

ИММУНОКОСТНАЯ ДИСПЛАЗИЯ ШИМКЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

*Байко С.В.¹, Райкевич-Ляховская О.В.², Михаленко Е.П.³,
Мазур О.Ч.³*

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

²УЗ «2-я городская детская клиническая больница»,

³Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси
Минск, Беларусь

kafedra.pediatrics1@yandex.by

В статье описан клинический случай очень редкого, аутосомно-рецессивного мультисистемного заболевания – иммунокостной дисплазии Шимке, которое обусловлено двуаллельной мутацией в гене SMARCAL1. Представлены данные анамнеза, динамика клинических, лабораторных и инструментальных изменений. Только в 11 лет ребенку удалось подтвердить диагноз с использованием полноэкзомного секвенирования нового поколения.

Ключевые слова: *иммунокостная дисплазия Шимке, нефротический синдром; трансплантация, SMARCAL1.*

SCHIMKE IMMUNO-OSSEOUS DYSPLASIA: A CASE REPORT OF A TOO LATE DIAGNOSTICS

*Baiko S.V.¹, Raikovich-Liachovskaya O.V.², Michalenko E.P.³,
Mazur O.C.³*

¹ Belarusian State Medical University,

² 2nd city children's clinical hospital,

³Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus
Minsk, Belarus

The article describes a clinical case of a very rare, autosomal recessive multisystem disease – Schimke immuno-osseous dysplasia caused by a biallelic mutation in the SMARCAL 1 gene. The data of anamnesis, dynamics of clinical, laboratory and instrumental changes are presented. Only at the age of 11 was the child able to confirm the diagnosis using full exomic new generation sequencing.

Key words: *Schimke immuno-osseous dysplasia; nephrotic syndrome; transplantation; SMARCAL1.*

Иммунокостная дисплазия Шимке (ИКДШ) – это аутосомно-рецессивное, мультисистемное заболевание, включающее дефекты клеточного иммунитета, спондилоэпифизарную дисплазию с задержкой роста, фокально-сегментарный гломерулосклероз и др. ИКДШ относится к орфанным заболеваниям, поскольку его распространенность составляет 1 случай на 1-3 000 000 населения [1, 2].

Заболевание вызвано биаллельными мутациями в гене *SMARCAL1*. Этот ген кодирует специфический АТФ-зависимый А-подобный белок ремоделирования хроматина из семейства *SWI2/SNF2* протеинов. Ген расположен на хромосоме 2q34-q36 и состоит из 18 экзонов. Все экзоны гена, кроме 1 и 2, участвуют в кодировании белка. Мутации в гене *SMARCAL1* ассоциированы с нарушением структуры *SNF2*-белка, необходимого для регуляции репликации ДНК, транскрипции РНК [2].

По тяжести состояния пациентов с иммунокостной дисплазией Шимке разделяют на легкие, среднетяжелые и тяжелые формы. Тяжелые формы характеризуются задержкой внутриутробного развития, низкорослостью после рождения, гематологическими и иммунологическими нарушениями, гипотиреозом, цереброваскулярными расстройствами и часто смертью в течение первых 15 лет жизни. Легкая форма обычно проявляется задержкой роста и нарушением функции почек в возрасте от 8 до 12 лет без рецидивирующих инфекций и цереброваскулярных расстройств [3].

Диагностика основывается на характерных клинико-лабораторных и рентгенографических данных, подтверждается молекулярно-генетическими исследованиями одного гена или мультигенной панели [1, 3].

При лечении фокально-сегментарного гломерулосклероза стероидами и ингибиторами кальциневрина может временно замедляться прогрессирование почечной недостаточности, в случае развития терминальной стадии единственным методом лечения является заместительная почечная терапия (диализ и трансплантация почки). Лечение гематологических и иммунных нарушений включает назначение гранулоцит-колониестимулирующего фактора при нейтропении, при его неэффективности требуется трансплантация костного мозга. При рецидивирующих герпетических инфекциях назначается ацикловир. Для лечения преходящих ишемических атак или инсультов рекомендуется прием препаратов улучшающих кровотоки и снижающих свертываемость крови, при судорожном синдроме – противосудорожная терапия. При спондилоэпифизарной дисплазии лечение включает физиотерапию, лечебную физкультуру, а в старшем возрасте может потребоваться протезирование тазобедренных суставов [3].

Материалы и методы. Изучен анамнез жизни и заболевания ребенка, проведено физикальное обследование, лабораторные и инструментальные исследования. Генетический анализ проводился методом высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS) с использованием панели *xGen Exome Research Panel (IDT)* и набора *Nextera* на приборе *Illumina NextSeq 550*.

Результаты. Ребенок Н., родился от 1 беременности 1 родов у здоровых родителей, не состоящих в родстве, в сроке 38–39 недель путем экстренного кесарева сечения с массой 1980 г (менее 3 перцентили), длиной тела 44 см (менее 3 перцентили). Внутриутробно отмечались: гипоксия плода, маловодие, обвитие пуповиной шеи, задержка физического развития 3 степени, гемангиома на правой стороне туловища, укороченная грудная клетка. В возрасте 3-х лет впервые обнаружена изолированная протеинурия 0,89 г/л, при повторных анализах максимальный уровень белка до 1,5 г/л, клинически без периферических отеков и артериальной гипертензии. В общем анализе крови патологических изменений не выявлено, в биохимическом анализе – повышены уровни холестерина, триглицеридов, общий белок и альбумин в пределах нормы. Фильтрационная функция почек была не нарушена. Учитывая выраженную низкорослость, проведены стимуляционные пробы, по результатам которых определен частичный дефицит гормона роста. После получения результатов гормонов щитовидной железы диагностирован

