

Болезнь Гоше II типа (описание клинического случая)

Д.Р. Шагиева¹, Р.В. Магжанов², А.Р. Рахматуллин², Е.В. Сайфуллина², Р.Г. Мусин³

¹ГБУЗ РБ «Детская поликлиника №4»; Россия, Республика Башкортостан, 450068 Уфа, ул. Орджоникидзе, 15;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»; Россия, Республика Башкортостан, 450076 Уфа, ул. Заки Валиди, 32;

³Детский центр психоневрологии и эпилептологии ГБУЗ РДКБ; Россия, Республика Башкортостан, 450009 Уфа, ул. Тихорецкая, 10

Контакты: Дилара Раисовна Шагиева shagievadilara@yandex.ru

В статье приводится описание редкого клинического случая болезни Гоше, подтвержденной молекулярно-генетическим анализом, у девочки 5 мес. В представленном случае имел место дебют лизосомной болезни накопления, сопровождавшийся изменениями в клиническом анализе крови (анемия, тромбоцитопения), гепатоспленомегалией, врожденными пороками развития (открытый артериальный проток, открытое овальное окно) и тяжелым неврологическим дефицитом.

Ключевые слова: болезнь Гоше, гепатоспленомегалия, глюкоцереброзидаза

Для цитирования: Шагиева Д.Р., Магжанов Р.В., Рахматуллин А.Р. и др. Болезнь Гоше II типа (описание клинического случая). Русский журнал детской неврологии 2020;15(2):60–4.

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-2-60-64



GAUCHER DISEASE TYPE 2 (CASE REPORT)

D.R. Shagieva¹, R.V. Magzhanov², A.R. Rakhmatullin², E.V. Sayfullina², R.G. Musin³

¹Children Clinic No. 4; 15 Ordzhonikidze St., Ufa 450068, Republic of Bashkortostan, Russia;

²Bashkir State Medical University; Russia, 32 Zaki Validi St., Ufa 450076, Republic of Bashkortostan, Russia;

³Children Center for Psychoneurology and Epileptology, Republican Children Clinical Hospital; 10 Tikhoretskaya St., Ufa 450009, Republic of Bashkortostan, Russia

The article describes a rare clinical case of Gaucher disease in a 5 month old girl, confirmed by molecular genetic analysis. In the presented clinical case, there is an onset of lysosomal accumulation disease, which is accompanied by changes in the clinical analysis of blood (anemia, thrombocytopenia), hepatosplenomegaly, congenital malformations (open arterial duct, open oval window) and severe neurologic deficit.

Key words: Gaucher disease, hepatosplenomegaly, glucocerebrosidase

For citation: Shagieva D.R., Magzhanov R.V., Rakhmatullin A.R. et al. Gaucher disease type 2 (case report). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(2):60–4. (In Russ.).

Болезнь Гоше относится к группе лизосомных болезней накопления. Заболевание развивается вследствие недостаточности фермента глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению глюкоцереброзидов с поражением печени, селезенки, лимфатических узлов, а при церебральных формах — и головного мозга. Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Различают 3 типа болезни Гоше: I — нейронапатический тип (нет неврологической симптоматики); II — инфантильный, или острый нейронапатический, тип; III — подострый нейронапатический тип [2].

Болезнь Гоше II типа встречается крайне редко, ее распространенность на территории Российской Федерации составляет около 1–5 % от общего числа случаев заболевания. Среди пациентов с нейронапатиче-

ской формой отмечено преобладание лиц женского пола, среди которых преобладали северокавказские и тюркские (турки, башкиры, азербайджанцы) этносы [4, 6].

При болезни Гоше II типа отмечается ранний дебют заболевания вследствие прогрессирующей задержки психомоторного развития, гепатоспленомегалии, гематологических нарушений. Основным симптомокомплекс приходится на первые 6 мес жизни, по мере прогрессирования заболевания отмечаются спастичность с ретракцией шеи, глазодвигательные нарушения с развитием сходящегося косоглазия, тризм, гиперрефлексия, положительные патологические рефлексии, нарушение глотания, осложняющиеся аспирационной пневмонией, что нередко приводит к летальному

исходу. На поздних стадиях болезни возникают тонико-клонические судорожные приступы, резистентные к противосудорожной терапии. Течение заболевания быстро прогрессирующее, с летальным исходом на 1–2-м году жизни [1, 3, 5].

