

Н.В. Бучинская^{1,2}, А.О. Вечкасова¹, Е. Шишунова³, Ю.С. Кравцова³, Н.Д. Вашакмадзе^{4,5},
Н.В. Журкова⁴, М.М. Костик²

¹ Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Воронежская областная детская клиническая больница № 1, Воронеж, Российская Федерация

⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

Дифференциальная диагностика синдромов Гурлер и Гурлер – Шейе: описание клинического случая

Контактная информация:

Бучинская Наталья Валерьевна, кандидат медицинских наук, врач-генетик консультативного отделения СПб ГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», ассистент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Тобольская, д. 5. тел.: +7 (812) 241-24-84, e-mail: nbuchinskaja@gmail.com

Статья поступила: 10.02.2025, принята к печати: 16.04.2025

105

Обоснование. Мукополисахаридоз I типа (МПС I) заболевание, известное более 100 лет. Появление новых подходов к терапии МПС I ставит перед врачом необходимость четкого разграничения подтипов заболевания для эффективного и рационального использования методов лечения. **Описание клинического случая.** Девочка Б. с ранним дебютом МПС I в неонатальном периоде. Симптомы поражения опорно-двигательного аппарата: приведение переднего отдела стоп и дисплазия тазобедренных суставов. При дальнейшем наблюдении в возрасте 6 мес выявлены задержка линейного роста, пупочная грыжа и экссудативный отит. Психомоторное развитие до года — с темповой задержкой. К 1,5 годам огрубление черт лица, что в совокупности с ортопедическими проблемами, экссудативным отитом и наличием пупочной грыжи послужило поводом для диагностики мукополисахаридоза. Диагноз «мукополисахаридоз, тип I» был установлен на основании данных клинической картины, энзимодиагностики — выраженного снижения активности лизосомного фермента альфа-L-идуронидазы (0,26 мкмоль/л/ч; референсные значения от 1,96) и данных молекулярно-генетического обследования — наличия патогенного варианта с.208C>T (Gln70Ter) в экзоне 2 и нуклеотидного варианта неизвестного клинического значения с.1524G>C (p.Glu508Asp) в экзоне 10 гена IDUA в компаунд-гетерозиготном состоянии. При инструментальном обследовании по данным эхокардиографии выявлены особенности строения митрального клапана и минимальная аортальная недостаточность. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости — признаки гепатомегалии, гидрокаликоза, пиелозктазии справа, размеры почек меньше возрастных норм. Проведена магнитно-резонансная томография органов брюшной полости — картина простых кист почек. **Заключение.** Особенностью данного клинического случая является сложность дифференциальной диагностики между тяжелой формой МПС I — синдромом Гурлер и более мягкой формой — синдромом Гурлер – Шейе. Наличие у пациентки, по данным молекулярно-генетического обследования, частого патогенного варианта с.208C>T (Gln70Ter) в гене IDUA, ассоциированного с тяжелым течением заболевания, и нуклеотидного варианта с неопределенной клинической значимостью с.1524G>C (p.Glu508Asp) требует дообследования — проведения функционального анализа ранее не описанного варианта для установления его влияния на функцию белка, что поможет более точно установить форму заболевания и спрогнозировать тяжесть его течения. Уникальным для данного случая является сочетание МПС I и поликистоза почек у пробанда.

Ключевые слова: мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер, синдром Гурлер – Шейе, дифференциальная диагностика, клинический случай

Для цитирования: Бучинская Н.В., Вечкасова А.О., Шишунова Е.Е., Кравцова Ю.С., Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Костик М.М. Дифференциальная диагностика синдромов Гурлер и Гурлер – Шейе: описание клинического случая. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(2):105–111. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2883>

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) — редкая лизосомная болезнь накопления, которой в российской и иностранной литературе посвящено множество статей. По запросу в интернет-библиотеке PubMed (Mucopolysaccharidosis Type I) [1] по состоянию на 04.02.2025 — 2819 публикаций.

