

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.10.4.013>
УДК 616.714.2-007.17



Почкайло А.С.¹ ✉, Галашевская А.А.¹, Дунаева Е.И.¹, Водянова О.В.^{1,2}, Чепурок Д.А.²

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² Минская областная детская клиническая больница, Минск, Беларусь

Поражения костей свода черепа в виде пончика с хрупкостью костей как пример редкой скелетной дисплазии. Клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание статьи – Почкайло А.С., Галашевская А.А., Дунаева Е.И., Водянова О.В., Чепурок Д.А.; редактирование статьи – Почкайло А.С.

Информированное согласие. Авторы получили информированные согласия законных представителей пациента на опубликование изображений и информации о них в медицинском издании, копии которых находятся в редакции.

Подана: 31.10.2022

Принята: 12.12.2022

Контакты: apochk@rambler.ru

Резюме

Скелетная дисплазия «Поражения костей свода черепа в виде пончика с хрупкостью костей» (OMIM: 126550) является чрезвычайно редким наследственным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, которое характеризуется низкой минеральной плотностью костной ткани, высокой хрупкостью костей и множественными переломами, начинающимися в детстве, а также склеротическими изменениями в костях свода черепа, при визуализирующих исследованиях напоминающими по форме пончик. У некоторых пациентов отмечается более тяжелое течение заболевания, сопровождающееся неонатальными переломами костей, выраженной низкорослостью и спондилометафизарной дисплазией. Окончательный диагноз устанавливается на основании результата молекулярно-генетического исследования. Ввиду чрезвычайной редкости этого заболевания его описание представляет особый интерес для медицинских специалистов, включая работающих в сфере диагностики и лечения орфанных заболеваний. В статье приведен обзор имеющихся к настоящему моменту данных о заболевании, а также клинический случай, представленный 5 пораженными этим заболеванием членами семьи в 3 поколениях, с генотипически (гетерозиготная мутация в гене SGMS2 (патогенный вариант c.148C>T (p.Arg50Ter)) и фенотипически подтвержденным наличием поражений костей свода черепа в виде пончика с хрупкостью костей.

Ключевые слова: поражения костей свода черепа в виде пончика, скелетная дисплазия, переломы костей, низкая минеральная плотность костной ткани, ген SGMS2

Aliaksei S. Pachkaila¹ ✉, Ala A. Halasheuskaya¹, Ekaterina I. Dunayeva¹, Volga V. Vadzianava^{1,2}, Dzina A. Chapurok²

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² Minsk Regional Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Calvarial Doughnut Lesions with Bone Fragility as an Example of a Rare Skeletal Dysplasia. A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, material collection and processing, text writing – Aliaksei S. Pachkaila, Ala A. Halasheuskaya, Ekaterina I. Dunayeva, Volga V. Vadzianava, Dzina A. Chapurok; editing – Aliaksei S. Pachkaila.

Informed consent. The authors obtained the informed consent of the patient's legal representatives for publication of patient images and related information in the medical edition, of which copies would be kept in the editorial office.

Submitted: 31.10.2022

Accepted: 12.12.2022

Contacts: apochk@rambler.ru

Abstract

Skeletal dysplasia "Calvarial doughnut lesions with bone fragility" (OMIM: 126550) is an extremely rare autosomal dominant hereditary disorder characterized by low bone mineral density, high bone fragility, and multiple fractures beginning in childhood, as well as sclerotic foci in the bones of the skull, resembling a doughnut shape on imaging studies. Some patients have a more severe course of the disease, accompanied by neonatal fractures, marked short stature, and spondylometaphyseal dysplasia. The final diagnosis is verified on the basis of a molecular genetic study. Due to the extreme rarity of this pathology, its description is of particular interest to medical specialists, including those working in the field of diagnosis and treatment of orphan diseases. The article provides an overview of currently available data on the disease, as well as a clinical case presented by 5 family members affected by this disease in 3 generations, with genotypically (heterozygous mutation in the SGMS2 gene (pathogenic variant c.148C>T (p.Arg50Ter)) and phenotypically confirmed calvarial doughnut lesions with bone fragility.

Keywords: calvarial doughnut lesions, skeletal dysplasia, bone fractures, low bone mineral density, SGMS2 gene

■ ВВЕДЕНИЕ

Скелетная дисплазия «Поражения костей свода черепа в виде пончика с хрупкостью костей» (Calvarial doughnut lesions with bone fragility) – это чрезвычайно редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся низкой минеральной плотностью костной ткани (МПКТ), множественными костными переломами, начинающимися в детстве, и склеротическими очагами в виде пончика в костях свода черепа [1, 2]. У некоторых пациентов отмечается более тяжелое течение заболевания, сопровождающееся неонатальными переломами костей, выраженной низкорослостью и спондилометафизарной дисплазией [3]. Скелетная дисплазия «Поражения костей свода черепа в виде пончика с хрупкостью костей» считается очень редким заболеванием, распространенность его во всем мире

составляет менее 1:1 000 000 [4]. Данное заболевание представлено в базах данных OMIM (number: 126550) [1] и Orphanet (code: ORPHA 85192) [4].

В 2019 г. Нозологический комитет Международного общества скелетной дисплазии (ISDS – International Skeletal Dysplasia Society) пересмотрел и обновил предыдущую (2015 г.) версию нозологических форм и классификации генетических нарушений скелета (скелетных дисплазий). Эта актуальная (десятая) версия нозологических форм и классификации скелетных дисплазий включает в себя 461 различное заболевание. Они распределены на основе их клинических, рентгенологических и/или молекулярно-генетических данных на 42 группы [5]. Согласно данной классификации, скелетная дисплазия «Поражения костей свода черепа в виде пончика с хрупкостью костей» относится к группе 25 (группа несовершенного остеогенеза и снижения костной плотности).

В соответствии Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) рассматриваемая нозология имеет код «M85.8 Другие уточненные нарушения плотности и структуры костей». Схема иерархии в классификаторе МКБ-10 для кода «M85.8» выглядит следующим образом: класс XIII Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани → M80-M94 Остеопатии и хондропатии → M80-M85 Нарушения плотности и структуры кости → M85 Другие нарушения плотности и структуры кости → M85.8 Другие уточненные нарушения плотности и структуры костей [6]. В МКБ 11-го пересмотра, утвержденной 72-й сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2019 г. и вступившей в силу в странах-участницах с января 2022 г. [7], скелетная дисплазия «Поражения костей свода черепа в виде пончика с хрупкостью костей» кодируется как «FB80.Y Другие уточненные нарушения плотности и структуры костей». Схема иерархии в классификаторе МКБ-11 для кода «FB80.Y» выглядит следующим образом: класс 15 Заболевания опорно-двигательного аппарата или соединительной ткани → Остеопатии или хондропатии → FB80 Некоторые уточненные нарушения плотности или структуры костей → FB80.Y Другие уточненные нарушения плотности и структуры костей [8].