В качестве примера представляем наблюдаемый нами клинический случай.

Клинический случай

Пациентка К. 6 февраля 2018 г. в возрасте 5 мес поступила в неврологическое отделение №1 Детского центра психоневрологии и эпилептологии ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» г. Уфы с жалобами (со слов матери) на вынужденную позу с запрокидыванием головы, общую слабость, задержку психомоторного развития, снижение аппетита, низкую прибавку массы тела.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне плацентарных нарушений, маловодия, задержки внутриутробного развития плода II степени, общеравномерно суженного таза I степени. Роды срочные, на сроке 38 нед гестации, на фоне амниотомии, тугого обвития пуповины вокруг шеи. При рождении масса тела 1950 г, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. К груди приложена сразу после родов. Субъективность кожных покровов на 2–3-и сутки жизни. Вакцинация БЦЖ (*bacillus Calmette–Guerin*) проведена в родильном доме. Выписана на 5-е сутки с диагнозом: задержка внутриутробного развития, гипотрофия II степени. С рождения находилась на смешанном вскармливании.

Родители девочки не родственники. Возраст матери и отца на момент родов – 24 года, по национальности башкиры. Мать находится в отпуске по уходу за ребенком, отец военный. Наследственный анамнез: у матери очаговая алопеция (наследование по материнской линии).

Анамнез заболевания. Больна с рождения. В возрасте 3 мес при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости впервые выявлена гепатоспленомегалия. Находилась на лечении в хирургическом отделении ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» г. Уфы по поводу гемангиомы грудной клетки. Дважды в январе 2018 г. находилась на стационарном лечении в инфекционном отделении ГБУЗ «Городская инфекционная больница» г. Стерлитамака по поводу кишечной инфекции. Перенесла острый бронхит.

Ухудшение состояния ребенка в виде запрокидывания головы назад с формированием позы опистотонуса, сходящегося косоглазия, отсутствия прибавки массы тела, неустойчивого стула отмечено в 4 мес жизни. Состояние пациентки при поступлении в неврологическое отделение №1 тяжелое. Кожные покровы бледные, сухие, гемангиома в области грудной клетки справа размерами 2,5 × 2,5 см. Подкожно-жировой слой слабо развит. Зев слегка гиперемирован. Аускультативно в легких жесткое дыхание, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца рит-

мичные, приглушены. Живот мягкий, увеличен в объеме, не вздут. Печень +3 см, выступает из-под реберной дуги, плотноэластической консистенции, край ровный, умеренно закруглен, селезенка +4 см, плотноэластической консистенции при пальпации. Стул однородной консистенции, желтого цвета. Мочиспускание свободное.

Неврологический статус на момент поступления. Сознание ясное, реакция на осмотр вялая. Окружность головы 40 см. Большой родничок размерами 3 × 3 см, не выбухает, несколько напряжен. Зрачки D = S, реакция на свет положительная. Сходящееся косоглазие, постоянное. Сосет вяло. Голова запрокинута назад. Лежит на боку. Тонус мышц конечностей повышен, D = S. Сухожильные рефлексы D = S, средней живости. Рефлекс Бабинского положительный с обеих сторон. Ригидность мышц затылка сохранена. Симптом Кернига отрицательный.

22 февраля 2018 г. состояние пациентки с резко отрицательной динамикой: возникли апноэ, бульбарные нарушения, генерализованные судороги; девочка переведена в реанимационное отделение. Состояние при поступлении в отделение анестезиологии и реанимации №3 крайне тяжелое, обусловлено неврологическим дефицитом, дыхательной недостаточностью III степени по центральному типу. Проведены реанимационные мероприятия, ребенок переведен на искусственную вентиляцию легких с медикаментозной седацией тиопенталом натрия (рис. 1).



Рис. 1. Пациентка К. в возрасте 5 мес. Диагноз: болезнь Гоше II типа
 Fig. 1. Patient K. at the age of 5 months. Diagnosis: Gaucher disease type 2

Объективный осмотр на момент поступления в отделение анестезиологии и реанимации №3. Кожные покровы бледные, пастозные. Видимые слизистые оболочки влажные. Проводилась искусственная вентиляция легких в принудительном режиме, попыток самостоятельного дыхания не было. Рефлексы с бифуркации трахеи резко снижены. Аускультативно в легких дыхание проводится по всем полям, жесткое, проводные хрипы. При санации трахеобронхиального дерева отмечено умеренное количество слизисто-гнойного отделяемого. Гемодинамика относительно стабильная, умеренная тахикардия. Сердечные тоны приглушены, ритм правильный. Живот мягкий, вздут. Печень +5 см, выступает из-под реберной дуги, плотноэластической консистенции, край ровный, умеренно закруглен, селезенка 7 × 3 см, плотноэластической консистенции при пальпации. Стул самостоятельный, мочу выделяет по катетеру, темп диуреза адекватный.

