

Гомозиготная мутация *p. Arg375X* как причина муколипидоза II альфа/бета: анализ двух клинических случаев

Гусина А.А., Гусина Н.Б., Кулак В.Д., Наумчик И.В., Румянцева Н.В., Будейко Е.С., Криницкая К.А., Сталыбко А.С.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
Республика Беларусь, 220053 г. Минск, ул. Орловская, 6б, корп.9.

Введение. Муколипидоз II альфа/бета (МЛ IIA/B) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание из группы лизосомных болезней накопления. Это медленно прогрессирующая мультисистемная патология, которая проявляется с рождения и приводит к гибели пациентов в раннем детском возрасте. В статье представлены два собственных наблюдения муколипидоза II альфа/бета, обусловленного гомозиготной мутацией *p. Arg375X* в гене *GNPTAB*.

Пациенты и методы. Пациент 1 впервые осмотрен врачом-генетиком в возрасте 9 дней. На основании фенотипических признаков и результатов лабораторного обследования ему установлен диагноз МЛ II. В возрасте 3 лет 4 месяцев мальчик существенно отстает в физическом и психомоторном развитии, ежемесячно болеет острыми респираторными заболеваниями. Определяются сухость кожи, гипертрихоз спины, плеч, шеи, черепно-лицевые дисморфии, короткая шея, грудная клетка бочкообразной формы, утолщение лучезапястных и голеностопных суставов наподобие «рахитических браслетов», ограничение подвижности крупных суставов, широкие кисти, ограничение разгибания межфаланговых суставов, диастаз прямых мышц живота, двусторонняя пахово-мошоночная грыжа, нарушение функций аортального и митрального клапанов, частичная атрофия зрительных нервов.

Пациент 2 впервые был осмотрен генетиком в возрасте 9 месяцев в связи с задержкой роста и психомоторного развития. Диагноз МЛ II был установлен спустя год при повторной консультации. В 1 год и 10 месяцев у мальчика отмечены отставание в физическом и психо-моторном развитии, грубые черты лица, короткая шея, короткая грудная клетка, тораколюмбальный кифоз, ограничение подвижности в крупных суставах, широкие кисти и стопы, брахидактилия и камптодактилия, расширение устья аорты, нарушение функции клапанов аорты, недостаточность митрального клапана с признаками объемной перегрузки левого предсердия; дисплазия полости левого желудочка, снижение сократительной способности миокарда. Ребенок часто болел респираторными инфекциями, которые дважды сопровождались легочно-сердечной декомпенсацией и отеком легких. Продолжительность жизни пациента составила 3 года и 2 месяца.

Молекулярно-генетические исследования для поиска мутаций в гене *GNPTAB* были выполнены пациенту 1 и его родителям, а также родителям и здоровым сибсам пациента 2. Анализ нуклеотидной последовательности гена *GNPTAB* проведен методом прямого секвенирования на автоматическом анализаторе ABI 3500.

Результаты и обсуждение. Пациент 1 оказался гомозиготным носителем мутации *p. Arg375X* в десятом экзоне гена *GNPTAB*, у его родителей этот аллель выявлен в гетерозиготном состоянии. Родители пациента 2 оказались гетерозиготными носителями мутации *p. Arg375X*. Таким образом, мальчик, очевидно, был гомозиготным носителем этой мутации. Родной брат пробанда 2 не унаследовал мутацию *p. Arg375X*, у сестры эта мутация была обнаружена в гетерозиготном состоянии. Несмотря на одинаковый генотип очевидны существенные различия в течении заболевания у описываемых пациентов: у пробанда 1 заболевание манифестировало с рождения выраженными дисморфиями и скелетными деформациями, однако первые признаки поражения клапанов сердца были выявлены только в возрасте трех лет четырех месяцев. Тяжесть состояния пациента 2, напротив, была обусловлена нарастающей сердечной недостаточностью вследствие раннего поражения клапанного аппарата сердца, которая и привела к смерти ребенка.

Заключение. МЛ IIA/B – тяжелое прогрессирующее заболевание, для которого характерна вариабельность клинических проявлений и течения патологического процесса даже у пациентов с одинаковым генотипом. Продолжительность жизни при МЛ IIA/B определяется степенью поражения сердечно-сосудистой системы. Ни возраст появления первых признаков заболевания, ни тяжесть костной патологии не являются предикторами скорости прогрессирования заболевания и продолжительности жизни у пациентов с МЛ IIA/B.

