

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ СИНДРОМА САНФИЛИППО

Гречанина Ю. Б., Молодан Л. В., Адамян Л. М.

Украинский институт клинической генетики ХНМУ;

Харьковский специализированный медико-генетический центр, г. Харьков, Украина

Резюме. В статье представлен случай клинического наблюдения синдрома Санфилиппо, демонстрирующий высокую гетерогенность и значительный клинический полиморфизм.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, синдром Санфилиппо, кефалогематома.

Резюме: У статті представлено випадок клінічного спостереження синдрому Санфіліппо, що демонструє високу гетерогенність і значний клінічний поліморфізм.

Ключові слова: Мукополісахаридоз, синдром Санфіліппо, кефалогематома.

Summary: In the article, the case of clinical observation of Sanfilippo syndrome, which demonstrates a high heterogeneity and significant clinical polymorphism, has been shown.

Key words: Mucopolysaccharidosis, Sanfilippo syndrome, cephalhematoma.

Введение

Мукополисахаридоз III типа (МПС III, синдром Санфилиппо) – клинически гетерогенное аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, вызванное снижением активности одного из 4 ферментов, участвующих в последовательном расщеплении гликозаминогликана гепарансульфата, и приводящее к его чрезмерному накоплению в лизосомах клеток и экскреции этого полисахарида или его фрагментов с жидкостями организма. Характерно: задержка психического и речевого развития, расстройства поведения (гиперактивность, гипертормозимость, неуправляемость, агрессивность, эмоциональную лабильность), нарушения сна. Отмечаются изменения скелета, гепатомегалия, снижение слуха. Рентгенологически выявляют утолщение костей черепа. Существует 4 подтипа МПС III. Тип А, В, С, D; сходные клинически, но отличающиеся биохимическими дефектами. При типе А отсутствует гепаран-N-сульфатаза; В – N-ацетил-а-глюкозаминидаза; С – глюкозамин-ацетилтрансфераза; D – N-ацетилглюкозамин-6-сульфат-сульфатаза.

Цель

Изучить клинический полиморфизм синдрома Санфилиппо.

Материалы и методы

Многopараметрическое клинико-генетическое исследование с применением клинико-генеалогического, соматогенетического, биохимического, молекулярно-генетического, инструментальных и др. методов исследования.

Приводим наше наблюдение. Больной А., 8 лет предъявляет жалобы на практически еже-

дневные головные боли, возникающие преимущественно в вечернее время суток, локализованные чаще в височной области; боли купируются отдыхом, приемом препарата «парацетамол»; мама ребенка считает, что перед появлением особенно интенсивных болей, за несколько часов у ребенка появляется запах ацетона. Также беспокоит головокружение, «мелькание мушек» перед глазами, ощущение потери равновесия. Мама обращает внимание на нарушение походки у ребенка – частые падения; плохую переносимость физических нагрузок, слабость, утомляемость, изменение эмоциональной сферы – эпизоды раздражительности, агрессивность, плохую успеваемость. Из анамнеза заболевания: мама считает ребенка больным с рождения. Мальчик после затяжных родов в течение месяца получал лечение в ХГПЦ по поводу перинатального поражения ЦНС, кефалогематомы. С неонатального возраста был вялым ребенком, с трудом удерживал голову, самостоятельно сидел к 7,5-8 месяцам, стоял с поддержкой к 1 году, ходил к 2 годам, с момента начала самостоятельной ходьбы часто падал. В возрасте 7,5 лет впервые мальчик стал предъявлять жалобы на головные боли, для обследования обратились в ГДБ № 5, осмотрен невропатологом: доброкачественная внутричерепная гипертензия, митотонический и церебрастенический синдром; окулист – ангиопатия сетчатки. С 2005 года наблюдается в ХСМГЦ с диагнозом: Синдром Сан-Филиппо, тип С. За прошедшие 4 года в фенотипе пробанда наметились изменения в виде выраженной оссификации костей черепа и застойные явления в ушных раковинах. Фенотип: повышенная растяжимость кожных покровов, гипергидроз, единичные невусы. Волосы жест-

кие. Недостаток подкожно-жировой клетчатки. Выступающий лоб, увеличенные, оттопыренные, низкорасположенные ушные раковины. Перiorбитальные тени, ангиопатия сетчатки. Широкая переносица, опущенные углы рта. Аномальная локализация зубов. Короткая шея. Узкая грудная клетка. Сколиоз. Гипермобильность суставов.

Результаты проведенных исследований

Кариотип – 46 XY, 2 % хромосомной нестабильности.

Исследованы полиморфизмы в генах системы фолатного цикла. Обнаружен полиморфизм 66 A/G MTRR в гомозиготном состоянии.

Биохимический анализ крови: фосфор – 1,64 ммоль/л (норма 0,87-1,45 ммоль/л), глюкоза – 5,67 ммоль/л (норма 3,3-5,6 ммоль/л), общий холестерин – 3,07 ммоль/л (норма 3,08-5,23 ммоль/л); все остальные показатели в пределах возрастной нормы.

Гомоцистеин крови – 8,5 мкмоль/л (норма < 5 мкмоль/л), фолиевая кислота – 61,54 ммоль/л (норма 52,55-119,59 ммоль/л), витамин В₁₂ – 0,31 нмоль/л (норма 0,20-0,40 нмоль/л).

