

Н.Н. Мартынович¹, Ю.П. Съемщикова¹, Н.Ю. Руденко², В.М. Шинкарева², К.В. Егорычева²¹ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация² Иркутская государственная областная детская клиническая больница, Иркутск, Российская Федерация

Синдром Хантера: клинический случай ранней диагностики заболевания

Автор, ответственный за переписку:

Мартынович Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1, **тел.:** +7 (914) 875-58-61, **e-mail:** mn-07@bk.ru

Обоснование. Настоящий клинический случай орфанного заболевания интересен диагностикой в раннем возрасте, что крайне важно для проведения своевременной специфической терапии и соответствующего динамического наблюдения. **Описание клинического случая.** Диагностика мукополисахаридоза II типа (синдром Хантера) в возрасте 18 мес основывалась на характерных внешних проявлениях, рецидивирующем отите и поражении костно-суставной системы вне поражения других органов и декомпенсации состояния. Немаловажное значение для ранней диагностики имела информированность врачей о критериях болезни и алгоритме ее диагностики, а также доступность лабораторного подтверждения наследственного снижения активности лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы (I2S). Пациенту проведено молекулярно-генетическое исследование, выявлены мутации в гене IDS, кодирующем идуронат-2-сульфатазу. Начата заместительная ферментная терапия препаратом идурсульфаз согласно протоколу. На фоне проводимой терапии (4-й мес терапии оригинальным препаратом) состояние с улучшением в виде стабильного нервно-психического развития (без задержки), увеличения подвижности в крупных суставах, увеличения эластичности кожи, уменьшения гепатоспленомегалии и отсутствия тугоухости. **Заключение.** Своевременная диагностика мукополисахаридоза позволяет своевременно назначить ферментную заместительную терапию и значительно облегчить течение болезни, несмотря на тяжелый врожденный дефект метаболизма гликозаминогликанов.

Ключевые слова: клинический случай мукополисахаридоза, лизосомные болезни накопления, болезнь Хантера, врожденный дефект метаболизма гликозаминогликанов, идурсульфаз, идуронат-2-сульфатаза, ферментзаместительная терапия, дети раннего возраста

Для цитирования: Мартынович Н.Н., Съемщикова Ю.П., Руденко Н.Ю., Шинкарева В.М., Егорычева К.В. Синдром Хантера: клинический случай ранней диагностики заболевания. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(5):455–458. doi: 10.15690/pf.v17i5.2185.

ОБОСНОВАНИЕ

Орфанные заболевания во многих случаях трудны для диагностики, особенно в раннем возрасте [1, 2]. Вместе с тем заподозрить врожденные дефекты метаболизма, вовремя направить на этап лабораторной/генетической диагностики должен любой педиатр.

Настоящий клинический случай примечателен ранней диагностикой мукополисахаридоза, несмотря на отсутствие поражения нервной системы и мультиорганности поражений. Данный пример должен быть интересен врачам практического здравоохранения, особенно педиатрам и узким специалистам поликлинического звена.

Natalya N. Martynovich¹, Yulia P. Semshchikova¹, Natalya Yu. Rudenko², Vera M. Shinkareva², Kristina V. Egorycheva²¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation² Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation

Hunter Syndrome: Clinical Case of Early Diagnostics

Background. This clinical case of orphan disease can be interesting for its early diagnostics which is essential for timely specific therapy and sufficient dynamic observation. **Clinical case description.** Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) diagnosis at the age of 12 months was based on common external manifestations, recurrent otitis and isolated osteoarticular system lesions without any other systems decompensations. The awareness of doctors about the disease criteria and its diagnostics algorithm, as well as the availability of laboratory testing on lysosomal enzyme iduronate-2-sulfatase (I2S) activity are crucial for early diagnosis. The patient has undergone molecular genetic testing: mutations in the IDS gene encoding iduronate-2-sulfatase were revealed. The enzyme replacement therapy with idursulfase according to the protocol has been started. Patient's condition has improved on the therapy (after 4 months of the therapy): stable neuropsychic development (no delay), increased large joints flexibility, reduced hepatosplenomegaly, and no hearing loss. **Conclusion.** Timely diagnostics of mucopolysaccharidosis allows to start enzyme replacement therapy early and significantly ease the disease course despite the severe congenital defect in the glycosaminoglycans metabolism.

