ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ II ТИПА

(Болезнь Хантера-Х-сцепленный рецессивный)

(Случай из клинической практики)

Дивинская В.А.,* Гречка П.С.

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Мукополисахаридозы (МПС) относятся к группе генетических болезней, причина возникновения которых заключается в отсутствии или нарушении функций лизосомальных ферментов, необходимых для расщепления гликозаминогликанов (ГАГ) или мукополисахаридов [1]. Распространенность МПС II типа составляет 1 случай на 100 тыс. населения. Тип наследования болезни – Х-сцепленный рецессивный. В настоящее время продолжают активные исследования отдельных мутаций, ассоциированных с синдромом Хантера[2]. Развитие болезни сопряжено с недостаточностью лизосомального фермента – идуронат-2-сульфатазы (ИДС). Функцией этого фермента является обеспечение одного из этапов катаболизма ГАГ, поэтому при дефиците ИДС ГАГ накапливаются в различных органах и тканях. Прогрессивное накопление ГАГ в лизосомах клеток сопровождается феноменом клеточного перенасыщения, деструкцией тканей и нарушением функций различных органов. Среди ГАГ, аккумулируемых в организме при МПС II типа, следует отметить в первую очередь гепарансульфат и дерматансульфат, избыток которых приводит к поражению различных органов и систем организма. В результате перечисленных изменений появляются клинические симптомы в виде лицевого диморфизма, гепатоспленомегалии, поражения сердца, дыхательной системы, изменений скелета, неврологической симптоматики [3]. Помимо перечисленного могут отмечаться гематологические и офтальмологические изменения.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент Т., 13 лет, поступил в ГБУЗ РК РДКБ г. Симферополя в плановом порядке.

Жалобы при поступлении на задержку психо-речевого развития, снижение остроты слуха, множественные контрактуры мелких и крупных суставов, одышку при физической нагрузке, эмоциональную лабильность, эпизоды агрессивного поведения.

Данные анамнеза: ребенок от 2-ой беременности, протекавшей физиологически

(I беременность – медицинский аборт). Родился в срок с массой тела – 2700 г, длиной тела – 49 см. По шкале Апгар 9/10 баллов.

В возрасте 3-х месяцев диагностированы левосторонняя паховая и пупочная грыжи (в 6-ти месячном возрасте выполнено грыжесечение). В этот же период по данным ЭХО-кардиографии установлено расширение корня аорты, открытое овальное окно, дисплазия створок митрального и аортального клапанов.

С 2-х летнего возраста у ребенка отмечаются частые ОРВИ, средние отиты, тонзиллиты (проведена аденотомия и пятикратное шунтирование барабанных полостей).

С 2,5 лет отчетливо прослеживается задержка психо-речевого развития.

Консультирован логопедом, выставлен диагноз: задержка речевого развития

Консультирован неврологом: мукополисахаридоз?

Далее обследован у генетика, по рекомендации которого проведена энзимодиагностика: установлено снижение уровня идуронатсульфатазы, высокий уровень глюкозаминогликанов.

Для верификации диагноза проведено молекулярно-генетическое обследование: выявлена мутация с.425C>A гена IDS в гемизиготном состоянии. По факту полученных результатов установлен диагноз: мукополисахаридоз II типа (болезнь Хантера-Х-сцепленный рецессивный).

Назначена пожизненная ферментозаместительная терапия препаратом «Элапраза» (Idursulfatase) Shire (США), которую начал получать с 2014 г. (в возрасте 6-ти лет) в дозе 0.5 мг/кг 1 раз в неделю. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика: стал активнее, улучшилась речь, стал более адаптирован к бытовым условиям, посещает специализированную школу.

В плановом порядке проведено слухопротезирование, что значительно улучшило качество жизни ребенка: увеличился словарный запас, прекратились рецидивы отитов,

В 2015 г. проведено оперативное лечение по декомпрессии срединных нервов с целью предотвращения дальнейшего прогрессирования синдрома запястного канала.

В 2017 г. у ребенка появились жалобы на одышку и сердцебиение на фоне физических нагрузок.

ЭХО-кардиография: миксоматозная дегенерация створок аортального клапана, недостаточность 2-3 степени, незначительное расширение восходящего отдела аорты, незначительное утолщение межжелудочковой перегородки, умеренно повышенная трабекулярность боковой и нижней стенок левого желудочка, значительное увеличение левого желудочка, миксодематозная дегенерация створок митрального клапана, признаки недостаточности 2 степени, Недостаточность трикуспидального клапана 2 степени.

Заключение кардиолога: Вторичная кардиомиопатия. Недостаточность митрального и аортального клапанов. ХСН 1 стадия.

Проведение оперативного лечения на момент консультации не показано.

