

Иммунокостная дисплазия Шимке: мини-обзор литературы, серия клинических случаев и опыт ведения после трансплантации почки

С.В. Байко¹, О.В. Райкевич-Ляховская², Е.П. Михаленко³, О.Ч. Мазур³, И.В. Шевчук²

¹ 1-я кафедра детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, 220016, Минск, пр. Дзержинского, 83, Беларусь

² 2-я городская детская клиническая больница, 220020, Минск, ул. Нарочанская, 17, Беларусь

³ Институт генетики и цитологии Национальной академии Наук Беларуси, лаборатория экологической генетики и биотехнологии, 220072, Минск, ул. Академическая, 27, Беларусь

Для цитирования: Байко С.В., Райкевич-Ляховская О.В., Михаленко Е.П. и соавт. Иммунокостная дисплазия Шимке: мини-обзор литературы, серия клинических случаев и опыт ведения после трансплантации почки. *Нефрология и диализ.* 2021; 23(4):539-550. doi: 10.28996/2618-9801-2021-4-539-550

Schimke immuno-osseous dysplasia: a mini-review, series of clinical cases and experience of management after kidney transplantation

S.V. Baiko¹, O.V. Raikovich-Liachovskaya², E.P. Michalenko³, O.C. Mazur³, I.V. Schevchuk²

¹ The 1st Department of Pediatrics, State Medical University of Belarus', 83 Dzerzhinskogo Av., Minsk, 220016, Belarus'

² The 2nd city children's clinical hospital of Minsk, 220020, 17 Narochanskaya Str., Minsk, 220020, Belarus'

³ Institute of Genetics and Cytology of The National Academy of Sciences of Belarus', the laboratory of ecological genetics and biotechnology, 27 Akademicheskaya Str., Minsk, 220072, Belarus'

For citation: Baiko S.V., Raikovich-Liachovskaya O.V., Michalenko E.P. et al. Schimke immuno-osseous dysplasia: a mini-review, series of clinical cases and experience of management after kidney transplantation. *Nephrology and Dialysis.* 2021; 23(4):539-550. doi: 10.28996/2618-9801-2021-4-539-550

Ключевые слова: иммунокостная дисплазия Шимке, нефротический синдром, фокально-сегментарный гломерулосклероз, трансплантация почки, SMARCAL1

Резюме

Иммунокостная дисплазия Шимке (ИКДШ) – это редкое, аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся сочетанием спондилоэпифизарной дисплазии с задержкой роста, прогрессирующей протеинурической гломерулопатией, специфическими фенотипическими проявлениями и Т-клеточным иммунодефицитом.

В статье представлены клинические случаи 11-летнего мальчика и 15-летней девочки. Мальчик родился доношенным с задержкой внутриутробного развития у здоровых родителей, не состоящих в родстве. Девочка родилась недоношенной у здоровых родителей с отягощенным семейным анамнезом (младший брат с хронической болезнью почек 5 стадии умер в возрасте 6 лет). У пациентов имеются характерные для ИКДШ внешние черты. В обоих случаях с первого года жизни имело место отставание в росте и скелетные нарушения. В возрасте 4 лет у мальчика и 14 лет у девочки

Адрес для переписки: Сергей Валерьевич Байко
e-mail: baiko@yandex.ru

Corresponding author: Dr. Sergey V Baiko
e-mail: baiko@yandex.ru

дебютировал нефротический синдром, резистентный к патогенетической терапии, с быстрым исходом в ХБП С5. Позже у мальчика после трансплантации почки отмечались рецидивирующие инфекции, судороги, инсульт. Минимизации инфекционных осложнений удалось добиться на 2-х компонентной схеме терапии (метилпреднизолон и такролимус), исключив микофенолата мофетил. У обоих детей выявлен дефицит клеточного звена иммунитета и гипотиреоз. Только после трансплантации почки у мальчика и наступления ХБП С5 у девочки была заподозрена ИКДШ.

Методом полноэкзомного секвенирования выявлена компаунд-гетерозиготная мутация гена *SMARCAL1*: в 17 экзоне в обоих случаях обнаружена идентичная патогенная мутация с.G2542T (р.Е848Х), которая приводит к возникновению стоп-кодона; в 15 экзоне в одном и том же положении нуклеотидной последовательности выявлены разные замены: у мальчика с.С2290Т (р.Р764W), у девочки с.С2290G (р.Р764G).

Наличие нефротического синдрома, особенно морфологически фокально-сегментарного гломерулосклероза, с выраженной задержкой роста у ребенка в дебюте заболевания всегда должны настораживать врачей в плане диагноза синдрома Шимке.

Abstract

Schimke immuno-osseous dysplasia (SIOD) is a rare autosomal recessive disorder characterized by the combination of spondyloepiphyseal dysplasia with growth retardation, progressive proteinuric glomerulopathy, specific phenotype, and T-cell immunodeficiency.

Clinical cases of an 11-year-old boy and a 15-year-old girl are presented. The boy was born full-term with intrauterine growth retardation from healthy unrelated parents. The girl was born prematurely from healthy parents with burdened family history (a younger brother with chronic kidney disease 5 (CKD G5) died at the age of 6). The patients have the phenotypic features of SIOD. In both cases, from the first year of life, there was growth retardation and skeletal disorders. At the age of 4 years in the boy and 14 years in the girl nephrotic syndrome refractory to pathogenic treatment occurred, which led to the CKD G5. Later after kidney transplantation, the boy had recurrent infections, seizures, stroke. The minimization of infectious complications was achieved with a 2-component therapy regimen (methylprednisolone and tacrolimus), excluding mycophenolate mofetil. Both children have T-cell deficiency and hypothyroidism. Only after kidney transplantation in the boy and the onset of CKD G5 in the girl was SIOD suspected.

A compound heterozygous mutation in the *SMARCAL1* gene was revealed by NGS: an identical pathogenic mutation с.G2542T (р.Е848Х) was found in exon 17 in both cases; in the boy с.С2290Т (р.Р764W), in the girl с.С2290G (р.Р764G) were revealed in exon 15.

The presence of nephrotic syndrome, especially morphologically focal segmental glomerulosclerosis, with pronounced growth retardation in a child at the onset of the disease should always alert doctors in terms of the diagnosis of Schimke syndrome.

Key words: *Schimke immuno-osseous dysplasia, nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis, kidney transplantation, SMARCAL1*

Введение

Иммунокостная дисплазия Шимке (ИКДШ) – это мультисистемное заболевание, включающее дефекты клеточного иммунитета, спондилоэпифизарную дисплазию с задержкой роста, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и др. ИКДШ относится к орфанным заболеваниям, поскольку его распространенность составляет 1 случай на 1-3 000 000 населения [1-4].

