



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

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² Минская областная детская клиническая больница, Минск, Беларусь

Семейный случай синдрома Хайду – Чейни: клиническое наблюдение и обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Почкайло А.С., Галашевская А.А. – концепция, сбор материала, обработка литературных источников, написание и окончательное редактирование; Водянова О.В., Чепурок Д.А. – сбор материала и окончательное редактирование; Лазарчик И.В. – окончательное редактирование.

Информированное согласие. Авторы получили письменное информированное согласие пациентов и законного представителя несовершеннолетнего пациента на опубликование медицинских данных и фотографий.

Подана: 29.03.2023

Принята: 11.09.2023

Контакты: apochk@rambler.ru

Резюме

Синдром Хайду – Чейни (OMIM: 102500) – редкое генетическое заболевание скелета с аутосомно-доминантным типом наследования, проявляющееся прогрессирующим акроостеолизом фаланг кистей и стоп, генерализованным остеопорозом, характерными черепно-лицевыми аномалиями, низкорослостью и широким спектром других возможных клинических проявлений. В медицинской литературе описано менее 100 случаев этого заболевания. Диагностика синдрома Хайду – Чейни основывается на выявлении характерных клинических и рентгенологических признаков. Наличие положительного семейного анамнеза облегчает диагностику, а молекулярно-генетическое исследование с обнаружением мутаций в гене NOTCH2 подтверждает диагноз. В настоящее время не существует эффективного специфического лечения синдрома Хайду – Чейни. Предлагаемое специалистами лечение является симптоматическим и направлено в основном на коррекцию патологических состояний, манифестирующих по мере прогрессирования заболевания, в первую очередь – остеопороза. В статье представлен краткий обзор литературы по проблеме и описано клиническое наблюдение на протяжении 8-летнего периода ведения семейного случая синдрома Хайду – Чейни у трех членов одной семьи в трех последовательных поколениях.

Ключевые слова: синдром Хайду – Чейни, орфанное заболевание, акроостеолиз, остеопороз, бисфосфонаты

Pachkaila A.¹ ✉, Halasheuskaya A.¹, Vadzianava V.^{1,2}, Lazarchyk I.², Chapurok D.²

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

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

A Familial Case of Hajdu – Cheney Syndrome: Clinical Observation and Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Pachkaila A., Halasheuskaya A. – conception, collection of material, processing of literary sources, writing and final editing; Vadzianava V., Chapurok D. – collection of material and final editing; Lazarchyk I. – final editing.

Informed consent. The authors obtained the written informed consent of the patients and the legal representative of the patient for the publication of medical data and photographs.

Submitted: 29.03.2023

Accepted: 11.09.2023

Contacts: apochk@rambler.ru

Abstract

Hajdu – Cheney syndrome (OMIM: 102500) is a rare autosomal dominant skeletal disorder characterized by progressive acroosteolysis of finger and toe phalangeal bones, generalized osteoporosis, characteristic craniofacial anomalies, short stature and a wide range of other possible clinical manifestations. Less than 100 cases of this disease have been described in the medical literature. Diagnosis of Hajdu – Cheney syndrome is based on the identification of characteristic clinical and radiological features. The presence of a positive family history facilitates the diagnosis, and a molecular genetic study with the detection of mutations in the NOTCH2 gene confirms the diagnosis. There is currently no specific treatment for Hajdu – Cheney syndrome. The current treatment is symptomatic and is mainly aimed at correcting pathological conditions that manifest as the disease progresses, foremost osteoporosis.

The article presents a brief review of the literature and describes the over an 8-year period of clinical observation of a familial case of Hajdu – Cheney syndrome in three members of the same family in three generations.

Keywords: Hajdu – Cheney syndrome, orphan disease, acroosteolysis, osteoporosis, bisphosphonates

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром Хайду – Чейни (синонимы: акроостеолиз с остеопорозом и изменениями черепа и нижней челюсти, артродентоостеодисплазия, доминантный тип акроостеолиза, синдром Чейни, синдром змеевидной малоберцовой кости – поликистоза почек) – это редкое генетическое заболевание скелета с аутосомно-доминантным типом наследования, проявляющееся прогрессирующим акроостеолизом фаланг кистей и стоп, генерализованным остеопорозом, характерными черепно-лицевыми аномалиями, низкорослостью и широким спектром других возможных клинических проявлений [1–3]. В 2011 г. ряд гетерозиготных мутаций в гене NOTCH2, расположенном на хромосоме 1p12, были идентифицированы как причина синдрома Хайду – Чейни [4, 5]. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, вместе

с тем описаны и спорадические случаи [1]. Распространенность синдрома Хайду – Чейни составляет менее 1:1 000 000 [3], что делает его чрезвычайно редким генетическим синдромом. К настоящему времени в медицинской литературе описано менее 100 случаев этого заболевания [3].

Синдром Хайду – Чейни представлен в базах данных OMIM (number: 102500) [2] и Orphanet (code: ORPHA 955) [3]. Согласно 10-й версии нозологических форм и классификации генетических нарушений скелета данная нозология относится к группе 28 (группа остеозиса) [6]. В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) синдром Хайду – Чейни кодируется как «М89.5 Остеозис» [7], а в МКБ 11-го пересмотра – как «FB86.2 Остеозис» [8].

Краткая историческая справка

- Заболевание впервые было описано в 1948 г. в Великобритании N. Hajdu и R. Kauntze как «черепно-скелетная дисплазия» у 37-летнего мужчины с базиллярной импрессией и выраженным остеопорозом [9].
- В 1965 г. американский радиолог W.D. Cheney описал расстройство соединительной ткани в семье, живущей в Мичигане, под названием «acroosteosis». У женщины и четверых ее детей наблюдался акроостеозис, множественные вставочные кости в швах черепа, недоразвитие ветви нижней челюсти, остеопороз и базиллярная импрессия [2, 10].
- В 1973 г. J. Herrmann и соавторы, рассмотрев ранее описанные в научной литературе случаи и описав один новый случай, предложили для данной нозологии название «артро-денто-остеодисплазия» и эпоним синдром Хайду – Чейни, а также сделали вывод о генетической природе заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования [11].
- В 2001 г. A.M. Brennan и R.M. Pauli, описав 6 пациентов из двух семей и проанализировав все ранее опубликованные на английском языке клинические случаи, разработали диагностические критерии синдрома Хайду – Чейни для детей и взрослых [12].
- В 2011 г. в двух независимых друг от друга исследованиях (M.A. Simpson и соавторы [4], B. Isidor и соавторы [5]) у пациентов с диагностированным на основании клинических и рентгенологических данных синдромом Хайду – Чейни были выявлены гетерозиготные мутации в 34-м экзоне гена NOTCH2, расположенном на хромосоме 1p12.

Клинические проявления

Синдром Хайду – Чейни клинически характеризуется акроостеозисом дистальных фаланг пальцев кистей и стоп, тяжелым остеопорозом с костными переломами, черепно-лицевыми и зубными аномалиями, низкорослостью, а также широким спектром других возможных клинических проявлений [1–3, 12–16]. Наиболее характерные клинические и рентгенологические проявления синдрома Хайду – Чейни представлены в табл. 1 [1–3, 12–16].