Появление новых подходов к терапии этого тяжелого заболевания требует четких критериев для разграничения подтипов МПС I с целью эффективного и рационального использования методов терапии.

В клинической картине МПС I исторически выделяют 3 варианта в зависимости от фенотипа и степени

тяжести заболевания и поражения центральной нервной системы (ЦНС): Гурлер, Гурлер – Шейе и Шейе [2–4].

Для формы МПС I варианта Гурлер характерны ранний дебют симптомов (средний возраст возникновения симптомов составляет 0,5 года [3]), раннее формирование Гурлер-подобного фенотипа, раннее поражение ЦНС в виде задержки психомоторного и психоречевого развития, мультисистемное поражение органов и систем организма (множественный дизостоз, грыжи, поражение органа зрения, ЛОР-органов, поражение сердца и гепатоспленомегалия). Поражение почек нехарактерно [3, 4].

При варианте Гурлер – Шейе дебют заболевания в среднем в возрасте 1,9 лет [3], имеются широкий спектр фенотипических проявлений и переменное поражение ЦНС, а также более позднее вовлечение других систем и органов [3, 4].

Помимо клинических, имеются генотип-фенотипические особенности, позволяющие при определенных перестройках гена *IDUA* предсказать тяжесть заболевания [2]. Основные отличия форм Гурлер и Гурлер – Шейе представлены в таблице.

На сегодняшний день в клинической практике используют два метода патогенетической терапии МПС I: ферментозаместительную терапию (ФЗТ; ларонидаза) и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Ограничения ФЗТ связаны с невозможностью прохождения препарата через гематоэнцефалический барьер,

что приводит к дальнейшему прогрессированию неврологических проявлений заболевания. ТГСК, в свою очередь, дает возможность проникновения собственного фермента к ЦНС, но имеет высокий риск развития осложнений [3, 5]. Выбор метода лечения зависит от формы заболевания.

Учитывая высокие риски развития осложнений, ТГСК рекомендована для пациентов с тяжелой формой МПС I — синдромом Гурлер. ТГСК проводится в возрасте до 2 лет, пока не произошли значимые изменения со стороны ЦНС [3]. Важно не только рано установить диагноз МПС I, но и оценить степень тяжести заболевания: синдром Гурлер или Гурлер – Шейе.

В связи с возможными осложнениями, ограничениями терапии и тем, что ни один из существующих методов лечения, используемых на практике, не устраняет клинические проявления заболевания полностью, в настоящее время в качестве этиопатогенетического лечения МПС I рассматриваются генная терапия и геномное редактирование [6].

Возможными вариантами генной терапии является введение гена *IDUA* с помощью вирусных векторов в клетки костного мозга пациента с МПС I с последующей аутоаллотрансплантацией (аутоТГСК). В качестве векторов используются ретровирусы, аденовирусы и лентивирусы. Такая терапия в рамках клинического исследования показала свою эффективность не только

Nataliya V. Buchinskaya^{1, 2}, Anastasiya O. Vechkasova¹, Ekaterina E. Shishunova³, Yuliya S. Kravtsova³,
Nato D. Vashakmadze^{4, 5}, Nataliya V. Zhurkova⁴, Mikhail M. Kostik²

¹ Diagnostic Genetic Medical Center, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

³ Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No.1, Voronezh, Russian Federation

⁴ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Differential Diagnosis of Hurler and Hurler–Scheie Syndromes: Clinical Case

