

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.06.51-61>

Кожно-скелетный синдром с гипофосфатемией: первое в России клиническое описание двух случаев заболевания с генетической верификацией диагноза

Куликова К.С.^{1,2}, Райкина Е.Н.², Толмачева Е.Р.³, Померанцева Е.А.³

1 – ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

2 – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11

3 – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Минздрава России
117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Кожно-скелетный синдром с гипофосфатемией (КССГ), или синдром сального невуса, – это редкая форма гипофосфатемического рахита, обусловленная потерей фосфора из-за аномально повышенного уровня фактора роста фибробластов 23 в результате соматической мутации в одном из генов цепи RAS (*HRAS*, *NRAS*, *KRAS*). Клинические проявления КССГ, помимо рахита, включают врожденные эпидермальные, меланоцитарные или сальные невусы и очаговые поражения костей ипсилатеральнее невусов. Сложность генетической диагностики заболевания заключается в необходимости поиска мутаций в материале пораженных тканей (кость, эпидермис). Пациенты с данным заболеванием подвержены высокому риску инвалидизации из-за выраженной мышечной гипотонии, остеомалации, переломов костей и сложности коррекции тяжелой гипофосфатемии. Впервые в отечественной практике приведены клинические наблюдения двух неродственных пациентов с КССГ и подтвержденным молекулярно-генетически диагнозом.

Ключевые слова: *HRAS*, *NRAS*, *KRAS*, гипофосфатемический рахит, фактор роста фибробластов 23, гипофосфатемия, гиперфосфатурия, кожно-скелетный синдром с гипофосфатемией, эпидермального невуса синдром.

Для цитирования: Куликова К.С., Райкина Е.Н., Толмачева Е.Р., Померанцева Е.А. Кожно-скелетный синдром с гипофосфатемией: первое в России клиническое описание двух случаев заболевания с генетической верификацией диагноза. *Медицинская генетика* 2023; 22(6): 51-61.

Авторы для корреспонденции: Куликова Кристина Сергеевна; **e-mail:** kristinakulikova@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 01.06.2023

Cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome: the first clinical description of two cases with genetic verification in Russia

Kulikova K.S.^{1,2}, Raikina E.N.², Tolmacheva E.R.³, Pomerantseva E.A.³

1 – Research Centre for Medical Genetics
1, Moskvorechye st., Moscow, 115522, Russian Federation

2 – National Medical Research Center for Endocrinology
11, Dm. Ulyanova st., Moscow, 117036, Russian Federation

3 – National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Named after V.I. Kulakov, of the Ministry of Healthcare of Russian Federation
4, Oparina st., Moscow, 117997, Russian Federation

Cutaneous-skeletal hypophosphatemia syndrome (CSHS) or Epidermal nevus syndrome (ENS) associated with hypophosphatemic rickets is a rare variation of hypophosphatemic rickets caused by phosphate wasting due to elevated fibroblast growth factor-23 (FGF23) as a result of somatic gain-of-function variants in the *HRAS*, *NRAS*, or *KRAS* genes. Clinical symptoms of CSHS, besides rickets, are congenital epidermal, melanocytic and sebaceous nevus as well as focal bone lesions ipsilateral to nevus. What makes genetic diagnosis of this condition extremely problematic is the necessity of location of mutations in the affected tissues (bones, epidermis). Such patients have a high risk of becoming disabled due to severe hypotonia, osteomalacia, bone fractures and difficulties associated with treatment of severe hypophosphatemia. The first two clinical cases of two unrelated patients with such condition have been performed in Russia. Both patients have CSHS confirmed by genetic testing.

Keywords: *HRAS*; *NRAS*; *KRAS*; hypophosphatemic rickets; fibroblast growth factor 23; hypophosphatemia; hyperphosphaturia; epidermal nevus syndrome; cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome.

For citation: Kulikova K.S., Raikina E.N., Tolmacheva E.R., Pomerantseva E.A. Cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome: the first clinical description of two cases with genetic verification in Russia. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2023; 22(6): 51-61. (In Russ.)

Corresponding author: Kulikova Kristina; e-mail kristinakulikova@gmail.com

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 1.06.2023

Введение

Синдром Шиммельпеннинга-Фейерштейна-Мимса (ОМIM 163200), также известный как синдром линейного сального невуса, представляет собой врожденное мультисистемное заболевание, вызванное соматическими мутациями, возникающими *de novo* в генах *HRAS*, *NRAS* или *KRAS*. Данный синдром характеризуется врожденными линейными сальными невусами в сочетании с аномалиями различных органов нейроэктодермального происхождения. Сочетание линейного сального невуса с гипофосфатемическим рахитом (ГФР) объединено в кожно-скелетный синдром с гипофосфатемией (КССГ). ГФР при данном синдроме развивается из-за аномально высокой секреции фактора роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) в клетках диспластичной кости.

Aschinerberg L. с соавт. впервые в 1977 г. описали 5-летнего мальчика с эпидермальными невусами и ГФР [1]. Особенностью поражения костей у пациентов с КССГ является сочетание рахитических изменений костной ткани с фиброзно-кистозной дисплазией. В 2014 году Avitan-Hersh E. с соавт. представили первый генетически подтвержденный случай КССГ: у пациента была обнаружена гетерозиготная мутация p.G13R в гене *HRAS* [2]. К настоящему времени в литературе представлено описание более 60 случаев КССГ с мутациями в генах *HRAS* (p.G13R) и *NRAS* (p.G12C, p.G13R, p.Q61R, p.Q61L) [2-8].

Современные способы лечения пациентов с КССГ включают многократный ежедневный прием препаратов фосфора в сочетании с аналогами активных метаболитов витамина D. Перспективным методом лечения может быть применение моноклональных антител к FGF23 или ингибиторов пути митоген-активируемой протеинкиназы MAPK/внеклеточной сигнал-регулируемой киназы ERK (МЕК-ингибиторы) [2-8].

