

<https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2498>

Н.Д. Вашакмадзе<sup>1, 2</sup>, Н.В. Журкова<sup>1, 3</sup>, Л.К. Михайлова<sup>1</sup>, М.А. Бабайкина<sup>1</sup>, М.С. Карасева<sup>1</sup>,  
К.В. Пашкова<sup>1</sup>, Е.Ю. Захарова<sup>3</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> МГНЦ им. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

## Альфа-маннозидоз: частые симптомы у редкого пациента

### Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, доктор медицинских наук, заведующая отделом орфанных болезней и профилактики инвалидирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, профессор кафедры факультетской педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: nato-nato@yandex.ru

Статья поступила: 19.11.2022, принята к печати: 16.12.2022

**Обоснование.** Альфа-маннозидоз — это ультраредкое аутосомно-рецессивное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, вызванное мутацией в гене *MAN2B1*. Патогенные нуклеотидные замены и структурные перестройки в данном гене приводят к дефициту фермента кислой альфа-маннозидазы, участвующей в деградации олигосахаридов. Болезнь характеризуется мультисистемным поражением и хроническим прогрессирующим течением. **Описание клинического случая.** Клинический случай привлек внимание поздней диагностикой заболевания у мальчика, проживающего в мегаполисе. У ребенка имеются классические клинические проявления заболевания: характерный фенотип, деформация позвоночника, задержка моторного и речевого развития, снижение слуха, гепатомегалия, спленомегалия, пупочная и паховая грыжи. Несмотря на задержку речевого развития и частые повторные отиты, пациент до 4,5 лет не был направлен к сурдологу для обследования. Интересным фактом представляется наличие у ребенка врожденной катаракты, в связи с чем он был оперирован 2 раза. **Заключение.** Врожденная катаракта является одним из ранних признаков данного заболевания. Из 8 пациентов с альфа-маннозидозом, наблюдающихся в нашем учреждении, трое имели врожденную катаракту. Вероятно, такие больные должны быть направлены к генетику для раннего исключения альфа-маннозидоза. Поздняя диагностика, прогрессирующий характер заболевания привели к ранней инвалидизации пациента. В связи с появлением ферментозаместительной терапии крайне важным является своевременное выявление этих пациентов с целью улучшения качества их жизни и увеличения выживаемости.

**Ключевые слова:** альфа-маннозидоз, клинический случай, тугоухость, деформация позвоночника, атаксия, врожденная катаракта, задержка речевого развития

**Для цитирования:** Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Михайлова Л.К., Бабайкина М.А., Карасева М.С., Пашкова К.В., Захарова Е.Ю., Намазова-Баранова Л.С. Альфа-маннозидоз: частые симптомы у редкого пациента. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(6S):577–582. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2498>

Nato D. Vashakmadze<sup>1, 2</sup>, Natalia V. Zhurkova<sup>1, 3</sup>, Ludmila K. Mikhaylova<sup>1</sup>, Marina A. Babaykina<sup>1</sup>,  
Maria S. Karaseva<sup>1</sup>, Kristina V. Pashkova<sup>1</sup>, Ekaterina Yu. Zakharova<sup>3</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

## Alfa-mannosidosis: Frequent Symptoms in Rare Patient

**Background.** Alfa-mannosidosis is ultra-rare autosomal recessive lysosomal storage disease caused by the mutation in the *MAN2B1* gene. Pathogenic nucleotide variants and structural changes in this gene lead to acid alpha-mannosidase deficiency, this enzyme is involved in oligosaccharides degradation. This disease is characterized by multisystem involvement and chronic progressive course.

**Clinical case description.** The clinical case attracted our attention due to the late disease diagnosis in a boy living in a metropolis. The child has classic clinical manifestations of the disease: typical phenotype, spinal deformity, developmental speech and motor delays, hearing loss, hepatomegaly, splenomegaly, umbilical and inguinal hernias. Despite developmental speech delay and frequent recurrent otitis, the patient has not been referred to surdologist examination until the age of 4.5 years. Intriguing fact is the presence of congenital cataract that was the reason for surgery twice. **Conclusion.** Congenital cataract is one of the early manifestation of this disease. 3 out of 8 patients with alfa-mannosidosis observed in our centre had congenital cataract. We assume that such patients should be referred to genetics for the early exclusion of alpha-mannosidosis. Late diagnosis and progressive course of the disease led to early disability of the patient. Nowadays, as enzyme replacement therapy is available, it is crucial to identify these patients timely in order to improve their quality of life and increase survivability.

