

РЕДКОЕ НАСЛЕДСТВЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ – МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ I ТИПА, СИНДРОМ ГУРЛЕР–ШЕЙЕ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ У РЕБЕНКА 2 ЛЕТ

Федосеева И.Ф.¹, Бедарева Т.Ю.², Визило Т.Л.¹, Пиневиц О.С.²

¹ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово, e-mail: irenf1@yandex.ru

²Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева, Кемерово

Мукополисахаридозы (МПС) – наследственные нарушения обмена веществ из группы лизосомных болезней накопления, обусловленные недостаточностью ферментов, участвующих в реакциях расщепления гликозаминогликанов. Накопление гликозаминогликанов в тканях приводит к мультиорганному поражению. МПС I типа – один из наиболее часто встречающихся типов МПС. МПС I типа, синдром Гурлер–Шейе встречается с популяционной частотой 1:40 000 – 1:100 000 живых новорожденных. В клинической картине преобладают дисморфические, неврологические, висцеральные проявления. Мультисистемность поражений определяет необходимость наблюдения больных специалистами разного профиля – педиатром, неврологом, ортопедом, кардиологом, офтальмологом, сурдологом. Представлены клиничко-генетическое описание и анализ случая редкого аутосомно-рецессивного наследственного заболевания – мукополисахаридоза I типа, синдром Гурлер–Шейе – у девочки 2 лет. Сочетание специфических особенностей фенотипа, таких как: характерные изменения черт лица, гипертрихоз, скелетные деформации по типу множественного дизостоза, пупочная грыжа, кардиологическая патология, офтальмологическая патология (дегенерация роговицы), неврологические нарушения (задержка речевого развития), мультисистемность поражения, а также повышенная экскреция дерматансульфата с мочой, снижение активности альфа-идуронидазы в крови – явилось основанием для установления диагноза: Мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер–Шейе. Диагноз подтвержден результатами молекулярно-генетического анализа.

Ключевые слова: наследственные заболевания, дети, мукополисахаридоз, синдром Гурлер–Шейе.

RARE HEREDITARY DISEASE – MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I, HURLER-SCHEIE SYNDROME: CLINICAL OBSERVATION IN A 2-YEAR-OLD CHILD

Fedoseeva I.F.¹, Bedareva T.Yu.², Vizilo T.L.¹, Pinevich O.S.²

¹FGBOU VO «Kemerovo State Medical University», Ministry of Health of Russia, Kemerovo, e-mail: irenf1@yandex.ru

²Kuzbass Regional Clinical Hospital named. S.V. Belyaeva, Kemerovo

Mucopolysaccharidoses (MPS) are hereditary metabolic disorders from the group of lysosomal storage diseases caused by a deficiency of enzymes involved in the cleavage reactions of glycosaminoglycans. The accumulation of glycosaminoglycans in tissues leads to multi-organ damage. Type I MPS is one of the most common types of MPS. MPS type I, Hurler–Scheie syndrome occurs with a population frequency of 1:40 000 – 1: 100 000 live newborns. The clinical picture is dominated by dysmorphic, neurological, visceral manifestations. The multisystem nature of the lesions determines the need for observation of patients by specialists of different profiles - pediatrician, neurologist, orthopedist, cardiologist, ophthalmologist, audiologist. The article presents a clinical and genetic description and analysis of a case of a rare autosomal recessive neurodegenerative disease - mucopolysaccharidosis type I, Hurler-Sheye syndrome, in a 2-year-old girl. Combination of specific features of the phenotype: characteristic changes in facial features, hypertrichosis, skeletal deformities of the type of multiple dysostosis, umbilical hernia, cardiac pathology, ophthalmic pathology (corneal degeneration), neurological disorders (delayed speech development), multisystem lesion, as well as increased urinary excretion of dermatan sulfate, a decrease in the activity of alpha-iduronidase in the blood was the basis for the diagnosis: mucopolysaccharidosis type I, Hurler–Scheie syndrome. The diagnosis was confirmed by the results of molecular genetic analysis.

Keywords: hereditary diseases, children, mucopolysaccharidosis, Hurler–Scheie syndrome.

Наследственная патология составляет значительную часть в структуре детской заболеваемости, смертности и инвалидности. По данным ВОЗ, 5–7% новорожденных имеют

различную наследственную патологию. Врожденные и наследственные болезни занимают второе место среди главных причин смерти детей до 1 года [1]. Одна из сложных задач врача-клинициста – заподозрить у больного патологию из группы наследственных заболеваний и направить его на дополнительное биохимическое и молекулярно-генетическое обследование. При ряде заболеваний ранняя диагностика дает возможность применять эффективные методы лечения. Мукополисахаридозы являются редкими (орфанными) болезнями, следовательно, проведение больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований при данном заболевании невозможно. Полиорганная полиморфная симптоматика значительно затрудняет клиническую диагностику данного заболевания, поэтому представляет интерес описание отдельных клинических случаев различных типов мукополисахаридоза и отдельных вариантов этих типов заболевания.