Историческая справка

Характерные склеротические поражения костей черепа в виде пончика, отличающие это заболевание скелета от других скелетных дисплазий, впервые описаны в 1969 г. двумя американскими радиологами T.E. Keats и J.F. Holt [9]. Эти поражения были обнаружены как случайная находка и расценены как доброкачественные бессимптомные кольцевидные поражения костей свода черепа [9]. В последующие годы был опубликован ряд научных статей с описанием других клинических и рентгенологических проявлений заболевания [10–14]. В 2001 г. основными клиническими характеристиками редкого аутосомно-доминантно наследуемого поражения черепа в виде пончика считались множественные патологические переломы, «шишки» на голове, повышенная активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови и кариес зубов [13]. Наличие семейных случаев привело исследователей к пониманию генетической природы заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, однако локализация мутантного гена и первичный молекулярный дефект на протяжении длительного времени оставались неизвестными.

Только в 2019 г. M. Pekkinen с коллегами [3] в ходе молекулярно-генетического обследования методом полноэкзомного секвенирования ДНК 13 пациентов

из 6 неродственных семей с редкими скелетными фенотипами и остеопорозом идентифицировал гетерозиготные мутации в гене сфингомиелин-синтазы 2 (SGMS2). Данный ген кодирует фермент сфингомиелин-синтазу 2, которая способствует синтезу основного липидного компонента плазматической мембраны – сфингомиелина, играющего важную роль в минерализации костей скелета. Клинические проявления заболевания у обследуемых пациентов варьировали от изолированного остеопороза в детском возрасте до тяжелого генерализованного поражения костей (спондило-метафизарной дисплазии) с неонатальными костными переломами и выраженным гиперостозом черепа. Более легкий по течению фенотип был связан с нонсенс-мутацией с.148C>T (p.Arg50*), идентифицированной у 10 человек из 4 неродственных семей, тогда как более тяжелый фенотип был связан с миссенс-мутациями с.185T>G (p.Ile62Ser) или с.191T>G (p.Met64Arg), выявленными в 2 разных семьях. Биохимические параметры у обследованных пациентов демонстрировали в основном нормальные результаты, однако активность щелочной фосфатазы и уровни других маркеров костного метаболизма имели тенденцию к повышению [3].

Клиническая картина

Клинические проявления заболевания широко варьируют как между членами одной семьи, так и между пациентами из неродственных семей [3]. Одним из основных клинических признаков считается наличие у пациента с раннего детства множественных переломов позвонков и/или низкотравматических переломов костей конечностей, запястья и пястных костей в сочетании с низкой МПКТ [1]. Характерные поражения костей свода черепа в виде пончика возникают, как правило, в более старшем возрасте. Основные клинические и рентгенологические признаки, описанные при этом заболевании к настоящему моменту, представлены в табл. 1.

В дополнение к скелетным поражениям у нескольких пациентов были описаны неврологические проявления, обусловленные поражением черепных нервов, что позволяет предположить, что эти внескелетные проявления заболевания могут быть отличительной чертой остеопороза, связанного со скелетной дисплазией «Поражения костей свода черепа в виде пончика с хрупкостью костей». Чаще всего сообщалось о параличе лицевого нерва, имеющем у некоторых пациентов рецидивирующий характер [3, 14, 15]. У одного пациента, помимо паралича лицевого нерва, были описаны преходящие эпизоды пареза глазодвигательного и блокового нервов, начавшиеся на пятом десятилетии жизни, а его мать страдала транзиторным поражением лицевого нерва, начавшимся на шестом десятилетии жизни, и параличом отводящего нерва в возрасте 82 лет [14]. М. Pekkinen с коллегами при обследовании 13 пациентов обнаружили, что параличи черепных нервов чаще встречались и имели более раннее начало у пациентов с миссенс-мутациями с.185T>G (p.Ile62Ser) или с.191T>G (p.Met64Arg) по сравнению с пациентами с нонсенс-мутацией p.Arg50*, у которых параличи черепных нервов наблюдались только во взрослом возрасте [3].

Диагностика

Диагностика заболевания базируется на обнаружении характерных рентгенологических признаков поражения костей свода черепа, наличия множественных переломов костей и низкой МПКТ. Отягощенный генеалогический анамнез (наличие схожих симптомов у родственников пациента) ускоряет верификацию диагноза, а

Таблица 1

Клинические и рентгенологические проявления скелетной дисплазии «Поражения костей свода черепа в виде пончика с хрупкостью костей» [1]**Table 1****Clinical and radiological features of skeletal dysplasia "Calvarial doughnut lesions with bone fragility" [1]**

Клинические и рентгенологические признаки	
Длина тела	Низкорослость, выраженная (у некоторых пациентов)
Череп	Множественные гиперостотические или остеосклеротические поражения костей свода черепа Литические поражения костей свода черепа Поражения костей свода черепа в виде пончика Утолщение костей свода и основания черепа
Позвоночник	Множественные переломы позвонков Платиспондилия (у некоторых пациентов) Сколиоз (от легкой до тяжелой степени)
Конечности	Множественные переломы (низкоэнергетические) Деформация бедренной кости (у некоторых пациентов) Переломы костей запястья Переломы пястных костей
Скелет	Остеопения Остеопороз
Центральная нервная система	Задержка моторного развития (у некоторых пациентов)
Периферическая нервная система	Рецидивирующие параличи черепных нервов (у некоторых пациентов)
Слух	Смешанная потеря слуха (у некоторых пациентов)

молекулярно-генетическое исследование подтверждает диагноз. Однако ввиду своей чрезвычайной редкости заболевание остается неизвестным для большей части практикующих врачей, следовательно, своевременная постановка диагноза часто бывает затруднена и запаздывает по времени.