**Keywords:** alfa-mannosidosis, clinical case, hearing loss, spinal deformity, ataxia, congenital cataract, developmental speech delay

**For citation:** Vashakmadze Nato D., Zhurkova Natalia V., Mikhaylova Ludmila K., Babaykina Marina A., Karaseva Maria S., Pashkova Kristina V., Zakharova Ekaterina Yu., Namazova-Baranova Leyla S. Alfa-mannosidosis: Frequent Symptoms in Rare Patient. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6S):577–582. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2498>

## ОБОСНОВАНИЕ

В 1967 г. P.A. Oskerman впервые описал мальчика с неизвестной болезнью с Гурлер-подобным фенотипом и нормальным уровнем гликозаминогликанов (ГАГ) в моче. У пациента были грубые черты лица, макроглоссия, плоский нос, большие уши, широко расставленные зубы, большая голова, высокий рост, помутнение роговицы, мышечная гипотония, горб и другие скелетные нарушения, а также легкая гепатоспленомегалия и частые респираторные инфекции. Мальчик умер в возрасте 4,5 лет [1, 2].

Альфа-маннозидоз — заболевание из группы лизосомных болезней накопления, обусловленное недостаточностью кислой альфа-маннозидазы вследствие мутаций гена *MAN2B1*. Ген картирован на *19p13.2-q12* [3].

Снижение активности фермента влечет за собой нарушение метаболизма олигосахаридных цепей гликопротеидов, которые накапливаются в лизосомах и приводят к необратимому нарушению функции клеток [3, 4].

Диагноз альфа-маннозидоза устанавливается на основании Гурлер-подобного фенотипа, снижения слуха до развития тяжелой степени тугоухости, частых респираторных заболеваний, когнитивного дефицита, атаксии, задержки физического развития, патологии костной системы. При лабораторном исследовании выявляется снижение/отсутствие активности кислой альфа-маннозидазы в высушенных пятнах крови, лейкоцитах периферической крови, фибробластах. Молекулярно-генетическое исследование направлено на поиск патогенных вариантов или структурных перестроек в гене *MAN2B1* [4].

Заболевание встречается с частотой 1 : 500 000 населения [5]. В Норвегии распространенность составила 1 : 600 000, в Чешской Республике — 1 : 1 042 804, на Кубе — 0,72 случая на 100 000 населения [5–7]. Альфа-маннозидоз не является специфическим заболеванием для какой-либо этнической группы, и данных о его распространенности сравнительно мало [8].

В настоящее время недостаточно публикаций об особенностях течения альфа-маннозидоза. Поздняя диагностика связана с широкой вариабельностью клинических симптомов, низкой осведомленностью медицинского сообщества. Первые симптомы заболевания могут появиться в любом возрасте и прогрессировать с раз-

ной скоростью. Врачи должны знать «красные флажки» альфа-маннозидоза. Это может ускорить диагностику и лечение на самой ранней стадии болезни.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Мальчик P., 5 лет, из Москвы.

**Анамнез жизни:** ребенок от второй беременности (первая беременность — мальчик, здоров), протекавшей без особенностей. Роды вторые, самостоятельные на сроке 40 нед. При рождении масса тела составила 3170 г, длина — 53 см. Оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов.

**Моторное развитие:** голову держит с 3 мес, переворачивается на бок — с 5 мес, сидит с опорой — с 7 мес, встал у опоры в 1 год, ходит с поддержкой по настоящее время. **Психоречевое развитие:** до года гулил, лепетал, улыбался, говорил «мама» и «папа». С 1 года начался постепенный регресс моторного и психоречевого развития.

В 8 мес у пациента был диагностирован кифоз поясничного отдела позвоночника. В 10 мес проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) грудного и поясничного отделов позвоночника — выявлен полупозвонок L2. Пациент лечился консервативно с использованием корсета с 10 мес до 3 лет (рис. 1, 2). В возрасте 3,5 лет госпитализирован в Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, проведены дорсальная коррекция и стабилизация позвоночника на уровне Th12–L4, остеотомия полупозвонок L2 по Смит-Петерсону, фиксация металлоконструкцией в груднопоясничном отделе позвоночника на уровне Th12–L4.