Ключевые слова: муколипидоз II альфа/бета, *GNPTAB*, лизосомные болезни

Для цитирования: Гусина А.А., Гусина Н.Б., Кулак В.Д., Наумчик И.В., Румянцева Н.В., Будейко Е.С., Криницкая К.А., Сталыбко А.С. Гомозиготная мутация *p. Arg375X* как причина муколипидоза II альфа/бета: анализ двух клинических случаев. *Медицинская генетика* 2019; 18(5): 37–43.

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.05.37-43

Автор для корреспонденции: Гусина Ася Александровна, e-mail: asya.gusina@mail.ru

Финансирование. Средства республиканского бюджета, выделенные для финансирования НИР «Разработать и внедрить метод диагностики наследственных заболеваний, обусловленных нарушением посттрансляционной модификации белков, содержащих углеводные компоненты».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 24.05.2019

Homozygous mutation p. Arg375X as the cause of mucopolidosis II alfa/beta: analysis of two cases

Gusina A.A., Gusina N.B., Kulak V.D., Naumchik I. V., Rumiantseva N.V., Budzeika A.S., Krinickaja K.A., Stalybko A.S.

The Mother and Child National Research Center,
Orlovskaya street, 66, build 9, 220053, Minsk, Belarus.

Introduction. Mucopolidosis II alpha/beta (ML IIA/B) is a rare autosomal recessive disorder from the group of lysosomal storage diseases. This is a slowly progressive multisystem pathology, which is manifested from birth and leads to the death of patients in early childhood. Here we report two cases of mucopolidosis II A/B due to homozygous p. Arg375X mutation in *GNPTAB* gene.

Patients and methods. Patient 1 was first examined by a geneticist at the age of 9 days. Microcephaly, brachycephaly, craniofacial dysmorphic features, funnel chest, hernia the white line of the abdomen, inguinal hernia, shortening and deformity of the shoulder bones, the excess folds of skin in the shoulder area, long fingers, shortening and deformity of hips, severe varus and saber deformity of the shins, fracture, pronounced folds of the skin on the thighs, heel feet, hepatomegaly were mentioned. Laboratory examination revealed thrombocytopenia and significant increase of lysosomal enzymes activity in plasma and ML II was diagnosed. At the age of 3 years and 4 months, the boy presents severe growth and psychomotor development retardation, every month he suffers from acute respiratory diseases. Dry skin, hypertrichosis of the back, shoulders, neck, craniofacial dysmorphism, short neck, barrel chest, thickening of the wrist and ankle joints, restriction of mobility of large joints, wide hands, limiting extension of the interphalangeal joints, diastasis of direct abdominal muscles, bilateral inguinal-scrotal hernia, aortic and mitral valves dysfunction, partial atrophy of the optic nerves were found.

Patient 2 was first examined by a geneticist at the age of 9 months due to short stature and psychomotor development retardation. The diagnosis of ML II was made one year later. At 1 year and 10 months, the boy had global developmental delay, coarse facial features, short neck, short chest, thoracolumbic kyphosis, limited mobility in large joints, wide hands and feet, brachydactyly and camptodactyly, aortic dilatation, dysfunction of the aortic valves, mitral valve insufficiency of the 2nd degree with signs of volume overload of the left atrium; dysplasia of the left ventricle cavity and a decrease in myocardial contractility. The child often suffered from respiratory infections, which were twice accompanied by pulmonary cardiac decompensation and pulmonary edema. The boy's life span was 3 years and 2 months.

Molecular genetic studies for the search for mutations in the *GNPTAB* gene were performed for patient 1 and his parents, as well as for parents and healthy siblings of patient 2. The nucleotide sequence of the *GNPTAB* gene was analyzed by direct sequencing on an ABI 3500 automated analyzer.

Results and discussion. Patient 1 turned out to be a homozygous carrier of the p.Arg375X mutation in the tenth exon of the *GNPTAB* gene; this allele was found in its parents in the heterozygous state. Parents of patient 2 turned out to be heterozygous carriers of the p.Arg375X mutation. Thus, the boy was obviously a homozygous carrier of this mutation. Despite the same genotype, significant differences in the course of the disease in the described patients are evident: in patient 1, the disease manifested from birth with severe dysmorphia and skeletal deformities, but the heart function remained compensated, and the first signs of valvular lesions were detected only at the age of three years and four months. The severity of the patient's 2 condition, on the contrary, was due to increasing heart failure due to early damage to the valvular apparatus of the heart, which led to the death of the child.

