

Клинический случай мукополисахаридоза II типа (синдрома Хантера)

Е.В. Савельева^{1,2}, А.П. Пахомов¹, Т.А. Илюхина², Е.И. Громаковская²

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Оренбург, Россия;
²ГАУЗ «Областная детская клиническая больница», Оренбург, Россия

Clinical case of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome)

E.V. Savelieva^{1,2}, A.P. Pakhomov¹, T.A. Ilyukhina², E.I. Gromakovskaya²

¹Orenburg State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russia;
²Regional Children's Clinical Hospital, Orenburg, Russia

Представлен случай редкого (орфанного) заболевания – мукополисахаридоза II типа. В возрасте 1 года по данным ультразвукового исследования у ребенка была выявлена гепатоспленомегалия. С 1,5 года ребенок наблюдался ЛОР-врачом по поводу аденоидов II–III степени, аденотомия проведена в возрасте 2 лет, в дальнейшем наблюдался рецидив гиперплазии аденоидов. В возрасте 3 лет предположен мукополисахаридоз II типа. Диагноз был подтвержден после выявления повышенного уровня гликозаминогликанов (гепарансульфата и дерматансульфата) в моче и мутации p.Lis135Glu в 3-м экзоне гена *IDS* в гемизиготном состоянии. Назначена заместительная терапия Элапразой. Клинический полиморфизм, различная выраженность симптомов в сочетании с низкой распространенностью обуславливают трудности в ранней идентификации мукополисахаридоза II типа. Своевременная диагностика крайне важна для направления таких детей к специалистам междисциплинарного центра, имеющих опыт проведения ферментозаместительной терапии, которая наиболее эффективна в ранней стадии заболевания.

Ключевые слова: дети, мукополисахаридоз II типа, синдром Хантера, ген *IDS*, ферментозаместительная терапия, Элапраза®, гидрокортизон.

Для цитирования: Савельева Е.В., Пахомов А.П., Илюхина Т.А., Громаковская Е.И. Клинический случай мукополисахаридоза II типа (синдрома Хантера). Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 113–116. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-113-116

The article presents a rare case of type II mucopolysaccharidosis (MPs) in children. From the age of one and a half, the child was observed by an ENT doctor for 2–3 degree adenoids. At the age of 2, an adenotomy was performed. In the future, a relapse of adenoid hyperplasia. 1 year of age according to the ultrasound revealed hepatosplenomegaly. At the age of three years, type 2 mucopolysaccharidosis was suspected, which was confirmed on the basis of increased levels of heparan sulfate and dermatansulfate in the urine, molecular genetic diagnostics (mutation in exon 3 of *IDS* Lis135Glu in the hemizygous state). Appointed replacement therapy: Elaprase. Clinical polymorphism, different severity of symptoms combined with rare occurrence cause certain difficulties in early identification of MPs-II. Timely diagnosis is extremely important for referral of such children to specialists of an interdisciplinary center who have experience in specific treatment that is most effective in the early stage of the disease.

Key words: children, mucopolysaccharidosis type II, hunter syndrome, *IDS*, enzyme replacement therapy, Elaprase®, hydrocortisone.

For citation: Savelieva E.V., Pakhomov A.P., Ilyukhina T.A., Gromakovskaya E.I. Clinical case of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(1): 113–116 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-113-116

Мукополисахаридоз II типа (MIM 309900), или синдром Хантера – тяжелое, прогрессирующее наследственное заболевание, которое обусловлено нарушением обмена мукополисахаридов (гликозаминогликанов). Заболевание входит в группу лизосомных болезней накопления. У больных имеется дефицит фермента идуро-

нат-2-сульфатазы [1]. Заболевание крайне редкое, его частота, по данным разных исследований, составляет 1:100 000 – 1:170 000 новорожденных мальчиков. Тип наследования – X-сцепленный рецессивный, поэтому болеют лица мужского пола. Однако описаны единичные случаи синдрома Хантера у женщин, являющиеся результатом носительством мутантного гена в сочетании со структурными аномалиями хромосомы X, моносомией X или неблагоприятным сдвигом X-инактивации [2]. С клинической точки зрения, выделяют тяжелую форму с поражением центральной нервной системы и более мягкий фенотип – без выраженных неврологических нарушений [3].

