

# Синдром Кniest у детей

А.Н. Семячкина, О.А. Щагина, М.Н. Харабадзе, М.И. Яблонская, А.А. Козина, А.В. Поляков, П.В. Новиков

## Kniest syndrome in children

A.N. Semyachkina, O.A. Shchagina, M.N. Kharabadze, M.I. Yablonskaya, A.A. Kozina, A.V. Polyakov, P.V. Novikov

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии; Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Представлены данные литературы и собственное клиническое наблюдение ребенка с синдромом Кniest. Особое внимание уделено клиническим проявлениям заболевания: выраженные изменения опорно-двигательного аппарата, органов зрения и слуха. Проведение молекулярной диагностики с разработкой методики анализа ДНК позволило обнаружить ранее не описанную мутацию — нуклеотидную замену в интроне 20 гена COL2A1 в положении с.1466+1G>A в гетерозиготном состоянии. Установлено, что клинические проявления болезни обусловлены найденной мутацией, приведшей к укорочению полипептидной цепи, нарушению сборки белка с утратой его функции. Показана сложность дифференциальной диагностики синдрома Кniest с другими фенотипически сходными патологическими состояниями.

*Ключевые слова:* дети, синдром Кniest, клинические проявления, ДНК-диагностика, лечение, профилактика.

The authors give the data available in the literature and their clinical observation of an infant with Kniest syndrome. Particular emphasis is laid on the clinical manifestations of the disease: pronounced changes in the locomotor system and in the organs of vision and hearing. Molecular diagnosis with a developed procedure for DNA analysis could detect the previously undescribed mutation — nucleotide replacement in intron 20 of the COL2A1 gene at position 1466+1G>A in heterozygous state. The clinical manifestations of the disease were ascertained to be due to the found mutation that had given rise to a shorter polypeptide chain, impaired assemblage of protein with its function loss. The paper shows how difficult to make a differential diagnosis of Kniest syndrome with other phenotypically similar abnormalities.

*Key words:* infants, Kniest syndrome, clinical manifestations, DNA diagnosis, treatment, prevention.

**В** педиатрической практике встречаются заболевания, характеризующиеся низким ростом детей, нередко они сопровождаются поражением других жизненно важных органов и систем организма, в частности, опорно-двигательного аппарата, органов зрения и слуха. Диагностика таких состояний вызывает боль-

шие трудности у врачей, и эти больные, как правило, вынуждены обращаться к «узким» специалистам различного профиля, которые устанавливают множество разных, далеких от истины диагнозов. Ярким примером подобных заболеваний служит синдром Кniest.

Синдром (или дисплазия) Кniest получил свое название по имени австрийского педиатра W. Kniest. В 1952 г. автор сообщил о 50-летнем пациенте, который имел низкий рост и тугоподвижность суставов. Больной был слеп, но с нормальным интеллектом, что позволяло ему, несмотря на инвалидность, вести активный образ жизни [1]. ДНК-анализ пациента, проведенный значительно позже, обнаружил делецию в интроне 18 гена  $\alpha_1$ -цепи коллагена II типа (COL2A1) [2].

Установлено, что коллаген II типа является одним из основных компонентов межклеточного матрикса различных видов соединительной ткани: костной, хрящевой, ткани сухожилий, миокарда, стекловидного тела. Коллаген II типа, или хрящевой коллаген содержит три полипептидные цепи и имеет строение тройной спирали. Он выполняет в основном структурную функцию. Повреждения в гене COL2A1 влекут за собой синтез дефектного коллагена и наруше-

© Коллектив авторов, 2011

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2011; 4:31–35

Адрес для корреспонденции: Семячкина Алла Николаевна — д.м.н., гл.н.с. отдела врожденных и наследственных заболеваний с поражением центральной нервной системы и нарушением психики МНИИ педиатрии и детской хирургии

Яблонская Мария Игоревна — к.м.н., ст.н.с. того же отдела

Новиков Петр Васильевич — д.м.н., проф., руководитель того же отдела  
Харабадзе Малвина Нодариевна — к.м.н., зав. отделением врожденных и наследственных заболеваний с поражением центральной нервной системы и нарушением психики того же учреждения

Козина Анастасия Александровна — врач-генетик кабинета медико-генетического консультирования того же учреждения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Щагина Ольга Анатольевна — к.м.н., ст.н.с. лаборатории ДНК-диагностики Медико-генетического научного центра РАМН

Поляков Александр Владимирович — д.б.н., проф., заведующей той же лабораторией

115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

ние структуры и функции соответствующих тканей.