Conclusion. ML IIA/B is a severe progressive disease characterized by variable clinical manifestations and course of the pathological process even in patients with the same genotype. Life expectancy for ML IIA/B is determined, in accordance with our experience, by the degree of damage of the cardiovascular system. Neither the age of appearance of the first signs of the disease, nor the severity of bone pathology, are predictors of the rate of disease progression and life expectancy in patients with ML IIA/B.

Key words: mucopolidoses II alpha/beta, GNPTAB, lysosomal storage disorders

For citation: Gusina A.A., Gusina N.B., Kulak V.D., Naumchik I. V., Rumiantseva N.V., Budzeika A.S., Krinickaja K.A., Stalybko A.S. Homozygous mutation p. Arg375X as the cause of mucopolidosis II alfa/beta: analysis of two cases. *Medical genetics* 2019; 18(5): 37-43. [In Rus.].

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.05.37-43

Corresponding author: Gusina Asya Alexandrovna, e-mail: asya.gusina@mail.ru

Funding. Funds of the republican budget allocated to finance research «Development and implementation of a method for diagnosing hereditary diseases caused by defects of the post-translational modification of proteins containing carbohydrate components»

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

Accepted: 24.05.2019

Введение

Муколипидоз II альфа/бета (МЛ IIА/В) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание из группы лизосомных болезней накопления. Это медленно прогрессирующая мультисистемная патология, которая проявляется с рождения и приводит к гибели пациентов в раннем детском возрасте. Основные симптомы заболевания: задержка темпов роста и психомоторного развития, утолщенная кожа, грубые черты лица, гипертрофия десен, помутнение роговицы, контрактуры крупных суставов, деформация грудной клетки, кифоз, деформации длинных трубчатых костей и/или вывих в тазобедренных суставах, косолапость, переломы, которые обнаруживают внутриутробно или при рождении. Рентгенологически выявляют признаки множественного дизостоза. У всех детей обнаруживают поражение сердца: утолщение створок и недостаточность чаще митрального, реже аортального клапана. Причиной смерти при МЛ IIА/В обычно является дыхательная недостаточность, которая развивается в результате прогрессирующего сужения дыхательных путей из-за утолщения слизистой оболочки и ограничения подвижности грудной клетки [1].

Пациенты и методы

Пациент 1

Пациент 1 впервые осмотрен врачом-генетиком в возрасте 9 дней в связи с особенностями внешнего вида и скелетными деформациями. При анализе родословной установлено, что брак неродственный, родители здоровы, матери на момент рождения пробанда 35, отцу 26 лет. У матери настоящий брак – второй, от первого брака имеет здорового сына. У отца настоящий брак первый, других детей нет. Пробанд родился

от второй беременности в сроке 38 недель путем кесарева сечения с массой тела 2000 г, длиной 45 см, окружностью головы 30 см, оценка по Апгар 8/8. Течение беременности осложнено синдромом задержки внутриутробного развития плода в сроке 35–37 нед. При рождении у ребенка были обнаружены: перелом костей голени, варусная деформация бедер и голеней, дефект межпредсердной перегородки, гепатомегалия, тромбоцитопения. Травматологом был поставлен предположительный диагноз *несовершенный остеогенез*. Генетиком при осмотре были отмечены микроцефалия, брахицефалия, черепно-лицевые дизморфии (грубоватые черты лица, диспластичные уши, уплощенный затылок, высокий лоб, тонкие и бесцветные волосы скальпа, редкие ресницы, отечные веки, короткий нос с широким кончиком, удлинённый и сглаженный фильтр, массивный альвеолярный отросток, гипертрофия десен, низкое небо, микрогения), воронкообразная грудная клетка, грыжа белой линии живота, паховая грыжа, укорочение и деформация плечевых костей, избыточная складчатость кожи в области плеч, длинные пальцы кистей, укорочение и саблевидная деформация бедер, выраженная варусная и саблевидная деформация голеней, выраженные складки кожи на бедрах, пяточные стопы.

При лабораторном обследовании выявлено существенное увеличение активности лизосомных ферментов в плазме крови (**табл. 1**).