Мукополисахаридозы (МПС) – группа наследственных нарушений обмена веществ из раздела лизосомных болезней накопления. Данные заболевания обусловлены мутациями генов, контролирующих процесс внутрилизосомного гидролиза макромолекул [2, 3, 4]. В настоящее время выделяют несколько вариантов мукополисахаридозов: МПС I: МПС I H синдром Гурлер, МПС I H/S синдром Гурлер–Шейе, МПС I S синдром Шейе; МПС II синдром Хантера, умеренная и тяжелая формы; МПС III синдром Санфилиппо: МПС III A типа, МПС III B типа, МПС III C типа, МПС III D типа, МПС III E типа; МПС IV синдром Моркио: МПС IVA синдром Моркио A, МПС IVB синдром Моркио B; МПС VI синдром Марото-Лами (легкая, умеренная и тяжелая формы); МПС VII синдром Слая; МПС IX [5, 6].

Причиной развития МПС I типа являются мутации в гене альфа-L-идуронидазы, локализованном на коротком плече хромосомы 4 в локусе 4p16.3. Нарушение синтеза фермента α -L-идуронидазы приводит к изменению катаболизма гликозаминогликанов и накоплению их в тканях нервной системы, опорно-двигательного аппарата, печени, селезенке. Следствием этих нарушений является инвалидизация, а в некоторых случаях – летальный исход [7, 8]. При сходных уровнях дефицита фермента пациенты с МПС I могут страдать от широкого спектра симптомов с разнообразной степенью тяжести. В клинической картине при различных типах МПС преобладают дисморфические, неврологические или висцеральные проявления. Согласно современной классификации МПС I типа включает три клинических варианта: синдром Гурлер (МПС I H) – тяжелая форма, Гурлер–Шейе (МПС I H/S) – промежуточная форма) и Шейе (МПС I S) – легкая форма [8]. Описано более 100 различных мутаций в гене альфа-L-идуронидазы – IDUA. Генетические компаунды мутаций Q70X или W402X и миссенс-мутаций приводят к развитию МПС I типа, синдрому Гурлер–Шейе [7]. Все МПС, кроме МПС II, наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Данную патологию относят к редким болезням, суммарная частота МПС составляет 1:29 000 живых

новорожденных. МПС I, синдром Гурлер–Шейе является еще более редким заболеванием, его распространенность составляет 1:40 000 – 1:100 000 живых новорожденных [8].

К общим для всех типов МПС клиническим признакам относятся: мультисистемность поражения, характерный внешний вид (изменения черт лица по типу гаргоилизма в сочетании со множественными скелетными деформациями), изменения кожи и волос, гепатоспленомегалия, неврологические нарушения; нейросенсорная тугоухость, сердечно-сосудистые нарушения [9]. Клиническими особенностями мукополисахаридоза тип I H/S, синдром Гурлер–Шейе являются тугоподвижность суставов, низкорослость, помутнение роговицы. Постепенное накопление гликозаминогликанов приводит к тому, что проявление симптомов заболевания отмечается к возрасту 3–8 лет. Характерны внешние признаки в виде изменения формы черепа, грубых неправильных черт лица, умеренного гипертрихоза, диспропорционального телосложения, деформации скелета. Дети с МПС тип I H/S страдают частыми респираторными заболеваниями, ринитами, отитами, гипертрофией небных миндалин. Поражение нервной системы проявляется задержкой темпов психоречевого развития, возможно развитие синдрома запястного канала, сообщающейся гидроцефалии. У детей с этим заболеванием часто выявляются пороки сердца, а также пахово-мошоночные и пупочные грыжи [10].

Полиморфизм клинических проявлений, характерный для многих лизосомных болезней накопления, в том числе и для МПС, существенно затрудняет дифференциальную диагностику этих болезней [11]. Для подтверждения диагноза МПС необходимы исследование спектра и количества гликозаминогликанов в моче, определение активности лизосомных ферментов, ДНК-диагностика [12]. Для лечения пациентов с МПС I типа используется трансплантация костного мозга и/или ферментозаместительная терапия ларонидазой (рекомбинантная форма человеческой альфа-L-идуронидазы) с целью предотвращения дальнейшего накопления гликозаминогликанов.

