

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИНФАНТИЛЬНОЙ (ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ) ФОРМЫ ОСТЕОПЕТРОЗА

Е.Л. Сахаровская¹, Р.У. Stepensky², L.I. Rheingold², М.М. Дубровин¹,
Д.А. Игнатова³, А.Ю. Щербина¹, И.Б. Резник^{1,2}

¹ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, Москва;

²Аддаса Израильский Университетский Медицинский Центр, Иерусалим, Израиль;

³Российская детская клиническая больница, Москва

Контакты: Екатерина Леонидовна Сахаровская sakharovskay@yandex.ru

Остеопетроз («мраморная болезнь») — это группа заболеваний, характеризующаяся неспособностью остеокластов осуществлять резорбцию костной ткани, что приводит к повышенной ломкости костей, несмотря на увеличение их плотности. Анализ данных 27 больных инфантильной (злокачественной) аутосомно-рецессивной (ARO) формой остеопетроза (21 мальчик и 6 девочек) позволил описать и суммировать основные клинические проявления: подавление функции костного мозга, гепатоспленомегалию, нарушение зрения, слуха, задержку психомоторного развития, другие неврологические симптомы, патогномичные рентгенологические изменения костей.

Ключевые слова: остеопетроз, «мраморная болезнь», клиническая характеристика, дифференциальная диагностика

CLINICAL FEATURES OF INFANTILE (MALIGNANT) OSTEOPETROSIS

E.L. Sahharovskaya¹, P.Y. Stepensky², L.I. Rheingold², M.M. Dubrovina¹, D.A. Ignatova³, A.Yu. Shcherbina¹, I.B. Reznik^{1,2}

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow;

²Hadassah Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel;

³Russian Children Clinical Hospital, Moscow

Osteopetrosis ("Marble disease") — is a group of diseases characterized by inability of osteoclasts to resorb the osteal tissue that leads to increased bone fragility, despite density increase. Analysis of data of 27 patients with infantile (malignant) autosomal recessive osteopetrosis (ARO) (21 boys and 6 girls) allowed to describe and summarize the basic clinical features: hematopoiesis suppression, liver and spleen enlargement, vision and hearing failure, delay of psychomotor development, other neurological symptoms, specific radiological bone changes.

Key words: osteopetrosis, marble disease, clinical features, differential diagnosis

Введение

Остеопетроз — это клинический синдром, характеризующийся неспособностью остеокластов осуществлять резорбцию костной ткани. При этом заболевании процессы продукции кости преобладают над ее резорбцией, что связано с функциональной несостоятельностью остеокластов или их сниженным количеством [1, 2]. Это приводит к повышенной ломкости костных структур, несмотря на увеличение их плотности [3]. Кроме того, развиваются подавление функции костного мозга, ущемление нервов с развитием неврологических симптомов, отставание в развитии [4]. Существуют 3 формы остеопетроза: инфантильная (злокачественная), взрослая (мягкая) и промежуточная [5]. Самая тяжелая форма заболевания — инфантильная, при которой клинические признаки начинают проявляться с самого рождения и быстро прогрессируют [6, 7]. Без лечения больные погибают в раннем детстве [8, 9]. Более чем в половине случаев при злокачествен-

ной форме остеопетроза отмечаются мутации в гене *TCIRG1*, что приводит к нарушению в функционировании АТФ-зависимой протонной помпы остеокластов. Вторыми по частоте встречаемости являются мутации в гене *CLCN7* [5, 6], что вызывает нарушение функционирования хлоридных каналов мембран остеокластов. Остальные установленные молекулярные дефекты (в генах *OSTM1*, *RANK*) встречаются в единичных случаях [8, 10]. У части больных молекулярные дефекты не установлены. В настоящее время единственным эффективным методом лечения является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [9]. Своевременное удачное проведение ТГСК, до развития компрессии черепных нервов, позволяет сохранить пациентам зрение и слух.

В настоящей работе нами систематизирована симптоматика злокачественной (инфантильной) формы остеопетроза на основании анализа группы, состоящей из 27 больных.

Пациенты и методы

Нами ретроспективно проанализированы доступные данные 27 больных за период с 1983 по 2010 г. со злокачественной (инфантильной) формой остеопетроза, диагностированных в Израильском медицинском центре Аддаса и Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава/Российской детской клинической больнице. Мальчики составили 78% (21 человек), а девочки — 22% (6 человек). В основную часть группы входили дети из арабских семей, трое детей из Эфиопии, один — из еврейской и еще один ребенок — из кавказской семьи. Части больных был проведен анализ гена *TCIRG1* с использованием метода обратной транскрипции-полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) с последующим прямым секвенированием экзонов.

