

Научная статья

УДК 616.61-06

<https://doi.org/10.24412/2311-5068-2024-12-1-61>

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА NAIL-PATELLA У РЕБЕНКА 11 ЛЕТ

Карине Александровна Арутюнян, Оксана Владимировна Шанова, Эльвира Леонидовна ЧупакФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, г. Благовещенск, Россия;
arutyunyan-1966@mail.ru; shanova.oksana@mail.ru; chupak74@mail.ru

Аннотация. Описан клинический случай диагностики синдрома nail-patella у мальчика 11 лет. В наблюдении помимо классических признаков (изменения со стороны костно-суставной и мочевыделительной систем) синдром проявлялся задержкой роста, умеренной белково-энергетической недостаточностью и фенами дисплазии соединительной ткани. Диагноз был подтвержден полным секвенированием экзона, что позволило обнаружить в гене *LMX1B* ранее не описанный в литературе патогенный вариант в гетерозиготном состоянии.

Ключевые слова: дети, синдром nail-patella, ген *LMX1B*, протеинурия.

Для цитирования: Арутюнян К. А., Шанова О. В., Чупак Э. Л. Клинический случай диагностики синдрома nail-patella у ребенка 11 лет // Амурский медицинский журнал. 2024. Том 12. № 1(36). С. 61–66. <https://doi.org/10.24412/2311-5068-2024-12-1-61>.

Original article

CLINICAL CASE OF DIAGNOSIS OF NAIL-PATELLA SYNDROME IN A CHILD 11 YEARS OLD

Karine A. Arutyunyan, Oksana V. Shanova, Elvira L. ChupakAmur State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Blagoveshchensk, Russia

Abstract. We described a clinical case of diagnosis of nail-patella syndrome in an 11-year-old boy. In the observation, in addition to the classical signs (changes in the osteoarticular and urinary systems), the syndrome was manifested by growth retardation, moderate protein-energy deficiency and signs of connective tissue dysplasia. The diagnosis was confirmed by whole exome sequencing, which made it possible to detect a pathogenic variant in the *LMX1B* gene in a heterozygous state that had not previously been described in the literature.

Keywords: children, nail-patella syndrome, *LMX1B* gene, proteinuria.

For citation: Arutyunyan KA, Shanova OV, Chupak EL. Clinical case of diagnosis of nail-patella syndrome in a child 11 years old. *Amurskii meditsinskii zhurnal*. – *Amur Medical Journal*. 2023;11;2(35):61–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2311-5068-2024-12-1-61>.

Введение

Синдром ногтевой коленной чашечки (синдром nail-patella, англ. nail ноготь; лат. patella надколенник), или наследственная остеоониходисплазия – генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Синдром встречается с частотой 1:50 000 населения, однако частота может быть выше за счет недиагностированных форм у лиц с легким фенотипом. Причиной данной патологии является мутация гена *LMX1B*, расположенного на длин-

ном плече 9 хромосомы в локусе 9q34. Выявлено более 170 мутаций в данном гене, ассоциированных с синдромом nail-patella [5]. У 12% больных определяется патогенный вариант *LMX1B* de novo.

Ген *LMX1B* кодирует один из факторов транскрипции протеинов семейства LIM, контролирующего эмбриогенез и играющего центральную роль в формировании дорсо-вентрального рисунка конечностей позвоночных [2]. *LMX1B* экспрессируется у эмбрионов и принимает участие в развитии

© Арутюнян К. А., Шанова О. В., Чупак Э. Л., 2024

конечностей, почек, глаз. *LMX1B* способствует транскрипционной регуляции экспрессии коллагена базальной мембраны клубочков подоцитами. Мутации гена приводят к нарушению синтеза коллагена и дефекту подоцина с развитием подоцитопатии. В настоящее время установлено, что изменения гломерулярной базальной мембраны являются облигатным признаком nail-patella синдрома [4]. Световая микроскопия нефробиоптата пациентов выявляет различные неспецифичные изменения: от минимальной клеточной пролиферации до фокального или тотального гломерулосклероза [6].

Клинические проявления синдрома nail-patella разнообразны как по частоте, так и по тяжести с межсемейной и внутрисемейной изменчивостью. Классическая клиническая тетрада данного синдрома включает: дисплазию ногтей, гипоплазию, дисплазию или аплазию надколенной чашечки, дисплазию локтевых суставов, экзостозы внутренней поверхности гребней подвздошных костей (подвздошные рога). У больных чаще, чем в популяции диагностируется первичная открытоугольная глаукома в более молодом возрасте. У большинства пациентов имеется дефицит массы тела независимо от характера питания. Первым признаком поражения почек является протеинурия с гематурией или без нее [3]. Протеинурия манифестирует в любом возрасте, начиная с рождения, может длительное время оставаться бессимптомной или прогрессировать до нефротического синдрома с развитием почечной недостаточности. Возраст манифестации патологии почек и выраженность клинических проявлений может варьировать внутри одной семьи: от тяжелого нефротического синдрома до изолированной микропротеинурии у взрослых. Хроническая почечная недостаточность развивается у 7–15% пациентов [7].