Как и другие мукополисахаридозы, синдром Хантера – клинически гетерогенное заболевание. Первые симптомы могут появиться как на первом году жизни, так и в более старшем возрасте, но чаще всего в возрасте 2–4 года. Накопление гликозаминогликанов в органах и тканях приводит

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Савельева Елена Вячеславовна – к.м.н., доц. кафедры факультетской педиатрии Оренбургского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8186-430X
e-mail: seva-610@mail.ru

Пахомов Антон Павлович – студент V курса педиатрического факультета Оренбургского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4686-3245

460014 Оренбург, ул. Советская, д. 6

Громаковская Елена Ивановна – врач-гастроэнтеролог нефрологического отделения Областной детской клинической больницы.

Илюхина Татьяна Александровна – врач-гастроэнтеролог нефрологического отделения Областной детской клинической больницы.

460006 Оренбург, ул. Рыбаковская, д. 3

к прогрессирующему поражению различных органов и систем: гепатоспленомегалии, кардиомиопатии, недостаточности митрального и аортального клапанов и/или их стенозу, возникновению обструктивных заболеваний дыхательных путей, задержке психоречевого развития с последующим регрессом навыков [4, 5]. При этом возможно быстрое или медленное прогрессирование болезни с задержкой роста, формированием деформаций скелета и суставов, дисморфических черт лица, рецидивирующими отитами. При тяжелых формах поражается центральная нервная система (вариант ПА) прогрессирует умственная отсталость, большие к юношескому возрасту становятся беспомощными, прикованными к постели. При «мягких» формах заболевания (вариант ПВ) умственное развитие, как правило, не страдает, однако возможно развитие гидроцефалии, эпилепсии, наблюдаются изменения психики. Для взрослых больных мукополисахаридозом II типа характерен туннельный синдром карпальной области, при котором возникают постоянная боль и дискомфорт в запястьях, ослабление и онемение рук, особенно ладоней [6, 7].

С января 2007 г. для лечения синдрома Хантера применяют ферментную заместительную терапию. Рекомбинантный фермент идурсульфазу (Элапраза®; Shire Human Genetic Therapies, Лексингтон, Массачусетс, США) получают из перевиваемой культуры клеток человека HT-1080 генетически модифицированным путем: в промотор гена *IDS* с целью повышения его экспрессии вводится активирующая последовательность. С 2008 г. препарат идурсульфазы зарегистрирован и применяется для лечения пациентов на территории Российской Федерации, а его долгосрочная безопасность и эффективность для лечения экстраневральных проявлений мукополисахаридоза II типа продемонстрированы в ряде исследований [3]. С 2005 г. запущен самый большой многоцентровой регистр реальных данных о естественной истории МПС II и долгосрочной безопасности и эффективности ФЗТ с идурсульфазой (Hunter Outcome Survey, HOS) [4].

Цель: представить особенности течения мукополисахаридоза II типа (синдрома Хантера) у ребенка 7 лет, получающего ферментозаместительную терапию идурсульфазой (Элапразой) с 5-летнего возраста.

Клинический случай. Пациент К., 2012 года рождения (7 лет), находился на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ «ОДКБ» (Оренбург) с 10.03.2020 по 12.03.2020 с диагнозом: мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера). Сопутствующая патология: множественный костный дизостоз. Миксоматоз митрального и аортального клапанов. Недостаточность аортального клапана I степени. Межпредсердное сообщение.

