

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.71-056.7

РЕДКИЙ, НО НЕ ЗАБЫТЫЙ СИНДРОМ: ОСТЕОДИСТРОФИИ ОЛБРАЙТА ТИП 1 А

А.С. Лискина, Е.К. Кудряшова, И.Л. Никитина

ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Никитина Ирина Леоровна
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» (ФГБУ СЗФМИЦ), ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
Тел.: +79312242238
E-mail: nikitina0901@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
07.04.15 и принята к печати 30.04.15.*

Резюме

В статье представлен клинический случай пациентки с наследственной остеодистрофией Олбрайта тип 1 А, характеризующийся периферической резистентностью к различным группам гормонов.

Описаны клинические проявления, особенности течения заболевания у данного пациента, сложности дифференциально-диагностического поиска, а также алгоритм дифференциальной диагностики выявленной эндокринной патологии.

Для цитирования: Лискина А. С., Кудряшова Е. К., Никитина И. Л. Редкий, но не забытый синдром: Остеодистрофии Олбрайта тип 1 А. Трансляционная медицина 2015;2–3(31–32):98–102.

RARE BUT NOT FORGOTTEN SYNDROME: OSTEODYSTROPHIES ALBRIGHT TYPE 1 A

Liskina A. S., Kudrjashova E. K., Nikitina I. L.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre,
Saint-Petersburg

Corresponding author:

Nikitina Irina Leonova,
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre, Saint-Petersburg,
2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia,
197341.

Тел.: +79312242238

E-mail: nikitina0901@gmail.com

Received 07 April 2015;

Accepted 30 April 2015

Abstract

The clinical case of a patient with hereditary osteodystrophy Albright type 1 A, characterized by peripheral resistance to different groups of hormones, is presented in this article. Some clinical implications, features of a course of a disease in this patient as well as the complexity of differential diagnostic search and the algorithm of differential diagnosis of endocrine pathology are described.

For citation Liskina A. S., Kudrjashova E. K., Nikitina I. L. Rare but not forgotten syndrome: Osteodystrophies Albright type 1 A. Translacionnaja medicina = Translational Medicine. 2015;2–3(31–32):98–102.

Разнообразие наследственных форм патологии, полиморфизм и неспецифичность большинства клинических симптомов, схожесть клинической картины при различных нозологических вариантах, особенно когда речь идет о редких наследственных синдромах, способны затруднить их своевременную диагностику и, соответственно, выбор терапевтической тактики. Однако необходимо подчеркнуть, что являясь редкими в популяции, заболевания данной группы, тем не менее, представляют проблему не меньшую, а иногда и более значительную для того конкретного индивидуума, у которого они диагностируются. С этих позиций корректное и своевременное выявление редкого врожденного синдрома, планирование лечебной тактики и генетическое консультирование кровных родственников имеет большое медицинское и социальное значение, так как позволяет предотвратить необратимые изменения в пораженных органах, сохранив тем самым трудоспособность, социальную адаптацию и качество жизни самого пациента, а также прогнозировать риск повторения патологии среди других членов его семьи. К числу подобных редких

врожденных заболеваний, без сомнения, можно отнести наследственную остеодистрофию Олбрайта. В 1942 году F. Albright описал этот синдром, назвав его псевдогипопаратиреозом. Патология характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом, в основе которого лежит генетическая гетерогенность.

Впоследствии псевдогипопаратиреоз разделили на несколько типов: 1 А, 1 В, 1 С и 2. Знание их клинико-биохимических особенностей и данных генетических исследований позволяет провести дифференциальную диагностику в рамках самой нозологической формы [1, 2].

