

Д.С. Хапченкова, М.С. Момот, С.О. Дубина

Остеохондродисплазія: точкова хондродисплазія (літературна довідка та власний клінічний випадок)

Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 7(143): 112-115. doi: 10.15574/SP.2024.7(143).112115

For citation: Khapchenkova DS, Momot MS, Dubyna SO. (2024). Osteochondrodysplasia: punctate chondrodysplasia (a literature reference and own clinical case). Modern Pediatrics. Ukraine. 7(143): 112-115. doi: 10.15574/SP.2024.7(143).112115.

Остеохондродистрофії належать до групи периксисомних захворювань. Точкова хондродисплазія — генетичний розлад сполучної тканини, що супроводжується утворенням точкових кальцифікатів в епіфізах, ділянках пластинки росту кісток і в періартикулярних тканинах із подальшим вкороченням кінцівок, розвитком згинальних контрактур та деформацій стоп і викривленням хребтового стовпа. Вогнища кальцифікатів можна візуалізувати за допомогою ультразвукового дослідження плода та рентгенографії в період новонародженості та грудного віку. Клінічні симптоми цієї патології різні, залежать від кількості органів та систем залучених у патологічний процес. Встановлення діагнозу базується на вивченні генеалогічного анамнезу, клінічних проявах, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження, ДНК-діагностуванні. Лікування вищеописаної патології посиндромне. Остеохондродисплазія є прикладом тяжкої спадкової патології, поширеність якої має тенденцію до зростання. Генетична гетерогенність і поліморфізм клінічної симптоматики вказують на необхідність поглибленого та детального вивчення таких захворювань, особливостей їх метаболічних порушень та їхніх наслідків у пацієнтів.

Мета — висвітлити клінічний випадок дитини з точковою остеохондродисплазією як приклад необхідності надання пожиттєвої паліативної допомоги.

Клінічний випадок. Множинні вади розвитку в дитини діагностовані пренатально, підтверджені після народження. У хлопчика від народження стан тяжкий, відсутнє самостійне дихання, спроби неінвазивної штучної вентиляції легень були безуспішними. Дитині проведена нижня трахеостомія для подальшої тривалої інвазивної вентиляції легень для підтримання життєдіяльності. Впродовж усього життя пацієнт потребуватиме мультидисциплінарного спостереження лікарів, тривалої антибіотикотерапії для профілактики вторинної бактеріальної інфекції, періодичної санації трахеобронхіального дерева.

Висновки. Пацієнти з остеохондродисплазіями майже завжди мають тяжкий стан. Діти з остеохондродисплазіями потребують спеціалізованого пожиттєвого догляду з урахуванням індивідуальних проявів хвороби та потреб дитини.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: остеохондродисплазія, діти, паліативна допомога, пожиттєвий догляд.

Osteochondrodysplasia: punctate chondrodysplasia (a literature reference and own clinical case)

D.S. Khapchenkova, M.S. Momot, S.O. Dubyna

Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Osteochondrodystrophies belong to the group of perixosomal diseases. Punctate chondrodysplasia is a genetic disorder of connective tissue, accompanied by the formation of punctate calcifications in the epiphyses, areas of the bone growth plate and in periarticular tissues, followed by shortening of the limbs, the development of flexion contractures and deformities of the feet and curvature of the spinal column. Foci of calcifications can be visualized using fetal ultrasound and radiography during the neonatal and infancy period. The clinical symptoms of this pathology are different, depending on the number of organs and systems involved in the pathological process. The diagnosis is based on the study of genealogical history, clinical manifestations, data from laboratory and instrumental research methods, DNA diagnostics. Treatment of the above pathology is syndromic. Osteochondrodysplasia is an example of a severe hereditary pathology, the prevalence of which tends to increase. Genetic heterogeneity and polymorphism of clinical symptoms indicate the need for an in-depth and detailed study of such diseases, the features of their metabolic disorders and their consequences in patients.

Aim — to present a clinical case of a patient with punctate osteochondrodysplasia, as an example of the need for constant palliative care.

