

Л.М. Кузенкова, Е.М. Мазурина, О.Б. Кондакова, Н.В. Журкова, О.В. Чумакова, И.М. Абдраязкова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Синдром стойкой внутричерепной гипертензии у 7-летней девочки при сочетании экзостозной болезни с краниостенозом

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНО НАБЛЮДЕНИЕ РЕДКОГО НАСЛЕДСТВЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ — СИНДРОМА МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭКЗОСТОЗОВ У 7-ЛЕТНЕЙ ДЕВОЧКИ. ОБСУЖДАЮТСЯ ОТДЕЛЬНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ, ПРОГНОЗ ЖИЗНИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СИНДРОМ ВНУТРИЧЕРЕПНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭКЗОСТОЗОВ, КРАНИОСТЕНОЗ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Кузенкова Людмила Михайловна,
доктор медицинских наук,
заведующая психоневрологическим
отделением Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-04-09
Статья поступила 02.02.2005 г.,
принята к печати 30.01.2006 г.

Множественные экзостозы (множественный остеохондроматоз, диафизарная аплазия) — наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся специфическими разрастаниями костей в области хряща. В типичных случаях в патологический процесс вовлекаются метафизы, реже диафизы длинных трубчатых костей. Часто поражаются плоские кости (рёбра, лопатки, кости таза) и позвонки. Экзостозы костей черепа, как правило, не наблюдаются [1].

Наследственные множественные экзостозы характеризуются генетической гетерогенностью. В настоящее время в литературе описаны три различных варианта данного заболевания. Множественные экзостозы I типа обусловлены мутацией в гене, кодирующем экзостозин-1, который картирован на длинном плече хромосомы 8 (8q24). Приблизительно в 70% семей с множественными экзостозами продемонстрировано сцепление с маркерами данной области. Множественные экзостозы II типа обусловлены мутацией в гене, кодирующем экзостозин-2 на хромосоме 11, а множественные экзостозы III типа картированы на хромосоме 19. Развитие экзостозов связано с нарушением функций вышеописанных генов, которые, как предполагают, могут функционировать как опухолевые супрессоры [2, 3].

Wicklund et al. провели ретроспективный анализ 43 пробандов и 137 их родственников. Пенетрантность составила 100%. Среди больных преобладали мужчины (в общей группе — 104:76, среди пробандов — 28:15) [4].

Анализ большой группы больных с множественными экзостозами, выявленных за период с 1955 по 1995 гг., был проведён Legeai-Mallet et al. Было выявлено 109 (62%) семейных случаев и 66 (38%) спорадических. Пенетрантность была неполной. Заболевание в большинстве случаев диагностировали до 12-летнего возраста [5].

По данным разных авторов риск малигнизации при этом заболевании варьирует от 0,5 до 3%. Описаны следующие типы опухолей: саркомы, остеохондромы, остеосаркомы и др. [1].

Множественные экзостозы в качестве клинического симптома могут входить в состав других моногенных синдромов: метахондроматоза, трихофалангеального синдрома II

L.M. Kuzenkova, E.M. Mazurina, O.B. Kondakova,
N.V. Zhurkova, O.V. Chumakova, I.M. Abdraziakova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

A case of persistent intracranial hypertension in a 7 years old girl with multiple hereditary exostosis and craniostenosis

THE ARTICLE DEMONSTRATES A CASE OF RARE HEREDITARY SYNDROME OBSERVATION — WITH THE MULTIPLE HEREDITARY EXOSTOSIS (MHE) SYNDROME IN A 7 YEARS OLD GIRL. THE ARTICLE COVERS HEREDITARY AND CLINICAL FEATURES AND LIFE PROGNOSIS OF THE SYNDROME.

KEY WORDS: INTRACRANIAL HYPERTENSION, MULTIPLE HEREDITARY EXOSTOSIS (MHE) SYNDROME, CRANIOSTENOSIS, CHILDREN.

