

Научная статья

УДК 616-008.939.631-055.5/.7-053.2-036.1

DOI: 10.17816/pmj404135-140

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР:

СЛУЧАЙ МУКОЛИПИДОЗА II/IIIА ТИПА У РЕБЕНКА

Ю.Н. Балкунова¹, Е.А. Кочергина^{1*}, Н.А. Базанова²

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

²Городская детская клиническая поликлиника №6, г. Пермь, Россия

CLINICAL CASE: TYPE II/IIIА MUCOLIPIDOSIS IN A CHILD

Yu.N. Balkunova¹, E.A. Kochergina^{1*}, N.A. Bazanova²

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²City Children's Clinical Polyclinic №6, Perm, Russian Federation

Проблема наследственных болезней обмена остается актуальной. Муколипидоз – это наследственное, аутосомно-рецессивное орфанное заболевание, обусловленное дефектом гена GNPTAB, который кодирует альфа- и бета-субъединицы фермента N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазы. Дефицит этого фермента приводит к накоплению кислых гидролаз в лизосомах клеток печени, селезенки, легких и головного мозга. Заболевание редкое, не имеет на начальных этапах патогномичных симптомов и поэтому заслуживает особого внимания клиницистов. Для больных муколипидозом характерен особый фенотип: множественные стигмы дизэмбриогенеза, рахитоподобные изменения скелета, умственная отсталость. Диагноз подтверждается генетическим исследованием.

Представлен случай муколипидоза II/IIIА типа у мальчика в возрасте 3 лет. Диагноз был выставлен сразу после рождения и подтвержден к 4 месяцам. С рождения у ребенка отмечались характерный фенотип и изменения со стороны внутренних органов: венрикуломегалия, двустворчатый аортальный клапан, увеличение размеров почек, деформация желчного пузыря, спленомегалия, а также изменения со стороны костной ткани. До года ребенок не болел респираторными инфекциями, но значительно отставал в физическом и психомоторном развитии. ОРВИ с бронхообструктивным синдромом и перенесенные пневмонии после года резко затормозили его развитие и ухудшили течение основного заболевания. В 3 года 11 месяцев ребенок не сидит, не стоит, не ходит, функции тазовых органов не контролирует, не разговаривает. В последние месяцы отмечалось нарушение акта глотания и ребенку была установлена гастростома.

© Балкунова Ю.Н., Кочергина Е.А., Базанова Н.А., 2023

тел. +7 912 588 37 58

e-mail: keaperm@mail.ru

[Балкунова Ю.Н. – ординатор кафедры факультетской и госпитальной педиатрии; Кочергина Е.А. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии; Базанова Н.А. – врач высшей категории, заведующий отделением медико-социальной помощи].

© Balkunova Yu.N., Kochergina E.A., Bazanova N.A., 2023

tel. +7 912 588 37 58

e-mail: keaperm@mail.ru

[Balkunova Yu.N. – resident, Department of Faculty and Hospital Pediatrics; Kochergina E.A. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics with Course of Polyclinic Pediatrics; Bazanova N.A. – doctor of the highest category, Head of the Unit of Medicosocial Care].

Описанный случай имеет целью привлечение внимания врачей педиатров к особенностям наблюдения детей на участке с данной патологией, обеспечение мультидисциплинарного подхода при наблюдении за пациентом с болезнями накопления, и своевременной специфической защиты от интеркуррентных заболеваний (вакцинация).

Ключевые слова. Муколипидоз, наследственные болезни обмена, дети, мутация гена GNPTAB, рахитоподобные изменения, орфанные заболевания.

Introduction. The problem of hereditary metabolic diseases remains relevant. Mucopolipidosis (ML) is a hereditary, autosomal recessive orphan disease caused by a defect in the GNPTAB gene, which encodes alpha and beta subunits of the enzyme N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase. Deficiency of this enzyme leads to the accumulation of acid hydrolases in the lysosomes of the liver, spleen, lung and brain cells. The disease is rare, has no pathognomonic symptoms at the initial stages and therefore deserves special attention of clinicians. Patients with ML are characterized by a special phenotype: multiple stigmas of dysembriogenesis, ricket-like skeletal changes, mental retardation. The diagnosis is confirmed by a genetic study.

Materials and methods. A case of type II/III mucopolipidosis in a three-year-old boy is presented.