При стандартной рентгенографии черепа можно обнаружить множественные участки поражения костей свода черепа с возникновением кольцевидных образований в виде пончика, литические поражения свода черепа, утолщение костей свода и/или основания черепа [1]. Поражения свода черепа в виде пончика могут возникать в любой части черепа и представляют собой кольцевидные образования с рентгенпрозрачной областью в центре; по рентгенологической конфигурации их можно разделить на две группы [9]:

- небольшая, четко очерченная, рентгенпрозрачная область, окруженная плотной склерозированной костью;
- большие размеры рентгенпрозрачных участков и нечеткость склеротических краев этих кольцевидных образований.

В некоторых случаях склеротические поражения костей черепа приводят к выпячиванию наружной пластинки костей свода черепа, что клинически проявляется у пациента пальпируемым уплотнением в этой области головы [13].

Поражения костей свода черепа часто протекают бессимптомно и обычно выявляются случайно при компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии головного мозга. Характерные поражения костей черепа можно диагностировать и с помощью стандартной рентгенографии, однако КТ и МРТ, обнаруживая небольшие образования в диплоэ черепа, позволяют диагностировать заболевание

на ранних стадиях при наличии у пациента только многочисленных переломов в отсутствие клинически пальпируемого уплотнения под кожей головы [13].

Следует отметить, что поражения костей свода черепа в виде пончика из-за возрастных особенностей строения (у детей диплоэ недостаточно развито) не наблюдаются в раннем детстве и могут быть обнаружены только в более позднем возрасте. При этом с возрастом количество и размер очагов поражения увеличиваются [13]. При рентгенологической оценке литического поражения костей свода черепа следует помнить и о нормальных вариантах анатомии, известных как псевдопоражения. К ним относятся: теменные отверстия (типичная локализация – парасагиттально, в задней части теменной кости; задействованы как внутренняя, так и наружная пластинки; отверстия обеспечивают проход для кровеносных сосудов; кожный покров над ними не изменяется); венозные лакуны (четко очерченные литические очаги в костях свода черепа; являются проявлением фокально расширенных диплоических венозных каналов) и арахноидальные (пахионовы) грануляции (затрагивают обычно внутреннюю пластинку и диплоическое пространство) [16].

Кроме того, важно верифицировать эти костные поражения как доброкачественный процесс и дифференцировать их от других литических поражений костей свода черепа (интрадиплоической эпидермоидной кисты, гемангиомы, эозинофильной гранулемы и др.), включая злокачественные первичные и метастатические поражения [9, 16, 17]. Выявление типичных изменений костей свода черепа в сочетании с возрастом пациента, генеалогическим анамнезом и клиническими симптомами заболевания имеет основополагающее значение для постановки правильного диагноза, что в конечном итоге влияет на тактику ведения пациента [17].

При рентгенографии позвоночника определяются множественные переломы тел позвонков, а у некоторых пациентов отмечается платиспондилия [1]. В одном из обзоров при описании франко-канадской семьи, охватывающем 6 поколений, при визуализации позвоночника сообщалось о наличии у некоторых членов семьи тонких склеротических линий, параллельных кортикальной пластинке тел позвонков [15]; автор описал этот рентгенологический признак как «кость в кости», вероятно опираясь на материал, опубликованный L. Aubé [11] в 1988 г. Визуализация двойного контура замыкательной пластинки тел позвонков может быть следствием репаративного процесса при заживлении ранее произошедших переломов [18].

Наличие низкой МПКТ верифицируется при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии как у взрослых, так и у детей. Следует подчеркнуть, что по современным подходам диагноз «остеопороз» у детей не может быть верифицирован только на основании результатов денситометрического исследования. В соответствии с Официальными педиатрическими позициями Международного общества клинической денситометрии (ISCD – International Society for Clinical Densitometry, 2019 г.) определение остеопороза у детей включает один из критериев [19]:

- наличие одного или нескольких компрессионных переломов позвонков при отсутствии локального патологического процесса или высокоэнергетической травмы (независимо от Z-критерия МПКТ по данным рентгеновской денситометрии);
- Z-критерий МПКТ ≤ -2 стандартным отклонениям (SD) по данным рентгеновской денситометрии в сочетании с клинически значимым анамнезом переломов (два перелома и более длинных костей в возрасте пациента до 10 лет или три перелома и более длинных костей в возрасте до 19 лет).

Специфические гематологические, биохимические, гормональные нарушения для обсуждаемой скелетной дисплазии не установлены. Однако в некоторых научных статьях указывается на повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови [13, 14].

Окончательный диагноз верифицируется на основании молекулярно-генетического исследования. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и вызвано гетерозиготной мутацией в гене сфингомиелин-синтазы 2 – SGMS2, расположенном в хромосоме 4q25 [1]. Нонсенс-мутации в гене SGMS2 приводят к нарушению метаболизма сфингомиелина на плазматической мембране из-за каталитически нефункционального фермента сфингомиелин-синтазы 2, а миссенс-мутации в гене SGMS2 вызывают нарушение метаболизма сфингомиелина на плазматической мембране из-за задержки ферментативно-активного белка в эндоплазматическом ретикулуле [1]. Описанные нонсенс-мутации с.148C>T (p.Arg50*) связаны с более легким фенотипом (поражением костей свода черепа в виде пончика с хрупкостью костей), а миссенс-мутации с.185T>G (p.Ile62Ser) или с.191T>G (p.Met64Arg) – с более тяжелым фенотипом (поражением костей свода черепа в виде пончика с хрупкостью костей и спондилометафизарной дисплазией) [1, 3].

Лечение

Эффективного патогенетического лечения обсуждаемой скелетной дисплазии в настоящее время не описано. Лечение является симптоматическим, направленным на предотвращение прогрессирования остеопороза, и включает в себя применение лекарственных препаратов на основе бисфосфонатов. Учитывая немногочисленные наблюдения, оценить эффективность данного лечения не представляется возможным. Тем не менее в описанных ранее случаях внутривенное лечение бисфосфонатами было связано со значительным увеличением МПКТ в поясничном отделе позвоночника и восстановлением формы ранее компрессионно-деформированных тел позвонков [20], а также позволяло предотвратить дальнейшие переломы длинных трубчатых костей скелета, уменьшить интенсивность болевого синдрома в спине [3].

■ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Мы представляем описание клинического случая скелетной дисплазии «Поражения костей свода черепа в виде пончика с хрупкостью костей» у 5 членов одной семьи в 3 поколениях. Насколько нам известно, это первое в Республике Беларусь описание данной патологии с генотипически (гетерозиготная мутация в гене SGMS2 (патогенный вариант с.148C>T (p.Arg50Ter)) и фенотипически подтвержденным наличием поражений костей свода черепа в виде пончика с хрупкостью костей.