Clinical case. Multiple malformations in a child are diagnosed prenatally, confirmed after birth. The boy's condition from birth is hard, the boy has no spontaneous breathing since birth, attempts at non-invasive artificial lung ventilation were unsuccessful. The child underwent a lower tracheostomy for further long-term invasive ventilation to sustain life. Throughout his life, the patient will need multidisciplinary supervision by doctors, long-term antibiotic therapy for the prevention of secondary bacterial infection, periodic sanitation of the tracheobronchial tree.

Conclusions. Patients with osteochondrodysplasia almost always have a serious condition. Children with osteochondrodysplasia need specialized lifelong care, taking into account the individual manifestations of the disease and the needs of the child.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Keywords: osteochondrodysplasia, children, palliative care, lifelong care.

Вступ

Остеохондродистрофії належать до групи периксисомних захворювань. Периксисоми — це кулястої форми органели, що виконують анаболічну й катаболічну функції для захисту клітин [1,6].

До остеохондродисплазій відносять порушення росту довгих кісток і хребта; порушення розвитку хряща та фіброзного компонента скелету; зміни товщини кіркового шару та моделювання метафізів. Поширеність у дитячій популяції становить 1:25 000–50 000. Більшість із них має аутосомно-рецесивний тип наслі-

дування з маніфестацією клінічних проявів від народження. Для цієї патології характерні генетична гетерогенність і поліморфізм клінічних проявів [5,7].

Точкова хондродисплазія (ТХ) — дизембриогенез сполучної тканини, що супроводжується утворенням точкових кальцифікатів в епіфізах, ділянці пластинки росту кісток і в періартикулярних тканинах, унаслідок чого відбувається скорочення кінцівок (часто симетричне), розвиваються згинальні контрактури, деформації стоп і викривлення хребта [2].

Найчастіше ТХ виявляється в епіфізі довгої кістки, хребтному стовпі та інших хрящових ділянках, які в нормі не кальцифікуються, включаючи трахею і кінці ребер. Ці вогнища кальцифікатів можна візуалізувати за допомогою ультразвукового дослідження плода та рентгенографії в період новонародженості та грудного віку [3].

Точкова хондродисплазія етіологічно гетерогенна. Доцільно розділили можливі причини виникнення ТХ на чотири групи: перша — вроджені дефекти метаболізму; друга — порушення метаболізму вітаміну К, третя — хромосомні аномалії; четверта — материнські фактори і ряд неklasифікованих причин [2,6,7].

Вроджені дефекти метаболізму, пов'язані з ТХ, включають пероксисомальні порушення, муколіпідоз 2-го типу, мукополісахаридоз 3-го типу та гангліозидоз GM1.

Порушення метаболізму холестерину — ще одна причина ТХ. Дефекти цього шляху призводять до мультисистемних аномалій, пов'язаних із тим, що холестерин є важливою і незамінною речовиною, яка відіграє провідну роль у багатьох процесах розвитку і клітинних мембранах [3].

Точкова хондродисплазія може мати асоціацію із синдромом Дауна, синдромом Едвардса, синдромом Тернера, а також наслідком материнського контакту з цитомегаловірусною інфекцією та вірусом краснухи [7].

Встановлення діагнозу базується на вивченні генеалогічного анамнезу, клінічних проявах, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження, ДНК-діагностуванні [5,6].

Лікування вищезазначеної патології посиндромне. Рекомендується дієта з обмеженим споживанням жирних кислот, корекцією біохімічних відхилень, додатково — антиоксидантні добавки та вітаміни [3].

Мета дослідження — висвітлити клінічний випадок пацієнта з точковою хондродисплазією як приклад необхідності надання постійної, позитивної паліативної допомоги.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Клінічний випадок

Хлопчик А., віком 1,5 року, госпіталізований зі скаргами на підвищення температури тіла до 40°C, ціаноз носогубного трикутника, ціаноз кінцівок, втягіння піддатливих місць грудної клітини під час акту дихання.

