

Клинический случай сочетания несовершенного остеогенеза и болезни Грейвса

Пигарова Е.А., Шеремета М.С.*, Куликова К.С., Беловалова И.М., Тюльпаков А.Н., Румянцев П.О.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва

Несовершенный остеогенез (НО) — это группа генетически обусловленных заболеваний, в основе которых лежит нарушение формирования костной ткани. В свою очередь, избыток тиреоидных гормонов при болезни Грейвса (БГ) оказывает негативное влияние на костную ткань, тем самым усугубляя течение НО, что требует от эндокринолога максимально внимательного ведения пациентов с сочетанием данных патологий. В настоящей статье представлен уникальный клинический случай сочетания БГ и НО.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, несовершенный остеогенез, клинический случай.

Osteogenesis imperfecta in combination with Graves disease

Pigarova E.A., Sheremeta M.S.*, Kulikova K.S., Belovalova I.M., Tiulpakov A.N., Rumiantsev P.O.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Osteogenesis imperfecta (OI) — is a group of genetically disorders, which are characterized by a disturbed bone formation. In turn, the excess of thyroid hormones in Graves' disease (GD) also poses a negative effect on bone tissue, thereby aggravating OI. That requires from the endocrinologist the most careful management of patients with the combination of these pathologies. In this article, we present a unique clinical case of a combination of GD and OI.

Keywords: Grave's disease, osteogenesis imperfecta, clinical case, thyrotoxicosis, thyroid hormones, collagen.

*Автор для переписки/Correspondence author — marina888@yandex.ru

DOI: 10.14341/OMET2017477-82

Введение

Несовершенный остеогенез (НО, лат. — *osteogenesis imperfecta*) — гетерогенная группа наследственных заболеваний соединительной ткани и скелета, характеризующаяся повышенной частотой переломов костей и другими полиорганными осложнениями, ассоциированная с нарушением синтеза коллагена I типа.

Распространенность НО в популяции составляет 1 на 10 000–20 000 новорожденных.

Патогенез НО в большинстве случаев обусловлен нарушением синтеза коллагена I типа, который является основным компонентом органического матрикса костной ткани. НО может быть обусловлен либо недостаточным синтезом коллагена I типа, либо образованием дефектного коллагена в результате нарушений этапов формирования третичной структуры белка. Также при НО изменяется баланс между резорбцией и формированием кости в сторону преобладания резорбции. В результате этого возникают деформации костей и увеличивается риск переломов [1].

Основными клиническими характеристиками пациентов с НО являются переломы костей от воздействия таких некритичных по травматичности факторов, как изменение положения тела, бег, ходьба, кашель/чи-

хание и пр. Слабость костной ткани при НО варьирует по тяжести: от низкой костной массы до прогрессирующих деформаций скелета с высокой частотой переломов. У пациентов с НО могут иметь место задержка физического развития, сколиоз, прогрессирующие деформации длинных костей, тугоухость, патология прорезывания зубов (*dentinogenesis imperfecta*), голубые склеры, черепно-лицевые аномалии, гипермобильность суставов и дыхательная недостаточность [2, 3]. Необычный окрас склер объясняется тем, что сквозь особенно прозрачную, истонченную склеру просвечивает пигмент сосудистой оболочки. Также существует мнение, что голубой цвет склеры является не следствием ее истончения, а повышения прозрачности, что объясняется изменениями в коллоидно-химических качествах ткани. На этом основании предлагается более верный для обозначения подобного патологического состояния термин, который звучит как «прозрачная склера».

Большинство случаев (до 90%) НО имеют аутосомно-доминантный тип наследования с семейным мозаицизмом из-за мутаций в генах *COL1A1* или *COL1A2*, кодирующих коллаген I типа [3]. Примерно в 10% случаев НО может проявляться при рецессивном аллеле мутантного гена [2].

Впервые мутация в гене *COL1A2* у пациента с летальной формой НО была выявлена в 1983 г. [4]. В настоящее время описано более 1500 мутаций, детерминирующих НО [5].

