КЛИНИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛУЧАЕВ НЕОНАТАЛЬНОГО МУКОЛИПИДОЗА II АЛЬФА/БЕТА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

© Гусина Ася Александровна, Гусина Нина Борисовна, Румянцева Наталья Владимировна, Наумчик Ирина Всеволодовна, Кулак Виктория Дмитриевна, Будейко Елена Сергеевна, Криницкая Карина Александровна, Сталыбко Анастасия Сергеевна

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

Ключевые слова: муколипидоз II альфа/бета; GNPTAB

Введение. Муколипидоз II альфа/бета (МЛ IIA/B) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание из группы лизосомных болезней накопления. Это медленно прогрессирующая мультисистемная патология, которая приводит к гибели пациентов в раннем детском возрасте. Основные симптомы заболевания: задержка роста и психомоторного развития, утолщенная кожа, грубые черты лица, помутнение роговицы, гипертрофия десен, деформация грудной клетки, кифоз, контрактуры крупных суставов и/или вывих в тазобедренных суставах, косолапость, деформации длинных трубчатых костей, переломы, которые обнаруживают внутриутробно или при рождении. Рентгенологически выявляют признаки множественного дизостоза. У всех детей обнаруживают поражение клапанного аппарата сердца. Причиной смерти при МЛ IIA/B обычно является дыхательная недостаточность, которая развивается в результате прогрессирующего сужения дыхательных путей из-за утолщения слизистой оболочки и ограничения подвижности грудной клетки. Как правило, заболевание диагностируют у детей в возрасте старше 6 месяцев, когда появляются характерные признаки болезни. Случаи установления диагноза МЛ II A/B в неонатальном периоде редки. За период с 1977 по 2018 гг. в доступных нам источниках удалось обнаружить сообщения лишь о 50 новорожденных с МЛ II A/B.

Цель исследования. Установить особенности клинических проявлений и мутации в гене GNPTAB у пациентов с муколипидозом II типа, диагностированным в период новорожденности.

Материалы и методы. В исследуемую группу включены 2 семьи, имеющие ребенка с подтвержденным диагнозом «муколипидоз II тип» (2 пробанда: девочка и мальчик, 4 родителя и 3 здоровых сибса). Молекулярно-генетические исследования для поиска мутаций в гене GNPTAB были выполнены родителям и 3 сибсам пробанда 1, родителям и пробанду 2. В качестве материала для исследования использовали образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов методом солевой экстракции. Анализ нуклеотидной последовательности гена GNPTAB проведен методом прямого секвенирования.

Результаты. Пробанд 1 родилась от второй беременности в срок 39 недель в состоянии тяжелой асфиксии с оценкой по шкале Апгар 6/2 и была переведена на искусственную вентиляцию легких. Масса при рождении 2660 г, длина тела 50 см, окружность головы 33 см, окружность грудной клетки 29 см. У девочки отметили черепно-лицевые дисморфии (капиллярную гемангиому на лбу, высокий лоб, плоские надбровья, дуговые брови, плоское запавшее переносье, малый курносый нос, микрогению), узкую грудную клетку, укорочение и деформацию конечностей, контрактуры в крупных суставах, аномалии ногтевых пластинок пальцев кистей и стоп, плоско-вальгусную позицию стоп, внутриутробные переломы длинных трубчатых костей, кардиомегалию. В связи с наличием переломов длинных трубчатых костей первоначально был выставлен диагноз несовершенного остеогенеза. Лабораторное исследование выявило увеличение активности лизосомных ферментов, что позволило установить диагноз МЛ II типа. Также были повышены показатели активности хитотриозидазы, кислой и щелочной фосфатазы, при нормальных значениях концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови. Пробанд умерла в возрасте 1 месяца вследствие нарастающей легочно-сердечной недостаточности. При патологоанатомическом исследовании отмечены скелетные аномалии (узкая грудная клетка с булавовидным утолщением ребер в зонах костно-хрящевого перехода, уко-

рочение и деформация проксимальных отделов конечностей, арахнодактилия кистей), кардиомегалия, открытый артериальный проток, открытое овальное окно, минимальная микроцефалия. Микроскопически выявлено: резкая гиперплазия хряща метаэпифизарного отдела ребер с опухолевидным разрастанием и гипертрофией хондроцитов, разрастанием между хондроцитами густоклеточной фиброзной ткани, замещающей зону первичной губчатой кости, вакуолизация цитоплазмы клеток мезенхимального происхождения: хондроцитов и фибробластов. В результате секвенирования экзонов гена GNPTAB у отца и старшего брата пробанда 1 была выявлена мутация p.S738X в 13 экзоне гена GNPTAB. У матери и двух младших братьев пробанда 1 была обнаружена инсерция одного нуклеотида в 12 экзоне гена NG_021243.1(GNPTAB_v001):c.1450_1451insT (p.Thr484Ilefs*23). Очевидно, пробанд 1 являлась компаундным гетерозиготным носителем нонсенс-мутации в 13 экзоне и мутации со сдвигом рамки считывания в 12 экзоне гена GNPTAB. Пробанд 2 родился от второй беременности в сроке 38 недель с массой 2000 г, длиной тела 45 см, окружностью головы 30 см, с оценкой по шкале Апгар 8/8. При рождении у ребенка были обнаружены: перелом костей голени, варусная деформация бедер и голеней, дефект межпредсердной перегородки, гепатомегалия, тромбоцитопения. Был выставлен диагноз несовершенного остеогенеза. В возрасте 9 дней были отмечены микроцефалия, брахицефалия, черепно-лицевые дисморфии (грубоватые черты лица, диспластичные уши, уплощенный затылок, высокий лоб, тонкие и гипопигментированные волосы скальпа, редкие ресницы, отечные веки, короткий нос с широким кончиком, удлиненный и сглаженный фильтр, массивный альвеолярный отросток, гипертрофия десен, низкое небо, микрогения), воронкообразная грудная клетка, укорочение и деформация плечевых костей, длинные пальцы кистей, укорочение и саблевидная деформация бедер, выраженная варусная и саблевидная деформация голеней, пяточные стопы, избыточная складчатость кожи в области плеч и бедер, грыжа белой линии живота, паховая грыжа. При лабораторном обследовании выявлено увеличение активности лизосомных ферментов в плазме крови, на основании чего был установлен диагноз МЛ II типа. При секвенировании экзонов гена GNPTAB было обнаружено, что пробанд 2 является гомозиготным носителем мутации p.Arg375X в десятом экзоне гена GNPTAB, у его родителей этот аллель выявлен в гетерозиготном состоянии.

Заключение. Клинические проявления МЛ IIA/B у новорожденных детей включают черепно-лицевые дисморфии, скелетные деформации, переломы длинных трубчатых костей, кардиомегалию, гепатомегалию, грыжи. В связи с наличием переломов у таких пациентов нередко ошибочно диагностируют несовершенный остеогенез. При лабораторном исследовании выявляют увеличение активности лизосомных ферментов, кислой и щелочной фосфатазы при нормальных значениях концентрации кальция и фосфора, тромбоцитопению. В результате секвенирования экзонов гена GNPTAB при неонатальном МЛ IIA/B обнаруживают гомозиготное и компаундное гетерозиготное носительство нонсенс-мутаций и мутаций со сдвигом рамки считывания в гене GNPTAB.