Описание клинического случая. Мальчик С., 11 лет наблюдается в детской поликлинике №1 ГАУЗ АО «Детская ГКБ».

Анамнез жизни: ребенок от первой беременности, которая протекала без особенностей, от первых самостоятельных родов при сроке 41 неделя. Вес ребенка при рождении 3160 гр, длина 51 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Грудное вскармливание до четырех месяцев. С рождения сгибательные контрактуры локтевых суставов (в возрасте двух лет проведена оперативная коррекция слева, в 6 лет – справа). Аллер-

гологический анамнез не отягощен. Семейный анамнез: по линии отца родственники II степени родства – сахарный диабет, гиперхолестеринемия, инсульт; случаев внезапной смерти в молодом возрасте не было; мальчик имеет здоровую сестру-полусибса по матери, брак родителей неродственный, родословная наследственной патологией не отягощена.

Анамнез заболевания: С раннего возраста отмечаются низкие темпы роста и отставание в росте от сверстников. В семейном анамнезе выявлена низкорослость у бабушки по материнской линии – рост 140 см; рост родителей: у мамы 164 см, у отца 177,5 см. С 6 лет с задержкой роста наблюдается у эндокринолога. Наблюдался у уролога с диагнозом левосторонний крипторхизм, в возрасте двух лет выполнена орхипексия с последующим курсом хорионического гонадотропина без эффекта; в 7 лет проведена левосторонняя орхиэктомия. Со школьного возраста беспокоят головные боли в лобно-височной области, иногда сопровождающиеся рвотой, приносящей облегчение. Наблюдается у невролога с диагнозом: Мигрень, простая форма, частые приступы.

В возрасте 9 лет проходил стационарное обследование в ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница» (г. Благовещенск), был выписан с диагнозом: Задержка физического развития. Белково-энергетическая недостаточность умеренная. Синдром дисплазии соединительной ткани: открытое овальное окно 4 мм, недостаточность трехстворчатого клапана III степени. Амбулаторно было проведено МРТ головного мозга, где были выявлены признаки незначительного расширения большой цистерны мозга и двусторонняя S-образная извитость шейного сегмента внутренних сонных артерий. Для исключения наследственного заболевания соединительной ткани было проведено молекулярно-генетическое обследование (панель «Заболевания соединительной ткани»), варианты, являющиеся наиболее вероятной причиной заболевания не обнаружены. В возрасте 10 лет повторно проходил стационарное обследование в ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница» (г. Благовещенск) с задержкой физического развития. В связи с тем, что у мальчика не исключалось генетическое заболевание, СТГ-стимуляционные пробы не проводились.

Впервые был обследован в ФГБУ

«НМИЦ эндокринологии» г. Москва с жалобами на отставание в росте в возрасте 10 лет (май 2022 г.). По данным комплексного обследования у пациента имелась задержка роста (SDS скорости роста – 3), отставание костного возраста на 1,9 лет. Была проведена СТГ-стимуляционная проба с клонидином, максимальный выброс СТГ составил 14,4 нг/мл, что позволило исключить диагноз соматотропной недостаточности. Так же не было получено данных за нарушение других тропных функций гипофиза. Показаний для назначения ростостимулирующей терапии не было. Учитывая сочетание врожденной сгибательной контрактуры верхних конечностей, задержки физического развития, гипоплазии левого яичка не исключалась моногенная причина данного состояния.

В августе 2022 г было проведено полное секвенирование экзона: в гене *LMX1B* (NM 001174147.2) в 5-м экзоне обнаружен ранее не описанный в литературе вариант (HG38, chr9:126693561 126696562del, c.779 780del) в гетерозиготном состоянии, приводящий к делеции 2 нуклеотидов и сдвигу рамки считывания с формированием стоп-кодона и преждевременной терминации трансляции через 85 кодонов р.(Val260AlafsTer85) с глубиной покрытия 91х. Вариант не встречается в базе данных популяционных частот gnomAD. Этот вариант с большой вероятностью приводит к потере функции соответствующей копии гена и расценивается как вероятно патогенный. Гетерозиготные мутации в гене *LMX1B* описаны при фокально-сегментарном гломерулосклерозе, 10; синдроме ногтей-надколенника (OMIM:602575) с аутосомно-доминантным типом наследования.