Вторичная кардиомиопатия. Смешанная тугоухость. Состояние после эндоскопической аденотонзиллотомии от 18.04.2017. Двусторонний тубоотит. Открытая внутренняя гидроцефалия, состояние субкомпенсации. Состояние после люмбоперитонеального шунта от 02.08.2013. Грубая задержка темпов психоречевого развития, нарушение поведения. Синдром запястного канала с двух сторон. Носитель венозного катетера длительного стояния от 10.2018.

Жалобы при поступлении: на задержку психомоторного развития, нарушение поведения (агрессивность, раздражительность, упрямство), тугоподвижность крупных и мелких суставов, сниженную остроту слуха, грубые черты лица, крупные размеры головы, ночные эпизоды остановки дыхания.

Из анамнеза: ребенок от третьей беременности (первые 2 беременности — здоровые мальчики), третьих срочных родов, родился с массой 2900 г, длиной 48 см, окружностью головы 33 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. С рождения отмечались быстрые темпы роста окружности головы. В 8 мес в ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России (Тюмень) проведена ликворшунтирующая операция с проведением инвазивного мониторинга с оценкой параметров ликворообращения и подбором люмбопеританальной ликворшунтирующей системы. При подготовке к оперативному лечению диагностирован врожденный порок сердца: вторичный дефект межпредсердной перегородки 4,0 мм в аневризме с увеличением правых отделов сердца. С 1 года наблюдался хирургом по поводу водянки левого яичка, был прооперирован. В этом же возрасте по данным ультразвукового исследования (УЗИ) выявлена гепатоспленомегалия. В 2,2 года диагностированы пупочная и пахово-мошоночная грыжи. С 1,5 года наблюдался ЛОР-врачом по поводу аденоидов II–III степени. В возрасте 2 лет проведена аденономия, в дальнейшем развился рецидив гиперплазии аденоидов. С возраста 1 года у ребенка отмечались частые эпизоды заболеваний: риниты, аденоидиты, бронхиты, пневмония, ветряная оспа. Аллергологический анамнез: лекарственная аллергия на трентал в виде сыпи.

В октябре 2016 г. ребенок был направлен неврологом на консультацию к генетику с подозрением на наследственное заболевание. Генетиком предположен мукополисахаридоз II типа. Диагноз был подтвержден при выявлении повышенного уровня гликозаминогликанов (гепарансульфата и дерматансульфата) в моче и мутации p.Lis135Glu в 3-м экзоне гена *IDS* в гемизиготном состоянии (январь 2017 г.). В марте-апреле 2017 г. ребенок обследован в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва), где выполнены эндоскопическая аденономия, двусторонняя тонзиллэктомия.

Ферментозаместительная терапия препаратом Элапраза® (0,5 мг/кг/введение) начата 05.09.2017 г. в условиях ОДКБ, неблагоприятной реакции не было. В дальнейшем внутривенное введение препарата осуществлялось регулярно 1 раз в неделю. **На фоне лечения отмечена положительная динамика: мальчик стал реже болеть ОРВИ, улучшилось носовое дыхание, наблюдается положительная динамика психоречевого развития: стал спокойнее, внимательнее, доброжелательнее, начал выполнять простые бытовые инструкции, появился эквивалент речи – произносит отдельные звуки, говорит «мама» при обращении, жестами и слогами выражает желания гулять, кушать и т.д. Эпизоды ночного апноэ больше не повторялись, увеличился объем активных и пассивных движений в суставах, уменьшился размер паренхиматозных органов.** С 04.10.2018 по 26.10.2018 г. и с 07.11.2019 по 21.11.2019 г. повторно обследован в отделении психоневрологии и психосоматической патологии НЦЗД (Москва), продолжено введение Элапразы. В октябре 2018 г. установлен венозный катетер длительного стояния, функционирует хорошо.

