

# Генетика - кейс 1

Materials for the selected specialty

Тип: Кейсы | Образование: Высшее образование | Специализация: Генетика | Записей: 1 | Кейс: 1 |  
Вопросов: 12

## Генетика - кейс 1

Образование: Высшее образование | Специализация: Генетика

### 1. УСЛОВИЕ СИТУАЦИОННОЙ ЗАДАЧИ

#### 1.1. Ситуация

Обратилась мать ребенка для уточнения диагноза у сына. Мальчик 1,5 года.

#### 1.2. Жалобы

На отставание в росте и моторном и развитии, тугоподвижность суставов.

#### 1.3. Анамнез заболевания

С рождения затрудненное носовое дыхание. В первые месяцы жизни диагностирована дисплазия тазобедренных суставов, двусторонняя паховая грыжа. В 1,5 года – пупочная грыжа. Моторное развитие с задержкой: самостоятельно сидит с 1 года, ходит с поддержкой. Задержка роста.

На втором году жизни появилась тугоподвижность суставов. В 1,5 года консультирован офтальмологом, установлено помутнение роговицы.

#### 1.4. Анамнез жизни

Мальчик от 2 беременности, родился в срок, при рождении масса 3950г, длина 55см. Оценка по шкале АПГАР 7/86. Родился в удовлетворительном состоянии.

Генеалогический анамнез: брак не кровнородственный, родословная не отягощена. Родители здоровы. Старший брат 10 лет клинически здоров.

#### 1.5. Объективный статус

Рост 73 см (менее 3 центеля), вес 11,5 кг (50 центель), окружность головы 52 см (более 97 центеля). Грубые черты лица (широкая переносица, гипоплазия средней трети лица, пухлые губы, приоткрытый рот, макроглоссия), тугоподвижность и контрактуры локтевых и коленных суставов, увеличение размеров живота, пупочная грыжа, увеличение печени (+3 см из под края реберной дуги), двусторонняя паховая грыжа.

### 1. Диагноз

#### 1. Вопрос

Наиболее вероятным предполагаемым клиническим диагнозом в данной ситуации является заболевание из группы

##### 1. мукополисахаридозов

2. наследственных миопатий

3. гликогенозов

4. нарушений митохондриального бета-окисления жирных кислот

**Правильный ответ: мукополисахаридозов**

Комментарии: Сочетание клинических проявлений в виде грубых черт лица, тугоподвижности суставов, задержки роста, макрокрании, помутнения роговицы, грыж позволяет врачу предположить мукополисахаридоз и является основанием для дальнейшего обследования.

Методические рекомендации по ранней диагностике мукополисахаридозов, 2019г. (стр. 10-11)

Комментарии: Основные клинические проявления: грубые черты лица, умственная отсталость, помутнение роговицы, тугоподвижность суставов [1-3].

Клинические рекомендации. Мукополисахаридоз I типа у детей.

(1)

## 2. План обследования

### 2. Вопрос

Для уточнения диагноза, первым этапом, наиболее целесообразно провести

1. исследование желчных кислот мочи
2. исследование спектра аминокислот мочи методом хроматографии
- 3. исследование экскреции гликозаминогликонов (дерматансульфата и гепарансульфата) с мочой**
- 4. исследование активности лизосомных ферментов (гидролаз)**
5. исследование экскреции меди с мочой
6. кариотипирование

**Правильные ответы: исследование экскреции гликозаминогликонов (дерматансульфата и гепарансульфата) с мочой; исследование активности лизосомных ферментов (гидролаз)**

Комментарии: Пациентам с подозрением на мукополисахаридоз первым этапом обследования рекомендовано исследование экскреции дерматансульфата и гепарансульфата с мочой. Эти показатели являются основными лабораторными критериями Мукополисахаридоза 1 типа (МПС 1 типа): определяется повышенный уровень дерматансульфата и гепарансульфата в моче.

Клинические рекомендации. Мукополисахаридоз I типа у детей.

(1)

Комментарии: показатели активности ферментов лизосом являются основными лабораторными критериями МПС. У пациентов с МПС I типа определяется снижение активности альфа-L-идуронидазы.

Клинические рекомендации. Мукополисахаридоз I типа у детей.