Background. Mucopolysaccharidosis type I (MPS I) is a disease known for over 100 years. Implementation of new management approaches for MPS I requires from doctor to clearly differentiate subtypes of this disease for the effective and rational use of treatment methods. **Clinical case description.** Girl B. with early MPS I onset during the neonatal period. Symptoms of musculoskeletal system damage were the following: feet adduction and hip joints dysplasia. Further follow-up at the age of 6 months has shown linear growth retardation, umbilical hernia, and exudative otitis. Psychomotor development up to 1 year of age was delayed. Coarse facial features by the age 1.5 years along with orthopedic problems, exudative otitis, and umbilical hernia led to mucopolysaccharidosis diagnosis. The diagnosis of mucopolysaccharidosis type I was established according to clinical findings, enzyme diagnostics (significant decrease in lysosomal enzyme alpha-L-iduronidase activity — 0.26 $\mu\text{mol/l/h}$; reference values from 1.96), and molecular genetic testing (pathogenic variant c.208C>T (Gln70Ter) in exon 2 and nucleotide variant of unknown clinical value c.1524G>C (p.Glu508Asp) in exon 10 of *IDUA* gene in compound heterozygous state). Echocardiography has revealed structural changes in the mitral valve and minimal aortic insufficiency. Abdominal ultrasound has revealed signs of hepatomegaly, hydrocalycosis, right-side pyelectasia, kidneys' sizes lesser than the age norms. Abdominal magnetic resonance imaging has shown simple kidney cysts. **Conclusion.** The major feature of this clinical case is the complexity of differential diagnosis between the severe form of MPS I, Hurler syndrome, and milder form, Hurler–Scheie syndrome. Molecular genetic testing has revealed the presence of the frequent pathogenic variant c.208C>T (Gln70Ter) in the *IDUA* gene associated with severe disease course and nucleotide variant c.1524G>C (p.Glu508Asp) with undefined clinical significance, thus, additional examination is necessary. Functional analysis of the novel variant is required to establish its role in protein function. It will help more precisely determine the disease form and predict its severity. Combination of MPS I and polycystic kidney disease in the proband is unique case.

Keywords: mucopolysaccharidosis type I, Hurler syndrome, Hurler–Scheie syndrome, differential diagnosis, clinical case

For citation: Buchinskaya Nataliya V., Vechkasova Anastasiya O., Shishunova Ekaterina E., Kravtsova Yuliya S., Vashakmadze Nato D., Zhurkova Nataliya V., Kostik Mikhail M. Differential Diagnosis of Hurler and Hurler–Scheie Syndromes: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(2):105–111. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2883>

Таблица. Дифференциальная диагностика синдрома Гурлер и Гурлер – Шейе [2–4]**Table.** Differential diagnosis between Hurler and Hurler–Scheie syndromes [2–4]

| Признак | Синдром Гурлер | Синдром Гурлер – Шейе |
|---|---|--|
| Первые симптомы, лет | 0,5 | 1,9 |
| Возраст диагностики, лет | 0,8 | 3,8 |
| Частые патогенные варианты в гене <i>IDUA</i> по данным европейского регистра МПС I [2] | В 71,4% случаев нонсенс-варианты; варианты W402X и Q70X (более 50% пациентов) | В 71,8% миссенс-варианты; часты варианты L490P/L490P, P533R/P533R, L238Q/W402X |
| Гурлер-подобный фенотип | +++ | ++ |
| Вовлечение ЦНС (задержка психомоторного и психоречевого развития) | +++ | +/- |
| Множественный дизостоз | ++ | + |
| Тугоподвижность суставов | ++ | ++ |
| Помутнение роговицы | ++ | + |
| Нейросенсорная тугоухость | 2–3-й степени | 1–2-й степени |
| Поражение сердца | ++ | ++ |
| Гепатоспленомегалия | ++ | + |

Примечание. +++/++/+ — степень выраженности симптома. ЦНС — центральная нервная система.

Note. +++/++/+ — symptom severity. CNS (ЦНС) — central nervous system.

для снижения степени выраженности соматических проявлений заболевания, но и для снижения степени поражения ЦНС [6].