В настоящее время нет единой классификации НО, а различные способы ранжирования на типы и подтипы основаны либо исключительно на клинических проявлениях, либо на клинико-рентгенологических проявлениях и варианте генетического дефекта. Наиболее часто используется классификация по Silience, дополненная М. Ramachandran, которая включает в себя данные клинического и рентгенологического обследования пациента и позволяет выделить четыре клинико-генетических типа заболевания (табл. 1). В классификации М. Ramachandran принимается во внимание состояние дентиногенеза (табл. 2). По этому критерию принципиально выделяют тип В, который сопровождается нарушениями дентиногенеза, и подтип А, который таковыми не проявляется.

Поражение костной системы при НО является патогномоничным признаком, но отнюдь не единственным, поскольку коллаген содержится практически во всех органах и тканях. Далеко не все из них проявляются клинически: чаще всего описаны респираторные и сердечно-сосудистые нарушения. Мы представляем уникальный клинический случай сочетания НО и болезни Грейвса (БГ).

Клинический случай

В отдел радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ ЭНЦ поступила молодая девушка 19 лет с диагнозом диффузного токсического зоба (БГ) на лечение радиоактивным йодом.

Анамнез заболевания:

- 04.2013 – манифестация тиреотоксикоза, по поводу которого назначен постоянный прием (без осложнений) тиреостатиков (тирозол) по схеме «блокируй» в максимальной дозе 40 мг с последующим снижением до минимальной поддерживающей дозы 7,5 мг;
- 09.2016 направлена на радиойодтерапию (РЙТ) в связи с неэффективностью длительной (38 мес) терапии тиреостатиками, рецидивами тиреотоксикоза на фоне снижения/отмены препарата.

Результаты анализа крови при обследовании в отделении: ТТГ – 0,001 мМЕ/л (0,2–4,0), св.Т4 – 26,9 пмоль/л (9–20), св.Т3 – 7,8 пмоль/л (2,5–5,5), уровень антител к рецептору ТТГ – 7,2 МЕ/л.

Сцинтиграфия щитовидной железы с Тс-99м-пертехнетатом – общий захвата технеция – 13,9% (0,3–1,7%), признаки гиперфункции щитовидной железы (рис. 1). По УЗИ объем щитовидной железы 46,3 мл (норма для женщин: до 18 мл), эхографические признаки аутоиммунного тиреоидита, васкуляризация при цветном дуплексном картировании (ЦДК) диффузно усилена, узловых образований нет.

Таблица 1

Классификация несовершенного остеогенеза по Silience D.O. (1979; расширение в 1984 г.)		
Тип	Общие признаки	Характерные признаки
I – АД тип с голубыми склерами	В различной степени ломкость костей, голубые склеры, ранняя потеря слуха, незначительное отставание линейного роста	I-A: нормальные зубы I-B и I-C: несовершенный дентиногенез
II – перинатально летальная форма рентгенологически характеризуется тяжелыми аблеводно-варусными деформациями бедренных костей и переломами ребер	Крайне высокая ломкость костей, перинатальная смерть	II-A: короткие и широкие длинные трубчатые кости с переломами, широкие ребра с переломами. II-B: короткие и широкие длинные трубчатые кости с переломами, широкие ребра с единичными переломами II-C: тонкие длинные трубчатые кости с переломами, тонкие ребра
III – прогрессивно-деформирующий тип, с нормальными склерами	От средней до тяжелой степени ломкость костей, голубые склеры в младенчестве	Раннее начало кифосколиоза Несовершенный дентиногенез может быть
IV – АД с нормальным цветом склер	Ломкость костей, от средней до тяжелой степени деформации длинных трубчатых костей и позвоночника, нормальный цвет склер, от незначительного до тяжелой степени отставание линейного роста	IV-A: нормальные зубы IV-B: несовершенный дентиногенез