Следует отметить, что при данном синдроме отмечается высокая клиническая вариабельность и фенотипическая эволюция клинических проявлений. Многие из ключевых признаков, такие как акроостеозис, остеопороз и некоторые характерные черты лица, отсутствуют при рождении ребенка, появляются позже, что, безусловно,

Таблица 1

Клинические и рентгенологические проявления синдрома Хайду – Чейни

Table 1

Clinical and radiographic manifestations of Hajdu – Cheney syndrome

Черепно-лицевые особенности	Особенности скелета	Другие проявления
Череп Батрцефалия Долихоцефалия Вормиевы кости (вставочные кости черепа) Открытые швы черепа Утолщение свода черепа Аплазия (гипоплазия) лобных пазух Изменение формы турецкого седла (удлинение, расширение) Платибазия и базилярная импрессия Микрогнатия Лицо Общий вид: грубые черты лица, уплощение средней части лица, длинный фильтр, полные щеки, микрогнатия, короткая шея. Брови: густые и широкие, синофриз (сросшиеся брови). Глаза: антимонголоидный разрез глаз, гипертелоризм, телекантус, эпикантус, длинные ресницы. Нос: плоская и широкая переносица, широкий нос с антеверсией ноздрей. Уши: низко посаженные уши. Рот: высокое арочное небо. Зубы: аномалии и раннее выпадение зубов, неправильный прикус. Волосы: густые, прямые, жесткие	Остеопения, остеопороз. Акроостеолиз. Патологические переломы. Гипермобильность суставов. Позвоночник: двояковогнутые деформации и компрессионные переломы позвонков, кифосколиоз, нестабильность шейного отдела позвоночника. Конечности: вальгусная деформации коленных суставов, вывих головки лучевой кости, длинная изогнутая малоберцовая кость (змеевидная)	Низкорослость. Снижение слуха (кондуктивная тугоухость). Кисты почек. Врожденные пороки сердца. Гипоспадия. Крипторхизм. Гирсутизм. Пупочная грыжа. Неврологические нарушения. Интеллект не страдает

затрудняет раннюю диагностику заболевания. При рождении ребенок, как правило, не имеет отличительных особенностей внешности. Микрогнатия является единственным признаком, идентифицируемым при рождении более чем у половины всех пациентов с синдромом Хайду – Чейни. Другие клинические проявления, которые могут наблюдаться у новорожденных детей с этим синдромом, включают антимонголоидный разрез глаз, гипертелоризм, плоскую и широкую переносицу, длинный фильтр, низко посаженные уши [12]. По мере взросления ребенка характерные черты становятся все более очевидными. В конечном итоге у взрослых пациентов формируются классические черты черепно-лицевого дисморфизма: долихоцефалическая форма головы с батрцефалией, широкие густые брови, синофриз, длинные ресницы, широко расставленные глаза, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, уплощение средней трети лица, плоская переносица, широкий нос с выдвинутыми вперед ноздрями, длинный губной желобок, микрогнатия, высокое арочное небо, жесткие прямые волосы, низкая линия роста волос на лбу и затылке, низко посаженные уши и короткая шея, а также отмечается наличие зубных аномалий и ранняя потеря постоянных зубов. Однако клинический фенотип весьма индивидуален, ни один из пациентов не имеет всех признаков, указанных в приведенном выше описании [12]. Большинство пациентов имеют низкий рост. У некоторых пациентов наблюдается гипермобильность суставов, гирсутизм, грубый голос, нарушение слуха [12].

Акроosteолиз, представляющий собой резорбцию костной ткани в дистальных фалангах пальцев кистей и/или стоп, при синдроме Хайду – Чейни развивается, как правило, в позднем детском (6–12 лет) или подростковом (13–19 лет) возрасте с постепенным прогрессированием и вторичным изменением пораженных пальцев [12]: ногтевая пластинка пораженных пальцев укорачивается, расширяется и деформируется, а пальцы становятся короткими и широкими. В недавнем ретроспективном исследовании авторы на основании изучения 96 случаев синдрома Хайду – Чейни, описанных в медицинской литературе, и 188 рентгенограмм этих пациентов обнаружили определенную очередность поражения акроosteолизом пальцев [17]. Первым в процесс акроosteолиза вовлекался указательный палец, за ним следовали средний палец, а затем большой. Безымянный палец значительно реже подвергался акроosteолизу (только в 11,4% случаев). В семейных случаях синдрома Хайду – Чейни первыми поражались указательный палец и мизинец [17]. Следует также отметить, что остеолит при синдроме Хайду – Чейни обычно поражает только дистальные фаланги, но у некоторых пациентов может распространяться на средние или проксимальные фаланги [18]. При развитии акроosteолиза пациенты нередко предъявляют жалобы на боль в области дистальных фаланг пораженных пальцев [12, 18].

Вторым ключевым признаком синдрома Хайду – Чейни является остеопороз, который проявляется патологическими переломами костей скелета, деформациями и компрессионными переломами тел позвонков с развитием в последующем кифоза и сколиоза [12]. Следует отметить, что даже незначительные изменения в позвоночнике могут быстро прогрессировать, приводя к значительным структурным деформациям [19].

К другим проявлениям синдрома Хайду – Чейни, описанным у некоторых пациентов, относятся рецидивирующие острые респираторные инфекции (ОРИ) в детском возрасте, врожденные пороки сердца (такие как дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток), а также аномалии почек, в частности поликистоз почек [12]. В единичных случаях выявлены врожденная глаукома [20], вывих лучевой кости, вальгусное искривление голеней, косолапость, грыжи, гипоспадия, крипторхизм, гепатоспленомегалия. Интеллект пациентов, как правило, не страдает. Однако может отмечаться задержка нервно-психического развития в раннем детском возрасте [12].

Необходимо подчеркнуть, что естественное течение заболевания ведет к постепенной потере костной массы в скелете, прогрессированию остеопороза и акроosteолиза [21]. Наиболее серьезными осложнениями синдрома Хайду – Чейни являются прогрессирующие платибазия и базиллярная импрессия, которые могут сочетаться с выраженными неврологическими нарушениями, включая развитие гидроцефалии [22], синингомиелии [23, 24].

Стоит также отметить, что клинические проявления синдрома Хайду – Чейни в значительной степени схожи с проявлениями синдрома «змеевидной малоберцовой кости – поликистоза почек» (SFPKS – Serpentine Fibula-Polycystic Kidney Syndrome), характеризующегося сочетанием черепно-лицевых аномалий, удлинённых «змеевидных» малоберцовых костей и поликистоза почек. Ранее SFPKS описывался как отдельное заболевание, однако молекулярно-генетические исследования показали, что эти два состояния связаны с мутациями в одном и том же гене – NOTCH2. Основываясь на этом сходстве, в настоящее время SFPKS рассматривается как вариант фенотипического проявления синдрома Хайду – Чейни [13].

На основании вышеизложенного становится очевидным тот факт, что синдром Хайду – Чейни в отношении клинических симптомов имеет следующие черты: вариабельный фенотип, широкий спектр клинических проявлений и возрастное прогрессирование [1, 12, 25], что необходимо учитывать при диагностике данного заболевания, а также дальнейшем ведении пациента.

Диагностика

Диагностика синдрома Хайду – Чейни основывается на выявлении характерных клинических и рентгенологических признаков (табл. 1). Учитывая аутосомно-доминантный тип наследования заболевания, выявление положительного семейного анамнеза существенно облегчает первичную диагностику, а последующее молекулярно-генетическое исследование с обнаружением мутаций в гене NOTCH2 окончательно подтверждает диагноз [1, 26].

Характерные рентгенологические признаки выявляются при исследовании черепа, позвоночника, кистей и стоп. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия позволяет обнаружить снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в сравнении с нормой. В биохимическом анализе крови возможно повышение активности общей щелочной фосфатазы. Других специфических изменений в биохимических исследованиях крови при данном синдроме в клинических наблюдениях, согласно данным научной литературы, установлено не было [26].

В 2001 г. А.М. Brennan и R.M. Pauli [12], сфокусировав свое внимание на основных клинических проявлениях заболевания и наличии документально подтвержденного положительного семейного анамнеза, разработали диагностические критерии синдрома Хайду – Чейни (табл. 2).