Заболевание является аутосомно-рецессивным и вызвано мутациями в гене *SMARCAL1*. Этот ген кодирует специфический АТФ-зависимый А-подобный белок ремоделирования хроматина из семейства *SWI2/SNF2* протеинов [5-8]. Ген расположен на хромосоме 2q34–q36 и состоит из 18 экзонов. Все экзоны, кроме 1 и 2, участвуют в кодировании белка. Мутации в гене *SMARCAL1* приводят к нарушению нормальной структуры *SNF2*-белка,

необходимого для регуляции репликации ДНК, транскрипции РНК [9-11]. Накопление поврежденной ДНК в клетке приводит к развитию прогрессирующего системного заболевания. Точные клеточные механизмы формирования специфического фенотипа ИКДШ, представленного изменениями в костях, почках и иммунной системе, до конца не изучены [3].

ИКДШ одинаково часто встречается как у лиц женского, так и мужского пола [1, 12]. Из 6 семей (кровно-родственные браки), в 5 из них данное заболевание диагностировано у нескольких детей [13]. В семьях, где болели братья и сестры, у мальчиков отмечалось быстрое прогрессирование почечной недостаточности и они чаще умирали от инсультов, тогда как девочки умирали от поражений костного мозга и хронической болезни почек 5 стадии (ХБП С5).

По тяжести состояния пациентов с иммунокостной дисплазией Шимке разделяют на младенческую



Рис. 1. Специфические фенотипические проявления ИКДШ у мальчика Н. (а, б, в) и девочки С. (г, д, е).

Fig. 1. Specific phenotypic features of SIODS in boy N. (а, б, в) and girl S. (г, д, е).

или тяжелую форму с ранним дебютом и ювенильную или легкую форму с более поздним началом [14]. 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 или цереброваскулярных расстройств [4, 12, 14, 15].

Диагностика основывается на характерных клинических и рентгенографических данных, подтверждается молекулярно-генетическим анализом одного гена или мультигенной панели, когда клинических данных недостаточно, и редко полным секвенированием экзона [1, 4, 16].

Характерными внешними чертами пациентов с иммунокостной дисплазией Шимке являются низкий рост (высота юношей, достигших совершеннолетия 136-157 см, девушек 98,5-143 см), короткая шея, диспропорциональное короткое туловище, поясничный лордоз, длинные верхние конечности, выступающий живот, широкая переносица на треугольном

лице [1, 4, 12, 17, 18]. Многие имеют микродентию, гиподентию, неправильной формы постоянные моляры, иногда – пигментные пятна, преимущественно на туловище. Диспропорциональная короткая фигура – отличительный признак иммунокостной дисплазии Шимке. На рисунке 1 представлены характерные фенотипические проявления ИКДШ у 11-летнего мальчика (1а, 1б, 1в) и 15-летней девочки (1г, 1д, 1е) (имеется письменное разрешение родителей на демонстрацию фото их детей, включая лицо).

Спондилоэпифизарная дисплазия проявляется нарушением костной структуры позвоночника, таза, головок бедренных костей, турецкого седла, при этом кости рук и другие длинные трубчатые кости остаются неизменными. У подростков и молодых взрослых наблюдаются остеопороз и коксартроз [12, 19].

Типичные находки на рентгенограммах [12, 19]:

- приплюснутые, грушевидной формы тела позвонков (рис. 2);
- диспластичные тазобедренные суставы (рис. 3): маленькие, латерально расположенные головки бедренных костей, гипопластичные подвздошные кости, плохо сформированная вертлужная

впадина. Бедренная дисплазия прогрессирует до коксартроза, и в последующем требуется протезирование;

- расширение турецкого седла (не всегда) без гипофизарной недостаточности.

Нефрологические нарушения отмечаются у всех пациентов. Время от диагностики протеинурии до диализа или трансплантации почки занимает от 9 месяцев до 11 лет [1, 4, 12]. Клинически – это нефротический синдром, морфологически – в большинстве случаев ФСГС, реже болезнь минимальных изменений [1, 12, 20-21]. У всех пациентов с ИКДШ стероид-резистентный нефротический синдром, а у 31% пациентов может отмечаться частичный кратковременный ответ на терапию ингибиторами кальцинейрина, что не предотвращает прогрессирование до ХБП С5 [1]. После трансплантации ФСГС не возвращается в трансплантат [12].

У большинства пациентов с ИКДШ выявляется лимфопения (эпизодическая или постоянная) в сочетании с нейтропенией, анемией или тромбоцитопенией [4, 12]. Анемия часто рефрактерна к лечению эритропоэтинами и не разрешается после трансплантации почки, что требует регулярных гемотрансфузий. Описано также развитие тромбоцитопении после трансплантации почки [12]. Дефицит Т-клеточного звена иммунитета проявляется в уменьшении числа CD4+ и CD3+/CD4+ лимфоцитов, количество CD8+ и CD3+/CD8+ лимфоцитов снижено или нормальное. Определяется также низкий уровень В-клеточной пролиферации и иммуноглобулинов.

Рецидивирующие вирусные инфекции (вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр, ВЭБ), грибковые (кандидоз), бактериальные (гингивит, синусит, пневмония) проявляются как следствие недостаточности Т- и В-клеточного звена иммунной системы. Появление рецидивирующих инфекций обычно следует за отставанием роста и предшествует транзиторным ишемическим атакам. Описаны случаи смерти пациентов от fulminантных форм цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) и ВЭБ на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии по поводу фокально-сегментарного гломерулосклероза, а также после трансплантации почки [4, 12].

Практически все пациенты имеют нормальное умственное развитие, в редких случаях – легкую задержку [12]. Среди неврологических расстройств встречаются судорожный синдром, мигреноподобные боли, транзиторные ишемические атаки, инсульты, которые не прекращаются после трансплантации почки или на фоне лечения антикоагулянтами [1, 4, 12, 22].

Среди эндокринных нарушений у пациентов с синдромом Шимке часто диагностируется гипотиреоз, который хорошо корректируется приемом L-тироксина. У большинства пациентов имеется нормальный уровень гормона роста и назначение его извне не способствует увеличению роста [12].

