

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ КОНКРЕСЦЕНЦИЯ ТЕЛ ПОЗВОНКОВ НЕИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ SAETHRE-CHOTZEN (АКРОЦЕФАЛОСИНДАКТИЛИЯ III ТИПА)

© Аль-Каусси А.^{1,2}, Грилль Ф.², Гангер Р.²

¹ Институт Остеологии имени Людвиг Больцмана, Первая медицинская клиника больницы Ханнуш, Вена, Австрия;

² Ортопедическая клиника Шпайзинг, отделение детской ортопедии, Вена, Австрия

В статье описывается клинический случай заболевания трехмесячного ребенка из австрийской семьи от не состоящих в кровном родстве родителей. Основная деформация у пациента — аномальная форма черепа. Общие клиничко-рентгенологические признаки соответствуют акроцефалосиндактилии III типа (синдрома Saethre-Chotzen). При секвенировании экзона 8-го гена FGFR3 (рецептор фактора роста фибробластов 3), экзона 5-го гена FGFR1 мутаций не выявлено. При МРТ позвоночника выявлена аномалия развития — конкресценция тел позвонков.

Ключевые слова: синдром Saethre-Chotzen, акроцефалосиндактилия.

Введение

Синдром Saethre-Chotzen, также известный как акроцефалосиндактилия III типа, является очень редким врожденным синдромом, характеризующимся краниосиностомозом (преждевременным закрытием одного или более швов между костями черепа). Для данного синдрома характерны: асимметричное лицо, брахицефалия, широкий лоб, выступающий нос, низко посаженные уши с деформированными ушными раковинами, а также аномалии кистей и стоп (синдактилия, умеренная брахидактилия, клинодактилия и вальгусная деформация первых пальцев). Вальгусная деформация первых пальцев может быть достаточно выраженной, что является довольно характерным признаком, отличая пациентов с синдромом Saethre-Chotzen от пациентов с синдромом Pfeiffer, для которого характерна варусная деформация первых пальцев [1–3].

Прогрессирующая конкресценция тел позвонков неинфекционного генеза — редкое состояние, ранние рентгенологические изменения которого характеризуются сужением передней части междискового пространства с прогрессивными эрозиями смежных концевых пластин позвонков. Сужение прогрессирует до исчезновения дискового пространства спереди, возможно также появление

костного анкилоза. В дальнейшем образование костной ткани сопровождается эрозивными изменениями. Эта патология позвоночника развивается вскоре после рождения, и ее прогрессирование приводит к тяжелым деформациям (в шейном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника — к кифозу). В литературе описано около 80 случаев прогрессирующей неинфекционной конкресценции тел позвонков [4, 5].

Описание случая

В наше отделение был направлен трехмесячный мальчик с целью клинического обследования. Из анамнеза было выяснено, что беременность протекала без особенностей, роды произошли в срок. После рождения был выявлен двусторонний синостомоз венечного шва, следствием которого явилось формирование брахицефалии. Деформация наружного уха была представлена низким расположением и ротацией ушной раковины кзади, выступающими ножками завитка. Также отмечались гипертелоризм, широкий средний отдел лица, вздернутый нос, высокое небо без расщелины. Со стороны глаз имели место двусторонний эпикант и антимонголоидный разрез глазных щелей (рис. 1, а, б). Со стороны кистей отмечались базальные синдактилии II и III пальцев в сочетании с клино-



Рис. 1. а, б — фенотип пациента: брахицефалия, гипертелоризм, широкий средний отдел лица, вздернутый нос, низко расположенные и ротацированныезади ушные раковины, выступающие ножки завитка, двусторонний эпикант и антимонголоидный разрез глазных щелей

дактилией V пальцев. Со стороны стоп также отмечались базальные синдактилии II и III пальцев в сочетании с широкими первыми пальцами. МРТ спинного мозга не выявила признаков стеноза спинномозгового канала и краниовертебральных аномалий (рис. 2). Наиболее значимой ортопедической проблемой являлась прогрессирующая конкресценция тел позвонков. На сагиттальных срезах МРТ выявлено сужение передних междисковых пространств с формированием костных перемычек в области передних отделов тел позвонков на уровне Т9–L3, связанных с эрозией концевых пластинок, вызывающей развитие синостоза вследствие появления этих мостиков (рис. 3). Неврологическое обследование не выявило отклонений. Слух, зрение и интеллект также были нормальными. Параметры биохимии крови были в норме. При секвенировании экзона 8-го гена FGFR3 (рецептора фактора роста фибробластов 3), экзона 5-го гена FGFR1 мутаций не выявлено. Мутации гена TWIST