Результаты

Средний возраст больных на момент установления диагноза составил 8 месяцев (0,67 года; от 4 недель до 3 лет 2 месяцев). В описываемой группе больных преобладающими клиническими симптомами были гепатоспленомегалия (92%) и нарушение зрения (64%). Изменения со стороны костного мозга (анемия и тромбоцитопения различной степени тяжести) отмечались почти у половины больных (44%). Реже выявлялись симптомы со стороны центральной нервной системы и деформация черепа (28%). Нарушение слуха к моменту диагностики наблюдалось только в 8,3 % случаев, в связи с чем можно предположить, что сдавление слуховых нервов происходит позже, чем зрительных. Из обращающих на себя внимание симптомов следует отметить храпящее дыхание и эпизоды апноэ. Нарушение дыхания встречалось в 32% случаев. Из 16 детей, у которых отмечалось нарушение зрения, частичная утрата зрения наблюдалась у 6 пациентов, страбизм и нистагм — у 3, плавающий взгляд — у 2, полная потеря зрения на одном глазу — у 3, потеря зрения на оба глаза — у 2. Из 11 детей с признаками угнетения костномозгового кроветворения изолированная анемия отмечалась у 4 пациентов, анемия с тромбоцитопенией — у 5, панцитопения — у 2 больных. Из 7 детей с неврологической симптоматикой у 2 отмечалась микроцефалия, у 5 — макроцефалия. Частота встречаемости ведущих симптомов заболевания представлена на рисунке 1.

Необходимо отметить, что многие дети были из семей, в истории которых есть данные о наличии остеопетроза у близких родственников. Из 26 семей — в 14 случаях (56 %) есть случаи аналогичного заболевания в семье. При этом доступны данные о больных остеопетрозом сиблингах в 8 семьях из 14. Было выявлено, что 18 детей (72%) были рождены от родителей, состоявших в близкородственном браке. В 5 случаях родители пробанда — двоюродные брат и сестра.

