

Случай диагностики проксимальной спинальной амиотрофии с врожденными переломами

Е.Л. Дадали, И.В. Шаркова, Л.А. Бессонова, В.В. Забненкова, А.В. Поляков

ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва

Контакты: Инна Валентиновна Шаркова sharkova-inna@rambler.ru

Спинальные мышечные атрофии (СМА) — группа генетически гетерогенных наследственных заболеваний, обусловленных дегенерацией мотонейронов передних рогов спинного мозга. Большинство инфантильных вариантов СМА наследуется аутосомно-рецессивно. Мы представляем описание девочки с тяжелым вариантом СМА в сочетании с врожденными переломами. Представленный нами случай подтверждает предположение о возможности аутосомно-рецессивного типа наследования этого редкого варианта СМА.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, врожденные переломы костей, ген *SMN1*, остеокласты

A case of diagnosis of proximal spinal amyotrophy with congenital fractures

E.L. Dadali, I.V. Sharkova, L.A. Bessonova, V.V. Zabnenkova, A.V. Polyakov

Medical Genetics Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Spinal muscular atrophy (SMA) is a heterogeneous group of disorders characterised by the loss of motor neurons in spinal cord. Autosomal recessive infantile proximal SMA is the most common forms of the disease. We report on a female with a severe form of spinal muscular atrophy and congenital bone fractures. We presented the case suggests the possibility of AR type of inheritance of this rare variant of SMA.

Key words: spinal muscular atrophy, bone fractures, SMN protein, osteoclasts

Введение

Спинальная мышечная атрофия (СМА) — группа генетически гетерогенных наследственных заболеваний, обусловленных дегенерацией α -мотонейронов передних рогов спинного мозга. Клинические симптомы характеризуются нарастающей слабостью проксимальных и/или дистальных групп мышц, гипотрофией и угасанием сухожильных рефлексов. К настоящему времени идентифицировано около 20 генетических вариантов СМА, характеризующихся различным возрастом манифестации и тяжести клинических проявлений [1]. Наиболее злокачественное течение отмечается у больных вариантами СМА, манифестирующих с рождения (СМА 0 типа) или в первые месяцы жизни (СМА 1 типа). Описаны 5 нозологических форм инфантильных СМА, для которых установлены типы наследования и определены этиологические факторы [1]. Показано, что наибольшее количество генетических вариантов наследуется аутосомно-рецессивно (АР). Около 95 % заболеваний этой группы представлено болезнью Верднига-Гоффманна (ОМIM: 253300), обусловленной мутациями в гене *SMN1* (ген выживаемости мотонейронов) [2–5]. Два других АР варианта — врожденная СМА с понтocerebellарной гипоплазией (ОМIM: 697596) и СМА с параличом диафрагмы (ОМIM: 604320), обусловленные мутациями в гене *VRK1* и *IGHMBP2* соответственно, встречаются крайне редко. Описаны также X-сцепленный рецессивный вариант СМА с врожденным артро-

грипозом (ОМIM: 301830), причиной которого являются мутации в гене *UBE1*, и аутосомно-доминантный вариант непрогрессирующей СМА с преимущественным поражением нижних конечностей (ОМIM: 600175), обусловленный мутациями в гене *TRPV*. Этиология еще 3 врожденных вариантов СМА: с врожденными переломами (ОМIM: 271225), микроцефалией (ОМIM: 271110) и умственной отсталостью (ОМIM: 271109) — до настоящего времени неизвестна, что связано с описанием лишь единичных семей с наличием больных с этими осложненными формами СМА. В связи с этим представляют интерес сообщения о каждом новом случае этой редкой патологии, которые могут служить подтверждением ее нозологической самостоятельности и позволяют уточнить тип наследования.

Описание клинического случая и обсуждение

Под нашим наблюдением находилась 5-месячная пациентка с сочетанием симптомов проксимальной СМА, множественных врожденных переломов, артрогрипоза и амниотических перетяжек. Девочка родилась у молодых, здоровых родителей, не связанных кровным родством, от первой, физиологически протекавшей беременности, в срок. Роды в тазовом предлежании, стремительные. Вес при рождении 3170 г, длина 53 см. Оценка по Апгар 7/8 баллов, закричала сразу. С рождения у ребенка обнаружены деформации фаланг обеих кистей и стоп в результате амниотичес-



Рис. 1. Внешний вид больной в возрасте 5 мес с проксимальной СМА с врожденными переломами

