте, в том числе и пренатально. Тяжесть проявления заболевания различная, но наиболее неблагоприятные варианты встречаются при возникновении заболевания у плода или в раннем детском возрасте (смертность от различных осложнений может составлять 50%).

Несмотря на наличие нарушения оссификации костей черепа у нашего пациента, наличие повышенного уровня щелочной фосфатазы в крови делает этот диагноз маловероятным.

Врожденный гиперпаратиреоз. Заболевание обусловлено инактивирующей мутацией гена CASR кальций – чувствительного рецептора. Отмечается выраженная гиперкальциемия, гипофосфатемия, гиперкальциурия, гиперфосфатурия, аминоацидурия, повышение паратгормона. Рентгенологически выявляют деминерализацию, субпериостальную резорбцию костей и патологические переломы. Как видим, у пациента уровень ПТГ в динамике в пределах

нормальных значений, а рентгенологическая картина не соответствует таковой при врожденном гиперпаратиреозе.

Несовершенный остеогенез – это группа заболеваний, в основе которых лежит генетически обусловленное нарушение формирования костной ткани. В результате мутации гена коллагена I типа нарушается выработка или структура коллагена I типа, который является основным белком костной ткани. Переломы трубчатых костей возникают как внутриутробно, так и сразу после рождения при минимальных воздействиях или даже спонтанно. На рентгене выявляют множественные переломы конечностей, тонкие диафизы, утолщенные эпиметафизы. Длинные кости истончены, дугообразно искривлены, с множественными переломами и костными мозолями. Череп увеличен, швы расширены, кости свода истончены, межпозвоночные диски высокие, двояковыпуклые. На рентгенограммах нашей пациентки нет характерных для несовершенного остеогенеза изменений.

Остеомиелит Гарре или хронический склерозирующий остеомиелит – доброкачественный воспалительный процесс в костной ткани. Вялотекущий воспалительный процесс возникает на фоне сниженной реактивности организма и низкой вирулентности заболевания. Мы не встретили в литературе сведений о пренатальной манифестации заболевания, или возникновение его симптомов в первые дни жизни. Болеют преимущественно мужчины в возрасте 20–30 лет, процесс протекает в течение 6–8 лет, поражаются преимущественно длинные трубчатые кости, чаще большеберцовые. На рентгенограммах можно видеть поражение метафизарного или диафизарного отдела одной кости. Кость деформирована, веретенообразно утолщена с четкими ровными наружными контурами. Кортикальный слой резко утолщен, склерозирован, состоит из плотной гомогенной ткани, костномозговой канал заполнен склеротическими массами или концентрически сужен.

В единичных случаях внутриутробно может начинаться врожденная мраморная болезнь, но на рентгенограммах видна другая картина – «кость в кости».

Таким образом, учитывая данные рентгенологического исследования пробанда (деформация большеберцовых костей и правой лучевой за счет периостальных наслоений, кости деформированы по типу «саблевидных»; диафизарная дисплазия костей) можно думать о множественном корковом гиперостозе младенческого возраста – болезни Кеффи.

Несмотря на отсутствие температурной реакции, нормальные показатели С-реактивного белка у нашего пациента, данные иммунограммы свидетельствуют об активном воспалительном процессе и о неэффективности протекающих иммунных

реакций. Повышение остеокальцина показывает нарушение метаболизма костной ткани у ребенка. Периостальное образование новой костной ткани привело к кортикальному утолщению и отеку вышележащих мягких тканей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Причиной развития несовершенного остеогенеза и болезни Кеффи является мутация в гене коллагена I типа. Почему же возникают разные фенотипы? Функциональная связь между мутацией R836C в гене коллагена и патогенетическим механизмом вследствие этой мутации до сих пор остается неясной [1, 2]. Понятно, что различные мутации в одном гене могут привести к различным клиническим проявлениям, тем более, если молекулы состоят из нескольких доменов с различными функциональными свойствами. Структурные изменения, обусловленные мутацией R836C могут вызвать коллаген – зависимые метаболические нарушения межклеточного матрикса (ММ). ММ состоит из коллагеновых и эластиновых волокон, аморфного вещества в виде гликозаминогликанов (ГАГ) и протеогликанов, неколлагеновых структурных белков. Также может присутствовать минеральные компоненты: гидроксипатит, фосфаты кальция, магния. Коллагены – наиболее распространенный компонент экстрацеллюлярного матрикса в скелете, 90% костного матрикса содержат коллагеновые волокна I типа, они служат первичным субстратом для минерализации костей. Коллаген – фибриллярный белок, под коллагеном понимают два вещества: тропоколлаген и проколлаген. Молекула тропоколлагена состоит из 3 α-цепей. Известно около 30 видов α-цепей, отличающихся между собой аминокислотным составом. Большинство α-цепей содержит около 1000 аминокислот. Пространственная структура α-цепи представлена левозакрученной спиралью, в витке которой находится глицин, пролин, 4-оксипролин или 5-оксилизин. Три α-цепи скручиваются друг с другом в правозакрученную суперспираль тропоколлагена. Изучение различных фенотипов при коллагенопатиях дало новое понимание патофизиологии болезней соединительной ткани. Данные последних лет позволяют пересмотреть понятие о том, что в формировании спектра различных клинических фенотипов при коллагенопатиях лежат исключительно структурные дефекты коллагена. Постулируется теория метаболического нарушения межклеточного матрикса и последующее воздействие этих нарушений на функцию клеток-резидентов в качестве сопутствующих причин прогрессирования заболевания.

