

# Сравнительная клиническая характеристика нового рецессивного заболевания мукополисахаридоз-плюс в якутской и турецкой популяции

Новгородова С.Н., Максимова Н.Р.

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»  
677000, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58

МПС – группа наследственных болезней обмена веществ, связанных с нарушением метаболизма гликозаминогликанов (ГАГ), приводящая к мультисистемному поражению органов и тканей. Обусловлены данные заболевания мутациями генов, контролирующих процесс внутрилизосомного гидролиза макромолекул. Недавно выявлено новое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, относящееся к группе лизосомных заболеваний, клинически схожее с МПС, с мутацией в гене *VPS33A*, названное мукополисахаридоз-плюс (МПС-ПС) (OMIM #617303). Оно встречается у детей якутской национальности и приводит к ранней младенческой смертности. Также оно описано одновременно у 2 сибсов из Турции. Описанная впервые мутация с.1492C>T (p.Arg498Trp) в гене *VPS33A* является причиной МПС-плюс в обеих популяциях.

**Ключевые слова:** мукополисахаридоз-плюс синдром, клиническое описание, якуты, турки, генетический изолят

**Для цитирования:** Новгородова С.Н., Максимова Н.Р. Сравнительная клиническая характеристика нового рецессивного заболевания мукополисахаридоз-плюс в якутской и турецкой популяции. *Медицинская генетика* 2020; 19(7): 90-92.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.07.90-92

**Автор для корреспонденции:** Новгородова Сайына Николаевна; **e-mail:** vsaina@yandex.ru

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках госзадания Минобнауки РФ (проект FSRG-2020-0014: «Геномика Арктики: эпидемиология, наследственность и патология»)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 20.05.2020

## Comparative clinical characterization of the new recessive mucopolysaccharidosis-plus disease in the Yakut and Turkish populations

Novgorodova S.N., Maksimova N.R.

M.K. Ammosov North-Eastern federal university  
Kulakovskogo st, 46, Yakutsk, 677000, Russia

MPS is a group of hereditary metabolic diseases associated with impaired glycosaminoglycan (GAG) metabolism, leading to multisystem damage of organs and tissues. Recently, a group of scientists revealed a new hereditary disease with an autosomal recessive inheritance type, belonging to the lysosomal disease group, clinically similar to MPS, with a mutation in the *VPS33A* gene, called mucopolysaccharidosis plus (MPS-PS) (OMIM # 617303), found in Yakut children, leading to early infant mortality, and also described simultaneously in 2 siblings from Turkey. The newly described c.1492C>T (p.Arg498Trp) mutation in the *VPS33A* gene is the cause of MPS-plus in both populations.

**Keywords:** mucopolysaccharidosis-plus syndrome, clinical description, the Yakuts, the Turks, genetic isolate

**For citation:** Novgorodova S.N., Maksimova N.R. Comparative clinical characterization of the new recessive mucopolysaccharidosis-plus disease in the Yakut and Turkish populations. *Medical genetics*. 2020; 19(7): 90-92. (In Rus)

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.07.90-92

**Corresponding author:** Novgorodova Sayyina Nikolaevna, **e-mail:** vsaina@yandex.ru

**Funding.** The research is conducted under the state target program of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: project FSRG-2020-0014 "Genomic of Arctic: epidemiology, hereditary and pathology"

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

**Accepted:** 20.05.2020

Якуты представляют основное коренное население Якутии. В трудах исследователей XIX века было доказано южное происхождение якутов, и данные об изменчивости линий мтДНК подтверждают эту гипотезу и большую близость якутов к попу-

ляциям Центральной Азии и Южной Сибири. Турки – основной народ Турции. Генетически турки чрезвычайно разнородны. Почти четверть (24%) анатолийских турок имеют «автохтонную» гаплогруппу J2 и, вероятно, центральноазиатское происхождение.

Мукополисахаридозы МПС — группа наследственных болезней обмена веществ, связанных с нарушением метаболизма гликозаминогликанов (ГАГ), приводящая к мультисистемному поражению органов и тканей. Обусловлены данные заболевания мутациями генов, контролирующих процесс внутрилизосомного гидролиза макромолекул. Известно 11 типов недостатка фермента, которые приводят к 7 различным видам МПС. Дифференциальная МПС, вызывает большие сложности ввиду генетической гетерогенности, клинического полиморфизма, непрерывного течения заболевания и отсутствия в пре- и раннем постнатальном возрасте выраженных клинических признаков. Ранняя диагностика МПС имеет решающее значение для своевременного назначения патогенетической терапии. Недавно группой ученых выявлено новое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, относящееся к группе лизосомных заболеваний, клинически схожее с МПС, с мутацией в гене *VPS33A*, названное мукополисахаридоз-плюс (МПС-ПС) (OMIM #617303). Оно встречается у детей якутской национальности, приводит к ранней младенческой смертности [1]. Также оно описано одновременно и у 2 sibсов из Турции [2]. Описанная впервые мутация с.1492C>T (p.Arg498Trp) в гене *VPS33A* является причиной МПС-плюс в обеих описанных популяциях.

**Цель:** сравнительная клиническая характеристика опубликованных работ по МПС-ПС синдрому по данным статей в якутской и турецкой популяции.

## Материалы и методы

Материалом исследования послужили клинические описания 13 пациентов из Якутии, почтенные из Республиканского генетического регистра наследственной и врожденной патологии медико-генетической консультации РБ №1 — НЦМ, данные исследования, проведенного в якутской популяции [1] и данные 2 пациентов с Турции [2]. Их формализация осуществлялась путем обработки данных, извлекаемых из литературных и клинических источников.