Keywords: clinical case of mucopolysaccharidosis, lysosomal storage diseases, Hunter syndrome, congenital defect of glycosaminoglycans metabolism, idursulfase, iduronate-2-sulfatase, enzyme replacement therapy, infants

For citation: Martynovich Natalya N., Semshchikova Yulia P., Rudenko Natalya Yu., Shinkareva Vera M., Egorycheva Kristina V. Hunter Syndrome: Clinical Case of Early Diagnostics. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020;17(5):455–458. doi: 10.15690/pf.v17i5.2185.

Рис. 1. Фото пациента Ф. до терапии, 20 мес
Fig. 1. Patient F. photo before therapy, 20 months



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О пациенте

Пациент Ф. (рис. 1), 18 мес (дата рождения — 17.05.2018), поступил в отделение педиатрии с жалобами на затруднение носового дыхания, храпящее дыхание, деформацию костей черепа, рецидивирующие отиты.

Anamnesis vitae. Ребенок родился от 3-й беременности, 2-х родов. Первая беременность — замершая в сроке 12 нед, вторая в 2009 г. — рождение здоровой девочки путем оперативных родов; в настоящую беременность мать перенесла ОРВИ в 26 нед (неосложненное течение, симптоматическое лечение), в 32 нед определен по ультразвуковому исследованию узел на пуповине, в 33 нед беременности — фетоплацентарная недостаточность 16 степени, госпитализирована для наблюдения и консервативной коррекции.

Настоящие роды в 36 нед путем кесарева сечения в связи с внутриутробной гипоксией плода. Масса тела при рождении — 2320 г, длина тела — 46 см. Закричал сразу, оценка по APGAR — 6/7 баллов. После родов находился на искусственной вентиляции легких в течение 3 дней, выписан из родильного дома на 12-е сут. Вакцинация согласно национальному календарю профилактический прививок с 1 мес, затем по индивидуальному графику; естественное вскармливание — в течение 1 мес жизни, в связи с недостаточным набором массы переведен на смешанное вскармливание до 1,5 мес жизни, после чего ребенок отказался от груди и переведен на искусственное вскармливание адаптированными смесями.

Нервно-психическое развитие: голову держит с 1,5 мес, ползает с 7 мес, сидит с 9 мес. Говорит отдельные слова, речь понимает, контактен, эмоционально активен.

Первые зубы появились в 12 мес, с дисплазией эмали.

Из перенесенных заболеваний: в 9 мес жизни — ветряная оспа, неосложненное типичное течение. В возрасте 1 года выставлен диагноз — рахит, витамин D-резистентный (?), период костных изменений.

Этническая принадлежность — русский.

Anamnesis morbi. Аудиологический скрининг в родильном доме — отрицательный, в связи с чем наблюдался сурдологом, а с 8 мес до настоящего времени — ЛОР-врачом по поводу рецидивирующего экссудативного отита. Отмечалось стридорозное дыхание в возрасте 2–3 мес. К 11 мес появилось храпящее дыхание и затруднение носового дыхания, установлено наличие аденоидов 2 степени. В возрасте 1 год 3 мес осмотрен сурдологом, выставлен диагноз: 2-сторонняя тугоухость, неуточненная. При повторной консультации сурдолога и ЛОР-врача констатированы 2-сторонний экссудативный средний отит, аденоиды 2 степени. В возрасте 1 год 7 мес ЛОР-врач Консультативно-диагностического центра Иркутской государственной областной детской клинической больницы рекомендовал консультацию генетика, в связи с частыми ЛОР-инфекциями, подозрением на тугоухость, особенностями фенотипа.

В возрасте 1 год 8 мес (январь 2020 г.) мальчик был осмотрен генетиком и выставлен предварительный диагноз: Задержка физического развития. Возможна семейная форма низкорослости (рост матери 142 см, роста отца 182 см.) Мукополисахаридоз(?), дано направление на исследование крови и мочи в Медико-генетический научный центр г. Москва.

Физикальная диагностика

Масса тела — 12,8 кг, длина тела — 84 см, ИМТ — 17,6 кг/м²; физическое развитие — выше среднего, дисгармоничное. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Состояние ребенка тяжелое по основному заболеванию, самочувствие не страдает. Телосложение правильное, конституция гиперстенческая. Особенности фенотипа: лицо пастозное, с изменениями по типу гарголизма, голова брахицефалической формы, макро- и скафоцефалия, широкая западающая переносица, эпикант, удлиненный фильтр, маленький нос с вывернутыми наружу ноздрями, пухлые губы, редкие зубы, высокое небо, короткая шея, килевидная грудная клетка, короткие толстые пальцы (с начальными проявлениями по типу «когтистой лапы») (рис. 2), тугоподвижность в концевых фалангах кистей, локтевых, коленных, голеностопных, лучезапястных суставах, плоская стопа. Температура тела — 36,6 °С. Видимые слизистые оболочки бледно-розового цвета, чистые. Миндалины увеличены до 2–3-й степени. Кожные покровы смуглые, умеренной влажности, чистые от сыпи, кожа утолщена. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно, распределена равномерно. Носовое дыхание несколько затруднено. ЧДД 23/мин. При перкуссии легких перкуторно — без патологии, аускультативно — дыхание