Важно подчеркнуть, что верификация диагноза часто задерживается из-за сравнительно поздней манифестации одного из основных клинических признаков заболевания – акроостеолиза. При рождении и в раннем детском возрасте синдром

Таблица 2
Диагностические критерии синдрома Хайду – Чейни
Table 2
Diagnostic criteria for Hajdu – Cheney syndrome

Диагностические критерии	Верификация диагноза	
	У взрослых	У детей
1. Акроостеолиз	Акроостеолиз + 3 любых дополнительных диагностических критерия, за исключением задокументированного положительного семейного анамнеза, или акроостеолиз + задокументированный положительный семейный анамнез, или задокументированный положительный семейный анамнез + 2 дополнительных диагностических критерия, кроме акроостеолиза	4 любых диагностических критерия, за исключением задокументированного положительного семейного анамнеза, или задокументированный положительный семейный анамнез + 2 дополнительных диагностических критерия
2. Вставочные кости черепа или открытые швы		
3. Платибазия		
4. Преждевременная потеря зубов		
5. Микрогнатия		
6. Грубые черты лица		
7. Жесткие волосы		
8. Уплотнение средней части лица		
9. Низкий рост (<5 процентиля)		
10. Задокументированный положительный семейный анамнез		

Хайду – Чейни диагностируется редко, наиболее часто это происходит в период пубертата и у взрослых пациентов [12].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика при подозрении на наличие синдрома Хайду – Чейни включает широкий спектр заболеваний, в первую очередь заболеваний, сопровождаемых развитием акроостеолиза и/или остеопороза. Наиболее часто встречающимися патологическими состояниями, связанными с акроостеолизом у детей, являются генетические нарушения (особенно первичная гипертрофическая остеоартропатия и скелетные дисплазии) и ревматические заболевания (в частности псориатический артрит и системный склероз) [27]. В дифференциальный диагноз также должны быть включены другие состояния, сопровождаемые развитием акроостеолиза, такие как гиперпаратиреоз, невропатия, локальная травма, термическое повреждение (обморожения или ожоги), спинальная дизрафия и другие [25, 27]. Синдром Вернера и прогерия, несовершенный остеогенез и другие редкие скелетные нарушения, такие как синдром Элерса – Данлоса, ключично-черепная дисплазия, идиопатический ювенильный остеопороз, также являются частью дифференциальной диагностики [14].

Прогноз

Информация об общем прогнозе ограничена из-за чрезвычайной редкости заболевания. Прогноз заболевания зависит от степени поражения органов и систем, наличия осложнений [1, 14]. Общая продолжительность жизни, как правило, существенно не укорачивается [3], но ухудшается ее качество, так как естественная эволюция заболевания приводит к развитию прогрессирующего акроостеолиза, генерализованного остеопороза с переломами, манифестации болевого синдрома. Прогноз резко ухудшается при развитии таких осложнений, как базилярная инвагинация (ведет к неврологическим нарушениям) или формирование выраженной деформации грудной клетки (может снижать легочную вентиляцию) [1, 14].

Лечение

В настоящее время не существует эффективной излечивающей терапии синдрома Хайду – Чейни. Предлагаемое специалистами в этой сфере лечение является симптоматическим, направлено на улучшение качества и ожидаемой продолжительности жизни пациента, сосредоточено в основном на коррекции патологических состояний, манифестирующих по мере прогрессирования заболевания, в первую очередь остеопороза [1]. Однако из-за чрезвычайной редкости данной патологии контролируемых клинических исследований по лечению остеопороза в этой популяции пациентов не проводилось. В медицинской литературе описан опыт применения лекарственных препаратов из группы бисфосфонатов (алендроновая кислота, памидроновая кислота, золедроновая кислота) [28–32] и деносумаба [33] с целью предотвращения прогрессирования остеопороза. Тем не менее, учитывая малочисленность наблюдений, оценить в полной мере эффективность этих лекарственных препаратов не представляется возможным. В ряде исследований показано, что лечение бисфосфонатами [29, 31] и деносумабом [33] способствует повышению МПКТ позвоночника, но, к сожалению, не останавливает прогрессирование акроостеолиза. Также недостаточно

данных, чтобы ответить на вопрос о том, могут ли бисфосфонаты предотвратить развитие платибазии или раннюю потерю постоянных зубов [31]. Тем не менее, принимая во внимание тот факт, что повышенная резорбция костной ткани является основным звеном патогенеза остеопороза при синдроме Хайду – Чейни, применение бисфосфонатов на сегодняшний день представляется оправданным [32].

■ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Мы представляем одно из первых для белорусской популяции описаний семейного случая синдрома Хайду – Чейни, наблюдаемого у трех членов одной семьи в трех последовательных поколениях. Диагноз верифицирован на основании совокупности результатов анализа генеалогического анамнеза, характерных фенотипических проявлений и рентгенологических данных, включая наличие акроостеолиза и остеопороза. Родословная данной семьи представлена на рис. 1.

Пробанд: мальчик (возраст 11 лет 4 месяца) в течение 8 лет находится под динамическим медицинским наблюдением в Республиканском центре детского остеопороза, функционирующем на базе учреждения здравоохранения «Минская областная детская клиническая больница». Впервые пробанд поступил в центр в возрасте 3 лет 6 месяцев по направлению врача-генетика с целью комплексного обследования и уточнения диагноза в связи с жалобами матери на периодические боли в спине у ребенка начиная с 3-летнего возраста (после каждого его случайного падения). У матери и бабушки пробанда по материнской линии на основании клинико-фенотипических проявлений врачом-генетиком на областном и республиканском уровнях ранее верифицирован синдром Хайду – Чейни.

Из анамнеза известно, что пробанд родился от 2-й беременности (1-я беременность – аборт по медицинским показаниям), 1-х родов путем планового кесарева сечения в сроке гестации 38 недель. Беременность протекала на фоне хронического пиелонефрита с неоднократной угрозой прерывания (с 32 недель – акушерский

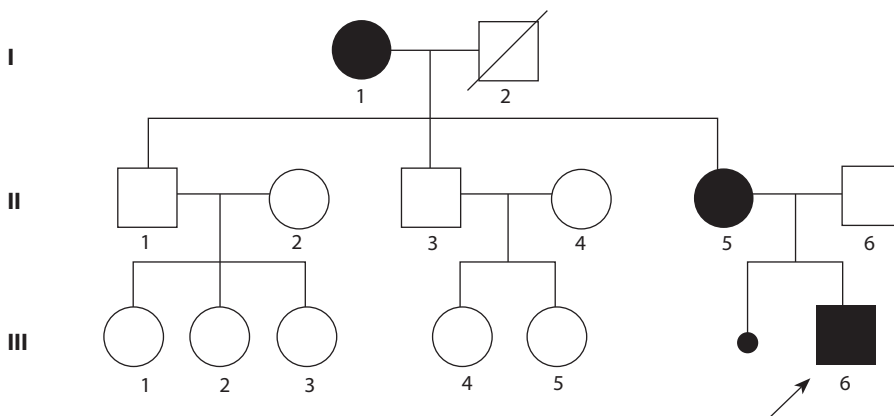


Рис. 1. Родословная семьи (фигура со стрелкой – пробанд; закрашенные фигуры – пораженные заболеванием члены семьи; незакрашенные фигуры – здоровые члены семьи)

Fig. 1. Family pedigree (figure with an arrow – proband; filled figures – affected family members; unfilled figures – healthy family members)

пессарий), в 36–37 недель – ОРИ. Масса тела при рождении – 3050 г, длина тела – 50 см, оценка по шкале Апгар – 8/8 баллов. Ребенок осмотрен врачом-генетиком – данных в пользу наличия генетических заболеваний не выявлено. Выписан из родильного дома на 21-е сутки с диагнозом: церебральная ишемия тяжелой степени. Гипертензионный синдром. Стриарная васкулопатия. Незрелость ЦНС. Открытое овальное окно. Дополнительная хорда левого желудочка. Гидрокаликоз слева. Гидроцеле справа. Дисплазия тазобедренных суставов. Морфофункциональная незрелость. Врожденные особенности развития.

Перенесенные заболевания на первом году жизни: анемия легкой степени, синдром двигательных нарушений, с 3-месячного возраста – частые ОРИ, в 9 месяцев – пневмония, в 11 месяцев – рахит. Консультирован врачом-иммунологом, данных в пользу наличия первичного иммунодефицита не выявлено, выставлен диагноз: рецидивирующие заболевания верхних дыхательных путей. Прорезывание зубов – с 8 месяцев, начало самостоятельной ходьбы – с 12 месяцев.

