

Муколипидоз IV типа в практике педиатров и медицинских генетиков

А.Н. Семячкина¹, Е.А. Николаева^{1,2}, Е.Ю. Воскобоева^{3,4}, Р.Г. Курамагомедова¹, С.В. Боченков¹¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии

им. академика Ю.Е. Вельтищева) (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

²Институт непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия;⁴ООО «ГенЛаб», Москва, Россия

Mucopolidosis type IV in the practice of pediatricians and medical geneticists

A.N. Semyachkina¹, E.A. Nikolaeva^{1,2}, E.Yu. Voskoboeva^{3,4}, R.G. Kuramagomedova¹, S.V. Bochenkov¹¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;²Institute of Continuing Education and Professional Development Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;³Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;⁴Genlab, Moscow, Russia

Муколипидоз IV типа — редкое аутосомно-рецессивное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, обусловленное нарушением работы катионного канала вследствие мутаций в гене *MCOLN1*. Основу клинического симптомокомплекса составляет сочетание неврологической симптоматики (нарушение психоречевого и моторного развития, спастика, ригидность), помутнения роговицы и ахлоргидрии с железодефицитной анемией. Представлены LFYYST литературы об этом заболевании и история болезни девочки 13 лет, наблюдавшейся в отделении клинической генетики Института Вельтищева. У ребенка имелась характерная клиническая картина, включающая поражение нервной системы — снижение интеллекта, мышечную дистонию и спастичность, слюнотечение, страбизм, гипоплазию мозолистого тела; поражение органа зрения — помутнение роговицы, катаракту, миопию, светобоязнь в сочетании со стойкой железодефицитной анемией (по-видимому, вследствие ахлоргидрии). Диагноз подтвержден результатами ДНК-диагностики — в гене *MCOLN1* выявлена известная патогенная мутация NM_02533.3: c.304C>T (p.Arg102Term) в гомозиготном состоянии, у матери девочки — в гетерозиготном. Проведен дифференциальный диагноз с фенотипически сходными заболеваниями, прежде всего с детским церебральным параличом, мукополисахаридозами, другими типами муколипидозов. Дальнейшее медицинское наблюдение за ребенком следует проводить с обязательным участием невропатолога, окулиста, гастроэнтеролога, ортопеда и нефролога. Знание клинических особенностей патологии обеспечивает более успешное оказание медицинской помощи с профилактикой осложнений.

Ключевые слова: дети, лизосомные болезни, муколипидоз IV типа, ген *MCOLN1*, мутация c.304C>T (p.Arg102Term), клиническая симптоматика, диагностика.

Для цитирования: Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Воскобоева Е.Ю., Курамагомедова Р.Г., Боченков С.В. Муколипидоз IV типа в практике педиатров и медицинских генетиков. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(3): 118–124. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–3–118–124

Mucopolidosis type IV is a rare autosomal recessive disease from the group of lysosomal accumulation diseases caused by a malfunction of the cation channel due to mutations in the *MCOLN1* gene. The clinical symptom complex includes a combination of neurological symptoms (impaired speech and motor development, spasticity, rigidity), corneal opacity and achlorhydria with iron deficiency anemia. The literature data on this disease and the medical history of a 13-year-old girl who was observed in the Department of Clinical Genetics of the Veltischev Institute are presented. The child had a characteristic clinical picture, including damage to the nervous system: decreased intelligence, muscular dystonia and spasticity, salivation, strabismus, hypoplasia of the corpus callosum; damage to the organ of vision — corneal opacity, cataracts, myopia, photophobia in combination with persistent iron deficiency anemia (apparently due to achlorhydria). The diagnosis was confirmed by the results of DNA diagnostics — a known pathogenic mutation NM_02533.3 was detected in the *MCOLN1* gene: c.304C>T (p.Arg102Term) in a homozygous state; in the girl's mother — in a heterozygous state. A differential diagnosis was made with phenotypically similar diseases, primarily with cerebral palsy, mucopolysaccharidosis, and other types of mucopolidosis. Further medical supervision of the child should be carried out with the obligatory participation of a neurologist, an optometrist, a gastroenterologist, an orthopedist and a nephrologist. Knowledge of the clinical features of pathology ensures more successful medical care with the prevention of complications.

