

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 616.411-006.32-06:616.71]-036.1

Гундобина О. С., Мовсисян Г.Б., Намазова-Баранова Л.С.

БОЛЕЗНЬ ГОШЕ 1 ТИПА С КОСТНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ У РЕБЕНКА 3-Х ЛЕТ

Научный центр здоровья детей, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Описаны клиническая картина, классификация и диагностика болезни Гоше (БГ). Основной причиной стойкой инвалидизации при БГ типа 1 является поражение скелета. Представлено клиническое наблюдение БГ с костными проявлениями у ребенка 3 лет, у которого неверно установленный диагноз гистиоцитоза и назначение неадекватной терапии привели к прогрессированию заболевания с развитием патологических переломов. Показано, что единственным эффективным методом лечения БГ является патогенетическая ферментозаместительная терапия.

Ключевые слова: дети; болезнь Гоше; β -D-глюкозидаза; имиглюцераза; патологические переломы; костные кризы; деструкция костной ткани; ксантомные клетки; гистиоцитоз; гепатоспленомегалия.

Gundobina O. S., Movsisyan G. B., Namazova-Baranova L. S.

GAUCHER DISEASE TYPE 1 WITH BONE MANIFESTATIONS IN A CHILD OF 3 YEARS

Scientific Centre of Child Healthcare, 2, building 1, Lomonosov avenue, Moscow, Russian Federation, 119991

There is described the clinical picture, the classification and diagnosis of Gaucher disease (GD). The main cause of persistent disability at GD type 1 is skeleton damage. There is presented the clinical observation of Gaucher disease with bone manifestations in a child of 3 years, in whom the incorrectly made diagnosis of histiocytosis and the appointment of inadequate therapy led to the progression of the disease with the development of pathological fractures. The only effective treatment for Gaucher disease was shown to be the pathogenetic enzyme replacement therapy.

Key words: children; Gaucher disease; β -D-glucosidase; imiglucerase; pathological fractures; bone crises; destruction of bone tissue; xanthome cells; histiocytosis; hepatosplenomegaly.

Болезнь Гоше (БГ) – аутосомно-рецессивно наследуемая распространенная лизосомная болезнь накопления, возникающая в результате снижения функции фермента β -D-глюкозидазы, вследствие мутаций в гене глюкоцереброзидазы, GBA1, расположенном в хромосоме 1q21. В настоящее время описано более 300 мутантных аллелей, которые частично или полностью блокируют каталитическую активность β -D-глюкозидазы. Дефицит активности фермента приводит к накоплению субстрата, сложного гликолипида глюкоцереброзида в тканевых макрофагах печени, селезенки и костного мозга [1, 2].

Частота БГ в общей популяции составляет 1 на 40 000–75 000 населения. Среди евреев-ашкенази (выходцев из Восточной Европы) частота этого заболевания наиболее высока: 1 на 450 человек. Впервые это заболевание было описано французским дерматологом Ф.Ч. Гоше (Ph. Ch. E. Gaucher) в 1882 г.

Клинический дебют БГ включает гепатоспленомегалию, гематологические изменения (тромбоцитопения, анемия, лейкопения), костные поражения (хроническая костная боль, костные кризы, снижение минеральной плотности костной ткани, инфарк-

ты трубчатых костей, остеонекроз, остеолит и патологические переломы), нарушения роста и снижение качества жизни [2]. Традиционная классификация БГ выделяет три клинически различающиеся формы. Тип 1 (не-нейропатический) характеризуется отсутствием неврологической симптоматики, встречается чаще других (более 90% всех случаев БГ). Два других типа БГ ассоциируются с вовлечением в процесс ЦНС: тип 2 (острый нейропатический) и тип 3 (хронический нейропатический) [1].

В соответствии с международными критериями в настоящее время диагностика БГ складывается из ряда последовательных этапов: 1) обнаружение характерных клинических признаков заболевания; 2) измерение активности β -D-глюкозидазы в лейкоцитах; 3) молекулярно-генетический анализ. Основным критерием постановки диагноза БГ является снижение активности фермента β -D-глюкозидазы менее 30% от нормы.

