

АО «Медицинский Университет Астана»

Тема: Мукополисахаридоз I типа.

Выполнила: Шарипова М.
589 группа ОМ

Мукополисахаридозы (МПС) –

группа наследственных болезней обмена веществ, связанных с нарушением метаболизма гликозаминогликанов (ГАГ), приводящее к мультиорганному поражению.

Мукополисахаридоз I типа - наследственная лизосомная болезнь накопления.

Все пациенты с МПС I имеют дефицит фермента альфа-L-идуронидазы, что приводит к накоплению мукополисахаридов, также называемых гликозамингликанами (ГАГ).

Классификация мукополисахаридозов

Клинические формы заболеваний	Тип наследования, ген, локализация	Дефектный лизосомный фермент	№ в OMIM
МПС IH (синдром Гурлер) МПС IS (синдром Шейе) МПС IH/ IS (синдром Гурлер/ Шейе)	AP, IDUA, 4p16.3	α -L-идуронидаза	252800
МПС II (синдром Хантера)	XP, IDS Xq27.3–q28	Идуронат-2-сульфатаза	309900
МПС IIIA (синдром Санфилипо A)	AP, HSS, GNS 17q25.3	Гепарансульфатаза	252900
МПС IIIB (синдром Санфилипо B)	AP 17q21	N-ацетил-L-D-глюкозаминидаза	252920
МПС IIIC (синдром Санфилипо C)	AP, Хромосома 14	Ацетил-CoA-глюкозаминидин-N-ацетилтрансфераза	252930
МПС IIID (синдром Санфилипо D)	AP, 12q14 GNS	N-ацетил-глюкозамин-6-сульфатаза	252940
МПС IVA (синдром Моркио A)	AP, GALNS 16q24.3	Галактозамин-6-сульфатаза	253000
МПС IVB (синдром Моркио B)	AP, GLB1 3p21.33	β -галактозидаза	253010
МПС VI (синдром Марото-Лами)	AP, ARSB, 5q11–q13	Арилсульфатаза B	252200
МПС VII (синдром Слая)	AP, GUSB, 7q21.1–q22	β -глюкоронидаза	253220

Выделяют три формы МПС тип I:

- синдром Гурлер (мукополисахаридоз I H - тяжелая форма),
- синдром Гурлер-Шейе (мукополисахаридоз I H/S- промежуточная форма).
- синдром Шейе (мукополисахаридоз I S - легкая форма),

-
- Синдром Гурлер – одна из самых тяжелых форм и названа по имени Гертруды Гурлер, которая описала мальчика и девочку с данным заболеванием в 1919 г.
 - В 1962 г. доктор Шейе, офтальмолог, наблюдал пациента с помутнением роговицы и очень мягкой формой синдрома. Заболевание, которое он описал, назвали синдром Шейе.

В чем причина болезни?

- Мукополисахариды, или гликозаминогликаны (ГАГ) – это длинные цепочки молекул сахара, которые служат важным строительным материалом для костей, хрящей, кожи, сухожилий и многих других тканей в организме.
- Например, ГАГ содержатся в вязкой синовиальной жидкости, которая увлажняет суставы, входят в состав клапанов сердца, суставов и сухожилий.



- Чтобы понять, почему ГАГ накапливается и вызывает МПС, необходимо понять, что в организме в норме происходит постоянный, непрерывный процесс образования новых ГАГ и расщепление старых соединений, то есть происходит процесс рециркуляции.
-

Для процесса расщепления и переработки ГАГ нам необходима целая группа особых белков, так называемых ферментов.

Для того чтобы расщепить ГАГ, ферменты работают по очереди, друг за другом и разбивают его на части.

Цепочка ГАГ разрушается путем отщепления одной молекулы сахара за раз, начиная с конца цепочки. Каждый фермент в этом процессе имеет свое специальное назначение и выполняет одно очень специфическое действие, так же, как отвертка предназначена для работы только с шурупами, а молоток с гвоздями.

У больных с МПС I отсутствует один специальный фермент, называемый альфа-L-идуронидаза, который необходим для расщепления определенных ГАГ – дерматансульфата и гепарансульфата. Нерасщепленные дерматансульфат и гепарансульфат накапливаются в клетках, вызывая прогрессирующие нарушения.

Сами по себе ГАГ нетоксичны, но большое их количество в организме приводит к различным нарушениям. При рождении у детей, как правило, не наблюдаются признаки заболевания, но в процессе накопления ГАГ симптомы начинают проявляться.