Еще одним новым направлением в лечении МПС I является использование генетически модифицированного гибридного белка, состоящего из *IDUA* и Fab-фрагмента специфического антитела против человеческого рецептора трансферрина 1 (hTfR) [7]. Данный гибридный белок способен транспортироваться в церебральную паренхиму через hTfR на эндотелии капилляров мозга, т.е. через гематоэнцефалический барьер [7].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка Б., возраст 1 год 8 мес, от неродственного брака, этнически славянка (по самоопределению родителей). Наследственность по врожденным порокам развития, хромосомным аномалиям и другим наследственным заболеваниям, в том числе по МПС I, не отягощена.

Жалобы на частые острые респираторные инфекции (ОРИ) с частотой 1 раз в 2 мес, множественные костно-мышечные деформации, катаральный отит, пупочную грыжу.

Анамнез жизни

Девочка от 1-й беременности (5-я попытка экстракорпорального оплодотворения), протекавшей на фоне отслойки хориона, анемии, плацентарных нарушений, новой коронавирусной инфекции в 29 нед. Роды 1-е, в срок 38 нед 5 дней путем экстренного кесарева сечения (слабость родовой деятельности, узкий таз). При рождении: масса тела — 3470 г, длина — 53 см, оценка по шкале APGAR — 7/7 баллов. На 5-е сут в тяжелом состоянии переведена в отделение патологии новорожденных с диагнозом: «Транзиторное тахипноэ новорожденного, дыхательная недостаточность новорожденного 1-й сте-

пени, морфофункциональная незрелость, транзиторная гипербилирубинемия, установочная кривошея слева, стеноз носослезных каналов». Выписана с улучшением под наблюдение специалистов по месту жительства. В неонатальном периоде находилась под наблюдением и обследовалась по месту жительства с диагнозом: «Церебральная ишемия 2-й степени, синдром угнетения. Неонатальная желтуха неуточненная. Мелкие кистозные образования в левой почке. Стеноз носослезного канала. Латентный дефицит железа».

Анамнез болезни

В возрасте 1 мес по назначению врача-ортопеда получала курс лечения гипсовыми повязками для коррекции приведения переднего отдела стопы. В этом же возрасте выявлена дисплазия тазобедренных суставов.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) диагностировано открытое овальное окно, функционирующий открытый артериальный проток. Из особенностей: не прошла аудиоскрининг в роддоме, в дальнейшем наблюдалась ЛОР-врачом по поводу экссудативного отита.

К возрасту 6 мес обращали на себя внимание высокие ростовые прибавки, в связи с чем направлена к детскому эндокринологу; установлен диагноз: «Конституциональная высокорослость». Впервые выявлена пупочная грыжа. Психомоторное развитие до года с темповой задержкой относительно возрастных норм: в вертикальном положении удерживала голову с 3 мес, самостоятельно села в 9 мес, встала у опоры в 8 мес, пошла в 1 год 3 мес. Первые зубы появились в возрасте 7 мес. В год словарный запас около 50 слов. К 1 году 8 мес в речи около 100 слов, формирование простых фраз.

После 1 года родители заметили особенности строения черепа.

С возраста 1 года беспокоят частые ОРИ. К 1,5 годам педиатр отметила изменение фенотипа (огрубление

черт лица), что в совокупности с ортопедическими проблемами, экссудативным отитом и наличием пупочной грыжи послужило поводом для исключения мукополисахаридоза.

В 1 год 5 мес проведены скрининг лизосомных болезней накопления и молекулярно-генетическое исследование на базе медико-генетического центра НМИЦ здоровья детей: выявлено выраженное снижение активности альфа-L-идуронидазы — 0,26 мкмоль/л/ч (референсные значения от 1,96 мкмоль/л/ч). Молекулярно-генетическое обследование: в экзоне 2 гена *IDUA* выявлен нуклеотидный вариант *c.208C>T* (*chr4:987858C>T; NM_000203.5; rs121965020*) в гетерозиготном состоянии, приводящий к преждевременной терминации трансляции (*p.Gln70Ter*), описанный в контрольной выборке gnomAD v.4.1.0 с частотой 0,05%. Нуклеотидный вариант описан в международной базе HGMD professional [CM930424] у пациентов с МПС I. В экзоне 10 гена *IDUA* выявлен нуклеотидный вариант *c.1524G>C* (*chr4:1003157G>C; NM_000203.5*) в гетерозиготном состоянии, расположенный в «горячей точке», приводящий к аминокислотному варианту *p.Glu508Asp*, не описанный в контрольной выборке gnomAD v.4.1.0. На основании данных клинической картины и лабораторных исследований установлен диагноз МПС I.