Основной причиной стойкой инвалидизации при БГ типа 1 является поражение скелета. Тяжесть поражений в зависимости от момента постановки диагноза и начала лечения различная – от классических деформаций метафизов трубчатых костей до тяжелых патологических переломов, очагов литической деструкции и асептических некрозов головок бедренных костей. Изменения в костной ткани – следствие замещения нормальных элементов костного

Для корреспонденции (correspondence to): Гундобина Ольга Станиславовна, канд. мед. наук, зав. отд-нием восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», e-mail: gundobina@nczd.ru

мозга инфильтратами клеток Гоше. У большинства пациентов с БГ снижается минеральная плотность костной ткани, происходит потеря костной массы. На рентгенограмме костные изменения при БГ проявляются истончением надкостницы, эндостальной зубчатостью и пониженной трабекулярностью костной ткани. Дистальные метафизы бедра вздуваются в виде «булавы» или «колбы», они также известны в литературе как «колбы Эрленмейера». Денситометрия, применяемая у детей с 5-летнего возраста, выявляет снижение минеральной плотности костной ткани и используется как для ранней диагностики системной остеопении, так и для мониторинга лечения [3].

Накопление клеток Гоше в костном мозге приводит к отеку, увеличению внутрикостного давления и острым болям, которые известны как костные кризы. Клиническая картина костного криза подобна картине остеомиелита, но при костных кризах посевы крови на бактериальную флору отрицательны. Прогрессирующая инфильтрация клетками Гоше костного мозга может приводить к сужению сосудов, их окклюзии, тромбозу, что вызывает развитие патологических очагов остеонекроза и склерозирование костной ткани. Остеонекроз обычно поражает головки бедренных костей, но у некоторых больных этому предшествует вовлечение в патологический процесс шейки бедренной кости [4]. Без своевременного лечения анатомические, функциональные и трофические нарушения в пораженной головке бедренной кости приводят к тяжелым вторичным изменениям структур сустава с развитием коксартроза. В ряде случаев это требует проведения хирургического лечения – эндопротезирования тазобедренного сустава, что позволяет восстановить опорно-двигательную функцию нижней конечности [5].

БГ типа 1 – первая лизосомная патология, при которой успешно была применена ферментзаместительная терапия (ФЗТ). Первоначально в качестве препарата для лечения БГ применялась плацентарно полученная глюкоцереброзидаза (альфлуцераса), с 1994 г. в терапии используется рекомбинантная глюкоцереброзидаза (имиглуцераса). Имиглуцераса позволяет купировать основные клинические проявления заболевания, способствует элиминации костных кризов, стабилизации минеральной плотности костей, обратному развитию инфильтрации костного мозга, компенсации задержки роста. Такие выраженные костные нарушения, как остеонекроз, остеолит не обратимы, тем не менее раннее начало лечения снижает риск тяжелых поражений костной системы [6].

Клинический пример

Больной Ф., 2002 года рождения, наблюдается в отделении восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБНУ НЦЗД с диагнозом «Болезнь Гоше типа 1» с декабря 2012 г.

Из анамнеза известно, что ребенок болен с 3 лет, когда впервые появились боли в коленных суставах с повышением температуры тела (максимально до 38,5°C). Педиатром по месту жительства симптомы



Рис. 1. Компьютерная томограмма тазобедренных суставов (январь 2012 г.)

были расценены как течение артрита. В лечении получал нурофен, антибактериальную терапию без выраженного эффекта. В возрасте 5 лет (2007 г.) родители обратили внимание на то, что ребенок хромот. При обследовании на рентгенограмме тазобедренных суставов выявлен очаг деструкции костной ткани в шейке правой бедренной кости. По результатам биопсии кости из очага поражения выявлен гистиоцитоз из клеток Лангерганса. Врачами по месту жительства было предложено проведение лучевой терапии, от которой родители ребенка отказались. В дальнейшем в течение 5 лет мальчик наблюдался ортопедом и хирургом по месту жительства. Лечение не проводилось.

С октября 2011 г. отмечено снижение двигательной активности, появились боли в области бедер, лихорадка до 37,5°C. Получал нестероидные противовоспалительные препараты внутрь и местно с кратковременным эффектом.