Пробанд: мальчик (5 лет 9 месяцев). В республиканский центр детского остеопороза, функционирующий на базе УЗ «Минская областная детская клиническая больница», пробанд впервые поступил в возрасте 4 лет 7 месяцев по направлению врача-невролога из ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» для уточнения диагноза в связи с выявленными изменениями при МРТ позвоночника (МР-признаки последствий компрессионных переломов тел позвонков C7, Th2-8). Жалобы при поступлении на боли в спине и эпизоды резкого пронзительного плача с цианозом и последующей потерей сознания на несколько минут (либо без потери сознания), периодически с

непроизвольным мочеиспусканием, а также выраженной слабостью в нижних конечностях после приступа.

Из анамнеза известно, что пробанд родился доношенным с массой тела при рождении 2680 г и длиной тела 51 см. В течение первого года жизни рос и развивался в соответствии с возрастом. С 1 года 7 месяцев отмечались пароксизмальные состояния в виде эпизодов резкого пронзительного плача с цианозом и последующей кратковременной потерей сознания (либо без потери сознания), периодически с непроизвольным мочеиспусканием, а также выраженной слабостью в нижних конечностях после приступа. Первый эпизод – в 1 год 7 месяцев: ребенок во время ползания потерял сознание на 1 минуту, затем был вялым и сонливым. В последующем приступы возникали на фоне активных движений ребенка (катался с горки, оступился на ступеньке, прыгал, резко подняли ребенка подмышки). Описанные эпизоды повторялись с частотой 4–5 раз в год. С 3 лет ребенок периодически жаловался на боль в спине, сохраняющуюся от 2–3 недель до 1 месяца, в это время ограничивал двигательную активность, щадил спину при кашле, ходьбе по ступенькам и т. д. В 3 года 4 месяца отмечался синдром полиурии – полидипсии длительностью около 1 месяца. Лабораторно: в биохимическом анализе крови с рождения отмечалось повышение активности общей щелочной фосфатазы (461–782 Ед/л).

В 3 года 11 месяцев ребенок обследован в детской областной больнице, выставлен диагноз: обморочные пароксизмы, ситуационно обусловленные. В связи с болями в поясничной области ребенку выполнена КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, которая показала снижение высоты тел Th8, Th9, Th12-позвонков (компрессионные переломы? возможно, «старые»). Ребенок наблюдался амбулаторно врачом-педиатром и врачом-неврологом.

В 4 года 7 месяцев с целью дообследования и уточнения диагноза ребенок госпитализирован в ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии», где выполнена МРТ шейного и грудного отделов позвоночника (МР-признаки последствий компрессионных переломов тел C7, Th2-8).

Генеалогический анамнез: у матери пробанда установлен врожденный порок сердца (открытый артериальный проток), у старшего брата – синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта, у отца, бабушки и дяди ребенка по отцовской линии – множественные костные переломы в анамнезе. Данных в пользу ранее диагностированных наследственных заболеваний у родственников не выявлено.

Данные физикального обследования пациента: масса тела – 15 кг, длина тела – 102 см, индекс массы тела (ИМТ) – 14,4 кг/м². Оценка физического развития с использованием антропометрического калькулятора программного обеспечения Всемирной организации здравоохранения ВОЗ Anthro (Z-score длина тела/возраст: –1,2 SD, Z-score масса тела/длина тела: –0,7 SD, Z-score ИМТ/возраст: –0,7 SD) не выявила отклонений от нормы. При осмотре обнаружены множественные врожденные особенности развития (рис. 1): смещение границы роста волос на голове, гипертрихоз кожи верхних конечностей и спины, оволосение в паховой области, крыловидные лопатки, широкая грудная клетка, вальгусная деформация нижних конечностей, клиновидная деформация 5 и 4 пальцев стоп.

Ребенку проведена двухэнергетическая рентгеновская остеоденситометрия по педиатрическим программам исследования (исследование поясничного отдела позвоночника (L1-L4) и всего тела без включения костей черепа (total body less head

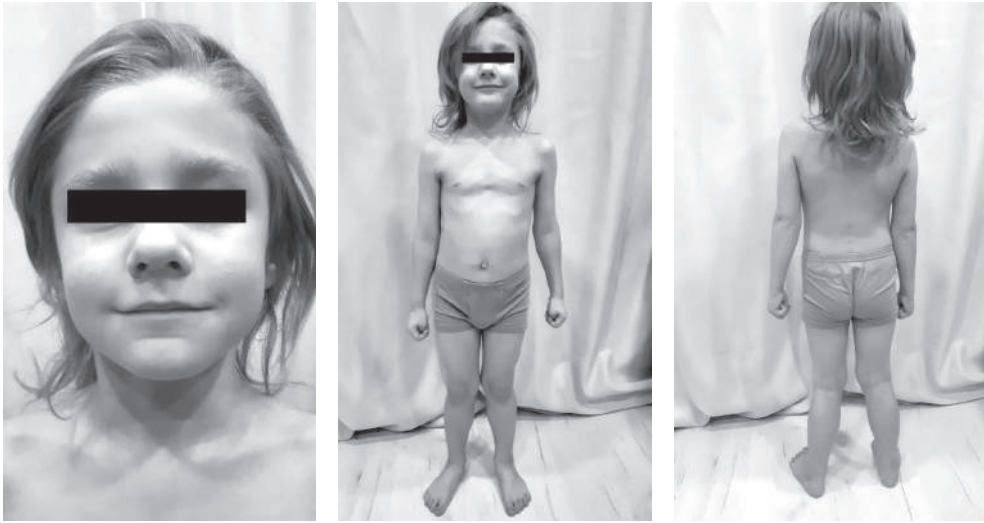


Рис. 1. Внешний вид пробанда в возрасте 5 лет (фото предоставлено родителями)
Fig. 1. Appearance of the proband at the age of 5 (photo provided by the parents)

(TBLH)). По данным рентгеновской остеоденситометрии обнаружена низкая МПКТ в поясничном отделе позвоночника (МПКТ=0,289 г/см², Z-критерий: -3,2 SD).

В биохимическом анализе крови в показателях общего кальция, неорганического фосфора, паратиреоидного гормона, 25(OH)D не выявлено отклонений от нормы, однако отмечалось повышение активности общей щелочной фосфатазы до 568 Ед/л (норма 142–335 Ед/л).