Ген псевдогипопаратиреоза тип 1 А локализован на длинном плече хромосомы 20q13.2. Развитие заболевания связано с дефицитом гуаниннуклеотидсвязывающего белка (Gs-белок) [3, 4]. Заболевание диагностируется чаще в возрасте 5–10 лет. У больных наблюдаются диспропорциональность физического развития, низкий рост (окончательный рост 137–142 см), реже нормальный, умеренное ожирение, уменьшенный размах рук, короткая шея, брахидактилия, круглое «лунообраз-

ное» лицо [5]. Патогномичным признаком считается резкое укорочение I, III и V пястных и плюсневых костей (особенно III и IV), вследствие чего II пальцы на кистях и стопах оказываются длиннее остальных, а при сжатии кисти в кулак отсутствуют выпуклости в области IV и V пястно-фаланговых суставов — так называемый брахиметафалангизм. Иногда наблюдается позднее прорезывание зубов, гиподонтия, гипоплазия эмали. Отмечаются кальцификация мягких тканей, подкожные кальцификаты, которые могут выявляться уже при рождении [6]. Нередко наблюдается одновременное вовлечение других эндокринных желез, в связи с низкой рецепторной восприимчивостью к другим гормонам: тиреотропному, лютеинизирующему фолликулостимулирующему, соматолиберину, и кальцитонину. Со стороны нервной системы часто наблюдаются подкорковые нарушения: хореоформные гиперкинезы, атетоз, лицевой гемиспазм, паркинсонизм и др. Иногда мозжечковые явления: атаксия, нарушение координации. Но наиболее характерны тетанические судороги, в основе которых лежит тяжелая гипокальцемия. Умственная отсталость, чаще умеренной степени выраженности, выявляется примерно у 20% больных. Психические процессы замедлены, отмечается моторная неловкость. Могут отмечаться невротические реакции: страхи, тревога, беспокойство, плохой сон. При биохимическом исследовании выявляются гипокальциемия, гиперфосфатемия, увеличение уровня паратиреоидного гормона в крови, гипофосфатурия, снижение уровня Gs-белка. При рентгенологическом исследовании костной системы обнаруживаются укорочение метакарпальных и метатарзальных костей, генерализованная деминерализация, утолщение костей свода черепа.

Тип 1 В обусловлен дефицитом тканевых рецепторов к паратиреоидному гормону в органах-мишенях и ограниченной резистентностью к паратиреоидному гормону. Клиническая картина сходна с клиникой типа 1 А, но отсутствует поражение других эндокринных желез, реже встречается остеодистрофия. У больных отсутствует реакция на экзогенное введение паратиреоидного гормона в виде увеличения экскреции циклического аденозинмонофосфата с мочой. Уровень Gs-белка в крови нормален.

Тип 1 С некоторые авторы отождествляют с псевдопсевдогипопаратиреозом (выделен F. Albright в 1952 г.). Этот тип заболевания характеризуется свойственной псевдогипопаратиреозу клинической картиной остеодистрофии, однако уровень кальция, фосфора в крови и моче остается в нормальном референсном диапазоне. Содержание паратиреоидного гормона и Gs-белка также оста-

ется в пределах нормальных значений. В работах последних лет у ряда больных определялась делеция *de novo* в хромосоме 2q37 [7].

Тип 2 клинически сходен с другими типами. При этом сохраняется нормальная реакция почек на экзогенное введение паратиреоидного гормона в виде увеличения экскреции циклического аденозинмонофосфата с мочой. Высказывается мнение, что тип 2 может быть связан с дефицитом витамина D.

В настоящей публикации мы представляем случай собственного наблюдения пациентки с наследственной остеодистрофией Олбрайта тип 1 А.

Пациентка К., впервые обратилась в клинику Федерального центра в возрасте 13 лет с жалобами на низкий рост, нарушение менструального цикла. (Рис. 1).

Рисунок 1.



При изучении анамнеза стало известно, что родители русские по национальности, брак не кровнородственный. Родословная не отягощена. Девочка от первых родов. Беременность протекала на фоне токсикоза, с угрозами прерывания на разных сроках. Роды срочные, оценка по шкале Апгар 7/8 балл. Длина тела при рождении: 48 см, масса тела при рождении 2700 гр.