В январе 2012 г. при обследовании диагностирован патологический перелом шейки правой бедренной кости (рис. 1). В клиническом анализе крови впервые выявлены: анемия (Hb 110 г/л) и тромбоцитопения до $96 \cdot 10^9/\text{л}$. Выполнен металлостеосинтез (рис. 2), проведена повторная биопсия кости. Диагноз гистиоцитоза из клеток Лангерганса подтвержден. С февраля 2012 г. появились жалобы на слабость, утомляемость, повышенную потливость, появление спонтанных гематом,

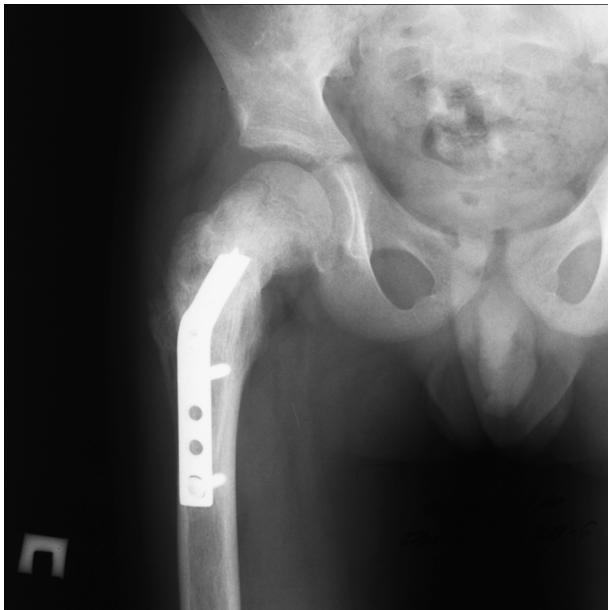


Рис. 2. Рентгенограмма правой бедренной кости после проведения операции металлостеосинтеза (февраль 2012 г.)

рецидивирующих носовых кровотечений, в связи с чем поступил на обследование в гематологическое отделение по месту жительства. В процессе осмотра впервые выявлена гепатоспленомегалия, при компьютерной томографии (КТ) – очаги перестройки костной ткани в костях таза и шейке левого бедра. Проведена пункция правой и левой подвздошных костей, по данным миелограммы от 20.02.2012: бластные клетки 2,3–2,7%, гиперплазия эритроидного ростка, большое количество ксантомных клеток. Данные лабораторных исследований: в клиническом анализе крови Hb 109 г/л, тромбоциты $146 \cdot 10^9$ /л; биохимический анализ крови без патологии; маркеры вирусных гепатитов В и С – отрицательные. Состояние расценено как прогрессирование основного заболевания. Ребенку проведено 2 курса химиотерапии по протоколу LCH 3, интенсификация 1 (винбластин, преднизолон); положительной динамики не было. По результатам обследования в мае 2012 г. гепатоспленомегалия в прежнем объеме. В июле 2012 г. в связи с неэффективностью проводимой терапии проведен пересмотр гистологических препаратов в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева. Заключение: данных, свидетельствующих о гистиоцитозе, нет, картина соответствует болезни накопления. Данные клинической картины (гепатоспленомегалия, анемия, тромбоцитопения, костные кризы и патологические переломы), результаты гистологического заключения дают основания предположить наличие болезни Гоше.

В июле 2012 г. в Медико-генетическом научном центре проведено исследование активности лизосомных ферментов: выявлено снижение активности глюкоцереброзидазы до 0,3 нмоль/мг/ч и повышение активности хитотриозидазы до 13 710 нмоль/мг/ч. Диагноз болезнь Гоше подтвержден.

В октябре 2012 г. в результате незначительной травмы ребенок получил закрытый патологический перелом

нижней трети левой бедренной кости со смещением. В стационаре по месту жительства проведены скелетное вытяжение, остеосинтез левого бедра пластиной.

Для дальнейшего обследования и назначения ФЗТ в декабре 2012 г. ребенок был госпитализирован в отделение восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы ФГБНУ НЦЗД. При поступлении: состояние ребенка средней тяжести по основному заболеванию. Жалобы: костные кризы в бедренных костях (последний эпизод в июне 2012 г.), носовые кровотечения, слабость, утомляемость. Передвигается с опорой на костыли. Масса тела 31 кг, рост 135 см. Кожные покровы бледные, периорбитальный цианоз, на голенях – множественные экхимозы. Живот увеличен в объеме, печень на 2,3–3 см ниже реберной дуги, плотной консистенции, селезенка выступает из-под края реберной дуги до 7 см, плотной консистенции. По данным УЗИ органов брюшной полости: печень увеличена (левая доля 70 мм, правая доля 140 мм, 1-й сегмент 23 мм), паренхима неоднородная, повышенной эхогенности, воротная вена 12 мм; селезенка увеличена: 171·100 мм, паренхима неоднородная, повышенной эхогенности, селезеночная вена расширена до 13 мм. В клиническом анализе крови: Hb 113 г/л, тр. $108 \cdot 10^9$ /л. Рентгенография нижних конечностей: состояние после перелома нижней трети левой бедренной кости с фиксацией пластиной. Ось кости правильная. Параоссальная костная мозоль сформирована. Костные отломки удовлетворительные. Прозрачность костных структур повышена, с участками разряжения в метафизах бедренной кости. Отмечается поперечная исчерченность в метадиафизах большеберцовых костей. Корковый слой истончен (рис. 3). КТ тазобедренных суставов: состояние после оперативного лечения: картина соха vara справа, ротационная дисплазия слева, вероятно,