Results. The diagnosis was made immediately after the birth, and confirmed by the age of 4 months. Since his birth, the child had a characteristic phenotype and changes in the internal organs: ventriculomegaly, bicuspid aortic valve, increased kidney size, gallbladder deformity, splenomegaly, as well as changes in the bone tissue. Up to the age of one year, the child did not suffer from respiratory infections, but significantly lagged behind in physical and psychomotor development. Acute respiratory viral infections with bronchoobstructive syndrome and pneumonia after the age of one, sharply slowed down his development and worsened the course of the underlying disease. At the age of 3 years and 11 months, the child does not sit, does not stand, does not walk, does not control the functions of the pelvic organs, does not talk. In the recent months, there has been noted a violation of the act of swallowing and the child was gastrostomized.

Conclusions. The description of the case is aimed at attracting the attention of pediatricians to the peculiarities of following up children with this pathology at the district polyclinic as well as ensuring a multidisciplinary approach when monitoring a patient with accumulation diseases, and conducting timely specific preventive measures against intercurrent diseases (vaccination).

Keywords. Mucopolipidosis, hereditary metabolic diseases, children, mutation of the GNPTAB gene, rickets-like changes, orphan diseases.

ВВЕДЕНИЕ

Муколипидоз (МЛ) – наследственное заболевание, относящееся к группе орфанных болезней [1]. По старой классификации муколипидозов было выделено четыре типа: I, II, III и IV соответственно. По мере изучения биохимических процессов в современной классификации различают уже два типа: II альфа/бета тип и III тип (III A и III C) [2].

Частота встречаемости в мире зависит от региона и составляет в среднем около 1:200 тыс. новорожденных. Наибольшая распространенность МЛ зарегистрирована в регионе Сагены-Лак-Сен-Жан в провинции Квебек (Канада) и составляет 1:6 184 новорожденных [3].

Муколипидозы II и IIIA тип (МЛ II/IIIA) относятся к группе наследственных болезней накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования. Развитие заболевания связано с дефектом гена GNPTAB (12q23.2), кодирующего альфа- и бета-субъединицы N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазы [2; 4]. Дефицит этого фермента приводит к невозможности присоединения к лизосомным энзимам маннозо-6-фосфата – главного транспортера лизосомных ферментов в лизосомы. Возникает их тотальный дефицит [4; 5], что вызывает накопление кислых гидролаз в лизосомах клеток печени, селезенки, легких, головного мозга. Клинически это проявляется дисплазией костей и суставов, помутнением роговицы, грубыми чертами

лица (высокий узкий лоб, плоская переносица, опухшие веки, эпикант, гипертрофия десен, макроглоссия), деформациями грудной клетки, косолапостью, деформациями длинных костей, мышечной гипотонией, нарушением нейрорасположенного развития, умственной отсталостью. У некоторых больных встречаются органические дефекты внутренних органов как врожденного, так и приобретенного характера.

Диагноз МЛ часто сложно заподозрить сразу, так как его проявления могут маскироваться под другие, более распространенные метаболические и эндокринные нарушения [4]. Характерные рентгенологические изменения в костной ткани могут быть описаны общим термином «рахитоподобные». Обычно диагноз становится очевидным в раннем возрасте.

Подтверждается МЛ наличием мутантного гена GNPTAB при проведении полного секвенирования генома. Биохимический анализ мочи может выявить повышенную экскрецию олигосахаридов, при этом мукополисахаридурия в пределах нормы. В диагностике также может направить в правильное русло исследование активности лизосомных гидролаз – для МЛ характерно превышение нормы в 5–20 раз [4; 5].

Этиопатогенетической терапии не существует, лечение носит поддерживающий (паллиативный) характер. За рубежом разрабатываются такие методы лечения, как заместительная энзимотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, генная терапия и редактирование генома на основе кластеризованных коротких палиндромных повторов с регулярным интервалом [4].

Цели исследования – изучение возрастных особенностей клиники МЛ, возможности коррекции витальных отклонений при данном заболевании, а также формирование настороженности у врачей в отношении генетически детерминированных синдромов (ГДС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ амбулаторной карты (Ф – 112у) и данных электронной медицинской карты (ЭМК) РИАМС «ПроМед».

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик П., 3 года 11 месяцев. Ребенок от IX беременности, протекавшей на фоне анемии легкой степени, маловодия и фетоплацентарной недостаточности. Роды четвертые в сроке 39 недель. Масса при рождении 2360 г (SDS массы -2,41), длина тела при рождении 48 см (SDS роста -1,0). Оценка по шкале АПГАР 8/9 баллов. При рождении отмечались множественные стигмы дизэмбриогенеза: крупные надбровные бугры, низкие надбровные дуги, широкая переносица, выпуклые альвеолярные отростки, низкорасположенные уши, крупный язык, деформация грудной клетки по типу килевидной, относительно короткие конечности, диастаз прямых мышц живота, пупочная грыжа и пахово-мошоночная грыжа справа. Со вторых суток жизни появилось стридорозное дыхание и участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, после чего ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных с диагнозом: задержка внутриутробного развития по диспластическому типу III степени. Генетически-детерминированный синдром? Наследственная болезнь обмена (НБО): муколипидоз?