Рис. 2. Проявления по типу «когтистой лапы»

Fig. 2. Hands deformities



пузрыльное, хрипов нет, равномерно проводится по всем легочным полям. Тоны сердца ритмичные, удовлетворительной звучности, систолический шум в области верхушки сердца. ЧСС 120 уд/мин, АД — 90/50 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме, при пальпации мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Пальпируется печень +2 см от края правого подреберья по среднеключичной линии. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления без особенностей, со стороны других органов патологии не выявлено.

При лабораторном исследовании показатели общеклинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови (АлТ, АсТ, ЛДГ, глюкоза, билирубин, холестерин, триглицериды, мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза, белковые фракции, электролиты, показатели КЩС) — в пределах нормальных референтных значений.

Данные ЭКГ: выявлена миграция суправентрикулярного водителя ритма с ЧСС 107–130 уд/мин, отклонение электрической оси вправо, синдром ранней реполяризации желудочков, усиление электрических потенциалов миокарда правого желудочка.

По ультразвуковому обследованию органов брюшной полости выявлена гепатоспленомегалия: КВР печени — 10,5 см, структура умеренно неоднородна, эхогенность обычная; размер селезенки 8,1/2,7 см, площадь — 17 см², с диффузно-мелкоочаговыми изменениями.

Ребенок был консультирован узкими специалистами: неврологом и нейрохирургом выявлен сагиттальный краниостеноз; ортопедом — дисплазия тазобедренных суставов, синдром Клиппеля – Фейля, килевидная деформация грудной клетки, нарушение осанки «плоская спина», комбинированные контрактуры суставов верхних, нижних конечностей легкой степени. Учитывая данные фенотипа ребенка, заподозрена врожденная патология, и ребенок был направлен на консультацию генетика. По результатам тандемной масс-спектрометрии: активность фермента идуронат-2-сульфатазы (IDS) снижена — уровень 0,2 ммоль/л/ч (при норме >0,69 ммоль/л/ч). Проведена ДНК-диагностика методом прямого секвенирования по Сенгеру — выделен патогенный вариант g148568514G>A в гомизиготном состоянии в гене *IDS*.

В НИИЦ ЗД (Москва) подтвержден диагноз мукополисахаридоза II типа (синдром Хантера). В отделении по жизненным показаниям начата ферментзаместительная терапия препаратом идурсульфаза в дозе 0,5 мг/кг/введение, внутривенно, еженедельно, пожизненно (см. рис. 3 — фото пациента на фоне терапии).

Предварительный диагноз

Основной диагноз: мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера).

Сопутствующий: аденоиды 2–3-й степени. Гипертрофия миндалин 2–3-й степени, двусторонний экссудативный отит. Сагиттальный краниостеноз. Дисплазия тазобедренных суставов. Синдром Клиппеля – Фейля. Килевидная деформация грудной клетки. Нарушение осанки «плоская спина». Комбинированные контрактуры суставов верхних, нижних конечностей легкой степени.

Динамика и исходы

За период наблюдения и ферментзаместительной терапии (5 мес) состояние ребенка стабильное, без признаков прогрессирования болезни, без ухудшения самочувствия, лечение переносит удовлетворительно. В плане дальнейшего ведения — оперативная коррекция краниостеноза, динамическое наблюдение сурдолога и ортопеда.

Рис. 3. Фото пациента Ф., 22 мес на фоне проводимой терапии
Fig. 3. Patient F. photo, 22 months during therapy



Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный, требуется пожизненная заместительная терапия и реабилитация у специалистов (ортопед, невролог, кардиолог, сурдолог, дефектолог, окулист).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, мукополисахаридоз II типа является наследственной лизосомной болезнью накопления и характеризуется снижением активности лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы, вызванным мутацией в гене *IDS*. Дефицит фермента приводит к накоплению гликозаминогликанов в лизосомах, преимущественно фракций гепаран- и дерматансульфата и проявляется прогрессирующими психоневрологическими нарушениями, поражением паренхиматозных органов, гепатоспленомегалией, сердечно-легочными расстройствами, костными деформациями [3, 4]. Течение болезни в отсутствие лечения приводит к необратимым мультиорганным изменениям.