Key words: children, lysosomal diseases, mucopolidosis type IV, *MCOLN1* gene, mutation c.304C>T (p.Arg102Term), clinical symptoms, diagnosis.

For citation: Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Voskoboeva E.Yu., Kuramagomedova R.G., Bochenkov S.V. Mucopolidosis type IV in the practice of pediatricians and medical geneticists. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69(3): 118–124 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–3–118–124

Муколипидоз IV типа (E75.1 по МКБ-10) — редкое моногенное заболевание из группы лизосомных болезней накопления с преимущественным поражением центральной нервной системы (ЦНС), органа зрения и желудочно-

кишечного тракта. Синонимы заболевания: сиалолипидоз, фосфолипидоз.

Муколипидоз IV типа обусловлен нарушением работы катионного канала вследствие мутаций в гене *MCOLN1*, содержащем 14 экзонов и расположенном

на коротком плече хромосомы 19 (19p.13.2–13.3) [1, 2]. Продукт гена *MCOLN1* — протеин муколипин-1, состоящий из 580 аминокислот, молекулярной массой 65 кДа. Белок имеет 6 трансмембранных доменов, сериновый липазный домен и сигнал ядерной локализации. Муколипин-1 является членом семейства белков транзиторного рецепторного потенциала (TRP/TRPL), имеет повсеместное распространение в тканях организма, преимущественно локализуется на мембране поздних эндосом и лизосом. Функция эндосом: прелизосомальный этап разрушения макромолекул и их перенос в лизосому. Согласно современным данным муколипин-1 служит неселективным катионным каналом для ионов кальция, железа, натрия, калия, марганца, магния, цинка и водорода. Этот протеин играет важную роль в процессах эндоцитоза компонентов мембран, образования эндосом, ответствен за транспорт веществ из эндосом в лизосомы [3, 4].

Патогенез муколипидоза IV типа недостаточно изучен. Показано, что недостаточность муколипина-1 приводит к сложному патогенному каскаду, который способствует повреждению клеток, нарушая эндосомные и лизосомальные процессы деления/слияния и аутофагии, препятствуя передаче сигналов mTORC1/TFEB, вызывая расстройства в системе комплемента и интерферона. При мутациях гена *MCOLN1* происходит накопление органических соединений (в том числе липидов) в нейронах головного мозга, конъюнктиве, париетальных клетках желудка, ацинарных клетках поджелудочной железы, миоцитах [3–6].

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Около 80% пациентов с муколипидозом IV типа — евреи-ашкенази, что связывают с «эффектом родоначальника». Предполагаемая частота гетерозигот в этой популяции составляет 1/100–1/127,

при частоте заболевания 1:40 тыс. новорожденных. В 95% случаев у этих пациентов выявляют два патогенных нуклеотидных варианта: NM_020533.3:c.406–2A>G — мутация сайта сплайсинга, приводящая к делеции экзона 4 гена *MCOLN1* (77% случаев), и NM_020533.2:c.-1015_789del (chr19: 7521736 — 7528169 (GRCh38)) — протяженная делеция, затрагивающая первые 6 экзонов и 12 пар нуклеотидов 7-го экзона гена *MCOLN1* (18% случаев). Обе мутации приводят к нарушению синтеза муколипина-1 и формированию сходной клинической картины заболевания. В общей популяции пациентов остальные патогенные мутации зарегистрированы менее чем в 20% случаев болезни [4, 7, 8].