С 8 летнего возраста родители заметили уплотнения в мягких тканях стоп, пациентка длительно обследовалась и наблюдалась специалистами по ортопедии с диагнозом: экзостозная болезнь. В возрасте девяти лет оперативно было удалено несколько плотных очагов в мягких тканях левой стопы. В дальнейшем, при проведении визуализиру-

ющих методов обследования (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), вновь определялись множественные мелкие оссификаты в мягких тканях обеих стоп, не связанные с костью. При этом подобные очаги вновь появлялись как на прежних местах, так и на новых. Пациентка была направлена на генетическое обследование для уточнения генеза экстраоссальной кальцификации. При проведении молекулярно-генетической диагностики, мутаций, подтверждающих наличие синдрома множественных экзостозов, выявлено не было. Кариотип-нормальный женский 46 XX. В возрасте 9 лет пациентка впервые обратилась за консультацией детского эндокринолога с жалобами на низкий рост, низкие темпы роста. На момент осмотра рост 123 см, SDS роста $-1,5$. Костный возраст соответствовал паспортному. По данным лабораторного обследования обращало внимание повышение уровня паратиреоидного гормона, уровень общего кальция был снижен, в анамнезе несколько эпизодов снижения уровня ионизированного кальция. Тироидный профиль соответствовал лабораторной картине субклинического гипотиреоза: ТТГ 9,43 мкМЕ/мл (норма 0,4–5 мкМЕ/мл), Т4 общий соответствовал норме — 67 нмоль/л (норма 58–140 нмоль/л). Было рекомендовано дообследование, в том числе фосфорно-кальциевого обмена, однако следующее обращение пациентки имело место спустя 5 лет, когда в возрасте 13 лет прогрессировала задержка роста, а также присоединились нарушения менструального цикла.

При поступлении в клинику Федерального центра были отмечены следующие клинико-биохимические симптомы: имела место задержка роста: рост 143 см, вес 40 кг. SDS роста $-2,2$. Обращали внимание особенности фенотипа: округлое лунообразное лицо с уплощенным фильтром, короткая шея, низкий рост волос, брахидактилия 4–5 пальцев обеих кистей, кожная синдактилия двусторонняя 4–5 пальцев. При сжимании кулаков формирование ямочек над 4,5 пальцами-брахиметафалангизм (Рис. 2). Уменьшенный размах рук. Брахидактилия 4–5 пальцев обеих стоп, 4 палец перекрывает 5 на правой стопе (Рис. 3). Описанный фенотип отсутствовал у других членов семьи. По внутренним органам — без особенностей. Половое развитие соответствовало возрасту—стадия IV по шкале Tanner. Старт менструального цикла с 11 лет, имело место нарушение менструального цикла по типу вторичной аменореи. При лабораторном исследовании выявлено снижение содержания ионизированного кальция в крови (0,82; 1,11–1,29 ммоль/л), высокий уровень неорганического фосфора (1,74;

0,74–1,52 ммоль/л.). Показатели активности щелочной фосфатазы крови в пределах нормы. Уровень паратиреоидного гормона в крови был значительно повышен (289,30; норма 15–65 пг/мл). При анализе тиреоидного профиля выявлен повышенный уровень тиреотропного гормона (10,813; 0,35–4,940 мМЕ/л), при сниженном уровне свободного Т4 (8,7; 9–19 пмоль/л), уровень АТ к ТПО в недиагностическом титре. Определялось повышение лютеинизирующего гормона (14,6 мМЕ/мл, повышение фолликулостимулирующего гормона (10,1 мМЕ/мл). Уровни пролактина, связанного тестостерона, 17 (ОН)прогестерона не повышены.

При стандартном кариотипировании определялся нормальный женский кариотип 46, XX.

При молекулярно-цитогенетическом исследовании был исключен вариант тканевого мозаицизма. УЗИ щитовидной железы, УЗИ органов брюшной полости, УЗИ органов малого таза не показало отклонений от нормы.

Рентгенологическое обследование выявило укорочение диафизов четвертых и первых пястных костей с обеих сторон симметрично, костный возраст соответствовал шестнадцати годам, что на три года опережало паспортный.

