

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-56-63



Клинико-генетические характеристики первичной гипертрофической остеоартропатии

Е.Л. Дадали, Т.В. Маркова, В.М. Кенис, Т.С. Нагорнова, С.С. Никитин

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Елена Леонидовна Дадали genclinic@yandex.ru

Введение. Первичная гипертрофическая остеоартропатия – редкое генетически гетерогенное заболевание с 3 клиническими вариантами. Классический – сочетание гиперостоза, артропатии и пахидермии – и 2 варианта с поражением только костных структур или пахидермией. Идентифицированы 2 гена, ответственных за возникновение первичной гипертрофической остеоартропатии: *HPGD* (возраст дебюта до года) и *SLCO2A1* (дебют в пубертатном и юношеском возрасте), продукты которых участвуют в метаболизме простагландина E2. Выявлены 2 рекуррентных варианта в гене *HPGD*: с.175_176delCT (p.Leu59fs) у пациентов из Европы и с.310_311delCT у пациентов из Китая. Клинико-генетических корреляций у пациентов с разными вариантами в идентифицированных генах не выявлено, что может быть обусловлено малым числом наблюдений. Анализ клинических проявлений у пациентов с вновь выявленными вариантами или ранее не идентифицированными сочетаниями вариантов в компаунд-гетерозиготном состоянии помогает пониманию патогенеза и прогноза течения болезни.

Цель работы – представить клинико-генетические характеристики 2 российских пациентов с первичной гипертрофической остеоартропатией, обусловленной вновь выявленным сочетанием нуклеотидных вариантов в компаунд-гетерозиготном состоянии в генах *HPGD* и *SLCO2A1*.

Материалы и методы. Клинический осмотр, рентгенография скелета и грудной клетки, электрокардиография, эхокардиография. Подтверждение патогенности выявленных вариантов и уточнение типа болезни проводились с помощью автоматического секвенирования по Сэнгеру.

Результаты. Клинико-генетический анализ 2 неродственных пациентов с первичной гипертрофической остеоартропатией, обусловленной не описанным ранее сочетанием вариантов в компаунд-гетерозиготном состоянии в генах *HPGD* и *SLCO2A1*, показал, что при вариантах изменений в гене *SLCO2A1* болезнь дебютирует в возрасте 14 лет с деформации пальцев, ногтей на кистях и стопах, с последующим присоединением жгучей боли в дистальных отделах рук и ног. В 33 года выявлены деформация пальцев кистей и стоп по типу барабанных палочек и ногтей по типу часовых стекол, увеличение коленных суставов, выраженная артралгия. Признаков пахидермии нет. Секвенирование нового поколения обнаружило 2 варианта в гене *SLCO2A1*: с.764G>A (p.Gly255Glu) в экзоне 6 и с.1333C>T (p.Arg445Cys) в экзоне 10. Эти варианты выявлены ранее в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими вариантами у пациентов с классическим фенотипом болезни, которых не было у наблюдаемого нами пациента. Особенности случая были выраженный гипергидроз и жгучая боль в конечностях, расцененная как ноцицептивный болевой синдром в ответ на стимуляцию ноцицепторов скелетно-мышечных структур.

Деформация пальцев, ногтей кистей и стоп возникла у пациента с вариантами в гене *HPGD* в 6 мес. В 9 лет выявлены изменение формы, тугоподвижность и артралгия коленных и локтевых суставов без пахидермии. Выявленный вариант с.175_176delCT (p.Leu59fs) в этом гене часто обнаруживается у пациентов из стран Европы, а другой – с.1A>G (p.Met1?) – обнаружен впервые.

Выводы. Результаты позволяют считать, что при обнаруженных сочетаниях 2 вариантов в генах *HPGD* и *SLCO2A1* в спектре проявлений первичной гипертрофической остеоартропатии не будет наблюдаться пахидермии. Секвенирование экзона нового поколения является оптимальным методом диагностики.

Ключевые слова: гипертрофическая остеоартропатия, гены *HPGD* и *SLCO2A1*, секвенирование экзона нового поколения

Для цитирования: Дадали Е.Л., Маркова Т.В., Кенис В.М. и др. Клинико-генетические характеристики первичной гипертрофической остеоартропатии. Нервно-мышечные болезни 2023;13(2):56–63. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-56-63

Clinical and genetic characteristics of primary hypertrophic osteoarthropathy

E.L. Dadali, T.V. Markova, V.M. Kenis, T.S. Nagornova, S.S. Nikitin

N.P. Bochkov Medical Genetic Research Center; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Elena Leonidovna Dadali genclinic@yandex.ru