гипотиреоз. Через 10 месяцев, учитывая нарастание протеинурии до 4 г/л, проведена нефробиопсия, по результатам которой выставлен диагноз фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Через 6 месяцев разворачивается клиническая картина нефротического синдрома. К лечению добавлен преднизолон 2 мг/кг/сутки, но, несмотря на это, происходит ухудшение состояния. Пульс-терапия метилпреднизолоном также не дала положительного эффекта. К пероральной терапии стероидами в последующем добавлен циклоспорин А в дозе 3 мг/кг/сутки. На этом фоне отмечался кратковременный (5 месяцев) положительный эффект, однако в последующем вновь начала нарастать протеинурия, отечный синдром, появилась артериальная гипертензия, анемия (80 г/л), азотемия (креатинин 280 мкмоль/л). В 5-летнем возрасте диагностирована терминальная почечная недостаточность и начато лечение методом перитонеального диализа. После подтверждения частичного дефицита гормона роста начата гормональная заместительная терапия, которая в течение 4 месяцев не оказала существенного влияния на длину тела. В возрасте 5,8 лет ребенку проведена трансплантация почки от умершего донора. В течение последующих 6 лет функция трансплантата оставалась удовлетворительной. Периодически отмечались эпизоды лейкопении, которая отсутствовала до трансплантации. Появились частые рецидивы герпетической инфекции (до 6 раз в год), халязионы век. До 2-х раз в год мальчик болел затяжными бронхитами, приведшими к образованию бронхоэктазов. Через 1 год после трансплантации почки, произошел приступ судорог. На МРТ головного мозга патологии не выявлено. После повторного приступа судорог назначен карбамазепин (курс лечения 2 года), однако через 3 года после отмены противосудорожной терапии вновь возникли приступы. У пациента имеются характерные фенотипические проявления: широкая, низкая переносица на треугольном лице и непропорционально низкий рост (короткая шея и туловище) с выступающим животом и длинными руками. С возрастом увеличивается количество пигментных пятен по всей поверхности тела.

В возрасте 11 лет после сопоставления всех клинических, лабораторных и инструментальных данных, у пациента был заподозрен синдром Шимке, который был подтвержден методом NGS. Выявлены гетерозиготные мутации в экзонах 15 и 17 гена *SMARCAL1* (Таблица). Известный патогенный вариант с. G2542T (p.E848X) приводит к возникновению стопкодона и прекращению синтеза белка (мутация зарегистрирована в HGMD, ID CM020320, rs119473033). Мутация с. C2290G (p.R764G) рассчитана как патогенная по программам-предикторам патогенности (Mutation taster, Sift, Polyphen, CADD), в известных базах данных (ClinVar, dbSNP) определяется как VUS (Variant of uncertain significance, rs1480919035) и требует дальнейшего исследования патогенности. Поскольку заболевание ИКДШ – аутосомно-рецессивное, мы предполагаем компаунд-гетерозиготное взаимодействие обнаруженных вариантов в гене *SMARCAL1*.

Заключение. Иммунокостная дисплазия Шимке является крайне редким заболеванием и это первый клинический случай, описанный в Беларуси. При данном заболевании поражаются практически все органы и системы пациента, что требует привлечения мультидисциплинарной команды специалистов для

своевременной диагностики. Наличие нефротического синдрома, особенно морфологически ФСГС, с выраженной задержкой роста у ребенка всегда должны настораживать врача в плане диагноза синдрома Шимке.

Таблица – Гетерозиготные мутации в гене *SMARCAL1*

Ген	Экзон	Генотип	Положение в кДНК	Замена аминокислоты	Глубина прочтения	Частота аллеля
SMARCAL1	15	CG	с.С2290G	р.Р764G	91х	-
SMARCAL1	17	GT	с. G2542T	р.Е848Х (стопкодон)	55х	0,0002

Список литературы

1. Low renal but high extrarenal phenotype variability in Schimke immuno-osseous dysplasia / B. S. Lipska-Ziętkiewicz, J. Gellermann, O. Boyer, O. Gribouval, S. Ziętkiewicz, J. A. Kari, M. A. Shalaby, F. Ozaltin, J. Dusek, A. Melk, A. K. Bayazit, L. Massella, L. Hyla-Klekot, S. Habbig, A. Godron, M. Szczepańska, B. Bieniaś, D. Drożdż, R. Odeh, W. Jarmużek, K. Zachwieja, A. Trautmann, C. Antignac, F. Schaefer // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 8. – P. e0180926.
2. A eukaryotic SWI2/SNF2 domain, an exquisite detector of double-stranded to single-stranded DNA transition elements / R. Muthuswami, P. A. Truman, L. D. Mesner, J. W. Hockensmith // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275, № 11. – P. 7648–7655.
3. Expanding Phenotype of Schimke Immuno-Osseous Dysplasia: Congenital Anomalies of the Kidneys and of the Urinary Tract and Alteration of NK Cells / C. Bertulli, A. Marzollo, M. Doria, S. Di Cesare, C. La Scola, F. Mencarelli, A. Pasini, M. C. Affinita, E. Vidal, P. Magini, P. Dimartino, R. Masetti, L. Greco, P. Palomba, F. Conti, A. Pession // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21, № 22. – P. 8604.