

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 16, №3

2017



УДК 616.612.112.1 053. 2

ПАЦИЕНТ С ОССИФИКАТАМИ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**© Голованова Н.Ю., Румянцева В.А.***Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва**Резюме*

В статье затронуты вопросы генетических, патогенетических особенностей; диагностики, дифференциальной диагностики, лечения редкого генетического заболевания, сопровождающегося формированием эктопических оссификатов в соединительнотканых образованиях у детей - фибродисплазии оссифицирующей прогрессирующей (ФОП). Приведено клинические наблюдения пациента с ФОП, диагноз которому был поставлен и лабораторно подтверждён до возникновения оссификатов.

Ключевые слова: фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая, оссификаты, кальциноз, дети

PATIENT OSSIFICATION IN PEDIATRIC PRACTICE (CLINICAL CASE)**Golovanova N.Y., Rumyantsev V.A.***First MSMU n. a. I. M. Sechenov of Ministry of Healthcare, Moscow**Abstract*

The article touches upon the issues of genetic and pathogenetic features as well as diagnostics, differential diagnostics and treatment of rare genetic diseases, accompanied by the formation of ectopic ossification in connective-tissue formations in children of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). Clinical observation of a patient with FOP diagnosis confirmed by the laboratory findings until the emergence of ossification is given in the article.

Keywords: fibrodysplasia ossificans progressiva, ossification, calcification, children

Введение

В педиатрической практике среди потока пациентов с известными, легко диагностируемыми заболеваниями возможны случаи с редкими и необычными симптомами, такими, как уплотнение и увеличение в объёме мягких тканей, которое может быть обусловлено оссификацией. Факт оссификации нередко идентифицируется не сразу, а иногда и вовсе не определяется. Тканевые изменения трактуют как локальный отёк, миозит, образование опухолевой, паразитарной природы и т.д. Часто ошибочно называют оссификаты кальцинатами. Здесь необходимы пояснения.

Кальцинаты – это проявление кальциноза (син.: кальцификация, обызвествление) – патологического выпадения солей кальция из жидких сред организма, где они находятся в растворенном состоянии, и отложения их в тканях. Инкрустированная известью ткань становится плотной, напоминает камень (петрификация ткани).

Оссификаты (лат. os, ossis кость + facere делать; син. *гетерогенные окостенения*) - это очаги патологического окостенения, возникающие вне костей скелета. Оссификаты обнаруживают в мышцах, сухожилиях, связках; во внутренних органах и т.д. Триггерными факторами могут быть травмы, неврологические нарушения, нередко в сочетании с инфекционными агентами. Гетеротопическая оссификация соединительнотканых образований может быть и проявлением редких генетических заболеваний, об одном из которых хотелось бы напомнить педиатрам в данной публикации. Общепризнанное его название – фибродисплазия прогрессирующая оссифицирующая (ФОП). Код по МКБ X – класс XIII, рубрика M61.1.

В литературе можно встретить устаревшие синонимы ФОП, такие, как оссифицирующий миозит, болезнь Мюнхмайера, болезнь «второго скелета». ФОП – это редкое, врожденное, инвалидизирующее заболевание с встречаемостью 1 на 2 млн. человек. Расовой, половой и географической предрасположенности к ФОП не существует [1].

Генетическим субстратом ФОП является гетерозиготная мутация аутосомно-доминантного характера, которая возникает, как правило, de novo, гораздо реже возможен семейный путь

наследования. Мутация R(206)H локализуется в гене ACVR1/ALK [2], который кодирует рецептор ACVR1, относящийся к семейству BMP (bone morphogenetic protein)-рецепторов. BMP – регуляторный белок, который участвует в процессе физиологического формирования костной ткани. Нормальное преобразование сигналов BMP происходит через рецепторы типа 1: BMPR1A, BMPR1B и ACVR1/ALK2 [3]. Другими словами, при ФОП метапластический, гетеротопический процесс оссификации развивается вследствие нарушения межклеточных связей, проведения клеточных сигналов из-за изменения рецепторного белка, обусловленного генным дефектом.

