

ФГБОУ ВО "Чувашский государственный университет имени И.Н.
Ульянова"

Кафедра медицинской биологии с курсом микробиологии и
вирусологии

Тема: Мукополисахаридоз

Работу выполнила:

Филиппова Екатерина Сергеевна

Группа: М-06(2)-17

Содержание

- Определение заболевания
- Классификация заболевания
- Механизм развития синдрома Гурлера
- Фенотип больного синдромом Гурлера
- Клиническое проявление
- Диагностика
- Лечение
- Мукополисахаридоза II типа
- Механизм развития
- Фенотип больного синдромом Хантера
- Клиническое проявление
- Диагностика
- Лечение
- Мукополисахаридоз III типа
- Механизм развития
- Фенотип больного синдромом Санфилиппо
- Клиническое проявление
- Диагностика
- Лечение
- Список использованной литературы

Определение заболевания

- Мукополисахаридозы (МПС) - группа наследственных болезней обмена веществ, связанных с нарушением метаболизма гликозаминогликанов (ГАГ), приводящее к мультиорганному поражению. Обусловлены данные заболевания мутациями генов, контролирующих процесс внутрилизосомного гидролиза макромолекул.
- Мукополисахаридоз I типа - наследственная лизосомная болезнь накопления, обусловленная дефицитом фермента альфа-L-идуронидазы и протекающая с различными клиническими проявлениями: умственной отсталостью, поражением нервной системы, сердечно-легочными нарушениями, гепатоспленомегалией, задержкой роста, множественным дизостозом, помутнением роговицы. Все вышеперечисленные признаки приводят к инвалидизации.

Классификация заболевания

МПС	Тип	Синдром	Ген	Ферментный дефект	Хромосомная локализация	OMIM
I	МПС I H	Гурлер	<i>IDUA</i>	Дефицит альфа-L-идуронидазы	4p16.3	607014
	МПС I H/S	Гурлер-Шейе				607015
	МПС I S	Шейе				607016
II	МПС II	Хантера	<i>IDS</i>	Дефицит или отсутствие идуронат-2-сульфатазы Дефицит или отсутствие сульфидуронат сульфатазы	Xq28	309900
III	МПС IIIA	Санфилиппо	<i>SGSH</i>	Дефицит гепаран-N-сульфатазы	17q25.3	252900
	МПС IIIB		<i>NAGLU</i>	Дефицит N-ацетил- α -D-глюкозаминидазы Дефицит N-ацетил- α -глюкозаминидазы	17q21.2	252920
	МПС IIIC		<i>HGSNAT</i>	Дефицит гепаран- α -глюкозаминид N-ацетилтрансферазы	8p11.21	252930
	МПС IIID		<i>GNS</i>	Дефицит N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы	12q14	252940
IV	МПС IVA	Моркно	<i>GALNS</i>	Дефицит галактозамин-6-сульфатазы	16q24/3	253000
	МПС IVB		<i>GLB1</i>	Дефицит β -галактозидазы	3p21.33	253010
VI	МПС VI	Марото-Лами	<i>ARSB</i>	Дефицит N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы	5q14.1	253200
VII	МПС VII	Слая	<i>GUSB</i>	Дефицит β -глюкуронидазы	7q21.11	253220
IX	МПС IX	Недостаточность гиалуронидазы	<i>HYAL1</i>	Дефицит гиалуронидазы	3p21.31	601492

Кодирование по МКБ-10

- E76.0 - Мукополисахаридоз I типа

Согласно клиническим проявлениям выделяют 3 формы мукополисахаридоза I типа:

- МПС I H синдром Гурлер;
- МПС I H/S синдром Гурлер-Шейе;
- МПС I S синдром Шейе.

- E 76.1 - Мукополисахаридоз II типа
- E 76.2 - Мукополисахаридоз III типа

Выделяют четыре клинически неразличимых подтипа, характеризующихся разными биохимическими дефектами

Фенотип	Местоположение	Фенотип MIM	Ген	Ген/Локус MIM	Фермент
МПС IIIA	17q25.3	252900	<i>SGSH</i>	605270	Гепаран-N-сульфатаза
МПС IIIB	17q21.2	252920	<i>NAGLU</i>	609701	α -N-ацетил-D-глюкозаминидаза
МСП IIIC	8p11.21	252930	<i>HGSNAT</i>	610453	Гепаран ацетил-КоА: α - глюкозаминид-N- ацетилтрансфераза
МПС IIID	12q14.3	252940	<i>GNS</i>	607664	N-ацетилглюкозамин-6- сульфатаза