(1)

## 4. Результаты обследования

### 4.1. Исследование экскреции гликозаминогликонов (дерматансульфата и гепарансульфата) с мочой

По результатам одномерного электрофореза гликозаминогликонов выявлена повышенная экскреция гепарансульфата и дерматансульфата с мочой, что характерно для МПС I, II и VII типов

### 4.2. Исследование активности лизосомных ферментов (гидролаз)

По результатам исследования выявлено резкое снижение активности альфа-идуронидазы до 0,03 мкМ/л/ч (норма 1-25 мкМ/л/ч)

### 3. Алгоритм молекулярно-генетического обследования (диагноза)

#### 3. Вопрос

Для уточнения диагноза на втором этапе показано проведение молекулярно-генетическое исследование гена

1. \_PAH\_ (OMIM: \* 612349)
2. **\_IDUA\_ (OMIM:\* 252800)**
3. \_GALK1\_ (OMIM: \* 604313)
4. \_GALE\_ (OMIM: \* 606953)

**Правильный ответ: \_IDUA\_ (OMIM:\* )**

Ребенку с клинико- лабораторными данными мукополисахаридоза рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования: выявление мутаций в гене \_IDUA\_, кодирующем альфа-L-идуронидазу.

Клинические рекомендации. Мукополисахаридоз I типа у детей.

(1)

### 6. Результаты молекулярно-генетического исследования гена

#### 6.1. IDUA (OMIM:\* 252800)

Методом прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гена \_IDUA\_ (OMIM:\* 252800; NM\_000199.3) в экзоне 2 гена \_IDUA\_ выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.208C>T (Gln70TER) в гомозиготном состоянии. Вариант описан как патогенный в базе данных по мутациям HGMD (CM930424).

#### 4. Диагноз

#### 4. Вопрос

На основании полученных результатов клинико-лабораторных исследований пробанду установлен диагноз

1. **Мукополисахаридоз 1 типа. Синдром Гурлер**
2. Гликогеновая болезнь 1 типа
3. Галактоземия 1 типа
4. Мукополисахаридоз 2 типа. Синдром Хантера

**Правильный ответ: Мукополисахаридоз 1 типа. Синдром Гурлер**

Комментарии: Диагноз МПС I устанавливается на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования и молекулярно-генетического анализа.

Клинические рекомендации. Мукополисахаридоз I типа у детей.

(1)

#### 8. Диагноз

#### 8.1. Мукополисахаридоз 1 типа. Синдром Гурлер

### 5. Профилактика (медико-генетическое консультирование)

#### 5. Вопрос

Тип наследования мукополисахаридоза 1 типа (OMIM:\* 607014)

1. **аутосомно-рецессивный**

2. Х-сцепленный доминантный
3. Х-сцепленный рецессивный
4. аутосомно-доминантный

**Правильный ответ: аутосомно-рецессивный**

Клинические рекомендации. Мукополисахаридоз I типа у детей.

(1)

## 6. Вопрос

Риск повторного рождения больного ребёнка с этим заболеванием в обследованной семье

1. составляет 15% независимо от пола
2. отсутствует
3. составляет 50% независимо от пола

**4. составляет 25% независимо от пола**

**Правильный ответ: составляет 25% независимо от пола**

В случае аутосомно-рецессивных заболеваний, рекуррентный риск составляет 25%

При аутосомно-рецессивном заболевании родители являются гетерозиготными носителями мутантного гена

Комментарий: Аутосомно-рецессивный тип наследования характеризуется передачей заболевания от здоровых родителей детям с вероятностью 25%

Генетика. Учебник для вузов/Под. ред. академ. РАМН В.И. Иванова. - М.: ИКЦ «Академкнига», 2006, 2007 - 639 с.:ил., стр. 453, стр. 455

## 7. Вопрос

В данном браке с высоким риском Мукополисахаридоза I типа

1. дальнейшее деторождение противопоказано
2. дальнейшее деторождение рекомендуется с использованием донорских половых клеток
3. пренатальная диагностика не показана

**4. рекомендовано проведение пренатальной диагностики при наступлении следующей беременности**

**Правильный ответ: рекомендовано проведение пренатальной диагностики при наступлении следующей беременности**

Комментарии: Пренатальная диагностика рекомендована для любой последующей беременности в семьях,отягощенных хотя бы одним случаем МПСI.

Клинические рекомендации. Мукополисахаридоз I типа у детей.