Нами впервые в России проведено молекулярно-генетическое подтверждение диагноза у пациентов с КССГ: у двоих детей в материале невуса обнаружены соматические мутации в генах *HRAS* и *NRAS*.

Законные представители пациентов дали добровольное информированное согласие на обследование

и публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Медицинская генетика».

Описание клинических случаев

Пациент 1.

Мальчик от неблизкородственного брака, от 1 физиологично протекавшей беременности, оперативных родов. Родился с массой тела 2780 г, длиной тела 48 см. Мама пациента наблюдается с диагнозом рассеянный склероз с 27 лет, отец здоров. С рождения у ребенка отмечались плотные множественные невусы на волосистой части головы, на спине, руках, животе, ногах по линиям Блашко, местами сливающиеся, возвышающиеся над уровнем кожи (рис. 1, 2). Появления новых элементов за время наблюдения не отмечалось. Мальчик с первого года жизни наблюдался неврологом по поводу левостороннего гемипареза.

На первом году жизни у ребенка отмечалось отставание в моторном развитии: начал уверенно держать голову и ходить в кроватке с 1 года. С 1 года 2 месяцев родители заметили появление у ребенка рахитических «браслетов» на руках, с 1 год 4 месяцев – постепенное угасание двигательных функций с полным регрессом ходьбы через 1 месяц. Известно, что со 2 месяца жизни у мальчика манифестировал синдром мальабсорбции, в связи с чем он был переведен с грудного вскармливания на смесь на основе гидролизата белка.

Впервые мальчик был обследован в возрасте 1 года 8 месяцев. При осмотре обращали на себя внимание выраженная задержка роста (рост 70,7 см, SDS роста -4,33), отсутствие самостоятельной ходьбы, наличие множественных невусов, выраженных рахитических деформаций скелета в виде «браслетов» на руках, «четок» на ребрах, значительно увеличенный живот за счет выраженной мышечной гипотонии и повышенного газообразования (рис. 1). Также мальчик предъявлял жалобы на боль при опоре на ноги, что вместе с гипотонией ограничивало его возможность самостоятельно передвигаться. Нервно-психическое развитие ребенка

не отставало. При обследовании было зафиксировано значительное снижение уровня фосфора в крови, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), нормальные показатели кальция и паратгормона (ПТГ). В анализе мочи выявлена гиперфосфатурия (табл. 1). По данным рентгенографии костей верхних и нижних конечностей были зафиксированы тяжелые поражения костной ткани в виде сочетания рахитических изменений с кистозно-фиброзной дисплазией. Показатель тяжести рахитических изменений (Rickets Severity Scale) зон метафизов трубчатых костей имел максимальное значение 10 баллов (рис. 3). На основании полученных данных был установлен диагноз КССГ, инициирована терапия препаратами фосфора и активными метаболитами витамина D. На фоне проводимого лечения отмечалась умеренная положительная динамика: снизилась мышечная слабость, уменьшился болевой синдром и ребенок начал самостоятельно ходить на короткие дистанции. Однако на фоне данного лечения у мальчика усилился синдром мальабсорбции,

стул был водянистый до 10 раз в день. Развитие данного побочного эффекта ограничило возможность увеличивать дозу препаратов фосфора и, соответственно, снизить активность рахитического процесса не представлялось возможным. Пациент был обследован в гастроэнтерологическом стационаре, где были выполнены гастро- и колоноскопия с биопсией, по результатам которых органической причины синдрома мальабсорбции не выявлено. Через 1,5 года у мальчика возобновились жалобы на слабость и боль в ногах, из-за чего он перестал ходить. В настоящее время ребенок продолжает получать препараты фосфора в дозе 40-60 мг/кг/сутки и альфакальцидола 0,75 мкг/сутки. Несмотря на проводимое лечение в течение 4 лет достичь значимого улучшения состояния и показателей крови у ребенка не удалось (табл. 1), рахитические изменения костной ткани остаются значительной степени выраженности (рис. 3).

В возрасте 5 лет ребенку было проведено молекулярно-генетическое исследование: в образцах иссе-



Рис. 1. Внешний вид пациента 1. Невусы, расположенные по линиям Блашко.

Fig. 1. Patient 1, phenotype. Nevii located along Blaschko's lines.



Рис. 2. Участки алопеции в зоне невузов у пациента 1.

Fig. 2. Areas of alopecia in the area of nevi in patient 1.

ченного невуса выявлена ранее описанная мутация р.Gln61Arg в гене *HRAS*, доля мутантного аллеля составила 62% (284 из 459 прочтений). Других патогенных или вероятно-патогенных вариантов не было выявлено. Таким образом, диагноз КССГ был подтвержден молекулярно-генетически. Для молекулярно-генетического анализа проводилось секвенирование полного экзона методом массового параллельного секвенирования (МПС). Геномную ДНК выделяли из мате-

риала соскоба и образцов иссеченного невуса. Поиск осуществлялся по генам, ассоциированным с фенотипами, а также непосредственно в генах *HRAS*, *NRAS*, *KRAS*. Секвенирование проводилось на секвенаторе NovaSeq 6000, Illumina. Оценка клинической значимости (патогенности) выявленных вариантов выполнялась на основе рекомендаций ACMG и российских рекомендаций по интерпретации данных, полученных методами МПС [9, 10]. Для оценки популяционных ча-