Цель исследования – провести анализ клинического случая редкого наследственного заболевания и этапов его диагностики.

Материал и методы исследования. Представлен клинический случай редкого заболевания, сложного в диагностике – МПС I тип, синдром Гурлер–Шейе. Приведены этапы диагностического процесса (анамнестические данные, результаты клинического обследования, инструментальных и лабораторных методов исследования).

Результаты исследования и их обсуждение. Девочка 2 лет 4 месяцев обследована в отделении для детей с поражением центральной нервной системы, нарушением психики и опорно-двигательного аппарата. Госпитализирована с жалобами на задержку развития речи, неловкость движений, снижение аппетита, снижение веса.

Из анамнеза заболевания известно, что при рождении у ребенка выявлен врожденный порок сердца: атриовентрикулярная коммуникация, неполная форма, расщепление створок митрального и трикуспидального клапанов, вторичный дефект межпредсердной перегородки, СН 0; малые аномалии развития сердца: открытое овальное окно, дополнительная хорда левого желудочка, функциональное сужение перешейка аорты. С 5 месяцев ребенок наблюдается хирургом по поводу пупочной грыжи. В 1 год 10 месяцев проведена ЭХО-КГ, выявлены открытое овальное окно, пролапс митрального клапана 1-й степени, умеренная недостаточность митрального клапана. На первом году жизни неврологической патологии не выявлялось. В возрасте 2 лет при неврологическом осмотре выявлена задержка психоречевого развития, ребенок направлен в отделение с целью обследования.

Анамнез жизни: ребенок от шестой беременности, четвертых родов (предшествовали 2 медицинских аборта). Беременность протекала с угрозой прерывания, многоводием, на фоне хронического пиелонефрита, хронического гастрита, анемии, кольпита. Роды в 37 недель, самостоятельные. При рождении вес ребенка 3030 г, рост 50 см. Оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. Из родильного дома ребенок выписан в 1 месяц в связи с выявленным и требующим обследования и наблюдения врожденным пороком сердца. Психомоторное развитие ребенка на первом году соответствовало физиологическим нормам (голову удерживает с 3 месяцев, садится с 6 месяцев, ходит самостоятельно с 12 месяцев). На момент госпитализации возраст матери 29 лет, отца – 30 лет. Другие дети в семье: сын 4 лет здоров, двое детей (мальчики 10 и 6 лет) от других браков матери здоровы.

Объективное обследование ребенка: рост 85 см, вес 10,8 кг. Обращают на себя внимание внешние особенности ребенка: короткая шея, низко расположенные ушные раковины, нависающие надбровные дуги, густые темные сросшиеся брови, жесткие волосы, увеличенные лобные бугры, макростомия, толстые губы, широкий нос. Выявлены тугоподвижность в коленных, локтевых, межфаланговых суставах, деформация кисти по типу «когтистой лапы». Кожа бледно-розового цвета, чистая, умеренной влажности. На коже туловища гипертрихоз. Подкожно-жировой слой развит удовлетворительно. Тургор тканей умеренно снижен. Выявлены умеренно увеличенные до размеров крупной горошины подчелюстные лимфатические узлы, эластичные, подвижные, безболезненные при пальпации. Миндалины гипертрофированы до 1-й степени. Носовое дыхание не затруднено. В легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Область сердца внешне не изменена. Границы сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ритмичные, громкие, соотношение сердечных тонов не нарушено. Живот мягкий, безболезненный при пальпации,

пупочная грыжа. Печень пальпируется на 3 см ниже края реберной дуги, селезенка – на 1,5 см. Наружные половые органы сформированы по женскому типу. Стул, мочеиспускание не нарушены.

Неврологический статус: Глазные щели симметричные. Зрачки равны. Объем движений глазных яблок полный. Нистагм отсутствует. Лицо симметрично. Слух не нарушен. Глотание не нарушено, голос звучный. Язык по средней линии. Мышечный тонус равномерно снижен. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Патологические рефлексы (кистевые и стопные) не выявляются. Чувствительность не нарушена. Походка не нарушена. Выявлена неловкость мелкой моторики. Девочка контактна, обращенную речь понимает, выполняет простые просьбы. В речи преобладает лепет, редко произносит короткие слоговые слова. Речевая активность низкая, мимика бедна. Голос тихий. Под влиянием новизны проявляет интерес к окружающему, но быстро отвлекается, переключает внимание. Восприятие цвета, величины, формы не сформировано. Игра предметно-манипулятивная. Навыки самообслуживания не сформированы.