ких перетяжек, варусная деформация стоп, а также контрактуры всех крупных суставов, что расценивалось как проявление артрогрипоза (рис. 1). Кроме этого, в первые сутки жизни у ребенка выявлены переломы левой бедренной кости со смещением и закрытый перелом обеих плечевых костей, по поводу чего ребенок из роддома поступил в отделение хирургии новорожденных ДГКБ № 13 г. Москвы. С рождения у девочки отсутствовали активные движения в конечностях, а сосательный и глотательный рефлексы были значительно ослаблены, что потребовало перевода ребенка на зондовое кормление. При нейросонографии в возрасте 2 дней структурной и очаговой патологии не выявлено. По данным компьютерной томографии (КТ) костей скелета в возрасте 2 дней выявлен перелом обеих плечевых костей с угловой деформацией, перелом левого бедра в средней трети с поперечным смещением на толщину кости с захождением отломков на 0,7 см (рис. 2). На рентгенограммах трубчатых костей в возрасте 1 мес 11 дней определяются периостальные наслоения вдоль диафизов бедренной кости справа и большеберцовых костей с обеих сторон, признаки сросшегося перелома в области средней трети правого бедра и средней трети плечевой кости с обеих сторон. При проведении спинальной нейросонографии в возрасте 1 мес 15 дней отмечено, что уровень конуса спинного мозга имеет обычный тип расположения, структуры конского хвоста спинного мозга достаточно хорошо дифференцированы, не фиксированы. Центральный спинномозговой канал не расширен. Грудной отдел позвоночника без особенностей. Шейный отдел спинного мозга не обследовался ввиду вынужденного положения ребенка.

При неврологическом осмотре в возрасте 5 мес выявлены диффузная мышечная гипотония, сухожильная арефлексия с рук и ног. Ребенок находился в специфической «позе лягушки» и имел контрактуры в тазобедренных, коленных, локтевых и голеностопных суставах. При проведении электромиографии (ЭМГ) обнаружены признаки генерализованного по-

ражения мотонейронов спинного мозга. Ребенку проведена ДНК-диагностика, в результате которой не обнаружено делеций 7 и 8 экзонов гена *SMN1*, ответственных за возникновение СМА Верднига-Гоффмана. Поиск мутации в гене *UBE1*, ответственном за возникновение врожденной СМА с артрогрипозом, признан нецелесообразным, так как тип наследования этой патологии — X-сцепленный рецессивный. Таким образом, данные клинического осмотра и результаты проведения ЭМГ позволили диагностировать у ребенка редкий вариант наследственной спинальной амиотрофии с врожденными переломами.



Рис. 2. Рентгенограмма костей больного ребенка в возрасте 2 дней

К настоящему времени в литературе имеются описания лишь нескольких пациентов с СМА с врожденными переломами конечностей. Первое описание больного с таким сочетанием симптомов было сделано в 1991 г. Z. Borochowitz и соавт., которые сообщили о 2 братьях, рожденных в кровно-родственном браке [6]. Т.Е. Kelly и соавт. в 1999 г. также наблюдали мальчика, имевшего выраженную мышечную слабость, гипотонию, множественные контрактуры крупных суставов, остеопению и врожденные переломы. При изучении биоптатов мышц и икроножного нерва этого больного были обнаружены изменения, характерные для спинальной амиотрофии [7]. В 2002 г. U. Felderhoff-Mueser и соавт. описали мальчика с мышечной гипотонией и дыхательной недостаточностью, снижением мышечного тонуса, врожденными переломами и тяжелой остеопенией. Контрактуры суставов не выявлено. При исследовании биоптата мышц была обнаружена выраженная атрофия мышечных волокон 1-го и 2-го типов, а при посмертном исследовании

отмечены генерализованная мышечная атрофия, истончение, атрофия и астроглиозные изменения передних отделов спинного мозга и гистологически нормальные костные структуры [8]. В том же году R. Van Toorn и соавт. сообщили о мальчике с тяжелой мышечной гипотонией, врожденными переломами бедренных и плечевых костей, и стигмами дизэмбриогенеза (арахнодактилия, арковидное небо, воронкообразная деформация грудной клетки, искривление нижних конечностей по типу «стопа-качалка»). При патолого-анатомическом исследовании выявлена гипоплазия скелетных мышц, выраженная атрофия передних рогов спинного мозга и нормальная костная структура [9]. В связи с тем, что все описанные больные были мальчики, длительное время тип наследования этой редкой патологии считался X-сцепленным рецессивным [6–9].