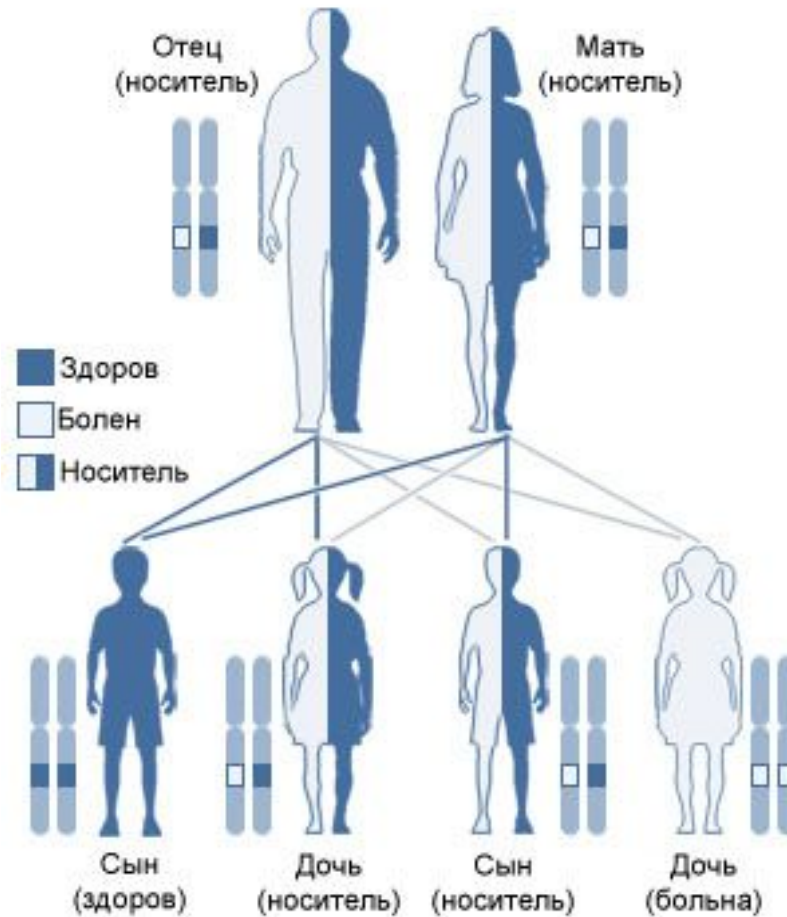
Насколько распространено данное нарушение?



- Мукополисахаридоз тип I - очень редкое заболевание.
- По оценкам ученых, приблизительно 1 из 100000 родившихся детей имеет МПС I (синдром Гурлер или синдром Гурлер-Шейе).
- Синдром Шейе встречается еще реже - 1 из 500000 новорожденных.

Тип наследования:

Аутосомно-рецессивное наследование



Как диагностируется заболевание?

- Поскольку разные МПС очень похожи по своим клиническим проявлениям, необходимо подтвердить диагноз заболевания с помощью лабораторных методов.
- Подтверждающая диагностика МПС I заключается в определении уровня экскреции ГАГ в моче и измерении активности лизосомной α -L-идуронидазы в клетках крови или культуре кожных фибробластов.



Мукополисахаридоз I H - тяжелая форма

Основные клинические проявления:

- задержка психомоторного развития
- умственная отсталость,
- грубые черты лица,
- пороки клапанов сердца,
- помутнение роговицы,
- задержка роста,
- тугоподвижность суставов

Внешний вид.



Рис. Пациент С. с синдромом Гурлер-Шейе. Типичные фенотипические особенности: большая голова, грубые черты лица, нос с запавшей переносицей, полукрытый рот



- У новорожденного характерных проявлений не отмечают, симптоматика чаще всего развивается на первом году (с 6 месяцев, иногда - позже, с 18 месяцев)

Характерны изменения черт лица по типу «гаргоилизма», которые становятся очевидными к концу первого года жизни:

- большая голова,
- выступающие лобные бугры,
- широкие скулы
- запавшая переносица,
- короткие носовые ходы с вывернутыми наружу ноздрями,
- полукрытый рот, большой язык, толстые губы.

Характерна задержка

- (максимальный рост составляет около 110 см), который полностью останавливается к 2-5 годам. При низком росте у детей отмечается диспропорциональное телосложение, короткая шея.



Костная система:

Со стороны костно-суставной системы при МПС I выявляется множественная симптоматика.

- У всех пациентов формируется тугоподвижность всех групп суставов, в результате контрактур межфаланговых суставов и укорочения фаланг, образуются деформации кистей по типу "когтистой лапы".
- Тазобедренные суставы сформированы неправильно, головки бедренных костей маленькие, уплощенные и деформированные, характерна стопа valgum.
- Подвздошные кости приобретают "треугольную" деформацию. Рентгенологические изменения, видимые при синдроме Гурлер, описываются как множественный дизостоз.
- Для длинных трубчатых костей характерно расширение диафизов, рентгенологически неправильно проявляющиеся метафизы и эпифизы.
- Ключицы укорочены, утолщены.
- Ребра описываются как «веслообразные», их вертебральные концы сужены, а стернальные - утолщены и расширены.
- Фаланги кистей и стоп укорочены, имеют трапециевидную форму и расширенные диафизы.
- Формируются платиспондилия, кифоз, кифосколиоз.
- Позвонки расширены в поперечнике, высота их уменьшена. В участках, где сформирован кифоз или кифосколиоз, выявлено недоразвитие поперечных отростков позвонков или их "языкообразная" деформация.



