

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СИНДРОМА САГЛИКЕРА У ПАЦИЕНТКИ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ВТОРИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК



© Т.А. Гребенникова, С.А. Гронская, Т.С. Зенкова, Ж.Е. Белая

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Синдром Сагликера – редкое осложнение вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) у пациентов с хронической болезнью почек, характеризующееся развитием костных деформаций черепа, грудной клетки, пальцев рук, неврологическими и психологическими нарушениями.

В данной статье приводится описание 29-летней пациентки с некомпенсированным ВГПТ на фоне заместительной почечной терапии. Впервые изменения внешности пациентка отметила спустя 4 года терапии перитонеальным гемодиализом – изменения лица с увеличением верхней челюсти, а также снижение роста и деформации грудной клетки. По результатам инструментального исследования выявлена гиперплазия трех околощитовидных желез, деформации костей скелета и черепа, компрессионные переломы тел позвонков, снижение минеральной плотности костной ткани. Было проведено оперативное лечение ВГПТ – тотальная паратиреоидэктомия с развитием послеоперационного гипопаратиреоза, который в дальнейшем был скомпенсирован приемом препаратов кальция и активных метаболитов витамина D. Однако, несмотря на устранение ВГПТ, сформировавшиеся тяжелые костные деформации не подверглись обратному развитию.

Клиническое наблюдение подчеркивает важность своевременной диагностики и медикаментозной компенсации ВГПТ у пациентов с терминальной стадией ХБП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Синдром Сагликера; вторичный гиперпаратиреоз; хроническая болезнь почек; паратиреоидэктомия; клинический случай

CASE REPORT OF SAGLIKER SYNDROME IN A YOUNG PATIENT WITH SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM AND CHRONIC RENAL FAILURE

© Tatiana A. Grebennikova, Sofya A. Gronskaia, Tatiana S. Zenkova, Zhanna E. Belaya

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Saglikier syndrome is a rare complication of renal osteodystrophy, characterized by severe skeletal and cranium deformities, neurologic and soft tissue abnormalities in patients with chronic renal failure (CRF) and untreated secondary hyperparathyroidism.

This article reports a 29-year-old female patient with end-stage CRF after 9 years of hemodialysis. She had severe secondary hyperparathyroidism, hyperplasia of three parathyroid glands and cranium and skeletal bone structure deformation. The first changes appeared after 4 years of therapy with peritoneal dialysis. They included uglifying face appearances, short stature, severe maxillary changes, chest deformity. During the examination we revealed severe tomographical and X-ray changes: maxillary and mandibular hyperplasia, temporomandibular articulation changes, affected cheekbones, sphenoid bone and bones of the cranial vault, fingertip changes, vertebral body compression.

Although surgical parathyroidectomy was effective at biochemical abnormalities, severe bone deformities were not regressed.

This case highlights the importance of clinicians' attention for early monitoring and appropriate treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage CRF.

KEYWORDS: Chronic renal failure; parathyroidectomy; Saglikier syndrome; secondary hyperparathyroidism; case report

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром Сагликера – это редкая форма почечной остеодистрофии у пациентов с длительно некомпенсированным вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ) на фоне терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) [1]. При снижении функции почек происходит дисрегуляция фосфорно-кальциевого обмена с развитием гиперфосфатемии, гипокальциемии, повышением уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) и щелочной

фосфатазы. Уже на начальной стадии ХБП в почках нарушается синтез активной формы витамина D – кальцитриола, что приводит к уменьшению всасывания кальция в кишечнике и его реабсорбции в почках с развитием гипокальциемии. В ответ на снижение уровня кальция в околощитовидных железах (ОЩЖ) повышается секреция ПТГ [2]. На ранних стадиях ХБП повышенный уровень ПТГ увеличивает выведение фосфора почками, однако, по мере прогрессирования ХБП экскреция фосфора оказывается недостаточной и развивается гиперфосфате-



мия. Неадекватно леченная на протяжении длительного времени гиперфосфатемия приводит к гиперсекреции остеоицитами фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23) – фосфатурического гормона. ФРФ23, в свою очередь, при терминальной стадии ХБП оказывает прямое активирующее влияние на синтез ПТГ, тем самым способствуя прогрессированию ВГПТ [3, 4].