В 2023г ребенок был консультирован в ФГБНУ Медико-генетическом центре имени академика Н.П. Бочкова. При осмотре врачом генетиком были подробно описаны внешние фенотипические признаки синдрома Nail-Patella: деформация коленных суставов и гипоплазия надколенников (рис. 1), контрактуры локтевых суставов (рис. 2), ониходистрофия, линейная исчерченность ногтей, койлонихии I-х пальцев кистей рук (рис. 3), диспластичные ушные раковины, короткая шея (рис. 4). Было сделано заключение: синдром ногтей-надколенника (OMIM 161200). МКБ: Q87.2 Тип наследования аутосомно-доминантный. Рекомендовано дообследование: валидация выявленного вари-



Рис. 1. Деформация коленных суставов и гипоплазия надколенников

анта методом прямого секвенирования по Сенгеру у пробанда и родителей; наблюдение у профильных специалистов (нефролог, эндокринолог, ортопед, невролог, уролог).



Рис. 2. Контрактуры локтевых суставов



Рис. 3. Ониходистрофия

В июне 2023 г. мальчик был консультирован врачом нефрологом ДГКБ им. Н.Ф. Филатова г. Москва. По результатам лабораторной диагностики в клиническом анализе крови анемии нет (эритроциты $5,08 \times 10^{12}/л$, гемоглобин $143 г/л$), в биохимическом анализе крови общий белок $70 г/л$, мочевины $3,58 ммоль/л$, креатинин $42,8 мкмоль/л$, калий $4,41 ммоль/л$, рСКФ по формуле Шварца (к-36,5) $104 мл/мин/1,73 м^2$. В общем анализе мочи плотность 1027 , белок $1,5 г/л$; в биохимическом анализе мочи В2-микроглобулин менее $0,27 мг/л$ (нор-



Рис. 4. Диспластичные ушные раковины, короткая шея

ма менее $0,31$); МАУ (микроальбуминурия) $603,8 мг/л$ (норма менее $20 мг/л$). По результатам УЗИ почек патологических изменений не выявлялось. Было дано заключение: наследственная остеоониходисплазия (синдром nail-patella), гетерозиготная мутация в гене *LMX1B*. Хроническая болезнь почек I стадии (C1AIII) по международной классификации KDIGO (рСКФ по ф.Шварца (к-36,5) $104 мл/мин/1,73 м^2$). Даны рекомендации по контролю функции почек, с нефропротективной и антипротеинурической целью назначен рамиприл в дозе $5 мг/сутки$.

С 9 лет у мальчика отмечается повышение уровня общего холестерина до $7 ммоль/л$, лечения не получал. В мае 2023 г. консультирован липидологом в центре по диагностике и лечению нарушений липидного обмена г. Москва. В липидном профиле выявлено повышение уровня общего холестерина до $7,52 ммоль/л$, повышение холестерина липопротеинов низкой плотности до $5,54 ммоль/л$, пограничный уровень триглицеридов $1,19 ммоль/л$. Для исключения гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии показано генетическое обследование. Даны рекомендации по коррекции образа жизни, гиполипидемической диете, приему омега 3 полиненасыщенных жирных кислот и урсодезоксихолиевой кислоты.

В настоящее время ребенок наблюдается у профильных специалистов по месту жительства, получает нефропротективную, неспецифическую гиполипидемическую, симптоматическую терапию. На фоне лечения прогрессирования хронической болезни почек нет (креатинин $45 мкмоль/л$, холестерин $6,8 ммоль/л$, скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца (к-36,5) $139 мл/мин/1,73 м^2$), в анализе мочи белок до $1,2 г/л$. Состояние мальчика остается стабильным. Уменьшилась степень выраженности протеинурии, отеков нет, АД в пределах нормальных значений.

Обсуждение

Представленный клинический случай интересен в нескольких аспектах. В нашем наблюдении помимо классических признаков (изменения со стороны костно-суставной и мочевыделительной систем) синдром проявлялся задержкой роста, умеренной белково-энергетической недостаточностью и фенами дисплазии соединительной ткани. Это привело к более расширенной и дли-

тельной дифференциальной диагностике с целью исключения моногенной причины заболевания. Только полноэкзомное секвенирование позволило обнаружить в гене *LMX1B* ранее не описанный в литературе патогенный вариант в гетерозиготном состоянии. Существует давний интерес к изучению частоты и характеристик мутаций *de novo* у людей, поскольку они имеют решающее значение для эволюции нашего вида и играют важную роль в возникновении болезней. Отсутствие отягощенного семейного анамнеза не исключает наличие патогенного признака в семье, так как существует вариативность в фенотипе между членами одной семьи, даже при одном и том же патогенном варианте гена. Таким образом, отрицательный наследственный анамнез не может быть подтвержден без молекулярно-генетического тестирования родителей для исключения гетерозиготного носительства.