Проведено полное клиническое обследование. Биохимический анализ мочи на НБО не показал каких-либо отклонений. При рентгенологическом обследовании костей были выявлены: колоколообразная деформация грудной клетки, формирование передних отрезков ребер по типу «рахитических четок» расширение дистальных ме-

тафизов бедренных костей с неровными, размытыми контурами, наличие краевых козырьков в проксимальных диафизах большеберцовых костей, а также патология со стороны внутренних органов: венстрикуломегалия и расширение межполушарной щели, субэпендимальная киста слева, двустворчатый аортальный клапан, увеличение размеров почек, деформация желчного пузыря, спленомегалия.

В возрасте 4 месяцев методом прямого секвенирования генома проведен ДНК-анализ и выявлена мутация гена GNPTAB с.1123С > Т в гетерозиготном состоянии и с.2212С > А в гетерозиготном состоянии и подтвержден диагноз: муколипидоз II/IIIА тип.

С рождения у мальчика отмечалась задержка физического и психомоторного развития. До года ребенок не болел острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), а с 1 года 2 месяцев начались частые ОРЗ, осложненные бронхообструктивным синдромом (9 эпизодов), пневмониями (4 эпизода), с явлениями дыхательной недостаточности I–II степени. Проводилось обследование и лечение в условиях стационара, где обнаружены врожденные пороки развития трахеобронхиального дерева (ларинготрахеобронхомаляция II степени). Ребенок плохо прибывал в массе с периода новорожденности во многом и за счет явлений токсикоза и эксикоза на фоне ОРЗ. В возрасте 2 лет 8 месяцев ребенок имел массу тела 7200 г (SDS массы -5,6), рост 71 см (SDS роста -6,48), ИМТ 14,3 (SDS ИМТ -1,22).

В 3 года 8 месяцев ребенок не сидит, не стоит, не ходит, функции тазовых органов не контролирует, не разговаривает. Самостоятельно переворачивается в кроватке, пытается ползать. В последние месяцы отмечено нарушение акта глотания. Со стороны костно-мышечного аппарата выявлены контрактуры плечевых и тазобедренных суставов, фиксированный кифоз на уровне пояс-

ничного отдела позвоночника, сгибательная контрактура межфалангового сустава I пальца правой кисти.

В 3 года 8 месяцев ребенку присвоен статус паллиативного больного. Тогда же проведена чрескожная эндоскопическая гастростомия и трахеостомия. Ребенок находится на постоянной кислородной поддержке увлажненным кислородом с потоком 1 л/мин. Кормление смесью «Нутризон» из расчета 11,1 ккал/см/сут и 2–3 г/кг/сут белка через гастростомическую трубку 5 раз в день. В качестве докорма для достижения необходимого калоража один раз в день дается каша. Путем улучшения доставки питательных веществ (гастростома) и постоянного расчета актуальных потребностей ребенка в калораже и белке достигнуты постепенные прибавки в весе и росте. К 3 годам 10 месяцам ребенок имел массу 8,5 кг (SDS массы -4,79) и рост 75 см (SDS роста -6,63), ИМТ 15,1 (SDS ИМТ -0,20). Оказание медицинской помощи ребенку происходит на дому выездной бригадой паллиативной помощи Городской детской клинической больницы № 3 им. И.П. Корюкиной. Ребенок получает специализированное питание, расходные материалы (для обеспечения кислородной поддержки через трахеостомическую трубку и ухода за гастростомой) и консультации специалистов по профилю педиатрии, диетологии, анестезиологии-реаниматологии, ортопедии, неврологии.

Мальчик не вакцинирован.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Диагноз муколипидоза у пациента П. был заподозрен в роддоме, что указывает на высокую настороженность врачей в отношении генетически-детерминированных синдромов. Этот случай муколипидоза второй в Пермском крае. Мальчик от четвертых родов, в семье еще есть трое здоровых детей.