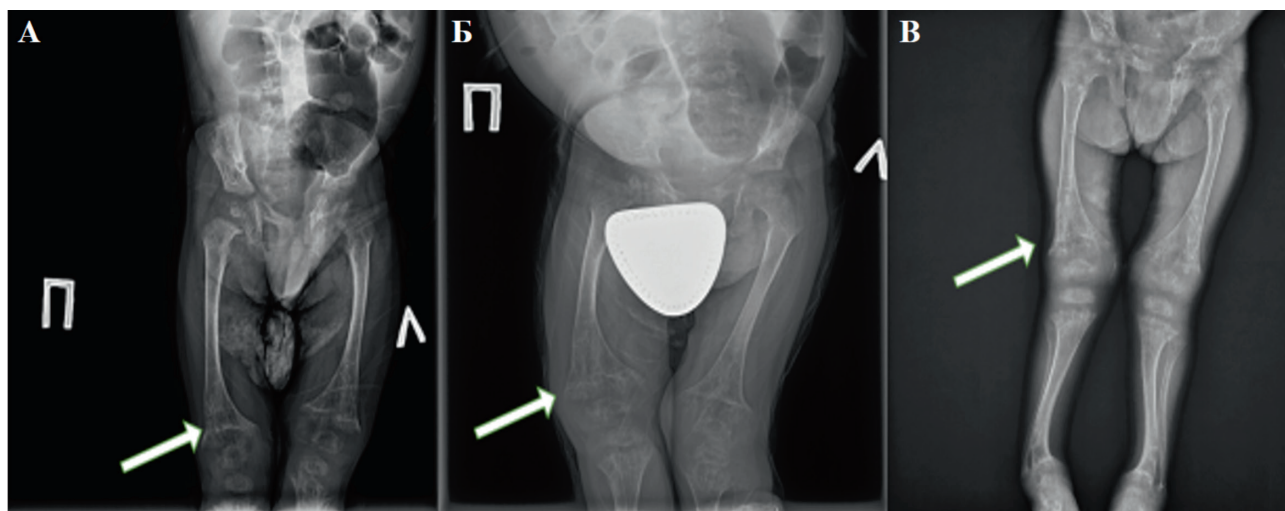


Рис. 3. Рентгенография пораженных костей нижних конечностей пациента 1 на фоне терапии. А - рентгенограмма пациента в 3 года; Б – рентгенограмма пациента в 4 года; В – рентгенограмма пациента в 5 лет. Белыми стрелками указаны зоны поражения костной ткани.

Fig. 3. X-ray of the affected bones of the lower extremities of patient 1 during therapy. А – X-ray of the patient at the age of 3 years; Б – X-ray of the patient at the age of 4 years; В – X-ray of a patient at the age of 5 years. White arrows indicate the affected areas of the bone tissue.

Таблица 1. Биохимические показатели пациента 1

Table 1. Biochemical parameters of patient 1

Параметр	На момент постановки диагноза	Через 1 год (терапия: препарат фосфора 50 мг/кг/сутки, альфакальцидол 0,75 мкг/сутки)	Через 3 года (терапия: препарат фосфора 40-60 мг/кг/сутки, альфакаль- цидол 0,75 мкг/сутки)
Фосфор сыв., ммоль/л (норма:1,45-1,78)	0,61	-	0,47
Щелочная фосфатаза сыв., Ед/л (норма:156-369)	1298	1277	1024
Кальций общий сыв., ммоль/л (норма:2,25-2,75)	2,35	2,58	2,14
Паратгормон сыв., пг/мл (норма:15-65)	60,52	49,57	56,56
Максимум тубулярной реабсорбции фосфатов к скорости клубочковой фильтрации, ммоль/ммоль (норма:1,15-1,73)	0,39	-	-

стот выявленных вариантов использована база данных Genome Aggregation Database (gnomAD).

Пациент 2.

Мальчик рожден от 3 беременности, протекавшей на фоне анемии, хламидиоза, угрозы прерывания, плацентомегалии, хронического пиелонефрита. Роды оперативные на 39 неделе с нормальными росто-весовыми показателями (3750 г, 52 см). Родители и старший ребенок в семье здоровы. С рождения отмечались множественные гигантские невусы на лице, спине, верхних и нижних конечностях, груди (рис. 4), по поводу которых был неоднократно оперирован. Психомоторное развитие с задержкой: стоял у опоры с 1,5 лет, самостоятельная ходьба с 2 лет, со слов матери «на носочках».

В возрасте 6 лет в результате прыжка с небольшой высоты получил перелом левой бедренной кости, установлена металлоконструкция, после чего появилось укорочение левой конечности. В 2018 году зафиксирован повторный перелом левой бедренной кости.

С 7 лет на протяжении двух лет мальчик получал терапию ибандроновой кислотой по 1 капельнице каждые 4 месяца. Всего было выполнено 6 курсов введения данного препарата без видимого эффекта.

В возрасте 8 лет ребенок впервые был обследован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на деформации ног, невозможность самостоятельно ходить, хроническую боль в ногах и мышечную слабость. При осмотре выявлена задержка роста (рост 114,7 см, SDS роста -2,25), деформация левой бедренной кости по типу «посоха», Х-образная деформация правой нижней конечности, деформация позвоночника, укорочение левой ноги, рахитические «браслеты» на руках, множественные пигментные невусы, половое развитие по Таннер 1. По результатам лабораторного обследования зафиксированы гипофосфатемия, повышение уровня ЩФ в крови и гиперфосфатурия (табл. 2). По данным рентгенографии выявлены рахитические изменения зон метафизов костей верхних и нижних конечностей в сочетании с кистозно-фиброзной дисплазией (рис. 5). Показатель рахитических изменений (Rickets Severity Scale) трубчатых костей имел значение 9 баллов. По совокупности данных пациенту был установлен диагноз КССГ. При проведении генетического анализа в образцах иссеченного невуса выявлена мутация p.Gln61Arg в гене *NRAS*, доля альтернативного аллеля составила 19% (20 из 104 прочтений).

