

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ЛОКАЛЬНЫМ ГИГАНТИЗМОМ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ: СИНДРОМ ПРОТЕЯ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Александров Т.И.¹, Прохоренко В.М.^{1,2}, Чорний С.И.¹, Симонова Е.Н.¹

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск, e-mail: tymus@inbox.ru;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск

Описанный в 1979 г. синдром Протея является редким комплексным врожденным заболеванием, связанным с генетической мутацией. В литературных источниках представлены многогранные клинические проявления, как правило, у пациентов детского возраста. Практические случаи синдрома Протея у пациентов зрелого возраста крайне скудны. Потребность оказания им хирургической помощи требует большего внимания и информированности научного сообщества. Цель исследования – продемонстрировать клинический случай проявления синдрома Протея у взрослого пациента с гигантизмом верхней конечности и тактику его лечения в травматолого-ортопедической практике. В специализированном травматолого-ортопедическом отделении Новосибирского НИИТО им. Я.Л. Цивьяна на лечении находился пациент М., 35 лет, с проявлениями синдрома Протея с локальной односторонней формой гигантизма верхней конечности, деформацией кисти. Пациенту проводилось одномоментное многоэтапное хирургическое вмешательство для уменьшения объема патологической подкожно-жировой клетчатки, коррекции деформации преимущественно пятого луча кисти. Через год после оперативного вмешательства у пациента отмечается высокая степень удовлетворенности проведенным лечением с сохранением достигнутой интраоперационно коррекцией положения пятого луча пальца. Признаков рецидивирования патологического разрастания подкожно-жировой клетчатки нет. Предоперационное обследование пациентов с синдромом Протея должно включать в себя обширный спектр процедур. Хирургическое лечение характеризуется разноплановостью и многоэтапностью. У врача-клинициста должна быть настороженность в отношении злокачественного перерождения процесса.

Ключевые слова: локальный гигантизм, синдром Протея, взрослый, травматология и ортопедия, верхняя конечность, PTEN, подкожно-жировая гипертрофия.

TREATMENT OF A PATIENT WITH LOCAL GIGANTISM OF THE UPPER LIMB: PROTEUS SYNDROME (CASE REPORT)

Aleksandrov T.I.¹, Prokhorenko V.M.^{1,2}, Chorniy S.I.¹, Simonova E.N.¹

¹Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsiyvan, Novosibirsk, e-mail: tymus@inbox.ru;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

Described in 1979, Proteus syndrome is a rare complex congenital disease associated with a genetic mutation. Multifaceted clinical features are presented, as a rule, in pediatric patients. Practical cases of Proteus syndrome in patients of mature age are extremely scarce. In our opinion, the demand to provide them with surgical care requires more attention and awareness of the scientific community. The purpose of the study was to demonstrate a clinical case of Proteus syndrome in an adult with a local gigantism of the upper limb and medical program in orthopedic department. We present the clinical case of Proteus syndrome in patient M., 35 years old, with manifestations of a local unilateral form of gigantism of the upper limb, deformity of the hand. Patient underwent a one-stage multi-stage surgical intervention to reduce the volume of pathological subcutaneous fat, to correct the deformity mainly of the 5th ray of the hand. In a year after surgery, the patient has a high degree of satisfaction with the treatment. Secondly, the intraoperatively achieved correction of the position of the 5th ray of the finger is maintained. There are no signs of recurrence of pathological growth of subcutaneous fat. Preoperative examination of patients with Proteus syndrome should include an extensive range of diagnostic procedures? Such as CT, MRI, angiography. Surgical treatment is characterized by the diversity and should be multi-stage. The clinician should be wary of malignant degeneration of the process.

Keywords: local gigantism, Proteus syndrome, adult, trauma and orthopedics, upper limb, PTEN, subcutaneous fat hypertrophy.