Лечение иммунокостной дисплазии Шимке зависит от степени тяжести заболевания и выраженности синдромальных проявлений [4]. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек, опорно-двигательного аппарата, иммунной, гематологической и эндокринной систем организма [4]. При

лечении ФСГС стероидами и ингибиторами кальциневрина может временно замедляться прогрессирование почечной недостаточности, в случае развития ХБП С5 единственным методом лечения является заместительная почечная терапия (диализ и трансплантация почки) [1, 4]. Лечение гематологических и иммунных нарушений включает назначение гранулоцит-колониестимулирующего фактора при нейтропении, при его неэффективности требуется трансплантация костного мозга [4]. При рецидивирующих герпетических инфекциях назначается ацикловир. Для лечения проходящих ишемических атак или инсультов рекомен-

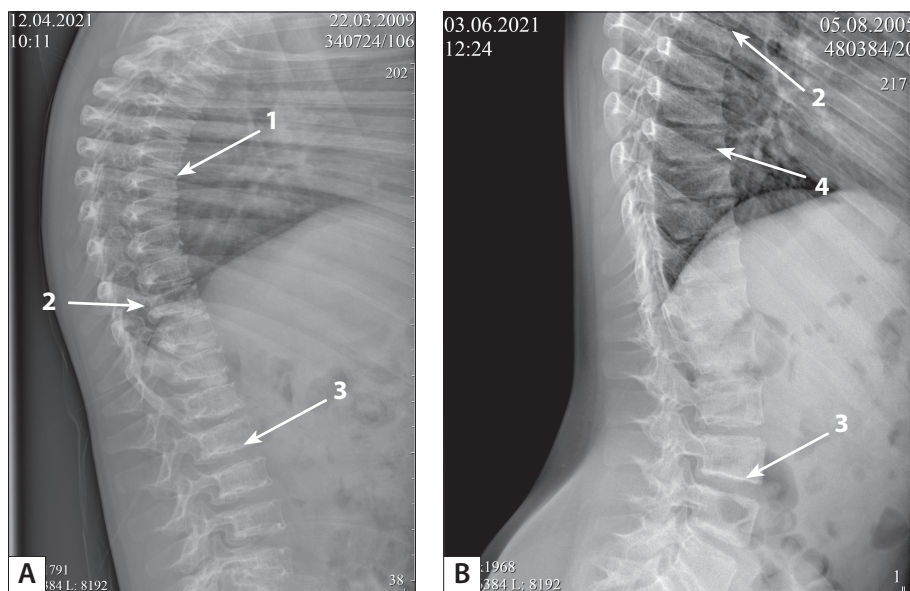


Рис. 2. Рентгенограммы позвоночника в боковой проекции мальчика Н. (А) и девочки С. (В) (1 – кифоз грудного отдела позвоночника, 2 – снижение высоты тел позвонков, 3 – склероз замыкательных пластинок тел позвонков, 4 – остеопороз).

Fig. 2. Lateral spine radiographs of boy N. (A) and girl S. (B) (1 – kyphosis of the thoracic spine, 2 – decrease in the height of the vertebral bodies, 3 – sclerosis of the endplates of the vertebral bodies, 4 – osteoporosis).

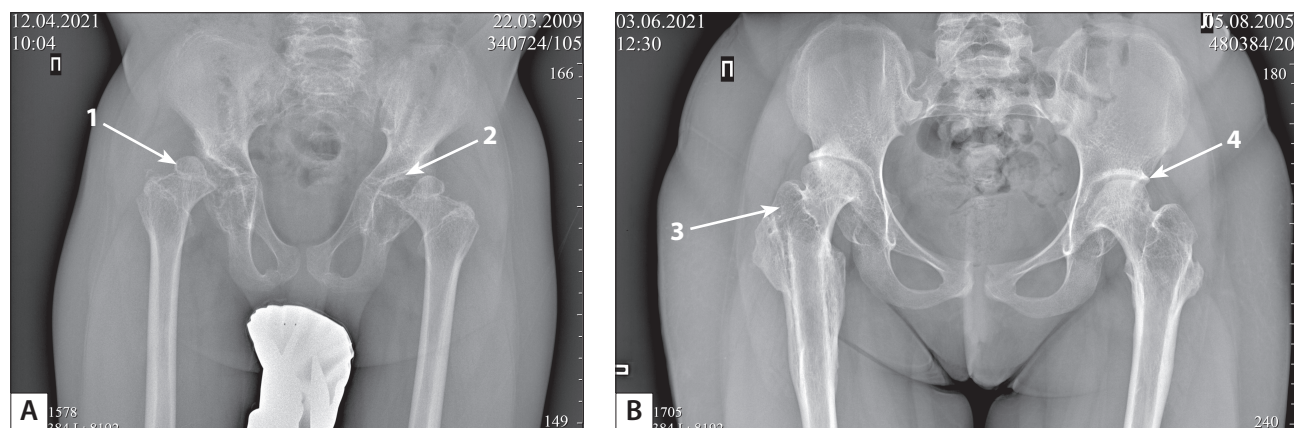


Рис. 3. Рентгенограммы тазобедренных суставов мальчика Н. (А) и девочки С. (В)

(1 – маленькая головка бедренной кости, 2 – несформированная вертлужная впадина, 3 – остеопороз, 4 – артроз тазобедренного сустава).

Fig. 3. Hip radiography of boy N. (A) and girl S. (B)

(1 – small head of the femur, 2 – unformed acetabulum, 3 – osteoporosis, 4 – arthrosis of the hip joint).

дается прием препаратов улучшающих кровоток 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 [4].

Клинический случай 1

Мальчик Н. родился от 1 беременности 1 родов у здоровых родителей, не состоящих в родстве, в сроке 38-39 недель гестации 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, укорочение грудной клетки. Задержка физического развития с увеличением возраста прогрессировала и коэффициент стандартного отклонения длины тела (SDS – рассчитывался как отношение разности средней длины для данного возраста и пола и длины тела ребенка к стандартному отклонению для данного возраста и пола) к 1 году жизни составил: -3,5, к 11 годам: -6,8 (рис. 4).

В возрасте 3-х лет у мальчика впервые обнаружили изолированную протеинурию – 0,89 г/л (при повторных анализах максимально до 1,5 г/л), клинически – без периферических отеков и артериальной гипертензии. В общем анализе крови патологических изменений не выявлено, в биохимическом анализе крови определялись нормальные уровни общего белка и альбумина, повышенные концентрации холестерина 5,96 ммоль/л и триглицеридов 1,2 ммоль/л. Фильтрационная функция почек была

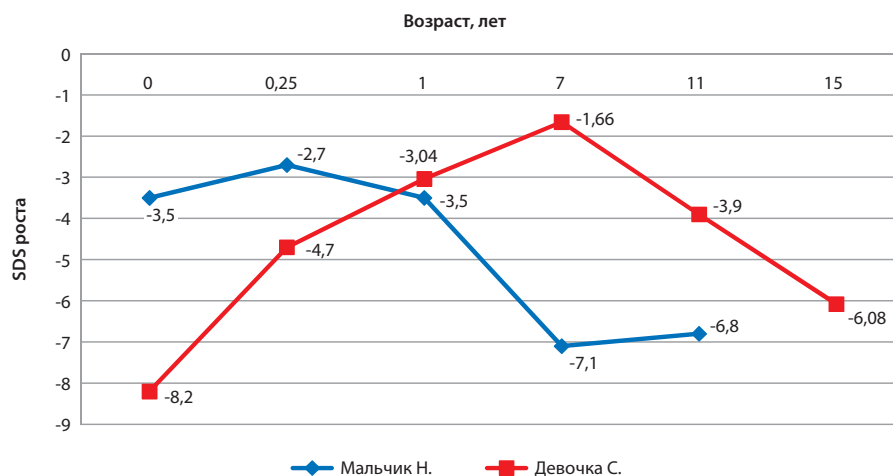


Рис. 4. Динамика SDS длины тела пациентов Н. и С.

