

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.12.72-76>

Клинический случай редкого мукополисахаридоза типа IIIС

Фонова Е.А.^{1,2}, Салюкова О.А.^{1,2}, Скрябин Н.А.¹, Сеитова Г.Н.¹, Назаренко Л.П.¹

- 1 – ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинской генетики 634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, д. 10
- 2 – ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2

Мукополисахаридоз тип IIIС (МПС IIIС, синдром Санфилиппо) – наследственное заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене *HGSNAT*, который кодирует лизосомный фермент альфа-глюкозаминид N-ацетилтрансферазу. Характерный фенотип является первичным показанием для направления на биохимическую диагностику болезней накопления и последующее молекулярно-генетическое исследование. Пациент наблюдался с задержкой психомоторного развития, аутоподобным поведением. При внешнем осмотре обращали на себя внимание грубые черты лица, долихоцефалическая форма черепа, жесткие темные волосы, густые брови, выпяченная нижняя губа, короткая шея, гипертрихоз, цилиндрическая грудная клетка, пупочная грыжа, длинные руки, плоско-вальгусные стопы. При осмотре психиатром выявлена задержка психо-речевого и моторного развития, аутоподобное поведение. По результатам биохимической диагностики выявлено повышение общей концентрации гликозаминогликанов. По результатам одномерного электрофореза гликозаминогликанов выявлена повышенная экскреция гепарансульфата с мочой. При молекулярно-генетическом исследовании обнаружены два патогенных варианта с.848C>T и с.743+1del в гене *HGSNAT*, унаследованные от родителей-носителей. На основании клинических данных, результатов биохимического и молекулярно-генетического исследования поставлен диагноз «Мукополисахаридоз тип IIIС». Клинический случай демонстрирует МПС IIIС с характерными фенотипическими признаками и поражением центральной нервной системы. Представленный случай демонстрирует необходимость установления генетического диагноза наследственной патологии в семье для дальнейшего планирования деторождения.

Ключевые слова: гликозаминогликаны, лизосомальные болезни накопления, мукополисахаридоз, гепарансульфат, ген *HGSNAT*.

Для цитирования: Фонова Е.А., Салюкова О.А., Скрябин Н.А., Сеитова Г.Н., Назаренко Л.П. Клинический случай редкого мукополисахаридоза типа IIIС. *Медицинская генетика* 2024; 23(12): 72-76.

Автор для корреспонденции: Фонова Елизавета Алексеевна; e-mail: fonova.elizaveta@medgenetics.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования № 122013100190-6.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 03.12.2024

A clinical case of rare mucopolysaccharidosis type IIIС

Fonova E.A.^{1,2}, Salukova O.A.^{1,2}, Skryabin N.A.¹, Seitova G.N.¹, Nazarenko L.P.¹

- 1 – Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Genetics 10, Naberejnaya Ushaiki, Tomsk, 634050, Russian Federation
- 2 – Siberian State Medical University 2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050 Russian Federation

Mucopolysaccharidosis type IIIС (MPS IIIС, Sanfilippo syndrome) is an inherited disease that is caused by pathogenic variants in the *HGSNAT* gene, which encodes the lysosomal enzyme alpha-glycosaminidase N-acetyltransferase. The characteristic phenotype is the primary indication for referral for biochemical diagnosis of accumulation diseases and subsequent molecular genetic study. The individual was observed to display delayed psychomotor development and behaviors consistent with autism spectrum disorder. Upon external examination, the subject displayed a few distinctive physical characteristics, including a coarse facial features, a dolichocephalic skull shape, stiff dark hair, thick eyebrows, a protruding lower lip, a short neck, hypertrichosis, a cylindrical chest, an umbilical hernia, long arms, and flat-valgus feet. The patient displayed a delayed psychomotor development and exhibited behaviors consistent with autism spectrum disorder. The biochemical diagnostic tests yielded results indicating an elevated total concentration of glycosaminoglycans. The results of one-dimensional electrophoresis of glycosaminoglycans demonstrated an elevated excretion of heparan sulfate in the urine. A molecular genetic study identified two pathogenic variants in the *HGSNAT* gene that were inherited from carrier parents. Based on the clinical data, results of biochemical and molecular genetic studies, and a comprehensive analysis, the diagnosis of 'Mucopolysaccharidosis type IIIС' was established. In conclusion, the case study illustrates the characteristics of MPS IIIС, including its typical phenotypic features and central nervous system involvement.