Гистологически в мягких тканях отмечают выраженную клеточную инфильтрацию, в значительной степени – макрофагами [4], воспалительные изменения (миозит), последующую атрофию мышечных клеток, замещение их формирующейся костной тканью на фоне бурного ангиогенеза [5, 6]. Провоцируют патологические процессы механическое воздействие (травмы, оперативные вмешательства и т. д.), инфекционные агенты (как правило, вирусы). Возможны спонтанный дебют и прогрессирование болезни.

Первые проявления ФОП чаще всего возникают в раннем детском возрасте [7] в виде опухолевидных образований в мягких тканях шеи, головы, спины с их последующей оссификацией (рис. 1). Распространение оссификатов происходит «сверху – вниз, от оси к периферии».



Рис. 1. Формирующиеся оссификаты на спине у ребёнка 1,5 лет с ФОП

Возможно лихорадочное состояние в дебюте. Постепенно развиваются контрактуры ближайших к оссификатам суставов (рис. 2), позвоночника.



Рис. 2. Ограничение движений в плечевых суставах у ребёнка 5 лет с ФОП

Лабораторная воспалительная активность, как правило, отсутствует. Быстрота распространения процесса колеблется от 2-3 мес. до 3-5 лет. У редких пациентов наблюдают самопроизвольное исчезновение и/или рецидивы очагов, у большинства – процесс неуклонно прогрессирует, постепенно формируя «второй скелет», чаще в пубертатном и (или) уже во взрослом возрастном периоде (рис. 3).



Рис. 3. Сформировавшиеся оссификаты с пролежнями на спине у пациента 23 лет с ФОП (материал Ф. С. Каплана)

Врожденные фенотипы, вызванные ФОП-метаморфозом, включают ряд врожденных уродств (деформаций) и скелетных аномалий: деформированный большой палец ноги (основной диагностический признак болезни) в виде укорочения или клинодактилии (рис. 4), дисплазию метафизов, короткие фаланги, короткие большие пальцы рук (рис. 5), синостозы — симфалангизм пальцев, сращение поверхностей шейных суставов, сращение реберно-позвоночных суставов, проксимальные медиальные берцовые остеохондромы, короткие широкие шейки плечевой кости; редкие волосы, глухоту; описывают случаи дисменореи у девочек, гипоспадию у мальчиков [8].



Рис. 4. Укорочение и вальгусная деформация больших пальцев, синдактилия 2 и 3 пальцев стоп у пациентки 13 лет с ФОП



Рис. 5. Короткие большие пальцы кистей у пациентки 13 лет с ФОП

На рентгенограммах обнаруживают внескелетные, костной плотности тени (оссификаты), единичные или сливающиеся между собой в обширные конгломераты. Обычно определяют множественные линейные тени костной плотности с локализацией в мягких тканях конечностей и туловища. Нередко тени переплетаются между собой наподобие ветвей дерева. Наиболее частой локализацией являются боковые поверхности грудной клетки и внутренние поверхности плеч с образованием синостозов между собой в виде «моста» (рис. 6) [9]. У детей младшего возраста эта локализация может быть первичной. Нередки единичные или множественные экзостозы.

При наличии явных клинических симптомов быстрая и правильная диагностика почти всегда отсутствует ввиду редкости данных заболеваний, малой осведомленности о них педиатров, ортопедов, онкологов, ревматологов, т. е. специалистов, с которыми чаще всего впервые встречаются дети с ФОП.



Рис. 6. Оссификаты на боковых поверхностях грудной клетки в виде моста (фото Михалёвой Г.В., Рябовой Т.В.)

В круг дифференциально-диагностического поиска при подозрении на ФОП обычно включают онкологическую патологию [10], ревматические заболевания, сопровождающиеся кальцинозом мягких тканей, контрактурами суставов, приобретенным укорочением пальцев вследствие остеолиза. При ФОП вновь появившиеся образования мягких тканей могут уменьшаться в размерах, по-видимому, из-за исчезновения первоначального отека, что невозможно при опухолевой природе новообразования. Онкологическая патология не сопровождается описанными выше костными аномалиями.