Fig. 4. Dynamics of SDS length in patients N. and S.

несколько снижена (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по «прикроватной» формуле Шварца 82 мл/мин/1,73 м²). Учитывая выраженную низкорослость, ребенку были проведены стимуляционные пробы и выявлен частичный дефицит гормона роста. По результатам исследования концентрации гормонов щитовидной железы диагностирован гипотиреоз. На МРТ головного мозга выявлена супраселлярная арахноидальная киста 10 мм, патологических изменений со стороны гипофиза не обнаружено. Ребенок консультирован генетиком и по результатам генетических исследований были исключены лизосомальные болезни (мукополисахаридозы, муколипидоз, маннозидоз и др.). Протеинурия постепенно нарастала и через 10 месяцев от ее дебюта потери белка в разовой порции мочи увеличились до 4 г/л, при этом в биохимическом анализе крови сохранялись небольшая гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, нормальные уровни общего белка и альбумина. Определялось также снижение уровней иммуноглобулинов G – 5,5 г/л (норма: 8-17) и A – 0,64 г/л (норма: 0,8-4,5), а значения C3 и C4 фракций комплемента не выходили за пределы референсного интервала. С целью уточнения морфологического диагноза ребенку проведена пункционная нефробиопсия, по результатам которой выставлен диагноз ФСГС: большинство клубочков нормального строения или с незначительной сегментарной мезангиальной гиперклеточностью, 7 клубочков из 37 тотально склерозированы, 1 – с сегментарным гломерулосклерозом, в 3-х клубочках определяются спайки между отдельными капиллярными петлями и наружным листком капсулы Шумлянского-Боумана, имеет место сегментарная экспрессия IgM и C1q в виде мезангиальных и субэндотелиальных депозитов, очаговые интерстициальные изменения (склероз и полиморфно-клеточная инфильтрация) и гиалиноз мелких сосудов почки. С учетом клинико-лабораторных изменений и морфологического диагноза был назначен эналаприл. Через 6 месяцев приема эналаприла у мальчика развился полный симптомокомплекс нефротического синдрома (разовая протеинурия от 3 до 18 г/л, снижение общего белка в крови до 47 г/л, альбумина до 23 г/л, повышение холестерина до 12,7 ммоль/л, появление периферических отеков). Учитывая клинический и морфологический диагноз, к лечению добавлен преднизолон 2 мг/кг/сутки, но, несмотря на это, отмечалось ухудшение состояния ребенка (появился гидроторакс, асцит, протеинурия увеличилась до 38 г/л, сохранялась гипопроteinемия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия). Пульстерапия метилпреднизолоном также не дала положительного эффекта. К пероральной терапии стероидами был добавлен циклоспорин А в дозе 3 мг/кг/сутки. На этом фоне в течение 5 месяцев удалось достигнуть кратковременной клинико-лабораторной стабилизации, однако в последующем

вновь начала нарастать протеинурия, отечный синдром, появилась артериальная гипертензия и анемия (80 г/л), прогрессивно увеличивалась азотемия (креатинин 280 мкмоль/л). В 5-летнем возрасте у ребенка диагностирована ХБП С5 и начато лечение методом перитонеального диализа. Мальчику также была назначена гормональная заместительная терапия частичного дефицита гормона роста, которая на протяжении 4 месяцев не привела к улучшению роста пациента.

В возрасте 5,8 лет ребенку проведена трансплантация почки (Tx) от умершего донора. Уровень преобладающих антител реципиента на момент операции – 0% (в анамнезе до 50%). Возраст донора – 38 лет, пол – женщина, причина смерти – острое нарушение мозгового кровообращения. Количество несовпадений по HLA A, B, Dr B1 донора и реципиента – 0–1– неизв. Длительность операции составила 2,5 часа, холодовой ишемии трансплантата 5,5 часов. Пересаживаемая почка была имплантирована интраперитонеально. Отмечалась немедленная функция трансплантата. До операции ребенок был серопозитивным (IgG положительный) по ЦМВ инфекции, вирусу простого герпеса 1 и 2 типа и серонегативным по ВЭБ. Трансплантат получен от серопозитивного по ЦМВ донора. Ребенку проводилась профилактика ЦМВ-инфекции – валганцикловиrom 100 дней, грибковых осложнений – нистатином 1 месяц, пневмоцистной пневмонии – ко-тримоксазолом 3 месяца после Tx.

Пациент Н. накануне Tx получил внутривенную индукционную терапию: метилпреднизолон (МП) 600 мг/м² и базиликсимаб 10 мг. Масса тела на момент Tx – 10,5 кг, рост – 84,5 см, площадь поверхности тела – 0,5 м². Поддерживающая терапия включала пероральный прием МП по схеме со снижением дозы до 4 мг в день к 3-му месяцу после Tx, азатиоприн (рис. 5, 6) и програф (целевые уровни такролимуса в крови 1-й мес. 8-15 нг/мл, 2-3-й 5-8 нг/мл, >3 мес. – 4-6 нг/мл). Ко второму месяцу после Tx отмечалась лейкопения и лимфопения, которые потребовали снижения дозы азатиоприна (рис. 5). До Tx эпизоды лейкопении не встречались. После нормализации уровня лейкоцитов решено было перевести ребенка на кишечнорастворимую форму микофеноловой кислоты (майфортик) однако это также сопровождалось снижением уровня лейкоцитов на фоне уже имеющейся лимфопении, кроме того, появились рецидивирующие герпетические высыпания (рис. 5). С 1 года после Tx ребенок переведен на прием МП 4 мг через день, а через 5,17 лет после операции вновь переведен на ежедневный прием 4 мг. В последующем на фоне приема азатиоприна или майфортика со снижением дозы все равно сохранялась или усиливалась лейко- и лимфопения, рецидивировали инфекционные осложнения, и только полная отмена антиметаболитов через 1,75 г после Tx