Первое сообщение о новой форме муколипидоза появилось в 1974 г. [9]. К настоящему времени заболевание подтверждено более чем у 100 пациентов. В типичных случаях муколипидоз IV типа имеет тяжелые проявления, хотя встречаются относительно легкие формы без выраженных психомоторных нарушений (5% наблюдений). Основу клинического симптомокомплекса составляет сочетание неврологической симптоматики, помутнения роговицы и ахлоргидрии с железодефицитной анемией. Заболевание имеет прогрессирующее течение. Выделяют несколько стадий [10]:

- стадия медленного развития ребенка с выраженной задержкой становления статико-моторных функций, появлением мышечной гипертонии и нарушением зрения — до 6-летнего возраста;

- стадия стабилизации состояния, с остановкой развития ребенка, превалированием спастики, ригидности и нарушения зрения — обычно до 16–20-летнего возраста (иногда дольше);

- стадия быстрого ухудшения состояния с нарастанием спастики, ригидности, появлением респираторных нарушений, потерей зрения.

Первые признаки отставания в психомоторном развитии отмечаются в возрасте 6–10 мес: появляется мышечная гипотония, задержка этапов становления двигательных и психоречевых функций. В 6 лет больные обычно не превышают уровень развития ребенка в возрасте 18–20 мес. Экспрессивная речь отсутствует или словарный запас ограничен несколькими словами, отмечаются нарушения мелкой моторики, апраксия рук. В неврологическом статусе отмечаются микроцефалия, диплегия/тетраплегия, страбизм. Во многих случаях пациенты не способны к самостоятельной ходьбе. Характерна повышенная саливация. В стадии ухудшения состояния прогрессируют нарушения жевания, глотания. В головном мозге по данным магнитно-резонансной томографии определяются следующие нарушения: гипоплазия мозолистого тела, наличие измененных МР-сигналов в белом веществе, гипотрофия мозжечка, депозиты ферритина в таламусе и базальных ганглиях [11, 12].

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Семякина Алла Николаевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Института Вельтищева, ORCID: 0000–0002–4026–3791
e-mail: asemyachkina@pedklin.ru

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Института Вельтищева, проф. кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии Института непрерывного образования и профессионального развития РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–7146–7220

Курамагомедова Рабият Газимагомедовна — врач педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Института Вельтищева, ORCID: 0000–0003–0198–2053

Боченков Сергей Викторович — зав. педиатрическим отделением врожденных и наследственных заболеваний Института Вельтищева, ORCID: 0000–0002–7291–5459

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Воскобоева Елена Юрьевна — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории генетики наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, врач-лабораторный генетик, зав. молекулярной группы лаборатории ООО «ГенЛаб»; ORCID: 0000–0002–1713–5118

115522 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Помутнение роговицы служит характерным симптомом муколипидоза IV типа. Этот клинический признак во многих случаях манифестирует рано (иногда при рождении) и может предшествовать появлению задержки психомоторного развития. Реже помутнение роговицы начинается в подростковом возрасте, уже после формирования неврологической симптоматики. Помутнение роговицы ограничивается эпителием, не затрагивая строму, является двусторонним, симметричным и наиболее заметным в центральной части роговицы [4, 12].

Поражение органа зрения прогрессирует на втором десятилетии жизни, даже при стабилизации неврологического статуса; появляется дегенерация сетчатки. Кроме того, у пациентов обнаруживаются атрофия дисков зрительных нервов, катаракта, птоз век, тяжелая близорукость, нистагм, светобоязнь и болезненные ощущения. Во многих случаях нарушение зрения ведет к слепоте.

Характерная для заболевания ахлоргидрия (отсутствие в желудочном соке соляной кислоты) проявляется болевыми ощущениями и тяжестью в желудке, тошнотой и отрыжкой. Из-за расстройства всасывания развивается дефицит железа, приводящий к железодефицитной анемии. В крови больных повышается уровень гастрина. Этот признак встречается в 100% случаев, в том числе при легкой форме болезни, появляется рано и может быть использован как диагностический маркер уже в первые месяцы жизни [6].