При склеродермии явление «плюс-ткань» всегда сопровождается изменениями кожи в виде дисхромии и/или фиброза, атрофии кожи, что не наблюдают при ФОП. Мелкие кальцинаты (а не оссификаты) могут возникать при акросклеротических вариантах склеродермии с периартикулярной локализацией на пальцах кистей. Кальцинаты (а не оссификаты) в мышечной ткани появляются у части пациентов с ювенильным дерматомиозитом [11].

Вопросы терапии ФОП не разработаны. Имеются рекомендации, носящие эмпирический характер, которые содержат: исключение ортопедической коррекции врожденных и сформировавшихся деформаций, запрет на удаление оссификатов; минимизацию травматических манипуляций (использование только подкожных и внутривенных инъекций); деликатное лечение у стоматолога, учитывая возможность провокации контрактур височно-верхнечелюстных суставов.

Рекомендации по медикаментозной терапии, ввиду редкости данной патологии, также не имеют доказательной базы. Учитывая расшифрованные патогенетические звенья заболевания, делаются попытки использовать кромолин-натрий, бисфосфонаты (памидроновая, золедроновая, алендроновая кислоты). Рассматривают роль нестероидных противовоспалительных препаратов. Ряд исследователей наблюдал некоторый эффект от кратковременного использования глюкокортикоидов в высокой дозе при остром появлении оссификатов вблизи суставов в виде замедления скорости развития контрактур. В настоящее время проходит клинические испытания препарат ретиноевой кислоты, предположительно позволяющий замедлить, а возможно даже предотвратить образование оссификатов [12-18].

Представляется интересным привести редкий случай из собственной практики доклинической диагностики ФОП. Под нашим наблюдением находился мальчик, который в возрасте 5 месяцев, будучи клинически здоровым, с неотягощенным семейным анамнезом, обратил на себя внимание ортопеда при плановом патронажном обследовании. У ребёнка отмечалось изменение больших пальцев стоп без какого-либо нарушения функции (рис. 7 и 8). При проверке демонстрировал

хорошую опору на стопы, в анамнезе в периоде новорожденности безусловный рефлекс автоматической ходьбы был нормальный.

По назначению ортопеда, который и заподозрил у ребёнка ФОП, было проведено генетическое исследование, выявившее в образце ДНК мутацию Arg206His в 6 экзоне гена ACVR1 в гетерозиготном состоянии, что является подтверждением фибродисплазии оссифицирующей прогрессирующей.



Рис. 7 и 8. Клиновидная деформация (1) и укорочение больших пальцев стоп (2) ребёнка 5 мес.

Через год в возрасте 1 года 5 мес. у мальчика появился первый оссификат на волосистой части головы, со временем их количество увеличивалось (рис. 9).



Рис. 9. Формирующиеся оссификаты на волосистой части головы над ухом у пациента 1 года 10 месяцев с ФОП

Ранняя диагностика генетического заболевания позволит наблюдающему педиатру заранее ознакомиться с этой патологией, оптимизировать двигательный режим данного ребёнка, быть готовым применить известные препараты при появлении новых оссификатов. В настоящее время пациенту был назначен ибупрофен на длительный срок и рекомендовано плановое посещение врача не реже 2 раз в год для оценки функции суставов, поиска вновь образовавшихся оссификатов.

Заключение

Даже при первичном обращении пациентов с объёмными образованиями типа подкожных оссификатов, особенно в сочетании с пороками развития стоп, с контрактурами суставов, ограничением подвижности позвоночника необходимо комплексное обследование для выявления нарушений на генетическом уровне.

При неустановленном диагнозе у детей с оссификатами мягких тканей необходимо оценить имеющиеся врожденные изменения или пороки костно-суставной системы до назначения инвазивных, травмирующих воздействий (биопсий, операций), которые могут потенцировать оссификацию.