Дополнительные методы исследования

Общие анализы крови и мочи патологии не выявили. Биохимический анализ крови: глюкоза – 3,7 ммоль/л; АСТ – 15 Е/л; АЛТ – 28 Е/л; креатинфосфокиназа – 23 Е/л; лактат до нагрузки – 2,94 мг/дл, после нагрузки – 2,54 мг/дл.

По результатам рентгенографии выявлены изменения костей и суставов: метафизы обеих локтевых костей расширены. Деструктивных изменений костной ткани не обнаружено. Крыши вертлужных впадин скошены, впадины мелкие. Головки бедренных костей: визуализируются, форма их не изменена, контуры четкие. Тела позвонков двояковыпуклые с вдавлением задних замыкательных пластинок. Пястные кости и фаланги пальцев укорочены, утолщены. Головки пястных костей прямоугольные, а проксимальные концы конусообразно сужены. Дистальные эпифизы костей предплечья скошены друг к другу.

Электрокардиографическое исследование выявило синусовую тахикардию – 157 в 1 минуту. Электрическая ось сердца вертикальная. ЭКГ – вариант возрастной нормы. По результатам эхокардиографии выявлены дополнительная хорда левого желудочка, недостаточность митрального клапана. Логопедическое обследование выявило задержку речевого развития.

По данным офтальмоскопии выявлены небольшие диффузные помутнения роговицы обоих глаз (вторичная дегенерация роговицы). Патологии глазного дна не определено. Гиперметропия средней степени. УЗИ брюшной полости не выявило эхографических

изменений. По данным электроэнцефалографии: эпилептиформная активность не зарегистрирована. Умеренные изменения биоэлектрической активности головного мозга.

По результатам мультиспиральной томографии головного мозга отмечены участки пониженной плотности с нечетким контуром в белом веществе в области полуовального центра. Определяется значительно расширенное пустое турецкое седло.

Кариотип – 46,XX. По результатам клинического осмотра генетик предположил наличие у ребенка генетически обусловленного лизосомного заболевания.

Проведено исследование образцов цельной крови, мочи, сухих пятен крови на бланк-фильтрах. Методом тандемной масс-спектрометрии (ESI-MS/MS) выявлено снижение активности альфа-идуронидазы – 0,2 мкмоль/литр/час (норма >1,96 мкмоль/литр/час). По результатам тандемной масс-спектрометрии данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления не выявлено. Методом одномерного электрофореза гликозаминогликанов выявлена повышенная экскреция дерматансульфата с мочой. Было проведено количественное измерение гликозаминогликанов в моче, общая концентрация которых составила 70,8 мг/ммоль при возрастной норме 0,8–24,9 мг/ммоль. Методом прямого автоматического секвенирования была проведена диагностика 11 экзона и прилегающей интронной области в гене IDUA (MIM: 252800, транскрипт RefSeq: NM_000203). Выявлен вариант с.1650+5G>A в гомозиготном состоянии, описан в HGMD (CS022107) как патогенный.

На основании результатов клинического, рентгенологического, офтальмоскопического, биохимического и молекулярно-генетического обследования установлен диагноз: Мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер–Шейе. Энцефалопатия с формированием очагов пониженной плотности в белом веществе в области полуовального центра (по результатам МСКТ), задержка психоречевого развития. Умеренная недостаточность митрального клапана, дополнительная хорда левого желудочка. Дисплазия позвоночника, деформация тазобедренных суставов и костей верхних конечностей. Начальные контрактуры крупных и мелких суставов конечностей. Помутнение роговицы обоих глаз. Пупочная грыжа. В дальнейшем ребенок начал получать ферментозаместительную терапию препаратом альдуразим (ларонидаза).

Таким образом, поводом для начала обследования послужили неспецифические жалобы на умеренную задержку психоречевого развития и замедление прибавки в весе. Подобные жалобы не являются редкостью у детей первых лет жизни и могут быть вызваны как соматической, так и неврологической патологией. Особенности внешнего вида ребенка не вызывали настороженности у родителей ребенка и участкового педиатра. Дифференциальная диагностика проводилась с распространенными соматическими