Уровень сознания — кома II степени, медикаментозно седатирована тиопенталом натрия. На осмотр не реагирует, глаза не открывает. На болевой раздражитель реакция в виде некоординированных мышечных сокращений. Зрачки D = S, умеренно расширены, фотореакция угнетена. Оценка по шкале комы Глазго 4–5 баллов. Большой родничок 3 × 3 см, не выбухает, напряжен. Судорог нет. Сухожильные рефлексы D = S, резко угнетены. Сохраняется субфебрилитет. Кормление по назогастральному зонду усваивает.

Результаты обследования. Общий анализ крови (05.03.2018): тромбоцитопения до $78 \times 10^9/\text{л}$, анемия средней степени (гемоглобин 77 г/л, эритроциты $2,92 \times 10^{12}/\text{л}$), в остальном без отклонений от нормы. Биохимический анализ крови (01.03.2018): повышение уровней аспаратаминотрансферазы (139 ед/л), лактатдегидрогеназы (844 ед/л), Na (143 ммоль/л), Ca (1,95 ммоль/л) и снижение уровня глюкозы (2,11 ммоль/л), другие маркеры холестаза, цитолиза, печеночно-клеточной недостаточности не изменены. Общий анализ мочи в пределах нормы. Кислотно-щелочное состояние (05.03.2018): pH 7,519; $p\text{CO}_2$ 4,4; $p\text{O}_2$ 43,3; лактат 4,1; BE 13,7 ммоль/л. Иммунограмма (01.03.2018): показатели иммунного ответа указывают на острый воспалительный процесс. Клинический анализ спинномозговой жидкости (08.02.2018) — без патологии.

Полимеразная цепная реакция крови на цитомегаловирусную инфекцию (18.02.2018): обнаружены специфические фрагменты дезоксирибонуклеиновой кислоты Cytomegalovirus. Иммуноферментный анализ на цитомегаловирус (08.02.2018): IgM в «серой зоне», не исключается цитомегаловирусная инфекция. Анализ кала на флору (12.02.2018) — выделен *S. aureus*.

Ультразвуковое исследование брюшной полости (27.02.2018): сохраняется спленомегалия, селезенка размером 7,8 × 3,0 см, увеличена (+2,8 см), несколько смещена кпереди. Печень средней эхогенности, сосудистый рисунок усилен.