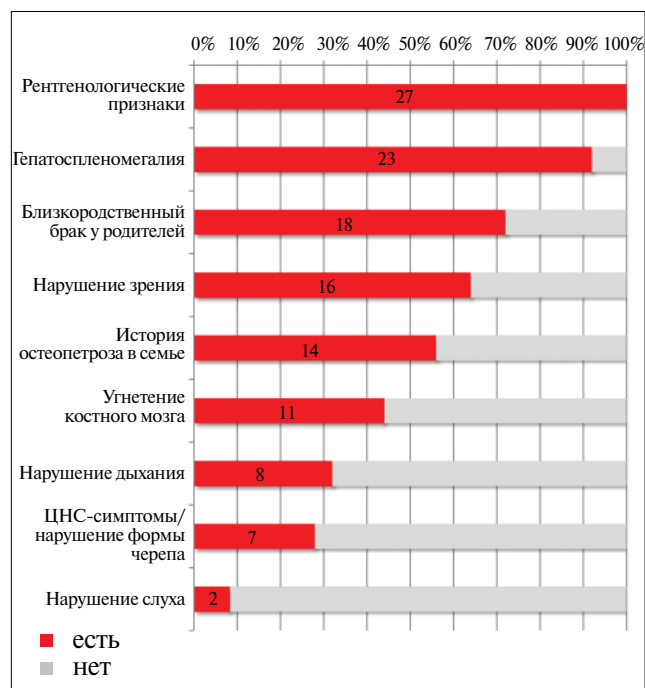


Рис. 1. Клинические и демографические характеристики пациентов

Для примера приведем клинический случай. Мальчик 10 месяцев, поступил в Российскую детскую клиническую больницу. Ребенок единственный в семье, родство родители отрицают, беременность и роды протекали без особенностей. Из анамнеза известно, что родители впервые обратились за медицинской помощью, когда ребенку было 2,5 месяца. К этому возрасту у ребенка случались эпизоды апноэ до 5–6 раз в день, храп во время сна, быстрая утомляемость, присутствовали симптомы нарушения костномозгового кроветворения — анемия ($Hb - 78 \text{ г/л}$), тромбоцитопения ($Tr - 80 \times 10^9/\text{л}$). Семейный анамнез не был отягощен симптомами сходными с наследственными заболеваниями. При обследовании в возрасте 10 месяцев выявлены изменения формы лицевого скелета, гидроцефальная форма головы, отставание в психомоторном развитии, снижение зрения справа, гепатомегалия (+ 7 см), спленомегалия (+ 7 см), анемия, тромбоцитопения (рис. 2). На рисунке 3 представлены рентгенограммы нижних конечностей, позвоночника и черепа. На них были выявлены типичные изменения — повышение рентгено-плотности костей (а), отсутствие визуализации трабекулярной структуры губчатого вещества (б), в длинных трубчатых костях определялось отсутствие костномозгового канала (в), а также наличие патогномоничного симптомокомплекса «кость внутри кости» (г) и ранняя оссификация (д). В трепанобиоптате обращает на себя внимание резкое расширение и неправильная форма костных балок с неравномерной их кальцификацией. Среди костных балок располагаются мелкие островки остеокластов, также встречаются немногочисленные остеобласты. Гемопоэтической ткани в трепанобиоптате обнаружено не было.



Рис. 2. Фенотип ребенка 10 месяцев с диагнозом аутосомно-рецессивный остеопетроз, инфантильная (злокачественная) форма (собственные данные)

Подобная ярко выраженная клиническая и рентгенологическая картина позволяет поставить диагноз: аутосомно-рецессивный остеопетроз, инфантильная (злокачественная) форма.

При молекулярном исследовании ДНК ребенка в гене *TCIRG1* были выявлены 2 ранее не описанные мутации в гомозиготной форме: с.479G>A и с.2415-1G>C, что подтвердило клинический диагноз.

Учитывая частично сохраненное зрение, полностью сохраненный слух и умеренный цитопенический синдром, ребенок является кандидатом на проведение ТГСК.

Обсуждение

Злокачественный (инфантильный) остеопетроз — генетически детерминированное заболевание, приводящее к инвалидизации и смерти пациентов в раннем детстве [11]. Это редкое заболевание; частота в общей популяции составляет 1 случай на 250 000 новорожденных, однако в эндемичных зонах его частота достигает 1 случая на 4000 новорожденных [12, 13].

Несмотря на редкость, заболевание имеет достаточно характерную клиническую картину, основными симптомами которой являются гепатоспленомегалия, нарушение зрения, слуха, цитопенический синдром, неврологические симптомы и нарушения формы черепа, отставание в развитии. В той или иной степени выраженности эти симптомы встречаются у большинства больных. Патогномоничные рентгенологические симптомы позволяют подтвердить диагноз.

Описаны и некоторые ассоциации между лежащим в основе молекулярным дефектом и клиническим

течением, ассоциации генотипа и фенотипа, хотя удостовериться в точности клинических наблюдений сложно из-за малого числа мутаций выявленных вне гена *CIRG1*. Так, например, при мутациях в генах *OSTM1* или *CICN7* характерна ведущая и тяжелая неврологическая презентация. Двое описанных в литературе больных остеопетрозом, вызванным дефектом *PLEKHM1*, характеризовались сравнительно мягким течением заболевания. Для больных остеопетрозом с дефектом дифференцировки остеокластов (мутации в генах *RANK* и *RANKL*) характерно наличие иммунных дефектов. Для большинства больных в описанной клинической группе и по группе в целом характерно «классическое» распределение симптомов, предположительно связанное с мутациями в *TCIRG1*, хотя подтвердить это не представляется возможным из-за отсутствия доступного биологического материала для ретроспективного генетического исследования.

Что касается мутаций, выявленных в гене у последнего больного из России, то это 2 гомозиготные мутации в гене *TCIRG1*. Первая из них — мутация-замена в 5-м экзоне — видимо нефункциональна и представляет собой полиморфизм, тогда как 2-я интронная мутация IVS19-1G>C (с.2415-1G>C), скорее всего, ответственна за развитие болезни, так как может привести к нарушению рамки считывания С-окончания длинной изоформы белка *TCIRG1*, известной под названием OC116. Обе мутации (полиморфизм) — новые.

