

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АХОНДРОПЛАЗИИ У РЕБЕНКА 7 ЛЕТ

Научная статья

Иванова О.Н.^{1,*}, Иванова И.С.²^{1,2} Северо-Восточный университет имени М.К. Аммосова, Якутск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (olgadoctor[at]list.ru)

Аннотация

Данная статья посвящена клиническому случаю ахондроплазии у ребенка 7 лет. Цель данной статьи – продемонстрировать клиническое течение ахондроплазии у ребенка 7 лет. Данное наблюдение проведено на анализе амбулаторной поликлинической карты по месту жительства ребенка, выписок РБ№1 Национального центра медицины города Якутска. С рождения наблюдается в Республиканской больнице №1 Национального центра медицины на базе эндокринологического отделения. Имеет инвалидность с рождения. Пациент был консультирован в Медико-генетическом научном центре имени академика Н.П. Бочкова. Был проведен поиск частых мутаций в гене FGFR3 (Центр молекулярной генетики) от 1.12.2018. Изменение гена с.1138G>A. С 2023 года получает препарат Восоритид благодаря организации «Круг добра». Препарат доставляется в Верхоянский улус. С января 2023 года ребенок получает препарат ежемесячно внутримышечно. Ранняя диагностика у ребенка с ахондроплазией в Республике Саха (Якутия) стала возможна благодаря высокому уровню развития медико-генетической и педиатрической служб Республики Саха (Якутия).

Ключевые слова: ахондроплазия, генетика, диагностика, клиническое течение, препарат.

CLINICAL CASE OF ACHONDROPLASIA IN A 7-YEAR-OLD CHILD

Research article

Ivanova O.N.^{1,*}, Ivanova I.S.²^{1,2} North-Eastern University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russian Federation

* Corresponding author (olgadoctor[at]list.ru)

Abstract

This article is dedicated to a clinical case of achondroplasia in a 7-year-old child. The aim of this paper is to demonstrate the clinical course of achondroplasia in a 7-year-old child. This observation is based on the analysis of the outpatient polyclinic card of the child's place of residence, discharge records of the Republican Hospital No. 1 of the National Medical Centre of Yakutsk. Since birth, the child has been observed in the Republican Hospital No. 1 of the National Centre of Medicine on the basis of the endocrinology department. Has a disability since birth. The patient was consulted at the Academician N.P. Bochkov Medical and Genetic Research Centre. A search for frequent mutations in the FGFR3 gene (Molecular Genetics Centre) dated 1.12.2018 was performed. Gene change c.1138G>A. Has been receiving the drug Vosoritid since 2023 thanks to the organization 'Krug Dobra'. The drug is delivered to Verkhoyansk ulus. Since January 2023, the child has been receiving the drug monthly intramuscularly. Early diagnosis of a child with achondroplasia in the Republic of Sakha (Yakutia) has become possible thanks to the high level of development of medical, genetic and paediatric services in the Republic of Sakha (Yakutia).

Keywords: achondroplasia, genetics, diagnosis, clinical course, drug.

Введение

Ахондроплазия (диафизарная аплазия, болезнь Парро-Мари, врожденная хондродистрофия; код МКБ10-Q77.4) — известное с древности наследственное заболевание, характеризующееся неправильными пропорциями тела. Является наиболее распространенной формой хондродисплазии и возникает из-за мутации в гене рецептора фактора роста фибробластов 3-го типа [1], [3], [5], [6]. По различным оценкам, частота ахондроплазии при рождении составляет от 1 случая на 10 000 до 1 случая на 30 000–40 000 человек. Это один из наиболее распространенных видов нелетальной скелетной хондродисплазии [3], [5]. В России нет регистра больных ахондроплазией, но можно предположить, что она встречается примерно у 1 из 100 000 новорожденных [4]. Около 80% людей с ахондроплазией имеют здоровых родителей с нормальным ростом, в этом случае заболевание становится результатом новой мутации [5]. Другие дети этих же родителей будут здоровы. Однако новые генетические мутации могут передаваться по наследству детям больного [4]. При наследственной форме заболевания действует аутосомно-доминантный механизм передачи болезни: вероятность рождения больного ребенка составляет 50% в семьях, где один из родителей сам болен ахондроплазией. В большинстве случаев нет возможности предотвратить ахондроплазию, т. к. чаще всего она является результатом непредсказуемых генных мутаций. По различным оценкам, частота ахондроплазии при рождении составляет от 1 случая на 10 000 до 1 случая на 30 000–40 000 человек [3], [5]. Для больных характерны короткие руки и ноги, в то время как размеры туловища остаются нормальными или только немного меньше обычных. Как правило, у больных увеличена голова, а лоб выдается вперед. Рост взрослого человека с ахондроплазией — около 130 см [7], [8], [9], [10]. В России нет регистра больных ахондроплазией, но можно предположить, что она встречается примерно у 1 из 100 000 новорожденных [4], [5], [6].