На основании жалоб пациента, данных индивидуального и генеалогического анамнеза, физикального осмотра, инструментального обследования, в результате которых у ребенка обнаружены признаки последствий компрессионных переломов позвонков и низкая МПКТ, а также с учетом отсутствия в анамнезе хронического заболевания или длительного приема лекарственных препаратов с негативным остеотропным действием ребенку установлен диагноз: идиопатический (первичный?) остеопороз с патологическим переломом (множественные компрессионные деформации позвонков шейного и грудного отделов позвоночника).

Пациенту рекомендована диета с обогащением по кальцию, витамину D, белку; длительный прием лекарственных препаратов на основе кальция и витамина D; консультация врача-генетика и врача – травматолога-ортопеда, а также при отрицательной динамике заболевания (возникновение новых или прогрессирование имеющихся компрессионных переломов позвонков, снижение МПКТ по данным денситометрии в динамике) – рассмотреть возможность проведения специализированной фармакотерапии лекарственными препаратами на основе бисфосфонатов.

При наблюдении в динамике через 6 месяцев наблюдалась тенденция к усилению болевого синдрома в области спины (боль возникала при кашле, чихании, резких движениях), а также отмечалось снижение показателей МПКТ в поясничном отделе

Таблица 2

Денситометрические показатели МПКТ пробанда в L1-L4 отделе позвоночника

Table 2

Densitometric indicators of BMD of the proband in L1-L4

Возраст пробанда	МПКТ, г/см ²	Z-критерий, SD
4 года 7 месяцев	0,289	-3,2
5 лет 1 месяц	0,259	-4,2
5 лет 9 месяцев	0,357	-1,9

позвоночника по данным денситометрии (МПКТ=0,259 г/см², Z-критерий: -4,2 SD), что послужило медицинским показанием для инициации лечения лекарственными препаратами на основе бисфосфонатов (памидроновая кислота в дозе 1 мг/кг/сут, на протяжении 3 суток подряд, курсами каждые 4 месяца). После 2 курсов лечения отмечается положительная динамика: боли в спине купировались, показатели МПКТ увеличились (табл. 2).

Верифицировать окончательный диагноз позволило проведение ребенку молекулярно-генетического исследования. Для поиска патогенных мутаций пробанду выполнено массовое параллельное секвенирование участков геномной ДНК, соответствующих экзонам генов и сайтам сплайсинга (полноэкзомное секвенирование), в результате которого выявлена гетерозиготная мутация в гене SGMS2 (патогенный вариант с.148C>T (p.Arg50Ter)), соответствующая ранее описанному в научной литературе заболеванию с аутосомно-доминантным типом наследования «Поражения свода черепа в виде пончика с хрупкостью костей» [3, 20].

После получения результатов генетического анализа, учитывая аутосомно-доминантный тип наследования заболевания, проведено дообследование пробанда и членов его семьи. Пробанду в возрасте 5 лет 9 месяцев выполнена КТ головного мозга и черепа (КТ-данных в пользу очагового и объемного поражения головного мозга не выявлено; КТ-признаки вогнутой деформации теменных костей, снижения костной плотности костей лицевого отдела черепа, основания черепа, шейного отдела позвоночника).

Отец пробанда (32 года). Длина тела – 176 см, масса тела – 74 кг, ИМТ – 23,9 кг/м². С 7-летнего возраста отмечается рецидивирующая невропатия лицевого нерва (в 7, 10, 12, 15 лет), в 15 лет – 2-сторонняя невропатия лицевого нерва продолжительностью около 4 месяцев. В анамнезе – множественные переломы костей верхних и нижних конечностей (около 40 переломов), преимущественно переломы фаланг пальцев кисти и пястных костей. В 16 лет по поводу закрытой черепно-мозговой травмы выполнялось рентгенологическое исследование черепа в 2 проекциях, которое выявило в костной ткани лобной области 3 интенсивных гомогенных затемнения с четкими контурами от 1 до 2 см в диаметре, которые трактовались как остеомы лобной кости.

С целью дообследования пациенту выполнены рентгеновская остеоденситометрия с морфометрической оценкой позвонков и КТ черепа. По данным рентгеновской остеоденситометрии обнаружена низкая МПКТ всего тела без учета костных тканей черепа (Z-критерий: -2,4 SD). При морфометрической оценке грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции деформаций тел Th7-L4 позвонков не выявлено.

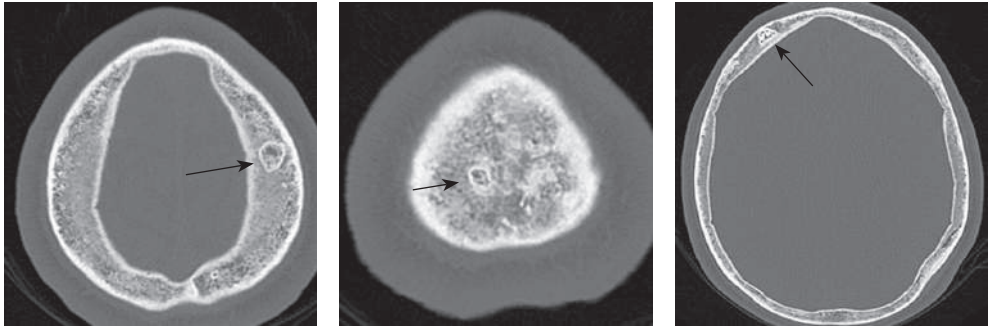


Рис. 2 КТ-сканы черепа отца пробанда, демонстрирующие поражения костей свода черепа в виде пончика

Fig. 2. CT-scans of the proband's father's skull showing doughnut-shaped calvarial lesions

КТ черепа (рис. 2): отмечается сращение сагиттального шва, большей части венечного и лямбдовидного швов с удлинением черепа в передне-заднем направлении. При исследовании костей черепа на уровне сканирования отмечается их несколько неравномерная толщина, структура костей диффузно неоднородная за счет зон пониженной костной плотности с наличием участков остеосклеротических изменений, в т. ч. в виде образований округлой и кольцевидной формы (некоторые из них неоднородной высокой костной плотности, подобные остеомам, некоторые – со склеротическим ободком по типу «пончика»). Наибольшая из вышеописанных структур регистрируется в центральных отделах лобной кости в виде округлого образования размерами до 20×7,5×19 мм высокой костной плотности с неравномерным разрежением в центре с расширением поперечного размера кости на этом уровне, без признаков нарушения целостности замыкательной пластинки. Преимущественное их расположение – в костях свода черепа, а также по передней стенке правой лобной пазухи и в верхних отделах межпазушной перегородки. Заключение: КТ-признаки краниосиностоза, диффузно-очаговых изменений в костях свода черепа (вероятно, с учетом анамнеза как проявление дисплазии костей свода черепа по типу «пончиков» с повышенной хрупкостью костей).