Мальчику была назначена терапия препаратами фосфорного буфера (48 мг/кг/сутки по элементарному фосфору) в сочетании с альфакальцидолом (0,75

мкг/сутки), на фоне которой отмечалось увеличение двигательной активности и снижение выраженности мышечной слабости и болевого синдрома. Однако несмотря на проводимое лечение улучшения структуры костной ткани незначительны и сохраняется необходимость использования средств поддержки при ходьбе. При динамическом обследовании через 4 года по данным ультразвукового исследования у пациента обнаружены признаки нефрокальциноза, по результатам МСКТ – признаки множественных кист до 10 мм и объемных образований до 10 мм в паренхиме левой почки, по фазам сканирования с контрастом 60-70-85-90 HU. Биопсия данных образований не проводилась.

Обсуждение

КССГ относится к группе заболеваний, связанных с мутациями в генах RAS-цепи. Семейство генов



Рис. 4. Внешний вид пациента 2, возраст 11 лет.

Fig. 4. Patient 2, phenotype, 11 years old.

RAS (Retrovirus Associated DNA Sequences) включает 3 гена: *KRAS*, *HRAS*, *NRAS*. Первые два гена получили название от своих гомологов, выделенных из линий вирусов мышинной саркомы Kirsten и Harvey, последний был идентифицирован в клеточной линии нейробластомы. Каскадная последовательность реакций сигнального пути *RAS* действует как включатель, определяющий регуляцию генной экспрессии, требующуюся для реализации деления или дифференцировки клетки. Гены *RAS* известны своей ролью в канцерогенезе,

стимулируя пролиферацию клеток через MAP-киназный путь [4]. Активирующие миссенс-мутации в кодонах 12 (глицин), 13 (глицин) и 61 (глутамин) всех генов *RAS* обнаруживаются при большом количестве раковых заболеваний: меланоме, раке кишечника, печени, легких, поджелудочной железы и мочевого пузыря [11].

ГФР в структуре КССГ относится к FGF23-зависимой гипофосфатемии [12, 13]. FGF23 представляет собой белок, обычно секретируемый остеocytes, который регулирует гомеостаз как фос-

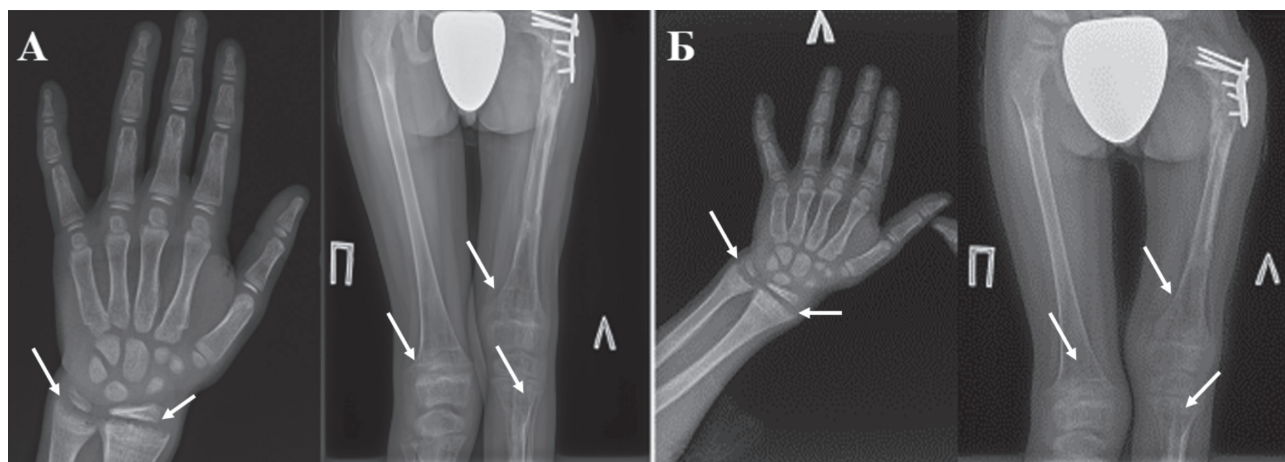


Рис. 5. Рентгенография пораженных конечностей пациента 2 на фоне терапии. А – рентгенография верхних и нижних конечностей в возрасте 9 лет; Б – рентгенография в возрасте 11 лет. Белыми стрелками указаны зоны поражения костной ткани.

Fig. 5. X-ray of the affected limbs of patient 2 during therapy. А – X-ray of the upper and lower extremities at the age of 9 years; Б – X-ray at the age of 11 years. White arrows indicate areas of bone tissue damage.

Таблица 2. Биохимические показатели пациента 2

Table 2. Biochemical parameters of patient 2

Параметр	На момент постановки диагноза	Через 3 месяца (терапия: препарат фосфора 48 мг/кг/сутки, альфа-кальцидол 0,75 мкг/сутки)	Через 3 года (терапия: препарат фосфора 24,6 мг/кг/сутки, альфакальцидол, 0,75 мкг/сутки)
Фосфор сыв., ммоль/л (норма: 1,45-1,78)	0,64	0,51	1,48
Щелочная фосфатаза сыв. крови, Ед/л (норма: 156-369)	798	759	339
Кальций общий сыв., ммоль/л (норма: 2,25-2,75)	2,4	2,44	2,47
Паратгормон сыв., пг/мл (норма: 15-65)	53,20	53,56	38,22
Максимум тубулярной реабсорбции фосфатов к скорости клубочковой фильтрации, ммоль/ммоль (норма: 1,15-1,73)	0,67	-	-