Ген COL2A1 был картирован в 1986 г. Он расположен на длинном плече хромосомы 12 (12q13.11 — q13.2) и содержит 54 экзона общей протяженностью примерно 16,5 тыс. пар нуклеотидов. На сегодняшний день описано более 150 мутаций в этом гене, из которых подавляющую часть (71,7%) составляют нуклеотидные замены [2, 3]. Анализ большого количества работ, посвященных ДНК-диагностике синдрома Книста, позволил установить, что большинство найденных мутаций в гене COL2A1 сосредоточены между 12-м и 24-м экзоном [4].

Патология наследуется по аутосомно-доминантному типу. Частота заболевания не установлена.

Болезнь манифестирует с рождения. В результате диспропорционального укорочения туловища развиваются поясничный гиперлордоз и кифосколиоз. Из-за контрактур межфаланговых суставов больные не могут сжать кисть в кулак. Дети начинают поздно ходить и испытывают трудности при ходьбе.

С. Siggers и соавт. [5] сообщили о 8 больных с дисплазией Книста; двое из них были монозиготными близнецами, в то время как у остальных 6 больных заболевание носило спорадический характер. По данным авторов, все больные были низкого роста, отличались экзофтальмом и круглым лицом с гипоплазией его центральной части, имели увеличенные в объеме и тугоподвижные суставы, контрактуры пальцев кистей, килевидную деформацию грудной клетки, нормальную окружность головы и миопию высокой степени. У 5 больных была выявлена расщелина неба, у 6 — глухота, у 3 пациентов диагностирована отслойка сетчатки.

Рентгенологически у больных выявлялись платиспондилы; короткие и тонкие длинные трубчатые кости с уменьшенными, уплощенными эпифизами, расширенными, неравномерно разреженными метафизами; кости кисти разрежены, концы коротких трубчатых костей расширены; кости таза укорочены и расширены в поперечнике. Ядра окостенения головок бедренных костей появлялись поздно или отсутствовали [6].

Исследователи, проводившие биопсию хряща, обратили внимание на его чрезвычайно мягкую консистенцию, а гистологи, анализирующие биоптат, обнаружили в нем пустоты, придающие хрящу вид «швейцарского сыра» [5].

А. Poole и соавт. [7] в 1988 г. сообщили о результатах своих исследований эпифизарных хрящей у 4 больных с синдромом Книста, выполненных с помощью электронной микроскопии. Авторы обратили внимание на аномалию организации коллагеновых фибрилл у всех больных. Фибриллы были неправильной формы и гораздо тоньше, чем обычно. Также было установлено отсутствие внеклеточного матрикса хряща эпифизов.

В 1975 г. Н. Kim и соавт. [8] впервые выявили высокую почечную экскрецию кератансульфата у наблю-

давшихся ими матери и дочери с синдромом Книста. Обе пациентки имели миопию высокой степени, у матери была диагностирована также катаракта, а у дочери — хореоретинит. Позже в литературе появилось сообщение [9], подтвердившее высокое содержание кератансульфата в моче больных с синдромом Книста.

По данным литературы [10, 11], лечение больных с синдромом Книста в основном включало лазерное воздействие с целью предупреждения отслойки сетчатки, пластику мягкого и твердого неба, использование слуховых и мобильных пособий, а также протезирование суставов. Так, U. Sayli и A. Brooker в 1989 г. сообщили об успешном эндопротезировании тазобедренного сустава у 26-летней женщины с синдромом Книста. После оперативного вмешательства у женщины полностью исчез болевой синдром и существенно улучшились функции сустава.