При повторном осмотре в возрасте 3 лет 4 месяцев мальчик существенно отстает в физическом и психомоторном развитии. Масса тела ребенка 10,8 кг, рост 85 см, окружность головы 45 см. Все показатели физического развития менее 3-го центиля относительно возрастной нормы. Мальчик различает близких, гулит, произносит слоги. Сидит с поддержкой, ходит в ходунках, берет и удерживает предметы. Зрение и слух, по

Таблица 1

Активность лизосомных ферментов в плазме крови пациента

Фермент	Активность в плазме крови нмоль/ч на мг белка	
	пациент	норма
бета-галактозидаза	42,5	6-30
альфа-маннозидаза	2731	6-64
бета- маннозидаза	4924	8-500
общая бета-гексозаминидаза	18714	511-2500
арилсульфатаза А	1265	5,9-22
глюкуронидаза	1668,8	150-380

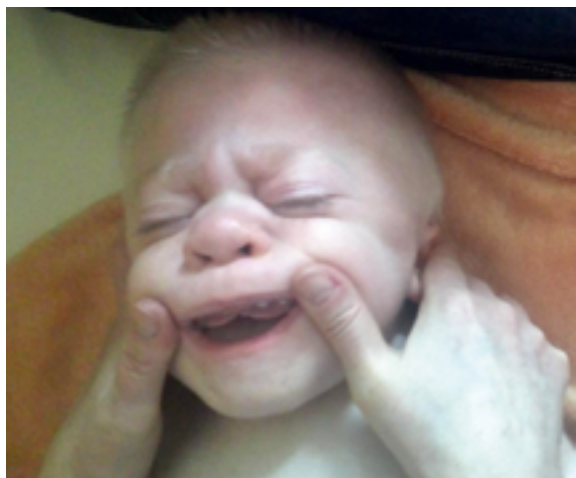


Рис. 1. Гипертрофия десен у пациента 1.



Рис. 2. Утолщение лучезапястных суставов и диастаз прямых мышц живота у пациента 1.

мнению родителей, не нарушены. Охотно ест пюрированную пищу, пьет из бутылочки с соской. Ежемесячно болеет острыми респираторными заболеваниями. Кожа ребенка очень сухая, волосы скальпа, брови и ресницы светлые и сухие, гипертрихоз спины, плеч, шеи. Определяются черепно-лицевые дисморфии: плоские переносье и спинка носа, короткий вздернутый нос, периорбитальный отек, веки в основном полуопущены, выраженная гиперплазия десен, маленькие с утолщенным деформированным рисунком ушные раковины, стеноз наружных слуховых проходов, короткая шея (рис. 1).

Грудная клетка бочкообразной формы, лучезапястные и голеностопные суставы утолщены наподобие рахитических браслетов, подвижность крупных суставов умеренно ограничена, кисти широкие, разгибание межфаланговых суставов ограничено. У ребенка визуализируется значительный диастаз прямых мышц живота (рис. 2), печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, очевидна большая двусторонняя пахово-мошоночная грыжа, внутримышечное расположение полового члена.

При эхокардиографии выявлена недостаточность аортального клапана с регургитацией 1—2 степени на фоне утолщенных деформированных створок. Обнаружено также утолщение и деформация створок митрального клапана с регургитацией 1 степени и тенденцией к стенозированию. Зафиксированы: незначительное ускорение кровотока на клапане легочной артерии, аневризма межпредсердной перегородки без признаков шунтирования и дополнительная хорда левого желудочка.

Окулист при осмотре ребенка отметил, что оптические среды глаза прозрачны, и выявил частичную атрофию зрительных нервов.

Пациент 2

Пациент 2 родился доношенным (40 недель гестации) от первой беременности, наступившей в первом неродственном браке у молодых здоровых супругов. В 38 недель беременности женщину госпитализировали с диагнозом *хроническая внутриутробная гипоксия плода*. Мальчик впервые был осмотрен генетиком в возрасте 9 месяцев в связи с задержкой роста и психомоторного развития. Показатели физического развития ребенка в этом возрасте соответствовали возрастной норме. Были отмечены: отставание в моторном развитии (мальчик не сидел самостоятельно) и дисморфии: эпикант, длинный сглаженный фильтр, широкий альвеолярный отросток, неправильная позиция 2—3 пальцев стоп. Диагноз муколипидоз II типа был поставлен спустя год при повторной консультации. В 1 год и 10 ме-