(1)

## 6. Лечение

### 8. Вопрос

Трансплантации костного мозга (ТКМ) пациентам с мукополисахаридозом 1 типа

- 1. рекомендована до достижения 2-х летнего возраста**
2. рекомендована после 10 летнего возраста
3. не рекомендована

#### 4. рекомендована

**Правильный ответ: рекомендована до достижения 2-х летнего возраста**

Комментарии: Рекомендовано проведение трансплантации костного мозга пациентам с МПС 1 с фенотипом Гурлер синдрома до достижения возраста двух лет. ТКМ ведет к уменьшению размеров печени и селезенки, улучшению функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Клинические рекомендации. Мукополисахаридоз I типа у детей.

(1)

## 9. Вопрос

Всем детям с мукополисахаридозом 1 типа показано проведение

1. генной терапии
- 2. ферментзаместительной терапии ларонидазой из расчета 100 ЕД/кг в виде в/в инфузии еженедельно**
3. трансплантации печени
4. диетотерапии с исключением казеинсодержащих продуктов

**Правильный ответ: ферментзаместительной терапии ларонидазой из расчета 100 ЕД/кг в виде в/в инфузии еженедельно**

Комментарии: Рекомендовано проведение ферментной заместительной терапии (ФЗТ). ФЗТ проводится ларонидазой (код АТХ А16АВ05).

Клинические рекомендации. Мукополисахаридоз I типа у детей.

(1)

Комментарии: в 1 мл раствора содержится 100 ЕД (приблизительно 0,58 мг) ларонидазы. Это рекомбинантная форма человеческой альфа-L-идуронидазы, производимая с использованием технологии рекомбинантной ДНК в клеточной культуре китайских хомячков. ФЗТ предназначена для восстановления уровня энзиматической активности, достаточного для гидролиза накопленных гликозаминогликанов и для предотвращения их дальнейшего накопления. После введения ларонидаза быстро выводится из системного кровотока и поглощается клетками, поступая в их лизосомы через маннозо-6-фосфатные рецепторы. Рекомендованный режим дозирования: еженедельное введение в дозе 100 ЕД/кг в виде в/в инфузии.

(2)

## 10. Вопрос

Фермент заместительная терапия детям с трансплантацией костного мозга (ТКМ)

1. противопоказана из-за возможных аллергических реакций и роста антител к ферменту
2. проводится только до проведения операции
3. не проводится
- 4. проводится до ТКМ и в течении 3-х месяцев после ТКМ (до восстановления нормального уровня собственного фермента)**

**Правильный ответ: проводится до ТКМ и в течении 3-х месяцев после ТКМ (до восстановления нормального уровня собственного фермента)**

Комментарии: фермент заместительную терапию ларонидазой можно использовать перед трансплантацией костного мозга, непосредственно после нее, а также после трансплантации.

Клинические рекомендации. Мукополисахаридоз I типа у детей.

(1)

## 7. Вариатив

### 11. Вопрос

Пациентам с мукополисахаридозом 1 типа, реабилитационные мероприятия и физиотерапия

1. показаны с 5-летнего возраста

2. не показаны

**3. показаны и разрабатываются индивидуально**

4. показаны пациентам, не получающим фермент заместительную терапию

**Правильный ответ: показаны и разрабатываются индивидуально**

Комментарии: Пациенту с мукополисахаридозом I типа физиотерапевтом и врачом-ЛФК разрабатывается индивидуальный курс реабилитации, включающий массаж, лечебную физкультуру, физиотерапевтические процедуры (магнитотерапию, термотерапию, ударно-волновую терапию, метод биологической обратной связи и другие процедуры).

Клинические рекомендации. Мукополисахаридоз I типа у детей.

(1)

Комментарии: Реабилитационные курсы (массаж, ЛФК, физиопроцедуры, психолого-педагогическая помощь) желательно проводить в условиях дневного стационара проводится с частотой 3-4 раза в год, длительность – определяется тяжестью состояния и ответом на проводимые мероприятия.

(2)

### 12. Вопрос

Пациентам с мукополисахаридозом 1 типа, в том числе получающим фермент заместительную терапию, симптоматическая терапия

1. не показана

2. показана только в стационарных условиях

**3. показана**

4. показана до назначения фермент заместительной терапии

**Правильный ответ: показана**

Комментарии: Заболевание имеет мультисистемную природу и необратимые, прогрессирующие клинические проявления, что обуславливает необходимость наблюдения не только узкими специалистами (оториноларингологами, хирургами-ортопедами, офтальмологами, кардиологами, пульмонологами, невропатологами, стоматологами), но и физиотерапевтами, логопедами, психологами и работниками паллиативных служб.

Клинические рекомендации. Мукополисахаридоз I типа у детей.

(1)