

ПРОБЛЕМА КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА ТИП 5

© Зарипова А.Р.¹, Нургалиева Л.Р.², Тюрин А.В.³, Хусаинова Р.И.^{1,2,3}

¹Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа

²ГБУЗ Республиканский медико-генетический центр, Уфа

³ФГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

Введение. Незавершенный остеогенез (НО) (несовершенный остеогенез, код по МКБ-10: Q78.0) – это клинически и генетически гетерогенное наследственное заболевание соединительной ткани, встречающееся с частотой 1:10000-30000 населения. В основе заболевания лежат генетические изменения, приводящие к нарушению структуры костной ткани, что приводит к частым переломам, с развитием характерных инвалидизирующих деформаций костей и формированием сопутствующих проблем со стороны дыхательной, нервно-мышечной, сердечно-сосудистой систем.

На сегодняшний день идентифицировано 20 генов, вовлеченных в патогенез НО, однако до сих пор не выяснена степень генетической гетерогенности заболевания и продолжается поиск причинных генов. С появлением новой информации о молекулярном патогенезе заболевания постоянно совершенствуются классификационные критерии, последняя классификация НО была пересмотрена в 2016 году и в настоящее время определены 5 форм заболевания – 4 типа, которые первоначально были описаны Сайленсом, и добавлен 5-й тип, который характеризуется образованием гиперпластического каллуса после переломов, кальцификацией межкостной мембраны предплечья и аутосомно-доминантным типом наследования. Считается, что до 5% пациентов имеют НО типа V, гетерозиготная мутация с.-14C>T в 5'-нетранслируемой области гена IFITM5 (bone-restricted IFITM-like protein) была идентифицирована в 2012 году как основная причина НО V типа. Известно, что мутация с.-14C>T приводит к появлению нового стартового кодона и добавления 5-ти аминокислот (Met-Ala-Leu-Glu-Pro) в N-конец белка. В отечественной литературе описан один клинический случай НО типа V (Яхяева, 2015 г.) и отсутствует информация о распространенности данной формы заболевания.

Цель нашего исследования: Поиск мутаций в гене IFITM5 с целью выявления случаев V типа незавершенного остеогенеза и анализ клинико-генетических корреляций.

Материалы и методы. В нашей работе были использованы образцы ДНК 116 больных НО из 103 семей и 148 родственников. Основными методами являлись выделение ДНК методом последовательной фенольно-хлороформной экстракции из цельной венозной крови, полимеразная цепная реакция, анализ конформационного полиморфизма однонитевой ДНК (SSCP-анализ), секвенирование по технологиям Сэнгера и нового поколения (NGS).

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований нами выявлено три случая НО V типа, у которых была идентифицирована мутация с.-14C>T в гене IFITM5, что составило 2,6% среди неродственных пациентов. Для всех случаев заболевания клиническая симптоматика была очень гетерогенной и форма V типа НО была установлена на основании результатов молекулярно-генетических исследований.

В первом случае клиническая картина заболевания полностью соответствовала V типу НО. Пациенту 7 лет, башкирской этнической принадлежности, весит 17 кг, рост – 110 см (низкий). Диагноз был поставлен в возрасте 2,5 лет. Первый перелом в 1,5 года (левое бедро со смещением), всего – 10 переломов, пациент с 2,5 лет на терапии Помегарой (памидроновая кислота). Отмечается укорочение левой нижней конечности на 3 см, вальгусная деформация левого бедра за счет гиперпластической костной мозоли. У родителей пробанда данная мутация не идентифицирована, они клинически здоровы, проведено установление биологического родства с использованием панели микросателлитных локусов, члены семьи являются родственниками первой степени родства, что свидетельствует о возникновении мутации de novo у пациента с НО.

Второй случай – пациент женского пола 23 лет, русской этнической принадлежности, склеры голубые, в анамнезе более 50 переломов, деформация рук, ног, грудной клетки, передвигается на инвалидной коляске. Периодически обращалась за медицинской помощью к ортопедам по поводу идиопатического юношеского сколиоза и приобретенной деформации грудной клетки, однако диагноз НО был установлен лишь в 2016 году. Специфической терапии по поводу НО пациентка не получала. Родители пациентки не были доступны для проведения ДНК теста, и не удалось установить тип наследования в ряду поколений.

