

Е.С. Отрощенко, Т.В. Вашурина, А.Н. Цыгин, Е.Н. Цыгина, В.К. Таточенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Случай диагностики наследственной гипофосфатазии

Контактная информация:

Вашурина Татьяна Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения нефрологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел. (499) 134-04-49

Статья поступила: 26.12.2008 г., принята к печати 14.01.2009 г.

Гипофосфатазия (син. фосфоэтаноламинурия) — редкое наследственное заболевание, обусловленное отсутствием или снижением активности сывороточной, тканевой (печень, кость, почки, легкие, кишечник) щелочной фосфатазы, которое ведет к нарушению минерализации костей. Первое описание, опубликованное в 1948 году, принадлежит J.C. Rathbun [1].

Как известно, в норме ионы кальция совместно с анионами фосфата образуют фосфат кальция, откладывающийся в кости в виде смешанных кристаллов карбоната и гидроксил апатита. Снижение активности щелочной фосфатазы нарушает процесс перехода фосфоэтанолamina, неорганического фосфата, пиридоксаль-5-фосфата в фосфаты, что задерживает кальцификацию и минерализацию кости (особенно в зонах роста, метафизах), а также способствует накоплению органических фосфатов в крови и экскреции их с мочой [2].

В настоящее время идентифицировано более 100 мутаций гена TNSALP (1p36.1–p34), ткане-неспецифической щелочной фосфатазы [3–5]. Наиболее часто передача дефекта происходит по аутосомно-рецессивному типу, крайне редок аутосомно-доминантный путь наследования.

Гипофосфатазия отличается выраженной клинической вариабельностью и различными сроками манифестации первых клинических симптомов — от мертворожденности с дефектами внутриутробной минерализации скелета до патологических переломов, развивающихся в старшем детском возрасте и во взрослом состоянии [6]. В зависимости от сроков манифестации выделяют 4 клинические формы: перинатальную (летальность в 100% случаев), инфантильную (смертность около 40%), детскую (летальность около 1%) и взрослую (хороший прогноз, часто не диагностируется). Для наиболее тяжелых форм, начинающихся внутриутробно или в раннем неонатальном возрасте, характерны остеомаляции с тя-

желыми деформациями скелета по типу рахитоподобных изменений конечностей, пальцев, ребер, позвоночника, «мембранозный» череп, тяжелое общее состояние, связанное с гиперкальциемией (мышечная гипотония, рвота, дегидратация, анорексия, повышенная нервная возбудимость, запоры, респираторный дистресс-синдром). Интеллект больных детей обычно сохранен.

При формах болезни с поздней манифестацией отмечается более легкое течение. Рахитоподобные деформации скелета (чаще по типу genu valgum) развиваются постепенно и варьируют по степени выраженности. Преимущественно поражаются нижние конечности, которые деформируются и становятся короткими; наблюдается отставание физического развития, главным образом, за счет дефицита роста. Нередко обнаруживается краниостеноз, грудная клетка уменьшена в объеме за счет укорочения ребер. Патогномоничным признаком считается преждевременное выпадение молочных и постоянных зубов. Для взрослой формы гипофосфатазии характерны боли в костях, псевдопереломы, низкорослость.

Основными критериями диагностики являются:

- снижение уровня щелочной фосфатазы крови;
- повышенная экскреция фосфоэтанолamina с мочой (у здоровых лиц не определяется);
- рахитоподобные изменения скелета;
- преждевременное выпадение зубов.

Уровни кальция и фосфора в сыворотке крови обычно нормальные или незначительно повышены. Выраженная гиперкальциемия наблюдается только при ранних формах заболевания. Рентгенография костей позволяет обнаружить скелетные деформации и признаки остеомаляции, нарушение минерализации костей черепа, иногда переломы трубчатых костей, изъеденность их концов.

Эффективного лечения болезни не существует. В качестве симптоматической терапии могут быть использованы

Ye.S. Otroshchenko, T.V. Vashurina, A.N. Tsygin, Ye.N. Tsygina, V.K. Tatochenko

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

Diagnosics of the inherited hypophosphatasia

фосфаты, синтетический кальцитонин лосося (Миакальцик); при нормальном уровне кальция — витамин D в небольших дозах (3000–5000 МЕ), а также поливитамины, содержащие цинк.

В настоящее время создана растворимая форма человеческой TNAP, обладающая большим сродством к костной ткани. В серии экспериментов подкожное введение фермента новорожденным мышам с гипофосфатазией способствовало нормализации роста животных и минерализации костей.

Мы представляем редкий случай диагностики инфантильной формы наследственной гипофосфатазии. Из анамнеза жизни известно, что девочка от 2-й беременности, протекавшей на фоне пиелонефрита, анемии, носительства вируса простого герпеса, хламидиоза. Роды — на 37-й неделе гестации. Вес при рождении 3660 г, рост 51 см. С 3-недельного возраста стали наблюдаться частое срыгивание, задержка нарастания веса, в связи с чем была обследована в стационаре по месту жительства, выставлен диагноз — конъюгационная гипербилирубинемия, постнатальная гипотрофия, перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза, внутричерепная гипертензия, парез лицевого нерва, ВУИ, получала посиндромную терапию.