типа (синдром Лангера-Гедиона) и др. Поражения костей, сходные с экзостозами, описаны при прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии, синдроме Менкеса, а также у взрослых больных с наследственной гипофосфатазией. Описаны сочетания множественных экзостозов с другими синдромами, обусловленными делециями короткого плеча хромосомы 11: WAGR-синдромом (опухоль Вильямса, аниридия, аномалии гениталий и умственная отсталость) — del(11)(p14.2p11.2) [6] и с синдромом, сопровождающимся лицевым дисморфизмом, краниосиностомом, умственной отсталостью, — del(11)(p12p11.2) [7]. Bartsch et al. сообщили о 8 случаях данного синдрома [8]. Фенотипические проявления включают брахицефалию, краниосиностомоз, нистагм, косоглазие, блефароспазм, эпикант, гипоплазию спинки носа, короткую шею, короткие пальцы, кожную форму синдактилии, различные варианты задержки умственного развития, хрящевые или костные экзостозы.

Представленное клиническое наблюдение показывает уникальное сочетание экзостозной болезни с краниостенозом. Юля В., 7 лет, с 6-летнего возраста наблюдается специалистами НЦЗД РАМН с диагнозом «Синдром множественных экзостозов. Краниостеноз. Мальформация Арнольда-Киари I типа; гипертензионный синдром; церебральный синдром. Ангиопатия сетчатки. Сколиоз грудного отдела позвоночника I степени». Из анамнеза известно, что девочка от матери с отягощённым гинекологическим анамнезом (эндометриоз, хронический аднексит). Отец ребёнка здоров, тётя по отцовской линии страдает экзостозной болезнью; у двоюродного брата — детский церебральный паралич. Первая беременность у матери закончилась родами девочки (в настоящее время ей 11 лет), здорова. Вторая и четвёртая беременности — аборт, третья беременность — кесарево сечение на 32-й неделе в связи с отслойкой плаценты, ребёнок погиб. Настоящая беременность пятая. Протекала с угрозой прерывания и отслойкой плаценты на 20-й и 32-й неделе. Роды третьи, оперативные (кесарево сечение в связи с отслойкой плаценты и рубцом на матке) на 32-й неделе гестации. Масса тела при рождении 1900 г, длина тела 41 см. Оценка по шкале Апгар 5/6/7 баллов (проводилась трижды: на 1-й, 5-й, 10-й минутах после рождения). Раннее развитие ребёнка протекало с темповой задержкой формирования моторных навыков: девочка начала сидеть в 7 мес, ходить — в 1 год 1 мес; психоречевое развитие по возрасту. Первые зубы прорезались в 12 мес. С раннего возраста начался кариес зубов. В возрасте 3 лет дважды перенесла операцию по поводу экзостозов в дистальном отделе левой плечевой кости. С этого возраста наблюдалась по месту жительства с диагнозом «экзостозная болезнь». С 5-летнего возраста отмечается быстрый рост теменных бугров, одновременно появились головные боли, рвота, частые носовые кровотечения, снижение памяти и работоспособности. По месту жительства осмотрена невропатологом; на основе клинического осмотра (большой размер и своеобразная конфигурация головы, наличие симптоматики гипертензионного синдрома) был поставлен диагноз: «Врождённая гидроцефалия, стадия декомпенсации» и начато лечение ацетазоламидом и ноотропными препаратами. На фоне проводимой терапии наблюдался нестойкий положительный эффект в виде уменьшения интенсивности и продолжительности головных болей, купирования церебральных проявлений. В связи с недостаточной эффективностью проводимого лечения рекомендовано оперативное лечение гидроцефалии. С целью уточнения диагноза и выработки тактики лечения родители ребёнка обратились в Консультативно-диагностический центр НЦЗД РАМН. В связи с тяжестью состояния в октябре 2002 г. больная обследовалась в стационарных условиях. При поступлении мать девочки предъявляла жалобы на наличие у ребёнка упорных головных болей, систематической рвоты по утрам; резкое снижение памяти, внимания и работоспособности, плохую успеваемость в школе. В соматическом статусе: состояние средней тяжести по основ-