Keywords: Glycosaminoglycans, lysosomal accumulation diseases, mucopolysaccharidosis, heparan sulfate, *HGSNAT* gene.

For citation: Fonova E.A., Salukova O.A., Skryabin N.A., Seitova G.N., Nazarenko L.P. A clinical case of rare mucopolysaccharidosis type IIIC. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2024; 23(12): 72-76. (In Russian).

Corresponding author: Elizaveta A. Fonova; **e-mail:** fonova.elizaveta@medgenetics.ru

Funding. The study was carried out according to the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation № 122013100190-6.

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

Accepted: 03.12.2024

Введение

Мукополисахаридозы представляют собой наследственные болезни накопления, причиной которых является дефицит одного из ферментов, ответственных за катаболизм гликозаминогликанов. Мукополисахаридоз III типа (МПС III) или синдром Санфилиппо — это аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное нарушением расщепления гепарансульфата в лизосомах. Характерными клиническими особенностями являются поражение центральной нервной системы, задержка психо-моторного развития, макроцефалия и характерный фенотип. Существует четыре подтипа МПС III, каждый из которых классифицируется по дефициту определенного фермента, участвующего в пути метаболизма гепарансульфата. МПС IIIA вызывается вариантами в гене *SGSH*, а МПС IIIB вызывается вариантами гена *NAGLU*. Варианты в гене *HGSNAT* приводят к МПС IIIC, а патогенные варианты гена *GNS* вызывают МПС IIID. Варианты в этих генах снижают функцию фермента или приводят к его отсутствию. В результате частично расщепленный гепарансульфат накапливается внутри клеток, особенно внутри лизосом. На сегодняшний день, согласно базе данных ClinVar у пациентов с МПС IIIC идентифицировано 88 патогенных вариантов гена *HGSNAT*, которые могут приводить к развитию заболевания [дата обращения 10.12.2024]. Мы сообщаем о клиническом случае МПС IIIC, вызванным сочетанием двух патогенных вариантов в гене *HGSNAT*, унаследованных от родителей.

Клинический случай

Семья (мать с ребенком) обратилась на консультацию с жалобами на задержку психо-речевого развития, отсутствие речи, избирательность в еде, отсутствие понимания обращенной речи, отсутствие контакта с окружающими, стереотипные движения, несформированность навыков самообслуживания, нарушение сна.

Из анамнеза известно, что ребенок родился от первой беременности, первых родов. У матери пробанда в течение восьми лет было бесплодие. Роды в срок 42 не-

дели, самостоятельно, со стимуляцией. Вес при рождении 3350 г, рост 53 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Из роддома выписан на 5-е сутки домой. С рождения у ребенка была пупочная грыжа. На первом году жизни моторное развитие соответствовало возрастной норме: голову начал держать в 2 месяца, сидеть в 6-7 месяцев, ходить в 11,5 месяцев. Речевое развитие с задержкой: отдельных слов не было, только гуление и лепет. Со слов мамы, на первом году жизни уже отмечались особенности поведения: ребенок не откликался на собственное имя, отсутствовал указательный жест, был неустойчивый зрительный контакт. В возрасте одного месяца при проведении нейросонографии у ребенка было диагностировано расширение боковых желудочков головного мозга. Со слов матери, окружность головы увеличивалась в размерах, было подозрение на гидроцефалию. С 6-ти месяцев ребенок получал лечение в детском центре восстановительного лечения: проводились медикаментозная терапия и курсы массажа. Эффекта от лечения мама не отмечала: речь и навыки самообслуживания не формировались, контакт с окружающими ребенок не поддерживал. К неврологу мама с ребенком обратилась в возрасте 3,5 лет с жалобами на отсутствие речи, нарушения поведения. Ребенок был направлен на консультацию к психиатру. Было назначено лечение и рекомендована консультация генетика, но мать с ребенком к генетику не обращались. В возрасте 6 лет пациент был госпитализирован для планового обследования в детское отделение психиатрической больницы. При осмотре пациента врачом-генетиком были выявлены фенотипические особенности, характерные для мукополисахаридоза, и родителям с ребенком было рекомендовано обследование в Генетической клинике НИИ медицинской генетики ТНИМЦ.