Таблица 2

Классификация несовершенного остеогенеза по Ramachandran M. (2008)								
Тип НО	Тип наследования	Дентиногенез	Костные изменения	Деформации костей	Склеры	Деформации позвоночника	Изменения черепа	Прогноз
IA	АД	норма	умеренной тяжести	средней тяжести	голубые	у 20% кифоз или кифосколиоз	наличие вормиевых (вставочных) костей	благоприятный
IB	АД	несовершенный дентиногенез	не изучены	не изучены	не изучены	не изучены	не изучены	не изучены
II	АД, спонтанные мутации, семейный мозаицизм	не изучены	очень тяжелые	множественные переломы	голубые	не изучены	наличие вормиевых костей с отсутствием оксификации	перинатальная смерть
III	АД, редко АР, семейный мозаицизм	несовершенный дентиногенез	тяжелые	прогрессирующие деформации длинных костей, позвоночника	голубые при рождении и белые у взрослых	кифосколиоз	гипопластические вормиевы кости	инвалидность, чаще на инвалидной коляске
IVA	АД	нормальный	умеренной тяжести	умеренной тяжести	белые	кифосколиоз	гипопластические вормиевы кости	благоприятный
IVB	АД, семейный мозаицизм	несовершенный дентиногенез	не изучены	не изучены	не изучены	не изучены	не изучены	не изучен

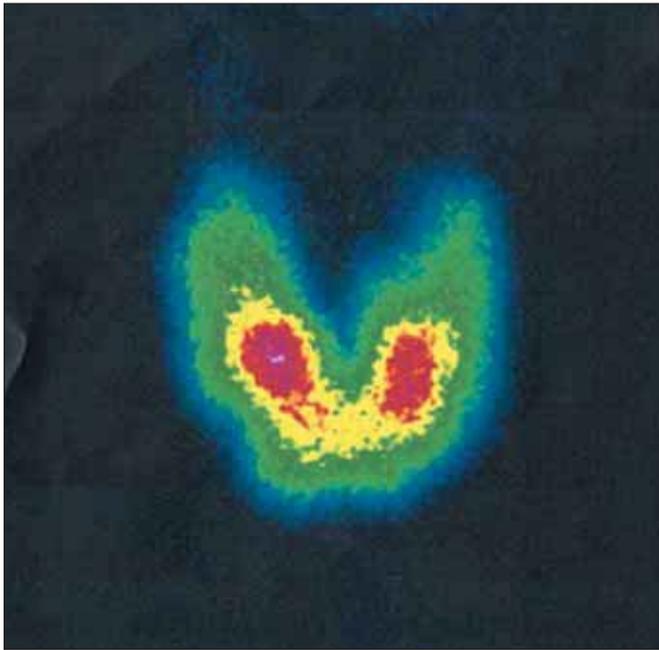


Рис. 1. Сцинтиграфия щитовидной железы с Tc⁹⁹.



Рис. 2. Синий оттенок склер пациентки.

При клиническом осмотре обращено внимание на голубой оттенок склер глаз (рис. 2) и гипермобильность суставов. Из анамнеза установлено, что пациентка с 3-летнего возраста до настоящего времени перенесла многократные переломы костей скелета, которые происходили при незначительных травмах: левая большеберцовая кость, правая большеберцовая кость,

левое колено, левая лучевая кость, правое колено, кости черепа. Последний перелом произошел в январе 2015 г. В связи с диагностированным остеопорозом на основании низкой минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и низкотравматических переломов получала терапию антирезорбтивными препаратами: ибандронат 150 мг внутрь в течение 2 мес, с 2014 г. получила 4 инъекции деносумаба (Пролиа) 60 мг п/к каждые 6 мес (последняя инъекция в августе 2016 г.). На фоне лечения пациентка отмечала уменьшение частоты переломов. Денситометрия позвоночника от июня 2016 г. (рис. 3): по Z-критерию в позвоночнике -3,4SD, в бедре -2,8SD, шейке бедра - 1,9 SD. В динамике на фоне лечения деносумабом и препаратами кальция в декабре 2016 г. отмечена значимая положительная динамика с повышением МПКТ по Z-критерию в позвоночнике до -1,3 SD, в бедре - до -1,5 SD, в шейке