Синдром Протея – одна из форм парциального гигантизма, впервые описанная в 1979 г. Cohen&Hayden [1, 2]. Синдром проявляется в мозаичном увеличении отдельных частей тела

и связан с аномалией развития эмбриона в постзиготой стадии. Он связан с мутацией гена протеинкиназы АКТ1 (164730), располагающегося в 14q32.33 хромосоме, и проявляется клинически в редком мозаичном нарушении роста [3, 4].

В зарубежной литературе его также относят к синдрому опухоли гамартомы (гомологичной фосфатазе и тензину) – *the phosphatase and tensin homolog (PTEN) hamartoma tumor syndrome (PHTS)*. Синдром представляет собой набор заболеваний, возникающих в результате мутаций в гене-супрессоре опухоли PTEN [5, 6]. Он характеризуется вариабельной экспрессией и аномальной пролиферацией во многих системах организма [7, 8]. Клиническими его проявлениями могут быть липомы, разрастания конечностей, дерматологические поражения и злокачественные новообразования [9–11]. Диагностика и лечение различных подтипов PHTS затруднены в связи с редкой встречаемостью заболевания [2]. В мире насчитывается около 200 известных случаев данного заболевания (частота встречаемости менее 1 случая на 1 млн населения). В группу заболеваний, объединенных названием «PHTS-синдром», входят синдром Каудена (CS), синдром Баннаяна–Райли–Рувалькабы (BRRS), связанный с PTEN синдром Протея (PS), и связанный с PTEN Протееподобный синдром [12].

С целью установки диагноза у пациентов проводится клиническое обследование на основании критериев, выделенных D. Nguyen в 2004 г. [13].

В зарубежной и отечественной литературе публикации по данному заболеванию включают в себя преимущественно описание клинических случаев синдрома Протея в детской практике [14, 15].

Цель исследования – продемонстрировать клинический случай проявления синдрома Протея у взрослого пациента с гигантизмом верхней конечности и тактику его лечения в травматолого-ортопедической практике.

Материалы и методы исследования. Во время выездной консультации специалистов ФГБУ НИИТО им Я.Л. Цивьяна в Сахалинскую область в 2017 г. на консультативный прием обратился пациент с пороком развития правой кисти, парциальным гигантизмом правой верхней конечности. Было рекомендовано оперативное лечение после консультации онколога с заключением о возможности выполнения хирургического лечения в условиях травматолого-ортопедического отделения и об отсутствии признаков злокачественного образования, требующего специализированного онкологического медицинского пособия. Из анамнеза: изменения возникли в детском возрасте, длительное время проходил в различных стационарах и клиниках диагностику, определялись с тактикой лечения. На момент обращения удовлетворимого решения лечения не было.

Пациент поступил в травматолого-ортопедическое отделение № 3 Новосибирского НИИТО им. Я.Л. Цивьяна в ноябре 2020 г. На момент госпитализации пациент М., 35 лет, предъявлял жалобы на порок развития правой кисти, радиальную девиацию пятого пальца, увеличение объема пятого пальца, порочное положение V пальца с ограничением функции кисти. Дополнительно выявлены объемные образования по локтевой поверхности кисти, лучезапястного и локтевого суставов, объемные мягкотканые подкожные образования области правого предплечья, эпизоды онемения по ходу локтевого нерва (рис. 1).