Данные медицинского осмотра (в 3 года 6 месяцев): масса тела – 14 кг, длина тела – 98 см. При оценке физического развития с использованием антропометрического калькулятора программного обеспечения Всемирной организации здравоохранения WHO Anthro не выявлено отклонений от нормы: Z-score длина тела/возраст = $-0,61$ SD, Z-score масса тела/возраст = $-0,83$ SD, Z-score масса тела/длина тела = $-0,70$ SD, Z-score индекс массы тела (ИМТ)/возраст = $-0,70$ SD.

Фенотипически у ребенка выявлены черепно-лицевые особенности: гипертелоризм с эпикантом, густые широкие брови, длинные ресницы, широкий нос с плоской переносицей, длинный губной желобок, полные щеки, прямые жесткие волосы, низко посаженные уши, низкая граница роста волос на затылке (рис. 2). При осмотре также обращала на себя внимание гипермобильность суставов.



Рис. 2. Черты лица пробанда в возрасте 3 лет 6 месяцев (фото предоставлено законным представителем ребенка)

Fig. 2. Facial features of the proband at the age of 3 years 6 months (photo provided by legal representative of the child)

При лабораторном исследовании показатели фосфорно-кальциевого обмена, гормоны щитовидной железы, тиреотропный гормон, паратиреоидный гормон (ПТГ), инсулин, маркеры костного метаболизма (остеокальцин, β -Cross Laps) и общий 25-гидроксивитамин D (25(OH)D) находились в пределах референсных значений для хронологического возраста.

При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и почек выявлена гепатоспленомегалия; при УЗИ сердца – минимальная регургитация на трикуспидальном, митральном клапанах и клапане легочной артерии; при УЗИ щитовидной железы – незначительное увеличение объема щитовидной железы (гиперплазия щитовидной железы 0–1-й степени). Рентгенологическое исследование кистей выявило наличие «пятнистого» остеопороза; признаков акроостеолиза не наблюдалось; костный возраст соответствовал 3,5–4 годам. Пациент осмотрен врачом – травматологом-ортопедом, профильной патологии не выявлено. Также осмотрен врачом – оториноларингологом-сурдологом: слух в норме на оба уха.

Ребенок проконсультирован врачом-генетиком, который сделал заключение, что на данном этапе данных для верификации синдрома Хайду – Чейни недостаточно, однако учитывая наличие данной патологии у матери и бабушки, а также аутосомно-доминантный тип наследования заболевания, рекомендовано динамическое наблюдение пациента.

В возрасте 5 лет ребенку впервые проведена двухэнергетическая рентгеновская остеоденситометрия по педиатрическим программам исследования (поясничный отдел позвоночника (L1-L4) и все тело без включения костей черепа (TBLH – total body less head)), а также рентгенография позвоночника в двух проекциях. По данным рентгеновской остеоденситометрии у пациента выявлена низкая МПКТ в L1-L4 (BMD = 0,382 г/см², Z-score = –3,6 SD) и TBLH (BMD = 0,519 г/см², Z-score = –2,3 SD) для данного пола и хронологического возраста. При изучении рентгенограмм позвоночника обнаружена платиспондилия грудного отдела позвоночника. Рентгенологических признаков акроостеолиза в этом возрасте у пациента не отмечалось. Лабораторно выявлено повышение активности общей щелочной фосфатазы в крови до 886 Ед/л (норма – менее 645 Ед/л), снижение уровня ПТГ до 8,20 пг/мл (норма – 15–57 пг/мл); уровень 25(OH)D в крови составил 39,92 нг/мл (оптимальные значения – 30–50 нг/мл). Следует отметить, что при последующих наблюдениях показатели общей щелочной фосфатазы и ПТГ соответствовали референсным значениям для пола и возраста. Пациент осмотрен врачом – травматологом-ортопедом, выставлен диагноз: синдром Хайду – Чейни, платиспондилия грудного отдела позвоночника. В последующем пациент повторно консультирован врачом-генетиком, который с учетом семейного анамнеза и данных, полученных при дополнительных рентгенологических исследованиях, верифицировал у ребенка наличие синдрома Хайду – Чейни. Таким образом, впервые диагноз установлен у пробанда в возрасте 5 лет.

С 8 лет у ребенка манифестировали периодические боли в дистальных фалангах пальцев обеих кистей. В возрасте 8 лет 4 месяцев на рентгенограмме кистей отмечалось уплощение бугристости дистальных фаланг пальцев обеих кистей. При последующей рентгенографии в возрасте 10 лет 9 месяцев выявлены признаки акроостеолиза дистальных фаланг II, III и V пальцев левой кисти (проведено рентгенологическое исследование только левой (недоминантной) кисти с целью оценки костного возраста).

В возрасте 9 лет с учетом сохраняющихся болей в области спины и выявленных рентгенологических признаков клиновидной деформации тел грудных позвонков, а также снижения показателей МПКТ в L1-L4 позвонках ($BMD = 0,292 \text{ г/см}^2$, $Z\text{-score} = -4,0 \text{ SD}$) ребенку по решению врачебного консилиума после получения письменного информированного согласия законного представителя несовершеннолетнего пациента начато лечение бисфосфонатами (памидроновая кислота в дозе 1 мг/кг/сут , на протяжении 3 суток, курсами каждые 4 месяца). Следует отметить, что в дальнейшем по ряду объективных причин введения памидроновой кислоты осуществлялись нерегулярно, с временными интервалами (8–10 месяцев) между курсами длительнее, нежели было установлено рекомендованной схемой лечения, что не позволяет в полной мере оценить его эффективность.

В последующие годы ребенок периодически жаловался на неинтенсивные боли в спине и в дистальных фалангах пальцев обеих кистей. Болей в области пальцев стоп не наблюдалось. При наблюдении в динамике отмечалась тенденция к снижению массо-ростовых показателей. При очередной госпитализации пробанда в возрасте 11 лет 4 месяцев (черты лица пациента – рис. 3А, В) масса тела составила 27 кг, длина тела – 135 см ($Z\text{-score} = -1,05 \text{ SD}$), ИМТ – $14,2 \text{ кг/м}^2$ ($Z\text{-score} = -2,01 \text{ SD}$). К этому времени пациенту проведено 3 курса введения памидроновой кислоты. Выполнено комплексное обследование ребенка, включая проведение компьютерной томографии (КТ) головного мозга и костей черепа, магнитно-резонансной томографии (МРТ) позвоночника, рентгенографии обеих кистей и стоп, рентгеновской денситометрии. По данным рентгеновской денситометрии отмечался прирост МПКТ в L1-L4 ($BMD = 0,357 \text{ г/см}^2$, $Z\text{-score} = -3,3 \text{ SD}$), тем не менее показатели МПКТ по-прежнему не достигали нормальных значений для пола и хронологического возраста.

При КТ черепа у пациента выявлены множественные (в количестве 13) разновеликие вставочные (вормиевы) кости в области лямбдовидного шва (рис. 3С); лобные пазухи неразвиты (справочно: средний возраст визуализации лобных пазух на рентгенограммах составляет 4 года, в возрасте 8–12 лет отмечается их значительный рост [33]); толщина затылочной кости пациента – до 12 мм (справочно: средняя толщина затылочной кости у мужчин составляет 10,1 мм [34]); нельзя исключить начальную стадию формирования батроцефалии (рис. 3D).

При МРТ позвоночника у ребенка определялись клиновидные деформации тел Th4, Th5, Th8, Th10-позвонков 1-й степени, тела Th9-позвонка – 2-й степени как исход компрессионных переломов (рис. 3Е).

На рентгенограммах кистей (рис. 3G) отмечалось разрежение костного рисунка в эпифизах и метадиафизах фаланг пальцев и пястных костей; «зебра-линии» в дистальных метафизах лучевой и локтевой костей; уплощение бугристости дистальных фаланг I (с наличием костных фрагментов), II, III, V пальцев правой кисти, а также II, III, V пальцев левой кисти с неравномерностью переднего контура и их укорочением; также обращало на себя внимание укорочение 4–5 пястных костей. На рентгенограммах стоп (рис. 3I) определялось разрежение костного рисунка в плюсневых костях и фалангах пальцев; «зебра-линии» в дистальных метафизах костей голеней (справочно: как следствие проведенных пациенту курсов лечения памидроновой кислотой); уплощение бугристости дистальных фаланг всех пальцев обеих стоп с наличием костных фрагментов в дистальных фалангах I пальцев обеих стоп.