Нарушение взаимодействия между кальцием, фосфором, кальцитриолом и ПТГ у пациентов с терминальной стадией ХБП приводит к развитию различных типов почечной остеодистрофии [5], в том числе и к синдрому Сагликера. К клиническим проявлениям синдрома относятся деформации лицевого отдела черепа (увеличение верхней и нижней челюсти, аномалии зубов, нарушение прикуса), низкий рост, костные деформации лопаток, пальцев рук, коленных суставов. Кроме того, у таких пациентов часто отмечается снижение слуха вплоть до полной его потери, а также встречаются неврологические и психические расстройства [1, 6–8]. Совокупность данных признаков в 2004 году была выделена Сагликером в одноименный синдром [1]. По состоянию на 2012 год в литературе сообщалось о шестидесяти случаях данного заболевания [9]. В отечественной литературе описано всего два клинических случая наблюдения данного синдрома [10, 11]. Тем не менее, Сагликер, имеющий в настоящее время наибольшее количество наблюдений заболевания, оценивает частоту его встречаемости как 0,5% среди всех случаев применения программного гемодиализа у пациентов с ХБП [1].

Мы приводим описание клинического случая развития синдрома Сагликера с тяжелыми деформациями лицевого скелета у пациентки 29 лет на фоне 9-летней заместительной почечной терапии ХБП.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка Т., 29 лет, поступила в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с ВГПТ вследствие терминальной стадии ХБП в исходе хронического гломерулонефрита на заместительной почечной терапии в течение последних 9 лет.

Пациентка предъявляла жалобы на изменение внешности в виде увеличения верхней челюсти, деформации пальцев рук, грудной клетки, приступы учащенного сердцебиения.

Объективно: рост 163, Вес 50, ИМТ=18,8 кг/м². При осмотре отмечались выраженные изменения лица за счет уплотнения и утолщения костей верхней челюсти, высокое небо, а также грудной кифоз, деформации дистальных фаланг пальцев рук; в области коленных суставов пальпировались жесткие подвижные уплотнения.

Из анамнеза известно, что в 10-летнем возрасте после переохлаждения у пациентки был диагностирован острый гломерулонефрит. На фоне лечения была достигнута ремиссия заболевания, которая сохранялась в течение последующих 10 лет. В 20 лет развилась терминальная стадия ХБП, начата заместительная почечная терапия: первые 4 года перитонеальным диализом, далее программным гемодиализом. Из осложнений ХБП наблюдались злокачественная артериальная гипертензия с максимальным подъемом цифр АД до 220/100 мм рт. ст. и нефрогенная анемия со сниже-

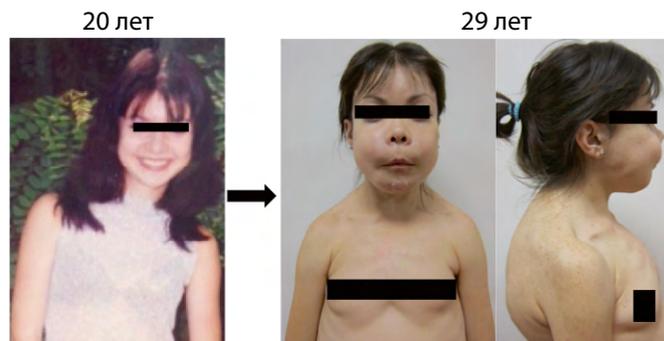


Рис. 1. Изменение внешности: деформация костей лицевого скелета и грудной клетки.