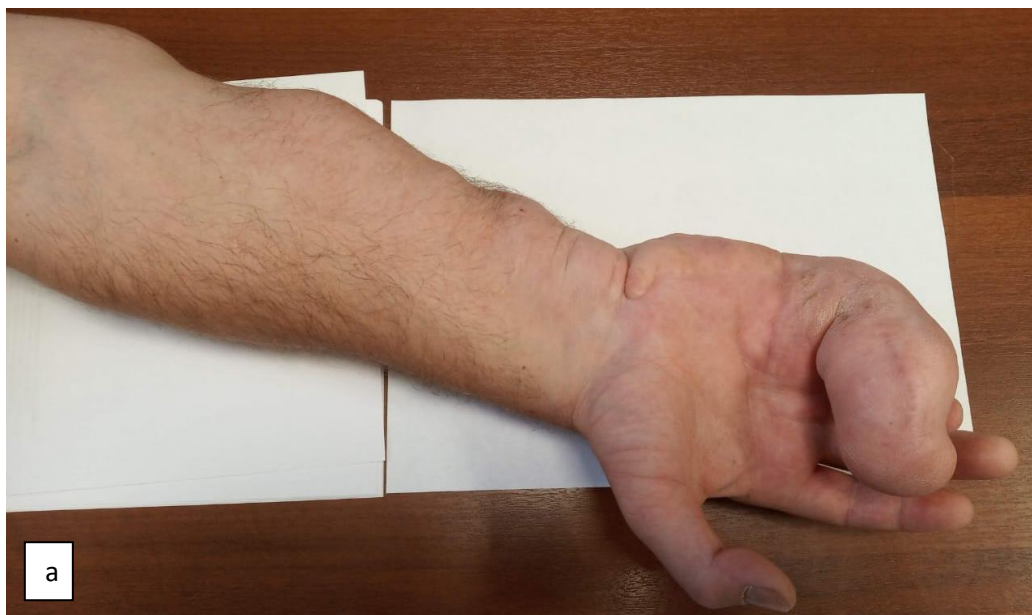




Рис. 1. Фотографии правой верхней конечности пациента до оперативного вмешательства: а – ладонная поверхность; б – локтевая поверхность; в – тыльная поверхность; г – лучевая поверхность (описание в тексте)

При клиническом исследовании был установлен гигантизм пятого луча кисти. Объем движений по Марксу в лучезапястном суставе (ЛЗС), пястно-фаланговых суставах (ПФС) и межфаланговых суставах (МФС) I–III пальцев в полном объеме. Объем движений в ПФС V пальца: разгибание/сгибание 0-0-30, приведение/отведение 4-0-4; в проксимальном МФС V пальца разгибание/сгибание 0-0-10; в дистальном МФС V пальца разгибание/сгибание 0-0-0. Объем движений в ПФС IV пальца: разгибание/сгибание 0-0-60, приведение/отведение 8-0-8, в проксимальном МФС IV пальца: разгибание/сгибание 0-0-80, в дистальном межфаланговом суставе IV пальца: разгибание/сгибание 2-0-70. При этом объем движений в суставах IV пальца был преимущественно уменьшен за счет натяжения кожных покровов и сформированного тяжа по ладонной поверхности от области основания V пальца.

При пальпации отмечались подкожные сдвигаемые мягкотканые образования округлой формы в диаметре до 5–8 см в области дорсальной поверхности локтевого сустава, предплечья и мягкотканое утолщение по локтевой поверхности лучезапястного сустава и кисти за счет подкожно-жировой клетчатки. Мышечная сила в верхней конечности снижена не была. Кровоснабжение и чувствительность на момент осмотра в руке нарушены не были.

Из обязательных общих критериев, выделенных D. Nguyen, у пациента были выявлены мозаичность поражения, прогрессирующее течение, спорадичность случая. Из специфических критериев был выявлен один критерий группы B, а именно диспропорциональная гипертрофия одной конечности. Из специфических критериев группы C была выявлена дисрегуляция жировой ткани в виде липом.

Пациенту выполнялось рентгенологическое исследование правой верхней конечности: области кисти, ЛЗС, локтевого сустава в двух проекциях и оси конечности. Были установлены анкилоз межфаланговых суставов V пальца правой кисти с формированием единого костного

блока, сформированного под углом, открытым в лучевую сторону, бугристая деформация и гиперплазия трехгранной, крючковидной и гороховидной костей, пятой пястной кости, фаланг V пальца правой кисти. Проекционная гипертрофия мягких тканей правого предплечья и кисти показана на рисунке 2.