Молекулярная диагностика не только подтверждает диагноз, но и, безусловно, полезна в генетическом консультировании семей больных детей и при пренатальной диагностике. Кроме того, она важна в выработке решения относительно ТГСК, так как при редком субварианте, связанном с нарушением созревания остеокластов не из-за внутреннего дефекта, но из-за дефектной сигнальной поддержки стромой (мутации в гене *RANK ligand*), ТГСК неэффективна и, следовательно, не показана. Заподозрить такой вариант можно при морфологическом исследовании костного биоптата: в отличие от «классического» остеопетроза с достаточным количеством остеокластов, при дефекте *RANKL* остеокласты отсутствуют [9].

Все вышеописанные клинические симптомы являются неспецифичными, поэтому вопрос о дифференциальной диагностике очень актуален. В большинстве случаев, если в семье ранее не было больных детей или ранних смертей, родители обращаются за помощью к врачу, когда ребенку около 3–4 месяцев жизни. К этому возрасту отмечаются увеличение живота за счет гепатоспленомегалии, изменения в анализах крови, признаки отставания в физическом и психомоторном развитии. Нередко такие больные направляются на консультацию к онкогематологу. При обследовании в анализах крови часто выявля-

ются анемия, тромбоцитопения, анизопокилоцитоз. Так же наблюдался лейкоцитоз и лимфоцитоз. Причины подобных изменений со стороны крови пока до конца не изучены. Признаков увеличения лимфатических узлов обычно нет. В миелограмме у некоторых больных отмечалось сужение эритроцитарного и тромбоцитарного ростков, моноцитоз, но в некоторых случаях может быть нормальная картина. Специфические изменения для «классического» остеопетроза наблюдаются при трепанобиопсии: признаки склерозирования, уменьшение или отсутствие гемопоэтической ткани, неправильная форма костных балок, неравномерная их кальцификация, уменьшение количества остеобластов. Существуют редкие формы остеопетроза, при которых отмечается полное отсутствие или резкое снижение остеокластов.

В отличие от онкологических процессов подавление кроветворных ростков происходит не за счет пролиферации патологических клеток, а за счет процесса склерозирования костного мозга. В связи с нарушением функционирования остеокластов не происходит процесса резорбции кости, что приводит к активному костеобразованию и замещению костного мозга, которое можно видеть при морфологическом исследовании. Возникают экстрамедуллярные очаги кроветворения, что приводит к гепатоспленомегалии, гиперспленизму.

Характерные изменения, встречающиеся в 100% случаев — рентгенологические изменения в костях.

Отмечается повышенная плотность костей, нарушение костеобразования в метафизах длинных трубчатых костей, признак «кость внутри кости», когда вокруг кости можно увидеть ее второе очертание (рис. 3).

Таким образом, опираясь на данные анамнеза, особенности фенотипа, наличие неврологических проявлений, увеличение размеров печени и селезенки, изменения в анализах крови, можно заподозрить инфантильную форму остеопетроза. Для уточнения диагноза необходимо проведение рентгенографии конечностей и грудной клетки. Выполнение трепанобиопсии позволит подтвердить диагноз и уточнить субвариант остеопетроза (при дефекте гена *RANKL* остеокласты отсутствуют). Для последующего семейного консультирования и проведения пренатальной диагностики необходимо проведение молекулярно-генетического обследования больных.

Единственным методом лечения инфантильной формы остеопетроза в настоящее время служит ТГСК. При этом, если операция проводится до развития атрофии зрительных нервов, то это позволяет предотвратить потерю зрения и развитие других осложнений [14]. На момент написания статьи аллогенная ТГСК была проведена 26 пациентам из 27 больных, в одном случае — дважды [15]. Из 26 детей 21 ребенок жив и имеет донорское кроветворение. Выживаемость при медиане наблюдения 9 лет 3 мес составила 80,8% (результаты готовятся к публикации). Такие «стандартные» осложнения после ТГСК как сложность в достижении устойчивого донорско-

