

СИНДРОМ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО НЕВУСА С ГИПОФОСФАТЕМИЕЙ: ОПИСАНИЕ ДВУХ ГЕНЕТИЧЕСКИ ВЕРИФИЦИРОВАННЫХ СЛУЧАЕВ.

ВВЕДЕНИЕ.

Кожно-скелетный синдром с гипофосфатемией (КССГ), или синдром линейного сального невуса – редкая форма гипофосфатемического рахита (ГФР), обусловленная потерей фосфора из организма из-за аномально повышенного уровня фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23) в результате соматической мутации одного из генов RAS-цепи. Данная форма рахита характеризуется наличием эпидермальных или сальных невусов, расположенных по линиям Блашко, и тяжелым течением ГФР. Особенностью поражения костной ткани при данном синдроме является сочетание рахитических изменений и кистозно-фиброзной дисплазии, что обуславливает риск частых переломов. Сложность генетической диагностики заболевания состоит в необходимости поиска соматических мутаций в материале пораженных тканей пациента (эпидермис, кость). Пациенты с данным заболеванием имеют высокий риск инвалидизации из-за выраженной мышечной гипотонии, остеомалации и сложности коррекции тяжелой гипофосфатемии.

РЕЗУЛЬТАТЫ.

Пациент *М.* обратился с жалобами на деформации скелета, снижение двигательной активности, невус больших размеров, расположенный на волосистой части головы, лице, туловище по линиям Блашко. Тяжесть течения заболевания была обусловлена тяжелой гипофосфатемией (фосфор крови 0,47 ммоль/л), на фоне которой имелись выраженная остеомалация и мышечная гипотония, что являлось причиной отставания моторного и физического развития ребенка. Диагноз кожно-скелетный синдром с гипофосфатемией был установлен в возрасте 1 года 8 месяцев. По данным генетического исследования была обнаружена ранее описанная мутация - замена глутамина на аргинин в 61 кодоне гена *HRAS*. Пациенту была назначена терапия препаратами фосфора и альфакальцидола, которая имела ограниченный эффект в связи с развитием побочной реакции в виде синдрома мальабсорбции. В настоящее время мальчик самостоятельно не ходит из-за выраженной слабости и боли в ногах.

У пациента *И.* имелись множественные гигантские невусы, расположенные на лице, туловище по линиям Блашко, волосистой части головы. В анамнезе отмечалось два перелома левой бедренной кости, в результате которых сформировалось укорочение левой нижней конечности и деформация позвоночника. По причине разности длины ног, а также из-за мышечной слабости, мальчик передвигается только с помощью ходунков. На основании гипофосфатемии, гиперфосфатурии, высокой активности щелочной фосфатазы в крови, а также наличия тяжелых рахитических изменений и кистозно-фиброзной дисплазии костной ткани, ребенку в возрасте 8 лет был установлен диагноз гипофосфатемического рахита в составе синдрома линейного невуса. Данный диагноз был подтвержден молекулярно – генетически: обнаружена ранее описанная мутация – замена глутамина на аргинин в 61 кодоне гена *NRAS*. Пациенту была инициирована терапия препаратами фосфорного буфера в сочетании с альфакальцидолом, на фоне которой отмечалось увеличение двигательной активности. Однако, в ходе динамического обследования через 4 года проводимой терапии улучшений структуры костной ткани не наблюдается, кроме того, было выявлено осложнение - нефрокальциноз. Также при проведении МСКТ было выявлено два образования левой почки неясной этиологии с максимальным размером до 18 мм и признаки множественных кист.

Заключение.

Представлено клиническое описание ГФР вследствие мутаций в генах *HRAS* и *NRAS*. Сложность ведения пациентов с данным заболеванием обусловлена выраженной гипофосфатемией, коррекция которой препаратами фосфора ограничена из-за побочных реакций. Патогенетическим методом лечения при данной патологии является препарат моноклональных антител к ФРФ23 - бурсумаб, действие которого направлено на блокирование рецепторов к ФРФ23, что позволит нормализовать реабсорбцию фосфатов в почках и нормализовать уровень фосфора в крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Проведен анализ анамнеза, клинических данных, лабораторных и рентгенографических данных двух пациентов. Для молекулярно-генетического исследования ДНК пациентов выделяли из иссеченного невуса. Методом экзомного секвенирования проведен поиск мутаций в генах *HRAS*, *KRAS*, *NRAS* на секвенаторе нового поколения Novaseq-6000.

КОНТАКТЫ.

Райкина Елизавета Николаевна,
клинический ординатор – детский
эндокринолог,
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России, Москва,
Россия.
Телефон: +7 (916)-219-17-88
E-mail: dr.raykina@mail.ru