

УДК 616.8-056.76

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.14 EDN: LRTPIH

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СЕМЕЙНОГО СЛУЧАЯ СИНДРОМА NAIL-PATELLA© Колчева Ю.А.¹, Лебедева Н.В.², Аринкина А.О.¹, Евсюкова Т.А.², Адрианов А.В.¹¹Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации

им. Г.А. Альбрехта, Россия, 195067, Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50

²Санкт-Петербургская государственная детская клиническая больница №22, неврологическое отделение, Россия, 196657, Санкт-Петербург, Колпино, Заводской пр., 1*Резюме*

Цель. Целью настоящей работы являлся анализ особенностей течения синдрома nail-patella у ребенка 4-х лет, принципов диагностики, оценки генеалогического анамнеза.

Методика. Представлен клинический случай болезни Фонга у девочки 4-х лет. Проанализированы имеющиеся клинические симптомы, результаты дополнительных обследований, данные анамнеза жизни, болезни. Прослежено течение наследственного синдрома в течение нескольких поколений. Проанализированы иностранные и отечественные источники литературы. Приведены меры профилактики возникновения тяжелых осложнений, сопутствующих данному синдрому.

Результаты. Нами представлен клинический случай семейного синдрома nail-patella. Генетическая основа этого синдрома приводит к значительной варибельности клинических проявлений, в связи с чем синдром может оставаться нераспознанным на протяжении многих поколений. Системные проявления заболевания могут маскироваться под другие заболевания и, как следствие, приводить к неправильной терапии. Нами разработан алгоритм диагностического поиска при выявлении данного синдрома у детей.

Заключение. Представленный нами клинический случай имеет большое значение для специалистов различного профиля, так как описано редкое сочетание ортопедической патологии с системными проявлениями, развитием миопатического синдрома. Для наибольшей результативности проводимых реабилитационных мероприятий важно использовать мультидисциплинарный подход. Обязательно должно рекомендоваться генетическое консультирование всем пациентам с подозрением на данный синдром, важен скрининг серьезных осложнений.

Ключевые слова: синдром nail-patella, болезнь Фонга, остеоониходисплазия, миопатия

CLINICAL OBSERVATION OF A FAMILIAL CASE OF NAIL-PATELLA SYNDROME

Kolcheva Yu.A.¹, Lebedeva N.V.², Arinkina A.O.¹, Evsyukova T.A.², Adrianov A.V.¹¹Federal Scientific and Educational Center for Medical and Social Expertise and Rehabilitation

named after G.A. Albrecht, 50, Bestuzhevskaya St., 195067, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg State Children's Clinical Hospital N22, neurological department, 1, Zavodskoy Ave., 196657, St. Petersburg, Kolpino, Russia*Abstract*

Objective. The purpose of this work was to analyze the features of the course of nail-patella syndrome in a 4-year-old child, the principles of diagnosis, and the assessment of genealogical history.

Methods. We present a clinical case of Phong's disease in a 4-year-old girl. The existing clinical symptoms, results of additional examinations, life history data, and illnesses were analyzed. The course of the hereditary syndrome was traced over several generations. Foreign and domestic literature sources are analyzed. Measures are given to prevent the occurrence of severe complications accompanying this syndrome.

Results. We present a clinical case of familial nail-patella syndrome. The genetic basis of this syndrome leads to significant variability in clinical manifestations, and therefore the syndrome may remain unrecognized for many generations. Systemic manifestations of the disease can masquerade as other

diseases and, as a result, lead to improper therapy. We have developed a diagnostic search algorithm for identifying this syndrome in children.

Conclusions. The clinical case we presented is of great importance for specialists in various fields, since it describes a rare combination of orthopedic pathology with systemic manifestations and the development of myopathic syndrome. For the greatest effectiveness of ongoing rehabilitation measures, it is important to use a multidisciplinary approach. Genetic counseling should be recommended for all patients suspected of having this syndrome, and screening for serious complications is important.