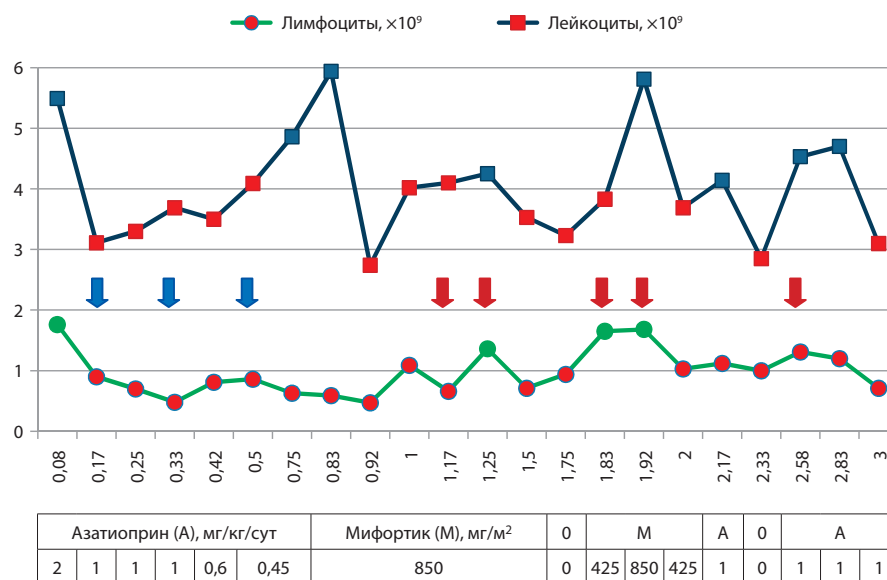


Рис. 5. Динамика лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови у пациента Н. в первые 3 года после трансплантации почки (■ и ● – уровень лейкоцитов и лимфоцитов ниже возрастной нормы, ↓ – эпизоды ОРИ, ▾ – эпизоды герпетической инфекции).

Fig. 5. Dynamics of leukocytes and lymphocytes of peripheral blood in patient N. in the first 3 years after kidney transplantation (■ and ● – the level of leukocytes and lymphocytes is below the age norm, ↓ – episodes of respiratory infection, ▾ – episodes of herpes infection).

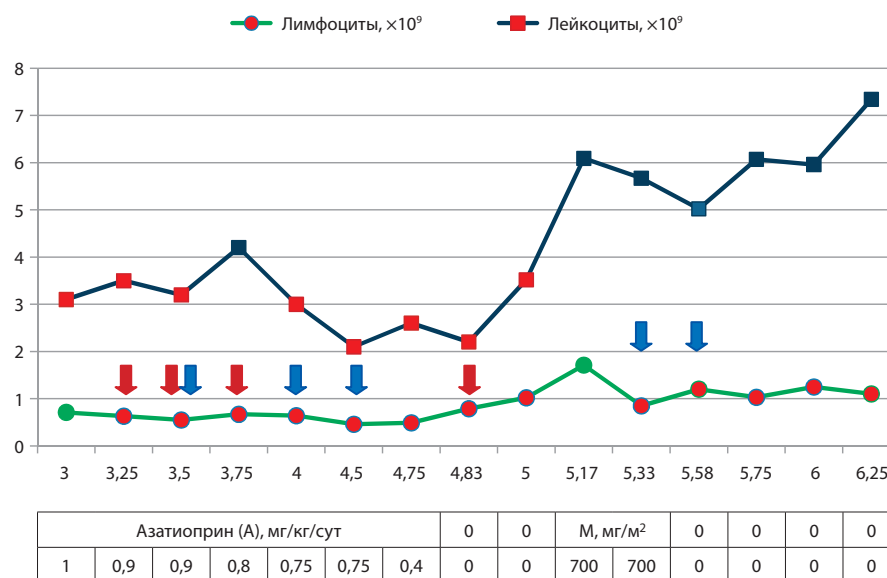


Рис. 6. Динамика лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови у пациента Н. через 3-6 лет после трансплантации почки (■ и ● – уровень лейкоцитов и лимфоцитов ниже возрастной нормы, ↓ – эпизоды ОРИ, ▾ – эпизоды герпетической инфекции, М – мифортик).

Fig. 6. Dynamics of leukocytes and lymphocytes of peripheral blood in patient N. in 3-6 years after kidney transplantation (■ and ● – the level of leukocytes and lymphocytes is below the age norm, ↓ – episodes of respiratory infection, ▾ – episodes of herpes infection, М – myfortic).

и окончательно через 5,58 лет привела к нормализации количества лейкоцитов, но не лимфоцитов (рис. 5, 6). В течение последнего года наблюдения ребенок не болел инфекционными заболеваниями (рис. 6).

Таким образом, у пациента Н. оптимальным представляется 2-х компонентная иммуносупрес-

сивная терапия: МП + програф, позволяющая добиться нормализации количества лейкоцитов периферической крови и минимизации инфекционных осложнений при сохранении стабильной функции пересаженной почки.

Последние 3 года наблюдения функция трансплантата остается стабильной (рис. 7).

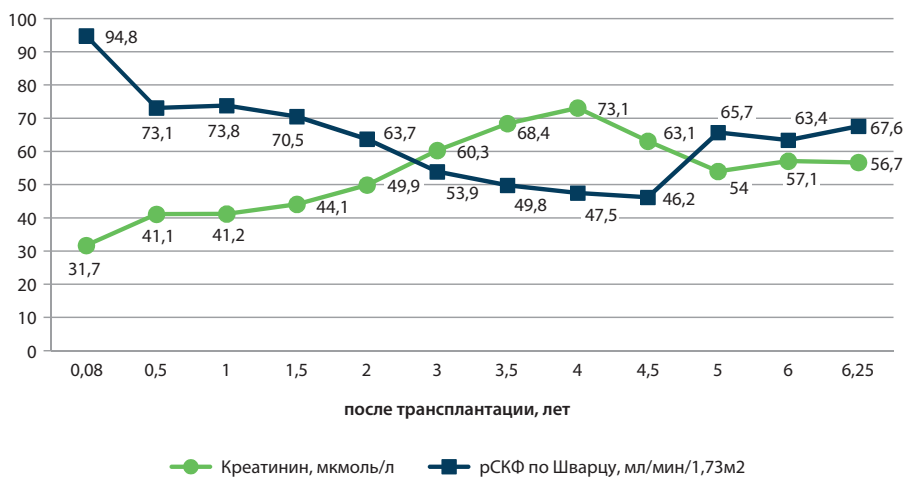


Рис. 7. Динамика концентрации креатинина крови и рСКФ по Шварцу у пациента Н. после трансплантации почки.
 Fig. 7. Dynamics of blood creatinine concentration and eGFR according to Schwartz in patient N. after kidney transplantation.

Через 1 год после трансплантации почки у ребенка Н. произошел приступ судорог. На МРТ головного мозга патологии не было выявлено. После повторного приступа судорог мальчику назначен карбамазепин (курс лечения 2 года), однако через 3 года (в возрасте 10 лет) после отмены противосудорожной терапии у него вновь возникли приступы. В возрасте 11 лет появились транзиторные ишемические атаки, в 12 лет – инсульт с обнаружением на МРТ множественных инфарктов в обоих полушариях головного мозга (различные по времени возникновения). Отмечалась быстрая регрессия неврологической симптоматики.