Рекомендовано наблюдение в динамике, продолжить терапию каптоприлом в дозе 25 мг/сутки, верошпироном – 12.5 мг/сутки.

В межгоспитальном периоде отмечается положительная динамика в виде увеличения объема активных и пассивных движений в суставах, улучшение крупной и мелкой моторики.

Электронейромиография: выявлены признаки минимального поражения срединного нерва в области карпального канала, отмечается значимая положительная динамика после проведения операции декомпрессии срединного нерва в карпальном канале.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: тенденция к синусовой тахикардии (ЧСС 97 уд/мин), непостоянно регистрируется АВ-блокада 1 степени, за сутки зарегистрировано 13 полиморфных желудочковых экстрасистол, вероятно желудочковых.

Суточное мониторирование артериального давления: в дневное время САД повышено (132 мм.рт.ст), ДАД в пределах нормы (74 мм.рт.ст); в ночное время САД повышено (139 мм.рт.ст), ДАД в пределах нормы (67 мм.рт.ст); максимальное повышение АД до 143/99 мм.рт.ст, минимальное снижение АД до 102/67 мм.рт.ст.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: выявлены признаки гепатомегалии и увеличение размеров поджелудочной железы, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы.

Компьютерная томография височных костей: признаки двустороннего хронического среднего отита, справа в фазе обострения с блоком костного устья слуховой трубы с признаками наружного отита, слева в фазе ремиссии. КТ-данные деформации левого большого крыла клиновидной кости с переходом на тело с наличием кистовидной перестройки.

Магниторезонансная томография головного мозга и шейного отдела спинного мозга: МР-картина диффузного очагового поражения белого вещества головного мозга, множественного расширения периваскулярных пространств (картина характерна для МПС), кисты сосудистых сплетений боковых желудочков, локальное расширение арахноидального пространства средней черепной ямки слева и ретроцеребеллярно, признаки вентрикуломегалии. Отмечается увеличение размеров боковых желудочков; гиперплазия слизистой оболочки придаточных пазух носа и правой височной кости. МР картина сужения позвоночного канала на уровне шейного отдела позвоночника без признаков компрессии спинного мозга. По сравнению с МРТ 2016 года отмечается нарастание лейкоэнцефалопатии и минимальное нарастание стеноза позвоночного канала на уровне С3-С5 без признаков компрессии спинного мозга.

Исследование генома системы гемостаза: выявлена мутация в гетерозиготном состоянии в генах SERPINE (PLANH1) и MTHFR. Выявлена мутация в гене IDS g.14852562G>T в гемизиготном состоянии.

Консультации специалистов:

Невролог: Умственная отсталость, нарушение поведения.

Ортопед: контрактуры суставов верхних и нижних конечностей, нарушения осанки по кифотическому типу. Вальгусная деформация 1 пальцев стоп.

Отоларинголог: островоспалительных изменений не выявлено.

Сурдолог: двусторонняя смешанная кондуктивная и нейросенсорная тугоухость.

Последняя госпитализация в 2020 г.

Клинический диагноз:

Основной: мукополисахаридоз II типа (болезнь Хантера).

Множественные контрактуры крупных и мелких суставов.

Миксоматоз митрального и аортального клапанов.

Недостаточность аортального клапана 3 степени.

Недостаточность митрального клапана 2 степени.

Недостаточность трикуспидального клапана 1 степени. ФК 2.

Левосторонний хронический перфоративный отит, ремиссия.

Правосторонний хронический гнойный отит, обострение. Двусторонняя хроническая нейросенсорная тугоухость 3-4 степени. Слухопротезирован. Состояние после аденотомии.

Данные объективного обследования: Рост 153 см (SDS роста -0.11), вес 52 кг, ИМТ 22 кг/м² (SDS ИМТ +1.5). По данным объективного обследования со стороны костной системы отмечаются изменения лица по типу "гаргоилизма", контрактуры суставов верхних и нижних конечностей, деформация кисти по типу "когтистой лапы". Наблюдается расширение границ относительной сердечной тупости, выслушивается диастолический шум над областью сердца, АД 140/60 мм.рт.ст. При пальпации печени отмечается увеличение на 1 см из-под края реберной дуги.

Данные контрольного комплексного обследования:

ЭХО-кардиография: миксоматозная дегенерация створок аортального клапана, недостаточность 2-3 степени, незначительное расширение восходящего отдела аорты, незначительное утолщение межжелудочковой перегородки, умеренно повышенная трабекулярность боковой и нижней стенок левого желудочка, значительное увеличение левого желудочка, миксодематозная дегенерация створок митрального клапана, признаки недостаточности 2 степени. Недостаточность трикуспидального клапана 2 степени.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: прослеживается тенденция к синусовой тахикардии (ЧСС 97 уд/мин), непостоянно регистрируется АВ-блокада 1 степени, за сутки зарегистрировано 13 полиморфных желудочковых экстрасистол, вероятно желудочковых. По данным суточное мониторирования артериального давления: в дневное время САД повышено (132 мм.рт.ст), ДАД в пределах нормы (74 мм.рт.ст); в ночное время САД повышено (139 мм.рт.ст), ДАД в пределах нормы (67 мм.рт.ст); максимальное повышение АД до 143/99 мм.рт.ст, минимальное снижение АД до 102/67 мм.рт.ст.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: выявлены признаки гепатомегалии и увеличение размеров поджелудочной железы, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы.