Рис. 2. Рентгенография правой верхней конечности пациента в прямой проекции, предоперационный снимок (описание в тексте)

С учетом сложной многоплоскостной деформации верхней конечности было принято решение о выполнении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием основных сосудистых магистралей и ядерной магнитно-резонансной томографии (яМРТ).

На момент исследования нарушений кровоснабжения сосудистого русла локтевой и лучевой артерий правой верхней конечности при МСКТ-ангиографии установлено не было (рис. 3).



Рис. 3. МСКТ-исследование правой кисти: а – ладонная поверхность; б – лучевая поверхность; в – локтевая поверхность; г – тыльная поверхность; д – артериография магистральных сосудов (описание в тексте)

На яМРТ-исследовании кисти определялись бугристая гипертрофическая деформация локтевых сегментов трехгранной, гороховидной и крючковидной костей правого запястья, пятой пястной кости, фаланг V пальца (регионарный гигантизм пятого луча кисти); анкилоз проксимального и дистального межфаланговых суставов V пальца кисти, угловая деформация костного межфалангового блока V пальца кисти, гипертрофия подкожно-жировой клетчатки локтевого отдела кисти и V пальца; дефект локтевого сегмента головки пятой пястной кости; вторичный артрозо-артрит пятого пястно-фалангового сустава кисти; миозит ладонных и тыльных межкостных мышц правой кисти (рис. 4).