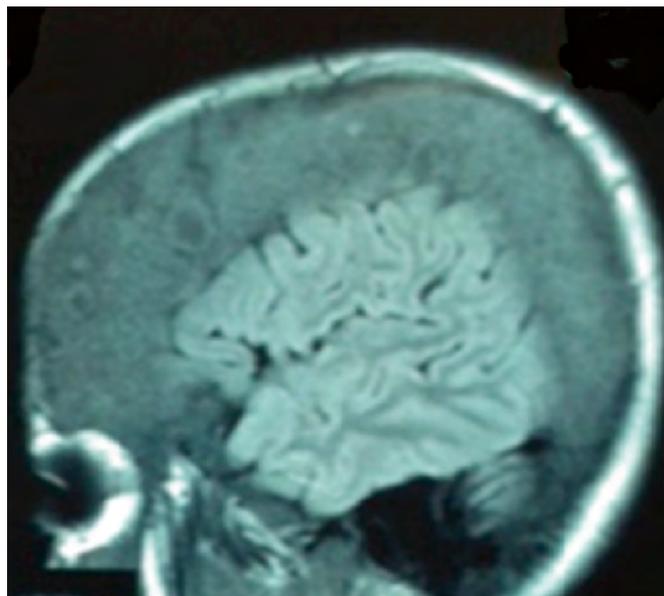


Рис. 2. МСКТ головного мозга пациентки Т.: диффузный гиперостоз костей свода и основания черепа

нием гемоглобина до 60 г/л. Пациентка получала антигипертензивную и антианемическую терапию.

С 24 лет пациентка стала отмечать постепенное изменение внешности: увеличение верхней челюсти, деформацию грудной клетки (Рис. 1). В 26 лет обнаружены признаки фиброзной остеодистрофии костей лицевого скелета с переходом на основание черепа: поражение нижней челюсти с деформацией височно-нижнечелюстного сустава, верхней челюсти в области стенок верхнечелюстных пазух и твердого неба, клиновидной кости, скуловых костей и костей свода черепа (Рис. 2). В 28 лет было проведено лабораторное обследование пациентки на предмет нарушения фосфорно-кальциевого обмена. Впервые был выявлен чрезмерно высокий уровень ПТГ (453 пмоль/л (1,6–6,9)) в сочетании с тенденцией к гипокальциемии (кальций общий 2,24 ммоль/л (2,2–2,65)), гиперфосфатемией до 2,04 ммоль/л (0,81–1,45) и аномально повышенным уровнем маркера костного метаболизма – щелочной фосфатазы (2017 Ед/л (30–120)). Медикаментозной терапии ВГПТ и гиперфосфатемии пациентка не получала.

В 29 лет при обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России были выявлены изменения, характерные для длительно нелеченого ВГПТ вследствие ХБП и являющиеся факторами риска развития почечной остеодистрофии: нецелевой уровень ПТГ и щелочной фосфатазы в сочетании с гиперфосфатемией (Табл. 1). По результатам УЗИ шеи выявлена гиперплазия трех

Таблица 1. Данные лабораторного обследования пациентки Т. при обращении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Параметр	Результат	Референсные значения
ПТГ, пг/мл	↑ 4327	15–65
Кальций общий, ммоль/л	2,29	2,2–2,55
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,13	1,03–1,29
Фосфор, ммоль/л	↑ 2,06	0,74–1,52
Щелочная фосфатаза, Ед/л	↑ 1819	50–150
Остеокальцин, нг/мл	↑ 300	11–43
С-концевой телопептид коллагена 1 типа, нг/мл	↑ 4,99	0,01–0,69
Витамин D, нг/мл	11	30–100

Таблица 2. Денситометрия пациентки Т.

Отдел	Z-критерий, SD
L1-L4	-1,2
Neck	-2,7
Radius 33%	-4,9

ОЩЖ: правой верхней ОЩЖ до 2,0x1,2x0,7 см, левой верхней – до 0,8x0,6x0,4 см, левой нижней – до 1,4x1,2x0,9 см. Для оценки состояния скелета проведена денситометрия: выраженное снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) в лучевой кости и шейке бедренной кости (Табл. 2). Согласно данным боковой рентгенографии выявлены множественные компрессионные переломы тел позвонков Th5-Th8.