фатов, так и витамина D, модулируя экспрессию натрий-фосфорных котранспортеров (NaPi) в почечных канальцах и ферментов, метаболизирующих кальцитриол [14]. Трансгенные мыши со сверхэкспрессией FGF23 демонстрируют пониженные уровни NaPi-2a и NaPi-2c в проксимальных канальцах почек, что ведет к увеличению экскреции фосфата с мочой, тогда как удаление FGF23 приводит к гиперфосфатемии [15]. Доказано, что FGF23 подавляет активность 1-альфа-гидроксилазы, фермента, участвующего в гидроксилировании кальцитриола (25(OH)-витамин D) с образованием биоактивной формы кальцитриола (1,25-дигидроксивитамин D3), из-за чего снижается всасывание фосфора в стенке кишечника. Подавляя синтез кальцитриола, FGF23 активирует работу 24-гидроксилазы, тем самым усиливая катаболизм витамина D (рис. 6). В условиях патологической гиперпродукции FGF23 одновременно снижаются реабсорбция фосфора в почках и абсорбция фосфора в кишечнике, что и способствует возникновению симптомов рахита, включая частые переломы и мышечную слабость. Биохимическими маркерами ГФР являются гиперфосфатемия и гипофосфатемия.

Изначально предполагалось, что источником гиперпродукции FGF23 могут быть невусы. Однако это было опровергнуто: иммунолокализация и количественная ПЦР не выявили экспрессии FGF23 в невусах, хирургическое удаление и лазерная абляция невусов не привели к излечению ГФР у пациентов [16].

В последующем было представлено, что избыточная секреция FGF23 происходит из диспластичной кости. У пациентов с КССГ в костях происходит замена нормальной пластинчатой кости фокальными областями, содержащими неправильные фибробластоподобные веретенообразные клетки и обширные участки неминерализованного остеоида, что характерно для остеомалиции [2, 4]. В результате проведенных исследований было показано, что ДНК из диспластических поражений кости, но не здоровой пластинчатой костной ткани, содержит те же мутации *HRAS* или *NRAS*, которые были обнаружены в ДНК, выделенной из клеток невусов или циркулирующих лейкоцитов [16]. Известно, что мутации с усилением функции в членах сигнального пути RAS вызывают повышенную экспрессию FGF23 за счет повышенной активации рецептора 1 фактора роста фибробластов. В ранее опубликованных статьях, у пациентов с КССГ фиксировался высокий уровень FGF23 в крови, однако четкой корреляции между степенью повышения данного показателя и тяжестью течения рахита не зафиксировано.

В представленных нами случаях у пациента 1 течение заболевания более тяжелое, что обусловлено более ранней манифестацией ГФР и синдромом мальабсорбции. У данного пациента жалобы на деформацию нижних конечностей, позвоночника, задержку роста, мышечную слабость и угасание двигательных навыков появились после 1 года. У второго ребенка рахитические изменения не столь выражены, и манифестация на-



Рис. 6. Механизм развития ГФР при КССГ.

Fig. 6. Mechanism of hypophosphatemic rickets development in cutaneous-skeletal hypophosphatemia syndrome

рушений фосфорного обмена отмечалась после 5 лет. По опубликованным данным, возраст манифестации ГФР при КССГ варьирует от 1 года до 14 лет (медиана 2,7 лет, средний возраст 4 года) [3], отсроченное начало связано со временем, которое требуется пациентам для развития достаточной массы диспластичной кости, в которой продуцируется FGF23. И важно сказать, что в ранее представленных статьях синдром мальабсорбции не рассматривался как проявление КССГ, а представлял собой осложнение терапии фосфатами. Как известно, препараты на основе фосфатного буфера обладают слабительным эффектом. Синдром мальабсорбции у нашего пациента манифестировал до начала терапии фосфатами, при этом целиакия и другие причины, которые могли бы обусловить данный симптом, были исключены. Усугубление мальабсорбции на фоне проводимой терапии было основным фактором, осложняющим компенсацию ГФР: невозможность наращивать дозу фосфатов для коррекции гипофосфатемии, а, соответственно, невозможность купирования мышечной гипотонии, болевого синдрома и рахитических изменений в костях.

Для КССГ характерны кожные проявления в виде эпидермальных невусов, а именно: кератиноцитарного невуса, сального невуса, комедонового невуса или невуса Беккера [16]. В ряде случаев невусы располагаются по линиям Блашко и могут иметь V-образную форму на спине, форму завитков на боках и плечах, и волнообразную на голове. Сальные невусы чаще обнаруживают на голове и шее, они имеют желтый цвет с восковой поверхностью и ассоциируются с очагами алопеции. Такие невусы имелись у первого пациента. У второго пациента на коже имелись кератиноцитарные эпидермальные невусы. Корреляции между тяжестью течения ГФР и размером или структурой невусов не наблюдается. Распределение и локализация диспластических поражений скелета не ограничивались стороной тела с невусом. По данным публикаций, у всех пациентов с КССГ были поражения кожи более 10–60% площади поверхности тела.

При диагностике КССГ важно проводить и дифференциальную диагностику с похожим заболеванием – синдромом МакКьюна-Олбрайта-Брайцева (МОБ), для которого характерно также наличие невусов цвета «кофе с молоком», FGF23-зависимой гипофосфатемии, поражение костей в виде сочетания рахита и фиброзно-кистозной дисплазии [4]. Основным отличием данного заболевания от КССГ будет множественное поражение эндокринной системы в виде преждевременного полового развития, гипертиреоза, гиперпро-

дукции гормонов гипофиза и надпочечников. Этиологическим фактором МОБ являются соматические активирующие мутации гена *GNAS*.