Во 2–3-м десятилетии жизни у многих пациентов обнаруживаются симптомы почечной недостаточности, которые довольно быстро прогрессируют. С возрастом более чем у 50% больных становится очевидной задержка роста. Черепно-лицевой дизморфизм встречается редко — может быть нерезко выраженный гурлерподобный лицевой синдром, открытый рот, вытянутое лицо, опухшие веки. Органомегалия и деформации скелета нехарактерны для пациентов.

В связи с клинической гетерогенностью заболевания и определенными сложностями биохимической диагностики муколипидоза IV типа для окончательного подтверждения диагноза крайне важно проведение молекулярно-генетического исследования. В качестве примера приводим выписку из истории болезни ребенка К., 13 лет, находившегося под наблюдением отдела клинической генетики Института Вельтищева.

Клинический случай. Матери девочки 32 года; здорова. Отец был также здоров, но умер в 26 лет в результате несчастного случая.

Девочка от первой беременности, протекавшей с анемией на всем ее протяжении и угрозой прерывания до 5 мес гестации. Роды наступили на 38-й неделе. Масса тела при рождении 3050 г, длина тела 52 см. Закричала после проведения реабилитационных мероприятий (санация верхних дыхательных

путей с использованием увлажненного кислорода), необходимость которых была обусловлена интранатальной асфиксией плода средней степени тяжести. Раннее психомоторное развитие протекало с задержкой: голову стала держать с 3 мес, сидеть с 8 мес, ползать с 3,5 года. Навыки самостоятельной ходьбы и фразовой речи так и не сформировались.

На первом году жизни наблюдалась у офтальмолога по поводу сходящегося косоглазия; в возрасте 3 лет проведено оперативное устранение косоглазия левого глаза. В 4 года впервые диагностирована железодефицитная анемия, в связи с чем были назначены препараты железа. В 12 лет препараты железа были отменены из-за появления аллергической сыпи на коже кистей. В этом же возрасте впервые возникли запоры.

По поводу прогрессирующей задержки психоречевого и моторного развития девочка неоднократно консультировалась в медицинских учреждениях по месту жительства, но точный диагноз установить не удалось. В 4 года по данным компьютерной томографии головного мозга констатирована наружная гидроцефалия и высказано предположение о дисгенезии мозолистого тела. Год спустя на магнитно-резонансной томограмме головного мозга были выявлены атрофические изменения мозжечка, мозолистого тела и перивентрикулярная лейкопатия. В 7 лет методом тандемной хромато-масс-спектрометрии были исключены наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления. В 8 лет при консультации ребенка врачом-генетиком МГНЦ им. Н.П. Бочкова было высказано предположение о наличии у девочки нейрорегенеративного заболевания и рекомендовано проведение ДНК-диагностики. При секвенировании клинического экзона с использованием панели «Нейрорегенеративные заболевания» у ребенка в гене *MCOLN1* была выявлена известная патогенная мутация NM_02533.3: c.304C>T (p.Arg102Term) в гомозиготном состоянии. Для верификации обнаруженной мутации было проведено секвенирование по Сэнгеру 3-го экзона гена *MCOLN1* для пробанда и его матери (рис. 1). У матери пробанда мутация обнаружена в гетерозиготном состоянии. Патогенные мутации в гене *MCOLN1* ассоциированы с тяжелым заболеванием из группы лизосомных болезней накопления — муколипидозом IV типа. Для клинического обследования и уточнения диагноза в возрасте 13 лет девочка была госпитализирована в отделение клинической генетики Института Вельтищева. Мать предъявляла жалобы на снижение интеллекта ребенка, тугоподвижность суставов, отсутствие речи и способности самостоятельной ходьбы, навязчивые движения, слюнотечение, поперхивания во время еды, запоры.

