

ФЕНОМЕН СИНТРОПІЇ – ПОЄДНАННЯ РІДКІСНОГО СПАДКОВОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ХВОРОБИ ХАНТЕРА (МУКОПОЛІСАХАРИДОЗУ II ТИПУ) ТА ГОМОЦИСТИНУРІЇ II ТИПУ

*Гречаніна О. Я., Гречаніна Ю. Б., Молодан Л. В., Здибська О. П., Бугайова О. В.
Український інститут клінічної генетики ХНМУ, Харків, Україна*

Вступ

Велике поширення в сучасній медицині набуває феномен синтропії. Синтропія – це наявність двох або більше зв'язаних між собою та закономірно перебігаючих захворювань. Кожне з цих захворювань має вплив на перебіг інших патологічних станів. Приводимо власне спостереження поєднання рідкого спадкового захворювання – хвороби Хантера (мукополісахаридозу II типу) та гомоцистинуриї II типу.

Результати та обговорення

Дитина О., 2009 року народження, була направлена Харківською обласною клінічною травматологічною лікарнею у зв'язку з дисплазією сполучної тканини, стигмами дисембріогенезу, вродженим кіфозом для уточнення діагнозу в Харківській спеціалізованій медико-генетичній центрі, де знаходиться під наглядом. При зверненні в ХСМГЦ батьки пред'являли скарги на вальгусну деформацію лівої стопи дитини, кіфосколиотичну деформацію грудного відділу хребта, пупочну килу. Із анамнезу життя та захворювання встановлено, що дитина від першої вагітності, що протікала на тлі загрози переривання у 16 та 28 тижнів. Пологи в терміні 39-40 тижнів, шляхом операції кесаревого розтину (у зв'язку з крайовим передлежанням плаценти). Вага при народженні 3500,0, зріст 52 см. За шкалою Апгар 7-9 балів. Враховуючи пологову травму шийного відділу хребта, асфіксію, дитина була переведена на штучну вентиляцію легенів, на якій знаходилася на протязі 7 діб. На другу добу дитина переведена в перинатальний центр, де знаходилася з діагнозом: спинальна пологова травма шийного відділу, синдром вертебробазиллярної ішемії. Перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, гострий період, тяжкий перебіг, синдром пригнічення ЦНС, синдром лікворно-динамічних порушень. Функціональна кардіопатія: ФОВ. Внутрішньоутробна вогнищева пневмонія, тімомегалія 3 ступеню. При ЯМРТ виявлені ознаки легкої внутрішньої, помірної наружної гідроцефалії. Після проведеного лікування дитина в задовільному стані виписана додому. Повторно була госпіталізована через місяць для контрольного обстеження та лікування. У віці 4 місяців хлопчик почав держати голову, в 5-6 місяців – перевертався, в 7 місяців – сидів, в 1 рік ходив самостійно. В віці 1 рік 4 місяці було діа-

гностовано пупочну килу, рекомендовано спостереження в динаміці. В цей період лікарі вперше встановили діагноз: кіфоз грудного відділу хребта. При плановому огляді лікаря-генетика дитина була спрямована на консультацію в Обласну клінічну травматологічну лікарню і рекомендовано обстеження в Харківському спеціалізованому медико-генетичному центрі.

В ХСМГЦ було проведено наступне обстеження:

1. Сомато-генетичне обстеження із синдромологічним аналізом, на підставі якого встановлений діагноз мукополісахаридоз і проведено відповідне обстеження. При огляді звертало на себе увагу: макроцефалія, гротескний вигляд обличчя, затримка психофізичного розвитку, кіфосколиоз нижнього грудного і поперекового відділу хребта, гепатомегалія, порушення зору, міопічний астигматизм.

2. Біохімічний аналіз крові: лужна фосфатаза 1647,1 Од/л (N: до 1107 Од/л), АСТ 52,76 Од/л (N: <48 Од/л), АЛТ 53,73 Од/л (N: <33 Од/л), креатинін 20,04 мкмоль/л (N: 27-62 мкмоль/л).

3. При дослідженні спектру вільних амінокислот крові методом високоефективної рідинної хроматографії – показники в межах референтних значень. ТШХ амінокислот сечі – в межах референтних значень. ТШХ вуглеводів – сліди глюкози.