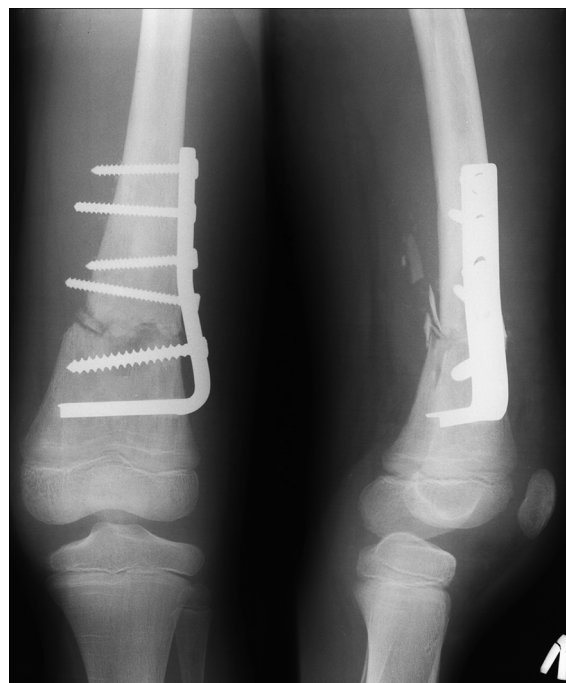


Рис. 3. Рентгенограмма левой бедренной кости. Остеосинтез левого бедра пластиной (декабрь 2012 г.).

за счет металлоконструкции в нижней трети диафиза. Свежих трещин и переломов не выявлено. Рекомендовано проведение ФЗТ препаратом Церезим (имиглюце-раза) в дозе 60 ЕД/кг (1800 ЕД) 1 раз в 14 дней, которую ребенок начал получать с февраля 2013 г., т. е. через 7 лет от манифестации заболевания. Побочных реакций на введение препарата не отмечено.

За межгоспитальный период удалена металлоконструкция с правого бедра, с марта 2013 г. ребенок передвигается без костылей, отмечено удовлетворительное срастание перелома.

На фоне проведения ФЗТ в течение 1,5 года мальчик прибавил в массе 4 кг, вырос на 10 см; носовые кровотечения стали реже; нормализовались размеры печени, селезенки; уровень гемоглобина и количество тромбоцитов в клиническом анализе крови в пределах нормы; костных кризов, патологических переломов нет.

Обсуждение. В представленном клиническом случае показан дебют БГ типа 1с костного синдрома, который не типичен для ранних проявлений заболевания у детей. Как отмечено выше, БГ типа 1 преимущественно манифестирует изменениями в клиническом анализе крови (анемия, тромбоцитопения) и гепатоспленомегалией. Костные нарушения появляются в подростковом периоде при прогрессировании болезни, а также у тех, кому была проведена спленэктомия [7, 8]. Следует отметить, что костный синдром у нашего больного был представлен костными кризами и патологическими переломами, при этом неправильно поставленный диагноз привел к назначению необоснованной терапии и значительному ухудшению состояния пациента.

При дебюте БГ с костных проявлений дифференциальную диагностику следует проводить с заболеваниями, сопровождающимися острыми болями в костях (ревматоидный артрит, остеомиелит, туберкулез, гистиоцитоз) [8].

Одной из причин несвоевременной постановки диагноза в данном случае явилась неверная трактовка гистологом рсантомных клеток в миелограмме, которые были расценены как клетки Лангерганса, поэтому был установлен диагноз гистиоцитоз. В последующем отсутствие эффекта от назначенных курсов химиотерапии и прогрессирование гематологического и гепатолиенального синдромов, позволили предположить болезнь накопления, провести энзимодиагностику и установить окончательный диагноз – БГ типа 1.