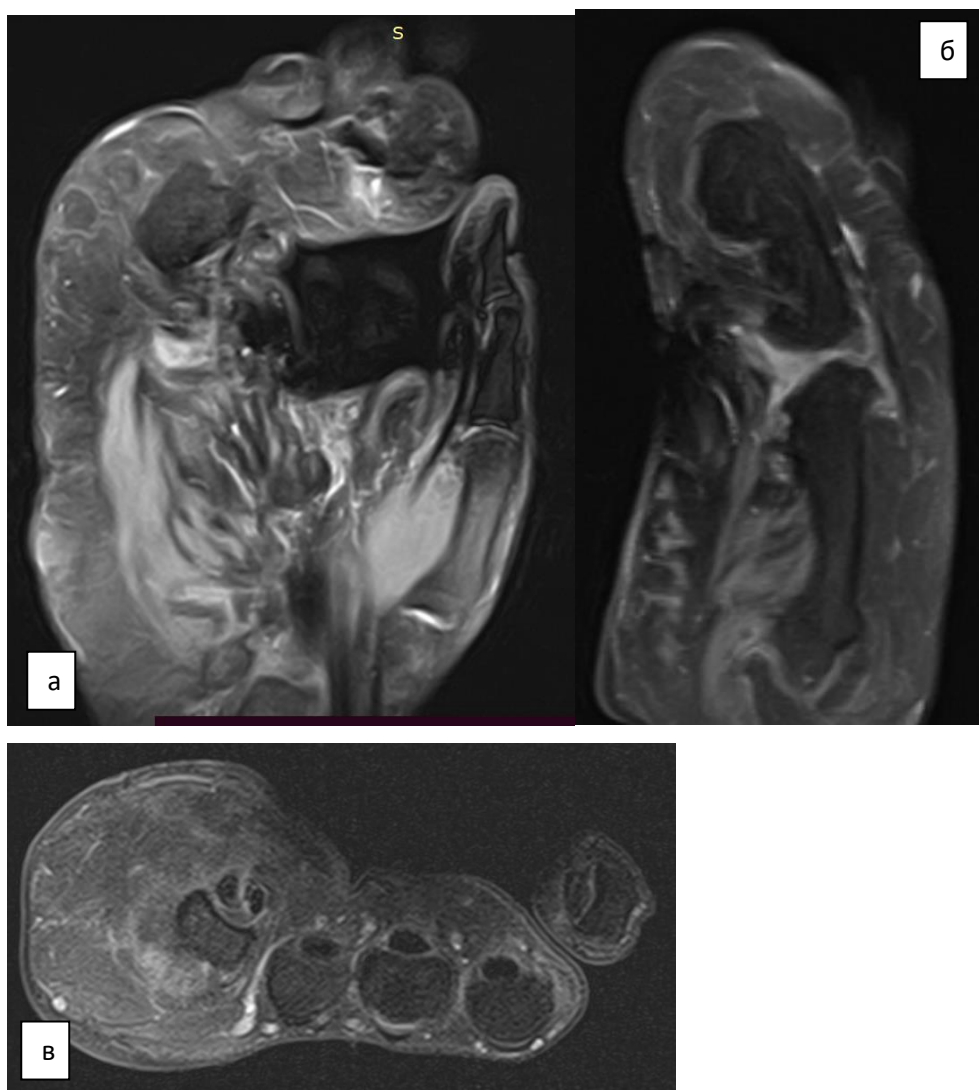


Рис. 4. МРТ-исследование правой кисти: а – фронтальная проекция; б – сагиттальная проекция; в – аксиальная проекция (описание в тексте)

На яМРТ-исследовании предплечья определялась регионарная гипертрофия подкожно-жировой клетчатки дорсо-локтевой областей правого предплечья и правого локтевого сустава (рис. 5).



Рис. 5. МРТ-исследование правого локтевого сустава и проксимальной трети предплечья, сагиттальная проекция (описание в тексте)

Для исключения вероятного более проксимального распространения аномалии развития выполнялось яМРТ-исследование плечевой области. Были установлены признаки тендинита сухожилия надостной мышцы правого плечевого сустава, субкоракондальный, субдельтовидный бурсит, умеренный теносиновит длинной головки бицепса. Признаков гигантизма подкожно-жировой клетчатки, в частности этой области, установлено не было.

Пациенту было предложено реконструктивно-пластическое хирургическое вмешательство:

а) субтотальное иссечение гипертрофированной подкожно-жировой клетчатки в пределах поля зрения на уровне предплечья;

б) мобилизация локтевого сосудисто-нервного пучка вдоль правого предплечья, кисти;

в) освобождение мышц гипотенора, локтевого сосудисто-нервного пучка и пальцевого сосудисто-нервного пучка V пальца от объемных образований;

г) корригирующая остеотомия костного блока на вершине деформации V пальца кисти в проекции проксимального МФС с выведением пальца в физиологическое положение;

д) продольная резекция дистальной и средней фаланг V пальца после релиза мягких тканей с целью уменьшения ширины костной ткани;

е) остеосинтез фрагментов V пальца правой кисти при помощи биодеградируемого пина, проведенного в разных плоскостях.

В конце оперативного вмешательства по ходу операционных разрезов были установлены резиновые выпускники. Выполнялась иммобилизация в условиях гипсовой лонгеты лучезапястного сустава и V пальца правой кисти (рис. 6). Затем пациент в удовлетворительном состоянии был выписан для дальнейшего амбулаторного наблюдения по месту жительства. Через 2 недели пациент повторно был госпитализирован в Новосибирский

НИИТО в связи с развившимся инфицированным некрозом кожи и подкожно-жировой клетчатки области хирургического шва V пальца правой кисти. Пациент предъявлял жалобы на онемение и почернение дистальной фаланги V пальца кисти, инфекционное отделяемое, геморрагическое отделяемое по установленному в локтевой сустав дренажу около 20 мл в сутки.



Рис. 6. Рентгенография правой кисти пациента, послеоперационный контроль: а – прямая проекция; б – боковая проекция (описание в тексте)

Клинически был выявлен участок некроза области дистальной фаланги V пальца кисти, шов в области предплечья зажил на всем протяжении первичным натяжением. Принято решение о выполнении некрэктомии области шва V пальца. В послеоперационном периоде потребовались регулярные санационные перевязки на фоне антибиотикотерапии препаратом широкого действия Ципрофлоксацин. Полноценное закрытие раны грануляционными тканями произошло за 9 дней. Пациент в удовлетворительном состоянии был выписан для дальнейшего амбулаторного наблюдения по месту жительства.