Таким образом, на протяжении длительного времени костно-минеральные нарушения ВГПТ вследствие ХБП у пациентки молодого возраста терапевтически не корректировались. В связи с чем развились выраженные изменения скелета, характеризующиеся деформациями костей лицевого черепа, грудной клетки и гиперпаратиреоидной остеодистрофией пальцев кистей. Следует отметить, что в связи с выраженным изменением внешности пациентка постоянно закрывала лицо медицинской маской, старалась не выходить из дома, что привело к добровольной социальной самоизоляции пациентки. Почечная остеодистрофия, включая синдром Сагликера, является абсолютным показанием к проведению хирургического лечения ВГПТ [2]. Во время оперативного вмешательства были визуализированы 4 гиперплазированные ОЩЖ, осуществлена тотальная паратиреоидэктомия с аутоперитрансплантацией двух фрагментов ОЩЖ в мышцу правого предплечья. Гистологическое заключение: гиперплазия ОЩЖ. В послеоперационном периоде развился гипопаратиреоз со снижением уровня кальция до 1,19 ммоль/л (2,1–2,55), ПТГ до 19,2 пг/мл (15–65), который в дальнейшем был скомпенсирован приемом препаратов кальция и активных метаболитов витамина D. Однако, несмотря на устранение ВГПТ, сформировавшиеся тяжелые костные деформации не подверглись обратному развитию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Предполагается, что синдром Сагликера является поздним осложнением длительно некомпенсированного ВГПТ у пациентов с терминальной стадией ХБП. Согласно клиническим наблюдениям, развитие синдрома Сагликера в детском и подростковом возрасте приво-

дит как к более выраженным костным деформациям, так и к тяжелым изменениям в мышечной, сердечно-сосудистой и иммунной системах [12]. Грубые изменения внешности, как правило, усугубляют психологическое состояние пациентов [13], ухудшая качество жизни.

Патогенез синдрома Сагликера до конца не известен. Считается, что высокие уровни щелочной фосфатазы и ПТГ способствуют развитию почечной остеодистрофии, в том числе и синдрома Сагликера [14]. Несколько исследований было посвящено поиску генетических причин данного осложнения ВГПТ. Так, у 40% пациентов с синдромом Сагликера были выявлены генетические мутации [12]. Turç и соавторы выявили корреляцию между хромосомными aberrациями и прогрессированием костных деформаций [15]. Кроме того, было показано, что миссенс-мутации в гене *GNAS1* играют важную роль в патогенезе синдрома Сагликера [16]. Тем не менее, требуются дополнительные исследования для выяснения причин развития синдрома Сагликера у ряда пациентов с ВГПТ.

Все литературные источники (и наш клинический случай в том числе) отмечают, что синдром Сагликера развивался в случае, когда пациенты не получали лечения для коррекции костно-минеральных нарушений ХБП [7]. Чаще всего причиной этому служили экономические причины или отказ пациента от лечения.

Неконтролируемое течение ВГПТ и развившийся синдром Сагликера следует считать показанием к паратиреоидэктомии, которую рекомендуют выполнять без задержек в специализированных центрах [16–17]. Тотальная паратиреоидэктомия является предпочтительной, для избежания персистенции и рецидива заболевания [9, 17]. В большинстве случаев хирургическое лечение ВГПТ приводит к нормализации лабораторных показателей, однако сформировавшиеся костные деформации необратимы [1].

