

УДК 616-053.2+612.396.11

А.Ф. Черник-Булент, Ф.Ф. Гаджиева, Ф.М. Мамедова

Редкий случай мукополисахаридоза VI типа: болезнь Марото—Лами (ошибки диагностики)

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.2(98):53-56; doi 10.15574/SP.2019.98.53

В статье представлены современные сведения о распространённости, этиологии, патогенезе и клинике болезни Марото—Лами (мукополисахаридоз VI типа). Проанализированы основные причины ошибок в дифференциальной диагностике данного заболевания с другой, сходной по клиническим проявлениям, патологией. На примере собственного наблюдения за ребёнком с болезнью Марото—Лами описаны характерные для нее клинические признаки. Также указано на необходимость медико-генетического консультирования и проведения пренатальной диагностики с целью первичной профилактики данного заболевания.

Ключевые слова: болезни накопления, мукополисахаридозы, болезнь Марото—Лами, дети.

A rare case of mucopolysaccharidosis type VI: Maroteaux—Lamy disease (diagnostic errors)

A.F. Chernik-Bulent, F.F. Hajiyeva, F.M. Mamedova

Azerbaijan Medical University, Baku

The article presents modern information about the prevalence, etiology, pathogenesis and the clinical symptoms of the Maroteaux-Lamy disease (mucopolysaccharidosis type VI; MPS VI). It contains an analysis of the main causes of errors in the differential diagnosis of this disease with another pathology similar in presented clinical manifestations. The example of own observation of a child with Maroteaux-Lamy disease describes the characteristic clinical signs. Also indicated the importance of the medical genetic counseling and prenatal diagnosis for the primary prevention of this disease.

Key words: accumulation diseases, mucopolysaccharidosis, Maroteaux-Lamy disease, children/

Рідкісний випадок мукополісахаридозу VI типу: хвороба Марото—Ламі (діагностичні помилки)

А.Ф. Черник-Булент, Ф.Ф. Гаджиева, Ф.М. Мамедова

Азербайджанський медичний університет, м. Баку

У статті наведені сучасні відомості щодо поширеності, етіології, патогенезу і клініки хвороби Марото—Ламі (мукополісахаридоз VI типу). Проаналізовані основні причини помилок у диференціальній діагностиці даного захворювання з іншою, зі схожими клінічними проявами, патологією. На прикладі власного спостереження за дитиною з хворобою Марото—Ламі описані притаманні їй клінічні ознаки. Зазначається необхідність медико-генетичного консультування і проведення пренатальної діагностики з метою первинної профілактики даного захворювання.

Ключові слова: хвороби накопичення, мукополісахаридози, хвороба Марото—Ламі, діти.

Болезни накопления (БН) представляют собой группу редких заболеваний, характеризующихся тяжелыми расстройствами обмена веществ, при которых генетически обусловленные дефекты ряда ферментов вызывают накопление внутри лизосом продуктов жизнедеятельности клеток. В настоящее время известно свыше 50 лизосомных БН [5]. В их структуре выделяют мукополисахаридозы (МПС) — группу метаболических заболеваний соединительной ткани, связанных с нарушением обмена гликозаминогликанов (ГАГ), проявляющихся дефектами костной, хрящевой, соединительной тканей. Согласно Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders выделяют 7 типов и 12 подтипов МПС [2]. Все МПС, кроме II типа, имеют ауто-сомно-рецессивный тип наследования.

Мукополисахаридоз VI типа, или синдром Марото—Лами (Maroteaux—Lamy) (МКБ-10: E 76.2, по каталогу OMIM № 253200) — по именам впервые описавших его в 1963 г. французских врачей Пьера Марото и Мариса Лами, —

лизосомная БН, обусловленная снижением активности фермента N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (4-сульфатаза, арилсульфатаза В, ARSB, EC 3.1.6.12). Ген арилсульфатазы В (ARSB) картирован на длинном плече хромосомы 5, в локусе q14.1. Ген ARSB кодирует фермент арилсульфатазу В, который осуществляет гидролиз сульфатной группы N-ацетилгалактозамин-4-сульфата, дерматансульфата и хондроитин-4-сульфата. Арилсульфатаза В состоит из 492 аминокислот и имеет молекулярную массу 47 кД [1,2].

Синдром Марото—Лами относится к редким (орфанным) заболеваниям. Частота заболеваемости в литературе варьирует от 0,05 до 2,3 на 100 000 живорожденных. Как правило, МПС VI типа проявляется только у пациентов с тяжелым дефицитом ферментативной активности арилсульфатазы В (обычно менее 10% от нижней границы нормы). У носителей одного аномального аллеля сохраняется достаточная активность фермента, позволяющая избежать проявлений заболевания [4].

