

АЛЬФА-МАННОЗИДОЗ: ОБЗОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Долгова М. А., Серикова И. Ю., Серикова Т. Ю.

Кафедра неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО

К большой группе гликопротеинов относится альфа-маннозидоз – наследственная лизосомная болезнь накопления, вызванная мутацией в гене MAN2B1, приводящая к мультисистемному поражению организма и характеризующаяся хроническим течением. В данной статье представлен клинический пример ультраредкого заболевания, зарегистрированного впервые в Алтайском крае, являющегося 3 случаем в Сибирском Федеральном округе и 19 в Российской Федерации.

Ключевые слова: *гликопротеинозы, альфа-маннозидоз, лизосомные болезни накопления, ген MAN2B1, тугоухость, врожденная катаракта.*

A large group of glycoproteins includes alpha-mannosidosis, a hereditary lysosomal storage disease that is caused by mutation in the MAN2B1 gene and lead to multisystem damage to the human organism and characterized by a chronic course. This article presents clinical case of an ultra-rare disease registered in the Altai Krai, which is the 3rd case in the Siberian Federal District and 19th in the Russian Federation.

Keywords: *glycoproteinosis, alpha-mannosidosis, lysosomal storage diseases, MAN2B1 gene, hearing loss, congenital cataract.*

Альфа-маннозидоз – наследственное лизосомное заболевание накопления, характеризующееся иммунодефицитом, аномалиями лица и скелета, нарушением слуха, зрения и умственной отсталостью. Альфа-маннозидоз наследуется по аутосомно-рецессивному типу и вызывается мутациями в гене MAN2B1, расположенном на хромосоме 19 (19 p13.2-q12).

Заболевание считается орфанным: встречается с частотой от 1:500000 до 1:1000000 новорождённых.

При нормальном обмене и катаболизме гликопротеины метаболизируются протеиназами и гликозидазами в лизосомах. Отсутствие или дефицит гидролаз приводит к множественному накоплению продуктов обмена в лизосомах, что обуславливает серьёзное нарушение клеточных функций. Олигосахариды служат для формирования костной, хрящевой ткани, сухожилий, ЦНС, что и обуславливает мультисистемное поражение организма.

Для подтверждения диагноза необходимо определить активность фермента α -D-маннозидазы в сухих пятнах крови, далее проводится генетический анализ на частые мутации в гене MAN2B или полный анализ гена MAN2B в цельной крови или сухих пятнах крови.

Альфа-маннозидоз следует подозревать у лиц с умственной отсталостью, изменениями скелета, потерей слуха, рецидивирующими инфекциями, а также специфическим Гурлер-подобным фенотипом.

Черты лица включают крупную голову с выступающим лбом, уплощённой переносицей, макроглоссией, широко расставленными зубами и прогнатией, а также короткую шею.

Клинические или рентгенологические признаки множественного дизостоза лёгкой и средней степени тяжести присутствуют у 90% пациентов. Наиболее частыми аномалиями являются сколиоз и деформация грудины.

Со стороны органов слуха наблюдается умеренная или тяжёлая сенсоневральная тугоухость, которая регулярно усугубляется хроническим средним отитом.

По тесту IQ почти все результаты показывают некоторую степень умственной отсталости. В анамнезе первыми симптомами обычно были задержка развития речи, двигательных или психических функций. Психический статус в 25% случаев нарушен: периоды психоза сменяются гиперсомнией и потерей навыков (трудности с речью, чтением и т.д.).

Пациенты с альфа-маннозидозом часто страдают рецидивирующими инфекциями, особенно в первое десятилетие жизни. Механизм иммунодефицита при данной патологии можно объяснить связыванием олигоманнозидов с рецепторами ИЛ-2, действие которого заключается в активации Т-, В- и NK-клеток.

Клинический пример

Девочка, 15 лет, обратилась в Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства (АККЦОМД) г. Барнаула для заполнения документов на психолого-медико-педагогическую комиссию (ПМПК).

Жалобы на момент осмотра включали прогрессирующее снижение слуха, трудности с обучением в школе, нарушение походки, строения скелета.

Анамнез заболевания: с раннего возраста наблюдается ортопедом с двусторонней врожденной косолапостью, проводилось консервативное лечение. Деформацию грудной клетки стали отмечать к 5 годам. Со слов мамы снижение слуха началось с 8 лет. Антибактериальную терапию получали часто: с рождения по поводу пневмоний, далее присоединились острые тонзиллиты. В Алтайскую краевую клиническую детскую поликлинику (АККДП) впервые обратилась в 2015 году, логопедом заподозрена тугоухость. Врачом оториноларингологом отмечен двусторонний катальный средний отит. Проведена импедансометрия: акустический рефлекс (АР) не регистрируется. Неврологом выставлен диагноз: невротические реакции детского возраста. 14.08.18 г. осмотр врача-оториноларинголога: двусторонняя тугоухость 1-2 степени смешанного характера. Генетиком осмотрена, диагноз: недифференцированная мезенхимальная дисплазия. В 12.2022 года ребёнок впервые осмотрен неврологом АККЦОМД в связи с подозрением на лизосомные болезни накопления, забран биоматериал для генетического обследования с целью исключения альфа-маннозидоза, от 07.02.2023 года – выявлено снижение активности Альфа-D-маннозидазы до 3,7 нМ/мл/час (норма 16,2 - 156,2). Методом прямого автоматического секвенирования по