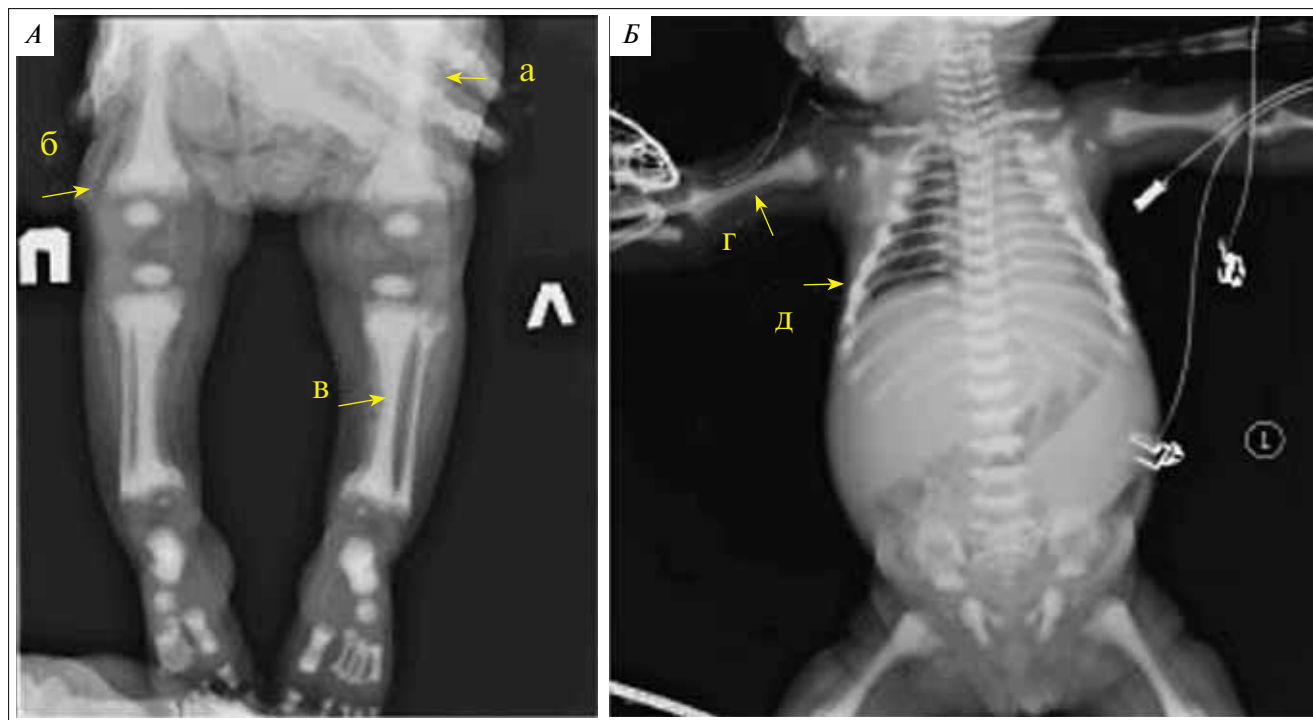


Рис. 3. Рентгенограмма нижних конечностей (А) и обзорная рентгенограмма (Б) ребенка 10 месяцев с диагнозом аутосомно-рецессивный остеопетроз, инфантильная (злокачественная) форма. Тотальное поражение костных структур, увеличение плотности, признак «кость внутри кости» в трубчатых костях (собственные данные): а — повышение рентгено-плотности костей (см. разницу с рукой взрослого); б — отсутствие визуализации трабекулярной структуры губчатого вещества; в — отсутствие костномозгового канала в длинных трубчатых костях; г — патогномоничный симптомокомплекс «кость внутри кости»; д — ранняя оксификация

го химеризма, ранняя смертность от сепсиса, вено-окклюзивная болезнь печени и различные инфекции в посттрансплантационном периоде встречаются довольно часто. Однако отмечаются и более специфические осложнения: гиперкальциемия и легочная гипертензия [16]. По данным различных авторов, эффективность ТГСК при использовании костного мозга и периферических стволовых клеток составляет 45–55% [14–16].

Угнетение костного мозга и риск возможной потери зрения — это абсолютные и urgentные показания для проведения ТГСК. По данным литературы, на сегодняшний день существуют 2 абсолютных противопоказания к проведению стандартной ТГСК (в связи с их неэффективностью). Первое — дефект в гене *RANKL*; второе — неврологическая форма остеопетроза, которая характеризуется первичной энцефалопатией и нейродегенерацией, гипертонусом и быстро прогрессирующей задержкой развития. Эта форма остеопетроза ассоциирована с мутацией в гене *OSTM1* и иногда с мутацией в гене *CLCN7*. Противопоказаниями к проведению ТГСК могут служить индивидуальные особенности ребенка — его тяжелое состояние за счет инфекционного статуса, тяжелой дыхательной недостаточности, высокого внутричерепного давления или серьезное отставание в развитии в связи с потерей слуха и зрения [9]. При эффективной ТГСК ожидается восстановление функции остеокластов. Об этом можно судить по возникновению гиперкальциемии, гиперкальци-

урии, по исследованию биоптата кости, по просветлению костей при рентгенографии. Нормализация формулы крови, уменьшение размеров селезенки и печени также являются показателями восстановления функции остеокластов [15].