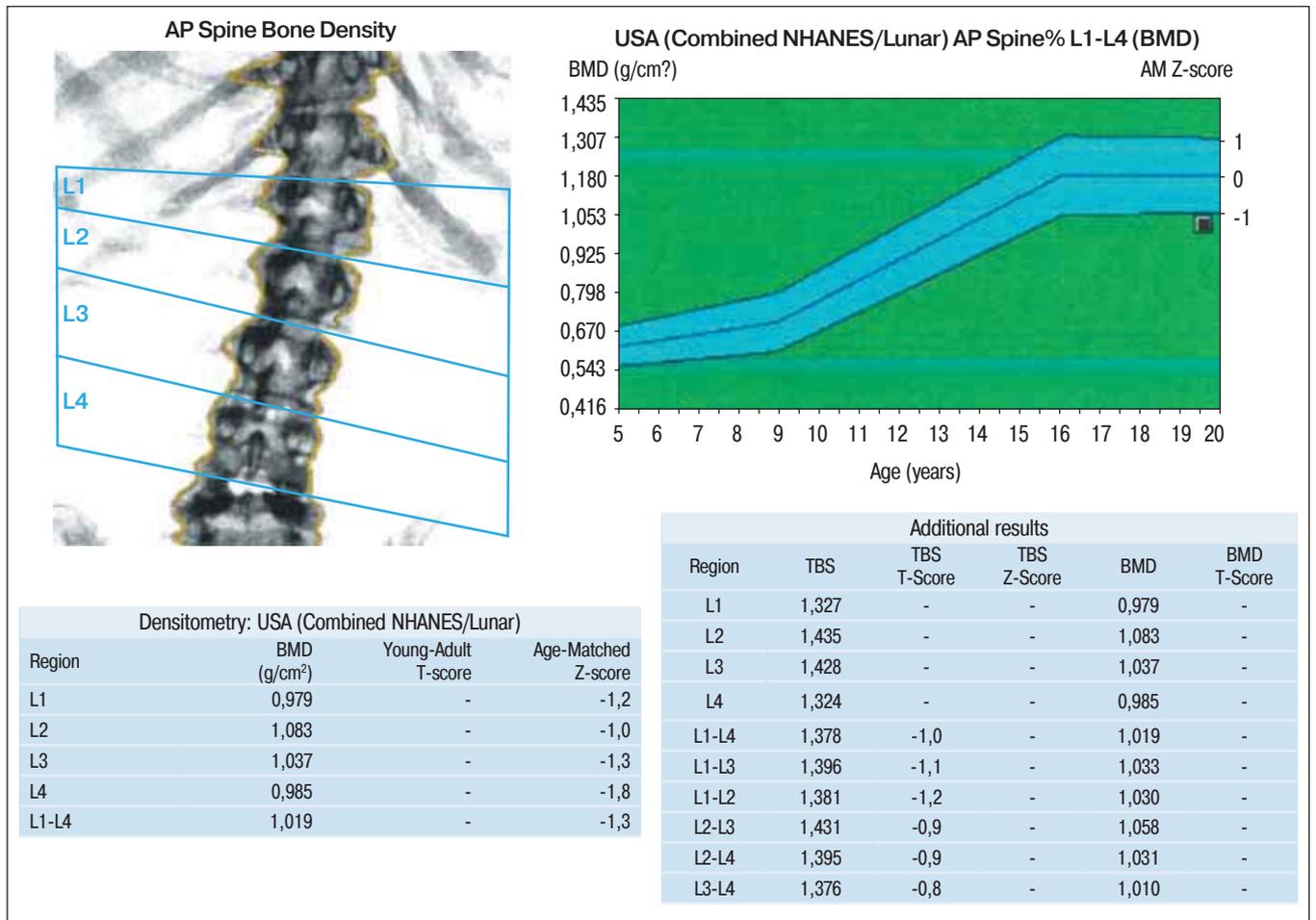


Рис. 3. Денситометрия позвоночника от пациентки.