В большинстве случаев поражение нервной системы регистрируется к 1,5–2 годам в виде умственной отсталости и судорожного синдрома. Регресс когнитивных функций наряду с тяжелой потерей слуха, обструктивным апноэ оказывают существенное влияние на развитие ребенка и прогноз.

Данный клинический случай интересен тем, что поражение нервной системы и паренхиматозных органов еще не наступило, а показаниями для проведения дообследования на мукополисахаридоз стали фенотипические изменения, костно-суставные изменения и рецидивирующие отиты.

Мы считаем, что своевременно начатая ферментозаместительная терапия позволит избежать развитие необратимых прогрессирующих изменений со стороны всех внутренних органов и систем. Более того, учитывая высокие компенсаторные возможности детского организма, можно ожидать и нормализацию метаболических изменений.

Рис. 4. Пациент спустя 4 мес терапии
Fig. 4. Patient after 4 months of therapy



В результате терапии оригинальным препаратом (Элапраза в дозе 0,5 мг/кг/введение еженедельно) всего в течение 4 мес родителями **отмечаются увеличение физической активности ребенка, приобретение новых привычек и навыков, уменьшение плотности и «огрубелости» кожи.** Объективно нами отмечено **увеличение подвижности в крупных суставах, уменьшение степени гепатомегалии** (по ультразвуковому исследованию — КВР на 1 см в динамике), **отсутствие спленомегалии.** Однако уровень гликозаминогликанов (ГАГ) в моче на фоне проводимой терапии еще остается повышенным — 16 мг/ммоль креат. (при максимально допустимых значениях до 13 мг/ммоль креат.). Для достоверной оценки уровня ГАГ в динамике необходимо проведение анализа спустя 12 мес от начала заместительной терапии. Примечательно, что, несмотря на сохранение гипертрофии аденоидов и миндалин, экссудативного отита, нарушений слуха до сих пор не было зафиксировано. Родителями также отмечается положительный эмоциональный фон ребенка (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дебют на 1-м году жизни множественных поражений костно-суставной системы, отитов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. *Атлас редких болезней* / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 420 с. [*Atlas redkikh boleznei*. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, eds. — 2nd augmented ed. — Moscow: PEDIATR; 2016. — 420 p. (In Russ).]
2. Мартынович Н.Н., Барзунова Т.В., Съемщикова Ю.П. Опыт практической подготовки будущих врачей педиатров по дисциплине по выбору «Орфанские заболевания» // *Тихоокеанский медицинский журнал*. — 2020. — № 1(79). — С. 85–87. [Martynovich NN, Barzunova TV, Semschikova YuP. Experience of practical training

рецидивирующего характера, наличие даже некоторых характерных черт лица требуют включения мукополисахаридоза в дифференциально-диагностический поиск. Максимально более раннее назначение ферментзаместительной терапии приводит к облегчению тяжести течения и улучшению прогноза болезни. Возможность применения идурсульфазы (Элапраза) у детей с 16 мес позволяет начинать лечение пациентов с синдромом Хантера в раннем возрасте сразу после подтверждения диагноза.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя — родителя пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, в том числе и информированное медицинское согласие на использование медицинских данных пациента (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях (дата подписания 09.09.2020), а также письменное добровольное информированное согласие на публикацию изображений пациента в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 09.09.2020).

INFORMED CONSENT

The patient's legal representative (mother, Leonova Oksana Vladimirovna) has signed written voluntary informed consent on publication of clinical case description, as well as medical informed consent on patient's data (results of diagnostics, treatment and observation) for scientific purpose and for publication of photos in medical journal (on-line version included) (signed on 09.09.2020).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем признательность законному представителю пациента за предоставление фотоматериалов.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express gratitude to patient's legal representative for providing photo materials.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Н.Н. Мартынович

<http://orcid.org/0000-0002-5428-602X>

Ю.П. Съемщикова

<http://orcid.org/0000-0001-9049-0450>

of future pediatricians in academic discipline of choice "Orphan diseases". *Pacific Medical Journal*. 2020;(1(79)):85–87. (In Russ).] doi: 10.34215/1609-1175-2020-1-85-87.

3. Martin R, Beck M, Eng C, et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics*. 2008;121(2):377–386. doi: 10.1542/peds.2007-1350.

4. Thappa DM, Singh A, Jaisankar TJ, et al. Pebling of the Skin: A Marker of Hunter's Syndrome. *Pediatr Dermatol*. 1998;15(5):370–373. doi: 10.1046/j.1525-1470.1998.1998015370.x.