Рис. 102. Мукополисахаридоз, тип I.
а — макро- и сфацефалия; б — внешний вид.



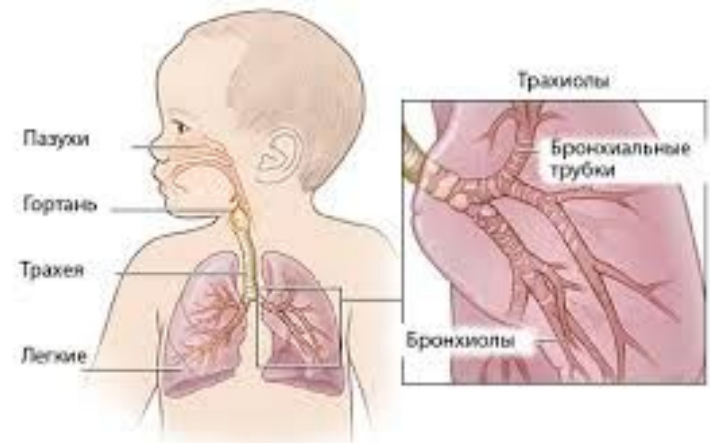
Центральная нервная система.

- Прогрессирующие психические расстройства характерны для синдрома Гурлер, в то время как при мягких формах МПС I (синдромы Гурлер-Шейе и Шейе) интеллект больных практически не страдает или наблюдаются легкие когнитивные нарушения.
- Психомоторное развитие при синдроме Гурлер идет с заметным возрастным отставанием и достигает максимального развития на уровне 2-4 лет, затем останавливается и переходит (вместе с моторным развитием) в стадию регресса, достигая полной деменции. Однако систематические занятия, направленные на развитие когнитивных функций, способствуют более длительному сохранению интеллекта.
- Поведенческие нарушения: регресс когнитивных функций наряду с тяжелой потерей слуха, недостатком сна, вызванным обструктивным апноэ, оказывают существенное влияние на поведение ребенка. По мере нарастания когнитивного дефицита к гиперактивности и агрессивности присоединяются аутистические черты.
- Медикаментозная терапия, направленная на контроль разрушительного поведения, часто бывает неэффективной. Прогрессирующая сообщающаяся гидроцефалия является наиболее частым симптомом синдрома Гурлер и редко встречается при мягких формах МПС I типа (синдромах Гурлер-Шейе и Шейе).

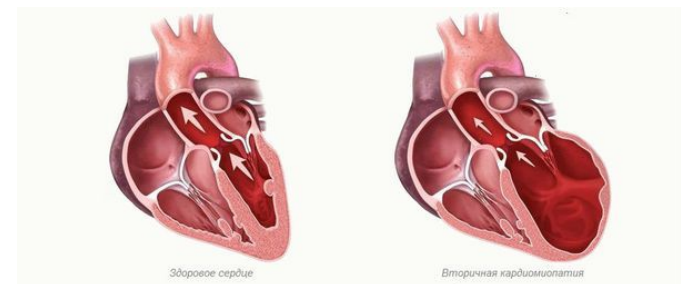
-
- При сдавлении спинного мозга, вызванного утолщением его оболочек или нестабильностью атлантоаксиального сустава, отмечают: нарушение походки, мышечную слабость, неуклюжесть при сохранных моторных навыках и дисфункцию мочевого пузыря
 - При тяжёлой форме заболевания часто наблюдаются судороги, что требует проведения оценки неврологического статуса. У пациентов со слабо выраженными клиническими признаками судорожный синдром встречается намного реже.
 - Прогрессирование заболевания сопровождается генерализованными тонико-клоническими пароксизмами, которые обычно хорошо поддаются монотерапии антиконвульсантами.


Органы дыхания:

- частые респираторные заболевания в виде ринитов, отитов.
- Накопление ГАГ в миндалинах, надгортаннике, а также в трахее приводит к утолщению и сужению дыхательных путей и развитию обструктивного апноэ.



- Органы зрения: помутнение и пигментная дегенерация роговицы, глаукома.
- Сердечно-сосудистая система: характерно утолщение клапанов, сужение артерий, нарастающая ригидность миокарда, кардиомиопатии, артериальная гипертензия. С возрастом может развиваться сердечная недостаточность.



- 
-
- Желудочно-кишечная система: гепатоспленомегалия.
 - Также встречаются: гипертрихоз, гепатоспленомегалия, нарушение слуха, пупочная и/или паховая грыжи.
 - На поздних стадиях у детей выявляют тугоухость, снижение зрения и умственную отсталость .