Keywords: nail-patella syndrome, Phong's disease, osteoonychodysplasia, myopathy

Введение

Синдром nail-patella (ногтей–надколенника) или остеоониходисплазия (болезнь Фонга) – редкое аутосомно-доминантное заболевание мезенхимальных тканей, связанное с мутацией гена LMX1B, характеризующееся аномалиями костей, суставов, ногтей и почек. Заболевание встречается с частотой 1:50000 [1, 3]. Генетическая основа этого синдрома приводит к значительной вариабельности клинических проявлений, в связи с чем синдром может оставаться нераспознанным на протяжении многих поколений. Системные проявления заболевания могут маскироваться под другие заболевания и, как следствие, приводить к неправильной терапии. В литературе имеются лишь единичные сведения о данном заболевании, особенностях его течения и диагностики [2]. Проявления данного синдрома весьма неоднородны и индивидуальны [4, 5]. Как правило, присутствует двусторонняя гипоплазия или отсутствие надколенников, подвывих головки лучевой кости в локтевых суставах, двусторонние добавочные подвздошные ости, отмечается недоразвитие или отсутствие ногтей пластин. Синдром может сочетаться с почечной дисфункцией. Отмечается протеинурия, гематурия за счет отложения в клубочках IgM. Данные проявления сопровождаются артериальной гипертензией. У 30% заболевание приводит к возникновению терминальной почечной недостаточности. Также в иностранной литературе имеются указания на сочетание данного заболевания с глазной (открытоугольная глаукома), неврологической патологией, нарушением функций желудочно-кишечного тракта [6, 7].

Наличие сопутствующих проявлений со стороны мочевыделительной, мышечно-костной, гастроинтестинальной системы, глаз требует особого внимания со стороны специалистов различного профиля с целью профилактики и своевременной коррекции тяжелых осложнений. Таким образом, клиническое наблюдение за особенностями течения синдрома nail-patella у ребенка является весьма актуальным.

Целью настоящей работы являлся анализ особенностей течения синдрома nail-patella у ребенка 4-х лет, принципов диагностики, оценки генеалогического анамнеза.

Результаты

Приводим клиническое наблюдение синдрома ногтя-надколенника (семейный случай) аутосомно-доминантный тип наследования, молекулярно-генетически подтвержденный (патогенный вариант с.767C>A (p.Thr256Lys) в гетерозиготном состоянии в гене LMX1B 5 экзон у девочки 4 лет.

Ребенок находился на обследовании и лечении в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Детская городская больница №22». В условиях стационара проводилось комплексное клиничко-лабораторное исследование, оценка соматического, неврологического статусов, электронейромиографии, миографии, рентгенографии локтевых и коленных суставов. Проводилась подробная оценка генеалогического анамнеза с выявлением особенностей течения синдрома в каждом конкретном случае.

Девочка поступила на обследование и лечение с жалобами на невозможность подниматься по лестнице и спускаться, встает только из положения сидя на полу, используя приемы Говерса, мышечную слабость ног и рук, моторную неловкость, затруднения при рисовании, ограничение разгибания в локтях с 2х сторон с рождения больше слева, не правильная форма постановка стоп, более выражено справа, ходьбу с быстрым утомлением на широко расставленные ноги, запоры, неправильную форму черепа.

Наследственность отягощена по линии матери (старший брат, двоюродный брат, бабушка имеют подтвержденную мутацию с.767C>A (p.Thr256Lys) в гетерозиготном состоянии в гене LMX1B. У

всех носителей мутации отмечаются аплазия надколенника, гипоплазия головок локтевой и плечевой костей со снижением мышечной силы в конечностях различной степени выраженности (табл. 1, рис. 1, рис. 2).