Background. Primary hypertrophic osteoarthropathy is a rare genetically heterogeneous disease with three clinical variants. The classic one is a combination of hyperostosis, arthropathy and pachyderma and two variants with damage

to only bone structures or pachyderma. Two genes responsible for the occurrence of primary hypertrophic osteoarthropathy have been identified: *HPGD* (debut age up to one year) and *SLCO2A1* (debut in puberty and adolescence), whose products are involved in prostaglandin E2 metabolism. Two recurrent variants were identified in the *HPGD* gene: c.175_176delCT(p.Leu59fs) in patients from Europe and c.310_311delCT in patients from China. There were no clinical and genetic correlations in patients with different variants in the identified genes, which may be due to a small number of observations. The analysis of clinical manifestations in patients with newly identified variants or previously unidentified combinations of variants in a compound-heterozygous state helps to understand the pathogenesis and prognosis of the course of the disease.

Aim. To present the clinical and genetic characteristics of two Russian patients with primary hypertrophic osteoarthropathy caused by a newly identified combination of nucleotide variants in a compound-heterozygous state in the *HPGD* and *SLCO2A1* genes.

Materials and methods. Clinical examination, radiography of the skeleton and chest, electrocardiography, echocardiography. Confirmation of the pathogenicity of the identified variants and clarification of the type of disease was carried out using automatic Sanger sequencing.

Results. The clinical and genetic characteristics of two unrelated patients with primary hypertrophic osteoarthropathy caused by an undescribed combination of variants in the compound heterozygous state in the *HPGD* and *SLCO2A1* genes were analyzed. In a patient with variants in the *SLCO2A1* gene, the disease debuts at the age of 14 with deformities of the fingers, nails on the hands and feet, followed by the addition of burning pain in the distal parts of the arms and legs. At the age of 33, the examination revealed deformity of the fingers of the hands and feet by the type of drumsticks and nails by the type of watch glasses, enlargement of the knee joints, pronounced arthralgia. There were no signs of pachyderma. The new generation sequencing revealed two variants in the *SLCO2A1* gene c.764G>A(p.Gly255Glu) in exon 6 and c.1333C>T(p.Arg445Cys) in exon 10. These variants were identified earlier in a compound-heterozygous combination with other variants in patients with the classical phenotype of the disease, which were not present in the patient we observed. A feature of the case was pronounced hyperhidrosis and burning pain in the extremities, which may be due to stimulation of nociceptors in the musculoskeletal structures.

Deformities of the fingers, nails of the hands and feet occurred in a patient with variants in the *HPGD* gene at 6 months. At the age of 9 years, a change in shape, stiffness and arthralgia of the knee and elbow joints without pachyderma were revealed. The identified variant with c.175_176delCT(p.Leu59fs) in this gene is often found in patients from European countries, and the other is c.1A>G(p.Met1?) discovered for the first time.

Conclusion. The results allow us to conclude that when we found combinations of two variants in the *HPGD* and *SLCO2A1* genes, there will be no pachyderma in the spectrum of clinical manifestations of primary hypertrophic osteoarthropathy. Sequencing of the new generation exome is the optimal diagnostic method.

Keywords: hypertrophic osteoarthropathy, *HPGD* and *SLCO2A1* genes, new generation exome sequencing

For citation: Dadali E.L., Markova T.V., Kenis V.M. et al. Clinical and genetic characteristics of primary hypertrophic osteoarthropathy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(2):56–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-56-63

Введение

Первичная гипертрофическая остеоартропатия (ПГО) – редкое, генетически гетерогенное заболевание, характеризующееся значимым полиморфизмом клинических проявлений. Первое описание 2 братьев с генерализованным гиперостозом представил Фридрих в 1868 г. [1]. В 1935 г. A. Tougaie и соавт., анализируя семейные случаи, предположили существование наследственных вариантов болезни и выделили 3 ее формы: классическую, характеризующуюся периостозом, деформацией пальцев по типу барабанных палочек и пахидермией, и 2 неполные формы с изолированным периостозом или пахидермией [2]. Авторами предложено также обозначать семейные случаи как ПГО, в отличие от вторичной формы гипертрофической артропатии, возникающей в результате поражения дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Помимо основных симптомов у ряда пациентов отмечались артралгия, акроостеолиз, гипергидроз и себорея [3]. В настоящее время идентифицированы 2 гена, ответственных за возникновение ПГО. Ген *HPGD*, локализованный на хромосоме 4q34.1, ответственен за возникновение только аутосомно-рецессивной формы болезни (ОМIM: 259100) [4], в то время как варианты в гене *SLCO2A1*, картированном на хромосоме 3q22.1–q22.2, могут приводить к возникновению случаев с аутосомно-рецессивным (ОМIM:

614441) и аутосомно-доминантным (ОМIM: 167100) типами наследования [5, 6]. Продукты этих генов участвуют в процессах метаболизма простагландинов, оказывая основное влияние на простагландин E2. Белковый продукт гена *SLCO2A1* транспортирует вновь синтезированный простагландин E2 через клеточную мембрану, а продукт гена *HPGD* – фермент 15-гидроксипростагландин-дегидрогеназа – осуществляет первый шаг его катаболизма в результате цитоплазматического окисления [3]. Нарушение функции этих белков приводит к увеличению концентрации простагландина E2 в организме, что обуславливает возникновение каскада патологических реакций. Простагландин E2 участвует в иммунной регуляции и ангиогенезе посредством влияния на функцию фактора роста эндотелия сосудов, обеспечивает воспалительный ответ на повреждение ткани, увеличивает экспрессию коллагена II типа и SOX9 и осуществляет увеличение костной массы за счет стимуляции дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в линию остеобластов [7]. С другой стороны, простагландин E может участвовать в процессах резорбции кости, стимулируя активность остеокластов, что приводит к возникновению акроостеолиза у ряда пациентов с ПГО [8].

В последние годы предпринимаются попытки обнаружения клинико-генетических корреляций у пациентов

с разными вариантами в 2 генах. Так, W. Seifert и соавт. [9] наблюдали позднее появление симптомов ПГО у пациентов с гомозиготными вариантами в гене *SLCO2A1*. Вместе с тем авторы отметили, что поражение суставов и пахидермия у пациентов с гомозиготными вариантами в гене *SLCO2A1* были больше выражены по сравнению с гомозиготными или сложными гетерозиготными вариантами в гене *HPGD*. По мнению С.Р. Diggle и соавт., акроостеолиз был выражен больше при вариантах в гене *HPGD* [10]. Исследование в выборке китайских пациентов позволило выявить рекуррентный вариант в гене *HPGD* – с.310_311delCT [3], а у пациентов из Европы – рекуррентный вариант с.175_176delCT [11]. Клинико-генетические особенности ПГО у российских пациентов до настоящего времени не изучены. В литературе имеется описание особенностей клинических проявлений только у 1 пациента с вариантом в гене *SLCO2A1* [12].

Цель работы – описание клинико-генетических характеристик 2 российских пациентов с первичной гипертрофической остеоартропатией, обусловленной вновь выявленным сочетанием нуклеотидных вариантов в компаунд-гетерозиготном состоянии в генах *HPGD* и *SLCO2A1*.

Материалы и методы

Осмотр пациентов и генеалогический анализ проводились по стандартной методике. Для уточнения диагноза запрашивались рентгенограммы разных отделов скелета. Молекулярно-генетическое подтверждение основывалось на результатах массового параллельного секвенирования целевой панели 166 генов, ответственных за развитие наследственной скелетной патологии. Анализ проводился на секвенаторе Ion Torrent S5 со средним покрытием не менее 80x, целевых областей с покрытием не менее 20x ≥90–94 %. Первичная обработка данных секвенирования проведена с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого Ion Torrent. Геномную ДНК выделяли из цельной крови с использованием набора DNAEasy (QiaGen, Германия) согласно стандартному протоколу производителя. Концентрацию ДНК и библиотек измеряли на приборе Qubit2.0 с использованием реактивов (Qubit BR, Qubit HS) по стандартному протоколу производителя. Для пробоподготовки использована методика, основанная на мультиплексной полимеразной цепной реакции целевых участков ДНК.

Валидация выявленных вариантов методами массового параллельного секвенирования у пробанда, генотипирование родителей проводились методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру согласно протоколу фирмы-производителя на приборе ABIPrism 3500xl (Applied Biosystems). Последовательности праймеров выбирали согласно референсной последовательности целевых участков соответствующих генов.

Клинико-генетические характеристики пациентов. Пациент 1 – мужчина 33 лет, обратился в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» с жалобами на жгучие боли в кистях и стопах, повышенную потливость, деформацию пальцев кистей и стоп, опухание и болезненность

коленных суставов. В возрасте 14 лет появились первые признаки болезни в виде деформации пальцев кистей по типу барабанных палочек и ногтей по типу часовых стекол и сильной боли в дистальных отделах рук и ног и в коленных суставах. Предположен диагноз ревматоидного артрита, который в последующем не подтвердился.

При осмотре выявлены деформация пальцев кистей и стоп по типу барабанных палочек и ногтей по типу часовых стекол (рис. 1), увеличение в объеме коленных суставов, гипестезия в дистальных отделах верхних и нижних конечностей, гипергидроз кистей и стоп. Боль усиливалась при давлении на кости конечностей, но не менялась при пассивных и активных движениях. Пахидермии не отмечено.