При осмотре ребенок спокоен, обращенную речь не понимает, просьбы не выполняет, речь отсутствует. Обращают на себя внимание следующие фенотипические особенности: долихоцефалическая форма черепа, жесткие темные волосы, густые брови, «грубые» черты лица, выпяченная нижняя губа, неправильный рост зубов, высокое небо, короткая шея, гипертрихоз, ци-

линдрическая грудная клетка, пупочная грыжа, длинные руки, плоско-вальгусные стопы. По данным клинико-генеалогического исследования наследственной отягощенности не выявлено. По данным анамнеза, клинико-генеалогического исследования, данным объективного осмотра и параклиническим данным в рамках дифференциальной диагностики у пациента заподозрены заболевания, связанные с наследственным нарушением обмена веществ, в частности лизосомные болезни накопления.

По результатам биохимической диагностики активность лизосомных ферментов в пределах нормы. Исключены лизосомные болезни накопления: болезнь Гоше, болезнь Нимана-Пика тип А/В, болезнь Краббе, мукополисахаридоз 1 типа, болезнь Фабри, болезнь Помпе.

В рамках бесплатной диагностической программы по выявлению мукополисахаридозов на базе ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (г. Москва) в лаборатории селективного скрининга были проведены биохимические и молекулярно-генетические исследования.

По результатам биохимической диагностики было выявлено повышение общей концентрации гликозаминогликанов (ГАГ). По результатам одномерного электрофореза ГАГ выявлена повышенная экс-

креция гепарансульфата с мочой, что характерно для МПС III типа.

В результате пациент был направлен на исследование с использованием генетической панели «наследственные болезни с патологией скелета», включающей в себя 11 генов: *ARSB*, *GALNS*, *GLB1*, *GNS*, *GUSB*, *HGSNAT*, *IDS*, *IDUA*, *NAGLU*, *SGSH*, *HYAL1*.

По результатам массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5 был выявлен вариант в экзоне 9 гена *HGSNAT* (NM_152419.3: c.848C>T, p.Pro283Leu) в гетерозиготном состоянии. Для поиска второго варианта было проведено дополнительное исследование гена *HGSNAT* методом прямого автоматического секвенирования. При анализе экзона 7 и прилежащих к нему интронов обнаружен вариант нуклеотидной последовательности chr8:43170690AG>A (rs1554531744; NM_152419.3: c.743+1del) в гетерозиготном состоянии, описанный в базе HGMD как патогенный (CD212036).

В результате прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру у отца обнаружен патогенный вариант c.743+1del в гетерозиготном состоянии, у матери обнаружен патогенный вариант c.848C>T (p.Pro283Leu) в гетерозиготном состоянии. Таким образом, подтверждено компауд-гетерозиготное состояние у пробанда (рис. 1, II-1).

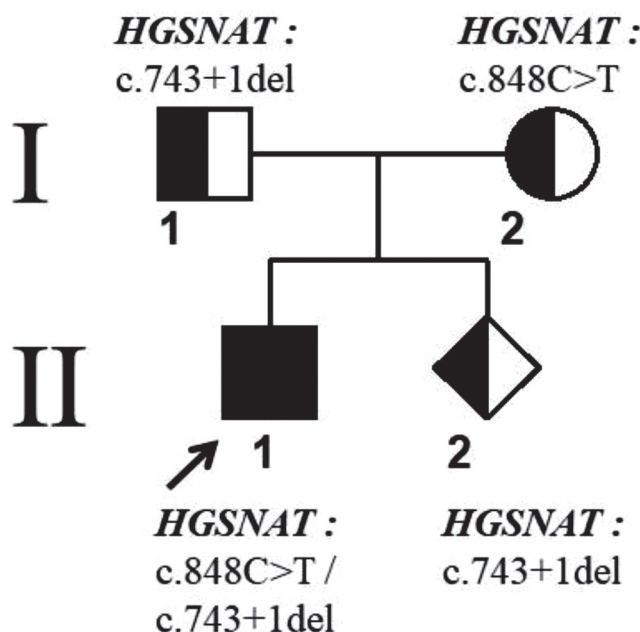


Рис. 1. Родословная семьи.