З *анамнезу життя та захворювання* відомо, що дитина народжена від I вагітності, яка перебігала на тлі прееклампсії середнього ступеня; множинних вроджених вад розвитку плода. Пологи — у терміні гестації 38 тижнів, шляхом операції кесаревого розтину. Маса тіла при народженні — 2810 г, зріст — 44 см. Оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині життя — 5 балів, на п'ятій хвилині життя — 6 балів. Самостійне дихання механічно не ефективне. Проведено первинні реанімаційні заходи, інтубацію трахеї та розпочато штучну вентиляцію легень (ШВЛ). Дитину госпіталізовано до спеціалізованої дитячої лікарні, до відділення інтенсивної терапії новонароджених, де протягом першого місяця життя встановлено діагноз: «Хондродисплазія: точкова хондродисплазія. Дисплазія грудної клітки, що призводить до асфіксії (торакоасфіктична грудна клітка). Вроджена ларингомалія. Вроджена трахеобронхомалія. Гіпоплазія та дисплазія легені. Вроджена сполучна гідроцефалія, субкомпенсована. Синдром дифузної м'язової гіпотонії».

Враховуючи неможливість самостійного ефективного дихання, безуспішні спроби неінвазивної ШВЛ, дитині віком 1 місяць 3 доби проведено нижню трахеотомію зі встановленням трахеостоми для подальшого інвазивного підтримання дихання.

У 2-місячному віці дитину виписано для спостереження та продовження лікування за місцем проживання, де вона перебувала на стаціонарному паліативному лікуванні до 8-місячного віку.

У віці 9 місяців пацієнта виписано додому, де він отримував мобільну паліативну допомогу, дихання підтримувалося за допомогою

портативного апарату ШВЛ із кисневим концентратором. За час перебування на мобільному паліативному лікуванні дитину періодично госпіталізували до стаціонару у зв'язку з погіршенням стану. При стабілізації стану, програмному налаштуванні портативного апарату ШВЛ із кисневим концентратором дитину виписано для продовження проведення мобільної паліативної допомоги.

Об'єктивно на момент госпіталізації. Загальний стан дитини тяжкий за рахунок основного захворювання, проявів дихальної недостатності. Температура тіла — 38,6°C. Свідомість — оглушення. Емоційний стан збіднений. Голова непропорційно велика з вираженими лобними горбами. Спонтанна рухова активність значно обмежена, м'язова гіпотонія. Менінгеальні знаки негативні. Зіниці D=S. Велике тім'ячко — 2 см, на рівні кісток черепа, не пульсує. Вигодовування — через назогастральний зонд по 150 мл збалансованої ентеральної суміші, засвоює. Сатурація кисню (SpO₂) на момент госпіталізації — на рівні 82–84%. Дихання самостійне не ефективне, проводиться ШВЛ через трахеостомічну трубку № 4,0 апаратом «UVENT» у режимі P-SIMV із параметрами: P_{max}=30 см H₂O, f=35/хв, PEEP=5 см H₂O, FiO₂=50%. SpO₂ після санації трахеобронхіального дерева — 88–91%. При санації через трахеостомічну трубку — велика кількість слизового мокротиння з геморагічними прожилками, при санації ротової порожнини — помірні кількість слизу. Шкірні покриви бліді, ціаноз носогубного трикутника, дещо прохолодні на дотик, тургор тканин збережений. Видимі слизові — блідо-рожеві, чисті, язик вологий. Аускультативно: у легенях дихання жорстке, проведення ослаблене з обох боків. Після санації трахеобронхіального дерева — дихання проводиться з обох боків, вислуховуються вологі хрипи провідного характеру. Тони серця ритмічні, приглушені. Частота серцевих скорочень — 137 ударів за хвилину. Центральна гемодинаміка відносно стабільна. Живіт м'який, збільшений у розмірах. Печінка збільшена, щільна, +4 см. Селезінка не пальпується. Сечовиділення самостійне, сеча світла, діурез у достатньому об'ємі. Випорожнення при госпіталізації не було.