В возрасте 1 года при плановом осмотре офтальмолога установлен диагноз «врожденная катаракта одного глаза». В 1 год 2 мес проведена операция — экстракция катаракты с имплантацией интраокулярной линзы. Назначена очковая терапия OU sph +6,00. В 1 год 7 мес выявлена вторичная катаракта, в связи с чем проведено оперативное лечение. Ребенок выписан с диагнозом: «OD вторичная катаракта. OU артификация».

В 4 года родители впервые обратились к генетику в связи с сохраняющейся задержкой речевого развития. По данным осмотра дифференциальная диагностика

Рис. 1. Мальчик P., 10 мес  
Fig. 1. Boy R., 10 months



Рис. 2. Мальчик P., 1 год 5 мес  
Fig. 2. Boy R., 1 year 5 months



проводилась с лизосомными болезнями накопления — мукополисахаридозом, маннозидозом и моногенными формами скелетной патологии. Ребенку для исключения синдрома Мартина — Белл проведено определение аномального метилирования гена *FMR1*, изменений, характерных для синдрома Мартина — Белл, не выявлено.

При одномерном электрофорезе ГАГ мочи — отклонений от нормы не выявлено.

Пациенту проведено молекулярно-генетическое обследование методом массового параллельного секвенирования — анализ 166 генов, ответственных за развитие костной патологии: в 18-м экзоне гена *MAN2B1* выявлен патогенный вариант — нуклеотидная замена NM\_000528.4: c.2248C>T (*p.Arg750Trp*) в гетерозиготном состоянии (глубина покрытия точки x88). Популяционная частота альтернативного аллеля (MAF), по данным базы gnomAD, составляет 0,000296. Замена описана в The Human Gene Mutation Database. В 17-м экзоне гена *MAN2B1* выявлен вариант со сдвигом рамки считывания NM\_000528.4: c.2126\_2127delAC (*p.His709fs*) в гетерозиготном состоянии (глубина покрытия точки x151). Мутации в гене *MAN2B1* приводят к развитию альфа-маннозидоза, типы I, II, аутосомно-рецессивный тип наследования (OMIM \*609458). Проведена валидация выявленных нуклеотидных замен методом секвенирования по Сэнгеру у пациента и его родителей. У матери проба диагностирован вариант c.2248C>T (*p.Arg750Trp*) в гетерозиготном состоянии в гене *MAN2B1*, у отца проба — делеция c.2126\_2127delAC (*p.His709fs*) в гетерозиготном состоянии в гене *MAN2B1*.

Ребенок повторно консультирован генетиком, установлен диагноз «альфа-маннозидоз».

### Физикальная диагностика

При осмотре: рост — 103 см, масса тела — 15,8 кг, ИМТ — 14 (рис. 3). Макроцефалия, высокий, выступающий лоб, антимонголоидный разрез глаз, чашеобразные, оттопыренные ушные раковины, неровный зубной ряд, полные губы. Деформация грудной клетки, фифосколиоз (состояние после оперативной коррекции), вальгусная деформация коленных суставов, тугоподвижность в крупных суставах, атактическая походка, самостоятельно ходит неуверенно, только на короткие расстояния. Задержка психоречевого развития, ребенок не реагирует на громкие звуки, не слышит (?). Кожные покровы бледно-розовые, сухие, патологической сыпи нет, расширенная капиллярная сеть на коже, послеоперационный шрам на спине справа от позвоночника. Слизистые оболочки чистые, влажные. Подкожная клетчатка развита слабо, распределена равномерно. Плечи ротированы кпереди, лопатки отстоят, справа выше, в поясничной области на уровне 4-го поясничного позвонка выраженное выбухание металлоконструкции под кожей справа. АД — 80/50 мм рт. ст. Пульс — 100 уд./мин. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧДД — 20/мин. Область сердца визуально не изменена. Тоны сердца звучные, ритмичные, патологические шумы не выслушиваются. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный во всех отделах. Печень +4–5 см от края правой реберной дуги. Селезенка +2 см. Паховая грыжа слева.