сцев у мальчика констатированы отставание в физическом (показатели массы тела, роста, окружности головы и грудной клетки менее первого центиля) и моторном развитии (ребенок не вставал и не ходил, произносил лишь отдельные слоги). При осмотре отмечены грубые черты лица, короткая шея, короткая грудная клетка, тораколюмбальный кифоз, ограничение подвижности в крупных суставах, широкие кисти и стопы, брахидактилия и камптодактилия. Фенотип и история болезни пациента 2 от момента рождения до 1 года 10 месяцев, а также результаты лабораторных и инструментальных исследований, выполненных этому ребенку более подробно описаны в 2005 г. статье А.В. Солнцевой с соавт. [2]. Продолжительность жизни мальчика составила 3 года и 2 месяца. В период с 1 года 10 месяцев до смерти тяжесть состояния пациента определялась нарастающей сердечной недостаточностью вследствие поражения клапанного аппарата сердца. Ребенок часто болел респираторными инфекциями и дважды госпитализировался в отделение реанимации и интенсивной терапии с отеком легких на фоне пневмонии. Смерть пациента наступила внезапно спустя четыре месяца после последней госпитализации. Аутопсия не проводилась по настоянию родителей. В дальнейшем семья дважды обращалась в РНПЦ «Мать и дитя» для прове-

дения пренатальной диагностики. В результате двух этих беременностей родились здоровые дети женского и мужского пола.

Молекулярно-генетические исследования для поиска мутаций в гене *GNPTAB* были выполнены пациенту 1 и его родителям, а также родителям и здоровым сибсам пациента 2.

В качестве материала для исследования использовали образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов методом солевой экстракции [3].

Анализ нуклеотидной последовательности гена *GNPTAB* проведен методом прямого секвенирования на автоматическом анализаторе ABI 3500 (Applied Biosystems). Амплификация экзонов гена проводилась с использованием олигонуклеотидных праймеров, предложенных Cury с соавт. [4].

Результаты и обсуждение

Пациент 1 оказался гомозиготным носителем мутации p.Arg375X в десятом экзоне гена *GNPTAB*, у его родителей этот аллель выявлен в гетерозиготном состоянии (рис. 3).

Родители пациента 2 оказались гетерозиготными носителями мутации p.Arg375X. Таким образом, маль-

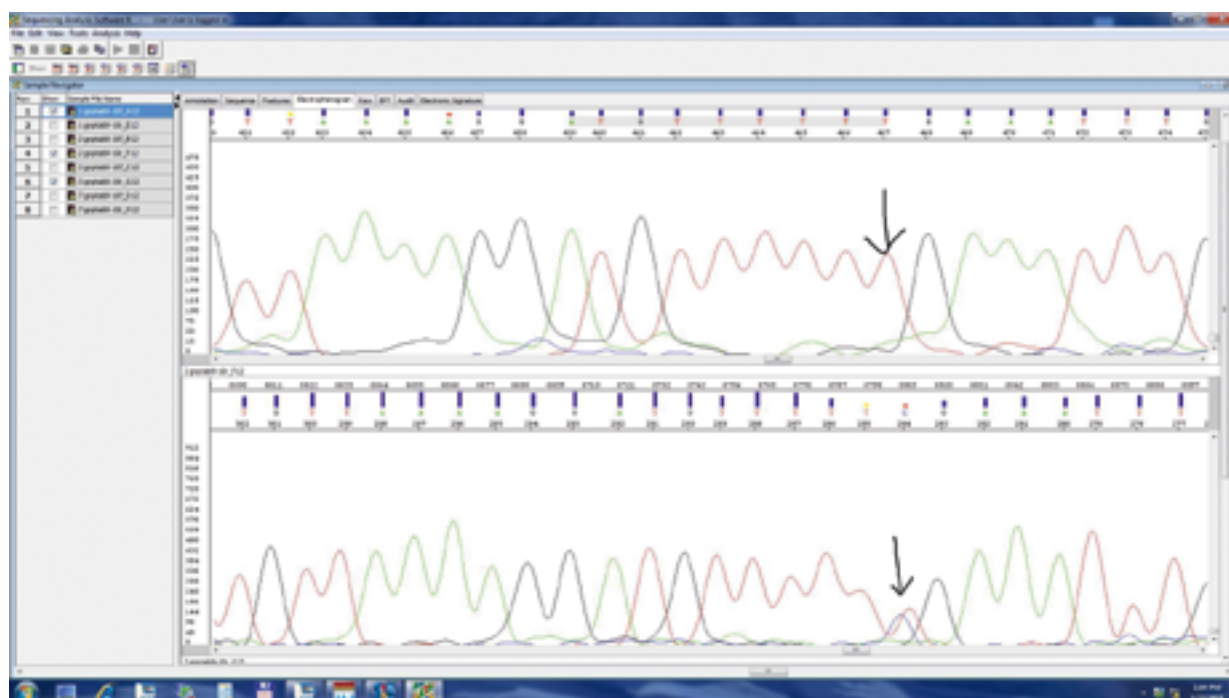


Рис. 3. Гомозиготная мутация p.Arg375X в десятом экзоне гена *GNPTAB* у пациента 1 (верхняя дорожка, отмечена стрелкой), гетерозиготная мутация p.Arg375X у отца пациента (нижняя дорожка, отмечена стрелкой).