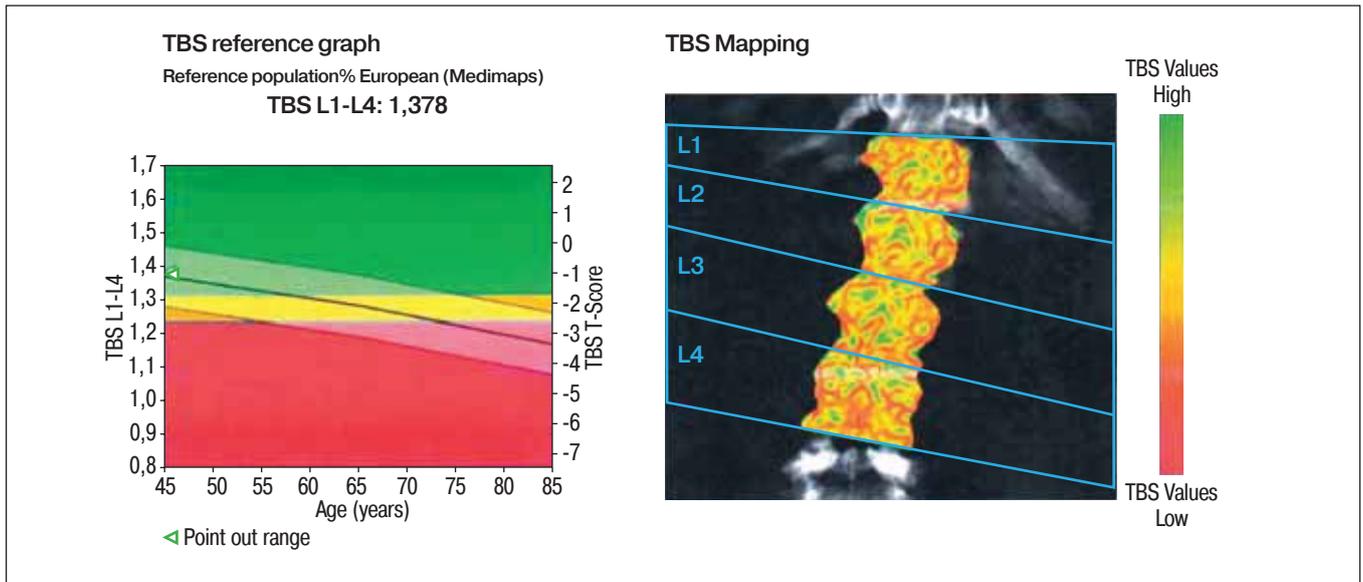


Рис. 4. Оценка трабекулярного костного индекса пациентки.



Рис. 5. Область шеи до проведения радиойодтерапии.



Рис. 6. Область шеи через 3 мес после радиойодтерапии.

бедря – до $-0,3$ SD. При оценке трабекулярного костного индекса TBS (рис. 4) в области позвоночника данных за значимое нарушение архитектоники трабекул в области скелета не получено.

Лабораторная оценка кальциевого гомеостаза при поступлении: Са общий – $2,36$ ммоль/л ($2,15-2,55$), Са ионизированный – $1,32$ ммоль/л ($1,03-1,32$), паратгормон – 38 пг/мл ($15-65$), щелочная фосфатаза – 58 ЕД/л ($0-270$), остеокальцин – $17,53$ нг/мл ($11-35$), витамин D (общий 25(OH)D) – $26,9$ нг/мл ($30-100$), бета-кросслапс – $0,061$ нг/мл ($<0,580$).