У пациента имеются характерные фенотипические проявления ИКДШ: широкая, низкая переносица на треугольном лице и непропорционально низкий рост (короткая шея и туловище) с выступающим животом и длинными руками (рис. 1а, 1б, 1в). С возрастом увеличивается количество пигментных пятен по всей поверхности тела (рис. 1б, 1в). Рентгенологические находки: снижение высоты тел позвонков, склероз их замыкательных пластинок, усиленный кифоз грудного отдела позвоночника (рис. 2А), маленькие, латерально расположенные головки бедренных костей, несформированная вертлужная впадина, признаки системного остеопороза (рис. 3А).

В возрасте 11 лет после сопоставления всех клинических, лабораторных и инструментальных дан-

ных, у пациента был заподозрен синдром Шимке, который был подтвержден методом высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS) с использованием панели *xGen Exome Research Panel (IDT)* и набора *Nextera* на приборе *NextSeq 550 (Illumina)*. Оценку патогенности выявленных мутаций проводили согласно критериям, описанным в рекомендациях Руководства по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) [23]. Выявлены гетерозиготные мутации в 15 и 17 экзонах гена *SMARCAL1* (табл. 1). Поскольку заболевание ИКДШ – аутосомно-рецессивное, предполагается компаунд-гетерозиготное взаимодействие обнаруженных вариантов в гене *SMARCAL1*. Известный патогенный вариант с. G2542T (p.E848X) приводит к возникновению стопкодона и прекращению синтеза белка (мутация зарегистрирована в HGMD, ID CM020320, rs119473033), участвующего в репликации ДНК, этапах клеточного цикла и в устранении повреждений ДНК. Вторая мутация с.C2290G (p.R764G) не описана в доступных базах данных, по программам-предикторам патогенности (*Mutation taster, Sift, Polyp hen, CADD*) рассчитана как патогенная, однако требуются дальнейшие исследования патогенности этого варианта. Дополнительно была проведена валидация выявленных точковых мутаций и поиск этих мутаций у родителей методом прямого

Таблица 1 | Table 1

Гетерозиготные мутации в гене *SMARCAL1*, выявленные у пациентов Н. и С.
 Heterozygous mutations of the *SMARCAL1* gene identified in patient N. and C.

Пациент	Экзон	Генотип	Положение в кДНК	Замена аминокислоты	Глубина прочтения	Частота аллеля
Н.	15	CG	с.C2290G	р.R764G	91x	-
	17	GT	с.G2542T	р.E848X (стопкодон)	55x	0,0002
С.	15	CT	с.C2290T	р.R764W	59x	0,00003
	17	GT	с.G2542T	р.E848X (стопкодон)	54x	0,0002

секвенирования по Сэнгеру, которое подтвердило найденные варианты у пробанда, также подтверждено носительство у обоих родителей по одной из исследуемых мутаций.

Клинический случай 2

Девочка С. родилась от 1 беременности 1 родов у здоровых родителей, не состоящих в родстве в сроке 33 недели гестации путём экстренного кесарева сечения в связи с угнетением сердечной деятельности, с массой 1100 г (3 перцентиль), длиной тела 37 см (менее 3 перцентили). Беременность матери протекала на фоне выраженного маловодия, острой респираторной вирусной инфекции на 7 месяце, после которой снизилась двигательная активность плода. Семейный анамнез отягощён. Младший брат пациентки родился от 2 беременности 2 срочных родов с массой 2550 г, длиной тела 48 см. В возрасте 4-х лет у мальчика появилась протеинурия и в последующем диагностирован гормонорезистентный нефротический синдром, морфологически – ФСГС. Несмотря на проводимую терапию преднизолоном и микофенолатом мофетилом, заболевание прогрессировало до ХБП С5. Ребенок получал перитонеальный диализ, а затем был переведен на гемодиализ. В дальнейшем у ребенка на фоне хронического гепатита С развился сепсис, отек головного мозга, судорожный синдром, что привело к смерти в возрасте 6 лет 2 месяца.

У девочки после рождения отмечалась задержка физического и психомоторного развития. SDS длины тела ребенка, в отличие от пациента Н., после рождения улучшался достигнув –1,66 к возрасту 7 лет, а затем вновь прогрессивно начал ухудшаться достигнув SDS –6,08 к 15 годам (рис. 4). В возрасте 7 лет у ребенка впервые обнаружена изолированная протеинурия 0,33 г/л (при повторных анализах максимален до 7 г/л), клинически без периферических отеков и артериальной гипертензии. В общем и биохимическом анализах крови патологических изменений не выявлено. В это же время появились первые пигментные пятна на животе, которые в дальнейшем распространились на все туловище и верхние конечности (рис. 1д, 1е). В возрасте 11 лет появилась деформация тазобедренных суставов, которая потребовала в 12-летнем возрасте проведения оперативного вмешательства по имплантации пластин в суставы. Через полгода эти пластины были удалены. В настоящее время девочка передвигается самостоятельно. На рентгенограмме костей таза отмечается артроз обоих тазобедренных суставов, системный остеопороз (рис. 3В), позвоночника – снижение высоты тел позвонков, склероз их замыкательных пластинок, краевые остеофиты в позвонках грудного и поясничного отделов (рис. 2В). В возрасте 14 лет у пациентки диагностирован нефротический синдром (протеинурия нефротического уровня, гипопроteinемия,

гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, периферические отёки). Учитывая прогрессирующее ухудшение функции почек, ребенку был назначен преднизолон, который она принимала только 1 неделю. В течение последующих 3-х месяцев развилась ХБП С5, что потребовало начала заместительной почечной терапии (в возрасте 14,3 г). В настоящее время пациентка находится в листе ожидания почечного трансплантата и продолжает лечение гемодиализом. У девочки диагностирован гипотиреоз, скорректированный приемом L-тироксина. По результатам стимуляционных проб выявлен частичный дефицит гормона роста и назначена гормональная заместительная терапия, которая не оказала существенного влияния на ростовые показатели (увеличение длины тела всего на 2 см за 18 месяцев). Среди неврологических нарушений отмечался однократный судорожный эпизод в возрасте 14 лет. По результатам МРТ головного мозга патологических изменений не выявлено. Постоянную противосудорожную терапию девочка не получает. Отмечается рецидивирующая герпетическая инфекция (6-7 эпизодов в год).

В возрасте 15 лет у пациентки был заподозрен синдром Шимке, который был подтвержден методом NGS. Выявлены гетерозиготные мутации в 15 и 17 экзонах гена *SMARCA1* (табл. 1). В 17 экзоне выявлена точно такая же патогенная мутация с.G2542T (p.E848X), как и у пациента Н. Вторая обнаруженная мутация с.C2290T (p.R764W, rs 1480919035). Этот вариант ранее наблюдался у лиц с клиническими признаками иммунокостной дисплазии Шимке или стероидно-резистентного нефротического синдрома [23, 24] и может быть классифицирован как «вероятно патогенный». Компаунд-гетерозиготное взаимодействие выявленных мутаций гена *SMARCA1*, вероятно, является причиной ИКДШ у пациентки С. Найденные варианты у пробанда, а также носительство у обоих родителей по одной из исследуемых мутаций подтверждено методом прямого секвенирования по Сэнгеру.