Анализ фракций ГАГ мочи методом тонкослойной хроматографии: ЦПХ тест – 101 Ед. ЦПХ/г креат. (норма до 100 Ед.ЦПХ/г креат.), дерматансульфат+, гепарансульфат+, хондрои-

тин-4-сульфат+, хондроитин-6-сульфат+, кератансульфат не обнаружен.

Скрининг-тест мочи: проба на пролин положительная.

ТСХ углеводов мочи: следы галактозы; фосфор мочи – 9,5 ммоль/сут (норма 15-40 ммоль/сут), креатинин мочи – 1,82 г/сут (норма 0,5-1,4 г/сут), кальций мочи – 3,13 ммоль/сут (норма 2,5- 7,5 ммоль/сут), ГАГ мочи – 27,9 Ед. ЦПХ/г креат. (норма до 114 Ед.ЦПХ/г креат.).

КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: КТ признаки диспластической дегенеративной протрузии дисков L4/L5, L5/Sal, передний спондилолистез, спондилез на уровне L5, spina bifida Sal.

Выводы

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение демонстрирует высокую гетерогенность, которая прослеживается у пациентов с МПС III в пределах 4 подтипов заболевания и значительный клинический полиморфизм.

С точки зрения эффективности медико-генетической помощи пациентам с МПС III и их семьям особую значимость имеет раннее уточнение диагноза лабораторными методами, что позволит повысить качество жизни не только самих пациентов, но и их семей в целом.

ВИПАДОК ФЕНІЛАЛАНІНОВОЇ ФЕТОПАТІЇ У ДВОХ СИБСІВ ПРИ НЕДІАГНОСТОВАНІЙ ФКУ У МАТЕРІ

*Захарова Н. М., Рябова Ю. В., Сірик М. М., Котляр Л. В.
Обласний центр радіаційного захисту та оздоровлення населення,
обласна медико-генетична консультація, м. Чернігів.*

Вступ

Відомо, що серед потомства жінок, які страждають на ФКУ і не отримують дієту в зрілому віці існує висока частота розумової відсталості. Тяжкість ураження плоду корелює з рівнем фенілаланіну в плазмі матері. Поява ознак патології у потомства не залежить від наявності або відсутності розумової відсталості у жінок і не пов'язане з розвитком у дітей ФКУ.

Методи обстеження

Клініко-генеалогічний метод, синдромологічний аналіз, цитогенетичні методи обстеження (каріотип), біохімічний.

Результати досліджень

В обласній МГК спостерігається родина, в якій є двоє дітей (дівчинка та хлопчик 2002 та 2005 р. н.) з мікроцефалією, розумовою відсталістю, затримкою мовленевого розвитку та подібними черепно-лицьовими дизморфіями. Мати дітей 1979 р. н. знаходиться під наглядом психіатра з діагнозом «Шизофренія. Легка розумова відсталість». До звернення в ОМГК генетиком не обстежувалася.

З аналізу родоводу з'ясовано, що рідний брат матері також страждає розумовою відсталістю та шизофренією. Їхні батьки є вихідцями з одного невеликого села.

Діти народилися від доношених вагітностей з малою вагою 2000 г і 2200 г відповідно, зріст 44 см в обох. Розвивалися з помірною затримкою в статокінетичному та розумовому розвитку. У дівчинки була дисплазія кульшових суглобів. Обидві дитини спостерігались неврологом, а потім психіатром з раннього віку з діагнозом: «На-

слідки пре-перинатального ураження ЦНС, мікроцефалія».

Фенотип дітей був схожий на фенотип при фетальному алкогольному синдромі: мікроцефалія, затримка фізичного розвитку, короткі вузькі очні щілини, двобічний епікант, довгий фільтр, короткий ніс з відкритими вперед ніздрями, коротка шия, мікрогенія, вузький лоб, запала грудна клітина, ознаки дисплазії сполученої тканини. Але при розмові з райпедіатром встановлено, що мати алкоголь або інші речовини не вживала.

Діти були обстежені цитогенетично та біохімічно. Кариотипи 46,XX та 46,XY – нормальний жіночий та чоловічий. ТШХ амінокислот крові та сечі без патології в обох. КТ головного мозку також в нормі.

Оскільки хромосомна, метаболічна та синдромальна патології були виключені, було прийнято рішення обстежити мати на наявність метаболічного захворювання, яке могло б викликати розвиток фетопатії у її дітей. Жінка світловолооса, світлоока, контактна, специфічного запаху немає, судом ніколи не відмічалосся. При урінолізисі проба Фелінга зелена, проба з ДНФГ позитивна; на ТШХ крові та сечі рівень фенілаланіну різко підвищений (до 26 мг%).

Висновок

Таким чином, у жінки був встановлений діагноз «Фенілкетонурія», а у її дітей – «Фенілаланінова фетопатія». Цей випадок є прикладом того, що при наявності у дітей однакової патології, відсутності хромосомних порушень та явних ознак конкретної синдромальної патології, треба обов'язково підозрювати можливість метаболічного дефекту у матері, який може викликати фетопатію у дітей.