В рекомендациях пациенту даны указания: во-первых, о сопутствующем высоком риске развития злокачественных образований других локализаций и потребности в наблюдении онкологом по месту жительства; во-вторых, о возможности выполнения молекулярно-генетического исследования.

Результаты исследования и их обсуждение. Во время оперативного вмешательства было установлено, что на предплечье макроскопически подкожно-жировая клетчатка была не изолирована, а фиброзно припаяна к окружающим мягким тканям, распространялась в дистальном направлении на предплечье до уровня лучезапястного сустава с переходом на лучезапястный сустав, локтевой отдел кисти и на V палец, в проксимальном направлении – до уровня локтевого сустава.

В структуре гипертрофированной подкожно-жировой клетчатки были выявлены более плотные фиброзные перемычки, обусловившие значительные технические трудности при определении границ здоровых и патологических тканей, сосудисто-нервных образований.

Помимо гипертрофии мягкотканых структур, отмечались гипертрофия и деформация костей с образованием анкилозов межфаланговых суставов V пальца правой кисти. В послеоперационном периоде наблюдалось вторичное расхождение швов, потребовавшее повторного вмешательства, удаления гематомы, некрэктомии вдоль V пальца правой кисти, наложения повторных швов.

Субъективная оценка пациентом проведенного лечения: в первые 6 месяцев состояние правой кисти доставляло пациенту неудобство и психологический дискомфорт. Причиной дискомфорта являлся стереотип поведения кисти. Через год пациент стал отмечать большую возможность активного функционирования кисти. По прошествии более года с момента операции пациент отмечает улучшение социально-бытовых навыков, точности выполнения мелкой моторики кистью (рис. 7).





Рис. 7. Фотографии правой верхней конечности пациента после оперативного вмешательства: а – ладонная поверхность; б – тыльная поверхность; в – локтевая поверхность кисти; г – локтевая поверхность предплечья

По данным гистологического исследования, в интраоперационном биопсийном материале, окрашенном гематоксилин-эозином, были выявлены фрагменты зрелой жировой и фиброзной ткани с толстостенными сосудами. Морфологическая картина соответствовала липофибrome.

Следует обратить особое внимание на то, что у пациентов с данным синдромом установлен повышенный риск развития злокачественных новообразований различных локализаций, помимо гипертрофированной конечности. В связи с этим необходимы онкологическая настороженность и соответствующий диспансерный учет.

Дифференциальный диагноз включает в себя множество вариантов патологических изменений жировой ткани: липома, липофиброматоз, липофибросаркома и др. Корректная постановка диагноза требует использования большого числа диагностических процедур, таких как МСКТ, МРТ, гистологическое исследование, молекулярно-генетическое типирование. В связи с грубым разрастанием фиброзно-рубцовых перемычек внутри патологически гипертрофированной жировой ткани обязательным аспектом предоперационного обследования должно стать исследование сосудистого русла.

Заключение. Уникальность и редкость синдрома Протея требуют выполнения широкого спектра диагностических процедур. Для достижения удовлетворительного результата необходимо многоэтапное хирургическое лечение. В послеоперационном периоде

важную роль играют реабилитация и психологическая адаптация взрослого человека. С точки зрения динамического наблюдения амбулаторно необходимо следить за органами-мишенями.