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о компенсации кальций-фосфорного обмена при небольшой недостаточности витамина D. Снижение бета-кросслапс в нижний диапазон нормы у молодой девушки является следствием подавления резорбции костной ткани под действием деносумага.

Проведено медико-генетическое обследование.

Ребенок от близкородственного брака: биологические родители – двоюродные сибсы.

Проведен молекулярно-генетический анализ методом параллельного секвенирования (платформа IonTorrent) с использованием генной панели «Несовершенный остеогенез» (гены: *BMP1*, *COL1A1*, *COL1A2*, *CRTAP*, *FKBP10*, *IFITM5*, *LEPRE1*, *PIIB*, *SERPINF1*, *SERPINH1*, *SP7*, *TMEM38B*, *WNT1*). Результаты исследования показали, что в гене

COL1A1 (OMIM#: 120150, референсный транскрипт: NM_000088) выявлена гетерозиготная мутация с.1128delT р.G377AfsX164 (делеция тимина в позиции 1128, приводящая к замене аспартата на аспарагин в позиции 377, сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона). Данная мутация была ранее описана Willing и соавт. (1996) [6].

На этапе подготовки к РИТ произведено дозиметрическое планирование путем изучения индивидуальных параметров радиобиокинетики после перорального назначения трейсерной активности 131 (2 МБк): эффективное время полувыведения 131 из организма составило 139 ч, интегральный захват радиофармпрепарата (РФП) – 49% , время максимального накопления – 9 ч, рекомендуемая лечебная активность 131 – 1100 МБк.

11.11.2016 выполнена РИТ 131 пероральной активностью 1100 МБк ($29,7$ мКи): лечение прошло без осложнений, выписана с «закрытого» режима на 4-е сутки (остаточный фон на расстоянии 1 м. от тела: $15,9$ мкЗв/ч) с персональными рекомендациями по радиационной безопасности.

Больной был назначен план динамического наблюдения, результаты которого (в настоящее время прошло 4 мес после РИТ) представлены в таблице 3.

Обсуждение

Описанный клинический случай сочетания НО и БГ является уникальным. В медицинской литературе нам удалось обнаружить только одно клиническое наблюдение сочетания НО с клиническими проявлениями тиреотоксикоза (снижение массы тела, повышение

Таблица 3

Результаты исследований после проведения радиойодтерапии

	ТТГ, мкМЕ/мл	свТ4, нг/дл	свТ3, пг/мл	АТкрТТГ, МЕ/л	V ЩЖ, мл
Исходно	0,01	8,4	2,57	7,23	46,3
После 1 мес	0,01	2,15	4,9		
2 мес	8,7	1,3	0,33		
3 мес	7,42	1,11	2,56	19,91	8,67
4 мес	1,09	2,59	1,54		

уровня метаболизма, повышение температуры тела, тахикардия, тахипноэ) и повышением уровня тироксина в крови, опубликованное в 1972 г. Cropp G.J. и соавт. [7]. Имевшиеся у пациента метаболические изменения исчезли в начале пубертата. В то время НО как патологический процесс был недостаточно изучен. Авторы предположили, что изменения костной ткани были преходящими и индуцированы собственно БГ [3].

Дефект коллагена сам по себе не объясняет повышения тиреоидных гормонов, но, по предположению Diegidio P. и соавт. [8], дефектная соединительная ткань может приводить к снижению эффективности естественного барьера между тканью щитовидной железы и кровотоком, «оголяя» таким образом антигены клеток щитовидной железы для иммунной системы, которая в нормальных условиях о них не знает и не обладает к ним толерантностью, что и запускает аутоиммунную реакцию [3].

Избыток тиреоидных гормонов негативно влияет на костную ткань. Это обусловлено тем, что ТЗ влияет как на остеобласты, так и на остеокласты. Тиреотоксикоз характеризуется активацией костного обмена (резорбции и костеобразования), что вследствие более длительного времени процессов костеобразования приводит суммарно к супрафизиологическому повышению потери костной ткани. Логично предположить, что сочетание НО и тиреотоксикоза БГ у нашей пациентки усугубляло течение первичной остеопатии НО.