Иммунологическое исследование мононуклеарных клеток периферической крови показало, что у обоих пациентов имеется T-клеточная лимфопения, что свидетельствует о недостаточности клеточного звена иммунитета (табл. 2). У пациента Н., получающего иммуносупрессивную терапию после трансплантации почки (МП 4 мг/сут + програф 4 мг/сут), она выражена в большей степени за счет снижения T-хелперов (CD3+CD4+), что свидетельствует о дефектах антителопродукции в реакциях клеточно-опосредованного иммунитета и подтверждается снижением иммунорегуляторного индекса. У пациентки С., находящейся на гемодиализе, T-клеточная лимфопения выражена за счёт снижения цитотоксических T-лимфоцитов (CD3+CD8+). Абсолютное количество B-лимфоцитов (CD19+) у обоих пациентов также снижено. Количество естественных киллеров (NK), а также их T-клеточной

Таблица 2 | Table 2

Показатели иммунограммы пациентов Н. и С. с иммунокостной дисплазией Шимке
Immunological features of patients N. and S. with Schimke immuno-osseous dysplasia

Показатели клеточного и гуморального иммунитета	Маркеры дифференцировки	Пациент Н. (после Тх), %	Пациент С. (до Тх), %	Референтные значения, %
Т-лимфоциты	CD3+	69,2	50,5	66–76
Активированные Т-лимфоциты	CD3+HLA-DR+	54,4	13,5	1–8
Т-хелперы/индукторы	CD3+CD4+	11,4	28,5	33–41
Цитотоксические Т-лимфоциты	CD3+CD8+	36	17	27–36
Иммунорегуляторный индекс	CD4+/CD8+	0,3	1,67	1,1–2,1
В-лимфоциты	CD19+	16,8	37	12–22
Естественные киллеры (NK)	CD3-CD16+CD56+	8,3	12,5	6–25
Естественные Т-киллеры	CD3+CD16+CD56+	3,3	1,2	0,5–5,5
Абсолютное содержание, $\times 10^9/\text{л}$				
Т-лимфоциты	CD3+	0,77	0,3	1,4–2,0
В-лимфоциты	CD19+	0,18	0,22	0,3–1,3
Абсолютное содержание, г/л				
Иммуноглобулин А		1,9	1,28	0,5–2,9
Иммуноглобулин М		1,1	1,0	0,31–2,9
Иммуноглобулин G		11,8	7,06	5,5–16,3
С3 компонент комплемента		-	1,02	0,83–1,93
С4 компонент комплемента		-	0,32	0,15–0,57

субпопуляции, концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови находятся в пределах референсных значений. Таким образом, у обоих пациентов с ИКДШ имеется иммунодефицит со стороны клеточного звена и отсутствует со стороны гуморального звена иммунитета.

Суммируя все полученные данные (табл. 3) анамнеза, физикального и инструментального обследования, результаты генетического исследования не остаются сомнений, что у представленных пациентов имеет место иммунокостная дисплазия Шимке. У мальчика тяжелая, а у девочки легкая форма ИКДШ.

Заключение

Имунокостная дисплазия Шимке является очень редким заболеванием, при котором поражаются практически все органы и системы организма. У пациентов, клинические случаи которых представлены в статье, имеются характерные фенотипические проявления данного заболевания (низкий рост, короткая шея, диспропорциональное короткое туловище, длинные руки, выступающий живот, широкая переносица), нефрологические (нефротический синдром, приведший к ХБП С5), эндокринные (низкорослость и гипотиреоз), гематологические и иммунологические (частичный дефицит Т- и В-клеточных звеньев иммунитета, проявляющийся рецидивирующими инфекциями), неврологические нарушения, а также характерные для данного синдрома рентгенологические находки. Результаты молекулярно-генетического исследования подтвердили

предполагаемый диагноз на основании наличия компаунд-гетерозиготного взаимодействия выявленных мутаций гена *SMARCA1*: в 17 экзоне в обоих случаях выявлена идентичная патогенная мутация с.G2542T (p.E848X), которая приводит к возникновению стоп-кодона, а в 15 экзоне в одном и том же положении нуклеотидной последовательности выявлены разные замены: у пациентки С. с.C2290T (p.R764W), у пациента Н. с.C2290G (p.R764G), приводящие в результате к замене аминокислоты аргинин в 764 позиции белка на разные аминокислоты. Описаны случаи выявления у пациентов с иммунокостной дисплазией Шимке патогенной мутации rs267607071, которая приводит к замене Arg764Gln. Это возможно свидетельствует о том, что наличие аргинина в 764 позиции аминокислотной последовательности является клинически значимым и что варианты, приводящие к замене аминокислоты в этой позиции, связаны с развитием заболевания.

Назначение иммуносупрессивных препаратов у пациентов с синдромом Шимке после трансплантации почки требует индивидуального подхода с учетом частоты инфекционных осложнений, результатов общеклинического и иммунологического исследований. Стандартная 3-х компонентная поддерживающая терапия, назначаемая после пересадки почки, может потребовать коррекции при данном заболевании.

Таким образом, несмотря на то, что иммунокостная дисплазия Шимке встречается крайне редко, но с учетом вовлечения различных органов и систем в патологический процесс, требуется привлечение

Таблица 3 | Table 3

Клинические признаки пациентов Н. и С. с иммуноостной дисплазией Шимке
Clinical signs of Schimke immuno-osseous dysplasia in patients N. and S.

	Клинический признак	Пациент Н.	Пациент С.
Физикальное обследование	короткая шея	+	+
	короткое туловище	+	+
	длинные руки	+	+
	выступающий живот	+	+
	широкая переносица	+	+
	пигментные пятна	+	+
	микродензия	-	-
Физическое развитие	задержка внутриутробного развития	+	+
	низкорослость	+	+
Рентгенологические находки	приплюснутые позвонки	+	+
	гипоплазия подвздошных костей	+	-
	маленькие головки бедренных костей	+	-
	дефект вертлужной впадины	+	+
	расширение турецкого седла	-	-
Почечные нарушения	протеинурия	+	+
	ФСГС	+	?
	диализ/трансплантация	+	+
Гематологические и иммунологические нарушения	нейтропения	+	+
	лимфопения	+	+
	анемия	-	+
	тромбоцитопения	-	-
	Т-клеточный дефицит	+	+
	В-клеточный дефицит	+	+
	рецидивирующие инфекции	+	+
	лимфопролиферативные заболевания	-	-
Неврологические нарушения	мигреноподобные боли	-	-
	судорожный синдром	+	+
	транзиторные ишемические атаки	+	-
	инсульты	+	-
Эндокринные нарушения	дефицит гормона роста	+	+
	гипотиреоз	+	+

мультидисциплинарной команды специалистов для своевременной диагностики. Наличие нефротического синдрома, особенно морфологически ФСГС, с выраженной задержкой роста у ребенка в дебюте заболевания всегда должныстораживать врачей в плане диагноза синдрома Шимке.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interest

Получено информированное согласие родителей пациентов на публикацию клинической информации и изображений.