Механизм развития:

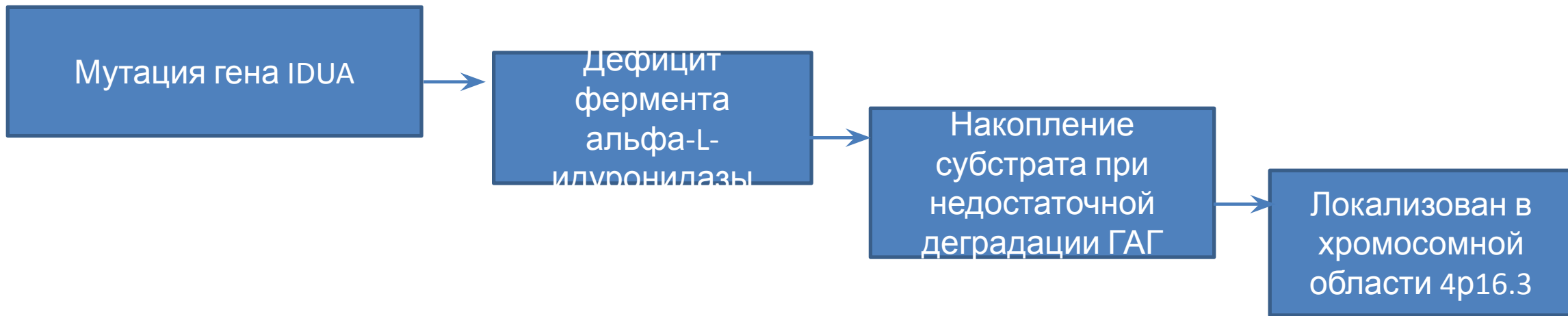
Наследуется по аутосомно-рецессивному типу

Мутация гена IDUA

Дефицит
фермента
альфа-L-
идуронидазы

Накопление
субстрата при
недостаточной
деградации ГАГ

Локализован в
хромосомной
области 4p16.3



Фенотип больного синдромом Гурлера



Клиническое проявление

- Характерным симптомом для неё является деформация черепа с развитием грубых черт лица.
- К двум годам клиническая картина уже полностью выражена и представлена серьёзными деформациями скелета, нарушением работы сердца, печени и селезёнки, а также выявлением множественных грыж.
- Прогноз заболевания крайне неблагоприятен.

Диагностика

- **Жалобы и анамнез:** огрубение черт лица; частые респираторные заболевания; грыжи; снижение слуха; снижение зрения; помутнение роговицы; ухудшение переносимости физических нагрузок, слабость в конечностях; тугоподвижность суставов; изменение походки; неловкость мелкой моторики; задержка психоречевого развития; нарушение контроля за функциями тазовых органов; апноэ во сне; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта
- **Физикальное обследование:** грубые черты лица, низкорослость, тугоподвижность суставов, помутнение роговицы, гепатомегалия, спленомегалия, пахово-мошоночные и пупочные грыжи
- **Лабораторная диагностика:** определение активности альфа-L-идуронидазы в культуре фибробластов, изолированных лейкоцитов, либо в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге; исследование экскреции дерматансульфата и гепарансульфата с мочой;
- **Инструментальная диагностика:** ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, селезенки, почек; рентгенографии скелета; электромиографии (ЭМГ) и электронейромиография (ЭНМГ)
- **Дифференциальная диагностика**

Лечение

- **Консервативное лечение:** проведение ферментной заместительной терапии (ФЗТ). ФЗТ проводится ларонидазой (код АТХ А16АВ05); коррекцию сердечно-сосудистой недостаточности, артериальной гипертензии рекомендуется проводить стандартными методами консервативного лечения, принятыми в детской кардиологии; лечение поведенческих нарушений рекомендовано проводить с участием психоневролога, обычно используются седативные средства, транквилизаторы, корректоры поведения; при симптоматической эпилепсии рекомендовано назначение антиконвульсантов, однако дозировки рекомендуется использовать меньше среднетерапевтических для снижения риска развития возможных нежелательных эффектов
- **Хирургическое лечение**
- **Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток:** проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) пациентам с МПС 1Н до достижения возраста двух лет при нормальных или субнормальных показателях развития ($DQ > 70$)

Мукополисахаридоз II типа

- **Мукополисахаридоз II типа** наследственная лизосомная болезнь накопления, с Хсцепленным рецессивным типом наследования, которая характеризуется снижением активности лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы (IDS), вызванным мутацией в гене IDS. Дефицит фермента приводит к накоплению ГАГ в лизосомах, преимущественно фракций гепаран- и дерматансульфата и проявляется прогрессирующими психоневрологическими нарушениями, поражением паренхиматозных органов гепатоспленомегалией, сердечно-лёгочными расстройствами, костными деформациями.