ному заболеванию. Масса тела 23 кг, рост 127 см, индекс массы тела 16,4. Физическое развитие среднее, гармоничное. Кожные покровы бледно-розовые, в правой подмышечной области гиперемизированное пятно размером 1,5×3 см. Выявлены следующие костные аномалии: асимметричный череп, брахицефалия, выраженные теменные и лобные бугры, краниосиностомоз, нарушение осанки, вальгусная деформация нижних конечностей. Гипертрофия миндалин II степени. В лёгких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, одышка отсутствует. Частота дыхательных движений 20 в минуту. Область сердца визуально не изменена. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца удовлетворительной звучности, дыхательная аритмия. Частота сердечных сокращений 64 в минуту, АД 95/60 мм рт.ст. Аппетит удовлетворительный. Язык влажный, обложен белым налётом у корня. Живот округлой формы, симметричный, при пальпации мягкий, болезненный в точке проекции жёлчного пузыря. Стул регулярный, оформленный. Печень у края рёберной дуги, край безболезненный. Селезёнка не пальпируется. Мочиспускание свободное, безболезненное. Наружные половые органы сформированы по женскому типу. Половое развитие по Таннеру — 1.

В психоневрологическом статусе: ежедневная головная боль в теменной области, сопровождающаяся тошнотой, утрення рвота. Окружность головы 52,5 см. Головная боль усиливается к концу дня, при физической и умственной нагрузке. Эмоционально лабильна, быстро утомляема, временами плаксива. Поведение адекватно ситуации. Засыпание затруднено. Внимание концентрирует недостаточно, удерживается непродолжительно, переключение внимания замедлено. Память снижена. Контактна. Экспрессивная речь — короткой правильной фразой, словарный запас достаточный. Интеллект соответствует возрастной норме. Успеваемость в школе неудовлетворительная. Черепные нервы: обоняние не нарушено. Зрение предметное. Поля зрения при грубом осмотре не сужены. Глазные щели симметричны, D = S. Недостаточность конвергенции, грубее справа. Мелкоразмашистый горизонтальный нистагм в краевых отведениях глаз. Реакция зрачков на свет прямая и содружественная живая. Болезненность в точках выхода ветвей тройничного нерва. Движения нижней челюсти в полном объёме. Лицо симметрично, мимика живая. Глоточный и нёбный рефлексы живые. Язычок мягкого нёба и язык по средней линии. В двигательной сфере: активные и пассивные движения ограничены в локтевых суставах за счёт болезненности. Мышечный тонус в руках и ногах физиологический, D = S. Сила мышц в руках — 4 балла, в ногах — 5 баллов, D = S. Сухожильные рефлексы с рук вызываются, S = D, с ног — асимметрия коленных рефлексов, D > S. Клоноид обеих стоп. Непостоянная дисметрия при выполнении координаторных проб. Болевая и температурная чувствительность не нарушены. Тазовые функции сохранены.

Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга: единичная киста лучистого венца левой теменной доли; опущение миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие по типу аномалии Киари 1 с признаками умеренного гидроцефального синдрома; снижение кровотока по верхнему сагиттальному венозному синусу; двухстороннее удвоение поперечных и сигмовидных венозных синусов; несостоятельность диафрагмы турецкого седла.

Результаты электроэнцефалографического исследования: умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга. Признаки дисфункции стволовых структур. Лёгкая асимметрия по амплитуде (S > D). Реакции на афферентные стимулы снижены.

Тестирование на компьютерных системах: показатели процессов восприятия, объёма кратковременной зрительной памяти, оперативности мыслительной деятельности мотивационного и информационного компонента целенаправ-

ленной деятельности в пределах возрастной нормы. Отмечается некоторое замедление переключения внимания и затруднение распределения внимания.