4. ЦПХ тест (ГАГ сечі) - 831 (N: до 244 од. ЦПХ/г креат.).

5. Біохімічний аналіз фракцій глікозаміногліканів сечі методом тонкошарової хроматографії: дерматансульфат- не виявлений, гепарансульфат- +++, хондроетін-4-сульфата- +++, хондроетін-6-сульфата- +++, кератансульфат- не виявлений. Виявлені зміни відповідають МПС II типу.

6. Газова хроматографія / мас спектрометрія органічних кислот сечі: знайдені метаболіти лікарських препаратів, ознаки порушення обміну гліцину.

7. УЗД внутрішніх органів: Гепатоспленомегалія. Дифузні зміни паренхіми печінки. Гіпокінетичний жовчний міхур з перегином. Збільшення pancreas. Периваскулярна інфільтрація в селезінці. Метаболічні зміни в нирках. Одиничні калікоектазії.

Дитина була консультована експертною радою ХСМГЦ у складі ведучих спеціалістів діагноз

мукополісахаридоз II типу підтверджений і рекомендована ферментно-уточнююча діагностика.

У зв'язку з встановленим клінічним діагнозом мукополісахаридоза проведено обстеження в центрі метаболічних захворювань при ОХМАТ-ДИТ м. Київ:

- дослідження активності лізосомних ферментів α -ідуридаза 21 (N: 25-55) нмоль/год/мг білка;
- ідуонатсульфатаза 0 (N: 19-82) нмоль/год/мг;
- α -глюкозамінідаза 33 (N: 17-35) нмоль/год/мг.

Висновок: активність фермента ідуонатсульфатази відсутня.

При контрольному огляді дитини була звернена увага на наявність у неї ознак судинної патології – мікроангіопатії, зміни шкіри, порушення зору, ознаки лікворно-гіпертензійного синдрому. Проведене ехоенцефалографічне та реоенцефалографічне дослідження 15.01.2011р. підтверджувало наявність судинної патології: знайдені ознаки ВЧТ за рахунок судинного компоненту. Лікворно-гіпертензійний синдром, зниження на 59% тонусу венул, гіпотонус судин, порушення венозного відтоку. В басейні хребтової артерії кровонаповнення знижене, венозний відток порушений. Справа кровонаповнення знижене на 41%, венозний відток порушений. Лівобічна асиметрія кровонаповнення, асиметрія тонусу дрібних артерій та артеріол, зниження тонусу венул. Для з'ясування причини судинних порушень проведено молекулярно-генетичне дослідження поліморфних варіантів генів ферментів фолат-

ного циклу, при якому виявлений ген MTHFR C 677T в гетерозиготному стані. В генах факторів згортання поліморфізми не виявлені. При дослідженні поліморфних варіантів, асоційованих з артеріальною гіпертензією виявлений гетерозиготний компаунд AGTI T174M/AGTII M235T.

Знайдені данні підтверджені дослідженням рівня гомоцистеїну, який в динаміці був високим і складав 11,4 мкмоль/л 16.03.2012р. (реф. значення менше 5). Проведене дослідження дозволило доповнити діагноз: Мукополісахаридоз II типу, X-зчеплений тип успадкування. Порушення активності ферменту MTHFR. Гіпергомоцистеїнемія. Гомоцистинурія II типу. Феномен синтропії (конгломерат хвороб). Епігенетична хвороба (порушення метилювання). У ролі тригерів виступає мікстінфекція.

У відповідності із «множинністю» хвороби дитині рекомендовано додати до лікування вітамін B₆ 10 мг на добу 2 тижні, фолієву кислоту – 1 мг на добу, біотин – 1 капсула на добу. Через 2 тижні вимір рівню гомоцистеїну.

При контрольному дослідженні рівень гомоцистеїну знизився до 7,8 мкмоль/л, стан дитини поліпшився.

Висновок

Таким чином, аналіз спостереження свідчить про те, що дитина має ускладнений перебіг основного захворювання МПС II типу і потребує патогенетичного лікування гомоцистинурії II типу.