Механизм развития:

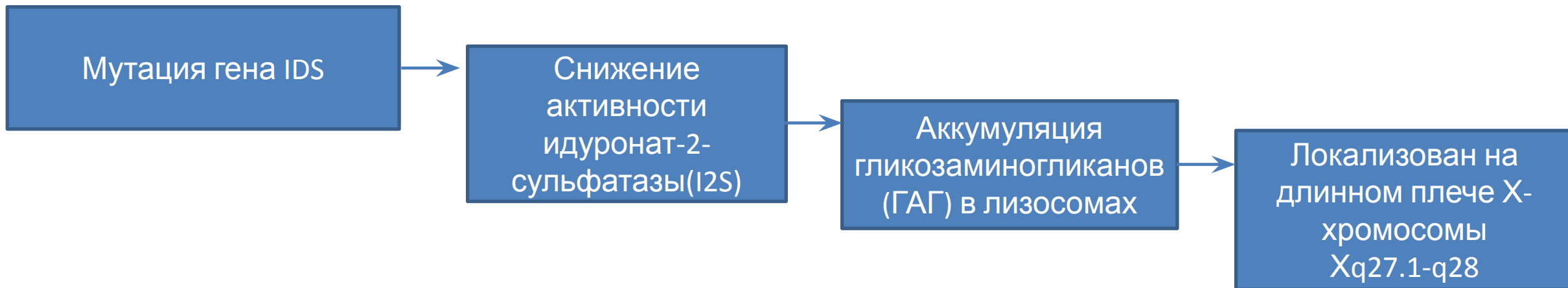
Наследуется с X-сцепленному рецессивному типу

Мутация гена IDS

Снижение
активности
идуронат-2-
сульфатазы (IDS)

Аккумуляция
гликозаминогликанов
(ГАГ) в лизосомах

Локализован на
длинном плече X-
хромосомы
Xq27.1-q28



Фенотип больного синдромом Хантера



Клиническое проявление

- Как и при мукополисахаридозе типа ІН наблюдается скафоцефалия, огрубление черт лица, низкий голос и затруднения дыхания из-за деформации лицевого скелета. При этом характерный для мукополисахаридоза типа ІН кифоз обычно не выявляется, симптом «кошачьей спины» отрицательный.
- Постепенно развиваются нарушения координации движений, возрастает агрессивность. Настроение неустойчивое, с резкими перепадами.
- Наблюдается незначительное увеличение селезенки и печени, прогрессирующая тугоухость, узелки на коже спины и некоторое снижение интеллекта. В последующем может развиваться помутнение роговицы.
- При благоприятном варианте симптомы выражены нерезко, иногда возникает незначительная умственная отсталость, пациенты с мукополисахаридозом могут доживать до 30 и более лет. Для неблагоприятного варианта характерна яркая клиническая картина и серьезные нарушения интеллекта. Летальный исход наступает в подростковом возрасте.

Диагностика

- **Жалобы и анамнез:** огрубение черт лица; частые респираторные заболевания; грыжи; снижение слуха; снижение зрения; помутнение роговицы; ухудшение переносимости физических нагрузок, слабость в конечностях; тугоподвижность суставов; изменение походки; неловкость мелкой моторики; задержка психоречевого развития; нарушение контроля за функциями тазовых органов; апноэ во сне; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта
- **Физикальное обследование:** грубые черты лица, низкорослость, тугоподвижность суставов, помутнение роговицы, гепатомегалия, спленомегалия, пахово-мошоночные и пупочные грыжи
- **Лабораторная диагностика:** исследование спектра и количества экскретируемых гликозаминогликанов с мочой; определение активности идуронат-2-сульфатазы в культуре фибробластов, изолированных лейкоцитов, плазме крови либо в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге; молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене IDS, кодирующем идуронат-2-сульфатазу.
- **Инструментальная диагностика:** ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, селезенки, почек; рентгенографии скелета; электромиографии (ЭМГ) и электронейромиография (ЭНМГ)
- **Дифференциальная диагностика**