В 1 год 7 мес по данным ЭхоКГ выявлены особенности строения митрального клапана, недостаточность на митральном клапане 2-й степени, минимальная аортальная недостаточность. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости — признаки гепатомегалии, диффузных изменений печени,

Рис. 1. Пробанд в возрасте 1 года 7 мес

Fig. 1. Proband at the age of 1 year 7 months



Источник: фото предоставлено родителями пациентки, 2024 г.
Source: photo was provided by patient's parents (2024).

поджелудочной железы, паренхимы почек, гидрокаликоза, пиелозктазии справа. Размеры почек меньше референсных значений для данного возраста. Проведено магнитно-резонансное исследование органов брюшной полости: МР-картина простых кист почек.

Физикальная диагностика

Объективные данные в возрасте 1 год 8 мес: масса тела — 12,5 кг (*Z*-score = +0,77 SD, 78%), рост — 88 см (*Z*-score = +1,34 SD, 91%), ИМТ — 16,1 (*Z*-score = +0,01 SD, 50%). Макроцефалия, изменение черт лица по типу гарголизма, выступающий лоб, светлые волосы, высокая граница роста волос на лбу, густые брови, гипертелоризм глаз, плоская, широкая переносица, крупные ноздри, широкое основание носа, длинный фильтр, макростомия, полные губы, относительная гипертрофия десен, полуоткрытый рот, низкорасположенные ушные раковины, короткая шея. Бочкообразная деформация грудной клетки с развернутой нижней апертурой, грудопоясничный кифоз, ограничение подвижности локтевых, тазобедренных суставов, вальгусная деформация голеней и стоп, широкие кисти, брахидактилия на кистях и стопах. Пупочная грыжа 1,5 см, легко вправляется. Носовое дыхание несколько затруднено, отделяемого нет. Границы относительной сердечной тупости: левая — по левой среднеключичной линии, верхняя — 3-е ребро, правая — по правому краю грудины. При аускультации: систолический шум средней интенсивности над областью сердца (верхушка сердца, точка Боткина), не распространяется за пределы границ сердца. При пальпации живота: печень +1,5 см из-под края реберной дуги, край острый, селезенка не пальпируется. Тонус мышц умеренно снижен.

Фото пробанда представлено на рис. 1.

Предварительный диагноз

Основной: мукополисахаридоз I типа, предположительно, вариант Гурлер – Шейе. Сопутствующий: поликистоз почек.

Динамика и исходы

В возрасте 1 года 8 мес госпитализирована в НИИ педиатрии НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

В биохимическом анализе крови: повышение уровня щелочной фосфатазы до 597 Ед/л (156–369), АЛТ — до 43 Ед/л (0–35), остальные показатели в пределах референсных значений. Повышение трансаминаз и повышение уровня щелочной фосфатазы свидетельствуют о поражении печени в структуре МПС I.

УЗИ органов брюшной полости и почек: признаки гепатомегалии. Диффузные изменения паренхимы печени. Киста общего желчного протока. Нельзя исключить конкремент общего желчного протока. Поликистоз почек.

ЭхоКГ: открытое овальное окно, гемодинамически незначимое. Створки митрального клапана и хорды утолщены, краевой пролапс задней створки, регургитация 2-й степени. Аннулоэктазия аортального клапана, гемодинамика не нарушена. Полости сердца не расширены, межжелудочковая перегородка герметична, стенки не

утолщены, крупные сосуды не изменены. Глобальная систолическая функция правого желудочка удовлетворительная. Глобальная и локальная систолические функции левого желудочка удовлетворительные. Насосная функция сердца достаточная. Легочной артериальной гипертензии нет.