Рис. 1. Деформация пальцев и ногтей кистей (а) и стоп (б) у пациента 1

Fig. 1. Deformity of the fingers and nails of the hands (a) and feet (b) in patient 1

На рентгенограммах кистей и стоп выявлены признаки нарушения тубуляции (расширение метафизов) основных фаланг II–V пальцев кисти и первой пястной кости, I–V плюсневых костей (рис. 2, 3). На рентгенограммах кисти также отмечено расширение контуров мягких тканей дистальных фаланг пальцев. Увеличение объема дистальных фаланг было расценено как следствие хронического воспаления. Также выявлены многочисленные кортикальные гиперостозы коротких трубчатых костей. На рентгенограммах стоп определялось уменьшение размеров дистальных фаланг пальцев вследствие остеолиза. На рентгенограммах голеностопного сустава также определялись нарушения тубуляции (расширение метафиза и диафиза) большеберцовой кости и гиперостозы большеберцовой и малоберцовой костей, сопровождающиеся сужением щели и остеоартрозом голеностопного и таранно-ладьевидного суставов с рентгенологическими признаками их импинджмента (рис. 4). Со стороны коленного сустава отмечены нарушения тубуляции (расширение метафизов) бедренной и большеберцовой костей, гиперостозы трубчатых костей, сужение суставной щели в коленном суставе (рис. 5). Также выявлены гиперостоз и утолщение основной кости и пирамид височных костей на рентгенограмме черепа (рис. 6).

При проведении рентгенографии органов грудной клетки не выявлено очаговых и инфильтративных изменений в легких, а также изменений размеров сердца. При электрокардиографии зарегистрированы синусовый ритм и неполная блокада правой ветви пучка Гисса. При эхокардиографии обнаружен пролапс митрального клапана без регургитации. Таким образом, на основании проведенных исследований не получено данных, указывающих



Рис. 2. Рентгенограмма кисти в прямой проекции пациента 1. Нарушение тубуляции (расширение метафизов) основных фаланг II–V пальцев и I пястной кости (белые стрелки); гиперостозы коротких трубчатых костей (красные стрелки); расширение контуров мягких тканей дистальных фаланг пальцев, не сопровождающееся костными разрастаниями (белые прерывистые линии)

Fig. 2. X-ray of the hand in the direct projection of patient 1. Violation of tubulation (expansion of the metaphyses) of the main phalanges of the II–V fingers and the I metacarpal bone (white arrows); hyperostosis of short tubular bones (red arrows); expansion of the contours of the soft tissues of the distal phalanges of the fingers, not accompanied by bone growths (white dashed lines)



Рис. 3. Рентгенограмма стопы в прямой проекции пациента 1. Нарушение тубуляции I–V плюсневых костей (белые стрелки); гиперостозы коротких трубчатых костей (красные стрелки); уменьшение размеров вследствие остеолиза дистальных фаланг пальцев (белые прерывистые линии)

Fig. 3. X-ray of the foot in the direct projection of patient 1. Violation of tubulation of I–V metatarsal bones (white arrows); hyperostosis of short tubular bones (red arrows); size reduction due to osteolysis of the distal phalanges of the fingers (white dashed lines)



Рис. 4. Рентгенограммы голеностопного сустава в прямой и боковой проекциях пациента 1. Нарушение тубуляции (расширение метафиза и диафиза) большеберцовой кости (белые стрелки); гиперостозы трубчатых костей (красные стрелки); сужение щели и остеоартроз голеностопного сустава (черная прерывистая линия), передний импиджмент голеностопного сустава (красная прерывистая линия), задний импиджмент голеностопного сустава – os trigonum (белая прерывистая линия), остеофиты и сужение рентгеновской суставной щели таранно-ладьевидного сустава (синяя прерывистая линия)

Fig. 4. Ankle joint X-rays in frontal and lateral projections of patient 1. Violation of tubulation (expansion of the metaphysis and diaphysis) of the tibia (white arrows); hyperostosis of tubular bones (red arrows); narrowing of the gap and osteoarthritis of the ankle joint (black dashed line), anterior impingement of the ankle joint (red dashed line), posterior impingement of the ankle joint – os trigonum (white dashed line), osteophytes and narrowing of the x-ray joint space of the talonavicular joint (blue dashed line)

на поражение бронхолегочной системы и сердца, при которых гипертрофическая артропатия является частым осложнением болезни. Предположено наличие у пациента ПГО моногенной этиологии.