В настоящее время использование ТГСК предлагает возможности куративного лечения большинства случаев инфантильной формы остеопетроза. При этом следует отметить, что симптомы, развившиеся ко времени трансплантации, необратимы [17], что опять возвращает к вопросу ранней диагностики и срочности проведения лечения, так как только ранняя трансплантация может спасти жизнь пациентам и предотвратить развитие тяжелых осложнений.

Таким образом, настороженность педиатров и детских гематологов в отношении злокачественного остеопетроза и ранняя его диагностика открывают возможности сохранения жизни и куративного лечения для большинства больных инфантильной злокачественной формой остеопетроза.

Благодарность

Авторы выражают большую благодарность за помощь в диагностике и участие в работе проф. Е.В. Самочатовой, за содействие и предоставление материала — зав. инфекционно-боксированным отделением РДКБ Г.П. Волковой, а также сотрудникам детской и подростковой клиники университета г. Ульм (Германия) (Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin) за содействие в генетической диагностике.

Л и т е р а т у р а

1. Stark Z., Savarirayan R.. Osteopetrosis. Orphanet J Rare Dis 2009;4:5.
2. Pangrazio A., Pusch M., Caldana E. Molecular and clinical heterogeneity in *CLCN7*-dependent osteopetrosis: report of 20 novel mutations. Hum Mutat 2010;31(1):1071–80.
3. Steward C.G. Neurological aspects of osteopetrosis. Neuropathol Appl Neurobiol 2003;29(2):87–97.
4. Teitelbaum S.L. Bone resorption by osteoclasts. Science 2000;289 (5484):1504–8.
5. Frattini A., Orchard P.J., Sobacchi C. et al. Defects in *TCIRG1* subunit of the vacuolar proton pump are responsible for a subset of human autosomal recessive osteopetrosis. Nat Genet 2000;25(3):343–6.
6. Ogbureke K.U., Zhao Q., Li Y.P. et al. Human osteopetroses and the osteoclast V-H⁺-ATPase enzyme system. Front Biosci 2005;10(1):2940–54.
7. Harada S., Rodan G.A. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. Nature 2003;423:349–55.
8. Baron R. Anatomy and Ultrastructure of Bone. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 4th ed, Philadelphia, 1999.
9. Schulz A. S., Moshous D., Steward C.G., Villa A.. Osteopetrosis Consensus guidelines for diagnostics, therapy and follow up. Consensus guidelines of the ESID and the EBMT. Version 0.17092009x.
10. Gori F., Hofbauer L.C., Dunstan C.R. et al. The Expression of Osteoprotegerin and RANK Ligand and the Support of Osteoclast Formation by Stromal-Osteoblast Lineage Cells Is Developmentally Regulated. Endocrinology 2000; 141(12):4768–76.
11. Fasth A. Osteopetrosis — More than only a disease of the bone. Wiley InterScience 10.1002/ajh.21454. 18 May 2009.
12. Блинец И.А., Тверская С.М., Зинченко Р.А. и др. Молекулярно-генетическая причина остеопетроза в Чувашии. Медицинская генетика 2005;Т4;7:315–21.
13. Кириллов А.Г. Наследственные болезни в Чувашской республике. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. 2008.
14. Tolar J., Bonfim C., Grewal S., Orchard P. Engraftment and survival following hematopoietic stem cell transplantation for osteopetrosis using a reduced intensity conditioning regimen. Bone Marrow Transplantation 2006; 38(12):783–7.
15. Stephens P., Schulz A.S., Lahr G. et al. Successful second haploidentical SCT in osteopetrosis. Bone Marrow Transplantation 2010;Sep 20 [Epub ahead of print].
16. Aker M., Shapira M.Y., Resnick I., Bitan M., Samuel S., Slavin S. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of diseases associated with a deficiency in bone marrow products. Springer Semin Immunopathol 2004;26(1–2):133–42.
17. El-Tawil T., Stoker D.J. Benign osteopetrosis: a review of 42 cases showing two different patterns. Skeletal Radiol 1993;22(8):587–93.