Тиреотоксикоз является общепризнанной причиной вторичного остеопороза, при котором активация резорбции кости может приводить даже к тяжелой гиперкальциемии [9]. Высокие уровни свободных тиреоидных гормонов напрямую активируют формирование остеокластов, что приводит к повышению резорбции костной ткани. Частота гиперкальциемии у пациентов с тиреотоксикозом до 60 лет – 2,3% и пациентов старше 60 лет – 18,8% [10].

Эффективным лечением по профилактике переломов при НО и тиреотоксикозе являются антирезорбтивные препараты: бисфосфонаты и деносуаб. Подавление резорбции при НО увеличивает костную массу, улучшает размеры и форму позвонков у пациентов, получающих лечение, в сравнении с пациентами без лечения [11, 12].

В настоящее время все больше обсуждается превосходство деносуаба как в лечении остеопороза, так и других метаболических болезней скелета. Это обусловлено тем, что бисфосфонаты, однажды примененные для лечения, будут связаны с костями в течение многих лет, что ставит большие вопросы о безопасности их использования у детей, подростков и молодых лиц репродуктивного возраста. Деносуаб (Пролиа), полностью человеческое антитело IgG2, которое связывается с RANK-лигандом, был одобрен в 2010 г. для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе. Препятствуя взаимодействию RANK-лиганда с его RANK-рецептором, деносуаб является мощным антирезорбтивным агентом, снижающим дифферен-

цировку и выживаемость остеокластов и, следовательно, подавляющим резорбцию кости [12].

При использовании деносуаба в лечении детей с НО значительно увеличивается МПКТ и рост пациентов [13]. При этом рентгенографически в сравнении с бисфосфонатами отмечается формирование более плотной кости, с отсутствием «линий зебры» (чередование полос неравномерно плотной, после применения бисфосфонатов, и разреженной кости), что отражает более равномерное формирование костной ткани [14]. Эти данные позволяют сделать заключение об имеющемся возможном преимуществе деносуаба над бисфосфонатами у пациентов с НО.

Лечение БГ у нашей пациентки проводилось по стандартному подходу. Вначале лечение тиреостатиками, которое было эффективно, однако за его время не произошло регресса аутоиммунной агрессии против щитовидной железы, что, с учетом личного предпочтения пациентки, послужило основанием предложить ей дальнейшее лечение РЙТ. Нами проводилось стандартное дозиметрическое планирование. Примечательна высокая эффективность проведенной РЙТ в виде быстрого и выраженного регресса объема щитовидной железы (в 5 раз), а также сравнительно быстрого купирования тиреотоксикоза с переходом в недостаточность гормонов щитовидной железы. Можно предположить, что такая эффективность связана также с нарушенной структурой коллагена и таким образом большей подверженностью тиреоцитов к действию РФП. Но при этом повышения частоты побочных реакций не наблюдалось.

Заключение

Представленный клинический случай обосновывает оценку тиреоидной функции у пациентов с НО с целью исключения тиреотоксикоза как фактора, усугубляющего данный вид остеопатии и ее возможных осложнений. Демонстрирует высокую эффективность РЙТ в лечении БГ данной пациентки. Суждение о влиянии НО на эффективность РЙТ и планирование дозы РФП требует дальнейшего изучения.

Дополнительная информация

Источник финансирования

Обследование пациента проведено за счет средств ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Согласие пациента

Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Ожирение и метаболизм».