Клиническое обследование в ГБУЗ «ОДКБ» (март 2020 г.): общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Общемозговой и менингеальной симптоматики нет. Объем активных и пассивных движений в конечностях снижен, мышечный тонус повышен. Походка не нарушена. Кожный покров умеренной влажности, бледно-розовый, чистый. Гиперлордоз поясничного отдела позвоночника. Множественные контрактуры крупных и мелких суставов конечностей, позвоночника. Голова гидроцефальной формы, множественный костный дизостоз. Гарголоидные черты лица, крупные зубы, большой язык, жесткие волосы. Пупочная грыжа. Носовое дыхание ослаблено, в легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 24 в минуту. Тоны сердца средней громкости, аритмичные, систолический шум на верхушке, в точке Боткина, не проводится в другие отделы, частота сердечных сокращений 100 уд/мин. Артериальное давление 95/60 мм рт.ст. Аппетит сохранен. Язык влажный, обложен белым налетом у корня. Живот увеличен в размере, при пальпации безболезненный. Печень +1,5 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул оформленный, 1–2 раза в день. Наблюдается помутнение роговицы, слух не нарушен. Рост ребенка 130 см, масса 31,5 кг: макросомия, повышенная масса при нормальной длине тела.

Параклиническое обследование: на ЭКГ синусовая аритмия 97–115 уд/мин, нарушение проведения по системе правой ножки пучка Гиса. ЭхоКГ: недостаточность митрального клапана I–II степени, створки клапана утолщены по свободному краю; недостаточность аортального клапана I степени, створки клапана утолщены; аневризма межпредсерд-

ной перегородки со сбросом крови 2 мм; пролапс трикуспидального клапана с регургитацией I степени; полости сердца не увеличены; фракция выброса 67%; диагональная трабекула в полости левого желудочка. УЗИ органов брюшной полости (комплексное): Заключение: в малом тазу и в брюшной полости свободная жидкость – шунт.

Общий анализ крови: гемоглобин 129 г/л, эритроциты $4,83 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты $4,8 \cdot 10^9$ /л, лимфоциты 64%, моноциты 7%, палочкоядерные нейтрофилы 2%, сегментоядерные нейтрофилы 26%, тромбоциты $190 \cdot 10^{12}$ /л, СОЭ 10 мм/ч. В биохимическом анализе крови нарушений не выявлено: общий белок 74,4 г/л, альбумин 44,21 г/л, мочевины 2,4 ммоль/л, креатинин 48,3 мкмоль/л, холестерин общий 2,9 ммоль/л, липопротеины высокой плотности 0,74 ммоль/л, липопротеины низкой плотности 1,59 ммоль/л, триглицериды 1,26 ммоль/л, билирубин общий 9,8 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза 23,7 ед/л, аспартатаминотрансфераза 30,6 ед/л, щелочная фосфатаза 248,1 ед/л, лактатдегидрогеназа 558,4 ед/л, креатинкиназа 99,7 ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза 15 ед/л, С-реактивный белок 4,8 мг/л, ревматоидный фактор 4 Мед/мл, Ca^{2+} 2,3 ммоль/л, P 1,42 ммоль/л, K^+ 4,17 ммоль/л, Na^+ 142,9 ммоль/л.

Консультация кардиолога: данных, подтверждающих инфекционный эндокардит, нет; утолщение створок клапанов характерно для мукополисахаридоза.

Консультация невролога: рекомендованы продолжение ферментозаместительной терапии, лечебная физкультура, массаж общий, занятия с педагогом-дефектологом, логопедом.

Осуществлено внутривенное введение препарата Элапраза® в дозе 18 мг (3 флакона) в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида 11.03.2020. Реакции на введение не было.