Рис. 1. Ониходисплазия, гипоплазия головок локтевых костей у брата девочки с.767C>A (p.Thr256Lys) в гетерозиготном состоянии в гене LMX1B



Рис. 2. А – Ониходисплазия, Б, В – гипоплазия головок локтевых костей у двоюродного брата девочки по материнской линии, гипоплазия головок локтевых костей у деда девочки по материнской линии с.767C>A (p.Thr256Lys) в гетерозиготном состоянии в гене LMX1B

Известно, что девочка родилась от 6 беременности, 3 родов. Роды путем кесарева сечения на 42 неделе беременности, с массой тела 2440 гр., ростом 48 см. Перинатальный период без особенностей. Моторное развитие происходило с задержкой. Голову стала держать с 3,5 месяца, самостоятельно садиться с 11 месяцев, ходьба с 1 года 3,5 месяцев, не прыгает, ходьба по лестнице с поддержкой с 2,5 лет. Девочка с раннего возраста наблюдалась у невролога по месту жительства с диагнозом последствия перинатального поражения головного мозга в связи с задержкой моторного развития, мышечной гипотонией, слабостью. Неоднократно проходила обследование и лечение в условиях стационара с подозрением на множественные пороки развития. Наблюдалось периодические транзиторные подъемы уровня КФК. При выполнении электромиографии диагностировались признаки миопатии. В 2021 году путем прямого секвенирования по Сенгеру был выявлен патогенный вариант с.767C>A (p.Thr256Lys) в гетерозиготном состоянии в гене LMX1B, был выставлен диагноз синдром nail-patella с миопатическим компонентом. При этом

изменений со стороны мочевыделительной системы выявлено не было, общий анализ мочи на протяжении всего периода наблюдений- без патологии.

Таблица 1. Вариабельность клинических данных при семейной форме болезни Фонга

Клинические признаки	Девочка, 4 лет	Родной брат, 13 лет	Мать, 41 год	Дедушка, 69 лет	Двоюродный брат, 22 года
Ониходисплазия	1 пальцы обеих рук	1 и 2 пальцы обеих рук	1 пальцы обеих рук	-	+
Аплазия надколенника	+	+	+	+	+
Сгибательная контрактура локтевого сустава	С рождения	С 14 лет	С 14 лет	С рождения	С 14 лет
Гипоплазия головок локтевой и лучевой костей	+	+	+	+	+
Нефропатия	-	-	-	-	-
Мышечная сила	Снижена до 3-х баллов в разгибателях конечностей, до 4-х баллов в сгибателях	Снижена до 4-х баллов в разгибателях конечностей	Незначительная общая слабость мышц	Незначительная общая слабость мышц	Незначительная общая слабость мышц
Открытоугольная глаукома	-	-	-	-	-
Склонность к запорам	+	+	+	+	+

В соматическом статусе обращало на себя внимание: неправильная форма черепа. Нарушение дерматоглифики ладоней. Умеренная гепатомегалия. Тазовые функции контролировала, отмечалась задержка стула до 4-х дней.

В неврологическом статусе: походка с патологической установкой стоп – на носочках и разворотом правой стопы (ротация наружу в тазобедренном суставе). Контрактуры локтевых суставов. Из положения сидя на полу встает, используя приемы Говерса. Сила мышц в ногах снижена до 3 баллов, хуже дистально, больше в разгибателях более выражено справа. Ограничено разгибание в локтевых суставах (контрактуры). Ходьба на пятках невозможна. Может ходить, опираясь на полную стопу правильно, но быстро устает. Прыжки на 2-х ногах затруднены, на 1 ноге невозможны. Мелкая моторика рук неловкая, слабость разгибателей (до 3 баллов). Ониходистрофия 1 пальцев. Мышечный тонус значительно снижен акцент дистально больше ноги S=D, Глубокие рефлексy S=D вызываются резко снижены, истощаемы (рис. 3, 4).

На УЗИ коленных суставов – эхоструктура надколенников не определяется, при рентгенографии коленных суставов ядра окостенения надколенника не визуализируются; плечевых и локтевых суставов- гипоплазия головок локтевой и плечевой костей.

УЗИ сердца – признаки кардиомиопатии. УЗИ брюшной полости- умеренные признаки гепатомегалии. УЗИ почек – без патологических изменений, общий анализ мочи – норма. В биохимическом анализе крови отмечался подъем уровня КФК в 2 раза. Эндокринной патологии не выявлено. При выполнении электронейромиографии скоростные показатели по двигательным и чувствительным волокнам в пределах возрастной нормы. При выполнении электромиографии был выявлен миопатический паттерн.