Консультация дефектолога: запас знаний и представлений недостаточный. Учится во втором классе, успеваемость снизилась (со слов матери). Процессы анализа и синтеза затруднены, замедлены. Школьная программа не усвоена. Чтение по слогам, понимание текста недостаточно. Перенос аналогий с помощью и стимуляцией. Абстрагирование затруднено. Мотивация деятельности низкая. Целенаправленное внимание привлекается с трудом, удерживается кратковременно; объём сужен. Запоминание недостаточно, ретенция — 7. Речь фразовая. Словарный запас бытовой. Заключение: незрелость эмоционально-волевой сферы (несформированность предпосылок школьного обучения). Рекомендовано: перевод в класс выравнивания или для соматически ослабленных детей; развитие познавательной деятельности; единые требования в семье; динамическое наблюдение.

Консультация офтальмолога: ступёванность границ дисков зрительных нервов, артерии сужены, вены расширены. Заключение: ангиопатия сетчатки.

Результаты электрокардиографического исследования: нормальное положение электрической оси сердца. Выраженная синусовая аритмия. Повышение электрической активности миокарда левого желудочка. Нарушение процесса реполяризации миокарда желудочков.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: жёлчный пузырь 56×17 мм, просвет свободный. Поджелудочная железа 14×8×15 мм, уплотнены стенки сосудов. Печень: левая доля 65 мм, правая доля 108 мм, паренхима однородна. Почки: размер в норме, чашечно-лоханочная система не расширена.

Общий анализ крови: гемоглобин — 112 г/л; эритроциты — $4,4 \times 10^{12}$ /л; лейкоциты — $4,9 \times 10^9$ /л; тромбоциты — 266×10^9 /л; СОЭ — 3 мм/час.

Биохимический анализ крови: белок общий — 73 г/л, билирубин: общий — 10,6 мкмоль/л, прямой — 2,4 мкмоль/л, АЛТ — 22 ЕД, АСТ — 33 ЕД, щелочная фосфатаза — 235 МЕ/л, мочевины — 4 ммоль/л, креатинин — 53 мкмоль/л, холестерин — 4,1 ммоль/л, глюкоза — 5,26 ммоль/л, Na — 136 ммоль/л, Ca — 2,47 ммоль/л, K — 4,1 ммоль/л, P — 1,24 ммоль/л, Mg — 0,75 ммоль/л.

Иммунологическое исследование: IgG — 1076 мг%, IgA — 85 мг%, IgM — 138 мг%, IgE — 29 МЕ/мл, С-реактивный белок отрицательный, ЦИК — 240 МЕ, АСЛО — 313 ЕД, ревматоидный фактор отрицательный.

Общий анализ мочи без патологии. Анализ мочи по Аддису-Каковскому: диурез 630 мл, белок отсутствует, лейкоциты 4 095 000, эритроциты и цилиндры отсутствуют.

Анализ мочи на суточную экскрецию солей: Ca — 3,86 мг/кг, фосфаты — 8,42 ммоль/сут (норма 12–32 ммоль/сут), Mg — 2,02 ммоль/сут (норма 2–6,2 ммоль/сут).

Рентгенологическое исследование голеностопных суставов: костных патологических изменений не выявлено. Рентгенологическое исследование коленных суставов: суставные поверхности ровные гладкие. Рентгеновская суставная щель равномерная. На медиальной поверхности

дистальных отделов диафизов бедренных костей определяется нечёткость контуров кортикального слоя на протяжении 2,5 см, больше слева в области медиальных надмыщелков, вероятнее всего, за счёт обызвествления в месте прикрепления мышц.

Результаты денситометрического исследования: Z-score L2–L4 = -0,5. Минеральная плотность кости в области поясничного отдела позвоночника в пределах нормы.

Консультация врача ЛФК: сколиоз груднопоясничного отдела I степени, X-образная деформация нижних конечностей.

Консультация остеолога: в настоящее время данных за снижение костной плотности нет. Тяжесть состояния ребёнка обусловлена прогрессированием синдрома множественных экзостозов. Девочка нуждается в коррекции психоневрологической симптоматики.