Заключение

Ферментозаместительная терапия – единственный метод лечения больных с синдромом Хантера. В настоящий момент Элапраза® – это более 15 лет подтвержденного опыта применения в реальной клинической практике у пациентов с МПС II. За 3 года терапии идурсульфазой (Элапразой) у нашего пациента продемонстрирован хороший клинический эффект. Таким образом, ранняя постановка диагноза и своевременное назначение ферментной заместительной терапии кардинально меняют прогноз, позволяют снизить тяжесть болезни, ее влияние на качество жизни и предотвратить развитие необратимых осложнений. Необходим мультидисциплинарный подход к терапии синдрома Хантера, что позволит совершенствовать стратегию лечения больных с этим тяжелым лизосомным заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Лоскутова С. А., Пекарева Н. А. Случай мукополисахаридоза II типа. Мать и дитя в Кузбассе 2014; 2(57): 162–165. [Loskutova S.A., Pekareva N.A. Case mucopolysaccharidosis type II. Mat' i ditya v Kuzbasse 2014; 2 (57): 162–165. (in Russ.)]
2. Semyachkina A.N., Voskoboeva E.Y., Zakharova E.Y., Nikolaeva E.A., Kanivets I.V., Kolotii A.D. et al. Case report: a rare case of Hunter syndrome (type II mucopolysaccharidosis) in a girl. BMC Medical Genetics 2019; 20: 66. DOI: 10.1186/s12881-019-0807-x
3. Захарова Е.Ю., Воскобоева Е.Ю., Семьякина А.Н., Вшакмадзе Н.Д., Гамзатова А.И., Михайлова С.В., Куцев С.И. Современные подходы к лечению синдрома Хантера. Педиатрическая фармакология 2018; 15(4): 324–332. [Zakharova E.Yu., Voskoboeva E.Yu., Semyachkina A.N., Vshakmadze N.D., Gamzatova A.I., Mikhailova S.V., Kutsev S.I. Current Approaches to the Treatment of Hunter Syndrome. Pediatricheskaya farmakologiya (Pediatric pharmacology) 2018; 15(4): 324–332. (in Russ.)]
4. Wraith J.E., Beck M., Giugliani R. et al. Initial report from the Hunter outcome survey. Genet Med. 2008; 10(7): 508–516. DOI: 10.1097/gim.0b013e31817701e6.
5. Scarpa M., Almássy Z., Beck M., Bodamer O., Bruce I.A., De Meirleir L. et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease Orphanet J Rare Dis 2011; 6: 72. DOI: 10.1186/1750-1172-6-72.
6. Yund B., Rudser K., Ahmed A., Kovac V., Nestrail I., Raiman J. et al. Cognitive, medical, and neuroimaging characteristics of attenuated mucopolysaccharidosis type II. Mol Genet Metab 2015; 114(2): 170–177. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.12.299.
7. Безлер Ж.А., Загорский С.Э., Баранаева Е.А., Зыль С.Э. Случай мукополисахаридоза II типа у ребенка 3 лет. Медицинский журнал 2010; 4: 124–127. [Bezler Zh.A., Zagorski S.E., Baranaeva E.A., Zil S.E. The case of mucopolysaccharidosis ii in child three years old. Meditsinskii zhurnal (Medical Journal) 2010; 4: 124–127. (in Russ.)]
8. Ватанская И.Ю., Стрекозова И.П., Котелевская И.Т. Мукополисахаридоз II типа в практике терапевта. Актуальная инфектология 2016; 3(12): 93–99. [Vatanskaya I.Y., Strekozova I.P., Kotelevskaya I.T. Mucopolysaccharidosis Type II in the Practice of the Physician. Aktual'naya infektologiya 2016; 3(12): 93–99. (In Ukr.)]
9. Whiteman D.A., Kimura A. Development of idursulfase therapy for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): the past, the present and the future. Drug Des Devel Ther. 2017; 11: 2467–2480. DOI: 10.2147/DDDT.S139601
10. Muenzer J., Jones S.A., Tylki-Szymańska A. et al. Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. Orphanet J Rare Dis 12, 82 2017. DOI: 10.1186/s13023-017-0635-z
11. Burton B.K., Whiteman D.A. HOS Investigators. Incidence and timing of infusion-related reactions in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) on idursulfase therapy in the real-world setting: a perspective from the Hunter Outcome Survey (HOS) Mol Genet Metab. 2011; 103(2): 113–120. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.02.018

Поступила: 01.10.20

Received on: 2020.10.01

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.