Таким образом, у девочки было диагностировано редкое генетическое заболевание синдром nail-patella, семейная форма. Заболевание наследовалось по линии матери. У родственников первой и второй линии со стороны матери отмечался дефект с.767C>A (p.Thr256Lys) в гетерозиготном состоянии в гене LMX1B. Все родственники проходили детальное обследование в связи с наличием мутантного гена, патологии со стороны моче-выделительной системы выявлено не было, отмечались только признаки патологии опорно-двигательного аппарата, не нарушающие повседневную активность и не влияющие на качество жизни.



Рис. 3. Контрактуры локтевых суставов с ограничением разгибания у девочки



Рис. 4. Патологическая установка стоп, отсутствие надколенников у девочки

Моторное развитие у всех родственников происходило без особенностей. Однако, у девочки заболевание имело наибольшую манифестность, в связи с ассоциированием его с синдромом диффузной мышечной слабости, развитием контрактур, задержкой формирования моторных навыков. Важно отметить, что пациенты, имеющие данный синдром нуждаются в динамическом наблюдении врача нефролога, с регулярной оценкой состояния почек, выявления возможной протеинурии, почечной артериальной гипертензии. По данным литературы, имеются данные, что протеинурия может дебютировать в более позднем, как правило, юношеском возрасте. Важно динамическое наблюдение офтальмолога с динамической оценкой внутриглазного давления.

Обсуждение семейного клинического случая

Патофизиологической основой данного заболевания является белок LMX1B, который участвует в правильном эмбриологическом развитии. За правильное развитие роговицы, глубину передней камеры глаза, точную миграцию моторных аксонов, строение подоцитов (без щелевых диафрагм) и гломерул (без эндотелиальных пенетраций) отвечает LMX1B [8]. Этим можно объяснить развитие множественных аномалий при данном синдроме. По-видимому, именно дисфункция данного белка приводит к неправильной эмбриональной закладке и дальнейшему развитию моторных нейронов и, как следствие, появлению выраженных клинических проявлений гипотонии, задержке моторного развития, моторной неловкости, нарушению тонких

дифференцированных двигательных актов, чувствительными и двигательными нарушениями различной степени выраженности [13].

В иностранной литературе имеются единичные наблюдения сочетания данного заболевания с гепатопатией, ранним развитием тяжелой сердечной недостаточности диффузной мышечной слабости. Ufuk ö. Mete et al. (1992) рассматривают данное заболевание как системное с нарушением обмена веществ [14].

Таким образом, в нашем клиническом наблюдении семейного случая аутосомно-доминантного заболевания болезни Фонга наибольшая манифестность клинических проявлений была выявлена у девочки 4-х лет. В данном случае целесообразно рекомендовать динамическое наблюдение у невролога, офтальмолога, кардиолога, ортопеда, нефролога, педиатра для профилактики возникновения и прогрессирования тяжелых мультисистемных осложнений. Динамический контроль КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ, ежегодная электромиография, общий анализ мочи. Рекомендована биопсия мышц с последующим гистологическим исследованием.

Заключение

Представленный нами клинический случай имеет большое значение для специалистов различного профиля, так как описано редкое сочетание ортопедической патологии с системными проявлениями, развитием миопатического синдрома.

Пациенты с синдромом nail-patella имеют множественные отклонения от нормы, что может затруднять понимание этиологии различных клинических проявлений их состояния. По-видимому, для наибольшей результативности проводимых реабилитационных мероприятий важно использовать мультидисциплинарный подход. Обязательно должно рекомендоваться генетическое консультирование всем пациентам с подозрением на данный синдром, важен скрининг серьезных осложнений. В алгоритм обследования пациентов с подтвержденным диагнозом должны быть включены осмотр невролога, офтальмолога, кардиолога, ортопеда, нефролога, педиатра, с выполнением УЗИ почек, брюшной полости, сердца, динамическое выполнение биохимического анализа крови, общего анализа мочи.