Рентгенография тазобедренных суставов: аномалия развития крестцовых позвонков. Рентгенография позвоночника: позвонки грудного и поясничного отделов деформированы, неправильной формы; отмечаются позвонки, которые имеют плоские тела (в прямой проекции), позвонки укорочены, двояковыпуклой формы, передние отделы имеют вогнутую форму (в боковой проекции). Выраженный угловой кифоз. Высота тел позвонков снижена, контуры неровные, слоистые, подчеркнутые. Межтеловые промежутки позвонков неравномерны, местами сужены. Костная структура позвонков повышенной прозрачности. Заключение: рентгенологическая картина нарушения статической функции позвоночника. Выраженный угловой кифоз. Деформация позвонков. Метаболические изменения костной структуры на фоне основного заболевания.

Азотовыделительная функция почек и показатели коагуляции не нарушены. Выявлено увеличение объема щитовидной железы при неизменных значениях ее гормонов.

Выписана с диагнозом: «Мукополисахаридоз I типа. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Миксоматозная дегенерация и пролапс митрального клапана с регургитацией 2-й степени. Дилатация фиброзного кольца аортального клапана. Открытое овальное окно. Транзиторная АВ-блокада 1-й степени. Множественные контрактуры суставов. Фиксированный грудопоясничный кифоз. Двусторонний экссудативный средний отит. Гипертрофия аденоидов. Гиперметропия средней степени обоих глаз. Сложный гиперметропический косой

астигматизм слабой степени обоих глаз. Пупочная грыжа». Сопутствующий диагноз: «Киста общего желчного протока. Поликистозная болезнь почек. Сохранная функция почек».

Врачебным консилиумом рассмотрена история болезни пробанда. На основании представленной документации на сегодняшний день единственным патогенетическим методом лечения МПС I является длительная ФЗТ (препарат ларонидаза).

Согласно информации с сайта фонда «Алеша», девочке планируется проведение генотерапии в Научном клиническом институте Сан-Рафаэле в рамках научного эксперимента за счет благотворительной программы института.

Прогноз

Прогноз неопределенный. При использовании традиционной ФЗТ имеется риск развития когнитивного дефицита. ТГСК при ее успешном проведении приводит к самостоятельной выработке альфа-L-идуронидазы, но имеет риски посттрансплантационных осложнений, а также не дает полной коррекции клинических проявлений со стороны опорно-двигательного аппарата и нервной системы. Планируемая генная терапия имеет ограниченный успешный опыт использования, по данным научной литературы.

Временная шкала

Хронология развития болезни пробанда, ее ключевые события и прогноз представлены на рис. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании данных международного регистра пациентов с МПС I [8, 9], в котором на 2019 г. состояло 538 генотипированных пациентов (380 с тяжелой формой и 158 с аттенуированной) с двумя нуклеотидными

Рис. 2. Пациентка Б.: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз
Fig. 2. Patient B.: disease course, key events, and prognosis



Примечание. ЛБН — лизосомные болезни накопления; ОРИ — острая респираторная инфекция; ФЗТ — ферментозаместительная терапия.

Note. LSD (ЛБН) — lysosomal storage diseases; ARD (ОРИ) — acute respiratory infection; ERT (ФЗТ) — enzyme replacement therapy.

вариантами в гене *IDUA*, у которых проведено исследование взаимосвязи генотип-фенотип. Патогенные нонсенс-варианты W402X и Q70X в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии выявлены у 51% (194/380) пациентов с тяжелой формой МПС I. При этом не описано ни одного пациента с аттенуированной формой МПС I с двумя такими вариантами [2]. Наличие одного варианта, серьезно нарушающего транскрипцию/трансляцию белка, отмечено у 74/158 (46,8%) пациентов в сочетании с однонуклеотидными миссенс-вариантами у 154/158 (97,5%) с аттенуированными формами МПС I.