В последние годы был достигнут значительный прогресс в лечении ВГПТ. Своевременное назначение кальцимитетиков (цинакальцет, парсабив, этелькальцетид) может замедлить или остановить прогрессирование костно-минеральных осложнений ХБП [5]. Паратиреоидэктомия в случае неэффективности консервативной терапии также тормозит прогрессирование костных деформаций. Длительный период заместительной почечной терапии ХБП является наиболее существенной причиной прогрессирования ВГПТ и его осложнений. Поэтому уменьшения времени от диагностики терминальной стадии ХБП до трансплантации почки представляется важным аспектом профилактики костно-минеральных осложнений ХБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Сагликера – это редкое состояние, развивающееся при длительно некомпенсированном ВГПТ у пациентов с терминальной стадией ХБП. Основная причина синдрома – отсутствие своевременной диагностики и лечения ВГПТ. Синдром Сагликера характеризуется выраженными деформациями скелета, в особенности костей черепа. Паратиреоидэктомия может остановить прогрессирование заболевания, однако сформировавшиеся костные деформации регрессу не подлежат и оказывают губительное влияние на психологическое состояние и качество жизни пациентов. Необходимо своевременно

корректировать костно-минеральные нарушения у пациентов с ВГПТ на заместительной почечной терапии, отслеживать молодых пациентов на предмет возможного развития у них синдрома Сагликера.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Saglikler Y, Balal M, Saglikler Ozkaynak P, et al. Saglikler syndrome: Uglifying human face appearance in late and severe secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Semin. Nephrol.* 2004;24(5):449-455. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2004.06.021>
- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Диагностика и лечение пациентов с вторичным гиперпаратиреозом и почечной недостаточностью: возможности применения парикальцитола // Медицинский совет. – 2017. – №20. С. 151-156 [Belaya ZE, Rozhinskaya LY. Diagnosis and Treatment of Patients with Secondary Hyperparathyroidism and Renal Insufficiency. Therapeutic Potential of Paricalcitol. *Medical Council.* 2017(20):151-156. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-151-156>
- Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Цориев Т.Т., и др. Эндокринная функция костной ткани // Остеопороз и остеопатии. – 2015. – Т. 18. – №1. – С. 28-37. [Grebennikova TA, Belaya ZE, Tsoriev TT, et al. The Endocrine Function of the Bone Tissue. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2015;18(1):28-37. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2015128-37>
- Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Луценко А.С. Новые возможности лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом // Остеопороз и остеопатии. – 2017. – Т. 20. – №1. – С. 32-38. [Rozhinskaya LY, Belaya ZE, Lutsenko AS. Novel treatment options for secondary hyperparathyroidism in end-stage kidney disease patients on hemodialysis therapy. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2017;20(1):32-38. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2017126-33>
- Рожинская Л.Я., Егшатын Л.В. Влияние цинакалцета (Мимпары) на почечную остеодистрофию у пациентов, находящихся на программном гемодиализе // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – Т. 17. – №1. – С. 25-29. [Rozhinskaya LY, Egshatyan LV. Vliyaniye tsinakaltseta (Mimpariy) na pochechnuyu osteodistrofiyu u patsientov, nakhodyashchikhsya na programmnom gemodialize. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2014;17(1):25-29. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2014125-29>
- Yavascan O, Kose E, Alparslan C, et al. Severe Renal Osteodystrophy in a Pediatric Patient With End-Stage Renal Disease: Saglikler Syndrome? *J. Ren. Nutr.* 2013;23(4):326-330. doi: <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2012.07.002>
- Yildiz I, Saglikler Y, Demirhan O, et al. International Evaluation of Unrecognizably Uglifying Human Faces in Late and Severe Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease. Saglikler Syndrome. A Unique Catastrophic Entity, Cytogenetic Studies for Chromosomal Abnormalities, Calcium-Sensing Receptor Gene and GNAS1 Mutations. Striking and Promising Missense Mutations on the GNAS1 Gene Exons 1, 4, 10, 4. *J. Ren. Nutr.* 2012;22(1):157-161. doi: <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2011.10.030>