Fig. 1. Family pedigree.

Диагноз МПС IIIС был подтверждён на основании клинических, биохимических и молекулярно-генетических данных. В дальнейшем, у матери пробанда наступила самостоятельная беременность, и по результатам пренатальной инвазивной диагностики у плода выявлено гетерозиготное носительство варианта с.743+1del в гене *HGSNAT*, унаследованного от отца (рис. 1, II-2). Беременность пролонгируется.

Обсуждение

При МПС III не описано фенотипических корреляций в зависимости от наличия патогенного варианта в том или ином гене. Основные различия подтипов МПС III наблюдаются на биохимическом уровне и связаны с дефицитом конкретных ферментов. Описана корреляция генотип-фенотип для генов *SGSH* (МПС IIIА), *NAGLU* (МПС IIIВ), где показано, что миссенс-варианты приводят к более медленному прогрессированию заболевания по сравнению с нонсенс-вариантами [6]. Однако, для МПС IIIС (*HGSNAT*) подобных корреляций не выявлено, что может существенно осложнять прогноз развития заболевания.

Ранее была предложена классификация пациентов в зависимости от типа мутации на 2 группы: группа с ранним началом и быстрым прогрессированием заболевания и группа с медленным прогрессированием заболевания [4]. К первой группе относят пациентов с гомозиготными вариантами, приводящими к сдвигу рамки считывания, нарушению сплайсинга, или нонсенс-вариантами, а также с компауд-гетерозиготными миссенс-вариантами, приводящими к р.Asn258Ile или р.Ser541Leu. Ко второй группе относят пациентов с компауд-гетерозиготными вариантами в гене *HGSNAT*, представленными или миссенс-заменами или нарушением сплайсинга. Более благоприятный прогноз второй группы пациентов объясняется наличием небольшой остаточной активности белка *HGSNAT*, что может улучшить клинический фенотип пациентов.

В представленном нами клиническом случае у пациента выявлено сочетание двух патогенных вариантов в гене *HGSNAT*, унаследованных от фенотипически здоровых родителей, что позволяет отнести его к группе пациентов с более благоприятным прогнозом. Вариант с.848С>Т был впервые описан в 2006 году в компауд-гетерозиготном состоянии, где второй патогенный вариант также являлся миссенс-заменой, приводящей к структурным изменениям белка [7]. Согласно базе

gnomAD (v4.1.0), выявленный вариант с.848С>Т встречается с частотой 0,00001116, при этом вариант зарегистрирован только в гетерозиготном состоянии. Вариант с.743+1del влияет на сплайсинг и описан как вероятно-патогенный согласно ClinVar (ID: 544421). Ранее этот вариант не был описан и не встречался в базе данных gnomAD (v4.1.0).

Особенностью синдрома Санфилиппо является не столь выраженный фенотип, как при других формах МПС. При этом проведенная биохимическая диагностика позволяет сузить круг наследственных заболеваний и провести подтверждающую молекулярно-генетическую диагностику. Анализ сегрегации необходим не только для выяснения транс-положения вариантов и статуса *de novo*, но и для возможной пренатальной диагностики.

На сегодня остается неясным прогноз и исход заболевания, так как для данного типа МПС пока отсутствует разработанное патогенетическое лечение.

Благодарности

Авторы благодарят руководителя лаборатории селективного скрининга ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» д.м.н. Захарову Е.Ю. и сотрудников лаборатории Каменец Е.А., Нагорнову Т.С., Бычкова И.О., Василенко А.А. за проведенные биохимические и молекулярно-генетические исследования, позволившие подтвердить клинический диагноз МПС IIIС.