### Диагностические процедуры

При обследовании: клинический анализ крови и общий анализ мочи в пределах нормы. В биохимическом анализе обращает на себя внимание незначительное повышение лактатдегидрогеназы до 296 (норма 110–295 Ед/л).

Рис. 3. Мальчик Р., 4 года 5 мес

Fig. 3. Boy R., 4 years 5 months



ЭКГ: вертикальное положение ЭОС. Выраженная аритмия, умеренная синусовая брадикардия. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. QRS уширен до 95 мс. QT/QTc в пределах нормы. Феномен ранней реполяризации желудочков. В ортоположении: синусовый ритм, прирост ЧСС 2% — минимальный, ЧСС — 75–100 уд./мин; QT/QTc в пределах норм, позиционно зависимое снижение T.

Эхокардиография без особенностей.

Ультразвуковое исследование брюшной полости: эхопризнаки увеличения размеров печени и селезенки. Гиперплазия брыжеечных лимфоузлов. Локальное утолщение, структурное изменение стенки кишки воспалительного характера в правой подвздошной области.

Электроэнцефалограмма (дневной сон): основной ритм несколько замедленный, фрагментарный. Сон дифференцирован от бодрствования, плохо модулирован на стадии. Не сформирован паттерн «сонных веретен». Во время бодрствования и сна в лобно-передневисочном отделе справа регистрируется региональная эпилептиформная активность низкого индекса — в виде одиночных и сгруппированных комплексов острая-медленная волна, редко — в сочетании с периодами дельта-замедления в лобно-центрально-передневисочном отделе справа.

МРТ головного мозга: картина структурных изменений больших полушарий, мозжечка, базальных ядер и стволовых структур, которые могут соответствовать болезни накопления. Кисты шишковидной железы и сосудистые сплетений желудочков, минимальный гиперостоз костей черепа.

Рентгенография органов грудной клетки: легочные поля без очаговых и инфильтративных теней. Легочный рисунок сгущен, деформирован за счет сосудистого компонента в базально-медиальных отделах. Правый корень легкого не расширен, структурен, уплотнен. Левый корень легкого прикрыт тенью сердца. Реберно-диафрагмальные синусы свободны. Диафрагма расположена обычно, с обеих сторон контуры четкие. Тень сердца не расширена, конфигурация не изменена.

Мальчик был проконсультирован специалистами.

Офтальмолог: гиперметропия высокой степени OD, средней степени OS. Состояние после удаления врожденной катаракты OU. Артифакция OU.

Отоларинголог провела диагностическую эндоскопию носоглотки и гортани. При осмотре фиброскопом определяются аденоиды, распространяющиеся до 1/2 высоты сошника, неотечные, чистые. Глоточные устья слуховых труб щелевидные. Заключение: аденоиды 2-й степени.

Сурдолог: на приеме проведены дополнительные обследования. Задержанная вызванная отоакустическая ремиссия (ЗВОАЭ): тест не пройден с двух сторон. Тимпанометрия: тип С двух сторон. После проведения регистрации коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) и исследования стволовых вызванных потенциалов (ASSR) был выставлен диагноз: «Смешанная кондуктивная и нейросенсорная двусторонняя тугоухость(?)».

Ортопед: голова наклонена к правому плечу на 20°, шея укорочена, плечи ротированы кпереди, лопатки отстоят. Выраженная слабость мышц спины и живота. Разгибание в локтевых суставах 160°, при раскачивании разгибание увеличивается на 10°. Увеличен поясничный лордоз, что связано со сгибательно-приводящими контрактурами в тазобедренных суставах. В коленных суставах сгибательные контрактуры не выражены, но при ходьбе коленные суставы разгибает не полностью. Обе стопы в незначительной эквинусной установке, нестабильность голеностопных суставов при сформированных сводах стоп, вальгусные стопы. Дисплазия тазобедренных суставов.

Невролог: сознание не нарушено. Общемозговых симптомов нет. Менингеальные симптомы отрицательны. Тонус мышц умеренно гипотоничный. Мышечная сила в конечностях и туловище снижена: в проксимальных отделах конечностей — до 4 баллов, в дистальных отделах — до 4,5 баллов. Астазия, ходит с поддержкой за руку. Крупная моторика не нарушена. Чувствительность ориентировочно не нарушена. Тазовые функции: навыки опрятности не сформированы. Контактен. Выполняет простые словесные инструкции с опорой на раздражительный компонент. Экспрессивная речь отсутствует.