В связи с редкостью патологии, ее сходством с рядом приобретенных и наследственных болезней, плохим знанием врачей этой нозологической формы, исключительной важностью своевременного медико-генетического консультирования приводим клиническое наблюдение и тактику диагностики синдрома Книста у ребенка, обследованного в отделении врожденных и наследственных заболеваний у детей с нарушением психики Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

*Владислав Г.* 3 лет 4 мес, поступил в клинику с жалобами родителей на задержку роста, множественные костно-суставные деформации, ограничение движений в суставах. При анализе родословной установлено, что матери ребенка 27 лет, страдает диффузным нетоксическим зобом, раком щитовидной железы, который был впервые диагностирован у нее на 28-й неделе гестации. Отцу мальчика 31 год, болен склеродермией.

Пробанд от первой беременности, протекавшей с анемией, угрозой раннего выкидыша на фоне диффузного зоба II степени (до 8 нед беременности женщина получала эутирокс), нефропатией (повышение артериального давления, отеки). Роды преждевременные, на 32-й неделе гестации, со стимуляцией, осложненные длительным (3 дня) безводным периодом. Масса тела ребенка при рождении 3500 г, длина — 45 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Уже в родильном доме была зафиксирована тугоподвижность крупных и мелких суставов. В 3 мес жизни у мальчика был диагностирован гипотиреоз и назначено лечение эутироксом. В этом же возрасте врачами было высказано предположение о наличии у ребенка хондродисплазии.

Пробанд с раннего возраста отставал от сверстников в физическом и моторном развитии: голову стал держать только с 6 мес жизни, сидеть с поддержкой — с 8 мес жизни, до настоящего времени самостоятельно не может стоять и ходить. С одномесечного возраста наблюдался ортопедом; периодически получал курсы

восстановительного лечения (массаж, ЛФК, физиотерапия) с незначительным положительным эффектом в виде уменьшения контрактур в межфаланговых суставах. Генез заболевания у ребенка для врачей оставался неясным, и в возрасте 3 лет 4 мес мальчик был впервые направлен в МНИИ педиатрии и детской хирургии.

При обследовании в клинике у ребенка была выявлена диспропорциональная карликовость: показатели длины тела находились существенно ниже 3-го перцентиля, в то время как масса тела превышала 97-й перцентиль; окружность головы соответствовала 75-му перцентилю (51,5 см), что свидетельствовало о макроцефалии. Наряду с этим обращали на себя внимание множественные костно-суставные деформации: укорочение туловища, верхних и нижних конечностей, преимущественно за счет проксимальных отделов (плеч, бедер); увеличение в объеме, тугоподвижность и контрактуры крупных и мелких суставов, косолапость, кифосколиоз грудного отдела позвоночника. Среди малых аномалий развития наиболее значимыми были: плоское лицо, экзофтальм, гипертелоризм глаз, широкое переносье, короткий нос, маленькие деформированные и низко посаженные ушные раковины, макростомия, неправильный рост зубов, короткая шея, клинодактилия мизинцев кистей (рис. 1).



Рис. 1. Мальчик 3 лет 4 мес с синдромом Книста: низкий рост, плоское лицо, экзофтальм, широкое переносье, короткая шея (а), контрактуры суставов (б).

Исследование органов грудной клетки с помощью функциональных методов (электро-, эхокардиография) выявило миграцию водителя ритма на фоне резко выраженной аритмии с частотой сердечных сокращений от 88 до 128 в минуту; отклонение электрической оси сердца вправо, замедление внутрижелудочковой проводимости, повышение электрической активности правого желудочка. Эхокардиография зафиксировала дисфункцию хорд митрального клапана; частично открытое овальное окно с небольшим сбросом. Размеры полостей сердца и сократительная способность миокарда соответствовали норме. Ультразвуковое сканирование органов брюшной полости и почек кон-

статировало незначительную гепатоспленомегалию с наличием реактивных изменений поджелудочной железы и сосудов печени.

На электроэнцефалограмме выявлялись признаки умеренного разлитого раздражения коры. Отчетливой межполушарной асимметрии и судорожных знаков не зарегистрировано.

Окулистом диагностированы врожденная миопия высокой степени обоих глаз и перераспределение пигмента в области сетчатки.

По заключению психолога у мальчика наблюдалась легкая задержка темпов психического развития, обусловленная выраженными двигательными нарушениями (двигательная депривация).