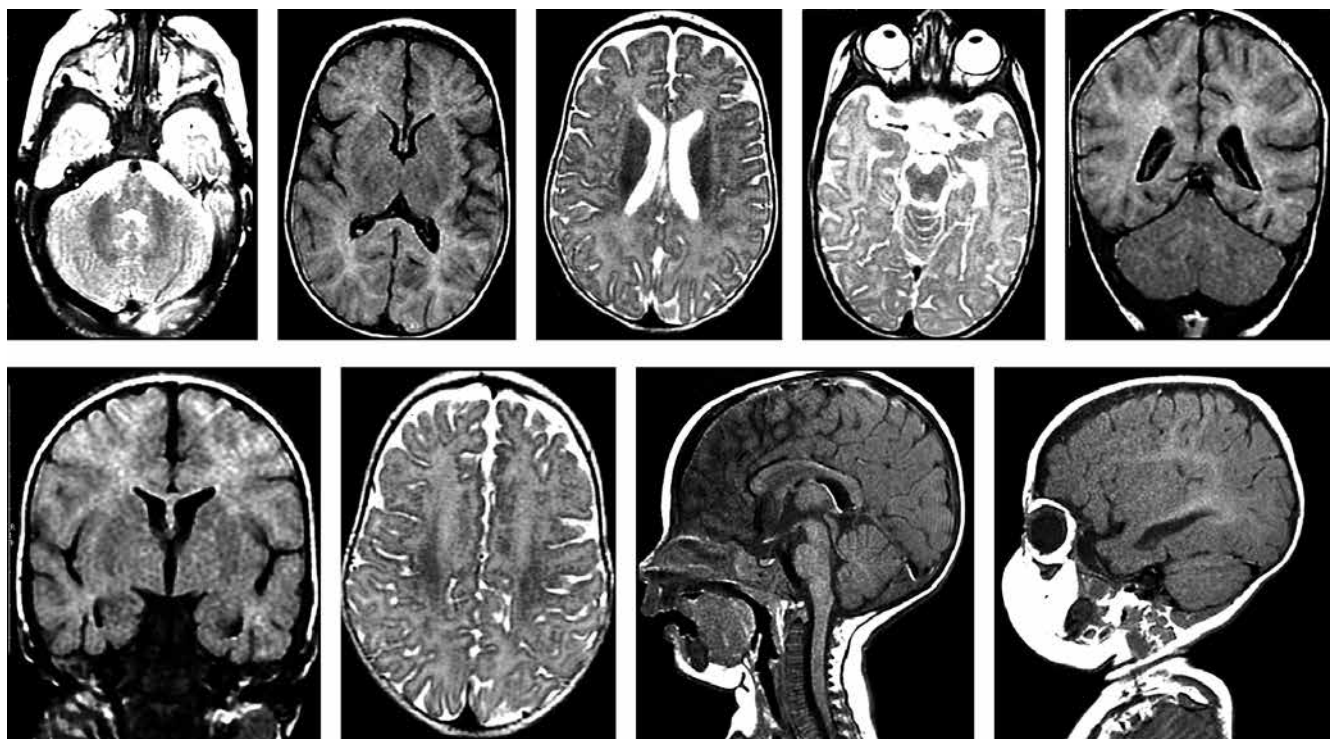


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки К. (от 07.12.2018)

Fig. 2. Patient K. Magnetic resonance image of the brain (dated 07.12.2018)

При нейросонографии очаговых изменений головного мозга не выявлено. Проведена магнитно-резонансная томография головного мозга (07.12.2018) с целью исключения объемного образования: картина гипоксически-ишемического поражения вещества головного мозга. Данных, указывающих на объемное образование головного мозга, не выявлено (рис. 2). Электрокардиография: папиллярный синдром. Электроэнцефалографическое исследование: снижение биоэлектрической активности головного мозга. Эхокардиография: открытый артериальный проток, открытое овальное окно. В области бифуркации диастолический поток шириной 2,7 мм. Рентгенография органов грудной клетки (09.02.2018): картина бронхита с obstructивным синдромом; при исследовании 02.03.2018 — положительная динамика за счет уменьшения отека легкого.

В марте 2018 г. в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» в лаборатории наследственных болезней обмена веществ (г. Москва) проведена энзимодиагностика активности лизосомных ферментов, выявлено снижение активности бета-глюкоцереброзидазы до 0,38 мкМ/л/ч (норма 1,5–2,5 мкМ/л/ч) и повышение активности хитотриозидазы до 2202 нМ/мл/ч (норма 2,5–100,0 нМ/мл/ч). На основании биохимических данных диагноз болезни Гоше подтвержден. 17 мая 2018 г. методом прямого автоматического секвенирования проведен частичный анализ гена GBA (NM_001005741.2) родителей девочки, выявивший, что мать является носителем мутации ResNciI (p.L483P-p.A456P-p.V460V), а отец — носителем мутации p.L483P(SM870010).

Пациентка консультирована специалистами, со следующими заключениями:

- офтальмолог: частичная атрофия зрительных нервов, ангиопатия, сходящееся косоглазие;
- ортопед: синдром короткой шеи, дисфункция шейного отдела;
- логопед: задержка доречевого развития;
- инфекционист: бактериальная инфекция неуточненная (энтероколит, бронхит), белково-энергетическая недостаточность, вторичная гиполактазия, дисбиоз кишечника;
- гастроэнтеролог: гипотрофия II степени, не исключается вторичная гиполактазия, наследственное нарушение обмена веществ;
- главный детский пульмонолог Министерства здравоохранения Республики Башкортостан: генерализованная вирусно-бактериальная инфекция (энтероколит, бронхит), цитомегаловирусная инфекция, грубое органическое поражение центральной нервной системы, лактазная недостаточность.