## Результаты

В отличие от турецких больные из Якутии с диагнозом МПС-ПС родились в якутских семьях от молодых родителей, не имевших кровного родства. Турецкие ученые сообщили о двух сестрах от близкородственного брака. Симптомы заболевания обычно возникают в возрасте от 2-6 месяцев. Все пациенты с МПС-ПС имели клинический фенотип, сходный с МПС: грубые черты лица, короткие нос и шея, выпуклый лоб, эпикант, телекант,

густые волосы, чрезмерный рост волос, периорбитальная отечность, длинные ресницы, большие округлые щеки, полные губы, макроглоссия. Кожа толстая. У всех пациентов были нарушения опорно-двигательного аппарата: бочкообразная грудная клетка, *rectus capinatum*, кифоз (грудной, поясничный), лордоз (поясничный), множественный дизостоз, контрактуры суставов, отек фаланг пальцев, ограничение движения пальцев, деформации кисти, глубокие ладонные борозды. Патология сердечно-сосудистой системы имела место у всех наблюдавшихся детей. Наиболее типичными нарушениями были сердечная недостаточность и гипертрофическая кардиомиопатия, кардиомегалия. Врожденные пороки сердца встречались часто. Тугоухость и поражение органа зрения были диагностированы у большинства больных и наблюдалась только у якутских пациентов [3]. Грыжа может присутствовать (паховая грыжа была зарегистрирована в 2 из 17 медицинских карт пациентов из Якутска). Дыхательная система: бронхиальная обструкция, шумное дыхание, одышка, сухие и влажные хрипы. Нервная система: синдром гидроцефалии, гипотония, слабые сухожильные рефлексы, нистагм. Центральная нервная система: психомоторная отсталость, задержка развития. У подавляющего числа больных была зарегистрирована гепатоспленомегалия. Показатели почечной экскреции гликозаминогликанов были в пределах нормы.

Отличительной чертой клинического проявления МПС-ПС у якутских больных в отличие от турецких детей заключается в была ранняя манифестация заболевания и более тяжелые клинические проявления сердечно-сосудистой системы, ЦНС, желудочно-кишечного тракта и гемопоэтической системы. Характерным признаком в двух популяциях является мультисистемное поражение органов легкие, почки, сердце, центральная нервная система и поражение гемопоэтической системы. Средняя продолжительность жизни больных с МПС-ПС составил 1,8 года. Средний возраст манифестации заболевания МПС-ПС составляет 4 месяца с момента рождения. По литературным данным средний возраст начала заболевания других форм МПС составляет 6 месяцев, иногда позже с 18 месяцев.

Интересным является тот факт, что причиной возникновения заболевания МПС-ПС в обеих популяциях является одна и та же мутация с.1492C>T (p.Arg498Trp) в гене *VPS33A*. Якутское население демонстрирует высокую частоту нескольких наследственных заболеваний, получивших накопление эффекта основателя [4]. Поэтому необходимо выявить популяционно-генетические механизмы накопления наследственного заболевания МПС-ПС на основании построения гаплотипов в локусах исследуемого заболевания в якут-

ской и турецкой популяции и проведение сравнительного анализа в обеих популяциях.

### Литература

1. Kondo H., Maksimova N., Otomo T., Kato H., Imai A., Asano Y., Kobayashi K., Nojima S., Nakaya A., Hamada Y., Irahara K., Gurinova E., Sukhomyasova A., Nogovicina A., Savvina M., Yoshimori T., Ozono K., Sakai N. Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms. *Hum Mol Genet.* 2017 Jan 1;26(1):173–183. doi: 10.1093/hmg/ddw377.
2. Dursun A., Yalnizoglu D., Gerdan O.F., Yucel-Yilmaz D., Sagiroglu M.S., Yuksel B., Gucer S., Sivri S., Ozgul R.K. A probable new syndrome with the storage disease phenotype caused by the VPS33A gene mutation. *Clin Dysmorphol.* 2017 Jan;26(1):1–12. doi: 10.1097/MCD.000000000000149.
3. Гуринова Е.Е., Максимова Н.Р., Сухомясова А.Л. Клиническое описание редкого аутосомно – рецессивного синдрома у якутских детей. *Якутский медицинский журнал.* 2014; 2 (46): 12–14. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25746108>
4. Пузырев В.П., Максимова Н.Р. Наследственные болезни у якутов. *Генетика.* (2008); (44): 1308–1314.

### References

1. Kondo H., Maksimova N., Otomo T., Kato H., Imai A., Asano Y., Kobayashi K., Nojima S., Nakaya A., Hamada Y., Irahara K., Gurinova E., Sukhomyasova A., Nogovicina A., Savvina M., Yoshimori T., Ozono K., Sakai N. Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms. *Hum Mol Genet.* 2017 Jan 1;26(1):173–183. doi: 10.1093/hmg/ddw377.
2. Dursun A., Yalnizoglu D., Gerdan O.F., Yucel-Yilmaz D., Sagiroglu M.S., Yuksel B., Gucer S., Sivri S., Ozgul R.K. A probable new syndrome with the storage disease phenotype caused by the VPS33A gene mutation. *Clin Dysmorphol.* 2017 Jan;26(1):1–12. doi: 10.1097/MCD.000000000000149.
3. Gurinova E.E., Maksimova N.R., Sukhomyasova A.L. Klinicheskoe opisanie redkogo ayasomno – retsesivnogo sindroma u yakutskikh detey [A clinical description of a rare autosomal recessive syndrome in Yakut children] *Yakutskiy medicinskiy journal [Yakutsk Medical Journal].* 2014; 2(46): 12–14. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25746108> (In Russ.)
4. Puzyrev V.P., Maksimova N.R. Nasledstvennie bolezni u yakutov [Hereditary diseases among Yakuts] *Genetika [Genetics]* 2008; (44): 1308–1314. (In Russ.)