Informed consent for publication of patient's information and images was obtained from parents.

Список литературы

1. Lipska-Zietkiewicz B.S., Gellermann J., Boyer O. et al. Low renal but high extrarenal phenotype variability in Schimke immuno-osseous dysplasia. PLoS One. 2017. 12(8): e0180926. DOI: 10.1371/journal.pone.0180926.
2. Spranger J., Hinkel G.K., Stoss H. et al. Schimke immuno-osseous dysplasia: A newly recognized multisystem disease. J. Pediatr. 1991, 119(1 Pt. 1), 64-72. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)81040-6.
3. Bertulli C., Marzollo A., Doria M. et al. Expanding Phenotype of Schimke Immuno-Osseous Dysplasia: Congenital Anomalies of the Kidneys and of the Urinary Tract and Alteration of NK Cells. Int. J. Mol. Sci. 2020. 21(22): 8604. DOI: 10.3390/ijms21228604.
4. Morimoto M., Levis D.B., Lucke T. et al. Schimke Immunoosseous Dysplasia. 2002 Oct 1 [Updated 2016 Feb 11].

In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1376/>.

5. Banskach C.E., Bétous R., Lovejoy C.A. et al. The annealing helicase SMARCAL1 maintains genome integrity at stalled replication forks. *Genes Dev.* 2009. 23(20): 2405-2414. DOI: 10.1101/gad.1839909.

6. Coleman M.A., Eisen J.A., Mobrenweiser H.W. Cloning and characterization of HARP/SMARCAL1: A prokaryotic HepA-related SNF2 helicase protein from human and mouse. *Genomics.* 2000. 65(3): 274-282. DOI: 10.1006/geno.2000.6174.

7. Elizondo L.I., Huang C., Northrop J.L. et al. Schimke immunosseous dysplasia: a cell autonomous disorder? *Am. J. Med. Genet. A.* 2006. 140(4): 340-348. DOI: 10.1002/ajmg.a.31089.

8. Boerkoel C.F., Takashima H., John J., et al. Mutant chromatin remodeling protein SMARCAL1 causes Schimke immunosseous dysplasia. *Nature Genetics.* 2002.30(2): 215-220. DOI: 10.1038/ng821.

9. Muthuswami R., Truman P.A., Mesner L.D. et al. A eukaryotic SWI2/SNF2 domain, an exquisite detector of double-stranded to single-stranded DNA transition elements. *J. Biol. Chem.* 2000. 275(25): 19433-19434. DOI: 10.1074/jbc.275.11.7648.

10. Clewing J.M., Fryssira H., Goodman D. et al. Schimke immunosseous dysplasia: suggestions of genetic diversity. *Hum. Mutat.* 2007. 28(3): 273-283. DOI: 10.1002/humu.20432.

11. Bhat K.P., Bétous R., Cortez D. High-affinity DNA-binding domains of replication protein A (RPA) direct SMARCAL1-dependent replication fork remodeling. *J. Biol. Chem.* 2015. 290: 4110-4117. DOI: 10.1074/jbc.M114.627083.

12. Boerkoel C.F., O'Neill S., Andre J.L. et al. Manifestations and treatment of Schimke immunosseous dysplasia: 14 new cases and a review of the literature. *Eur. J. Pediatr.* 2000. 159(1-2): 1-7. DOI: 10.1007/s004310050001.

13. Lama G., Marrone N., Majorana M. et al. Spondyloepiphyseal dysplasia tarda and nephritic syndrome in three siblings. *Pediatr. Nephrol.* 1995. 9(1): 19-23. DOI: 10.1007/BF00858959.

14. Lou S., Lamfers P., McGuire N. et al. Longevity in Schimke immunosseous dysplasia. *J. Med. Genet.* 2002. 39(12): 922-5. DOI: 10.1136/jmg.39.12.922.

15. Saraiya J.M., Dinis A., Resende C. et al. Schimke immunosseous dysplasia: case report and review of 25 patients. *J. Med. Genet.* 1999. 36(10): 786-789. DOI: 10.1136/jmg.36.10.786.

16. Jin J., Wu K., Liu Z. et al. Whole exome sequencing identified a novel biallelic SMARCAL1 mutation in the extremely rare disease SIOD. *Front. Genet.* 2019. 10: 565. DOI: 10.3389/fgene.2019.00565.

17. Gilchrist D.M., Harley F.L. Schimke immunosseous dysplasia. *J. Pediatr.* 1992. 120(3): 497. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)80933-3.

18. Hashimoto K., Takeuchi A., Ieshima A. et al. Juvenile variant of Schimke immunosseous dysplasia. *Am. J. Med. Genet.* 1994. 49(3): 266-269. DOI: 10.1002/ajmg.1320490304.

19. Hunter KB, Lücke T, Spranger J, et al. Schimke immunosseous dysplasia: defining skeletal features. *Eur. J. Pediatr.* 2010. 169(7): 801-811. doi:10.1007/s00431-009-1115-9

20. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 1994. 46(4):1223-41. DOI: 10.1038/ki.1994.388.

21. McAdams A.J., Valentini R.P., Welch T.R. The non-specificity of focal segmental glomerulosclerosis. The defining characteristics of primary focal glomerulosclerosis, mesangial proliferation, and minimal change. *Medicine (Baltimore).* 1997. 76(1): 42-52. DOI: 10.1097/00005792-199701000-00004.

22. Schmidt B., Christen H.J., Herkenrath P. et al. Cerebral complications in Schimke immunosseous dysplasia. *Eur. J. Pediatr.* 1997. 156 (10): 789-91. DOI: 10.1007/s004310050714.

23. Рыжкова О.П., Кардымон О.А., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019. 18(2): 3-23. DOI:10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.

Рыжкова О.П., Кардымон О.А., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019. 18(2): 3-23. DOI:10.25557/2073-7998.2019.02.3-23.

24. Warejko J.K., Tan W., Daga A. et al. Whole Exome Sequencing of Patients with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018. 13(1): 53-62. DOI: 10.2215/CJN.04120417.

Дата получения статьи: 08.08.2021

Дата принятия к печати: 30.10.2021

Submitted: 08.08.2021

Accepted: 30.10.2021