У пробанда имеется патогенный нонсенс-вариант *c.208C>T (chr4987858C>T; NM_000203.5; rs121965020) c.208C>T (Q70X)* в компаунд-гетерозиготном состоянии с миссенс-вариантом неизвестного клинического значения *c.1524G>C (chr4:1003157G>C; NM_000203.5)*, что в сочетании с клинически соответствующим возрасту уровнем психоречевого развития позволяет предполагать вариант заболевания Гурлер – Шейе. Поэтому нельзя с уверенностью сказать о том, что ТГСК является методом выбора для терапии МПС у пробанда. Следует рассмотреть проведение функционального анализа варианта *c.1524G>C (chr4:1003157G>C; NM_000203.5)* для уточнения его клинической значимости.

В доступной литературе нами не найдено сочетания МПС I и поликистоза почек, что также делает описание данного клинического случая уникальным, а в клиническом аспекте требует более тщательного выбора методов терапии, учитывая сопутствующее поражение почек у пациентки. Наличие у пациентки поликистоза почек требует продолжения молекулярно-генетического обследования для исключения аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных форм поликистоза почек.

Аллогенная ТГСК является «золотым стандартом» лечения синдрома Гурлер и может снизить прогрессирование ряда симптомов МПС I, улучшить нейрокогнитивное развитие, а также увеличить продолжительность жизни, особенно при условии проведения до достижения пациентом возраста 2 лет [10].

ФЗТ следует начинать с момента постановки диагноза, она может быть полезна для пациентов, ожидающих ТГСК [11].

Разный возраст манифестации, степень выраженности клинических проявлений и тяжесть течения заболевания предполагают разные подходы к терапии, включая альтернативные методы в качестве потенциальных, такие как генная терапия, использование гибридного белка, способного проникать через гематоэнцефалический барьер [3, 5, 6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностью данного клинического случая является сложность дифференциальной диагностики между тяжелой формой МПС I — синдромом Гурлер и более мягкой формой — синдромом Гурлер – Шейе. Ранний дебют и прогрессивное развитие симптомов уже на первом году жизни позволяют клинически установить синдром Гурлер. Но наличие у пациентки по данным молекулярно-генетического обследования частого патогенного

варианта *c.208C>T (Gln70Ter)* в гене *IDUA*, ассоциированного с тяжелым течением заболевания, в компаунд-гетерозиготном состоянии с нуклеотидным вариантом с неопределенной клинической значимостью *c.1524G>C (p.Glu508Asp)* требует дообследования пациентки — проведения функционального анализа ранее не описанного варианта для установления его влияния на функцию белка, что поможет более точно установить форму заболевания и спрогнозировать тяжесть его течения. Уникальным для данного случая является сочетание МПС I и поликистоза почек у пробанда.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, а также результатов обследования и фото несовершеннолетнего пациента (дата подписания: 18.02.2025).

INFORMED CONSENT

Patient's legal representative has signed written informed voluntary consent on the clinical case publication as well as examination results and images of the minor patient (signed on 18.02.2025).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.В. Бучинская — получение гонораров за выступления в качестве спикера (выступления на научных мероприятиях, чтение лекций врачам) от компании «Санофи».

Н.В. Журкова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Астразенека», «Къези», «Нутриция».

Н.Д. Вшакмадзе — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек», «Къези», «Нутриция», «Астразенека».

М.М. Костик — получение гонораров за выступления в качестве спикера (выступления на научных мероприятиях, чтение лекций врачам) от компании «Санофи».

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Nataliya V. Buchinskaya — receiving fees for giving papers (at scientific events, lecturing for doctors) from Sanofi.

Nataliya V. Zhurkova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, AstraZeneca, Chiesi pharmaceuticals, Nutricia.

Nato D. Vashakmadze — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, Biomarin, Nanolek, Chiesi pharmaceuticals, Nutricia, AstraZeneca.