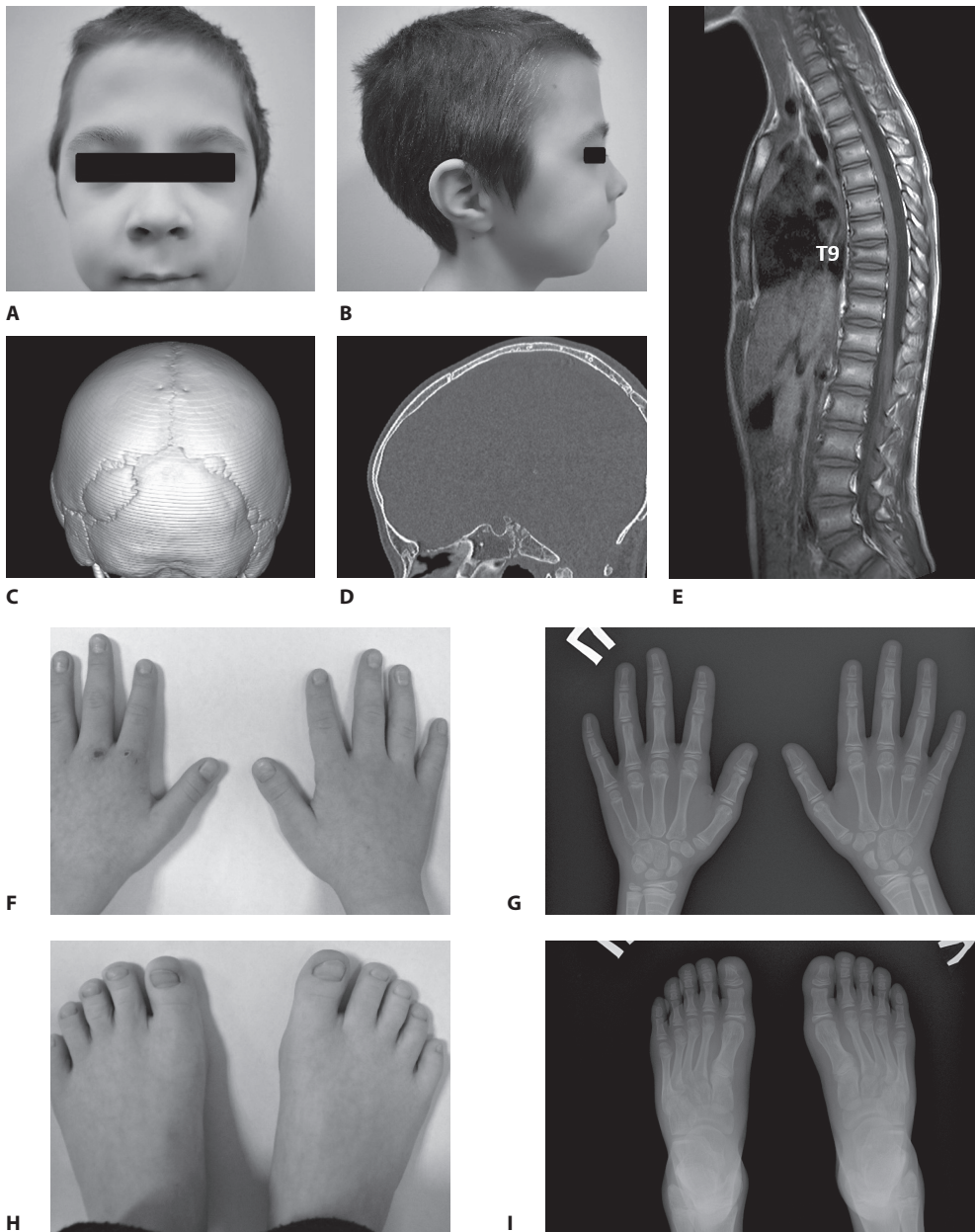


Рис. 3. Данные медицинского обследования пробанда в возрасте 11 лет 4 месяцев (описание в тексте): А, В – черты лица пробанда (фото предоставлено законным представителем пациента); С, D – КТ-сканы черепа; E – МРТ-скан грудного и поясничного отделов позвоночника; F, G – фото и рентгенограмма кистей; H, I – фото и рентгенограмма стоп
Fig. 3. Data of the medical examination of the proband at the age of 11 years 4 months (description – in the text): A, B – facial features of the proband (photo provided by the legal representative); C, D – CT scans of the skull; E – MRI scan of the thoracic and lumbar spine; F, G – photo and radiograph of the hands; H, I – photo and radiograph of the feet

При проведении УЗИ щитовидной железы, органов брюшной полости и почек патологии не выявлено. Следует отметить, что с 5-летнего возраста ребенок наблюдается у врача-офтальмолога по поводу гиперметропии средней степени.

Мать пробанда (возраст 37 лет). Длина тела – 152 см, масса тела – 45 кг, ИМТ – 19,48 кг/м². При медицинском осмотре предъявляет жалобы на мышечную слабость, боль в спине и дистальных отделах пальцев кистей и стоп. При физикальном обследовании определяются следующие фенотипические признаки (рис. 4А, 4В): гипертелоризм, густые широкие брови, уплощение средней трети лица, широкий крупный нос, микрогнатия; отмечается патологическая подвижность зубов и их раннее (с 29 лет) выпадение (в настоящее время в полости рта определяется 14 зубов). Помимо лицевого дисморфизма, обращает на себя внимание деформация пальцев обеих кистей с расширением и укорочением дистальных фаланг и ногтевых пластинок I–III и V пальцев, сопровождаемая признаками ониходистрофии пораженных ногтей (рис. 4Е), и гипермобильность межфаланговых суставов кистей. Также отмечается укорочение дистальных фаланг пальцев обеих стоп (рис. 4Г), сколиотическая деформация позвоночника.

Из анамнеза: ОРИ в детском возрасте с частотой 4–5 раз в год, с 5 лет – хронический пиелонефрит. С 8 лет манифестировали боли в спине, а с 12 лет – отмечаются периодические боли в области дистальных фаланг пальцев обеих кистей. В возрасте 12 лет врачом-генетиком верифицирован синдром Хайду – Чейни. С 16 лет у пациентки отмечается прогрессирующая деформация пальцев кистей (расширение и укорочение дистальных фаланг и ногтевых пластинок), с 25 лет – манифестировали периодические боли в области дистальных фаланг пальцев стоп. Переломов костей периферического скелета в анамнезе не наблюдалось.

В возрасте 20 лет в связи с усилением болей в области позвоночника пациентка проходила обследование у медицинских специалистов травматолого-ортопедического профиля на республиканском уровне, где при проведении МРТ позвоночника выявлены: умеренно выраженная сколиотическая деформация позвоночника в грудопоясничном отделе, «бокаловидная» деформация тел позвонков в грудном и поясничном отделах. Выписана с диагнозом: семейная форма синдрома Хайду – Чейни, врожденная спондилопатия грудного и поясничного отделов позвоночника. Вторичный остеопороз, выраженный болевой синдром. В этом же возрасте у пациентки впервые диагностирован узловой зоб.