Медицинский психолог: при обследовании глазной контакт фиксирует. Эмоциональный фон лабильный, настроение переменчивое, со слов мамы, иногда капризничает, бывают истерики. Туалетные навыки не сформированы. Аппетит удовлетворительный. Со слов мамы, ложку удерживает, пытается поднести ко рту, кружку самостоятельно не держит. Сон спокойный. На имя не откликается, при виде близких, со слов мамы, оживляется. Интерес к игрушкам не проявляет, сюжетной игры нет. Со стороны мелкой и крупной моторики отмечается неловкость, походка неустойчивая, шаткая, самостоятельно ходит на короткие расстояния с поддержкой, предметы захватывает, тянет в рот, бросает, мяч берет в руки, бросает, не ловит, не пинает, бруксизм, карандаш в руки захватывает, тянет в рот, затем бросает, изобразительная деятельность не сформирована. Экспрессивная речь представлена звуками, слов нет. Импрессивная речь: обращенную речь не понимает. Узнавание предметов по слову-наименованию недоступно. Пробы на наглядно-действенное мышление не выполняет. Задания на определение уровня развития практической ориентировки на форму, выложить предметы по инструкции и образцу — недоступны. Заключение: по результатам психологического обследования отмечаются трудности в речи (экспрессивная, импрессивная речь), мышлении (наглядно-действенное, наглядно-образное), крупной и мелкой моторике, а также особенности эмоционально-волевой сферы (лабильность эмоций, перепады настроения).

#### Клинический диагноз

Альфа-маннозидоз (OMIM #248500). Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Задержка психического и речевого развития. Атактически-астатический синдром. Врожденная деформация позвоночника. Состояние после оперативного лечения — остеотомия полупозвонка L2 по Смит-Петерсону. Фиксация металлоконструкцией в груднопоясничном отделе позвоночника на уровне Th12–L4. Кривошея. Кифоз груднопоясничный. Контрактуры крупных суставов. Двусторонняя тугоухость VI степени. Гепатомегалия. Спленомегалия. Аденоиды 2-й степени. Гиперметропия высокой степени OD, средней степени OS. Состояние после удаления врожденной катаракты OU. Артифакция OU. Амблиопия. Двусторонняя паховая грыжа. Пупочная грыжа.

#### Дифференциальная диагностика

Ребенок поступил в отделение с уже установленным диагнозом на основании клинической картины, данных лабораторного и молекулярно-генетического исследования. Дифференциальная диагностика альфа-маннозидоза проводится с заболеваниями из группы лизосомных болезней накопления: мукополисахаридозами типов I, II, III, VII, фукозидозом, сиалидозом, тип II, муколипидозом, тип III. При тяжелом течении — с муколипидозом, тип III, GM1-ганглиозидозом. При легких формах дифференциальная диагностика проводится в группе синдромальных и несиндромальных форм тугоухости.

#### Медицинские вмешательства

Не проводились.

#### Динамика и исходы

За время обследования состояние мальчика оставалось стабильным.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Альфа-маннозидоз — аутосомно-рецессивное, прогрессирующее заболевание из группы лизосомных болезней накопления. Дефицит фермента альфа-маннозидазы приводит к аномальному накоплению олигосахаридов и развитию мультисистемной патологии [9–11]. Пациенты имеют изменения фенотипа, патологию со стороны центральной и периферической нервной системы, опорно-двигательного аппарата, снижение слуха, а также изменения дыхательной и кардиоваскулярной систем, иммунодефицит. Клинические подтипы могут варьировать от легкой до тяжелой формы.

В настоящее время выделяют 3 фенотипа заболевания.

При легкой форме (тип I) симптомы проявляются после 10 лет, медленно прогрессируют, преобладает миопатический синдром, отсутствуют скелетные аномалии.

Умеренная форма (тип II) характеризуется миопатией, медленным прогрессированием, наличием скелетных аномалий, снижением слуха.