Накопление ГАГ приводит к гибели клеток, тканевому и органному дисбалансу, что и определяет клинический фенотип МПС — начальные признаки различных типов МПС очень схожи между собой, а также с некоторыми другими заболеваниями, что крайне затрудняет правильную раннюю диагностику заболевания. В связи с этим на начальных стадиях развития пациенты с МПС нередко попадают к узкопрофильным специалистам — неврологам, эндокринологам, ревматологам, в подавляющем большинстве случаев исключается комплексный подход к оценке состояния пациента, что приводит к отсрочке постановки правильного диагноза.

Для иллюстрации подобных ошибок в диагностике приводим собственное наблюдение.

Клинический случай

Больная N, 4 года, поступила в учебно-терапевтическую клинику Азербайджанского медицинского университета в 2018 г с жалобами на задержку роста, скелетные деформации, нарушение походки, невнятную речь, хриплое шумное дыхание.

Из анамнеза заболевания известно, что в первые 6 месяцев в развитии ребенка особенностей не отмечалось. Однако с 6-месячного возраста начали появляться различные скелетные деформации (изменения черепа, увеличение размеров головы, задержка роста, огрубение черт лица, изменения формы грудной клетки и позвоночника). По этому поводу родители обращались к различным врачам, был поставлен диагноз «Рахит», в связи с чем девочка получала лечения в виде различных препаратов витамина Д, кальция и т.д. Однако эффекта не наблюдалось, клинические признаки к 2–3 летнему возрасту становились более выраженными: присоединились ограничение движений в конечностях (особенно в движениях пальцев кистей), нарушения походки.

Из анамнеза жизни было установлено, что ребенок от I беременности, I родов, данная беременность протекала без патологии, роды в срок (39–40 недель) путем кесарева течения, оценка по шкале Апгар 6–7 баллов. Вес при рождении 3000 г, рост 51 см. Родители паци-



Рис. 1. Внешний вид пациентки. Деформации черепа, грудной клетки, конечностей



Рис. 2. Деформация кисти (симптом «когтистой лапы»)



Рис. 3. Рентгенограмма кистей и лучезапястного сустава. Утолщение и деформация дистальных фаланг

ентки являются родственниками (двоюродные брат и сестра).

Объективный статус. Общее состояние по роду заболевания тяжелое. Самочувствие удовлетворительное. Активна, однако в контакт вступает неохотно. Рост на момент обследования 89,5 см, вес 13,3 кг. Кожные покровы бледные, с землистым оттенком, наблюдается гипертрихоз, более выраженный в поясничной области, подкожная жировая ткань развита слабо.

При осмотре обращают на себя внимание характерные черты лица — широкая запавшая переносица, эпикант, сросшиеся густые брови (синофриз), низкая граница роста волос. Наряду с этим отмечаются долихоцефалия, выраженные лобные и теменные бугры, короткая шея. Грудная клетка деформирована (сдавление с боков, сужение в области нижней апертуры, вдавление в области мечевидного отростка), «веслообразные ребра», кифоз грудного отдела позвоночника. Со стороны верхних конечностей наблюдаются отчетливые контрактуры локтевых суставов (больше справа), уплотнение и гиперплазия в области лучезапястных суставов, сгибательные контрактуры пальцев (симптом «когтистой лапы») (рис. 1, 2). Отмечается вальгусная деформация нижних конечностей, походка нарушена («хождение на цыпочках»).

Дыхание хриплое, однако выраженных признаков дыхательной недостаточности нет, над легкими выслушивается жесткое дыхание. Пульс ритмичный, сердечные тоны приглушены, шумы не выслушиваются. При осмотре ротовой полости обращает на себя внимание большой язык. Живот мягкий, отмечается пупочная грыжа. Гепатоспленомегалия: печень на 3 см выступает из-под реберной дуги, селезенка — на 2 см. Мочеиспускание безболезненное, дефекация 1 раз в сутки. Неврологический статус: отмечается незначительное отставание в психомоторном развитии — ребенок плохо вступает в контакт, некоторая задержка формирования речевых навыков (говорит отдельные слова, речь невнятная). Из данных лабораторно-инструментальных исследований: экскреция с мочой ГАГ 97,3 мг/ммоль (при возрастной норме 7,6–14,4 мг/ммоль), высокий уровень витамина Д в крови — более 100 нг/мл (как следствие неправильного лечения высокими дозами витамина Д в связи с неверным диагнозом до поступления). Рентгенологическое исследование кистей рук показало расширение в поперечнике костей

запястья и фаланг пальцев кисти, деформацию в метафизарной зоне (рис. 3).