Цель исследования: продемонстрировать клиническое течение ахондроплазии у ребенка 7 лет.

Материалы и методы: данное наблюдение проведено на анализе амбулаторной поликлинической карты по месту жительства ребенка, выписок РБ№1 Национального центра медицины города Якутска.

Основные результаты

Анамнез жизни: ребенок от 1 беременности, беременность протекала гладко. Роды в срок самостоятельные. Грудное вскармливание до 3 мес.

Наследственный анамнез: маме 24 года, здорова, отцу 26 лет наследственной патологией не страдает. С рождения ребенок отстает в психомоторном развитии сверстников с 8 месяцев, темповая задержка развития с 11 мес. Отставание в росте с рождения.

Анамнез заболевания: на УЗИ в 36 недель выявлено укорочение длинных трубчатых костей. Постнатально был поставлен диагноз: Ахондроплазия. С рождения наблюдается в Республиканской больнице №1 Национального центра медицины на базе эндокринологического отделения. Имеет инвалидность с рождения. Рекомендовано обследование в Медико-генетическом научном центре имени академика Н.П. Бочкова. 1.12.2018 Пациент был консультирован в Медико-генетическом научном центре имени академика Н.П. Бочкова. Был проведен поиск частых мутаций в гене FGFR3(Центр молекулярной генетики) от 1.12.2018: Gly380Arg (замена нуклеотидов G1138A, G1138C), Gly375 Cys (замена G1123T), приводящих к развитию ахондроплазии, и Asn540Lys (замена C1620A, C1620G), Asn540Ser (замена нуклеотида A1619G), приводящих к развитию гипохондроплазии. Обнаружен патогенный вариант Asn540I в гетерозиготном состоянии. Убедительных данных за митохондриальную патологию не выявлено.

Таким образом, диагноз: ахондродисплазия подтвержден молекулярно-генетическими методами. 26.06.2023 пациент обследовался в федеральном государственном бюджетном учреждении Национального медицинского исследовательского центра детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера. В результате обследования были даны рекомендации: подать документы для прохождения федерального консилиума на получение препарата Восоритид (аналог натрийуретического пептида С-типа (СNP), препарат для лечения ахондроплазии, наиболее частой причины карликовости). Необходимое лечение (Препарат Восоритид) был получен благодаря благотворительному фонду «Круг добра», который оказывает помощь детям с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями. Указ о создании данного фонд подписал президент Российской Федерации В. Путин 5 января 2021 года.

С 2023 года получает препарат Восоритид с 2023 года, благодаря организации «Круг добра». Препарат доставляется в Верхоянский улус. С января 2023 года ребенок получает препарат ежемесячно внутримышечно.

Объективный осмотр. Состояние удовлетворительное. Самочувствие не страдает. Вес 14 кг, Рост 89 см. Рост за год с 2023 (момента получения препарата восоритид) увеличился на 2 см, вес на 1 кг. Диспропорционального телосложения за счет укорочения длины трубчатых костей (рук и ног) по отношению к нормальной длине туловища. Кожные покровы смуглые. Голова гидроцефальной формы, окружность головы 55,6см, окружность груди 54,5 см. Отмечается запавшее переносье, «седловидный нос», лоб нависает. Ушные раковины типичной формы, руки и ноги выражено укорочены, кисти в виде трезубца, вирусное положение голеней, грудно-поясничный кифоз, гиперлордоз поясничного отдела.

Цифровая рентгенограмма кистей рук в двух проекциях от 10.04.2024. Кисти в виде трезубца. Избыточное разделение между третьим и безымянным пальцем. Костная структура поротична. Заключение: Костный возраст соответствует 3-3.5 годам. Остеопороз.

Электрокардиограмма от 1.04.2024 ритм синусовый. Частота сердечных сокращений 110 в минуту. Вертикальная ЭОС.