С возрастом клинические проявления МЛ нарастали – до года не болел острыми заболеваниями, отмечены отклонения в физическом и нервно-психическом развитии. С года до 3 лет регистрируются частые ОРЗ с бронхообструкцией и пневмонией, протекающие с дыхательной недостаточностью, требующие интенсивной терапии. В этот период отмечается остановка в наборе веса и угасание ранее приобретенных навыков, фиксируется нарастание патологии со стороны костной системы – контрактуры суставов и кифоз позвоночника, появляются нарушения в акте глотания. В 3 года 8 месяцев ребенку присвоен статус паллиативного пациента, установлена гастро- и трахеостома. Зондовое кормление, расчет калорийности питания дали значительную прибавку в весе – 900 г за три месяца.

Выводы

Современные методы диагностики генетических заболеваний становятся доступными для рутинной педиатрической практики. Своевременно и правильно поставленный диагноз в случае МЛ не играет большой роли в прогнозе продолжительности жизни, так как нет специфического лечения данного заболевания. Но правильная организация наблюдения за пациентом с НБО на педиатрическом участке может значительно повысить качество жизни больного и его семьи. Необходим комплексный, преемственный подход разных специалистов: диетолога, гастроэнтеролога, врача паллиативной медицины, педиатра, пульмонолога, ортопеда, своевременная коррекция отклонений в состоянии здоровья, организация стационара на дому с необходимым оборудованием для поддержания витальных функций. Очень важной для таких пациентов является своевременная вакцинация по индивидуальному плану с учетом противопоказаний как защи-

та от интеркуррентных инфекций, способных вызвать ухудшение основного заболевания или гибель пациента.

Библиографический список

1. Ст. 44. Проект Перечня редких (орфанных) заболеваний. Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». М. 2011.

2. *Семьячкина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Букина Т.М., Букина А.М., Николаева Е.А., Данцев И.С., Харабадзе М.Н., Давыдова Ю.И.* Клинико-генетическая характеристика муколипидоза II и IIIA типов у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62: (3): 71–78. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-71-78.

3. *Федорова Н.В., Журкова Н.В., Вашиакмадзе Н.Д., Бабайкина М.А., Ревуненков Г.В., Савостьянов К.В., Гордеева О.Б., Намазова-Баранова Л.С.* Сочетание порока развития сердечно-сосудистой системы и муколипидоза II типа: клинический случай. Педиатрическая фармакология 2020; 17 (5): 459–466. DOI: 10.15690/pf.v17i5.2186.

4. *Kylat RI.* Mucopolipidosis II. J Pediatr. 2021; 229: 302–304. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.09.070.

5. *Харрисон Т.Р.* Лизосомные болезни накопления. Внутренние болезни: в 10 кн.: пер. с англ. М.: Медицина 1996; 8: 250–273.

REFERENCES

1. St. 44. Proekt Perechnya redkikh (orfannykh) zabolovaniy. Federal'nogo zakona ot 21 Nov 2011. № 323-FZ “About the basics of health protection of citizens of the Russian Federation”. Moscow 2011 (in Russian).

2. *Semyachkina A.N., Voskoboeva E.Yu., Bukina T.M., Bukina A.M., Nikolaeva E.A., Dantsev I.S., Kharabadze M.N., Davydova Yu.I.* Clinical and genetic characteristics of mucolipi-

dosis of types II and III in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2017; 62: (3): 71–78. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–71–78 (in Russian).

3. Fedorova N.V., Zburkova N.V., Vashbakmadze N.D., Babaykina M.A., Revunenkov G.V., Savost'yanov K.V., Gordeeva O.B., Namazova-Baranova L.S. Combination of malformation of the cardiovascular system and mucopolipidosis type II: a clinical case. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2020; 17 (5): 459–466. DOI: 10.15690/pf.v17i5.2186 (in Russian).

4. Kylat R.I. Mucopolipidosis II. *J Pediatr.* 2021; 229: 302–304. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.09.070.

5. Kharrison TR. Lizosomnye bolezni nakopleniya. In: *Vnutrennie bolezni: v 10 kn.: per. s angl.* Moscow: Meditsina 1996; 8: 250–273 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен.

Поступила: 04.04.2023

Одобрена: 15.04.2023

Принята к публикации: 10.05.2023

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Балкунова, Ю.Н. Клинический пример: случай муколипидоза II/III типа у ребенка / Ю.Н. Балкунова, Е.А. Кочергина, Н.А. Базанова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40, № 4. – С. 135–140. DOI: 10.17816/pmj404135-140

Please cite this article in English as: Balkunova Yu.N., Kochergina E.A., Bazanova N.A. Clinical case: type II/III mucopolipidosis in a child. *Perm Medical Journal*, 2023, vol. 40, no. 4, pp. 135-140. DOI: 10.17816/pmj404135-140