- Shakeri S, Zarehparvar Moghadam S, Sadeghi R, Ayati N. Saglikler Syndrome in a Patient with Secondary Hyperparathyroidism and Chronic Renal Insufficiency: A Case Report. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2018;6(2):167-170. doi: <https://doi.org/10.22038/aojnmb.2018.10567>
- Mejía Pineda A, Aguilera ML, Meléndez HJ, et al. Saglikler syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism and chronic renal failure: Case report. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2015;8C:127-130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2015.01.044>
- Полухина Е.В., Езерский Д.В., Евсеев А.Н. Синдром Сагликера при выраженном вторичном гиперпаратиреозе (клинической наблюдение) // Радиология – практика. – 2015. – Т. 50. – №2. – С. 62-70. [Polukhina EV, Ezerskiy DV, Evseyev AN. Sindrom Saglikera pri vyrazhennom vtorichnom giperparatireoze (klinicheskoy nablyudeniye). *Radiologiya – praktika.* 2015;50(2):62-70. (In Russ.)]
- Ветчинникова О.Н., Кулибаба С.А., Денисова Л.Б., Зулькарнаев А.Б., Патюков К.А. Синдром Сагликера (клиническое наблюдение) // Нефрология и диализ. – 2013. – Т. 15. – №2. – С. 152-158. [Vetchinnikova ON, Kulibaba SA, Denisova LB, Zul'karnayev AB, Patyukov KA. Sindrom Saglikera (klinicheskoye nablyudeniye). *Nefrologiya i dializ.* 2013;15(2):152-158. (In Russ.)]
- Mohebi-Nejad A, Gatmiri SM, Abooturabi SM, Hemayati R, Mahdavi-Mazdeh M. Diagnosis and treatment of Saglikler syndrome; a case series from Iran. *Iran J Kidney Dis.* 2014;8(1):76-80.
- Saglikler Y, Acharya V, Golea O, et al. Is survival enough for quality of life in Saglikler Syndrome-uglifying human face appearances in chronic kidney disease? *J Nephrol.* 2008;21 Suppl 13:S134-138.
- Tunç E, Demirhan O, SaGLiker Y, et al. Chromosomal findings and sequence analysis of target exons of calcium-sensingreceptor (CaSR) gene in patients with Saglikler syndrome. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2017;47:13-21. doi: <https://doi.org/10.3906/sag-1507-102>
- Grzegorzewska AE, Kaczmarek-lek V. A case of severe long-term secondary hyperparathyroidism (Saglikler syndrome) in a patient treated with intermittent hemodialysis. *Nefrol Dializoter Polska.* 2011;15:57-60.
- Wu W, Qian L, Chen X, Ding B. [A case of Saglikler syndrome and literature review]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2014;39(10):1100-1104. doi: <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2014.10.020>
- Chen XH, Shen B, Zou J, et al. Clinical status of Saglikler syndrome: a case report and literature review. *Ren. Fail.* 2014;36(5):800-803. doi: <https://doi.org/10.3109/0886022x.2014.890110>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Гребенникова Татьяна Алексеевна, к.м.н. [Tatiana A.Grebennikova, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; тел.: +7 (985) 483-16-94; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1413-1549>; eLibrary SPIN: 4380-5447; email: grebennikova@hotmail.com

Гронская Софья Александровна [Sofya A. Gronskaja, resident]; email: sofyaants@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7055-2407>; eLibrary SPIN: 7624-0391 Sofya

Зенкова Татьяна Станиславовна, к.м.н. [**Tatiana S. Zenkova**, MD, PhD.]; e-mail: tatianazenkova@rambler.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7724-1617>; eLibrary SPIN: 2154-5837

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н., профессор [**Zhanna E. Belaya**, MD, PhD, Professor]; email: jannabelaya@gmail.com;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173

ЦИТИРОВАТЬ:

Гребенникова Т.А., Гронская С.А., Зенкова Т.С., Белая Ж.Е. Клиническое наблюдение синдрома Сагликера у пациентки молодого возраста с вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической болезни почек. // Остеопороз и остеопатии. — 2018. — Т. 21. — №4. — С.19-23. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10190>

TO CITE THIS ARTICLE:

Grebennikova TA, Gronskaja SA, Zenkova TS, Belaya ZhE. Case report of Sagliker syndrome in a young patient with secondary hyperparathyroidism and chronic renal failure. *Osteoporosis and bone diseases*. 2018;21(4):19-23. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo10190>