При рентгенологическом исследовании обнаружен выраженный кифоз всех отделов позвоночника с наличием платиспондиии позвонков, удлинением их в сагиттальной плоскости и скошенностью передних углов. Контуры позвонков неровные и волнистые; межпозвоночные диски неравномерно сужены. Отмечено пролабирование замыкательных пластинок по заднему контуру. Зарегистрирована также клиновидность тел передних отделов XII грудного, I, II и IV поясничных позвонков. Рентгенография костей голей в прямой проекции показала их укорочение и резко выраженную деформацию с наличием системного остеопороза. Метафизы были расширены, огрублены, неравномерно разрежены; диафизы представлялись истонченными с внутренней дугообразной деформацией, а эпифизы — увеличенными и уплощенными. Кости предплечий рентгенологически также укорочены и истончены; эпифизы уплощены, а метафизы — расширены. Кости кистей огрублены и укорочены. Эпифизы деформированы, метафизы расширены. Локтевые кости укорочены. Зарегистрирован также остеопороз костей предплечий и кистей с истончением коркового слоя. Костный возраст соответствовал паспортному и был равен 3—3,5 годам.

Клинические анализы крови и мочи были без изменений. Биохимические показатели, отражающие состояние основных видов обмена веществ (белкового, жирового, углеводного и минерального), соответствовали нормальным значениям. Исследования, свидетельствующие о состоянии процессов клеточной биоэнергетики, проведенные после нагрузочного углеводного завтрака, выявили гиперлактатацидемию — 3,6 ммоль/л (норма до 1,7 ммоль/л) и умеренную гиперпируватацидемию — 0,17 ммоль/л (норма до 0,12 ммоль/л), что, вероятнее всего, носило вторичный характер, но требовало назначения энерготропных препаратов.

Кариотип лимфоцитов периферической крови соответствовал вариантам нормы — 46 XY, 9pqh, 16qh.

Таким образом, особенности фенотипа ребенка — непропорциональное телосложение, деформация грудной клетки, увеличение крупных и мелких су-

ставов и их тугоподвижность, своеобразие лицевых микроаномалий — послужили причиной поиска заболеваний, для которых характерны перечисленные клинические проявления. Дифференциальный диагноз проводился с рядом наследственных болезней и включал в себя хромосомную патологию, лизосомные болезни накопления, системные скелетные дисплазии, синдром Стиклера.

Больным с частичной трисомией длинного плеча хромосомы 12 свойственны такие же лицевые микроаномалии (гипертелоризм глаз, короткий нос, плоское переносье) и изменения скелета (короткая шея, деформация грудной клетки, укорочение конечностей за счет проксимальных отделов, тугоподвижность суставов), что наблюдались у пробанда. Однако отсутствие у ребенка умственной отсталости, пороков развития внутренних органов, а также нормальный кариотип позволили исключить у него частичную трисомию длинного плеча хромосомы 12.

Фенотипические признаки больного во многом соответствовали внешнему виду детей с болезнями накопления и, в первую очередь, с мукополисахаридозом IV типа (синдром Моркио А и В). Для этих пациентов характерны идентичные с пробандом изменения опорно-двигательного аппарата: отставание в росте с раннего возраста, короткая шея, кифосколиоз, увеличение объема и тугоподвижность крупных суставов. Отсутствие у мальчика таких типичных для синдрома Моркио признаков, как грубоватые черты лица, гиперподвижность межфаланговых суставов, умеренная гепатоспленомегалия и помутнение роговицы, отвергли наличие у него IV типа мукополисахаридоза.

Фенотипические и рентгенологические признаки спондилоэпифизарной дисплазии, наблюдавшиеся у пробанда, обусловили необходимость проведения дифференциального диагноза с группой системных скелетных дисплазий, особенно с метатропной дисплазией I типа. Указанная патология проявляется уже в первые месяцы жизни ребенка непропорционально низким ростом, короткими конечностями и тугоподвижностью суставов. Наряду с этим для больных детей типичны большой череп с выступающим лбом, западающее переносье, узкая грудная клетка. Перечисленная симптоматика не зарегистрирована у пробанда, отсутствовал патогномичный для метатропной дисплазии I типа рентгенологический признак — «перетяжки» в области крыльев подвздошных костей, что окончательно исключило данное заболевание.