При тяжелой форме (тип III) болезнь имеет агрессивное течение с мультисистемным поражением, дебютирует в раннем возрасте, при отсутствии лечения приводит к ранней смерти [3–5].

Описанный клинический случай отражает естественное развитие, вероятно, тяжелой фенотипа болезни, учитывая раннюю манифестацию. На первом году жизни родители обратили внимание на деформацию позвоночника и далее — на проблемы с самостоятельной ходьбой. По данным литературы известно, что дети с альфа-маннозидозом учатся ходить позже, они неуклюжи, часто падают.

Ранняя диагностика заболевания крайне важна с целью своевременного начала ферментозаместительной терапии. Особенности раннего дебюта болезни описала L. Santoro и соавт. [12]. Мальчик от неродственного

брака родился на 37-й нед. Состояние при рождении и антропометрические данные были в пределах нормы. В первом полугодии родители обратили внимание на горб. Врачи при осмотре также отметили выступающий лоб, двустороннее гидроцеле, паховую грыжу, умеренную гепатоспленомегалию, мышечную гипотонию. Рентгенологическое обследование выявило остеопороз и костные изменения. На основании клинических данных и лабораторно-генетического исследования в 5-месячном возрасте был подтвержден диагноз альфаманнозидоза [12].

Почти у всех пациентов отмечается снижение интеллекта. Дети поздно начинают разговаривать, имеют ограниченный словарный запас и трудное для понимания произношение. Снижение слуха еще больше отягощает речевое развитие ребенка. Чаще диагностируется легкая или умеренная умственная отсталость с IQ 60–80 [13]. У данного пациента по результатам психологического обследования отмечались трудности в речи, мышлении, крупной и мелкой моторике.

Умственная отсталость прогрессирует по-разному даже у пациентов из одной семьи. Интересный случай описан у J.R. Ara и соавт. [11]. При наблюдении в течение 25 лет за братом и сестрой, оба из которых имели альфаманнозидоз, снижение речевых способностей наблюдалось только у одного из них [11].

Психиатрические симптомы, отличные от умственной отсталости, могут наблюдаться у 25% лиц с альфаманнозидозом. Начало заболевания обычно приходится на период подросткового возраста. У пациентов отмечаются спутанность сознания, бред, галлюцинации, тревога, депрессия, что приводит к ранней потере работоспособности. Период обострения длится от 2–3 до 12 нед, а затем наступают сонливость, астения, продолжительный сон [3, 5, 14]. Не всегда выявляется органическая причина этих нарушений.

Очень интересным, на наш взгляд, ранним проявлением болезни у пациента была врожденная патология зрения, в частности врожденная катаракта. По настоящее время в литературе наиболее частыми офтальмологическими проблемами считались гиперметропия, близорукость, легкое косоглазие, поверхностное помутнение роговицы [15]. Редкими проявлениями являются дегенерация клетчатки и атрофия зрительного нерва. По данным J. Matlach и соавт., атрофия зрительного нерва наблюдается у 18,8% больных, катаракта и помутнение роговицы развиваются примерно у 6%, нистагм — у 12,5% [15].

Практически не описаны случаи с врожденной катарактой у больных с альфаманнозидозом. Однако при наблюдении 8 российских пациентов у 3 из них на первом году жизни была диагностирована врожденная катаракта. В связи с этим необходимо проводить динамическое наблюдение пациентов с врожденной катарактой и при появлении фенотипических изменений, задержки речевого и интеллектуального развития, гепатоспленомегалии, поражения костно-суставной системы обследовать ребенка для исключения альфаманнозидоза.

Снижение слуха — важный клинический симптом заболевания. На первом и втором году жизни дети часто болеют респираторными заболеваниями и отитами [14]. Повторные инфекции являются результатом иммунодефицита и наличия костных аномалий развития черепа, приводящих к закрытию евстахиевых труб [14]. При отсутствии лечения в раннем детстве снижение слуха прогрессирует и приводит к развитию смешанной тугоухости, а также к нарушению речи и интеллектуальной недостаточности [16].

К сожалению, не всегда дети с отставанием речевого развития проходят сурдологическое обследование. Наш пациент, живя в крупном городе с хорошо развитой медицинской помощью, неоднократно обращался к невропатологу, отоларингологу, однако до 4,5 лет не проходил обследования слуха, что привело к резкой задержке речевого развития.