При поступлении в стационар состояние ребенка было расценено как тяжелое по основному заболеванию. Показатели физического раз-

вития были низкими, дисгармоничными: длина тела составляла 147 см, что соответствовало 3–10-м перцентилям; масса тела равнялась 38 кг (10–25-й перцентили); окружность головы — 54 см (50–75-й перцентили). Фенотипические признаки девочки включали высокий лоб, узкие глазные щели, эпикант, широкие редкие брови, крупный нос с запавшим широким переносьем и вздернутым кончиком, тонкую верхнюю губу, высокий рост волос на лбу; обращали внимание сужение глазных щелей вследствие светобоязни, выраженная саливация (рис. 2). Девочка в сознании, контакт ограничен, экспрессивная речь отсутствует, самостоятельно не ходит, стоит с поддержкой. Отмечены сгибательные установки бедер и голеней, сгибательные контрактуры локтевых суставов, кистей, пальцев рук, эквинусно-варусная установка правой стопы, эквинусно-вальгусная — левой (рис. 3).

Электрокардиография зарегистрировала миграцию суправентрикулярного водителя ритма на фоне незначительной аритмии. Эхокардиография не выявила признаков пороков сердца, визуализированы дисфункция митрального клапана с 1+, тенденция

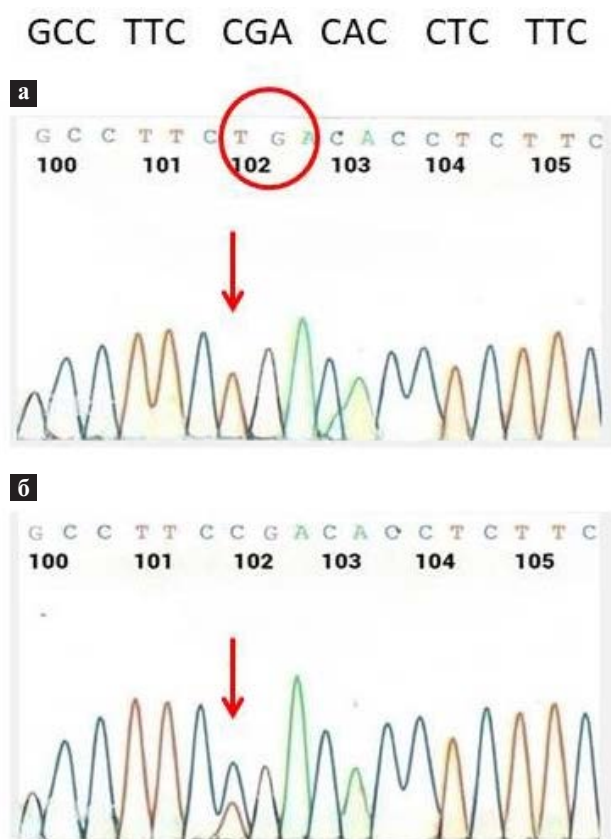


Рис. 1. Результаты секвенирования по Сэнгеру. Фрагмент 3-го экзона гена MCOLN1. Верификация патогенного варианта NM_020533.3: с.304С>Т (р.Arg102Term) у пробанда (а) и его матери (б).

Fig. 1. Sanger sequencing results. Fragment of MCOLN1 gene (exon 3). Verification of the pathogenic variant NM_020533.3: с.304С>Т (р.Arg102Term) in the proband (а) and his mother (б).



Рис. 2. Особенности лицевого фенотипа девочки К. с муколипидозом IV типа. Объяснения в тексте.

Fig. 2. Features of the facial phenotype of the girl K. with mucopolysaccharidosis IV. Explanations in the text.



Рис. 3. Общий вид ребенка К. с муколипидозом IV типа. Объяснения в тексте.

Fig. 3. General view of the child K. with mucopolysaccharidosis IV. Explanations in the text.

к гипертрофии межжелудочковой перегородки, диагональная трабекула и поперечная хорда в полости левого желудочка. При ультразвуковом исследовании отмечены невыраженные диффузные изменения паренхимы печени, увеличение объема левой почки. По данным электроэнцефалографии установлены дезорганизация основной активности, задержка формирования возрастной корковой ритмики в отсутствие эпилептиформной активности. Магнитно-резонансная томография головного мозга зафиксировала уменьшение объема белого вещества с признаками его диффузного поражения, истончение мозолистого тела и кисту прозрачной перегородки.