чик, очевидно, был гомозиготным носителем этой мутации. Родной брат пробанда не унаследовал мутацию p.Arg375X, у сестры эта мутация была обнаружена в гетерозиготном состоянии.

Мутация p.Arg375X была впервые описана Tarpino с соавт. в 2009 г. у двух пациентов итальянского происхождения с фенотипом муколипидоза III альфа/бета с тяжелым течением [5]. По данным российских исследователей p.Arg375X является частой мутацией гена *GNPTAB* у пациентов с муколипидозом в России: на ее долю приходится 18,6% мутантных аллелей [6]. О единичных случаях носительства этой мутации сообщали и другие авторы [4, 7].

В настоящее время в гене *GNPTAB* описано 169 мутаций [6]. Наиболее частым мутантным аллелем гена *GNPTAB* у пациентов в европейских странах и США является делеция двух нуклеотидов в 19 экзоне гена c.3503–3504delTC [4, 7]. Гомозиготное и компаундное гетерозиготное носительство нонсенс-мутаций и мутаций со сдвигом рамки считывания приводит к развитию МЛ ПА/В. Наличие миссенс-мутации сопровождается развитием муколипидоза III А/В с более поздним началом и доброкачественным течением [1].

Таким образом, оба описываемых случая с учетом ранней манифестации, быстрого прогрессирования заболевания и гомозиготного носительства нонсенс-мутации следует классифицировать как МЛ ПА/В.

Несмотря на одинаковый генотип и сходство некоторых фенотипических проявлений очевидны существенные различия в течении заболевания у описываемых пациентов. Так, явления хронической фетоплацентарной недостаточности и внутриутробной гипоксии плода в поздние сроки беременности наблюдались у матерей обоих пробандов, однако масса и длина тела были снижены при рождении только у пациента 1. Пациенты с МЛ ПА/В часто имеют при рождении массу тела менее 2500 г., что, вероятно, является следствием как основного заболевания, так и нарушенной транспортной функции плаценты. При МЛ ПА/В аномалии плаценты с генерализованной вакуолизацией цитоплазмы синцитиотрофобласта, регулирующего активный транспорт веществ через плаценту были описаны еще в 1977 г. Нарушение доставки кальция через плаценту — одна из гипотез, объясняющих сходство костных изменений при МЛ ПА/В в неонатальном периоде с рахитом и гиперпаратиреозом [8]. В настоящее время в литературе описано 200 случаев муколипидоза II типа, из них у 20 новорожденных детей авторы отметили рентгенологические и биохимические признаки рахита и гиперпаратиреоза [9]. У пациента 1 при рождении был выявлен перелом костей голени, активность щелочной фосфатазы в период новорожденности превышала 2000 ЕД, концентрации каль-

ция и фосфора не были изменены. Предполагают, что при МЛ ПА/В из-за нарушенной функции плаценты у плода развивается гипокальцемия, что ведет к выбросу паратгормона и развитию состояния, напоминающего витамин Д-дефицитный рахит. Тем не менее, по ряду признаков эти состояния можно дифференцировать: у пациентов с МЛ ПА/В концентрация витамина Д может быть снижена, а паратгормона повышена, а при витамин Д-дефицитном рахите эти изменения выражены в значительно большей степени. Рентгенологически при МЛ ПА/В выявляют маленькие эпифизы, расширение и укорочение фаланг пальцев, которые приобретают пулевидную (коническую) форму, расширение диафизов трубчатых костей, за счет активного периостального костеобразования, что создает характерную картину «плаща, окутывающего диафиз» [10], подобие «развивающегося плаща графа Дракулы» [11].

Возраст манифестации заболевания у описываемых пациентов также различен. Внешние признаки заболевания у пациента 1 привлекли внимание специалистов уже при рождении, а у ребёнка 2 в 9 месяцев генетик отметил лишь эпикант, длинный сглаженный фильтр, гипертрофию альвеолярного отростка и неправильную позицию 2—3 пальцев стоп.