Дитині проведено такі обстеження. У клінічному та біохімічному аналізі крові — без патологічних змін. **Рентгенографія кульшових суглобів:** Точок звапнень голівок стегнових кісток не виявлено. Латеропозиція стегно-

вих суглобів. **Рентгенографія органів грудної клітки:** Картина характерна для пневмофіброзу, пневмонія праворуч. **Рентгенографія органів грудної клітки (через рік хвороби):** Бронхолегенева дисплазія, пневмонія з обох боків. Збільшені лімфовузли лівої пахви. **Нейроскопія:** Наслідки гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи (ЦНС). Кіста — у судинному сплетінні зліва. Внутрішня сполучена гідроцефалія, вентрикулодилатація II ст. Розширення міжпівкульної щілини, субарахноїдального простору. **Нейроскопія (через рік хвороби):** Наслідки гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС. Внутрішня сполучена гідроцефалія, вентрикулодилатація II ст. Розширення міжпівкульної щілини, субарахноїдального простору, у динаміці розміри попередні. Загроза розвитку комбінованої гідроцефалії. Атрофія паренхіми мозку. **Ехокардіографія (ЕхоКТ):** Відкрите овальне вікно. Брадикардія. **ЕхоКТ (через рік хвороби):** Збільшення розмірів серця. Легенева гіпертензія. Аритмія. Відкрите овальне вікно. **Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини і нирок:** Дифузні зміни печінки зі збільшенням розмірів. Структурні зміни нирок не визначаються. Наднирники — без особливостей.

Консультований спеціалістами. **ЛОР-лікар:** Вроджена трахеомаліяція. Трахеостома. Рекомендовано догляд за трахеостомою. **Кардіолог:** Кардіоміопатія на тлі основного захворювання. Синусова брадикардія. Серцева недостатність II–III ст. Відкрите овальне вікно. **Офтальмолог:** Передні відділи, середовища, очне дно обох очей без видимої патології. **Невролог:** Вроджена сполучна гідроцефалія, субкомпенсована. Наслідки гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС. **Невролог (через рік хвороби):** Вроджена сполучна гідроцефалія. В'ялий тетрапарез, стійкі рухові порушення. **Нейрохірург:** Наслідки гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС. Сполучна гідроцефалія. Оперативне лікування не показане. **Травматолог:** Остеохондроплазія. Дисплазія грудної клітки. Дисплазія кульшових суглобів. **Генетик:** Остеохондроплазія: Точкова хондродисплазія, тип 1, Х-з'єднаний, рецесивний тип успадкування. **Пульмонолог:** Неможливо виключити наявність застійної пневмонії.

Дитина отримувала лікування: антибактеріальні препарати, ноотропи, кардіотрофічні препарати, інфузійну терапію, замісну терапію препаратами крові, збалансовані суміші, парентеральне харчування, замісну вітамінотерапію.

Станом на березень 2024 року загальний стан дитини тяжкий за рахунок основного захворювання, проявів дихальної недостатності. Не лихоманить. У свідомості. Неврологічний статус попередній. Годується через зонд по 170 мл, засвоює. Шкірні покриви блідо-рожеві, тургор збережений. Видимі слизові блідо-рожеві, чисті, язик вологий. Порушень мікроциркуляції немає. Дихання самостійне не ефективне. Проводиться ШВЛ через трахеостомічну трубку № 3,5 апаратом «Elisa 500» у режимі P-SIMV із параметрами: Pmax 20, F 35, PEEP 5, FiO₂ 30%. При спробі проведення ШВЛ у режимі СРАР при рівні FiO₂ 45% — дитина дихає самостійно при цьому рівень SaO₂ — починає знижуватися через 8 хвилин самостійного дихання. Аускультативно: дихання жорстке ослаблене, більше справа, вислуховуються провідні хрипи. Проводиться санація трахеобронхіального дерева, аспірується незначна кількість серозного секрету. Тони серця ритмічні, приглушені. Живіт м'який, збільшений у розмірах. Печінка збільшена +6 см. Селезінка не пальпується. Сечовиділення вільне, сеча світла, діурез збережений

(3,36 мл/кг/год). Випорожнення — 1 раз за добу самостійне.