Лечение

- **Консервативное лечение:** проведение ферментной заместительной терапии (ФЗТ) препаратом идурсульфазы (код АТХ А16АВ09); коррекцию сердечно-сосудистой недостаточности, артериальной гипертензии рекомендуется проводить стандартными методами консервативного лечения, принятыми в детской кардиологии; лечение поведенческих нарушений рекомендовано проводить с участием психоневролога, обычно используются седативные средства, транквилизаторы, корректоры поведения; при симптоматической эпилепсии рекомендовано назначение антиконвульсантов, однако дозировки рекомендуется использовать меньше среднетерапевтических для снижения риска развития возможных нежелательных эффектов
- **Хирургическое лечение**

Мукополисахаридоз III типа

- **Мукополисахаридоз III типа (Синдром Санфилиппо)** - наследственная лизосомальная болезнь накопления, генетически гетерогенная, обусловленная накоплением гепарансульфата и характеризующаяся прогрессирующей умственной отсталостью, умеренными изменениями скелета.

Механизм развития:



Фенотип больного синдромом Санфилиппо



Клиническое проявление

- **В раннем периоде:** ребенок начинает отставать в развитии от своих сверстников; ребенок не отличается от обычных детей, симптомы неспецифичны, и лишь малозаметные косвенные признаки
- **В развернутой стадии:** характеризуется повышенной активностью, беспокойностью и часто очень трудным поведением. Некоторые дети очень мало спят ночью. Некоторые принимают участие во всех делах. Некоторые дети не могут научиться ходить в туалет, а кто обучается, со временем теряет этот навык.
- **В поздней стадии:** у детей снижается темп жизни. Они становятся неустойчивыми на ногах и часто падают при ходьбе или беге. Постепенно они разучиваются ходить. Сильная задержка в умственном развитии.
- **Исход:** все вышеперечисленные признаки приводят к инвалидизации, а при тяжелом течении болезни - к летальному исходу.

Диагностика

- **Жалобы и анамнез:** нарушение поведения; гиперактивность; нарушение сна; нарушение глотания; судороги; задержка речевого развития; снижение слуха; огрубение черт лица; снижение зрения; нарушение стула; гепатомегалия; спленомегалия; неловкость мелкой моторики; боли в спине, ногах, парестезии в конечностях
- **Физикальное обследование:** умственную отсталость; гиперактивность; регресс психомоторного развития; тугоподвижность суставов; легкое огрубение лица; гепатомегалия; спленомегалия
- **Лабораторная диагностика:** исследование экскреции гепарансульфата с мочой; проведение молекулярно-генетического исследования: выявление мутаций в генах; контроль биохимического анализа крови (определяют аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), общий и прямой билирубин, холестерин, триглицериды, креатинфосфокиназу (КФК), лактатдегидрогеназу (ЛДГ), кальций, фосфор, щелочную фосфатазу (ЩФ))
- **Инструментальная диагностика:** ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, селезенки, почек; рентгенографии скелета; электромиографии (ЭМГ) и электронейромиография (ЭНМГ)
- **Дифференциальная диагностика**

Лечение

- **Консервативное лечение:** лечение поведенческих нарушений проводится психоневрологом, рекомендовано использование седативные средства, транквилизаторы, корректоры поведения; при симптоматической эпилепсии рекомендовано назначение антиконвульсантов, однако дозировки используют ниже среднетерапевтических для уменьшения риска развития возможных нежелательных эффектов
- **Хирургическое лечение**

Список использованной литературы

- Бычков С. М. и Захарова М. М. Новые данные о гликозаминогликанах и протеогликанах, *Вопр. мед. химии*, т. 25, № 3, с. 227, 1979, библиогр.;
- Fransson L. A., в кн.: *Polysaccharides*, v. 3, ed. by G.O. Aspinall, Orlando, 1985, p. 337-415. . А.И.Усов.
- https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/mukopolisakharidoz-i-tipa-u-detej_14088/
- https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/mukopolisakharidoz-ii-tipa-u-detej_14087/
- https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/mukopolisakharidoz-iii-tipa-u-detej_14086/