Однако в 2002 г. появилась статья W. Courtens и соавт., в которой они сообщали о девочке, родившейся от кровно-родственного брака, с генерализованной мышечной гипотонией, гипорефлексией, отсутствием спонтанной двигательной активности, дыхательной недостаточностью, требующей искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в сочетании с переломами бедренных и плечевых костей, обусловленных тяжелой остеопенией и односторонним вывихом бедра. Биопсия мышц и нервов выявила изменения, характерные для тяжелых форм спинальной амиотрофии. Учитывая женский пол ребенка, авторы высказали предположение о возможности АР-типа наследования заболевания [10]. Описанный нами случай заболевания у больной женского пола может служить в пользу этого предположения.

В качестве объяснения сочетания СМА с остеопенией, приводящей к врожденным переломам, рядом авторов предлагалось снижение внутриутробной двигательной активности плода, приводящее к нарушению костного ремоделирования, истончению коркового слоя кости и остеопорозу [6–8, 10–12]. Однако М. Kinali показал, что минеральная плотность костной ткани у детей младшего возраста со спинальной мышечной атрофией не изменена [13]. Для объяснения патогенеза заболевания рядом авторов были проведены экспериментальные исследования, направленные на выявление возможности участия белкового продукта гена *SMN2*, ответственного за возникновение самого распространенного варианта СМА — болезни Верднига–Гоффмана — в формировании костной ткани. N. Kurihara и соавт. в 2001 г. показали наличие экспрессии продуктов как нормального, так и мутантного гена *SMN2* в остеокластах человека [14]. Полученные результаты были подтверждены экспериментами, проведенными S. Shanmugarajan и соавт. [15] в 2007 г., которые выявили наличие взаимодействия белкового продукта гена *SMN2* с другими белками, участвующими в путях сигнальной трансдукции при формировании остеокластов. Дальнейшие исследования, посвященные анализу взаимодействия белков, участвующих в формировании скелета костного ремоделирования с белками, которые экспрессируются в мотонейронах спинного мозга, могут объяснить сочетание симптомов СМА и тяжелой остеопении, приводящей к врожденным переломам. Выявление этих белков позволит также оптимизировать процесс поиска гена, ответственного за возникновение этого редкого варианта СМА.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://neuromuscular.wustl.edu/>
2. Russman B.S. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. J Child Neurology 2007; 22(8):946–51.
3. Jones H.R. Jr, De Vivo D.C., Darras B.T., eds. Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence: a clinician's approach. Burlington, Mass, Butterworth-Heinemann 2002; chpt. 8: 145–66.
4. Jedrzejowska M. Spinal muscular atrophy: SMN protein deficiency. Neurol Neurochir Pol 2001;35(2):289–97.
5. Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). Hum Mutat 2000; 15:228–37.
6. Borochowitz Z., Glick B., Blazer S. Infantile spinal muscular atrophy (SMA) and multiple congenital bone fractures in sibs: a lethal new syndrome. Journal of Medical Genetics 1991;28(5):345–8.
7. Kelly T.E., Amoroso K., Ferre M. et al. Spinal muscular atrophy variant with congenital fractures. Am J Med Genet 1999;87(1):65–8.
8. Felderhoff-Mueser U., Grohmann K., Harder A. et al. Severe spinal muscular atrophy variant associated with congenital bone fractures. Child Neurol 2002;17(9):718–21.
9. Van Toorn R., Davies J., Wilmshurst J.M. Spinal muscular atrophy with congenital fractures: postmortem analysis. J Child Neurol. 2002 Sep;17(9):721–3.
10. Courtens W., Johansson A.B., Danchy B. et al. Infantile spinal muscular atrophy variant with congenital fractures in a neonate: evidence for autosomal recessive inheritance. J Med Genet 2002;39:74–7.
11. Khawaja K., Houlsby W.T., Watson S. et al. Hypercalcaemia in infancy: a presenting feature of spinal muscular atrophy. Arch Dis Child 2004;89(4):384–5.
12. Jiang S.D., Jiang L.S., Dai L.Y. Mechanisms of osteoporosis in spinal cord injury. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 65(5):555–65.
13. Kinali M., Banks L.M., Mercuri E. et al. Bone mineral density in a paediatric spinal muscular atrophy population. Neuropediatrics 2004;35(6):325–8.
14. Kurihara N., Mena C., Maeda H. et al. Osteoclast-stimulating factor interacts with the spinal muscular atrophy gene product to stimulate osteoclast formation. J Biol Chem 2001;276(44):41035–9.
15. Shanmugarajan S., Swoboda K.J., Iannaccone S.T. et al. Congenital Bone Fractures in Spinal Muscular Atrophy: Functional Role for SMN Protein in Bone Remodeling. J Child Neurol 2007; 22(8):967–73.