Для подальшого лікування за наполяганням матері дитина транспортована до Польщі, де по сьогодні отримує посиндромне лікування та паліативну підтримку.

Обговорення та висновки

Остеохондродисплазії є прикладом тяжкої спадкової патології, що має тенденцію до зростання. Генетична гетерогенність і клінічний поліморфізм вказують на потребу поглибленого вивчення цих захворювань, особливостей метаболічних порушень та їхніх наслідків.

Описаний клінічний випадок є черговим підтвердженням необхідності розвитку, удосконалення й впровадження сучасних методів паліативної допомоги на всіх етапах спостереження цієї категорії пацієнтів.

Діти зі спадковими хворобами потребують пожиттєвого мультидисциплінарного підходу до лікування й динамічного спостереження з урахуванням індивідуальних проявів патології.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Braverman NE, Raymond GV, Rizzoc WB et al. (2016). Peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger spectrum: an overview of current diagnosis, clinical manifestations, and treatment guidelines. *Mol Genet Metab*.117(3): 313–321.
2. Irving MD, Chitty LS, Mansour S, Hall CM. (2008). Chondrodysplasia punctata: a clinical diagnostic and radiological review. *Clin Dysmorphol*. 17(4): 229–241.
3. Koob M. (2012). Reports summarise chondrodysplasia punctata study results from M. Koob and Co-researchers. *Osteochondrodysplasia-Advans in research and treatment*. Ashton Acton Scholarly Editson: 8.
4. Kavanagh K, Coleman J, O'Connell SM, Fhoghlú CNí, Moore DP et al. (2024). A further case of chondrodysplasia with growth failure occurring after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *American Journal of Medical Genetics Part A*. 194(7): e63603. doi: 10.1002/ajmg.a.63603.
5. Sabir AH, Morley E, Sheikh J, Calder AD, Bezeza-Meireles A, Cheung MS et al. (2021, Jun 6). Diagnostic yield of rare skeletal dysplasia conditions in the radiogenomics era. *BMC Med Genomics*. 14(1): 148. doi: 10.1186/s12920-021-00993-0. PMID: 34092239; PMCID: PMC8182909.
6. Tsymbalista OL, Semkovych MYa, Valchyshyn VP, Kurtash OO, Semkovych YaV, Matviiv LYe et al. (2015). Rhizomelic osteochondrodysplasia punctata: modern concepts of the pathogenesis, treatment and diagnosis (case study). *Perinatologiya i pediatriya*. 4(64): 94–97. [Цимбаліста ОЛ, Семкович МЯ, Вальчишин ВП, Курташ ОО, Семкович ЯВ, Матвіїв ЛЄ та інш. (2015) Ризомієлічна крапчаста остеохондродисплазія: сучасні погляди на патогенез, клініка, діагностика (випадок із клінічної практики). *Перинатологія і педіатрія*. 4(64): 94–97]. doi: 10.15574/PP.2015.64.94.
7. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. (2018). Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet*. 19(5): 253–268. doi: 10.1038/nrg.2017.116.

Відомості про авторів:

Хапченкова Дар'я Сергіївна — лікар-педіатр, дитячий кардіоревматолог, PhD, доц., зав. каф. педіатрії, неонатології та дитячих інфекцій ДНМУ.

Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27. <https://orcid.org/0000-0002-5965-9905>.

Момот Михайло Сергійович — лікар-педіатр КНП «Обласна клінічна дитяча лікарня Кіровоградської обласної ради».

Адреса: м. Кропивницький, вул. Преображенська, 79/35. <https://orcid.org/0009-0004-7959-6448>.

Дубина Сергій Олександрович — к. мед.н., доц., доц. каф. анатомії людини, фізіології та патологічної фізіології ДНМУ.

Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27. <https://orcid.org/0000-0003-0721-0855>

Стаття надійшла до редакції 12.07.2024 р., прийнята до друку 12.11.2024 р.