Весьма существенны различия в развитии патологии сердечно-сосудистой системы у этих детей. У пациента 1 дефект межпредсердной перегородки и признаки легочной гипертензии были выявлены при рождении, и, тем не менее, функция сердца оставалась компенсированной, а первые признаки поражения клапанов сердца были выявлены только в возрасте трех лет четырех месяцев. У пациента 2 недостаточность митрального клапана выявили уже в 11 месяцев, в 1 год и 10 месяцев диагностировали расширение устья аорты, нарушение функции клапанов аорты, недостаточность митрального клапана 2-ой степени с признаками объемной перегрузки левого предсердия, дисплазию полости левого желудочка и снижение сократительной способности миокарда. Респираторные инфекции часто наблюдались у обоих детей, но у пациента 2 эти инфекции на фоне сердечной недостаточности протекали значительно тяжелее и дважды приводили к легочно-сердечной декомпенсации и отеку легких. Различная тяжесть поражения сердечно-сосудистой системы у лиц с одинаковым генотипом — сибсов из одной семьи, описана Beck с соавт. [12]: причиной смерти мальчика с муколипидозом II типа в возрасте 8 лет стала пневмония, а две его сестры умерли в 2 месяца и 29 дней от сердечной недостаточности. Исследователи предположили, что причиной таких различий могут быть неизвестные до сих пор взаимодействия между генами и воздействие факторов окружающей среды.

В 70-х годах XX века Lemaître с соавт. предполагали, что состояние пациентов, у которых заболевание манифестирует с рождения выраженными скелетными деформациями, будет ухудшаться быстрее [13]. Однако наш собственный опыт и наблюдения других исследователей свидетельствуют о том, что ни возраст манифестации, ни выраженность скелетных деформаций, ни даже генотип не являются предикторами тяжести течения болезни и продолжительности жизни у пациентов с МЛ IIA/B.

Заключение

МЛ IIA/B — тяжелое прогрессирующее заболевание, для которого характерна вариабельность клинических проявлений и течения патологического процесса даже у пациентов с одинаковым генотипом гена *GNPTAB*. Продолжительность жизни при МЛ IIA/B определяется, в соответствии с нашим опытом, степенью поражения сердечно-сосудистой системы. Ни возраст появления первых признаков заболевания, ни тяжесть костной патологии не являются предикторами скорости прогрессирования заболевания и продолжительности жизни у пациентов с МЛ IIA/B.

Согласие матери пациента 1 на публикацию фотографий получено.

Список литературы

1. Leroy JG Mucopolipidosis II / GeneReviews. 2012. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1828/> (дата обращения: 6.06.2016).
2. Солнцева А.В., Сукало А.В., Румянцев Н.В. и др. Муколипидоз как причина низкорослости у детей раннего возраста. *Журнал ГрГМУ* 2005; 3: 220-221.
3. Salah MA, Martinez I. Universal and rapid salt-extraction of high quality genomic DNA for PCR-based techniques. *Nucleic Acids Res.* 1997; 25 (22): 4692–4693.
4. Cury GK, Matte UO, Artigalás, T. Alegria c, R.V.et al. Mucopolipidosis II and III alpha/beta in Brazil: Analysis of the GNPTAB gene Schwartz *Gene* 2013; 524: 59–64.
5. Tappino B, Chuzhanova NA, Regis Set al. et al. Molecular characterization of 22 novel UDP-N-acetylglucosamine-1-phosphate transferase alpha- and beta-subunit (GNPTAB) gene mutations causing mucopolipidosis types Iialpha/beta and IIalpha/beta in 46 patients. *Hum. Mutat.* 2009; 30: E956–973. doi: 10.1002/humu.21099.
6. Семьякина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Букина Т.М., Букина А.Н., Николаева Е.А., Данцев И.С., Харабазе М.Н., Давыдова Ю.И. Клинико-генетическая характеристика муколипидоза II и IIIA типов у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2017; 62(3): 71-78. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-3-71-78>.
7. Cathey S, Leroy J.G, Wood T. Phenotype and genotype in mucopolipidoses II and III alpha/beta: a study of 61 probands. *Med. Genet.* 2010; 47(1): 38–48. doi:10.1136/jmg.2009.067736.
8. Unger S, Paul DA, Nino M.C. et al. Mucopolipidosis II presenting as severe neonatal hyperparathyroidism. *Eur. J. Pediatr.* 2005; 164(4): 236-243. <https://doi.org/10.1007/s00431-004-1591-x>.
9. Lin MH, Pitukcheewanont PJ. Mucopolipidosis type II (I-cell disease) masquerading as rickets: two case reports and review of literature. *Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2012; 25(1-2): 191-5.
10. Pazzaglia UE, Beluffi G, Campbell JB et al. Mucopolipidosis II: correlation between radiological features and histopathology of the bones. *Pediatr. Radiol.* 1989; 19: 406–13.
11. Lai LM, Lachman, RS Early characteristic radiographic changes in mucopolipidosis II. *Pediatr. Radiol.* 2016; 46: 1713. <https://doi.org/10.1007/s00247-016-3673-0>.
12. Beck M, Barone R, Hoffmann R et al. Inter- and intrafamilial variability in mucopolipidosis II (I-cell disease). *Clin. Genet.* 1995; 47: 191-199.
13. Lemaître L, Remy J, Farriaux JP et al. Radiological signs of mucopolipidosis II or I-cell disease. A study of nine cases. *Pediatr. Radiol.* 1978; 7(2): 97-105.