При проведении массового параллельного секвенирования целевой панели генов, ответственных за возникновение наследственных заболеваний скелета, выявлено 2 варианта в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *SLCO2A1*: с.764G>A(p.Gly255Glu) в экзоне 6 и с.1333C>T(p.Arg445Cys) в экзоне 10. При проведении валидации методом секвенирования по Сэнгеру у родителей пациента подтверждено наличие этих вариантов в гетерозиготном состоянии. Полученные результаты позволили установить диагноз ПГО 2-го типа с ауто-сомно-рецессивным типом наследования.

Пациент 2 – мальчик 9 лет, единственный ребенок в семье. Родился от 2-й беременности, протекавшей на фоне многоводия, фетоплацентарной недостаточности, нефропатии, на сроке 35 нед, путем кесарева сечения. Масса тела при рождении – 2360 г, длина тела – 48 см, оценка по шкале Апгар – 6/8 баллов. В родовом зале использовалась искусственная вентиляция легких мешком Амбу в течение 10 с. Переведен в отделение патологии новорожденных, где у него

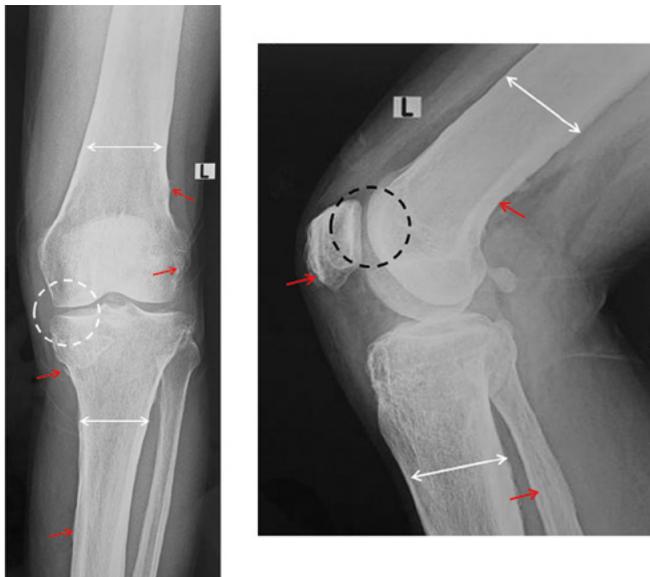


Рис. 5. Рентгенограммы коленного сустава в прямой и боковой проекциях пациента 1. Нарушение тубуляции (расширение метафизов) бедренной и большеберцовой костей (белые стрелки); гиперостозы трубчатых костей (красные стрелки); сужение суставной щели в медиальном отделе коленного сустава (белая прерывистая линия), остеофиты и сужение рентгеновской суставной щели феморопателлярного сустава (черная прерывистая линия)

Fig. 5. X-rays of the knee joint in frontal and lateral projections of patient 1. Violation of tubulation (expansion of the metaphyses) of the femur and tibia (white arrows); hyperostosis of tubular bones (red arrows); narrowing of the joint space in the medial part of the knee joint (white dashed line), osteophytes and narrowing of the x-ray joint space of the femoro-patellar joint (black dashed line)

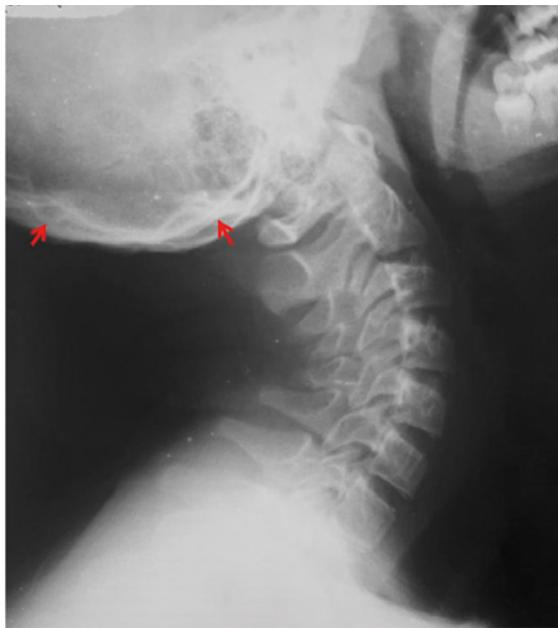


Рис. 6. Рентгенограмма шейного отдела позвоночника и основания черепа в боковой проекции пациента 1. Гиперостоз и утолщение основной кости и пирамид височных костей (стрелки)

Fig. 6. X-ray of the cervical spine and base of the skull in the lateral projection of patient 1. Hyperostosis and thickening of the basilar bone and pyramids of the temporal bones (arrows)

диагностированы двусторонняя пневмония, открытый артериальный проток. Ранее психомоторное развитие протекало по возрасту: голову держал с 3 мес, переворачивался с 5 мес, говорил отдельные слова с 1 года. В возрасте 6 мес у ребенка обнаружили деформацию ногтей по типу часовых стекол, тугоподвижность и увеличение размеров коленных и локтевых суставов. Отмечалось также позднее закрытие родничков, края которых имели звездчатую форму.