Таким образом, по результатам проведенного обследования у пациентки были выявлены следующие эндокринные нарушения: первичный гипотиреоз, псевдогипопаратиреоз (гипокальциемия, гиперфосфатемия, повышение паратиреоидного гормона крови), первичная недостаточность функции яичников, нарушение менструального цикла по типу вторичной аменореи.

Таким образом, у пациентки, имеющей особенности фенотипа, сочетающиеся с эндокринной

Рисунок 2.



Рисунок 3.



патологией и экстраоссальной кальцификацией, был диагностирован синдром Олбрайта тип 1 А. Основным проявлением заболевания является периферическая резистентность к различным группам гормонов. Была назначена комплексная заместительная гормональная терапия гидроксипроизводными витамина D (альфакальцидолом), комбинированным эстроген-гестагенным препаратом, левотироксином.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложности дифференциально-диагностического поиска, необходимость анализа совокупности отдельных признаков и симптомов с последующим синтезом в общий фенотип того или иного патологического состояния для своевременной диагностики отдельных форм наследственных заболеваний. Пациентка, представленная в данном описании, в течение длительного времени имела системные проявления генетического синдрома, но при этом получала лишь симптоматическую терапию — оперативное удаление экстраоссальных кальцификатов, наблюдаясь монопрофильной группой специалистов (детскими ортопедами-травматологами). При этом нарастали имевшиеся ранее и присоединялись новые нарушения (псевдогипопаратиреоз, гипотиреоз, гипогонадизм, задержка роста). Своевременная диагностика, базирующаяся на анализе совокупности клинических, биохимических, гормональных характеристик, была способна объединить их в единый симптомокомплекс, составляющий основу редкого генетического заболевания — наследственной остеодистрофии Олбрайта тип 1 А, и назначить терапию, направленную на превенцию большинства вышеназванных симптомов. Важным

также представляется возможность прогнозирования повторения подобной патологии среди других членов семьи и потомства.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Дедов И. И., Петеркова В. А., Ширяева Т. Ю. и др. Справочник детского эндокринолога. М.: Литтерра, 2011. 528 с.
2. М. Ю. Гаин, Ю.Е Демидчик, С. В. Шахрай. Хирургические болезни: симптомы и синдромы. 2008, в 2-х томах, Т. 2. 593 с.
3. Phelan M. C., Rogers R. C., Clarkson K. B. et al. Albright hereditary osteodystrophy and del (2) (q37.3) in four unrelated individuals. *Am J Med Genet.* 1995; 58(1): 1–7.
4. Spiegel A. M. The molecular basis of disorders caused by defects in G proteins. *Horm Res.* 1997; 47(3): 89–96.
5. Albright F et al. Pseudohypoparathyroidism-an example of “Seabright-Bantam syndrom”: Report of three cases. *Endocrinology.* 1942; 30:922.
6. Spranger JW. Skeletal dysplasia and the eye: Albright's hereditary osteodystrophy. *Birth Defects.* 1969; 5:122
7. Wilson L. C., Leverton K., Oude L. M. E. et al. Brachydactyly and mental retardation: an Albright hereditary osteodystrophy-like syndrome located to 2q37. *Am J Med Genet.* 1995; 56(2): 400–407.

Информация об авторах:

Никитина Ирина Леоновна, д. м. н., заведующая НИЛ детской эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «СЗ ФМИЦ» МЗ РФ.
Лискина Анастасия Сергеевна, научный сотрудник НИЛ детской эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «СЗ ФМИЦ» МЗ РФ.
Кудряшова Елена Константиновна, врач-генетик, аспирант ФГБУ «СЗ ФМИЦ» МЗ РФ.

Author information:

Nikitina Irina Leonova, M. D., head of Laboratory of pediatric endocrinology, Institute of endocrinology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre
Liskina Anastasia S., scientific researcher of the laboratory of pediatric endocrinology, Institute of endocrinology, Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint-Petersburg
Kudryashova Elena, a physician-geneticist, graduate student, Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint-Petersburg