Выполнена повторная **компьютерная томография височных костей:** отмечаются признаки двустороннего хронического среднего отита, справа в фазе обострения с блоком костного устья слуховой трубы с признаками наружного отита, слева в фазе ремиссии. КТ-данные деформации левого большого крыла клиновидной кости с переходом на тело с наличием кистовидной перестройки.

Магниторезонансная томография головного мозга и шейного отдела спинного мозга: МР-картина диффузного очагового поражения белого вещества головного мозга, множественного расширения периваскулярных пространств (картина характерна для МПС), кисты сосудистых сплетений боковых желудочков, локальное расширение арахноидального пространства средней черепной ямки слева и ретроцеребеллярно, признаки вентрикуломегалии. Отмечается увеличение размеров боковых желудочков; гиперплазия слизистой оболочки придаточных пазух носа и правой височной кости. МР картина сужения позвоночного канала на уровне шейного отдела позвоночника без признаков компрессии спинного мозга.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мукополисахаридоз II типа (болезнь Хантера) относится к болезням накопления, имеет X-сцепленный рецессивный тип наследования. В результате нарушения функции лизосомального фермента идуранатсульфатазы происходит накопление гликозаминогликанов в различных органах и системах организма. Ранняя диагностика мукополисахаридоза II типа (болезнь Хантера) имеет важное значение для своевременного начала заместительной ферментотерапии данного заболевания. Описанный случай демонстрирует сложный генез мукополисахаридоза II типа и довольно непростой алгоритм верификации диагноза. Для постановки окончательного диагноза данного заболевания потребовался мультидисциплинарный подход с привлечением врачей различных специальностей и проведением большого спектра клинико-лабораторных, молекулярно-генетических, инструментальных методов исследования. Манифестация заболевания стартовала с регресса психо-речевого развития, рецидивирующих отитов, гепатоспленомегалии. В дальнейшем появились множественные контрактуры мелких и крупных суставов; патоморфологические изменения со стороны клапанов сердца в виде миксоматозной дегенерации клапанов сердца и развитием, недостаточности 2-3 степени. По мере увеличения стажа заболевания появились неврологические изменения по данным МРТ: диффузные очаговые поражения белого вещества головного мозга, множественные расширения периваскулярных пространств (картина характерна для МПС), кисты сосудистых сплетений боковых

желудочков, локальное расширение арахноидального пространства средней черепной ямки слева и ретроцеребеллярно, признаки вентрикуломегалии. Отмечается увеличение размеров боковых желудочков; гиперплазия слизистой оболочки придаточных пазух носа и правой височной кости сужение позвоночного канала на уровне шейного отдела позвоночника без признаков компрессии спинного мозга. По факту верификации диагноза, ребенку назначена пожизненная ферментозаместительная терапия препаратом «Элапраза» (Idursulfatase) Shire (США), которую начал получать с 2014 г. (в возрасте 6-ти лет) в дозе 0.5 мг/кг 1 раз в неделю. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика: стал активнее, улучшилась речь, стал более адаптирован к бытовым условиям, посещает специализированную школу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная диагностика мукополисахаридоза II типа (болезнь Хантера) обеспечивает возможность наиболее раннего начала заместительной ферментотерапии.

В свою очередь, своевременный старт терапии предотвращает развитие тяжелых осложнений данного заболевания в виде накопления гликозаминогликанов в различных органах и системах организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Muenzer J. et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome //Pediatrics. – 2009. – Т. 124. – №. 6. – С. e1228-e1239 .<https://publications.aap.org/pediatrics/article/124/6/e1228/72222/Multidisciplinary-Management-of-Hunter-Syndrome?autologincheck=redirected>
2. Seo J. H. et al. Natural history of cognitive development in neuronopathic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Contribution of genotype to cognitive developmental course //Molecular Genetics and Metabolism Reports. – 2020. – Т. 24. – С. 100630.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214426920300768>
3. Hendriksz C. J. et al. Levels of glycosaminoglycans in the cerebrospinal fluid of healthy young adults, surrogate-normal children, and Hunter syndrome patients with and without cognitive impairment //Molecular genetics and metabolism reports. – 2015. – Т. 5. – С. 103-106.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214426915300513>