не были исследованы. Лечение пациентов с синдромом Saethre-Chotzen включает многоэтапную коррекцию имеющихся деформаций. В первый год жизни предпочтительно выполнить операцию по поводу краниосиностоза, чтобы обеспечить адекватные условия для роста мозга и развития ребенка. Эта процедура может потребовать повторения по мере роста ребенка. Кроме того, в зависимости от тяжести деформации черепа эта операция может быть выполнена в один или два этапа.

Дискуссия

Синдром Saethre-Chotzen принадлежит к группе аутосомно-доминантных синдромов, сопровождающихся краниосиностозом, которые имеют несколько общих клинических признаков. Однако по-прежнему возникает диагностическая проблема с нетипичными случаями, которые особенно трудно классифицировать.

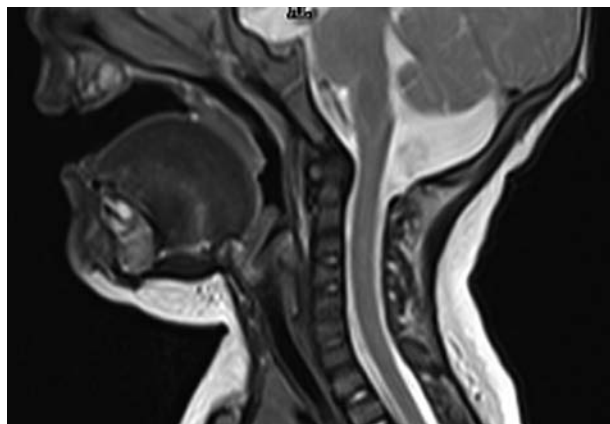


Рис. 2. МРТ спинного мозга: отсутствие стеноза спинномозгового канала и краниовертебральных аномалий

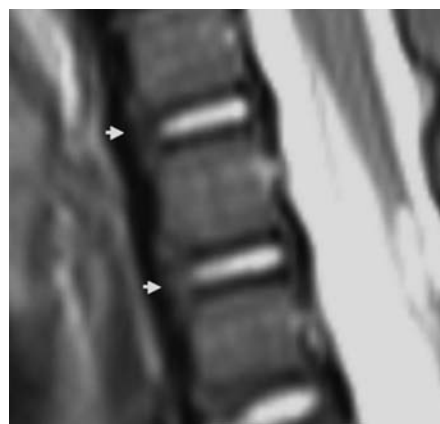


Рис. 3. На сагиттальных срезах МРТ позвоночника — сужение передних междисковых пространств с формированием костных перемычек в области передних отделов тел позвонков на уровне Т9–L3, связанных с эрозией концевых пластинок

Наиболее распространенная классификация краниосиностоза основана на форме черепа, которая отражает паттерн преждевременного закрытия швов. Синдром Saethre-Chotzen является формой акроцефалополисиндактилии и характеризуется асимметричным лицом, брахицефалией, широким лбом, птозом, уменьшением фронтоназального угла и аномалиями кистей и стоп. Последние включают синдактилии, умеренную брахидактилию, клинодактилию, вальгусную деформацию первых пальцев. Первый палец стопы может быть довольно широким, но не имеет варусной деформации, характерной для синдрома Пфайфера [1–3, 6, 7].

Краниостеноз при синдроме Saethre-Chotzen чаще всего обусловлен однокоронарным или бикоронарным, а также метопическим синостозом, в некоторых случаях — также синостозом сагиттальных швов.

Большинство пациентов с синдромом Saethre-Chotzen, как было показано в более ранних исследованиях, имеют мутацию в гене TWIST. При мутации гена TWIST описана значительная внутрисемейная фенотипическая изменчивость. Частота выявления мутации гена TWIST у пациентов с синдромом Saethre-Chotzen составляет около 68 % [8]. Некоторые пациенты с перекрестным фенотипом имеют мутации в гене FGFR3. Пациенты с синдромом Muenke (мутация в гене FGFR3) могут напоминать пациентов с синдромом Saethre-Chotzen.