При КССГ у пациентов могут фиксироваться внекожные и внекостные нарушения. Учитывая соматический характер мутации, спектр проявлений зависит от момента ее возникновения, вследствие чего могут поражаться как один, так и несколько зародышевых листков. Неврологические и офтальмологические аномалии – наиболее часто встречающаяся сопутствующая патология при КССГ. Чаще всего упоминаются задержка развития и умственная отсталость, двустороннее и одностороннее увеличение желудочков головного мозга, эпилепсия и изменения на ЭЭГ, нейромеланцитоз по ходу спинного мозга или в головном мозгу без развития неврологической симптоматики, колобома, лимбальный дермоид глаз, страбизм и помутнение роговицы. В некоторых случаях у пациентов отмечалась кардиологическая патология: перикардиальный выпот, коарктация аорты, аномалия аортального клапана. Из неопластических процессов описаны врожденная рабдомиосаркома, медуллярный рак щитовидной железы, диагностированный в возрасте 15 лет без отягощенного наследственного анамнеза, злокачественное образование ЦНС, базальноклеточная карцинома [3]. Интерес представляет тот факт, что, несмотря на выраженные изменения костной ткани, не описано ни одного случая развития остеосаркомы.

Обнаруженные нами мутации p.Gln61Arg в гене *HRAS* и p.Gln61Arg в гене *NRAS* – часто встречающиеся варианты у пациентов с синдромом линейного невуса. Так, у некоторых пациентов с аналогичными мутациями были обнаружены липома ствола мозга, узел щитовидной железы, гемангиомы селезенки, эккринная порома, хористатома глаза, гамартома, что согласуется с соматическим мозаицизмом мутаций, способствующих мультисистемному заболеванию. У представленного нами пациента 2 кроме основных проявлений заболевания были обнаружены признаки двустороннего мультикистозного поражения почек и объемного образования в левой почке, которое по своим характеристикам напоминает ангиомиелолипому. Merz L.M. с соавт. представили описание пациентки с КССГ и мутацией p.G61R в гене *NRAS*, у которой также отмечались ультразвуковые признаки мультикистозной дисплазии правой почки без других пороков развития [7]. Интересно, что у данного пациента тяжесть клинической картины была обусловлена выраженной деформацией грудной клетки со сколиозом и перенесенной легионеллезной пневмонией,

на фоне которой развилась хроническая потребность в кислороде.

Традиционная терапия пациентов с КССГ включает в себя применение препаратов фосфора и альфакальцитриола или калцитриола. К сожалению, предыдущие исследования показали, что данная терапия приводит только к временному повышению уровня фосфатов в сыворотке, не влияя на потерю фосфатов с мочой [3,4,8]. Об ограничении эффективности данной схемы лечения также свидетельствует сохранение патологических изменений в костях даже после длительного лечения фосфатами и метаболитами витамина D на примере наших пациентов. Данная терапия также сопряжена с высоким риском развития осложнений в виде нефрокальциноза, вторичного или третичного гиперпаратиреоза, и, наиболее часто, с диареей. Многообещающим новым терапевтическим подходом к FGF23-опосредованной гипофосфатемии является лечение моноклональными антителами к FGF23 (буросумаб). Буросумаб представляет собой человеческое рекомбинантное IgG-антитело, которое связывается с рецептором к FGF23 и таким образом ингибирует его чрезмерную активность [17]. В 2018 г. данный препарат был зарегистрирован для лечения детей старше 6 месяцев с X-сцепленным доминантным ГФР и опухоль-индуцированной остеомалацией.

Khadora M. с соавт. представили первое описание применения буросумаба у пациентки 3 лет 10 месяцев с КССГ, у которой после 3 первых инъекций полностью нормализовался уровень фосфора в крови, через 12 месяцев терапии значительно улучшилась физическая активность ребенка, и контрольные рентгенограммы нижних и верхних конечностей показали заживление рахита [6]. Самый длительный период лечения буросумабом – 42 месяца – был представлен Merz L.M. с соавт.: применение буросумаба у ребенка 3 лет с КССГ позволило нормализовать все биохимические параметры, значительно снизить проявления болевого синдрома и рахитических изменений в костях, что способствовало увеличению физической активности и отказу от использования ребенком инвалидного кресла, а увеличение размера грудной клетки на фоне улучшения динамики роста привело к восстановлению дыхательной механики и прекращению подачи кислорода [7].

В 2023 г. были опубликованы данные открытого одностороннего исследования фазы 2, в котором изучалась эффективность и безопасность буросумаба у пациентов с КССГ. В исследовании приняли участие мужчина 20 лет и ребенок 11 лет, у обоих пациентов

стартовая доза буросумаба составляла 0,3 мг/кг, вводилась каждые 2 (ребенку) и каждые 4 недели (взрослому), дозу при необходимости корректировали по уровню фосфора крови до возможной максимальной 2 мг/кг. На фоне лечения при использовании минимальной дозы препарата 0,3 мг/кг оба участника продемонстрировали клинически значимые улучшения в нескольких ключевых аспектах: нормализация биохимических параметров, купирование болевого синдрома, улучшение физической активности, гистологически отмечалось снижение выраженности остеомалации, у ребенка – улучшение динамики роста. Нежелательных побочных реакций зафиксировано не было, за исключением легких реакций в месте инъекции у пациента детского возраста. Переносимость и эффективность буросумаба, продемонстрированные в данном исследовании, позволяют предположить, что этот препарат может служить основным вариантом лечения пациентов с КССГ. Следует отметить, что оценка эффективности применения препарата в детском возрасте, показывает, что раннее лечение буросумабом может свести к минимуму деформации скелета в критический период роста костей у детей, снизив таким образом инвалидизацию пациента [8].