Цифровая рентгенограмма кистей рук в двух проекциях от 10.04.2024. Взаимоотношения кистей в суставах не нарушено. Форма кистей обычная. Контуры ровные, четкие. Костная структура поротична. Замыкательные пластинки не изменены. Рентген суставные щели не сужены. Определяются трехгранные кости с обеих сторон, полулунные кости не визуализируются. Заключение: Костный возраст соответствует 3-3.5 годам. Остеопороз.

Рентген компьютерная томография (РКТ) от 13.04.2024 Кифоз грудно-поясничного отдела позвоночника. Клиновидная деформация 1.2 позвонка Кистозное образование неправильной округлой формы, расположенное в заднем средостении слева сохраняется, размеры образования увеличены вместе с увеличением грудной клетки (в сравнении с 25.10.2023) 1,7*1.3*2,9 см. Прилежит к нисходящей аорте, пищеводу и нижней легочной вене слева. Объем и пневматизация легких сохранены. Справа через пневматизации легких сохранены. Справа через паренхиму легкого проходит непарная вена. Очаговых и инфильтративных изменений в паренхиме легких не выявлено. Легочный интерстиций не изменен. Бронхи прослеживаются до субсегментарного уровня, деформации просветов не выявлено.

Заключение РКТ от 13.04.2024: Обнаружено кистозное образование в заднем средостении, возможно энтерогенная киста. Очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Патологический кифоз грудно-поясничного отдела позвоночника. Клиновидная деформация 1.2 позвонка.

Рентгенография нижних конечностей от 15.04.2024. Заключение: Варусная деформация нижних конечностей 2 степени.

На основании проведенного исследования поставлен клинический диагноз: Q77.4 Ахондроплазия. Гидроцефальный синдром. Нестабильность шейного отдела позвоночника. Патологический кифоз грудно-поясничного отдела позвоночника. Клиновидная деформация 1.2 позвонка. Варусная деформация нижних конечностей 2 степени. Стеноз поясничного канала исключен.

Заключение: данный клинический случай демонстрирует раннюю постановку диагноза: ахондроплазия. Данному ребенку поставлен правильный диагноз и назначено своевременное лечение. Назначение препарата восоритид имело положительный результат: за 1 год ребенок вырос на 1,5 см и прибавил в весе 1 кг.

Заключение**Выводы:**

1. Симптомы гипохондроплазии проявляются в 3-4 года. У ребенка, описанного в статье, признаки заболевания поставлены уже на 30-33 неделе беременности, постнатально диагноз подтвержден генетически. В возрасте 1 года пациент был консультирован в Медико-генетическом научном центре имени академика Н.П. Бочкова. Благодаря своевременной диагностике ребенку вовремя назначен препарат восоритид, который увеличивает линейный рост у пациентов данной группы.

2. Ранняя диагностика, диспансерное наблюдение, своевременное необходимое лечение у детей с ахондроплазией в Республике Саха (Якутия) стало возможным благодаря высокому уровню развития Медико-генетической и педиатрической служб Республики Саха (Якутия).