Список литературы

1. Cohen M.M. Jr. Proteus syndrome review: molecular, clinical, and pathologic features. *Clin Genet*. 2014. Vol. 85. No. 2. P. 111-9. DOI: 10.1111/cge.12266.
2. Cohen M.M. Jr, Hayden P.W. A newly recognized hamartomatous syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1979. Vol. 15. No. 5B. P. 291-6.
3. Елизарова Т.В., Зрячкин Н.И., Хмилевская С.А., Зайцева Г.В., Кузнецова М.А., Авдонченкова Н.С. Синдром Протея у ребенка 14 лет 11 месяцев // Альманах клинической медицины. 2017. № 1. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-56-61.
4. Valéra M.-C., Vaysse F., Bieth E., Longy M., Cances C., Bailleul-Forestier I. Proteus syndrome: Report of a case with AKT1 mutation in a dental cyst. *European Journal of Medical Genetics*. 2015. Vol. 58. No. 5. P. 300-304. DOI: 10.1016/j.ejmg.2015.02.008.
5. Wiedemann H.R., Burgio G.R., Aldenhoff P., Kunze J., Kaufmann H.J., Schirg E. The proteus syndrome. Partial gigantism of the hands and/or feet, nevi, hemihypertrophy, subcutaneous tumors, macrocephaly or other skull anomalies and possible accelerated growth and visceral affections. *Eur. J. Pediatr*. 1983. Vol. 140. No. 1. P. 5-12. DOI: 10.1007/BF00661895.
6. Trivedi D., Lee S.Y.S., Brundler M-A, Parulekar MV. Fibrous tumor of the superior oblique tendon in Proteus syndrome. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2013. Vol. 17. No. 4. P. 420-422. DOI: 10.1016/j.jaapos.2013.03.019.
7. Sapp J.C., Hu L., Zhao J., Gruber A., Schwartz B., Ferrari D., Biesecker L.G. Quantifying survival in patients with Proteus syndrome. *Genetics in Medicine*. 2017. Vol. 19. No. 12. P. 1376-1379. DOI: 10.1038/gim.2017.65.
8. Amer N., Helal J., Hajji M., Abduljabbar A., Arfaj M., Sadery H., Awadallah A. Proteus Syndrome, a rare case with an unusual presentation: Case report. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2020. Vol. 72. P. 339-342. DOI: 10.1016/j.ijscr.2020.06.052.
9. Pithadia D.J., Roman J.W., Sapp J.C., Biesecker L.G., Darling T.N. Hypertrichotic patches as a mosaic manifestation of Proteus syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021. Vol. 84. No. 2. P. 415-424. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.01.078.
10. Yehia L., Eng C. *PTEN* Hamartoma Tumor Syndrome. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 1993–2022. [Электронный ресурс]. URL:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/pdf/Bookshelf_NBK1488.pdf (дата обращения: 15.11.2022).

11. Nguyen D., Turner J.T., Olsen C., Biesecker L.G., Darling T.N. Cutaneous manifestations of proteus syndrome: correlations with general clinical severity. *Arch Dermatol.* 2004. Vol. 140. No. 8. P. 947–953. DOI: 10.1001/archderm.140.8.947.
12. Семячкина А.Н., Новиков П.В., Воинова В.Ю., Курбатов М.Б., Синельщикова Т.А., Кузьмина Н.С., Засухина Г.Д. Синдром Протея у детей: диагностика, лечение и профилактика // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2007. № 52 (1). С. 45–49.
13. Ильина Е.Г., Ершова-Павлова А.А., Бойша А.С., Сапожникова Т.В., Фильчакова А.М., Селиванова Л.Н., Шумская Е.А., Белозорова Т.И. Тяжелая форма синдрома Протея у новорожденного // *Медицинская генетика.* 2009. № 8 (7). С. 39–41.
14. Shen X.F., Gasteratos K., Spyropoulou G.A., Yin F., Rui Y.J. Congenital difference of the hand and foot: Pediatric macrodactyly. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery.* 2022. Vol. 75. No.11. P. 4054-4062. DOI: 10.1016/j.bjps.2022.06.059.
15. Sobky T.A., Elsayed S.M., Mikkawy D.M.E. Orthopaedic manifestations of Proteus syndrome in a child with literature update. *Bone Reports.* 2015. Vol. 3. P. 104-108. DOI: 10.1016/j.bonr.2015.09.004.