Сэнгеру проведён анализ экзона 18 гена MAN2B1 с целью поиска частого патогенного варианта с.2248C>T (p.Arg750Trp). Вариант с.2248C>T (p.Arg750Trp) обнаружен в гомозиготном состоянии.

Анамнез жизни: ребёнок доношенный. В нервно-психическом развитии и моторном развитии с отставанием от сверстников, ходит с 2 лет. Двухсторонняя хроническая сенсоневральная тугоухость II st. Двухсторонний экссудативный отит. Ортопед: Genu valgum справа тяжелой степени, слева средней степени тяжести, привычный подвывих левого надколенника. Врожденная асимметричная килевидная деформация грудной клетки 2 степени. Вторичная многоплоскостная деформация обеих стоп. Hallus valgus с двух сторон 3 степени.

Неврологический статус: Голова гидроцефальной формы, выражены лобные бугры. Усилен венозный рисунок в лобно-височных областях. Макроглоссия. Мышечный тонус с верхних и нижних конечностей дистоничен, с тугоподвижностью в дистальных отделах с акцентом с нижних конечностей, х-образная деформация нижних конечностей, стопы деформированы, без значимой разницы сторон. Сухожильно-периостальные рефлексy с верхних и нижних конечностей живые, D=S. Пирамидные стопные знаки: сомнительные с обеих сторон.

Выставлен диагноз: G93.4 Альфа-маннозидоз; аутосомно-рецессивный тип наследования резидуально-органическое поражение ЦНС. Двухсторонняя хроническая сенсоневральная тугоухость II st. Двухсторонний экссудативный отит. Смешанное специфическое расстройство психологического развития. Genu valgum справа тяжелой степени, слева средней степени тяжести, привычный подвывих левого надколенника. Врожденная асимметричная килевидная деформация грудной клетки 2 степени. Вторичная многоплоскостная деформация обеих стоп. Hallus valgus с двух сторон 3 степени.

Рекомендовано направить документы для проведения федерального консилиума с целью назначения заместительной терапии.

Данный клинический случай описывает позднюю диагностику столь редкого заболевания, что повлияло на качество жизни пациентки и состояние её организма: снижение когнитивных способностей, костные деформации, нарушение слуха. При более ранней постановке диагноза и назначении заместительной терапии можно добиться компенсации состояния маленьких пациентов, а, значит, повысить их качество жизни в дальнейшем.

Список литературы:

1. Michalski, J. C., & Klein, A. (1999). Glycoprotein lysosomal storage disorders: alpha- and beta-mannosidosis, fucosidosis and alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency. *Biochimica et biophysica acta*, 1455(2-3), 69–84. [https://doi.org/10.1016/s0925-4439\(99\)00077-0](https://doi.org/10.1016/s0925-4439(99)00077-0).
2. Malm, D., & Nilssen, Ø. (2008). Alpha-mannosidosis. *Orphanet journal of rare diseases*, 3, 21. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-21>.
3. Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Михайлова Л.К., Бабайкина М.А., Карасева М.С., Пашкова К.В., Захарова Е.Ю., Намазова-Баранова Л.С. Альфа-маннозидоз: частые симптомы у редкого пациента. *Вопросы современной педиатрии*. 2022; 21(65). <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2498>.
4. Borgwardt, L., Stensland, H. M., Olsen, K. J., Wibrand, F., Klenow, H. B., Beck, M., Amraoui, Y., Arash, L., Fogh, J., Nilssen, Ø., Dali, C. I., & Lund, A. M. (2015). Alpha-mannosidosis: correlation between phenotype, genotype and mutant MAN2B1 subcellular localisation. *Orphanet journal of rare diseases*, 10, 70. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0286-x>.
5. Ceccarini, M. R., Codini, M., Conte, C., Patria, F., Cataldi, S., Bertelli, M., Albi, E., & Beccari, T. (2018). Alpha-Mannosidosis: Therapeutic Strategies. *International journal of molecular sciences*, 19(5), 1500. <https://doi.org/10.3390/ijms19051500>.

Как цитировать:

Долгова М. А., Серикова И. Ю., Серикова Т. Ю. Альфа-маннозидоз: обзор клинического случая. *Материалы IX итоговой конференции НОМУИС. Барнаул. Scientist*. 2023; 4 (26): 255-259.