Клинический и биохимический анализы крови свидетельствовали о наличии у ребенка железодефицитной анемии: уровни гемоглобина колебались от 90 до 99 г/л (норма 115–160 г/л), гематокрит составлял 30,1–32,1% (норма 34–45%), средний объем эритроцита — 69,4–69,5 мкм (норма 77–95 мкм), среднее содержание гемоглобина в эритроците — 20,8–21,4 пг (норма 26–32 пг), средняя концентрация гемоглобина в эритроците — 300–308 г/л (норма 300–380 г/л). Содержание железа в сыворотке крови было низким — 6,3 мкмоль/л при норме 6,6–28,3 мкмоль/л. Уровень ферритина — 5 нг/мл (норма 16–160 нг/мл). Остальные лабораторные показатели, отражающие состояние основных видов обмена веществ, не имели клинически значимых отклонений от нормы, за исключением незначительного повышения уровня мочевины в сыворотке крови до 7,5 ммоль/л (норма 1,4–7,2 ммоль/л) и небольшого увеличения количества альбумина в моче — 30 мг/л (норма до 20 мг/л). Показатели мочевой экскреции гликозаминогликанов были в пределах нормы, в крови определялись нормальные уровни лизосомных ферментов — бета-галактозидазы и сфингомиелиназы.

Девочка была осмотрена врачами-специалистами. Окулист впервые диагностировал помутнение роговицы обоих глаз, двустороннюю диффузную приобретенную катаракту, светобоязнь; подтвердил наличие миопии высокой степени с астигматизмом, расходящегося непостоянного косоглазия. Невролог сделал вывод о наличии синдрома детского церебрального паралича. Психиатр установил диагноз атипичного аутизма с умственной отсталостью.

Таким образом, на основании клинических данных и результатов молекулярно-генетического анализа ребенку был установлен диагноз муколипидоза IV типа.

Обсуждение

Клинический симптомокомплекс у пробанда указывает на муколипидоз IV типа и включает поражение нервной системы — снижение интеллекта, мышечную дистонию и спастичность, слюнотечение,

страбизм, гипоплазию мозолистого тела; поражение органа зрения — помутнение роговицы, катаракту, миопию, светобоязнь в сочетании с железодефицитной анемией (по-видимому, вследствие ахлоргидрии). Заболевание имеет типичное течение и характерные проявления.

Известно, что муколипидоз IV типа обычно манифестирует на первом году жизни ребенка задержкой моторного развития, появлением спастичности и ригидности. Это, как правило, приводит к постановке неправильного диагноза детского церебрального паралича, что наблюдалось и в данном случае. Сложности диагностики усугублялись сведениями о неблагоприятном течении внутриутробного и раннего неонатального периодов развития ребенка. Однако для детского церебрального паралича несвойственно сочетание с помутнением роговицы и стойкой железодефицитной анемией, плохо поддающейся лечению препаратами железа. У пробанда в течение многих лет были низкими все показатели, свидетельствующие о нарушенном обмене железа в организме (гемоглобин, гематокрит, средний объем эритроцита, среднее содержание и концентрация гемоглобина в эритроците, а также содержание железа в сыворотке крови). Следует обратить внимание на особенно низкие уровни ферритина сыворотки крови, не превышающие 5 нг/мл при норме 16–160 нг/мл. Установлено, что низкий уровень перечисленных показателей обусловлен высоким содержанием гормона гастрин в сыворотке крови и низким — в желудке. Недостаточность гастрин приводит к ахлоргидрии, нарушению всасывания и, как следствие, к железодефицитной анемии. На модели животных было показано, что при мутациях гена *MCOLN1* возникают транспортные нарушения желудочного протонного насоса в париетальных клетках, что приводит к снижению секреции желудочного сока и повышению уровня гастрин [13]. К сожалению, определить уровень гастрин в сыворотке крови у пробанда по объективным причинам не удалось.