Литература (references)

1. Chaturvedi S., Pulimodd A., Agarwal I. Hypoplastic nails, bowed elbows, and nephrotic syndrome. Nail-patella syndrome (hereditary osteo-onychodysplasia, Turner-Keiser syndrome, Fong disease) // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2013. – V.62, N6. – P. 25-27.
2. Dunston J.A., Reimschisel T., Ding Y.Q. et al. Neurological phenotype in nail patella syndrome (NPS) patients illuminated by studies of murine Lmx 1b expression // *European Journal of Human Genetics*. – 2005. – V.13, N6. – P. 330-335.
3. Lee B.H., Cho T.J., Choi H.J. et al. Clinico-genetic study of nail-patella syndrome // *Journal of Korean Medical Science*. – 2009. – N24. – P. 82-86.
4. Lemley K.V. Kidney disease in nail-patella syndrome // *Pediatric Nephrology*. – 2009. – V.24, N12. – P. 2345-2354.
5. Lippacher S., Mueller-Rossberg E., Reichel H. et al. Correction of malformative patellar instability in patients with nail-patella syndrome: a case report and review of the literature // *Orthopaedics and traumatology: surgery and research*. – 2013. – V.99, N6. – P. 749-754.
6. Lo Sicco K., Sadeghpour M., Ferris L. Nail-patella syndrome // *Journal of Drugs in Dermatology*. – 2015. – V.14, N1. – P. 85-86.
7. Marini M., Boccardi R., Gimelli S., et al. A spectrum of LMX1B mutations in Nail-Patella syndrome: new point mutations, deletion, and evidence of mosaicism in unaffected parents // *Genetics in Medicine*. – 2010. – V.12, N7. – P. 431-439.
8. Marini M., Giacomelli F., Seri M et al. Interaction of the LMX1B and PAX2 gene products suggests possible molecular basis of differential phenotypes in Nail-Patella syndrome // *European Journal of Human Genetics*. – 2005. – V.13, N6. – P. 789-792.
9. McIntosh I., Dunston J.A., Liu L., et al. Nail patella syndrome revisited: 50 years after linkage // *Annals of Human Genetics*. – 2005. – V.69, N4. – P. 349-363.
10. Price A., Cervantes J., Lindsey S. Et al. Nail-patella syndrome: clinical clues for making the diagnosis // *Cutis*. – 2018. – V.101, N2. – P. 126-129.

11. Proesmans W., Van Dyck M., Devriendt K. Nail-patella syndrome, infantile nephrotic syndrome: complete remission with antiproteinuric treatment // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2009. – V.24, N4. – P. 1335-1338.
12. Sato U., Kitanaka S., Sekine T. et al. Functional characterization of LMX1B mutations associated with nail-patella syndrome // *Pediatric Research*. – 2005. – V.57, N6. – P. 783-788.
13. Towers A.L., Clay C.A., Sereika S.M. et al. Skeletal integrity in patients with nail patella syndrome // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2005. – V.90, N4. – P. 1961-1965.
14. Ufuk ö. Mete, Mehmet Kaya, Emel Akoglu et al. Hepatocytes in nail-patella syndrome // *Journal of Islamic Academy of Sciences*. – 1992. – V.5, N3. – P. 210-219.

Информация об авторах

Колчева Юлия Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ФГБУ «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации имени им. Г.А. Альбрехта». E-mail: j.kolcheva@mail.ru

Лебедева Надежда Владимировна – врач-невролог Санкт-Петербургской государственной детской клинической больницы №22. E-mail altdomra@mail.ru

Аринкина Анастасия Олеговна – клинический ординатор кафедры педиатрии ФГБУ «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации имени им. Г.А. Альбрехта». E-mail: altdomra@mail.ru

Евсюкова Татьяна Александровна – врач-невролог Санкт-Петербургской государственной детской клинической больницы №22. E-mail altdomra@mail.ru

Адрианов Андрей Викторович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой педиатрии ФГБУ «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации имени им. Г.А. Альбрехта». E-mail: adrianov-av@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.02.2024

Принята к печати 15.03.2024