Данный клинический случай демонстрирует раннюю постановку диагноза: ахондроплазия. Данному ребенку поставлен правильный диагноз и назначено своевременное лечение. Назначение препарата восоритид имело положительный результат: за 1 год ребенок вырос на 1,5 см и прибавил в весе 1 кг.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Врожденная ахондроплазия // Материалы X Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум» — URL: <https://scienceforum.ru/2018/article/2018002170?ysclid=lzv8ptxy2b989370119> (дата обращения: 13.06.2024).
2. Асманов А.И. Российский межпрофильный консенсус по ведению пациентов с ахондроплазией (утвержден советом экспертов в январе 2023 г.) / А.И. Асманов [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2023. — № 102 (3). — С. 151–157.
3. Ornitz D.M. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy / D.M. Ornitz, L. Legeai-Mallet // *Developmental Dynamics*. — 2017. — Vol. 246. — № 4. — P. 291–309. — DOI: 10.1002/dvdy.24479.
4. Nahm N.J. Achondroplasia natural history study (CLARITY): 60-year experience in orthopedic surgery from four skeletal dysplasia centers / N.J. Nahm [et al.] // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. — 2023. — Vol. 18. — P. 139. — DOI: 10.1186/s13023-023-02738-x.
5. Armstrong J.A. Medical complications in children with achondroplasia / J.A. Armstrong, V. Pacey, L.J. Tofts // *Developmental Medicine and Child Neurology*. — 2022. — Vol. 64. — № 8. — P. 989–997. — DOI: 10.1111/dmcn.15194.
6. Dorney I. Epidemiology of Eustachian tube dysfunction and related otologic diagnoses among children with achondroplasia / I. Dorney, T. Otteson, D.C. Kaelber // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. — 2022. — Vol. 8. — № 163. — P. 11–39. — DOI: 10.1016/j.ijporl.2022.111339.
7. Chae Y.K. Inhibition of the Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Pathway: The Current Landscape and Barriers to Clinical Application / Y.K. Chae [et al.] // *Oncotarget*. — 2017. — Vol. 8. — № 9. — P. 785–813.
8. Ornitz D.M. Achondroplasia: development, pathogenesis, and therapy / D.M. Ornitz, L. Legeai-Mallet // *Developmental Dynamics*. — 2017. — Vol. 246. — № 4. — P. 291–309.
9. Pauli R.M. Achondroplasia: a comprehensive clinical review / R.M. Pauli // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. — 2019. — Vol. 14. — № 1. — P. 1–49.
10. Tenconi R. Sleep-disordered breathing and its management in children with achondroplasia / R. Tenconi [et al.] // *American Journal of Medical Genetics*. — 2017. — Vol. 173. — № 4. — P. 868–878. — DOI: 10.1002/ajmg.a.38130.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Vrozhdannaja ahondroplazija [Congenital achondroplasia] // Materialy X Mezhdunarodnoj studencheskoj nauchnoj konferencii «Studencheskij nauchnyj forum» [Proceedings of the X International Student Scientific Conference ‘Student Scientific Forum’] — URL: <https://scienceforum.ru/2018/article/2018002170?ysclid=lzv8ptxy2b989370119> (accessed: 13.06.2024). [in Russian]
2. Asmanov A.I. Rossijskij mezhpofil'nyj konsensus po vedeniju pacientov s ahondroplaziej (utverzhdn sovetoj jekspertov v janvare 2023 g.) [Russian interdisciplinary consensus on the management of patients with achondroplasia (approved by the Council of Experts in January 2023)] / A.I. Asmanov [et al.] // *Pediatrica im. G.N. Speranskogo* [Pediatrics named after G.N. Speransky]. — 2023. — № 102 (3). — P. 151–157. [in Russian]
3. Ornitz D.M. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy / D.M. Ornitz, L. Legeai-Mallet // *Developmental Dynamics*. — 2017. — Vol. 246. — № 4. — P. 291–309. — DOI: 10.1002/dvdy.24479.
4. Nahm N.J. Achondroplasia natural history study (CLARITY): 60-year experience in orthopedic surgery from four skeletal dysplasia centers / N.J. Nahm [et al.] // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. — 2023. — Vol. 18. — P. 139. — DOI: 10.1186/s13023-023-02738-x.

5. Armstrong J.A. Medical complications in children with achondroplasia / J.A. Armstrong, V. Pacey, L.J. Tofts // *Developmental Medicine and Child Neurology*. — 2022. — Vol. 64. — № 8. — P. 989–997. — DOI: 10.1111/dmcn.15194.
6. Dorney I. Epidemiology of Eustachian tube dysfunction and related otologic diagnoses among children with achondroplasia / I. Dorney, T. Otteson, D.C. Kaelber // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. — 2022. — Vol. 8. — № 163. — P. 11–39. — DOI: 10.1016/j.ijporl.2022.111339.
7. Chae Y.K. Inhibition of the Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Pathway: The Current Landscape and Barriers to Clinical Application / Y.K. Chae [et al.] // *Oncotarget*. — 2017. — Vol. 8. — № 9. — P. 785–813.
8. Ornitz D.M. Achondroplasia: development, pathogenesis, and therapy / D.M. Ornitz, L. Legeai-Mallet // *Developmental Dynamics*. — 2017. — Vol. 246. — № 4. — P. 291–309.
9. Pauli R.M. Achondroplasia: a comprehensive clinical review / R.M. Pauli // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. — 2019. — Vol. 14. — № 1. — P. 1–49.
10. Tenconi R. Sleep-disordered breathing and its management in children with achondroplasia / R. Tenconi [et al.] // *American Journal of Medical Genetics*. — 2017. — Vol. 173. — № 4. — P. 868–878. — DOI: 10.1002/ajmg.a.38130.