В возрасте 29 лет проведено комплексное обследование, включающее рентгенографию позвоночника, кистей, рентгеновскую денситометрию и УЗИ органов брюшной полости, почек, сердца, щитовидной железы. На рентгенограмме позвоночника (рис. 4D) отмечались множественные двояковогнутые деформации позвонков в грудном и поясничном отделах позвоночника; на рентгенограммах кистей – акроостеолиз дистальных фаланг I–III пальцев слева, I–III и V пальцев справа, диффузный остеопороз, преимущественно – в пресуставных отделах. По данным рентгеновской денситометрии обнаружена низкая для пола и хронологического возраста МПКТ во всех зонах исследования (BMD TBLH = 0,861 г/см², Z-score = –2,4 SD; BMD L1–L4 = 0,724 г/см², Z-score = –3,1 SD; в проксимальных отделах бедренных костей: слева BMD = 0,621 г/см², Z-score: –2,6 SD; справа BMD = 0,603 г/см², Z-score = –2,8 SD). Результаты УЗИ органов брюшной полости и почек – в норме; по результатам УЗИ сердца – минимальная регургитация на трикуспидальном, митральном клапанах и клапане

легочной артерии; при УЗИ щитовидной железы – сохраняется узловое образование правой доли щитовидной железы. Сопутствующие заболевания: хронический пиелонефрит, хронический гастрит, гиперметропический астигматизм, узловой зоб.

Пациентке рекомендован длительный прием бисфосфонатов (алендроновая кислота перорально) и лекарственных препаратов кальция в сочетании с витамином D. При медицинском осмотре в динамике через 1 год 5 месяцев в результате проведенного лечения получена отчетливая положительная динамика: значительно уменьшились мышечная слабость и интенсивность болей в области позвоночника, улучшились показатели МПКТ по данным рентгеновской денситометрии (BMD L1-L4 = 0,836 г/см², Z-score = -3,1 SD, в проксимальных отделах бедренных костей: слева BMD = 0,647 г/см², Z-score: -2,4 SD, справа BMD = 0,635 г/см², Z-score = -2,5 SD), однако отмечалось неуклонное прогрессирование акроостеолитов. Учитывая сохранение показателей МПКТ в пределах значений, соответствующих остеопорозу, пациентке рекомендовано продолжить проводимое лечение, обеспечить контроль денситометрии в динамике.

В возрасте 31 года выполнена КТ черепа (рис. 4С): отмечались признаки остеопороза костей черепа, недостаток оксификации швов черепа, платибазия, аплазия лобных пазух, гипоплазия клиновидной пазухи. В возрасте 36 лет проведена плановая тиреоидэктомия по поводу нетоксического многоузлового зоба 2-й степени (по данным последующего морфологического исследования диагностировано злокачественное новообразование щитовидной железы). Пациентке проведено специализированное лечение у врача-онколога.

В возрасте 37 лет пациентке проведена контрольная рентгенографии кистей и стоп. На рентгенограмме кистей (рис. 4F) определялось разрежение костного рисунка в эпифизах и метадиафизах фаланг пальцев и пястных костей, а также рентгенологические признаки акроостеолитов дистальных фаланг всех пальцев обеих кистей (за исключением IV пальца левой кисти), что свидетельствует о продолжающемся прогрессировании акроостеолитов. На рентгенограмме стоп (рис. 4I) отмечалось разрежение костного рисунка в костях предплюсны, плюсны и фаланг пальцев обеих стоп; рентгенологические признаки акроостеолитов дистальной фаланги II пальца правой стопы с уплощением дистального отдела его основной фаланги. Помимо этого, наблюдались артрозные изменения в I плюснефаланговых суставах с наличием краевых костных разрастаний и вальгусная деформация I пальцев обеих стоп. При медицинском осмотре отмечено прогрессирование деформаций пораженных пальцев кистей и стоп, проявлений ониходистрофии.

Фенотипические и рентгенологические признаки заболевания у матери пробанда представлены на рис. 4.

Бабушка пробанда по материнской линии (67 лет). Из анамнеза: начиная с возраста 14 лет беспокоят боли в области позвоночника, отмечается прогрессирующая деформация пальцев кистей и стоп, имеют место множественные переломы костей (к настоящему времени – более 20 переломов), раннее выпадение зубов (с 30 лет – полная адентия). В возрасте 40 лет в связи с выраженными болями в спине пациентка находилась на лечении в травматологическом отделении областной больницы. В ходе обследования на рентгенограммах позвоночника обнаружено, что тела позвонков в грудном и поясничном отделах уплощены в разной степени, позвонки значительно поротичны, отмечалась платиспондилия. Рентгенограммы кистей

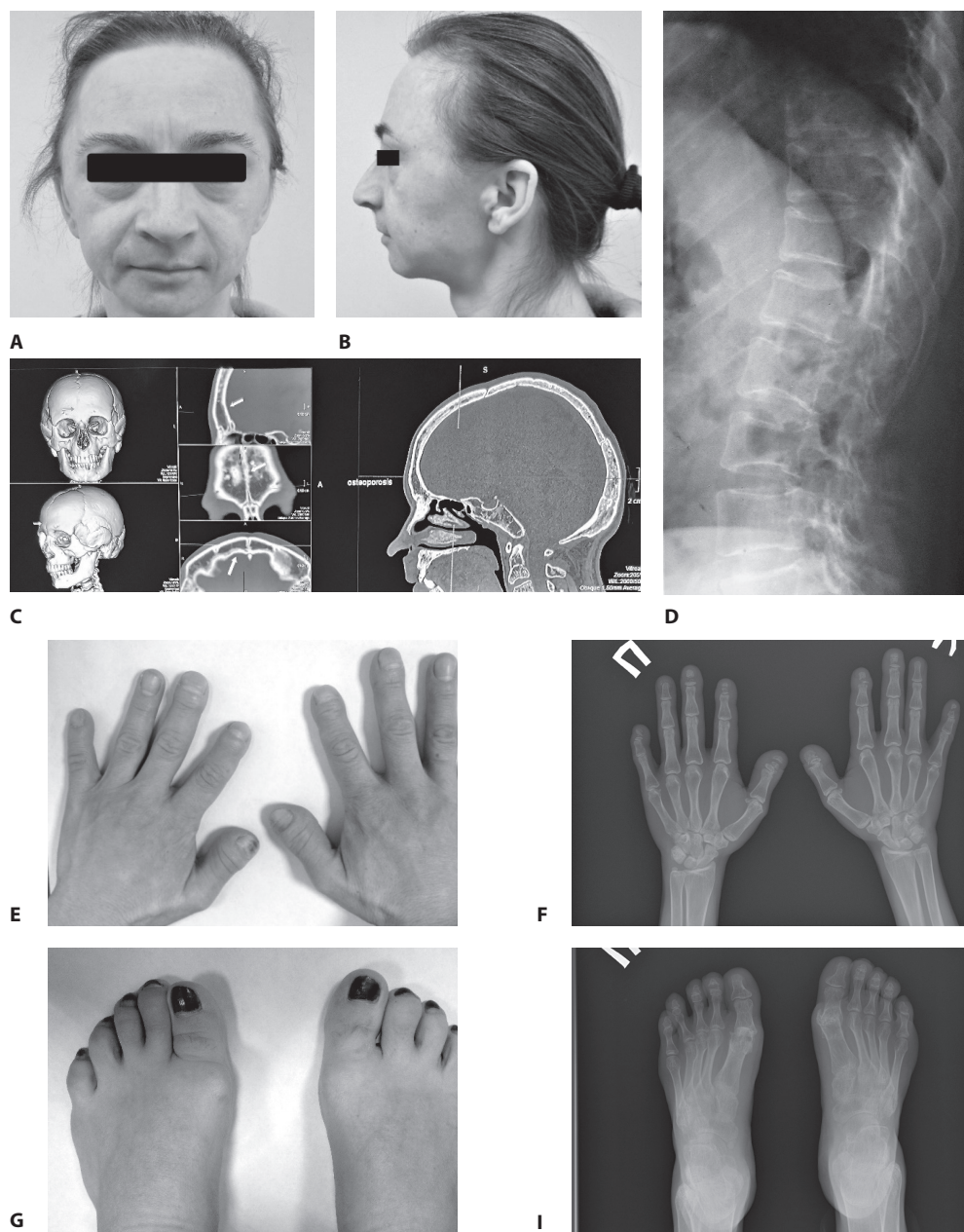


Рис. 4. Данные медицинского обследования матери пробанда (описание в тексте): А, В – черты лица (в 37 лет); С – КТ-сканы черепа (в 31 год); D – рентгенограмма грудного и поясничного отделов позвоночника (в 29 лет); E, F – фото и рентгенограмма кистей (в 37 лет); G, I – фото и рентгенограмма стоп (в 37 лет)