Дифференциальный диагноз у нашей пациентки также проводился с другими лизосомными болезнями накопления, в первую очередь с мукополисахаридозами и муколипидозами II и III типов. Почти всем перечисленным заболеваниям свойственны снижение интеллекта, помутнение роговицы, поражение опорно-двигательного аппарата, задержка роста. Однако одним из критериев диагностики мукополисахаридозов служит повышенная экскреция с мочой гликозаминогликанов. Этот симптом отсутствовал у ребенка, что свидетельствовало против мукополисахаридозов. Для больных с муколипидозами II и III типов характерны очень высокие показатели активности ряда лизосомных гидролаз в сыворотке крови, что не встречается при муколипидозе IV типа, и эти нарушения у пробанда не выявлены [14].

Поражение мочевыделительной системы служит одним из кардинальных признаков муколипидоза IV типа, который обычно манифестирует на 2–3-м десятилетии жизни и быстро прогрессирует [12]. Возраст пробанда соответствует началу второго десятилетия его жизни. Анализ состояния мочевыделительной системы ребенка констатировал начальные признаки этого поражения, включающие небольшое увеличение объема левой почки, незначительное повышение уровня мочевины в сыворотке крови и небольшую альбуминурию, что требует дальнейшего медицинского наблюдения.

Методом секвенирования нового поколения (NGS) с использованием мультигенной панели «Нейродегенеративные заболевания» у ребенка в гене *MCOLN1* была выявлена и верифицирована по Сэнгеру известная патогенная мутация NM_02533.3: c.304C>T (p.Arg102Term) в гомозиготном состоянии. Этот нуклеотидный вариант был впервые описан у пациента (не являющегося евреем-ашкенази) в состоянии генетического компаунда с вариантом NM_020533.3:c.1084G>T (p.Asp362Tyr). Пациент имел типичные проявления муколипидоза IV типа [15].

Нуклеотидная замена NM_02533.3: c.304C>T приводит к возникновению преждевременного стоп-кодона в положении 102 белковой цепи. Ожидается, что это обуславливает потерю нормальной функции протеина. Согласно базе данных gnomAD популяционная частота этого варианта составляет 0,007%. По указанным причинам вариант классифицирован как патогенный.

Мать пробанда является носителем данного варианта (см. рис. 1). Родственный брак со слов матери

исключается. ДНК отца пробанда была недоступна для исследования. При этом технические ограничения метода NGS не позволяют, в частности, выявлять протяженные делеции в генах. В связи с этим нельзя исключить, что второй аллель представлен не той же заменой, а, например, делецией с вовлечением по крайней мере 3-го экзона гена *MCOLN1*. Однако и в случае истинной гомозиготности по варианту NM_02533.3: c.304C>T, и в случае генетического компаунда с предполагаемой делецией генетические повреждения гена *MCOLN1* обуславливают значительные нарушения функции муколипина-1, приводящие к развитию заболевания.

Заключение

Муколипидоз IV типа — лизосомное заболевание с мультисистемными проявлениями. Диагностика вызывает трудности в связи с тем, что клинические признаки имеют сходство с детским церебральным параличом, а также с мукополисахаридозами и другими типами муколипидозов. Установление правильного диагноза избавляет пациентов от необоснованного обследования в поисках причины болезни и дает возможность провести членам семьи медико-генетическое консультирование.