Дифференциальную диагностику ФОП необходимо проводить с доброкачественными, злокачественными новообразованиями мягких тканей, склеродермией, ювенильным дерматомиозитом; другими ревматическими и генетическими патологиями. При своевременной диагностике, несмотря на прогрессирующий характер заболевания, возможно обеспечить пациенту относительно удовлетворительное качество жизни, минимизируя травматические воздействия; назначая адекватный двигательный режим, патогенетические лекарственные препараты.

Литература (references)

1. Kaplan F.S., Le Merrer M., Glaser D.L., Pignolo R.J., Goldsby R., Kitterman J.A., Groppe J., Shore E.M. Fibrodysplasia ossificans progressiva. Best Practice & Research // Clinical Rheumatology. 2008. Vol. 22. P. 191–205.
2. Nakajima M., Haga N., Takikawa K. et al. The ACVR1 617G>A mutation is also recurrent in three Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva // J. Hum. Genet. 2007. Vol. 52 (5). P. 473–475.
3. Rigueur D., Brugger S., Anbarchian T., Kim J.K., Lee Y.J., Lyons K.J. The type I BMP receptor ACVR1/ALK2 is required for chondrogenesis during development // Bone Miner Res. 2014. Nov 21.
4. Gannon F.H., Glaser D., Caron R., Thompson L.D.R., Shore E.M., Kaplan F.S. Mast cell involvement in fibrodysplasia ossificans progressiva // Hum Pathol. 2001. Vol. 32. P. 842–848.
5. Pignolo R.J., Suda R.K., Kaplan F.S. The fibrodysplasia ossificans progressiva lesion // Clin Rev Bone Miner Metab. 2005. Vol. 3. P. 195–200.
6. Антелава О.А., Никишина И.П., Гусева И.А. и др. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия. – РМЖ – 2015 - № 7 – с. 415–420.
7. Рябова Т.В., Баяндина Г.Н., Утюшева М.Г., Геппе Н.А. Прогрессирующий оссифицирующий полимиозит у детей. В кн. Сложный больной в практике педиатра-ревматолога. М. МИА. - 2008. -С. 86-104.
8. Faruqi T., Dhawan N., Bahl J. Molecular, phenotypic aspects and therapeutic horizons of rare genetic bone disorders Biomed Res Int. 2014; 2014: 670842.
9. Михалёва Г.В., Сермягина И.Г., Геппе Н.А., Рябова Т.В. - Клинические и рентгенологические проявления оссифицирующей прогрессирующей дисплазии у детей//Лечащий врач. -2011. - №1. - С.31.
10. Матвеева И. И. Цитологическая диагностика опухолей костей у детей / И. И. Матвеева // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2003. – № 8. – С. 25-33.
11. Геппе Н.А., Подчерняева Н.С., Лыскина Г.А. Руководство по детской ревматологии. М. ГЭОТАР-МЕДИА. -2011. -С. 394-462.
12. Lakkireddy M., Chilakamarri V., Ranganath P. Clinical and Genetic Analysis of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A Case Report and Literature Review. – J Clin Diagn Res. 2015 Aug; 9 (8).
13. Коваленко-Клычкова Н.А., Клычкова И.Ю., Кенис В.М., Мельченко Е.В. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия у детей (обзор литературы и анализ 5 клинических случаев) // Травматология и ортопедия России. 2014. № 1. С. 102–109.
14. Rhen T., Cidlowski J.A. Anti-inflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs // N Engl J Med. 2005. Vol. 353. P. 1711–1723.
15. Rhen T., Cidlowski J.A. Anti-inflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs // N Engl J Med. 2005. Vol. 353. P. 1711–1723.
16. Orcel P., Beaudreuil J. Bisphosphonates in bone disease other than osteoporosis // Joint Bone Spine. 2002. Vol. 69. P. 19–27.
17. Glaser D.L., Kaplan F.S. Treatment considerations for the management of fibrodysplasia ossificans progressiva // Clin Rev Bone Miner Metab. 2005. Vol. 3. P. 243–250.
18. Shimono K., Tung W.E., Macolino C., Chi A.H., Didizian J.H., Mundy C. et al. Potent inhibition of heterotopic ossification by nuclear retinoic acid receptor-gamma agonists // Nat. Med. 2011. Vol. 17. P. 454–460.