Fig. 4. Data of the medical examination of the proband's mother (description in the text): A, B – facial features (at 37 years old); C – CT scans of the skull (at 31 years old); D – radiograph of the thoracic and lumbar spine (at 29 years old); E, F – photo and radiograph of the hands (at 37 years old); G, I – photo and radiograph of the feet (at 37 years old)

выявили наличие остеолиза дистальных фаланг II, III, V пальцев левой кисти, дистальной и средней фаланг II пальца правой кисти и III пальца левой кисти; выраженный эпифизарный остеопороз. На рентгенограмме черепа патологии со стороны свода черепа не установлено, форма и размеры турецкого седла не изменены, спинка несколько поротична. По результатам обследования выставлен диагноз: множественная хондродисплазия. Вторичный остеохондроз грудного и поясничного отделов позвоночника, торакалгия, люмбагия. На фоне проводимого физиотерапевтического лечения отмечалось уменьшение болевого синдрома. В возрасте 40 лет врачом-генетиком верифицирован синдром Хайду – Чейни.

В возрасте 52 лет в ходе обследования по поводу закрытой черепно-мозговой травмы при проведении КТ черепа и головного мозга у пациентки выявлены признаки церебрального атеросклероза с гидроцефальными атрофическими изменениями, остеопороз костей свода и основания черепа. В этом же возрасте выставлен диагноз: ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Аневризма межпредсердной перегородки. Н1. Артериальная гипертензия 2-й степени, риск 2. В 57 лет выполнена флебэктомия по поводу варикозного расширения подкожных вен правой нижней конечности.

Специализированного медикаментозного лечения по поводу остеопороза пациентка не получала. На протяжении последних лет у женщины наблюдается прогрессирующее укорочение и утолщение пальцев кистей и стоп, изменения ногтевых пластин (рис. 5). После падения беспокоят выраженные боли в спине, ограничивающие ее двигательную активность (вплоть до постельного режима).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день в медицинской литературе описано менее 100 случаев синдрома Хайду – Чейни [3], и лишь несколько случаев касаются белорусской популяции [36]. Клинические проявления синдрома Хайду – Чейни у представленных пациентов весьма разнообразны и сильно варьируют по диапазону и степени тяжести, даже среди членов одной семьи, что затрудняет раннюю диагностику и вызывает определенные трудности в прогнозировании клинического течения заболевания.



Рис. 5. Фото кистей и стоп бабушки пробанда (в 67 лет)

Fig. 5. Photo of hands and feet of the proband's grandmother (at 67 years old)

Таблица 3
Основные клинические и рентгенологические проявления синдрома Хайду – Чейни у 3 членов одной семьи
Table 3
The main clinical and radiological manifestations of Hajdu-Cheney syndrome in 3 members of the same family

Клинические/рентгенографические проявления	Пробанд (11 лет 4 месяца)	Мать пробанда (37 лет)	Бабушка пробанда (67 лет)
Акроостеолиз	+	+	+
Вставочные (вормиевы) кости черепа	+	–	нет сведений
Платибазия	–	+	нет сведений
Лицевые особенности	+	+	+
Микрогнатия	+	+	+
Преждевременная потеря зубов	–	+	+
Переломы/деформации позвонков	+	+	+
Переломы костей периферического скелета	–	–	+
Остеопороз	+	+	+

В приведенном нами клиническом наблюдении фенотипические проявления и рентгенологические данные, включая наличие двух ключевых признаков заболевания, таких как прогрессирующие акроостеолиз и остеопороз, наблюдаемых у трех членов одной семьи в трех поколениях (табл. 3), в полной мере соответствуют диагностическим критериям A.M. Brennan и R.M. Pauli [12], что позволило диагностировать синдром Хайду – Чейни, несмотря на отсутствие молекулярно-генетического подтверждения диагноза. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует широкий спектр клинических проявлений, фенотипическую изменчивость и возрастное прогрессирование заболевания.

Следует обратить внимание, что один из диагностических критериев – вставочные (вормиевы) кости черепа – не является патогномоничным признаком синдрома Хайду – Чейни, так как часто встречается и в общей детской популяции [37], а также может иметь место при других скелетных дисплазиях, включая прежде всего несовершенный остеогенез [38, 39]. В. Cremin с соавторами при изучении несовершенного остеогенеза впервые ввел понятие «значимых» вормиевых костей [39]. При этом «значимыми» (по сравнению с нормальными вариантами развития костей черепа) предложено считать вставочные кости, число которых у пациента превышает 10, размер каждой составляет более 6х4 мм и расположены они в виде мозаики. «Значимые» вормиевы кости были обнаружены во всех случаях несовершенного остеогенеза, а также при некоторых других скелетных дисплазиях [39]. Таким образом, случайное обнаружение у пациента более 10 вставочных костей черепа должно настораживать врача-клинициста в отношении возможного наличия у данного пациента скелетной дисплазии. В нашем наблюдении обнаружение у пробанда 13 вставочных костей является лишь одним из элементов своеобразного «клинического пазла», который в совокупности с другими фенотипическими и рентгенологическими признаками позволяет представить целостную клиническую картину синдрома Хайду – Чейни.

В настоящее время не существует эффективного специфического лечения синдрома Хайду – Чейни. Тяжелое, неуклонно прогрессирующее течение заболевания, сопровождаемое развитием остеопороза и существенно снижающее качество жизни, в совокупности с ранее опубликованным в медицинской литературе опытом лечения других пациентов с синдромом Хайду – Чейни [28–32], явилось определяющим доводом в пользу начала лечения бисфосфонатами наших пациентов. Применение памидроновой кислоты у пробанда и его матери способствовало улучшению показателей МПКТ, уменьшению выраженности ряда клинических проявлений заболевания, включая болевой синдром, однако, к сожалению, не позволило в полной мере остановить прогрессирование акроостеолиза.

Синдром Хайду – Чейни, как и многие другие редкие заболевания, сопровождается развитием остеопороза, что детерминирует необходимость ведения таких пациентов мультидисциплинарной командой специалистов в условиях специализированного профильного медицинского центра.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Орфанные заболевания встречаются редко, но в совокупности являются значимой проблемой общественного здравоохранения. В настоящее время по многим редким заболеваниям доступная информация ограничена, в ряде случаев отсутствует возможность молекулярно-генетического подтверждения диагноза, не разработаны протоколы ведения пациентов с такой патологией, и медицинские специалисты, безусловно, могут столкнуться с трудностями в процессе ранней диагностики и лечения этих заболеваний.

Представленный в статье обзор современных данных по проблеме и соответствующее, одно из первых для белорусской популяции, описание клинического наблюдения семьи с исключительно редкой скелетной дисплазией – синдромом Хайду – Чейни подчеркивают особую важность и уникальность подобных публикаций для медицинских специалистов, осуществляющих ведение пациентов с орфанной патологией.

Каждый новый описанный случай подобного заболевания приобретает особую значимость, так как способствует расширению имеющихся знаний и накоплению клинического опыта по данной патологии, что в свою очередь повышает уровень информированности и настороженности медицинских специалистов в отношении раннего выявления подобных заболеваний на популяционном уровне, позволяет обеспечить оказание своевременной помощи конкретным пациентам, страдающим таким редким и неуклонно прогрессирующим заболеванием, тем самым улучшая качество жизни пациента и его семьи.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cortés-Martin J., Díaz-Rodríguez L., Piqueras-Sola B. et al. Hajdu-Cheney Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6174. DOI: 10.3390/ijerph17176174.
2. Hajdu-CHENEY syndrome. OMIM. Available at: <https://omim.org/entry/102500> (accessed 18 February 2023).
3. Hajdu-Cheney syndrome. Orphanet. Available at: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=955 (accessed 18 February 2023).
4. Simpson M.A., Irving M.D., Asilmaz E. et al. Mutations in NOTCH2 cause Hajdu-Cheney syndrome, a disorder of severe and progressive bone loss. *Nat Genet*. 2011;43(4):303–305. DOI: 10.1038/ng.779.