References

1. Leroy JG Mucopolipidosis II / GeneReviews. 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1828/> Accessed: 6.06.2016.
2. Solntseva A.V., Sukalo A.V., Rumyantseva N.V. i dr. Mukolipidoz kak prichina vyrazhennoy nizkoroslosti u detey rannego vozrasta. [Mucopolipidosis as a cause of severe short stature in children of early age]. *Zhurnal GrGMU* [The journal of Grodno State Medical University] 2005; 3: 220-221. (In Russ.)
3. Salah MA, Martinez I. Universal and rapid salt-extraction of high quality genomic DNA for PCR-based techniques. *Nucleic Acids Res.* 1997; 25 (22): 4692–4693
4. Cury GK, Matte UO, Artigalás, T. Alegria c, R.V.et al. Mucopolipidosis II and III alpha/beta in Brazil: Analysis of the GNPTAB gene Schwartz *Gene* 2013;524:59–64
5. Tappino B, Chuzhanova NA, Regis Set al. et al. Molecular characterization of 22 novel UDP-N-acetylglucosamine-1-phosphate transferase alpha- and beta-subunit (GNPTAB) gene mutations causing mucopolipidosis types Iialpha/beta and IIalpha/beta in 46 patients. *Hum. Mutat.* 2009; 30: E956–973. doi: 10.1002/humu.21099.
6. Semyachkina A.N., Voskoboeva E.Yu., Bukina T.M. et al. Kliniko-geneticheskaya harakteristika mukolipidoza II i IIIA tipov u detei. [Clinical and genetic characteristics of mucopolipidosis II and IIIA types in children] *Ros. Vestn. Perinatol. i pediatri.* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics] 2017; 62 (3):71–78. doi: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–71–78. (In Russ.)
7. Cathey S, Leroy J.G, Wood T. Phenotype and genotype in mucopolipidoses II and III alpha/beta: a study of 61 probands. *Med. Genet.* 2010; 47(1): 38–48. doi:10.1136/jmg.2009.067736.
8. Unger S, Paul DA, Nino M.C. et al. Mucopolipidosis II presenting as severe neonatal hyperparathyroidism. *Eur. J. Pediatr.* 2005; 164(4): 236-243. <https://doi.org/10.1007/s00431-004-1591-x>.
9. Lin MH, Pitukcheewanont PJ. Mucopolipidosis type II (I-cell disease) masquerading as rickets: two case reports and review of literature. *Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2012; 25(1-2): 191-5.
10. Pazzaglia UE, Beluffi G, Campbell JB et al. Mucopolipidosis II: correlation between radiological features and histopathology of the bones. *Pediatr. Radiol.* 1989; 19: 406–13.
11. Lai LM, Lachman, RS Early characteristic radiographic changes in mucopolipidosis II. *Pediatr. Radiol.* 2016; 46: 1713. <https://doi.org/10.1007/s00247-016-3673-0>.
12. Beck M, Barone R, Hoffmann R et al. Inter- and intrafamilial variability in mucopolipidosis II (I-cell disease). *Clin. Genet.* 1995; 47: 191-199.
13. Lemaître L, Remy J, Farriaux JP et al. Radiological signs of mucopolipidosis II or I-cell disease. A study of nine cases. *Pediatr. Radiol.* 1978; 7(2): 97-105.