Литература

1. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления. Мукополисахаридоз III типа, синдром Санфилиппо. Педиатр. 2021; 12(4):69-81. doi: 10.17816/PED12469-81
2. Zhao B., Cao Z., Zheng Y., et al. Structural and mechanistic insights into a lysosomal membrane enzyme HGSNAT involved in Sanfilippo syndrome. Nat Commun. 2024;15(1):5388. doi: 10.1038/s41467-024-49614-1.
3. Martins C., de Medeiros P.F.V., Leistner-Segal S., et al. Molecular characterization of a large group of Mucopolysaccharidosis type IIIС patients reveals the evolutionary history of the disease. Hum Mutat. 2019;40(8):1084-1100. doi: 10.1002/humu.23752.
4. Martins C., de Medeiros P.F.V., Leistner-Segal S., et al. Molecular characterization of a large group of Mucopolysaccharidosis type IIIС patients reveals the evolutionary history of the disease. Hum Mutat. 2019;40(8):1084-1100. doi: 10.1002/humu.23752.
5. Navratna V., Kumar A., Rana J.K., Mosalaganti S. Structure of the human heparan- α -glucosaminide N-acetyltransferase (HGSNAT). bioRxiv [Preprint]. 2024 Jun 12:2023.10.23.563672. doi: 10.1101/2023.10.23.563672. Update in: Elife. 2024 Aug 28;13:RP93510. doi: 10.7554/eLife.93510.

6. Valstar M.J., Neijs S., Bruggenwirth H.T., et al. Mucopolysaccharidosis type IIIA: clinical spectrum and genotype-phenotype correlations. *Ann Neurol*. 2010c;68:876–87.
7. Hřebíček M., Mrázová L., Seyran-tepe V., et al. Mutations in TMEM76* cause mucopolysaccharidosis IIIC (Sanfilippo C syndrome). *Am J Hum Genet*. 2006;79(5):807-19. doi: 10.1086/508294.
3. Martins C., de Medeiros P.F.V., Leistner-Segal S., et al. Molecular characterization of a large group of Mucopolysaccharidosis type IIIC patients reveals the evolutionary history of the disease. *Hum Mutat*. 2019;40(8):1084-1100. doi: 10.1002/humu.23752.
4. Martins C., de Medeiros P.F.V., Leistner-Segal S., et al. Molecular characterization of a large group of Mucopolysaccharidosis type IIIC patients reveals the evolutionary history of the disease. *Hum Mutat*. 2019;40(8):1084-1100. doi: 10.1002/humu.23752.
5. Navratna V., Kumar A., Rana J.K., Mosalaganti S. Structure of the human heparan- α -glucosaminide N-acetyltransferase (HGSNAT). *bioRxiv* [Preprint]. 2024 Jun 12:2023.10.23.563672. doi: 10.1101/2023.10.23.563672. Update in: *Elife*. 2024 Aug 28;13:RP93510. doi: 10.7554/eLife.93510.
6. Valstar M.J., Neijs S., Bruggenwirth H.T., et al. Mucopolysaccharidosis type IIIA: clinical spectrum and genotype-phenotype correlations. *Ann Neurol*. 2010c;68:876–87.
7. Hřebíček M., Mrázová L., Seyran-tepe V., et al. Mutations in TMEM76* cause mucopolysaccharidosis IIIC (Sanfilippo C syndrome). *Am J Hum Genet*. 2006;79(5):807-19. doi: 10.1086/508294.
1. Gorbunova V.N., Buchinskaya N.V. Lizosomnyye bolezni nakopleniya. Mukopolisakharidoz III tipa, sindrom Sanfilippo [Lysosomal storage diseases. Mucopolysaccharidosis type III, Sanfilippo syndrome]. *Pediatr* [Pediatrician (St. Petersburg)]. 2021;12(4):69-81. doi: 10.17816/PED12469-81.
2. Zhao B., Cao Z., Zheng Y., et al. Structural and mechanistic insights into a lysosomal membrane enzyme HGSNAT involved in Sanfilippo syndrome. *Nat Commun*. 2024;15(1):5388. doi: 10.1038/s41467-024-49614-1.

References