Преыдушие исследователи описали комплекс пороков развития у пациентов с синдромом Saethre-Chotzen. Осе и Смит [9] описали синдром, включающий асимметрию лица (гипоплазию левой стороны), необычную форму ушной раковины и «обезьянью складку» на кисти у 5 членов одной семьи в трех поколениях. Они отметили как сходства, так и различия у пациентов в отношении асимметрии лица и черепа, а также патологии пальцев с пациентами, описанными Ваарденбургом и др. [10].

Садин и др. [11] показали, что у 15 (52 %) из 29 женщин из 15 семей в возрасте старше 25 лет с синдромом Saethre-Chotzen развился рак молочной железы. По крайней мере у 4 пациенток развился рак молочной железы в возрасте до 40 лет и у 5 — между 40 и 50 годами. Авторы пришли к выводу, что рак молочной железы является ранее неизвестным симптомом заболевания, и предположили, что ген TWIST1 может быть геном предрасположенности к раку молочной железы. Андерсон и др. описали различные аномалии позвоночника у пациентов с синдромом Saethre-Chotzen [12].

Прогрессирующая конкресценция тел позвонков неинфекционного генеза (progressive anterior vertebral fusion, PAVF) встречается при многих состояниях [13, 14]. У нашего пациента отмечалась деформация позвоночника в результате PAVF в груднопоясничном отделе. Развитие кифоза в этом случае является весьма вероятным исходом из-за прекращения роста передних отделов на пораженных уровнях. В большинстве случаев этиология PAVF неизвестна, хотя имеются некоторые данные, связывающие PAVF с генетическими синдромами [15]. Кифоз у пациентов с PAVF имеет тенденцию к быстрому прогрессированию в старшем детском и подростковом возрасте. Использование корсетов может способствовать уменьшению деформации. Обследование, наблюдение и лечение являются обязательными, так как прогрессирование деформации может привести к необратимым последствиям.

Заключение

Краниостеноз и синдактилия детально описаны у пациентов с синдромом Saethre-Chotzen. Деформации позвоночника являются редкой находкой при этом заболевании. Прогрессирующая конкресценция тел позвонков неинфекционного генеза дебютирует у детей раннего возраста. Также имеются сообщения о том, что данное состояние может встречаться и у пациентов без очевидной связи с другими синдромами («синдром Копенгагена»). Исходом данной патологии может являться тяжелый кифоз груднопоясничного отдела позвоночника, сопровождающийся прогрессирующей потерей двигательной функции, связанной с неврологическим дефицитом. Представленное наблюдение подчеркивает необходимость комплексного диагностического и лечебного подхода к пациентам с генетическими синдромами.

Авторы выражают благодарность доктору Андреасу Янеке (отделение медицинской генетики, молекулярной и клинической фармакологии Медицинского университета Инсбрука, Австрия) за помощь в проведении генетических тестов для данного пациента.

Список литературы

1. Saethre H. Ein Beitrag zum Turmschädelproblem. (Pathogenese, Erbllichkeit und Symptomatologie). *Dtsch Z Nervenheilk* 1931;117:533-555. doi:10.1007/bf01673869.
2. Chotzen F. Eine eigenartige familiäre Entwicklungsstörung (Akrocephalosyndaktylie, Dystosis craniofacialis und Hypertelorismus). *Monatsschr Kinderheilk* 1933;55:97-122.