Врожденная патология зрения, чаще миопия высокой степени, угрожаемая отслойкой сетчатки; характерное строение лицевого скелета с уплощением его центральной части, экзофтальмом, гипертелоризмом глаз, коротким носом; увеличение и тугоподвижность крупных и мелких суставов; рентгенологическая картина спондилоэпифизарной дисплазии — характерные признаки синдрома Стиклера. Заболевание

так же, как и синдром Книста обусловлено мутациями гена COL2A1. Однако отсутствие у пробанда «марфаноидного» фенотипа, низкий рост с рождения и иная рентгенологическая картина опорно-двигательного аппарата позволили опровергнуть у мальчика синдром Стиклера и заподозрить синдром Книста.

Кардинальными признаками синдрома Книста являются:

- аутосомно-доминантный тип наследования;
- непропорциональная низкорослость, вплоть до карликовости;
- увеличение и тугоподвижность крупных и мелких суставов;
- кифосколиоз;
- деформации грудной клетки;
- аномалии лицевого скелета: плоское лицо, гипертелоризм глаз, экзофтальм, широкое переносье;
- врожденная миопия высокой степени;
- рентгенологические симптомы спондилоэпифизарной дисплазии.

Все перечисленные выше признаки имелись у ребенка, анализ родословной не противоречил наличию первичной аутосомно-доминантной мутации, что позволило поставить клинический диагноз — синдром Книста.

С целью подтверждения диагноза проведено молекулярно-генетическое исследование в Медико-генетическом научном центре РАМН. Для этого были использованы лимфоциты периферической крови пробанда. Выделение ДНК проводилось с помощью наборов для выделения DLAtoM™DNA, согласно протоколу фирмы-производителя. Для анализа последовательностей экзонов гена COL2A1 применялась полимеразная цепная реакция с праймерами, последовательность которых выбиралась из прилежащих интронных областей на основе нуклеотидных последовательностей анализируемых фрагментов ДНК, имеющихся в базе данных GeneBank. Определение нуклеотидной последовательности амплифицированных фрагментов ДНК проводили по методу Сенгера на приборе ABI Prism 3100 (Applied Biosystems) с использованием набора для секвенирования и протокола фирмы-производителя.

Следует заметить, что в России ДНК-диагностика синдрома Книста была проведена впервые. В результате исследования у пробанда выявлена новая, не описанная ранее нуклеотидная замена в интроне 20 гена COL2A1 в положении с.1466+1G>A в гетерозиготном состоянии. Установлено, что результатом этой нуклеотидной замены явилось исчезновение сайта сплайсинга после экзона 20. Исчезновение данного сайта сплайсинга привело к образованию преждевременного STOP-кодона перед экзоном 21 и, следовательно, у ребенка считывание РНК с гена COL2A1 ограничилось последовательностью 20 экзонов вместо 54. Эта мутация привела к укорочению полипептидной цепи,

нарушению сборки белка, в результате чего он утратил свою функцию (рис. 2).

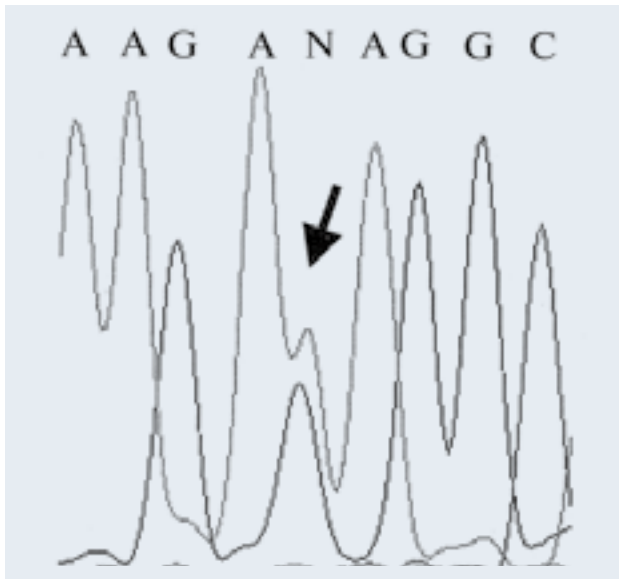


Рис. 2. Результаты прямого автоматического секвенирования гена COL2A1 у ребенка с синдромом Кniest.

Нуклеотидная замена указана стрелкой.