5. Isidor B., Lindenbaum P., Pichon O. et al. Truncating mutations in the last exon of NOTCH2 cause a rare skeletal disorder with osteoporosis. *Nat Genet.* 2011;43(4):306–308. DOI: 10.1038/ng.778.
6. 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.
7. ICD-10. All-Russian classifiers. Available at: <https://classifier.su/mkb10/M89> (accessed 18 February 2023).
8. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> (accessed 18 February 2023).
9. Hajdu N., Kauntze R. Cranio-skeletal dysplasia. *Br J Radiol.* 1948;21(241):42–48. DOI: 10.1259/0007-1285-21-241-42.
10. Cheney W.D. Acro-osteolysis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1965;94:595–607.
11. Herrmann J., Zugibe F.T., Gilbert E.F. et al. Arthro-dento-osteo dysplasia (Hajdu-Cheney syndrome). Review of a genetic "acro-osteolysis" syndrome. *Z Kinderheilkd.* 1973;114(2):93–110. DOI: 10.1007/BF00440497.
12. Brennan A.M., Pauli R.M. Hajdu-Cheney syndrome: evolution of phenotype and clinical problems. *Am J Med Genet.* 2001;100(4):292–310. DOI: 10.1002/1096-8628(20010515)100:4<292::aid-ajmg1308>3.0.co;2-4.
13. Gray M.J., Kim C.A., Bertola D.R. et al. Serpentine fibula polycystic kidney syndrome is part of the phenotypic spectrum of Hajdu-Cheney syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(1):122–124. DOI: 10.1038/ejhg.2011.125.
14. Canalis E., Zanotti S. Hajdu-Cheney syndrome: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:200. DOI: 10.1186/s13023-014-0200-y.
15. Zeng C., Lin Y., Lu Z. et al. Distinct severity of phenotype in Hajdu-Cheney syndrome: a case report and literature review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):154. DOI: 10.1186/s12891-020-3181-0.
16. Regev M., Pode-Shakked B., Jacobson J.M. et al. Phenotype variability in Hajdu-Cheney syndrome. *Eur J Med Genet.* 2019;62(1):35–38. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.04.015.
17. Sethi H.S., Sen K.K., Mohanty S.S. et al. Acro-osteolysis in Hajdu Cheney syndrome: A case report with review of literature. *Indian J Musculoskelet Radiol.* 2021;3(1):39–44.
18. Jiménez I., Medina-Gontier J., Caballero J. et al. Hand Deformities in Hajdu-Cheney Syndrome: A Case Series of 3 Patients Across 3 Consecutive Generations. *J Hand Surg Am.* 2021;46(1):73.e1–73.e5. DOI: 10.1016/j.jhsa.2020.02.012.
19. Falls C.J., Page P.S., Stadler J.A. Operative Management of Spinal Deformity Secondary to Hajdu-Cheney Syndrome. *Cureus.* 2021;13(8):e17334. DOI: 10.7759/cureus.17334.
20. Swan L., Gole G., Sabesan V. et al. Congenital Glaucoma: a Novel Ocular Manifestation of Hajdu-Cheney Syndrome. *Case Rep Genet.* 2018;2018:2508345. DOI: 10.1155/2018/2508345.
21. Graversen L., Handrup M.M., Irving M. et al. Phenotypic presentations of Hajdu-Cheney syndrome according to age – 5 distinct clinical presentations. *Eur J Med Genet.* 2020;63(2):103650. DOI: 10.1016/j.ejmg.2019.04.007.
22. Adès L.C., Morris L.L., Haan E.A. Hydrocephalus in Hajdu-Cheney syndrome. *J Med Genet.* 1993;30(2):175. DOI: 10.1136/jmg.30.2.175.
23. Tanimoto A., Tamaki N., Nagashima T. et al. Syringomyelia associated with Hajdu-Cheney syndrome: case report. *Neurosurgery.* 1996;39(2):400–403. DOI: 10.1097/00006123-199608000-00037.
24. Faure A., David A., Moussally F. et al. Hajdu-Cheney syndrome and syringomyelia. Case report. *J Neurosurg.* 2002;97(6):1441–1446. DOI: 10.3171/jns.2002.97.6.1441.
25. Jirečková J., Magner M., Lambert L. et al. The Age Dependent Progression of Hajdu-Cheney Syndrome in Two Families. *Prague Med Rep.* 2018;119(4):156–164. DOI: 10.14712/23362936.2019.3.
26. Palav S., Vernekar J., Pereira S. et al. Hajdu-Cheney syndrome: a case report with review of literature. *J Radiol Case Rep.* 2014;8(9):1–8. DOI: 10.3941/jrcr.v8i9.1833.
27. Limenis E., Stimec J., Kannu P. et al. Lost bones: differential diagnosis of acro-osteolysis seen by the pediatric rheumatologist. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021;19(1):113. DOI: 10.1186/s12969-021-00596-0.
28. Ahmad A., Deeb H., Alasmar D. Hajdu Cheney syndrome; A novel NOTCH2 mutation in a Syrian child, and treatment with zolidronic acid: A case report and a literature review of treatments. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;71:103023. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.103023.
29. Hwang S., Shin D.Y., Moon S.H. et al. Effect of zoledronic acid on acro-osteolysis and osteoporosis in a patient with Hajdu-Cheney syndrome. *Yonsei Med J.* 2011;52(3):543–546. DOI: 10.3349/ymj.2011.52.3.543.
30. Galli-Tsinopoulou A., Kyrgios I., Giza S. et al. Two-year cyclic infusion of pamidronate improves bone mass density and eliminates risk of fractures in a girl with osteoporosis due to Hajdu-Cheney syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2012;37(3):283–289.
31. Pittaway J.F.H., Harrison C., Rhee Y. et al. Bisphosphonate therapy for spinal osteoporosis in Hajdu-Cheney syndrome – new data and literature review [published correction appears in *Orphanet J Rare Dis.* 2019 May 10;14(1):104]. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):47. DOI: 10.1186/s13023-018-0795-5.
32. Sakka S., Gafni R.I., Davies J.H. et al. Bone Structural Characteristics and Response to Bisphosphonate Treatment in Children With Hajdu-Cheney Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(11):4163–4172. DOI: 10.1210/jc.2017-01102.
33. Adami G., Rossini M., Gatti D. et al. Hajdu Cheney Syndrome; report of a novel NOTCH2 mutation and treatment with denosumab. *Bone.* 2016;92:150–156. DOI: 10.1016/j.bone.2016.08.025.
34. Sergeev S.V., Grigor'kina E.S. Age features of pneumatization of the facial bones according to X-ray data. *Fundamental research.* 2013;2(1):162–166. (In Russian)
35. Calisan M., Talu M.F., Pimenov D.Y. et al. Skull Thickness Calculation Using Thermal Analysis and Finite Elements. *Applied Sciences.* 2021;11(21):10483. <https://doi.org/10.3390/app112110483>.
36. Ilyina H.G., Erschova-Pavlova A.A., Zobikova O.V. et al. Hajdu-Cheney Syndrome. *Healthcare.* 2011;4:61–64. (In Russian)
37. Marti B., Sirinelli D., Maurin L. et al. Wormian bones in a general paediatric population. *Diagn Interv Imaging.* 2013;94(4):428–432. DOI: 10.1016/j.diii.2013.01.001.
38. Cirpan S., Aksu F., Mas N. The Incidence and Topographic Distribution of Sutures Including Wormian Bones in Human Skulls. *J Craniofac Surg.* 2015;26(5):1687–1690. DOI: 10.1097/SCS.0000000000001933.
39. Cremin B., Goodman H., Spranger J. et al. Wormian bones in osteogenesis imperfecta and other disorders. *Skeletal Radiol.* 1982;8(1):35–38. DOI: 10.1007/BF00361366.