3. Friedman JM, Hanson JW, Graham B, Smith DW. Saethre-Chotzen syndrome: a broad and variable pattern of skeletal malformations. *J Pediatr.* 1977;91:929-933. doi:10.1016/s0022-3476(77)80892-5.
4. Knutsson F. Fusion of vertebrae following non-infectious disturbance in the zone of growth. *Acta Radiol.* 1949;32:404-6. doi:10.1177/028418514903200505.
5. Andersen J, Rostgaard-Christensen E. Progressive non-infectious anterior vertebral fusion. *J Bone Joint Surg [Br].* 1991;73:859-862.
6. Cohen MM. Saethre-Chotzen syndrome; In: Cohen MM, MacLean RE (eds): *Craniosynostosis – diagnosis, evaluation, and management.* N. Y., 2000;28:374-376.
7. Brueton LA, Van Herwerden L, Chotai KA, Winter RM. The mapping of a gene for craniosynostosis: evidence for linkage of the Saethre-chotzen syndrome to distal chromosome 7p. *J Med Genet.* 1992;29:681-5. doi:10.1136/jmg.29.10.681.
8. Cai J, Goodman BK, Patel AS, et al. Increased risk for developmental delay in Saether-Chotzen syndrome in association with TWIST deletions: an improved strategy for TWIST mutation screening. *Hum Genet.* 2003;114:68-76. doi:10.1007/s00439-003-1012-7.
9. Aase JM, Smith DW. Facial asymmetry and abnormalities of palms and ears. A dominantly inherited developmental syndrome. *J Pediatr.* 1970;76:928-930. doi:10.1016/s0022-3476(70)80378-x.
10. Waardenburg PJ, Franceschetti A, Klein D. *Genetics and Ophthalmology.* Springfield, Ill.: Charles C Thomas (pub.). 1961;1:301-354.
11. Sahlin P, Windh P, Lauritzen C, et al. Woman with Saethre-Chotzen syndrome are at increase risk of breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2007;46:656-660. doi:10.1002/gcc.20449.
12. Anderson PJ, Hall CM, Evans RD, et al. The cervical spine in Saethre-Chotzen syndrome. *Cleft Palate-Craniofac J.* 1997;34:79-82. doi:10.1597/1545-1569(1997)034<0079:TCSISC>2.3.CO;2.
13. Tandon V, Williamson JB, Cowie RA, Wraith JE. Spinal problems in mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome). *J Bone Joint Surg.* 1996;78B:938.
14. Clarke RA, Catalan G, Diwan AD, Kearsley JH. Heterogeneity in Klippel-Feil syndrome: a new classification. *Pediatr Radiol.* 1998;28:967-974.
15. Al Kaissi A, Grill F, Krebs A, et al. Progressive non-infectious anterior vertebral fusion in a girl with axial mesodermal dysplasia spectrum. *Clin Dysmorphol.* 2008 Jan;17(1):65-8.

Редакция выражает благодарность
А. А. Савенковой и К. В. Уханевой
за помощь в переводе данной статьи

PROGRESSIVE NON-INFECTIOUS ANTERIOR VERTEBRAL FUSION IN A BABY WITH SAETHRE-CHOTZEN-ACROCEPHALOSYNDACTYLY TYPE III SYNDROME

Al-Kaissi A.^{1, 2}, Grill F.², Ganger R.²

¹ Ludwig Boltzmann Institute of Osteology, First Medical Department, Hanusch Hospital, Vienna, Austria

² Orthopaedic Hospital of Speising, Paediatric Department, Vienna, Austria

We report on a 3-months old baby of Austrian origin and product of non-consanguineous parents. Abnormal craniofacial contour was the main deformity. The overall clinico-radiographic features were consistent with Saether-Chotzen-acrocephalosyndactyly type III syndrome. Bi-directional sequencing of the exon 8 and of the FGFR3-genes, exons 7 of FGFR3 (Fibroblast growth factor receptor3) genes, the exon 5 of the

FGFR1 gene, revealed no mutations. Sagittal MRI imaging of the spine showed anterior vertebral fusion along the thoraco-lumbar vertebrae compatible with the non-infectious type.

Keywords: syndrome Saethre-Chotzen, akrotsefalo-syndactyly.

Сведения об авторах

Али Аль-Каисси — специалист по врожденной патологии. Институт остеологии имени Людвиг Больцмана, Первая Медицинская клиника больницы Ханнуш, ортопедическая клиника Шпайзинг, отделение детской ортопедии, Вена, Австрия. E-mail: ali.alkaissi@oss.at; ali.alkaissi@osteologie.at.

Франц Гриль — профессор, медицинский директор ортопедической клиники Шпайзинг, Вена, Австрия.

Рудольф Гангер — врач травматолог-ортопед, руководитель отделения детской ортопедии, Ортопедическая клиника Шпайзинг, Вена, Австрия.

Ali Al Kaissi — MD, MSc, specialist in Paediatric Developmental Abnormalities of the Ludwig Boltzmann Institute of Osteology, at the Hanusch Hospital of WGKK and, AUVU Trauma Centre Meidling, First Medical Department, Hanusch Hospital, Orthopaedic Hospital of Speising, Paediatric Department, Vienna, Austria. E-mail: ali.alkaissi@oss.at; ali.alkaissi@osteologie.at

Franz Grill — MD, PhD, professor, medical director of the Orthopaedic Hospital of Speising, Vienna, Austria.

Rudolf Ganger — MD, PhD, orthopedic and trauma surgeon, head of Paediatric Department, Orthopaedic Hospital of Speising, Vienna, Austria.