Интересным представляется сообщение Carli D. с соавт. об успешном применении ингибитора активации митоген-активируемых киназ (МЕК-ингибитор) у 4-летнего мальчика с КССГ, у которого кроме себорейного невуса и ГФР имелись хористомы глаза, множественные гамартомы, порок развития головного мозга, плевральная лимфангиома и хилоторакс [18]. При генетическом анализе в ДНК невуса пациента была обнаружена соматическая мутация с.182A>G; p.Gln61Arg в гене *NRAS*. Селективный ингибитор МЕК, одобрен для лечения BRAF-позитивной меланомы и немелкоклеточного рака легкого, имеются сообщения о его применении у ребенка с нейрофиброматозом 1 типа [19]. В статье сообщается, что лечение данным препаратом привело к быстрой нормализации фосфатемии и фосфатурии, ускорению динамики роста пациента, регрессу хилоторакса, улучшению минеральной плотности костей, уменьшению эпидермальных невусов и гамартом [18].

Стоит упомянуть и тот факт, что в некоторых публикациях представлены данные о возможности спонтанного восстановления реабсорбции фосфора у пациентов с КССГ в период пубертата или в более взрослом возрасте [20], что предположительно может быть связано с прекращением активного роста диспластичной кости и, соответственно, снижением продукции FGF23.

Заключение

Таким образом, нами представлено описание двух генетически подтвержденных клинических случаев КССГ. Приведенные наблюдения подчеркивают важность настороженности по поводу диагностики ГФР при наличии у пациента невуса и клинических признаков рахита. Сложность ведения данной группы пациентов обусловлена более тяжелым течением рахита и ограниченной эффективностью терапии фосфатами. Перспективным методом лечения пациентов с КССГ является патогенетически обоснованная терапия препаратом на основе антител к FGF23 или лекарственными средствами, контролирующими RAS/МАРК- сигнальный путь.

Литература

1. Aschiner L.C., Solomon L.M., Zeis P.M., Justice P., Rosenthal I.M. Vitamin D-resistant rickets associated with epidermal nevus syndrome: demonstration of a phosphaturic substance in the dermal lesions. *J Pediatr.* 1977;91(1):56–60.
2. Avitan-Hersh E., Tatur S., Indelman M. et al. Postzygotic HRAS mutation causing both keratinocytic epidermal nevus and thymoma and associated with bone dysplasia and hypophosphatemia due to elevated FGF23. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99 (1):E132–6. doi: 10.1210/jc.2013-2813.
3. Ovejero D., Lim Y.H., Boyce A.M. et al. Cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome: clinical spectrum, natural history, and treatment. *Osteoporos Int.* 2016;27(12):3615–3626. doi: 10.1007/s00198-016-3702-8.
4. de Castro L.F., Ovejero D., Boyce A.M. Diagnosis of endocrine disease: mosaic disorders of FGF23 excess: fibrous dysplasia/McCune-albright syndrome and cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2020; 182 (5):R83–R99;
5. Huynh C., Gillis A., Fazendin J., Abdullatif H. A case report to assess the safety and efficacy of Burosumab, an investigational antibody to FGF23, in a single pediatric patient with Epidermal Nevus Syndrome and associated hypophosphatemic rickets. *Bone Rep.* 2022;17:101605. doi: 10.1016/j.bonr.2022.101605.
6. Khadora M., Mughal M.Z. Burosumab treatment in a child with cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome: A case report. *Bone Rep.* 2021;15:101138. doi: 10.1016/j.bonr.2021.101138.
7. Merz L.M., Buerger F., Ziegelasch N. et al. A Case Report: First Long-Term Treatment With Burosumab in a Patient With Cutaneous-Skeletal Hypophosphatemia Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:866831. doi: 10.3389/fendo.2022.866831.
8. Sugarman J., Maruri A., Hamilton D.J. et al. The efficacy and safety of burosumab in two patients with cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome. *Bone.* 2023;166: 116598, <https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116598>.
9. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
10. Рыжкова О. П., Кардымон О. Л., Прохорчук Е. Б., и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК

человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика, 2019; 18(2):3–23

11. Rauen K.A. The RASopathies. Annual review of genomics and human genetics. 2013;14:355–69. doi: 10.1146/annurev-genom-091212-153523.
12. Куликова К.С., Тюльпаков А.Н. Гипофосфатемический рахит: патогенез, диагностика и лечение. *Ожирение и метаболизм.* 2018;15(2):46–50.
13. Lim Y.H., Ovejero D., Sugarman J.S., et al. Multilineage Somatic Activating Mutations in HRAS and NRAS Cause Mosaic Cutaneous and Skeletal Lesions, Elevated FGF23 and Hypophosphatemia. *Hum Mol Genet.* 2014; 23(2):397–407. doi: 10.1093/hmg/ddt429
14. Shimada T., Urakawa I., Yamazaki Y., et al. FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004;314:409–414.
15. Shimada T., Hasegawa H., Yamazaki Y., et al. FGF-23 Is a Potent Regulator of Vitamin D Metabolism and Phosphate Homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2004;19: 429–435. <https://doi.org/10.1359/JBMR.0301264>
16. Lim Y.H., Ovejero D., Derrick K.M.; Yale Center for Mendelian Genomics; Collins M.T., Choate K.A. Cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome (CSHS) is a multilineage somatic mosaic RASopathy. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(2):420–7. doi:10.1016/j.jaad.2015.11.012.
17. Carpenter T.O., Whyte M.P., Imel E.A., Boot A.M., Högl W., Linglart A., et al. Burosumab Therapy in Children With X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2018; 378(21):1987–98. doi: 10.1056/nejmoa1714641.
18. Carli D., Cardaropoli S., Tessaris D., et al. Successful treatment with MEK-inhibitor in a patient with NRAS-related cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome. *Genes Chromosomes Cancer.* 2022; 61(12):740–746. doi: 10.1002/gcc.23092.
19. Ершов Н.М., Пшонкин А.В., Мареева Ю.М., и др. Первый опыт применения MEK-ингибиторов при нейрофиброматозе I типа у детей в Российской Федерации в условиях стационара кратковременного лечения национального медицинского исследовательского центра. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО).* 2021;8(1):85–92. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-1-85-92>.
20. Zutt M., Strutz F., Happle R., et al. Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome with hypophosphatemic rickets. *Dermatology.* 2003;207(1):72–6. doi: 10.1159/000070948.