Третий случай представляет особый интерес. Пациентка 1994 г.р., метис (татарин/русская), кроме мутации с.-14C>T в гене IFITM5 у нее обнаружена мутация с.1903C>T в гене в-3 субъединицы ламинина (LAMB3), который относится к семейству белков базальной мембраны. В период новорожденности лечилась в отделении патологии новорожденных по поводу перинатального поражения ЦНС. Отмечался перелом ключицы в родах, истончение костей черепа по типу «пергаментной бумаги», незаращение и большой размер родничка. В течение жизни отмечались многочисленные переломы без значимых внешних воздействий – плюсневые кости (3 года), L3-L5 позвонки (5–6 лет), правая голень (7 лет), левая лодыжка

(12 лет), локтевая кость (13 лет), пальцы на руках (14 лет). В возрасте с 5,5 до 7 лет была иммобилизована в гипсовой кровати в связи с переломами позвонков и болевым синдромом. После вертикализации отмечает быстропрогрессирующую саблевидную деформацию берцовых костей. Со стороны внутренних органов – маркеры дисплазии соединительной ткани – выраженная гипермобильность всех суставов (счет по Beighton 9 баллов), пролапс митрального клапана, перегиб в области тела желчного пузыря. Со стороны костной системы – низкий рост, снижение высоты тел позвонков (платиспондилия) по данным МРТ (2000 г.), саблевидная деформация берцовых костей, сгибательная контрактура и гиперпронация в правом локтевом суставе. При рентгенографии – синостоз верхней трети обеих костей предплечья, неструктурная надкостница, с неровными контурами, в проекции проксимального эпиметафиза локтевой кости – незавершенность контуров надкостницы с наличием экзостозов, сгибательная контрактура, дугообразное искривление костей обеих голени, кортикальный слой прослеживается на всем протяжении, неровный, синостоз берцовых костей в нижней трети мембраны с обеих сторон. Обращает на себя внимание отсутствие выраженной саблевидной деформации голени в 2012 году и оссификации межкостной мембраны и гиперостозов (гипертрофического каллуса) в области переломов костей нижней конечности на рентгенограмме в 2019 году. Данный феномен существенно затрудняет клиническую диагностику типа НО и может быть объяснен отсутствием терапии препаратами из группы бисфосфонатов, тогда как пациенты, описанные в литературных источниках, получали терапию памидроновой кислотой в раннем возрасте.

По литературным данным, мутации в гене LAMB3 были идентифицированы как причина различных типов буллезного эпидермолиза и несовершенного амелогенеза (НА) – врожденного заболевания, которое характеризуется редким аномальным образованием эмали или внешнего слоя коронки зубов, не связанным с какими-либо системными или генерализованными состояниями. Клинически проявляется зубами с аномальным цветом эмали, гипоплазией эмали, которая проявляется по-разному в зависимости от типа НА, с распространенными дефектами точечной и плоской формы. У данной пациентки отсутствуют проблемы с кожей, аномалии зубного ряда имеют место, незначительный кариес нескольких локализаций. Сочетанного носительства мутаций в генах IFITM5 и LAMB3 в литературе не описано. У данной пациентки мать здорова, со стороны отца имеются родственники, с многочисленными случаями переломов, но они не были доступны для ДНК-анализа, включая отца пробанда, что предполагает аутосомно-доминантный характер наследования данного случая НО.

Выводы. Таким образом, нами выявлена клиническая гетерогенность НО V типа при одинаковом характере мутаций, а также впервые обнаружено сочетание двух молекулярных дефектов у пациентки с основным диагнозом НО V типа. Учитывая существование гетерогенного фенотипа НО в целом и отдельных его форм, рекомендуется определение молекулярной причины заболевания для уточнения диагноза, определения прогноза развития НО и выбора оптимальной тактики лечения пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Несовершенный остеогенез; IFITM5; лечение.

THE ISSUE OF CLINICAL HETEROGENEITY IN OSTEOGENESIS IMPERFECTA TYPE 5

© Zaripova A.R.¹, Nurgalieva L.R.², Tyurin A.V.³, Khusainova R.I.^{1,2,3}

¹ The Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa

² Republican Center of Medical Genetics, Ufa

³ Bashkir State Medical University, Ufa

KEYWORDS: Osteogenesis imperfecta; IFITM5; treatment.