При осмотре ребенка в возрасте 9 лет: рост 132 см, масса тела 22,9 кг (2-й перцентиль), окружность головы 52 см. Сколиотическая осанка. Деформация кистей и стоп по типу барабанных палочек и ногтей по типу часовых стекол (рис. 7). Стопы и кисти увеличены в размерах, верхние конечности удлинены (рис. 8). Тугоподвижность в локтевых и коленных суставах, увеличение их объема и болезненность при пальпации.

При проведении эхокардиографии не выявлено изменений камер сердца, миокарда желудочков и клапанного аппарата; обнаружены дисплазия межпредсердной перегородки



Рис. 7. Деформация пальцев и ногтей кистей (а) и стоп (б) у пациента 2

Fig. 7. Deformity of the fingers and nails of the hands (a) and feet (b) in patient 2



Рис. 8. Внешний вид пациента 2 спереди (а) и в профиль (б)

Fig. 8. Appearance of patient 2 in front (a) and in profile (b)

без признаков сброса, легочная регургитация I степени. Электрокардиография: синусовый ритм, нормальная электрическая ось сердца. При компьютерной томографии органов грудной клетки обнаружены множественные мелкие центролобулярные очаги неясного генеза в обоих легких. Рентгенограммы коленных суставов: нет изменений формы суставов, суставные поверхности конгруэнтны, суставные щели асимметричны, зоны роста без особенностей. Визуализировались поперечные полосы в метафизах, которые были расценены как следствие метаболических нарушений. При ультразвуковом исследовании локтевых суставов структурной патологии не выявлено. На рентгенограммах кистей выявлены признаки гипертрофической остеопатии фаланг и пястных костей. Не обнаружено пахидермии и патологии внутренних органов.

При проведении массового параллельного секвенирования таргетной панели генов, ответственных за скелетные дисплазии, зарегистрированы 2 варианта в гене *HPDG*: ранее описанный (NM_000860.6) с.175_176delCT(p.Leu59fs) и вновь выявленный вариант – мутация с.1A>G(p.Met1?), затрагивающая иницирующий кодон “start-loss” (NM_000860.6), в компаунд-гетерозиготном состоянии. В результате секвенирования по Сэнгеру у матери пациента обнаружена замена с.175_176delCT(p.Leu59fs) в гетерозиготном состоянии. Кровь отца ребенка была недоступна для исследования. Полученные результаты позволили установить диагноз ПГО 1-го типа с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Обсуждение

Первичная гипертрофическая остеоартропатия – редкое, генетически гетерогенное и клинически полиморфное заболевание, на долю которого приходится не более 5 % всех случаев гипертрофических остеоартропатий, которые чаще всего обнаруживаются в качестве осложнения бронхолегочных и кардиологических заболеваний, а также опухолевых процессов. В настоящее время идентифицированы 2 гена, ответственных за возникновение ПГО: *HPDG* и *SLCO2A*, продукты которых участвуют в метаболизме простагландина E2 и увеличивают его концентрацию в организме. Предполагается, что избыточная концентрация простагландина E2 стимулирует дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в линию остеобластов, тем самым увеличивая клеточную массу. Известно, что простагландины являются основными медиаторами воспалительных реакций, вызывают локальное расширение сосудов и повышение их проницаемости. Клинические проявления болезни отличаются полиморфизмом. Показано существование различий в возрасте манифестации и тяжести течения ПГО, обусловленной вариантами в 2 известных генах, ответственных за возникновение болезни. У пациентов с вариантами в гене *HPDG* первые симптомы отмечаются в возрасте до 1 года, в то время как у пациентов с вариантами в гене *SLCO2A1* они возникают в пубертатном или юношеском возрасте [4, 9, 10]. Также описаны полная форма болезни, характеризующаяся сочетанием поражения костей и кожи, и неполная, при которой