Необходимо отметить, что прогрессирование костных изменений ограничивает нормальную двигательную и социальную активность ребенка. В связи с этим раннее своевременное начало терапии позволяет купировать проявления костного синдрома и предотвращает инвалидизацию пациента [9].

Особенностью ФЗТ при БГ типа 1 с костными нарушениями является назначение более высокой дозы препарата – 60 ЕД/кг внутривенно капельно 1 раз в 2 нед [8].

В заключение следует отметить, что, несмотря на преобладание гематологических и органических проявлений в дебюте БГ типа 1, наличие костного синдрома, не характерного для манифестации заболевания в раннем детском возрасте, не исключает данного диа-

гноза на этапах дифференциально-диагностического поиска. Правильно и своевременно установленный диагноз позволяет назначить адекватную терапию и получить хороший ответ на лечение в виде купирования костных, органических и гематологических проявлений заболевания [9,10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Mankin H.J., Rosenthal D.I., Xavier R. Gaucher disease. New approaches to an ancient disease. *J. Bone Jt Surg. Am.* 2001; 83A: 748–62.
2. Koprivica V.V., Stone D.L., Park J.K., et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 66(6): 1777–86.
3. Wenstrup R.J., Roca-Espiau M., Weinreb N.J., et al. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br. J. Radiol.* 2002; 75(1): 2–12.
4. Bembi B., Ciana G., Mengel E., et al. Bone complications in children with Gaucher disease. *Br. J. Radiol.* 2002; 75(1): 37–43.
5. Гундобина О.С., Малахов О.О., Морев С.Ю. и др. Развитие костной патологии при болезни Гоше 1-го типа у детей. Клинический пример. *Доктор Ру.* 2011; 64: 10–4.
6. Andersson H., Kaplan P., Kacena K., et al. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics.* 2008; 122(6): 1182–90.
7. Wenstrup R.J., Kacena K.A., Kaplan P., et al. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type i Gaucher disease. *JBMR Reprint.* 2007; 22(1): 119–26.
8. Гундобина О.С., Комарова Е.В., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Мовсисян Г.Б. Болезнь Гоше у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2013; 10(6): 72–5.
9. Pastores G.M., Weinreb N.J., Aerts H. et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Suppl. Semin. Hematol.* 2004; 41(5): 4–14.
10. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г., Булгакова В.А., Антонова Е.В., Смирнов И.Е. Научные исследования в педиатрии: направления, достижения, перспективы. *Российский педиатрический журнал.* 2013; 5: 4–14.

REFERENCES

1. Mankin H.J., Rosenthal D.I., Xavier R. Gaucher disease. New approaches to an ancient disease. *J. Bone Jt Surg. Am.* 2001; 83A: 748–62.
2. Koprivica V.V., Stone D.L., Park J.K., et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 66(6): 1777–86.
3. Wenstrup R.J., Roca-Espiau M., Weinreb N.J., et al. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br. J. Radiol.* 2002; 75(1): 2–12.
4. Bembi B., Ciana G., Mengel E., et al. Bone complications in children with Gaucher disease. *Br. J. Radiol.* 2002; 75(1): 37–43.
5. Gundobina O.S., Malakhov O.O., Morev S.Yu. et al. The development of bone pathology in Gaucher disease 1 in children. Clinical example. *Doktor Ru.* 2011; 64: 10–4. (in Russian)
6. Andersson H., Kaplan P., Kacena K., et al. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics.* 2008; 122(6): 1182–90.
7. Wenstrup R.J., Kacena K.A., Kaplan P., et al. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type i Gaucher disease. *JBMR Reprint.* 2007; 22(1): 119–26.
8. Gundobina O.S., Komarova E.V., Namazova-Baranova L.S., Gevorkyan A.K., Movsisyan G.B. Gaucher disease in children. *Pediatricskaya farmakologiya.* 2013; 10(6): 72–5. (in Russian)
9. Pastores G.M., Weinreb N.J., Aerts H. et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Suppl. Semin. Hematol.* 2004; 41(5): 4–14.
10. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Il'in A.G., Bulgakova V.A., Antonova E.V., Smirnov I.E. Research in pediatrics: directions, achievement, prospects. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2013; 5: 4–14. (in Russian)

Поступила 01.09.14
Received 01.09.14

Сведения об авторах

Мовсисян Гоар Борисовна, аспирант отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 3, e-mail: gongurik@mail.ru; **Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, член-корреспондент РАН, доктор мед. наук, проф., директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 3.