Консультация генетика: при осмотре асимметричный череп, брахицефалия, выраженные теменные бугры, краниосиноз, выступающий лоб, нистагм, антимонголоидный разрез глаз, гипоплазия крыльев носа, нос с «открытыми» вперёд ноздрями, рот с опущенными уголками, брахидактилия, кожные синдактилии, ангиопатия сетчатки. В анамнезе операция по поводу костно-хрящевых экзостозов левой плечевой кости. Учитывая данные анамнеза и клинко-параклинической картины, можно поставить диагноз «синдром множественных экзостозов».

За время наблюдения у девочки отмечались практически ежедневные головные боли, сопровождающиеся тошнотой и рвотой, приносящей облегчение. Получала ацетазолamid по 0,125 г 2 раза в день, калия и магния аспарагинат по 1/2 таблетки 2 раза в день, винпоцетин по 1/4 таблетки 3 раза в день, ацетиламиноантарную кислоту по 10 мл 1 раз в день в течение 3 нед, после чего была выписана домой для продолжения лечения по месту жительства.

Анализ анамнестических, клинических и параклинических данных позволил нам сделать заключение, что проведение оперативного лечения гидроцефалии нецелесообразно, в связи с малой эффективностью шунтирующей операции; тогда как нейрохирургическое вмешательство по поводу краниостеноза противопоказано в связи с возможным ростом экзостозов. Рекомендовано продолжить терапию гиполиковорными (ацетазолamid), ноотропными, аминокислотными, сосудистыми препаратами. С целью улучшения социальной адаптации ребёнка показано оформление пособия по инвалидности на основании приказа МЗ РФ №117 от 04.07.91. раздел Б пункт 2 (врождённые и наследственные заболевания и синдромы, приводящие к частичному нарушению жизнедеятельности и социальной дезадаптации) — экзостозная болезнь.

Таким образом, у девочки присутствует генетически детерминированное заболевание опорно-двигательного аппарата с прогрессирующим течением, приводящее к снижению качества жизни за счёт ограничения движения, болевого синдрома и костных изменений, а в дальнейшем — к нарушениям дыхательной и центральной нервной систем (выраженный церебрастенический синдром — нарушение памяти, внимания, в отдалённый период и речи), что приводит к стойкой дезадаптации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. — М.: Практика, 1996. — 322 с.
2. Wuyts W., Van Hul W. Molecular basis of multiple exostoses: mutations in the EXT1 and EXT2 genes // *Hum Mutat.* — 2000. — V. 15. — P. 220–227.
3. Francannet C., Cohen-Tanugi A., Le Merrer M., et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary multiple exostoses // *J Med Genet.* — 2001. — V. 38. — P. 430–434.
4. Wicklund C.L., Pauli R.M., Johnston D., Hecht J.T. Natural history study of hereditary multiple exostoses // *Am J Med Genet.* — 1995. — V. 55. — P. 43–46.
5. Legeai-Mallet L., Munnich A., Maroteaux P., Le Merrer M. Incomplete

penetrance and expressivity skewing in hereditary multiple exostoses // *Clin Genet.* — 1997. — V. 52. — P. 12–16.

6. Mc Gaughran J.M., Ward H.B., Evans D.G.R. WARG syndrome and multiple exostoses in patient with del(11)(p11.2p14.2) // *J Med Genet.* — 1995. — V. 32. — P. 823–824.

7. Potocki L., Shaffer L.G. Interstitial deletion of 11 (p11.2p12): a newly described contiguous gene deletion syndrome involving the gene for hereditary multiple exostoses (EXT2) // *Am J Med Genet.* — 1996. — V. 62. — P. 319–325.

8. Bartsch O., Powell C.M., Shaffer L.G. et al. Delineation of a contiguous gene syndrome with multiple exostoses, enlarged parietal foramina, craniofacial dysostosis and mental retardation, caused by deletions on the short arm of chromosome 11 // *Am J Hum Genet.* — 1996. — V. 58. — P. 7334–7742.