отмечается изолированный гиперостоз или пахидермия. Значимых клинико-генетических корреляций, позволяющих прогнозировать тяжесть течения и спектр клинических проявлений болезни, не обнаружено, что может быть связано с относительно малым числом наблюдений и значительным спектром сочетания вариантов в генах в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Под нашим наблюдением находились 2 российских пациента с ПГО, обусловленной ранее не описанным сочетанием нуклеотидных вариантов в компаунд-гетерозиготном состоянии в генах *SLCO2A1* и *HPDG*, однако 3 из 4 выявленных вариантов в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии с другими вариантами были описаны ранее. Так, обнаруженный нами у пациента 1 вариант с.764G>A(p.Gly255Glu) в гене *SLCO2A1* был выявлен ранее в компаунд-гетерозиготном состоянии с вариантом со сдвигом рамки считывания с.1634delA у пациента из Китая с классической формой пахидермопериостоза [5]. Однако у наблюдаемого нами пациента этот вариант был выявлен в компаунд-гетерозиготном состоянии с вариантом с.1333C>T(p.Arg445Cys), который расценивается как доброкачественный, так как с высокой частотой зарегистрирован в гетерозиготном состоянии, в том числе 6 раз в гомозиготном состоянии, по данным базы gnomAD (The Genome Aggregation Database, v2.1.1). Учитывая, что варианты в гене *SLCO2A1* могут приводить к возникновению ПГО как с аутосомно-рецессивным, так и с аутосомно-доминантным типом наследования, в данном случае можно было бы предполагать наличие у наблюдаемого нами пациента аутосомно-доминантного типа наследования и в качестве патогенного рассматривать только вариант с.764G>A(p.Gly255Glu), однако отсутствие клинических проявлений у одного из родителей нашего пациента 1 и пациента, представленного в литературе [5], – носителей этого варианта в гетерозиготном состоянии – позволяет высказать предположение об аутосомно-рецессивном типе наследования, при котором доброкачественный вариант обладает протективным действием и приводит к появлению заболевания с более легким течением, характеризующимся изолированным гиперостозом без пахидермии.

Особенностью клинических проявлений у пациента 1 было наличие жалоб на боль, которая была расценена как ноцицептивный болевой синдром вследствие стимуляции болевых рецепторов в скелетно-мышечных структурах факторами воспаления, участвующими в патогенезе болезни [13].

У пациента 2 с ПГО, обусловленной вариантами в гене *HPDG*, при осмотре в возрасте 9 лет также не было выявлено признаков пахидермии и клинические проявления ограничивались патологией костной системы. Как и в большинстве описанных случаев, первые клинические проявления этого генетического варианта ПГО отмечались в возрасте до 1 года и были более выражены, чем у пациента 1 с поздним возрастом манифестации и вариантами в гене *SLCO2A1*. Клинические проявления характеризовались артралгией и тугоподвижностью в крупных суставах верхних и нижних конечностей, увеличением размеров кистей и стоп и кифосколиозом. Однако признаков пахидермии, которые

наблюдались в 52 % описанных случаев ПГО, обусловленной вариантами в гене *HPGD*, у пациента на момент осмотра отмечено не было. При проведении массового параллельного секвенирования целевой панели генов у пациента обнаружены 2 варианта в этом гене в компаунд-гетерозиготном состоянии, один из которых, с.175_176delCT(p.Leu59fs), достаточно часто обнаруживается у пациентов с ПГО из европейских стран, а другой, с.1A>G(p.Met1?), выявлен нами впервые. Необходимо отметить, что в этом же кодоне В. Yüksel-Konuk и соавт. в 2009 г. описали другой патогенный вариант с.1A>T(p.Met1Leu) в гомозиготном состоянии у 3 сибсов женского пола из Турции в возрасте от 23 до 34 лет, родившихся от кровнородственного брака [14]. Авторами проведена оценка патогенности выявленного варианта с использованием программы PolyPhen

(<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph>), на основании которой он был расценен как патогенный с высокой долей вероятности. Также была проведена оценка патогенности выявленного нами варианта с использованием программ SIFT, SIFT4G, PolyPhen2_HDIV, FATHMM, PROVEAN, DEOGEN, которые оценивали этот вариант как вероятно патогенный.