В клинике ребенку были назначены следующие виды медикаментозного и физиотерапевтического лечения:

гормонозамещающая и энерготропная терапия — эутирокс 25 мкг/сут; 20% элькар 200 мг/сут; цитохром С 2 мл внутримышечно № 10;

медикаментозные средства, направленные на коррекцию минерального обмена, — 0,0009% оксидевит 0,5 мкг/сут, глицерофосфат кальция 0,2 г 3 раза в день;

препараты, стимулирующие рост и улучшающие метаболизм костной ткани, — хуматроп 1,2 МЕ (0,4 мг) подкожно № 12;

магнитотерапия на область кистей, голеней, голе-

нотопных суставов № 12; фонофорез гидрокортизона на подколенные области № 10; электрофорез 2% ионизированного кальция на область брюшной стенки № 10.

Отсутствие признаков синдрома Кniest у родителей и родственников больного свидетельствовало о наличии у ребенка первичной мутации в гене COL2A1. Не исключено, что причиной такой мутации могло стать состояние здоровья родителей: диагностированный во время беременности рак щитовидной железы у матери и коллагеноз (склеродермия) у отца мальчика. Риск появления больного потомства у пробанда при достижении им взрослого состояния очень высок и составляет 50%. Его молодой семье будет показана пренатальная диагностика с определением мутации гена COL2A1 в биоптатах хориона беременной женщины на 9–10-й неделе гестации.

Таким образом, в настоящее время появилась возможность молекулярно-генетической диагностики синдрома Кniest не только в постнатальном, но и в антенатальном периоде. При ведении пациентов с подозрением на синдром Кniest необходимо принимать во внимание трудности дифференциальной диагностики вследствие большого фенотипического сходства патологии с другими костными дисплазиями. Следует подчеркнуть необычайную важность своевременного и профессионально грамотного медико-генетического консультирования семьи.

Больные с синдромом Кniest подлежат обязательному диспансерному наблюдению не реже 2 раз в год с привлечением ряда специалистов (педиатра, генетика, ортопеда, окулиста) с целью своевременной коррекции проводимой терапии. Это будет способствовать адекватной медико-социальной адаптации больного, полноценной интеграции его в общество.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kniest W. Zur Abgrenzung der Dysostosis enchondralis von der Chondrodystrophie. Z Kinderheilk 1952; 43.
2. Hoornaert K.P., Dewinter C., Vereecke I. et al. The phenotypic spectrum in patients with arginine to cysteine mutations in the COL2A1 gene. J Med Genet 2006; 43: 406–413.
3. Nishimura G., Haga N., Kitoh H. et al. The phenotypic spectrum of COL2A1 mutations. Hum Mutat 2005; 26: 1: 36–43.
4. Wilkin D.J., Artz A.S., South S. et al. Small deletions in the type II collagen triple helix produce kniest dysplasia. Am J Med Genet 1999; 85: 2: 105–112.
5. Siggers C.D., Rimoin D.L., Dorst J.P. et al. The Kniest syndrome. Birth Defects Orig Artic Ser 1974; 10: 9: 193–208.
6. Dwek J.R. Kniest dysplasia: MR correlation of histologic and radiographic peculiarities. Pediatr Radiol 2005; 35: 2: 191–193.
7. Poole A.R., Pidoux I., Reiner A. et al. Kniest dysplasia is characterized by an apparent abnormal processing of the C-propeptide of type II cartilage collagen resulting in imperfect fibril assembly. J Clin Invest 1988; 81: 579–589.
8. Kim H.J., Beratis N.G., Brill P. et al. Kniest syndrome with dominant inheritance and mucopolysacchariduria. Am J Hum Genet 1975; 27: 755–764.
9. Friede H., Matalon R., Harris V. et al. Craniofacial and mucopolysaccharide abnormalities in Kniest dysplasia. J Craniofac Genet Dev Biol 1985; 5: 267–276.
10. Sayli U., Brooker A.F. Kniest disease and total joint replacement for functional salvage. Adv Orthop Surg 1989; 13: 85–87.
11. Chalam K.V., Tripathi R.C., Tripathi B.J. et al. Cataractin Kniest dysplasia: clinicopathologic correlation. Arch Ophthalmol 2004; 122: 6: 913–915.

Поступила 08.02.11