Надо отметить, что, в отличие от пациентов с мукополисахаридозами (с этими наследственными заболеваниями чаще всего проводят дифференциальную диагностику), у больных с альфаманнозидозом имеется менее грубый Гурлер-подобный фенотип. Иногда эти проявления настолько тонкие, что неопытный доктор может их не заметить [17].

Важным ранним проявлением заболевания являются костные деформации. В нашем случае это была деформация позвоночника в 10-месячном возрасте. Клинические или рентгенографические признаки множественного дизостоза легкой или умеренной степени встречаются у 90% лиц с диагнозом альфаманнозидоза [18]. При рентгенографии обращают на себя внимание утолщенные коленные чашечки, уплощение и крючкообразная деформация тел позвонков, гипоплазия нижних отделов подвздошных костей, легкое расширение коротких трубчатых костей рук. Контрактуры встречаются нечасто [18].

Печень и селезенка часто увеличены, особенно у лиц с тяжелой формой заболевания, однако функция этих органов не страдает [4]. Патология кардиоваскулярной системы наблюдается редко и в основном представлена недостаточностью клапанов. Почечные осложнения встречаются очень редко [4].

J.V. Hennermann и соавт. изучили возраст и причины смерти больных с альфаманнозидозом, не получавших лечения. Средний возраст на момент смерти у 15 пациентов составил 45 лет ( $40,3 \pm 13,2$ ; диапазон — 18–56;  $n = 15$ ), 53,3% были женщинами. У каждого второго (46,7%) причиной смерти была пневмония, а у каждого пятого — рак. Другие причины включали острую почечную недостаточность как следствие сепсиса при перфорации кишечника, почечную недостаточность при системной красной волчанке, снижение уровня лейкоцитов неизвестной природы, недостаточность аортального клапана, приводящую к сердечной недостаточности, и дегидратацию из-за кататонии [19].

Определение причин смертности и продолжительности жизни этих пациентов имеет решающее значение для дальнейшего улучшения нашего понимания естественной истории альфаманнозидоза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность данного клинического случая заключается в описании естественного течения редкого наследственного заболевания с ранним дебютом болезни, быстрым прогрессированием. Уже на втором году жизни у пациента отмечались костные изменения, задержка моторного и речевого развития, патология слуха и зрения. Однако диагностика была значительно отсрочена, что привело к существенному снижению качества жизни мальчика. В настоящее время наличие патогенетической терапии увеличивает вероятность снижения прогрессирования заболевания и улучшения качества жизни у этой группы пациентов.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От официального опекуна пациента (матери) получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения, публикацию его изображений 18.10.2022.

**INFORMED CONSENT**

Patient's legal guardian (mother) had signed written informed voluntary consent on publication of diagnosis and treatment results, publication of his images (signed on 18.10.2022).

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Отсутствует.

**FINANCING SOURCE**

Not specified.

**РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ**

**Н.Д. Вашакмадзе** — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек», «Къези».

**Н.В. Журкова** — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек», «Нутриция».

**Л.К. Михайлова** — чтение лекций для компаний «Санофи» и «Биомарин».

**Е.Ю. Захарова** — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек», «Къези».

**Л.С. Намазова-Баранова** — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи» и др.

Остальные авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**DISCLOSURE OF INTEREST**

**Nato D. Vashakmadze** — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, Biomarin, Nanolek, Chiesi.

**Natalia V. Zhurkova** — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, Biomarin, Nanolek, Nutricia.

**Ludmila K. Mikhaylova** — lecturing for pharmaceutical company Sanofi, Biomarin.

**Ekaterina Yu. Zakharova** — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, Biomarin, Nanolek, Chiesi.

**Leyla S. Namazova-Baranova** — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, etc.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