Mikhail M. Kostik — receiving fees for giving papers (at scientific events, lecturing for doctors) from Sanofi.

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

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.В. Бучинская — анализ данных о пациенте, написание текста рукописи и литературного обзора.

А.О. Вечкасова — анализ данных о пациенте, написание текста рукописи и литературного обзора.

Е.Е. Шишунова — наблюдение пациентки на разных этапах маршрутизации (регион, федеральный центр).

Ю.С. Кравцова — наблюдение пациентки на разных этапах маршрутизации (регион, федеральный центр).

Н.Д. Вашакмадзе — наблюдение пациентки на разных этапах маршрутизации (регион, федеральный центр), литературная правка и рецензирование рукописи.

Н.В. Журкова — наблюдение пациентки на разных этапах маршрутизации (регион, федеральный центр).

М.М. Костик — литературная правка и рецензирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nataliya V. Buchinskaya — patient data analysis, manuscript and literature review writing.

Anastasiya O. Vechkasova — patient data analysis, manuscript and literature review writing.

Ekaterina E. Shishunova — patient follow-up at different routing stages (region, federal center).

Yuliya S. Kravtsova — patient follow-up at different routing stages (region, federal center).

Nato D. Vashakmadze — patient follow-up at different routing stages (region, federal center), manuscript literary editing and review.

Nataliya V. Zhurkova — patient follow-up at different routing stages (region, federal center).

Mikhail M. Kostik — manuscript literary editing and review.

ORCID

Н.В. Бучинская
<https://orcid.org/0000-0002-2335-3023>

А.О. Вечкасова
<https://orcid.org/0009-0004-8775-9630>

Е.Е. Шишунова
<https://orcid.org/0009-0001-3447-8243>

Ю.С. Кравцова
<https://orcid.org/0009-0009-7974-6123>

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

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

М.М. Костик
<https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Mucopolysaccharidosis Type I*: Search results in PubMed Central (PMC). Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/?term=Mucopolysaccharidosis+Type+I>. Accessed on February, 04, 2025.
2. Clarke LA, Giugliani R, Guffon N, et al. Genotype-phenotype relationships in mucopolysaccharidosis type I (MPS I): Insights from the International MPS I Registry. *Clin Genet*. 2019;96(4):281–289. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.13583>
3. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr*. 2012;171(6):911–919. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1644-x>
4. Hampe CS, Eisengart JB, Lund TC, et al. Mucopolysaccharidosis Type I: A Review of the Natural History and Molecular Pathology. *Cells*. 2020;9(8):1838. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9081838>
5. Gentner B, Tucci F, Galimberti S, et al. Hematopoietic Stem and Progenitor-Cell Gene Therapy for Hurler Syndrome. *N Engl J Med*. 2021;385(21):1929–1940. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106596>
6. Hurt SC, Dickson PI, Curiel DT. Mucopolysaccharidosis type I gene therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(5):1088–1098. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12414>

7. Harmatz P, Giugliani R, Martins AM, et al. α -L-iduronidase fused with humanized anti-human transferrin receptor antibody (lepunafusp alfa) for mucopolysaccharidosis type I: A phase 1/2 trial. *Mol Ther*. 2024;32(3):609–618. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.01.009>
8. Sato Y, Minami K, Hirato T, et al. Drug delivery for neuronopathic lysosomal storage diseases: evolving roles of the blood brain barrier and cerebrospinal fluid. *Metab Brain Dis*. 2022;37(6):1745–1756. doi: <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00893-3>
9. Mucopolysaccharidosis I (MPS I) Registry. In: *ClinicalTrials.gov*. Available online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00144794>. Accessed on April 07, 2025.
10. Hampe CS, Wesley J, Lund TC, et al. Mucopolysaccharidosis Type I: Current Treatments, Limitations, and Prospects for Improvement. *Biomolecules*. 2021;11(2):189. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11020189>
11. de Ru MH, Boelens JJ, Das AM, et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:55. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-55>