Лечение. В связи с лихорадкой пациентка получала антибактериальную терапию (азитромицин, цефтазидим, метронидазол, цефотаксим, имипенем + циластатин натрия), противосудорожную (вальпроевая кислота в сиропе 75 мг/сут внутрь) с последующей отменой в связи с тромбоцитопенией, а также синдромально-симптоматическую терапию. В связи со снижением уровня гемоглобина до 77 г/л, эритроцитов до $2,92 \times 10^{12}/л$, с учетом тяжести общего состояния проведена однократно трансфузия лейкофильтрованной эритроцитарной массы. Летальный исход ребенка в марте 2018 г. в возрасте 6 мес.

В представленном клиническом случае отмечен дебют лизосомной болезни накопления, сопровождавшийся изменениями в клиническом анализе крови (анемия, тромбоцитопения), гепатоспленомегалией, врожденными пороками развития (открытый артериальный проток, открытое овальное окно) и тяжелым неврологическим дефицитом.

По результатам клинического, лабораторно-инструментального обследования, молекулярно-генетического анализа был установлен клинический диагноз: основной — болезнь Гоше, тип II (острый нейропатический), раннее органическое поражение центральной нервной системы, спастический тетрапарез, опистотонус, бульбарные нарушения, сходящееся косоглазие, регресс двигательного и физического развития; осложнения: симптоматические эпилептические приступы, отек головного мозга, кома II степени, полиорганная недостаточность (церебральная, дыхательная, сердечно-сосудистая); сопутствующие заболевания: генерализованная бактериально-вирусная инфекция, анемия III степени, смешанного генеза, гипотрофия II степени, гипоиммунное состояние, частичная атрофия зрительных нервов, ангиопатия сетчатки, врожденный порок сердца (открытый артериальный проток, открытое овальное окно), гемангиома в области грудной клетки справа, вторичная гиполактазия.

Сложность клинического случая заключается в том, что у девочки имело место редкое заболевание, диагностика которого возможна только в специализированных центрах.

В заключение хотелось бы отметить, что диагноз болезни Гоше II типа следует заподозрить, если у пациента выявлена прогрессирующая неврологическая симптоматика в сочетании с гепатоспленомегалией, гематологическими изменениями в виде тромбоцитопении, анемии и лейкопении, а также ранний дебют заболевания [2].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баразбаева А.А., Малкова Т.В., Фатуллаева З.Л. и др. Клинический случай пациента с болезнью Гоше. Вестник КазНМУ 2017;(1):181. [Barazbaeva A.A., Malkova T.V., Fatullaeva Z.L. et al. Gaucher disease: case report. Vestnik KazNMU = Kazakh National Medical University 2017;(1):181. (In Russ.)].
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С. и др. Ведение детей с болезнью Гоше. Современные клинические рекомендации. Педиатрическая фармакология 2016;13(3):245. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Gundobina O.S. et al. Management of Gaucher disease in children. Current clinical guidelines. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology* 2016;13(3):245. (In Russ.)].
3. Гундобина О.С. Болезнь Гоше. Поли-клиника 2006;(4):32–6. [Gundobina O.S. Gaucher disease. *Poliklinika = Polyclinic* 2006;(4):32–6. (In Russ.)].
4. Мовсисян Г.Б., Гундобина О.С., Намазова-Баранова Л.С. и др. Демографическая и клинико-генетическая характеристика детей с болезнью Гоше в Российской Федерации: данные педиатрического регистра. Педиатрическая фармакология 2016;13(4):358–60. [Movsisyan G.B., Gundobina O.S., Namazova-Baranova L.S. et al. Demographic, clinical, and genetic characteristics of children with Gaucher disease in the Russian Federation: data from the pediatric registry. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology* 2016;13(4):358–60. (In Russ.)].
5. Di Rocco M., Andria G., Deodato F. et al. Early diagnosis of Gaucher disease in pediatric patients: proposal for a diagnostic algorithm. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(11):1905–9. DOI: 10.1002/pbc.25165.
6. Vellodi A., Bembi B., de Villemeur T.B. et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis* 2001;24(3):319–27.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Р. Шагиева / D.R. Shagieva: <https://orcid.org/0000-0002-4815-2068>

Благодарности. Коллектив авторов выражает благодарность заведующей лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» д.м.н., проф. Е.Ю. Захаровой и ведущему научному сотруднику, к.б.н. Г.В. Байдаковой.

Acknowledgment. The authors are grateful to E.Yu. Zakharova, MD, Professor, Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Research Centre of Medical Genetics, and G.V. Baydakova, PhD, Leading Researcher.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информированное согласие. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.