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Bassett JHD, Williams GR. Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. *Endocr Rev.* 2016;37(2):135-187. doi: 10.1210/er.2015-1106.
2. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, et al. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:82-90. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.009.
3. Benvenega S, Guarneri F. Molecular mimicry and autoimmune thyroid disease. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2016;17(4):485-498. doi: 10.1007/s11154-016-9363-2.
4. Chu M-L, Williams CJ, Pepe G, et al. Internal deletion in a collagen gene in a perinatal lethal form of osteogenesis imperfecta. *Nature.* 1983;304(5921):78-80. doi: 10.1038/304078a0.
5. Le.ac.uk [Internet]. Osteogenesisimperfecta& Ehlers-Danlos syndrome variant databases [updated 2017Jun27; cited 2017Jun27]. Available from: <http://www.le.ac.uk/ge/collagen/>
6. Willing MC, Deschenes SP, Slayton RL, Roberts EJ. Premature chain termination is a unifying mechanism for COL1A1 null alleles in osteogenesis imperfecta type I cell strains. *Am J Hum Genet.* 1996;59(4):799-809.
7. Cropp GJ, Myers DN. Physiological evidence of hypermetabolism in osteogenesis imperfecta. *Pediatrics.* 1972;49(3):375-391.
8. Diegidio P, Kolok D, Brown W, Camps JI. Papillary thyroid cancer in identical adolescent twins with osteogenesis imperfecta and Hashimoto's thyroiditis: is there a genetic link? *Am Surg.* 2014;80(9):849-850.
9. Chen K, Xie Y, Zhao L, Mo Z. Hyperthyroidism-associated hypercalcemic crisis: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(4):e6017. doi: 10.1097/MD.0000000000006017.
10. Nicholls JJ, Brassill MJ, Williams GR, Bassett JH. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. *J Endocrinol.* 2012;213(3):209-221. doi: 10.1530/JOE-12-0059.
11. Hoyer-Kuhn H, Franklin J, Allo G, et al. Safety and efficacy of denosumab in children with osteogenesis imperfecta--a first prospective trial. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2016;16(1):24-32..
12. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *N Engl J Med.* 2006;354(8):821-831. doi: 10.1056/NEJMoa044459.
13. Marr C, Seaman A, Bishop N. Managing the patient with osteogenesis imperfecta: a multidisciplinary approach. *Journal of Multidisciplinary Healthcare.* 2017;Volume 10:145-155. doi: 10.2147/jmdh.s113483.
14. Hoyer-Kuhn H, Semler O, Schoenau E. Effect of Denosumab on the Growing Skeleton in Osteogenesis Imperfecta. *J Clin Endocr Metab.* 2014;99(11):3954-3955. doi: 10.1210/jc.2014-3072.

Информация об авторах [Authors Info]

Шеремета Марина Сергеевна, к.м.н. [Marina S. Sheremeta, PhD]; адрес: 117036, ул. Дмитрия Ульянова, 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3785-0335>; eLibrary SPIN: 7845-2194; e-mail: marina888@yandex.ru

Пигарова Екатерина Александровна, к.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, PhD]; eLibrary SPIN: 6912-6331. Куликова Кристина Сергеевна, к.м.н. [Kristina S. Kulikova, PhD]. Беловалова Ирина Михайловна, к.м.н. [Irina M. Belovalova, PhD]. Тюльпаков Анатолий Николаевич, д.м.н., профессор [Anatoliy N. Tiulpakov, PhDScD, Professor]; eLibrary SPIN: 8396-1798. Румянцев Павел Олегович, д.м.н. [Pavel O. Rumiantsev, PhDScD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7721-634X>; eLibrary SPIN: 7085-7976; e-mail: pavelrum@gmail.com.

Цитировать:

Пигарова Е.А., Шеремета М.С., Куликова К.С., Беловалова И.М., Тюльпаков А.Н., Румянцев П.О. Клинический случай сочетания несовершенного остеогенеза и болезни Грейвса // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т.14. — №. 4 — С.77-82. doi: 10.14341/ОМЕТ2017477-82

To cite this article:

Pigarova EA, Sheremeta MS, Kulikova KS, Belovalova IM, Tiulpakov AN, Rumiantsev PO. Osteogenesis imperfecta in combination with Graves disease. *Obesity and metabolism.* 2017;14(4):77-82. doi: 10.14341/ОМЕТ2017477-82