**ORCID**

**Н.Д. Вашакмадзе**

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

**Н.В. Журкова**

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

**Л.К. Михайлова**

<https://orcid.org/0000-0002-3346-865X>

**М.А. Бабайкина**

<https://orcid.org/0000-0001-9510-5515>

**К.В. Пашкова**

<https://orcid.org/0000-0002-7847-3639>

**М.С. Карасева**

<https://orcid.org/0000-0002-9883-0445>

**Е.Ю. Захарова**

<https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

**Л.С. Намазова-Баранова**

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

- Ockerman PA, Lund MD. A generalised storage disorder resembling Hurler's syndrome. *Lancet*. 1967;290(7509):239–241. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(67\)92303-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(67)92303-3)
- Ockerman PA, Autio S, Norden NE. Diagnosis of mannosidosis. *Lancet*. 1973;301(7796):207–208. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(73\)90045-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(73)90045-7)
- Malm D, Nilssen Ø. Alpha-Mannosidosis. October 11, 2001 [Updated July 18, 2019]. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1396>. Accessed on December 12, 2022.
- Beck M, Olsen KJ, Wraith JE, et al. Natural history of alpha-mannosidosis a longitudinal study. *Orphan J Rare Dis*. 2013;8:88. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-88>
- Malm D, Nilssen Ø. Alpha-mannosidosis. *Orphan J Rare Dis*. 2008;3(1):21. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-21>
- Poupetová H, Ledvinová J, Berná L, et al. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech republic: Comparison with data in different populations. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(4):387–396. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9093-7>
- Menendez-Sainz C, Gonzalez-Quevedo A, Gonzalez-Garcia S, et al. High proportion of mannosidosis and fucosidosis among lysosomal storage diseases in Cuba. *Genet Mol Res*. 2012;11(3):2352–2359. doi: <https://doi.org/10.4238/2012>
- Riise Stensland HM, Klenow HB, Van Nguyen L, et al. Identification of 83 novel alpha-mannosidosis-associated sequence variants: Functional analysis of MAN2B1 missense mutations. *Hum Mutat*. 2012;33(3):511–520. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.22005>
- Paciotti S, Codini M, Tasegian A, et al. Lysosomal alpha-mannosidase and alpha-mannosidosis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017;22(1):157–167. doi: <https://doi.org/10.2741/4478>
- Noll RB, Netzloff ML, Kulkarni R. Long-term follow-up of biochemical and cognitive functioning in patients with mannosidosis. *Arch Neurol*. 1989;46(5):507–509. doi: <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520410041020>
- Ara JR, Mayayo E, Marzo ME, et al. Neurological impairment in alpha-mannosidosis: a longitudinal clinical and MRI study of a brother and sister. *Childs Nerv Syst*. 1999;15(8):369–371. doi: <https://doi.org/10.1007/s003810050416>
- Santoro L, Zampini L, Padella L, et al. Early biochemical effects of velmanase alfa in a 7-month-old infant with alpha-mannosidosis. *JIMD Rep*. 2020;55(1):15–21. doi: <https://doi.org/10.1002/jmd2.12144>
- Aylsworth AS, Taylor HA, Stuart CM, Thomas GH. Mannosidosis: phenotype of a severely affected child and characterization of alpha-mannosidase activity in cultured fibroblasts from the patient and his parents. *J Pediatr*. 1976;88(5):814–818. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(76\)81120-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(76)81120-1)
- Malm D, Halvorsen DS, Tranebjaerg L, Sjursen H. Immunodeficiency in alpha-mannosidosis: a matched case-control study on immunoglobulins, complement factors, receptor density, phagocytosis and intracellular killing in leucocytes. *Eur J Pediatr*. 2000;159(9):699–703. doi: <https://doi.org/10.1007/s004310000545>
- Matlach J, Zindel T, Amraoui Y, et al. Retinal and optic nerve degeneration in  $\alpha$ -mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):88. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0829-z>
- Autio S, Louhimo T, Helenius M. The clinical course of mannosidosis. *Ann Clin Res*. 1982;14(2):93–97.
- Guffona N, Tylki-Szymanska A, Borgwardt L, et al. Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: Presentation of a diagnostic algorithm from an international working group. *Mol Genet Metab*. 2019;126(4):470–474. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.01.024>
- Chester MA, Lundblad A, Öckerman PA, Autio S. Mannosidosis. In: *Genetic Errors of Glycoprotein Metabolism*. Durand P, O'Brian J, eds. Milan, Italy: Edi-Ermes; 1982. pp. 89–120.
- Hennermann JB, Raebe EM, Donà F, et al. Mortality in patients with alpha-mannosidosis: a review of patients' data and the literature. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):287. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02422-6>