заболеваниями (такими как рахит, соматогенная темповая задержка психоречевого развития у часто болеющего ребенка), неинфекционным полиартритом, а также с неврологической патологией (последствия перинатального поражения центральной нервной системы). Полисистемность и полиорганность поражения (костная, кардиальная, неврологическая, офтальмологическая патология), а также особенности фенотипа позволили заподозрить наличие у ребенка генетической патологии, что привело к расширению круга исследований с включением ДНК-диагностики. В данном случае диагноз наследственного заболевания был установлен на относительно раннем этапе болезни, в 2 года, в то время как процесс диагностики у подобных больных обычно занимает более продолжительный период и диагноз устанавливается значительно позже, при наличии выраженных костных деформаций. Известно, что первые симптомы болезни при МПС I, синдром Гурлер–Шейе появляются к возрасту 3–8 лет. Ранняя диагностика в данном случае способствовала раннему началу заместительной терапии, что, возможно, позволит предотвратить развитие у ребенка выраженных костных деформаций в виде кифоза, сколиоза, низкорослости, а также окажет влияние на офтальмологическую патологию в виде помутнения роговицы, предотвратит снижение когнитивных функций. Подтвержденный диагноз орфанного заболевания оптимизирует оформление социального статуса ребенка, диспансерное наблюдение с мультидисциплинарным подходом и разработку плана реабилитации. Учитывая молодой возраст родителей больного ребенка, подтверждение генетической патологии имеет большое значение для планирования дальнейшего деторождения в данной семье, проведения, при необходимости, пренатальной диагностики.

Заключение. Сочетание специфических особенностей фенотипа, таких как характерные изменения черт лица, гипертрихоз, скелетные деформации по типу множественного дизостоза, пупочная грыжа, кардиологическая патология, дегенерация роговицы, неврологические нарушения (задержка речевого развития), мультисистемность поражения, а также повышенная экскреция дерматансульфата с мочой, снижение активности альфа-идуронидазы в крови, с учетом результатов молекулярно-генетического анализа явилось основанием для установления диагноза: Мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер–Шейе.

Диагностика мукополисахаридоза I типа, особенно на стадии начальных проявлений, существенно затруднена. Сложность диагностики обусловлена полиморфизмом клинических проявлений, полиорганными поражениями, редкостью заболевания в популяции, схожестью клинических симптомов с ненаследственной патологией. В клинической картине преобладают дисморфические, неврологические, висцеральные проявления. Мультисистемность поражений определяет необходимость наблюдения больных

специалистами разного профиля – педиатром, неврологом, ортопедом, кардиологом, офтальмологом.

Список литературы

1. Наследственные заболевания в практике детского невролога: методические указания / Под ред. Батышевой Т.Т., Кондаковой О.Б., Квасовой О.В. М.: ГБУЗ "Научно-практический центр детской психоневрологии" Департамента здравоохранения города Москвы, 2015. 32 с.
2. Muenzer J., Wraith J.E., Clarke L.A. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009. vol. 123. no 1. P. 19-29. DOI: 10.1542/peds.2008-0416.
3. Martins A.M., Dualibi A.P., Norato D., Takata E.T., Santos E.S., Valadares E.R., Porta G., de Luca G., Moreira G., Pimentel H., Coelho J., Brum J.M., Semionato Filho J., Kerstenetzky M.S., Guimarães M.R., Rojas M.V., Aranda P.C., Pires R.F., Faria R.G., Mota R.M., Matte U., Guedes Z.C. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. *J. Pediatr.* 2009. vol. 155. no. 4. P. S32-46. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.07.005.
4. Thomas J.A., Beck M., Clarke J.T., Cox G.F. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010. vol. 33. no. 4. P. 421-427. DOI: 10.1007/s10545-010-9113-7.
5. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. М.: Литтерра, 2017. 368 с.
6. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с мукополисахаридозом IV типа. М., 2013. 9 с. [Электронный ресурс]. URL: https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/_kr_mps4.pdf (дата обращения: 07.04.2021).
7. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с мукополисахаридозом I типа. М., 2013. 27 с. [Электронный ресурс]. URL: https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/_kr_mps1.pdf (дата обращения: 07.04.2021).
8. Мукополисахаридоз I типа у детей. Клинические рекомендации М., 2016, 36 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/мукополисахаридоз-i-типа-у-детей-рекомендации-рф/15887> (дата обращения: 07.04.2021).
9. Чупак Э.Л., Бабцева А.Ф. Наследственные болезни обмена веществ. Благовещенск: Буквица, 2012. 31 с.
10. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с мукополисахаридозом I типа. М., 2015. 15 с. [Электронный ресурс]. URL:

<http://www.dkkbkrasnodar.ru/Клинические%20рекомендации/мукополисахаридоз%201%20тип%20a.pdf> (дата обращения: 07.04.2021).

11. Федосеева И.Ф., Попонникова Т.В., Галиева Г.Ю., Илясова О.В. Клинические наблюдения поздней младенческой и юношеской форм болезни Ниманна-Пика, тип С // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т. 16. № 3. С. 210-217. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-3-210-217.

12. Моисеев С.В., Новиков П.И., Фомин В.В. Мукополисахаридозы – путь к диагнозу // Клиническая фармакология и терапия. 2018. Т. 27. № 3. С. 41-47.