Закключение

Представленный клинический пример указывает на актуальность данного вопроса в педиатрической практике. Важно помнить, что прогноз при данной наследственной патологии определяется в первую очередь поражением почек [1]. При данном заболевании протеинурия возникает вследствие дефекта базальной мембраны клубочков и приводит к развитию хронической болезни почек. Факторы, ответственные за это прогрессирование до конца не изучены, поэтому почечная недостаточность может развиваться быстро или после длительной бессимптомной протеинурии. В нашем клиническом примере прогноз у пациента остается неопределенным и требует проведения нефропротективной терапии с регулярным наблюдением нефролога.

Список источников

1. Аксенова М. Е., Никишина Т. А., Игнатова М. С., Назарова Н. Ф. Патология почек при nail-patella синдроме // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2003. Т. 49, № 1. С. 34–38.
2. Dunston J. A., Reimschisel T., Ding Y. Q., Sweeney E., Johnson R. L., Chen Z. F., McIntosh I. A neurological phenotype in nail patella syndrome (NPS) patients illuminated by studies of murine *Lmx1b* expression // *Eur J Hum Genet*. 2005. Vol. 13. P330–335.
3. Clinical and genetic characterization of nephropathy in patients with nail-patella syndrome / Harita Y, Urae S, Akashio R, Isojima T, Miura K, Yamada T, [et al.]. *Eur J Hum Genet*. 2020. Vol. 28. p. 1414–21.
4. Kolhe N., Stoves J., Will E.J. et al. /Nail-patella syndrome - renal and musculo-skeletal features // *Nephrol Dial Transplant*. 2002. №17. P.169–170.
5. McIntosh I, Dreyer SD, Clough MV, Dunston JA, Eyaid W, Roig CM, Montgomery T, Ala-Mello S, Kaitila I, Winterpacht A, Zabel B, Frydman M, Cole WG, Francomano CA, Lee B. Mutation analysis of *LMX1B* gene in nail-patella syndrome patients. *Am J Hum Genet*. 1998. Vol. 63. p. 1651–8.
6. Nakata T, Ishida R, Mihara Y, Fujii A, Inoue Y, Kusaba T, Isojima T, Harita Y, Kanda C, Kitanaka S, Tamagaki K. Steroid-resistant nephrotic syndrome as the initial presentation of nail-patella syndrome: a case of a *de novo* *LMX1B* mutation. *BMC Nephrol*. 2017. Vol. 18. p. 100.
7. Price A, Cervantes J, Lindsey S, Aickara D, Hu S. Nail-patella syndrome: clinical clues for making the diagnosis. *Cutis*. 2018. Vol. 101 p. 126–9.

References

1. Aksenova ME, Nikishina TA, Ignatova MS, Nazarova NF. Patologija pochetk pri nail-patella sindrome. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2003;49;1:34–38. (in Russ.).
2. Dunston JA, Reimschisel T, Ding YQ, Sweeney E, Johnson RL, Chen ZF, McIntosh I. A neurological phenotype in nail patella syndrome (NPS) patients illuminated by studies of murine *Lmx1b* expression. *Eur J Hum Genet*. 2005;13:330–335.
3. Harita Y, Urae S, Akashio R, Isojima T, Miura K, Yamada T., et al. Clinical and genetic characterization of nephropathy in patients with nail-patella syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2020;28:1414–21.
4. Kolhe N, Stoves J, Will EJ., et al. Nail-patella syndrome – renal and musculo-skeletal features. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:169–170.
5. McIntosh I, Dreyer SD, Clough MV, Dunston JA, Eyaid W, Roig CM, et al. Mutation analysis of *LMX1B* gene in nail-patella syndrome patients. *Am J Hum Genet*. 1998;63:1651–8.

6. Nakata T, Ishida R, Mihara Y, Fujii A, Inoue Y, Kusaba T, et al. Steroid-resistant nephrotic syndrome as the initial presentation of nail-patella syndrome: a case of a de novo LMX1B mutation. *BMC Nephrol.* 2017;18:100.

7. Price A, Cervantes J, Lindsey S, Aickara D, Hu S. Nail-patella syndrome: clinical clues for making the diagnosis. *Cutis.* 2018;101:126–9.

Координаты для связи:

Арутюнян Карине Александровна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, e-mail: arutyunyan-1966@mail.ru

Шанова Оксана Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, e-mail: shanova.oksana@mail.ru

Чупак Эльвира Леонидовна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, e-mail: chupak74@mail.ru

Статья поступила в редакцию 12.01.2024; принята после рецензирования 20.03.2024; принята к печати 28.03.2024.
The article was submitted 12.01.2024; approved after reviewing 20.03.2024; accepted for publication 28.03.2024.