РЕДКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ТРЕХ СЛУЧАЕВ ALG1-CDG (CDG-1K) В ОДНОЙ СЕМЬЕ

© Гусина Ася Александровна, Гусина Нина Борисовна, Румянцева Наталья Владимировна, Зиновик Александр Валентинович

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», ул. Орловская, 66, Минск, 220053, Беларусь. E-mail: asya.gusina@mail.ru

Ключевые слова: наследственные нарушения гликозилирования; CDG-синдромы; ALG1-CDG; CDG-1k

Введение. Наследственные дефекты гликозилирования (CDG-синдромы) — редкие генетически детерминированные нарушения метаболизма, развитие которых обусловлено дефицитом активности ферментов, осуществляющих гликозилирование. В эту группу включают заболевания, причиной которых являются дефекты ферментов, осуществляющих N- и O- гликозилирование белков, синтез долихола и гликозилфосфатидилинозитола, а также дегликозилирование белков. Нарушения N- и O-гликозилирования могут быть изолированными и комбинированными. В группе изолированных дефектов N-гликозилирования выделяют нарушения N-гликозилирования I и II типа. CDG-синдромы I типа — результат дефицита активности ферментов, которые участвуют в синтезе углеводной части гликопротеина в эндоплазматическом ретикулуме; причина CDG-синдромов II типа — нарушения процессинга связанного с белком олигосахаридного остатка в эндоплазматической сети и аппарате Гольджи. ALG1-CDG (CDG-1k) — крайне редкое заболевание из группы изолированных нарушений N-гликозилирования I типа. Причиной ALG1-CDG является дефицит активности маннозилтрансферазы I, который возникает в результате мутаций в гене ALG1. В настоящее время описано 64 пациента из 53 семей, у которых было диагностировано это заболевание.

Цель исследования. Установить этиологию наследственного заболевания в семье, обратившейся за помощью в связи со смертью троих детей на первом году жизни.

Материалы и методы. Образцы ДНК родителей были исследованы методом высокопроизводительного секвенирования помощью TruSight Inherited Disease Sequencing Panel, Illumina. Для проведения изоэлектрического фокусирования трансферрина (ИЭФТ) использовали образцы сыворотки крови умершего и здорового ребенка.

Результаты. Супруги Д. впервые были направлены на медико-генетическую консультацию в связи с рождением дочери с пороками развития, которая умерла на 45 сутки жизни. Девочка родилась от второй беременности, доношенной, с массой 3260 г, длиной тела 51 см, оценкой по шкале Апгар 1/5 баллов. Состояние ребенка после рождения было тяжелым: отмечались явления полиорганной недостаточности, отечный синдром, гипоальбуминемия, судорожный синдром. По результатам патологоанатомического исследования были выявлены: врожденный порок развития центральной нервной системы (дисплазия шейного отдела спинного мозга), отек головного мозга, мелкоочаговые постгипоксические кровоизлияния в оболочки головного и спинного мозга, в сосудистые сплетения и субэпиндимарные отделы вещества головного мозга, в оболочки корешков спинного мозга, с исходом в гемосидероз, асцит, отек мягких тканей головы, лица нижних конечностей, бронхопневмония, геморрагический синдром с мелкоочаговыми кровоизлияниями в легкие, почки и надпочечники, гепатоспленомегалия, серозный гепатит, паренхиматозная белковая дистрофия внутренних органов. Третья беременность завершилась преждевременными родами в сроке 37 недель. Родилась девочка с массой 2330 г, длиной тела 45 см, оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. При рождении состояние ребенка тяжелое, отмечена мышечная гипотония, гипорефлексия, преаксиальная полидактилия справа. При осмотре на 7-й день жизни отмечены: выраженная мышечная гипотония, гипорефлексия, отсутствие глотательного и сосательного рефлексов, гиперсаливация, расходящееся косоглазие, судорожный синдром; гипотрофия, отечный синдром вследствие гипопротеинемии. Наблюдались особенности конфигурации черепа, энофтальм, легкий блефарофимоз, короткая верхняя губа, асимметрия прикуса, камптодакти-

лия кистей, аномалии дерматоглифики, плосковальгусная установка стоп, гипоплазия малых половых губ и клитора. При ультразвуковом исследовании головного мозга обнаружены признаки кровоизлияния в сосудистые сплетения, минимальное расширение передних рогов боковых желудочков. По результатам магнитно-резонансной томографии установлено минимальное расширение боковых желудочков и субарахноидального пространства, ретроцеребеллярная киста мозжечка с подозрением на гипоплазию мозжечка. При проведении лабораторных исследований у ребенка выявлена гипопротеинемия, гипоальбуминемия, увеличение активности трансаминаз, снижение концентрации холестерина и альфа-1-антитрипсина, резкое повышение активности арилсульфатазы А в сыворотке крови и уменьшение активности ряда лизосомных ферментов в культуре фибробластов кожи. При исследовании мочи выявлена протеинурия, гематурия. Девочка умерла в возрасте 8,5 месяцев. При патологоанатомическом исследовании выявлены признаки отека мягкой мозговой оболочки, значительное снижение массы мозжечка, гидроперикард, асцит. В результате четвертой беременности в семье родилась здоровая девочка. Пятая беременность завершилась преждевременными родами в сроке 36–37 недель. Родился мальчик с массой 3050 г, длиной тела 55 см, оценкой по шкале Апгар 2/5 баллов. С рождения у ребенка отмечены мышечная гипотония, дистония, тремор, гипорефлексия. При осмотре на 18-й день жизни: мышечная гипотония, дистония, периодический тремор, гипорефлексия, отсутствие глотательного и сосательного рефлексов, гиперсаливация, гиподинамия. Наблюдалась мраморность кожных покровов, черепно-лицевые дисморфии. По результатам компьютерной томографии головного мозга обнаружены: перивентрикулярная лейкомаляция на фоне отека головного мозга, умеренное расширение субарахноидального пространства и боковых желудочков, уменьшение в объеме гемисфер мозжечка. По данным лабораторного обследования у ребенка выявлена гипопротеинемия, гипоальбуминемия, снижение концентрации холестерина, тироксин связывающего глобулина, тироксина, увеличение активности трансаминаз, концентрации пролактина, билирубина, мочевины, повышение активности арилсульфатазы А в сыворотке крови и уменьшение активности ряда лизосомных ферментов в лейкоцитах. Ребенок умер на 38-й день жизни. При молекулярно-генетическом исследовании у матери была выявлена мутация p.Ser258Leu в 7 экзоне гена ALG1, у отца — мутация p. Phe394Leu в 11 экзоне гена ALG1. Эти мутации являются патогенными и описаны у пациентов с ALG1-CDG. При ИЭФТ образца сыворотки крови, полученного от ребенка от пятой беременности, обнаружен аномальный профиль изоформ трансферрина, в котором присутствовали а- и дисиалотрансферрины. Шестая беременность завершилась рождением мальчика в сроке 36–37 недель. Профиль изоформ трансферрина этого ребенка оказался нормальным. Клинические признаки заболевания у него отсутствовали.

Заключение. На основании результатов исследования мы пришли к выводу, что дети супругов Д. от второй, третьей и пятой беременностей являлись компаундными гетерозиготными носителями патогенных мутаций p. Ser258Leu и p.Phe394Leu в гене ALG1. Причиной смерти этих детей стало наследственное заболевание из группы изолированных дефектов N-гликозилирования — ALG1-CDG (CDG-1k). Таким образом, нам удалось диагностировать три новых случая этой крайне редкой патологии в одной семье.