С 3-месячного возраста появились и стали быстро прогрессировать рахитоподобные изменения: увеличение размеров головы (большой родничок 4,0×4,0 см), варусная деформация нижних конечностей, вальгусная деформация стоп, деформация грудной клетки, рахитические четки, «нити жемчуга», «рахитические браслетки», мышечная гипотония. Отмечалась плохая прибавка в весе и росте. **До 1 года у девочки выпало 8 зубов.** В поликлинике по месту жительства был поставлен диагноз: Рахит II, острое течение, период разгара, средней тяжести. При неоднократном проведении биохимического исследования крови обращало внимание **стойкое снижение уровня щелочной фосфатазы**, уровни кальция, фосфора оставались в пределах нормы; в анализах мочи определялась гиперкальциурия. Длительно получала витамин D в дозе 4000–2000 МЕ/сут, препараты кальция. В связи с неэффективностью проводимой терапии, с целью исключения отдельных вариантов тубулопатий в сентябре 2008 года поступила в нефрологическое отделение НЦЗД РАМН.

При осмотре обращали на себя внимание выраженные деформации скелета: долихоцефалическая форма черепа, выступающие лобные бугры, деформация грудной клетки, рахитические «четки», «нити жемчуга», «рахитические браслетки», кифотическая деформация грудно-поясничного перехода, вальгусная деформация стоп, варусная деформация бедренных костей; отмечалась резкая задержка физического развития (рост ребенка 81 см, ниже 3 центиля, вес 9 кг — 3–25 центиль) (рис. 1). Физикаль-

Рис. 1. Внешний вид ребенка



Рис. 2. Рентгенограмма длинных трубчатых костей



ных отклонений со стороны внутренних органов не определялось.

При обследовании выявлены:

- стойкое снижение активности щелочной фосфатазы крови до 22–34 ед/л;
- «положительный» фосфозаноламин в моче (у здоровых лиц не определяется).

Уровни кальция (2,17–2,43 ммоль/л), фосфора (1,76–2,25 ммоль/л) крови определялись в пределах нормы.

Содержание витамина С в сыворотке крови (1,80 мг/100 мл) и моче (0,4 мг/час), а также витамина D в крови (25-ОН-Д3 103,8 нмоль/л) соответствовало референсным значениям.

По данным рентгенограмм определялись выраженные деструктивные изменения костной структуры, резкое истончение коркового слоя, неровность контуров, множественные участки просветлений (деструкции) метадиафизов длинных трубчатых костей (рис. 2).

Отсутствие метаболического ацидоза (рН 7,411–7,473; SB 21–23 ммоль/л), глюкозурии, протеинурии, гиперкальциурии (суточная экскреция кальция 2,5 мг/кг/сут), гиперфосфатурии (суточная экскреция фосфатов 8,4 мг/кг/сут); нефрокальциноза (по данным УЗИ почек) позволило исключить фосфат-диабет, синдром де Тони–Дебре–Фанкони, дистальный ренальный тубулярный ацидоз, идиопатическую гиперкальциурию III типа.

Учитывая наличие 4-х симптомов, соответствующих основным критериям диагноза наследственной гипофосфатазии — рахитоподобных изменений скелета, преждевременного выпадения зубов, стойкого снижения активности щелочной фосфатазы крови, повышенной экскреции фосфозаноламина с мочой, была диагностирована «инфантильная форма наследственной гипофосфатазии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Новиков П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей. — М., 1996. — С. 286–291.
2. Fraser D. Hypophosphatasia // *Am. J. Med.* — 1957. — № 22. — P. 738–746.
3. Brun-Heath I., Taillander A., Serre J.L., Mornet E. Characterization of 11 novel mutations in the tissue non-specific alkaline phosphatase gene responsible for hypophosphatasia and genotype-phenotype correlation // *Mol. Genet. Metab.* — 2005. — V. 84, № 3. — P. 273–277.

4. Mumm S., Jones J., Finnegan P., White M.P. Hypophosphatasia: Molecular diagnosis of Rathbun's original case // *J. Bone Miner. Res.* — 2001. — № 16. — P. 1724–1727.
5. Greenberg C.R., Evans J.A., McKendy-Smith S. Infantile Hypophosphatasia: localization within chromosome region 1p36.11 — 34 an prenatal diagnosis using linkage DNA-markers // *Amer. J. Hum. Genet.* — 1990. — № 46. — P. 286–292.
6. Luong K.V., Nguyen L.T. Adult Hypophosphatasia and a low level of red cell thiamine pyrophosphate // *Ann. Nutr. Metab.* — 2005. — V. 49, № 2. — P. 107–109.