К сожалению, к настоящему времени эффективное лечение всех типов муколипидоза находится только в стадии разработки. Больные дети нуждаются в наблюдении ряда врачей-специалистов: педиатра, гастроэнтеролога, диетолога, психоневролога, окулиста, ортопеда, нефролога. Знание клинических особенностей патологии обеспечивает более успешное оказание медицинской помощи с профилактикой осложнений.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Slaugenhaupt S.A., Acierno J.S., Helbling L.A., Bove C., Goldin E., Bach G. et al.* Mapping of the mucopolipidosis type IV gene to chromosome 19p and definition of founder haplotypes. *Am J Hum Genet* 1999; 65(3): 773–778. DOI: 10.1086/302549
2. *Bargal R., Avidan N., Olender T., Ben Asher E., Zeigler M., Raas-Rothschild A. et al.* Mucopolipidosis type IV: novel MCOLN1 mutations in Jewish and non-Jewish patients and the frequency of the disease in the Ashkenazi Jewish population. *Hum Mutat* 2001; 17(5): 397–402. DOI: 10.1002/humu.1115
3. *Bach G.* Mucopolipidosis type IV. *Mol Genet Metab* 2001; 73: 197–203.
4. *Jezela-Stanek A., Ciara E., Stepień K.M.* Neuropathophysiology, Genetic Profile, and Clinical Manifestation of Mucopolipidosis IV — A Review and Case Series. *Int J Mol Sci* 2020; 21(12): 4564. DOI: 10.3390/ijms21124564
5. *Wakabayashi K., Gustafson A.M., Sidransky E., Goldin E.* Mucopolipidosis type IV: an update. *Mol Genet Metab* 2011; 104(3): 206–213. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.06.006
6. *Boudewyn L.C., Walkley S.U.* Current concepts in the neuropathogenesis of mucopolipidosis type IV. *J Neurochem* 2019; 148(5): 669–689. DOI: 10.1111/jnc.14462
7. *Edelmann L., Dong J., Desnick R.J., Kornreich R.* Carrier screening for mucopolipidosis type IV in the American Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet* 2002; 70(4): 1023–1027. DOI: 10.1086/339519
8. *Al-Alawi B., Harikrishna B., Al-Thihli K., Al Zuhab S., Ganesh A., Al Hashami Z. et al.* Mucopolipidosis Type IV in Omani Families with a Novel MCOLN1 Mutation: Search for Evidence of Founder Effect. *Genes (Basel)* 2022; 13(2): 248. DOI: 10.3390/genes13020248
9. *Berman E.R., Livni N., Shapira E., Merin S., Levij I.S.* Congenital corneal clouding with abnormal systemic storage bodies: A new variant of mucopolipidosis. *J Pediatr* 1974; 84: 519–526. DOI: 10.1016/S0022-3476(74)80671-2
10. *Misko A., Wood L., Kiselyov K., Slaugenhaupt S., Grishchuk Y.* Progress in elucidating pathophysiology of mucopolipidosis IV. *Neurosci Lett* 2021; 755: 135944. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.135944
11. *Schiffmann R., Mayfield J., Swift C., Nestrasil I.* Quantitative neuroimaging in mucopolipidosis type IV. *Mol Genet Metab* 2014; 111(2): 147–151. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.11.007
12. *Misko A., Grishchuk Y., Goldin E., Schiffmann R.* Mucopolipidosis IV. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A. (eds).

GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1214/>

13. Chandra M., Zhou H., Li Q., Muallem S., Hofmann S.L., Soyombo A.A. A role for the Ca²⁺ channel TRPML1 in gastric acid secretion, based on analysis of knockout mice. *Gastroenterology* 2011; 140(3): 857–867. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.040
14. Семьячкина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Букина Т.М., Букина А.М., Николаева Е.А., Данцев И.С. и др. Клинико-генетическая характеристика муколипидоза II и IIIA типов у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62(3): 71–78. [Semyachkina A.N., Voskoboeva E.YU., Bukina T.M., Bukina A.M., Nikolaeva E.A., Dantsev I.S. et al. Clinical and genetic characteristics of mucopolipidosis of types II and IIIA in children. *Ros vestn perinatol i pedi-atr* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(3): 71–78. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–71–78
15. Sun M., Goldin E., Stahl S., Falardeau J.L., Kennedy J.C., Acierno J.S. et al. Mucopolipidosis type IV is caused by mutations in a gene encoding a novel transient receptor potential channel. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 2471–2478. DOI: 10.1093/hmg/9.17.2471

Поступила: 20.03.24

Received on: 2024.03.20

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.