Пациентке был проведен генетический анализ (CAP's Laboratory Accreditation Program), подтвердивший диагноз МПС VI типа. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) всех участвующих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей ребенка.

Таким образом, основной проблемой постановки диагноза при болезни Марото—Лами является банальное отсутствием знаний о симптомах данной патологии у практических врачей. В литературе имеются описания случаев неблагоприятного исхода болезни, связанных не столько с течением самого заболевания, сколько с ошибками в диагностике и неправильной оценкой возможных осложнений [3].

Учитывая, что прогноз при всех формах МПС VI типа неблагоприятный, т.к. с возрастом прогрессирует необратимый процесс поражения центральной и периферической нервной системы, наиболее перспективным направлением является профилактика. Родителям детей с болезнью Марото—Лами важно проведение медико-генетического консультирования для обеспечения возможности пренатальной и преимплантационной диагностики. Пренатальная диагностика МСП VI типа возможна посредством измерения активности лизосомального фермента арилсульфатазы В в биоптате ворсин хориона на 9–11-й неделе беременности и/или определения спектра ГАГ в амниотической жидкости на 20–22-й неделе гестации. Для семей с известным генотипом более целесообразным является проведение пренатальной ДНК-диагностики патологии. Имеются сведения о находящейся в разработке программе скрининга новорожденных на МПС, которая может быть доступна уже в обозримом будущем. В связи с тем, что в настоящее время уже успешно внедрен метод патогенетического лечения генно-инженерными ферментозамещающими препаратами [1,4,6], ожидается улучшение прогноза заболевания, особенно при легких формах, что может дать надежду при своевременно поставленном правильном диагнозе.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бучинская НВ, Костик ММ, Чикова ИА, Исупова ЕА, Калашникова ОВ, Часнык ВГ, Губин АВ, Рябых СО, Очирова ПВ. (2014). Скелетные проявления при мукополисахаридозах различных типов. Гений ортопедии. 2: 81-90.
2. Воинова ВЮ, Семякина АН, Воскобоева ЕЮ, Новиков ПВ, Захарова ЕЮ. (2014). Мукополисахаридоз VI типа (синдром Марото-Лами): клинические проявления, диагностика и лечение. Российский вестник перинатологии и педиатрии. Приложение 4: 2-23.
3. Михайлова ЛК, Кулешов АА, Аржакова НИ, Соколова ТВ, Ветрилэ МС, Швачка ИВ, Полякова ОА, Громов ИС. (2017). Синдром Марото-Лами - мукополисахаридоз VI типа: случай из практики (ошибки и осложнения). Гений ортопедии. 23;1:80-84. doi 10.18019/1028-4427-2017-23-1-80-84.
4. Новиков ПВ, Семякина АН, Воинова ВЮ, Захарова ЕЮ, Воскобоева ЕЮ. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. (2013). Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению мукополисахаридоза типа VI. Москва: 22.
5. Новиков ПВ. (2014). Лизосомные болезни накопления — актуальная проблема педиатрии и современные возможности патогенетического лечения. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 59;4:4-9.
6. Braunlin E, Rosenfeld H, Kampmann C et al. (2013). MPS VI Study Group. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: long-term cardiac effects of galsulfase (Naglazyme®) therapy. J Inherit Metab Dis. 36;2:385-394.

Сведения об авторах:

Черник-Булент А.Ф. — кафедра детских болезней, II Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку, Азербайджан.

Гаджиева Ф.Ф. — кафедра внутренних болезней, I Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку, Азербайджан.

Мамедова Ф.М. — кафедра детских болезней, II Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку, Азербайджан.

Статья поступила в редакцию 28.10.2018 г.; принята в печать 09.03.2019 г.



Main topics:

- Hypothermia in preterms: what's new?
- Teamworking in the NICU
- EPO and neuroprotection: an update
- NIDCAP and family-centered care
- Delivery of fetal CHD patients

5 GOOD REASONS TO ATTEND THIS CONGRESS

- 10th anniversary celebration – a unique occasion to attend free of charge
- A comprehensive program with the hottest news in neonatology
- An excursus on past 10 years achievements
- Venice – the only place to be in June
- Top science lectures accessible to everyone

More information: <https://www.mcascientificevents.eu/iccn/>