Бабушка пробанда по отцовской линии (57 лет). Длина тела – 161 см, масса тела – 108 кг, ИМТ – 41,7 кг/м². Предъявляет жалобы на боли в спине, множественные переломы костей верхних и нижних конечностей в анамнезе (около 13 переломов), преимущественно переломы фаланг кистей, пястных и плюсневых костей. В возрасте 45 лет перенесла неврит лицевого нерва продолжительностью более 1 месяца.

С целью дообследования выполнены рентгеновская остеоденситометрия с морфометрической оценкой позвонков, КТ черепа, исследование биохимических маркеров костного метаболизма в сыворотке крови (остеокальцин, β -Cross Laps). Показатели метаболизма костной ткани (остеокальцин, β -Cross Laps) находились в пределах референсных значений. По данным рентгеновской остеоденситометрии обнаружена низкая МПКТ всего тела без учета костных тканей черепа (Т-критерий: –2,5 SD) и в поясничном отделе позвоночника (Т-критерий: –2,2 SD). При морфометрической оценке грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции выявлена деформация тел Th10, Th12, L3 позвонков 1-й степени.

КТ черепа: в левой гайморовой пазухе – киста размерами 12×11×14 мм. Позвоночные артерии асимметричны S>D, отмечается фрагментарный кальциноз стенок. Отмечается равномерное утолщение до 18 мм, гиперплазия костей свода черепа с обеих сторон. Определяется чередование участков разрежения костной ткани и гиперостоза. В левой теменной кости парасагиттально определяется вздутие костной ткани размерами 19×22×11 мм. В затылочной кости слева – участки гиперостоза овальной формы, размерами 37×16×37 мм и 19×8×20 мм.

Заключение: киста левой верхнечелюстной пазухи. Асимметрия, атеросклероз позвоночных артерий. Гиперостоз костей черепа. КТ-картина аневризмальной костной кисты левой теменной кости и остеомы затылочной кости слева.

Дядя пробанда по отцовской линии (35 лет). В анамнезе множественные переломы костей верхних и нижних конечностей (около 20 переломов), в основном переломы запястных и пястных костей.

В 21 год перенес компрессионно-ишемическую нейропатию лицевого нерва слева с умеренным парезом мимической мускулатуры. В этот же период отмечались головные боли, боли в грудном и поясничном отделах позвоночника при больших физических нагрузках, в связи с чем пациенту выполнялся ряд исследований, включая рентгенографию грудного отдела позвоночника (выявлены грыжи Шморля Th7-8 позвонков), рентгенографию поясничного отдела позвоночника (распространенный остеопороз, незаращение дужки позвонка S1), рентгенографию костей таза (очаг остеопойкилии размером 3×2 см в шеечно-диафизарном отделе левой бедренной кости), компьютерную остеоденситометрию (выраженная диффузная остеопения поясничного отдела позвоночника), КТ головного мозга (в костях свода и основания черепа определяются множественные образования кольцевидной и округлой формы, в основном высокой плотности (склеротические), максимальными размерами до 22 мм). В результате обследования выставлен диагноз: остеопатия с поражением костей черепа, поясничного отдела позвоночника. Метаболическая остеопения губчатого вещества костной ткани.

Двоюродный брат пробанда по отцовской линии (7 лет). Масса тела – 20 кг, длина тела – 114 см, ИМТ – 15,4 кг/м² (оценка по ВОЗ Anthro: Z-score длина тела / возраст: –1,8 SD, Z-score ИМТ/возраст: –0,1 SD).

Из анамнеза известно, что ребенок родился доношенным, с массой тела при рождении 3650 г, длиной тела 52 см. При выписке из роддома выставлен диагноз: кефалогематома правой теменной кости. ВПР: рудимент шестого пальца на пятой фаланге обеих кистей.

Жалоб при осмотре не предъявлял, переломов не отмечалось. С учетом данных генеалогического анамнеза пациенту выполнены рентгеновская остеоденситометрия с морфометрической оценкой позвонков и КТ черепа. По данным рентгеновской остеоденситометрии обнаружена низкая МПКТ в поясничном отделе позвоночника (МПКТ=0,344 г/см², Z-критерий: –2,6 SD). При морфометрической оценке грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции деформаций тел Th9-L4 позвонков не выявлено.

КТ черепа (рис. 3): отмечается нерезкое снижение костной плотности основания черепа, в костях свода черепа регистрируются участки очаговой перестройки костной ткани округлой формы с относительно четкими ровными контурами, в теменных костях – в виде участков «матовой» структуры кости с тонким ободком разрежения,

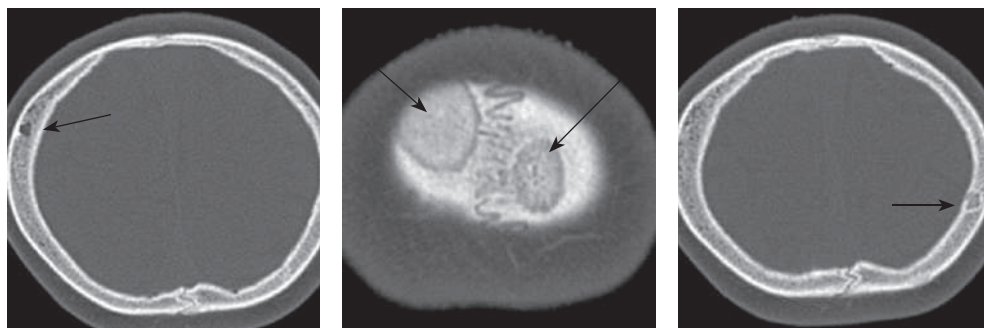


Рис. 3 КТ-сканы черепа двоюродного брата пробанда, демонстрирующие поражения костей свода черепа в виде пончика

Fig. 3. CT scans of the proband's cousin's skull showing doughnut-shaped calvarial lesions

размерами до 16×16×4 мм, в лобной и затылочной костях – в виде образований неоднородной структуры – нежный «матовый» остеосклероз с тонким склеротическим ободком по контуру, с разрежением в центральных отделах, кость на этом уровне несколько утолщена. Размер наибольшего образования в центральных отделах лобной кости до 21×6,5×23 мм. Заключение: КТ-признаки диффузно-очаговых изменений в костях свода черепа (вероятно, с учетом анамнеза как проявление дисплазии костей свода черепа по типу «пончиков» с повышенной хрупкостью костей).