References

1. Aschiner L.C., Solomon L.M., Zeis P.M., Justice P., Rosenthal I.M. Vitamin D-resistant rickets associated with epidermal nevus syndrome: demonstration of a phosphaturic substance in the dermal lesions. *J Pediatr.* 1977;91(1):56–60.
2. Avitan-Hersh E., Tatur S., Indelman M. et al. Postzygotic HRAS mutation causing both keratinocytic epidermal nevus and thymoma and associated with bone dysplasia and hypophosphatemia due to elevated FGF23. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99 (1):E132–6. doi: 10.1210/jc.2013-2813.
3. Ovejero D., Lim Y.H., Boyce A.M. et al. Cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome: clinical spectrum, natural history, and treatment. *Osteoporos Int.* 2016;27(12):3615–3626. doi: 10.1007/s00198-016-3702-8.
4. de Castro L.F., Ovejero D., Boyce A.M. Diagnosis of endocrine disease: mosaic disorders of FGF23 excess: fibrous dysplasia/Mc-

- Cune-albright syndrome and cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2020; 182 (5):R83-R99;
5. Huynh C., Gillis A., Fazendin J., Abdullatif H. A case report to assess the safety and efficacy of Burosumab, an investigational antibody to FGF23, in a single pediatric patient with Epidermal Nevus Syndrome and associated hypophosphatemic rickets. *Bone Rep.* 2022;17:101605. doi: 10.1016/j.bonr.2022.101605.
 6. Khadora M., Mughal M.Z. Burosumab treatment in a child with cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome: A case report. *Bone Rep.* 2021;15:101138. doi: 10.1016/j.bonr.2021.101138.
 7. Merz L.M., Buerger F., Ziegelsch N. et al. A Case Report: First Long-Term Treatment With Burosumab in a Patient With Cutaneous-Skeletal Hypophosphatemia Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:866831. doi: 10.3389/fendo.2022.866831.
 8. Sugarman J., Maruri A., Hamilton D.J. et al. The efficacy and safety of burosumab in two patients with cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome. *Bone*. 2023;166: 116598, <https://doi.org/10.1016/j.bone.2022.116598>.
 9. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
 10. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., et al. Ru-kovodstvo po interpretatsii dannykh posledovatel'nosti DNK cheloveka, poluchennykh metodami massovogo parallel'nogo sekvenirovaniya (MPS) (redaktsiya 2018, versiya 2) [Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2)]. *Meditsinskaya genetika [Medical Genetics]*. 2019;18(2):3-23. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-23>
 11. Rauen K.A. The RASopathies. Annual review of genomics and human genetics. 2013;14:355–69. doi: 10.1146/annurev-genom-091212-153523.
 12. Kulikova K.S., Tiulpakov A.N. Gipofosfatemicheskiy rakhit: patogenez, diagnostika i lecheniye. [Hypophosphatemic rickets: pathogenesis, diagnosis and treatment]. *Ozhireniye i metabolizm. [Obesity and metabolism]*. 2018;15(2):46-50. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet9672>
 13. Lim Y.H., Ovejero D., Sugarman J.S., et al. Multilineage Somatic Activating Mutations in HRAS and NRAS Cause Mosaic Cutaneous and Skeletal Lesions, Elevated FGF23 and Hypophosphatemia. *Hum Mol Genet.* 2014; 23(2):397–407. doi: 10.1093/hmg/ddt429
 14. Shimada T., Urakawa I., Yamazaki Y., et al. FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004;314:409–414.
 15. Shimada T., Hasegawa H., Yamazaki Y., et al. FGF-23 Is a Potent Regulator of Vitamin D Metabolism and Phosphate Homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2004;19: 429-435. <https://doi.org/10.1359/JBMR.0301264>
 16. Lim Y.H., Ovejero D., Derrick K.M.; Yale Center for Mendelian Genomics; Collins M.T., Choate K.A. Cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome (CSHS) is a multilineage somatic mosaic RASopathy. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(2):420-7. doi:10.1016/j.jaad.2015.11.012.
 17. Carpenter T.O., Whyte M.P., Imel E.A., Boot A.M., Högl W., Linglart A., et al. Burosumab Therapy in Children With X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med.* 2018; 378(21):1987–98. doi: 10.1056/nejmoa1714641.
 18. Carli D., Cardaropoli S., Tessaris D., et al. Successful treatment with MEK-inhibitor in a patient with NRAS-related cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome. *Genes Chromosomes Cancer.* 2022; 61(12):740-746. doi: 10.1002/gcc.23092.
 19. Ershov N.M., Pshonkin A.V., Mareeva Yu.M., et al. Pervyy opyt primeneniya MEK-ingibitorov pri neyrobromatoze I tipa u detey v Rossiyskoy Federatsii v usloviyakh statsionara kratkovremennogo lecheniya natsional'nogo meditsinskogo issledovatel'skogo tsentra [The first experience of using MEK inhibitors for type I neurofibromatosis in children in the Russian Federation in a hospital for short-term treatment at the National Medical Research Center]. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii [Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology]*. 2021;8(1):85-92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-1-85-92>.
 20. Zutt M., Strutz F., Happle R., et al. Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome with hypophosphatemic rickets. *Dermatology.* 2003;207(1):72-6. doi: 10.1159/000070948.