Исходя из выше изложенного, можно объяснить нарушение формирования костей черепа у нашего пробанда. А гипоплазия тимуса и связанные с этим иммунологические нарушения привели

к каскаду воспалительных процессов и развитию ограниченного гиперостоза пораженных костей.

Таким образом, анализируя фенотип нашего пациента, данные дополнительных инструментальных и лабораторных методов исследования, можно поставить клинический диагноз: синдром Кеффи. Следует предложить семье проведение молекулярно-генетического исследования и поиск мутации R836C в гене COL1A1. Для выработки тактики дальнейшего наблюдения ребенка и проведения симптоматической терапии, кроме исследования минерального обмена, необходимо исследование уровня аминокислот в крови, гидроксипролина, гликозаминогликанов в моче и крови. Обязательная коррекция иммунного статуса.

Особенностью нашего случая является ранняя манифестация заболевания, отсутствие гипертермии, резкой болезненности, беспокойства ребенка, нарушение минерализации теменных костей, гипоплазия тимуса и вытекающие из этого нарушение иммунитета.

ЛИТЕРАТУРА

1. The portal for rare diseases and orphan drugs Caffey disease Expert reviewer(s): Pr Harald JÜPPNER – Last update: April 2015
2. Caffey disease: new perspectives on old questions. Hankiran Nistala, Outi Makitie, Harald Juppner. Editor by: Mark Johnson. Bone 20114 March Volume 60. Pages 246–251.
3. GeneReviews® [Internet]. Caffey Disease Synonym: Infantile Cortical Hyperostosis/ Andrea Guerini, Lucie Dupuis, Roberto Mendoza-Londono.
4. Врожденные системные заболевания скелета. Учебная медицинская литература. Онлайн – библиотека для учащихся ВУЗов и для медицинских работников 19. 08.2012
5. Кеннет Л.Джонс Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту Атлас – справочник. Практика Москва 2011 стр. 586–587, 466–467, 476–479.
6. Infantile Cortical Hyperostosis: Report of a Case with Observations on Clinical Manifestations, Radiology, and Pathology with a Late Follow-Up of Eight Years. Pinheiro PC, Aymore IL, Amoedo AR, Hemaïs PM. Case Rep Pediatr. 2016; 2016:2073854. doi: 10.1155/2016/2073854. Epub 2016 Dec 6.
7. Infantile cortical hyperostosis: Case report. Rodríguez M, Martínez LE, Cortés J, de Uña A, Vega V, Acosta M. Rev Chil Pediatr. 2016 Sep – Oct; 87(5): 401-405. doi: 10.1016/j. rchipe. 2015.12.005. Epub 2016 Mar 26. Spanish. PMID: 27020539
8. Mishra P, Panda SS, Tripathy M, Panda M, Das RR. Infantile cortical hyperostosis: two cases with varied presentations. J Clin Diagn Res. 2014 Oct; 8(10):PJ01-2. doi: 10.7860/JCDR/2014/9077. 4945. Epub 2014 Oct 20. PMID: 25478424

О.П. Здибська

ХВОРОБА КЕФФІ – СІЛЬВЕРМАНА – РІДКІСНА АБО НЕВПІЗНАННА?

Резюме. В роботі представлений опис випадку рідкісної патології – дитячого кортикального гиперостоза у поєднанні з вродженою гіпоплазією тимусу. Показан алгоритм проведення диференційної діагностики, інтерпретація отриманих лабораторних даних для вироблення тактики лікування і реабілітації хворого. Хвороба Кеффі (дитячий кортикальний гиперостоз, хвороба Кеффі-Сільвермана) – рідкісна патологія. До теперішнього часу в літературі описано близько 100 хворих з цим синдромом. Хоча, можливо, деякі випадки можуть бути не розпізнані або не описані.

Ключові слова: хвороба Кеффі – Сільвермана; скелетні дисплазії; дитячий кортикальний гиперостоз; мутація в гені COL1A1 (17q21.33) R836C; гипоплазия тимуса.

О.Р. Zdibskaya

CAFFEY – SILVERMAN'S DISEASE – RARE OR UNRECOGNIZED?

Summary. The article is devoted to the description of the case of a rare pathology – infantile cortical hyperostosis. The article presents an algorithm for differential diagnosis, interpretation of the obtained laboratory data for the development of tactics of management and rehabilitation of the patient. Caffey disease (infantile cortical hyperostosis, Caffey – Silverman's disease) is a rare pathology. To date, about 100 patients with this syndrome have been described in the literature. Although, perhaps, some cases are not recognized or described.

Keywords: Caffey – Silverman's disease; skeletal dysplasia; infantile cortical hyperostosis; mutation in the COL1A1 (17q21.33) R836C gene.

Надійшло до редакції 29.03.2018 р.
Підписано до друку 02.04.2018 р.