Таким образом, у 5 членов одной семьи выявлены клинические признаки, характерные для скелетной дисплазии «Поражения костей свода черепа в виде пончика с хрупкостью костей» (табл. 3).

В дальнейшем с целью подтверждения результатов полноэкзомного секвенирования у пробанда и выявления мутации у остальных членов семьи проведен поиск патогенного варианта SGMS2(NM_001136258.2): c.148C>T (p.Arg50Ter) методом

Таблица 3

Основные клинические и рентгенологические проявления скелетной дисплазии «Поражения костей свода черепа в виде пончика с хрупкостью костей» у 5 членов одной семьи

Table 3

Main clinical and radiological features of skeletal dysplasia «Calvarial doughnut lesions with bone fragility» in 5 members of the same family

Признак	Пробанд	Отец пробанда	Бабушка пробанда	Дядя пробанда	Двоюродный брат пробанда
Возраст пациента	5 лет 9 мес.	32 года	57 лет	35 лет	7 лет
Низкая МПКТ	+	+	+	+	+
Переломы костей конечностей	–	~40 переломов	~13 переломов	~20 переломов	–
Переломы/деформации позвонков	+	–	+	–	–
Поражение костей свода черепа в виде пончика	–	В 16 лет	В 57 лет	В 21 год	в 7 лет
Невропатия лицевого нерва	–	В 7, 10, 12, 15 лет	В 43 года	В 21 год	–

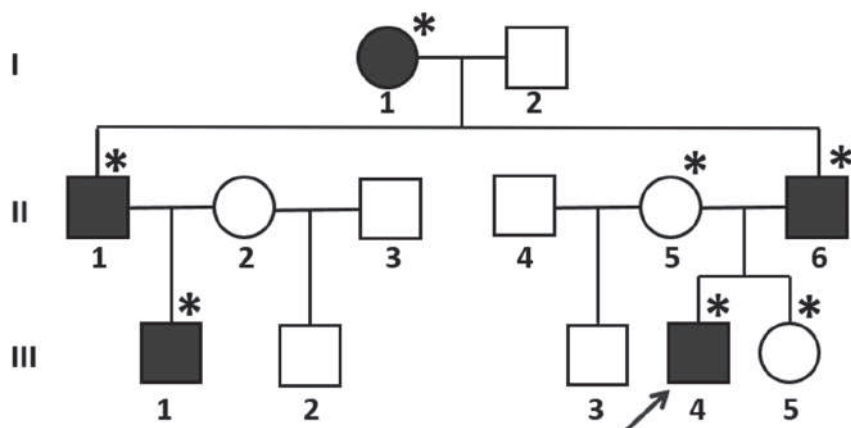


Рис. 4 Родословная семьи (фигура со стрелочкой – пробанд; * – генотипированные члены семьи; закрашенные фигуры – больные члены семьи; незакрашенные фигуры – здоровые члены семьи)
Fig. 4. Family pedigree (figure with an arrow – proband; * – genotyped family members; filled figures – affected family members; unfilled figures – healthy family members)

прямого автоматического секвенирования по Сенгеру. В результате исследования патогенный вариант с.148C>T (p.Arg50Ter) в гетерозиготном состоянии подтвержден у пробанда и выявлен у 4 других членов его семьи, имеющих клинические проявления заболевания (отца, дяди, бабушки и двоюродного брата по отцовской линии). Данная мутация отсутствовала у фенотипически не имеющих проявлений дисплазии членов семьи – сестры и матери пробанда. Родословная обследованной семьи представлена на рис. 4.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате обследования пробанда с идиопатическим (первичным?) остеопорозом и членов его семьи, в том числе с применением молекулярно-генетических методов исследования, у 5 членов одной семьи в 3 поколениях была выявлена чрезвычайно редкая скелетная дисплазия «Поражения костей свода черепа в виде пончика с хрупкостью костей» (OMIM: 126550) с фенотипическим и генотипическим подтверждением (гетерозиготная мутация в гене SGMS2 (патогенный вариант с.148C>T (p.Arg50Ter)).

Известно, что остеопороз представляет собой заболевание скелета, поражающее преимущественно пожилых людей и характеризующееся низкой костной массой и аномальной микроархитектоникой кости, что приводит к повышенной хрупкости костей скелета и повышенному риску переломов [21]. В детской популяции остеопороз встречается реже, а преобладающей по частоте формой, в отличие от остеопороза у взрослых, является вторичный остеопороз, который развивается вследствие широкого спектра хронических заболеваний и патологических состояний, а также длительного приема лекарственных препаратов с негативным остеотропным действием [22]. Низкотравматические переломы, возникающие в детстве или в раннем взрослом возрасте без очевидной причины, являются поводом для поиска возможного,

лежащего в их основе наследственного заболевания скелета, такого, например, как несовершенный остеогенез или несколько относительно недавно обнаруженных других генетических заболеваний [21, 23]. В случаях, когда очевидные причины развития вторичного остеопороза, как и наследственно-обусловленные причины первичного остеопороза, должным образом исключены, выставляется диагноз идиопатического остеопороза [21].

Тщательный сбор генеалогического анамнеза и клиническое обследование ребенка с ранней манифестацией остеопороза могут дать полезные подсказки и помочь в установлении генетической природы заболевания. В приведенном нами клиническом наблюдении в каждом поколении как у мужчин (пробанд, отец, дядя), так и у женщин (бабушка) отмечались множественные переломы костей в анамнезе (у пробанда – переломы позвонков), что косвенно указывало на возможный ауто-сомно-доминантный тип наследования предположительно генетического дефекта, а выявленные при рентгенологическом обследовании поражения костей свода черепа в виде пончика у 4 членов семьи в сочетании с преходящей невропатией лицевого нерва у 3 из них в дополнение к анамнезу переломов являлись достаточно патогномоничными для описываемой скелетной дисплазии. Однако ввиду чрезвычайной редкости заболевания (распространенность – менее 1:1 000 000) [4] и сравнительно недавнего описания генетической мутации, лежащей в его основе (2019 г.) [3], скелетная дисплазия «Поражения костей свода черепа в виде пончика с хрупкостью костей» остается мало изученным заболеванием, недостаточно известным для большинства практикующих врачей.