Выводы

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать заключение о том, что при обнаруженных нами сочетаниях 2 вариантов в генах *HPGD* и *SLCO2A1* в спектре клинических проявлений ПГО не будет наблюдаться пахидермия, а оптимальным методом диагностики заболевания является массовое параллельное секвенирование экзона.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Friedrich N. Hyperostose des gesamtenskelettes. Virch Arch Pathol Anat 1868;43(1):446–513.
- Touraine A., Solente G., Gole L. Un syndrome osteodermopatique: la pachydermieplicaturee avec pachyperiostose des extremités. Presse Med 1935;43:1820–4.
- Lu Q., Xu Y., Li S. et al. Clinical and biochemical characteristics of 12 Chinese primary hypertrophic osteoarthropathy patients with *HPGD* mutations. Int J Biol Sci 2022;18(9):3908–17. DOI: 10.7150/ijbs.71261
- Uppal S., Diggle C.P., Carr I.M. et al. Mutations in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthropathy. Nat Genet 2008;40:789–93. DOI: 10.1038/ng.153
- Zhang Z., Xia W., He J. et al. Exome sequencing identifies *SLCO2A1* mutations as a cause of primary hypertrophic osteoarthropathy. Am J Hum Genet 2012;90:125–32. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.11.019
- Xu Y., Zhang Z., Yue H. et al. Monoallelic mutations in *SLCO2A1* cause autosomal dominant primary hypertrophic osteoarthropathy. J Bone Miner Res 2021;36:1459–68. DOI: 10.1002/jbmr.4310
- Cheng H., Huang H., Guo Z. et al. Role of prostaglandin E2 in tissue repair and regeneration. Theranostics 2021;11(18):8836–54. DOI: 10.7150/thno.63396
- Liu Y., Wu Y., Tang H. et al. Case report: Novel homozygous *HPGD* variant leads to primary hypertrophic osteoarthropathy with intussusception and acro-osteolysis in a Chinese family. Front Pediatr 2023;11:1063244. DOI: 10.3389/fped.2023.1063244
- Seifert W., Kuhnisch J., Tuysuz B. et al. Mutations in the prostaglandin transporter encoding gene *SLCO2A1* cause primary hypertrophic osteoarthropathy and isolated digital clubbing. Hum Mutat 2012;33(4):660–4. DOI: 10.1002/humu.22042
- Diggle C.P., Carr I.M., Zitt E. et al. Common and recurrent *HPGD* mutations in Caucasian individuals with primary hypertrophic osteoarthropathy. Rheumatology (Oxford) 2010;49(6):1056–62. DOI: 10.1093/rheumatology/keq048
- Bergmann C., Wobser M., Morbach H. et al. Primary hypertrophic osteoarthropathy with digital clubbing and palmoplantar hyperhidrosis caused by 15-PGHD/HPGD loss-of-function mutations. Exp Dermatol 2011;20:531–3. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01248.x
- Фурсенко В.А., Гребенникова Т.А., Никитин А.Г., Белая Ж.Е. Пахидермопериостоз: особенности диагностики на примере клинического случая. Остеопороз и остеопатии 2017;20(2):52–7. DOI: 10.14341/osteo2017252-57
- Fursenko V.A., Grebennikova T.A., Nikitin A.G., Belaya Zh.E. Pachydermoperiostosis: a case report. Osteoporosis i osteopatii = Osteoporosis and Osteopathy 2017;20(2):52–7. (In Russ.). DOI: 10.14341/osteo2017252-57
- Ribigan A.C., Bajenaru O.L., Antochi F.A., Bajenaru O.A. Nociceptive pain unmasking a serious pathology – paraneoplastic hypertrophic osteoarthropathy. Medicine 2019;98(23):e15900. DOI: 10.1097/MD.00000000000015900
- Yüksel-Konuk B., Sırmacı A., Aytan G.E. et al. Homozygous mutations in the 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase gene in patients with primary hypertrophic osteoarthropathy. Rheumatol Int 2009;30:39–43. DOI: 10.1007/s00296-009-0895-6

Вклад авторов

Е.Л. Дадали: осмотр пациентов, разработка дизайна исследования и написание статьи;

Т.В. Маркова: осмотр пациента, анализ результатов проведенных исследований;

В.М. Кенис: анализ рентгенограмм, редактирование статьи;

Т.С. Нагорнова: проведение молекулярно-генетической диагностики;

С.С. Никитин: редактирование статьи.

Authors' contributions

E.L. Dadali: examination of patients, development of study design and writing the article;

T.V. Markova: examination of the patient, analysis of the results of the studies;

V.M. Kenis: analysis of roentgenograms, editing the article;

T.S. Nagornova: conducting molecular genetic diagnostics;

S.S. Nikitin: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of author

Е.Л. Дадали / E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>
Т.В. Маркова / T.V. Markova: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>
В.М. Кенис / V.M. Kenis: <https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>
Т.С. Нагорнова / T.S. Nagornova: <https://orcid.org/0000-0003-4527-4518>
С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3024-4121>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» с применением оборудования Центра коллективного пользования «Геном» ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова».

Funding. The research was performed within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of Russia for N.P. Bochkov Medical Genetic Research Center with usage of RCMG “Genome” NGS Core Unit.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациент 1 и родители пациента 2 подписали информированное согласие на публикацию данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. Patient 1 and the parents of patient 2 signed written informed consent to the publication of their data.