Идентификация дефектного гена у пробанда предоставила семье и медицинским специалистам информацию о причине и типе наследования патологии, долгосрочном прогнозе, а также позволила выявить заболевание у других членов семьи, имеющих тот же генетический дефект. Установление генетического диагноза сделало возможным проведение медико-генетического консультирования семьи с прогнозом вероятности повторного возникновения заболевания у сиблингов при последующих беременностях.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный в статье обзор современных данных и соответствующее первое в практике белорусских специалистов клиническое наблюдение семьи с чрезвычайно редкой скелетной дисплазией, представленной единичными описанными к настоящему времени в мировой научной литературе случаями, подчеркивает особую важность и уникальность подобных публикаций для раздела педиатрии, посвященного орфанной патологии. Успешный анализ глобального и собственного опыта ведения пациентов с подобной патологией, несомненно, позволит организовать оказание эффективной и мультидисциплинарной помощи конкретным пациентам с редкой, но тяжелой прогрессирующей патологией, а также будет способствовать информированности и настороженности практических специалистов в отношении раннего выявления подобных заболеваний на популяционном уровне.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Calvarial doughnut lesions-bone fragility syndrome. OMIM. Available at: <https://www.omim.org/entry/126550> (accessed 30 September 2022).
2. Basalom S., Fisaletti M., Miranda V. et al. Calvarial doughnut lesions with bone fragility in a French-Canadian family; case report and review of the literature. *Bone Rep.* 2021;15:101121. DOI: 10.1016/j.bonr.2021.101121.
3. Pekkinen M., Terhal P.A., Botto L.D. et al. Osteoporosis and skeletal dysplasia caused by pathogenic variants in SGMS2. *JCI Insight.* 2019;4(7):e126180. DOI: 10.1172/jci.insight.126180.
4. Calvarial doughnut lesions-bone fragility syndrome. Orphanet. Available at: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=85192 (accessed 30 September 2022).
5. Mortier G.R., Cohn D.H., Cormier-Daire V. et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A.* 2019;179(12):2393–2419. DOI: 10.1002/ajmg.a.61366.
6. ICD-10. All-Russian classifiers. Available at: <https://classifier.su/mkb10/M85.8> (accessed 30 September 2022).
7. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD). World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/classifications/classification-of-diseases> (accessed 30 September 2022).
8. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS). Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (accessed 30 September 2022).
9. Keats T.E., Holt J.F. The calvarial "doughnut lesion": a previously undescribed entity. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1969;105(2):314–8. DOI: 10.2214/ajr.105.2.314.
10. Bartlett J.E., Kishore P.R. Familial "doughnut" lesions of the skull. A benign, hereditary dysplasia. *Radiology.* 1976;119(2):385–7. DOI: 10.1148/119.2.385.
11. Aubé L., Vallières M., Lemay M. Doughnut lesions of the cranial vault: an hereditary bone dysplasia. *Can Assoc Radiol J.* 1988;39(3):204–8. (in French).
12. Nishimura G., Haga N., Ikeuchi S. et al. Fragile bone syndrome associated with craniognathic fibro-osseous lesions and abnormal modeling of the tubular bones: report of two cases and review of the literature. *Skeletal Radiol.* 1996;25(8):717–22. DOI: 10.1007/s002560050167.
13. Baumgartner D., Gassner I., Sperl W. et al. Calvarial "doughnut lesions": clinical spectrum of the syndrome, report on a case, and review of the literature. *Am J Med Genet.* 2001;99(3):238–43. DOI: 10.1002/1096-8628(2001)9999:9999::aid-ajmg1154>3.0.co;2-0.
14. Jaakkola E., Laine C.M., Mäyränpää M.K. et al. Calvarial doughnut lesions and osteoporosis: a new three-generation family and review. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(11):2371–7. DOI: 10.1002/ajmg.a.33040.
15. Basalom S., Fisaletti M., Miranda V. et al. Calvarial doughnut lesions with bone fragility in a French-Canadian family; case report and review of the literature. *Bone Rep.* 2021;15:101121. DOI: 10.1016/j.bonr.2021.101121.
16. Lerner A., Lu D., Allison S. et al. Calvarial Lesions and Pseudolesions: Differential Diagnosis and Pictorial Review of Pathologic Entities Presenting with Focal Calvarial Abnormalities. *Neurographics.* 2013;3(3):108–117(10). DOI: <https://doi.org/10.3174/ng.3130058>.
17. Gomez C.K., Schiffman S.R., Bhatt A.A. Radiological review of skull lesions. *Insights Imaging.* 2018;9(5):857–882. DOI: 10.1007/s13244-018-0643-0.
18. Jaremko J.L., Siminoski K., Firth G.B. et al. Common normal variants of pediatric vertebral development that mimic fractures: a pictorial review from a national longitudinal bone health study. *Pediatr Radiol.* 2015;45(4):593–605. DOI: 10.1007/s00247-014-3210-y.
19. 2019 ISCD Official Positions – Pediatric. Available at: <https://iscd.org/learn/official-positions/pediatric-positions/> (accessed 22 August 2022).
20. Robinson M.E., Bardai G., Veilleux L.N. et al. Musculoskeletal phenotype in two unrelated individuals with a recurrent nonsense variant in SGMS2. *Bone.* 2020;134:115261. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115261.
21. Mäkitie O., Zillikens M.C. Early-Onset Osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2022;110(5):546–561. DOI: 10.1007/s00223-021-00885-6.
22. Pachkaila A.S., Halasheuskaya A.A. Clinical Aspects of Diagnosis and Treatment of Osteoporosis in Children. *Paediatrics. Eastern Europe.* 2022;10(3):400–419. DOI: <https://doi.org/10.34883/PE.2022.10.3.010> (In Russian).
23. Costantini A., Mäkitie R.E., Hartmann M.A. et al. Early-Onset Osteoporosis: Rare Monogenic Forms Elucidate the Complexity of Disease Pathogenesis Beyond Type I Collagen. *J Bone Miner Res.* 2022;37(9):1623–1641. DOI: 10.1002/jbmr.4668.