

DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_1_139



ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ У РЕБЕНКА С GM1-ГАНГЛИОЗИДОЗОМ 1 ТИПА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Л. М. Щугарева^{1,2}, О. В. Потешкина^{1,2}, В. Д. Петрова¹, А. Ю. Алибеккадиев¹,
С. А. Сотников¹, Е. Ю. Крюков^{1,2}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия, ул. Авангардная, д. 14; 198205

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детской невропатологии и нейрохирургии, Санкт-Петербург, Россия, ул. Кирочная, д. 41

РЕЗЮМЕ.

Ганглиозидозы — гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний обмена веществ в результате врожденной недостаточности фермента бета-галактозидазы, что приводит к накоплению в клетках и тканях GM1-ганглиозида и его метаболитов. Чем меньше активность фермента, тем более тяжелое течение и дебют GM1-ганглиозидоза (GM1-ГЗ). В зависимости от возраста начала, выделяют три клинические формы заболевания. Наиболее часто встречается GM1-ГЗ 1 типа — заболевание манифестирует в первые 6 месяцев жизни, имеет прогрессирующее течение и неблагоприятный прогноз. Основные клинические проявления заболевания — лицевые и скелетные аномалии, диффузная мышечная гипотония, гепатоспленомегалия, вишнево-красное пятно макулы (симптом «вишневой косточки» на глазном дне), выраженная задержка психомоторного развития. В статье приводится описание пациента с тяжелым течением GM1-ГЗ 1 типа, с типичными клиническими проявлениями, включающие краниосиноз и гидроцефалию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: GM1-ганглиозидоз 1 типа, диффузная мышечная гипотония, краниосиноз, гидроцефалия.

Для цитирования: Щугарева Л. М., Потешкина О. В., Петрова В. Д., Алибеккадиев А. Ю., Сотников С. А., Крюков Е. Ю. Особенности нейрохирургической тактики у ребенка с GM1-ганглиозидозом 1 типа (клинический случай). Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(1):139–144. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_1_139

FEATURES OF NEUROSURGICAL TACTICS IN A CHILD WITH TYPE 1 GM1 GANGLIOSIDOSIS (CLINICAL CASE)

L. M. Shugareva^{1,2}, O. V. Poteshkina^{1,2}, V. D. Petrova¹, A. Y. Alibekkadiev¹, S. A. Sotnikov¹, E. Y. Kryukov^{1,2}

¹ Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, St. Petersburg, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov", St. Petersburg, Russia

ABSTRACT.

Gangliosidoses are a heterogeneous group of genetically determined metabolic diseases resulting from the insufficiency of the beta-galactosidase enzyme, which leads to the accumulation of GM1-ganglioside and its metabolites in cells. The more the enzyme activity is reduced, the more severe the course and early onset of GM1 gangliosidosis. Depending on the age of the debut, there are three clinical forms of the disease. The most common is GM1-gangliosidosis type 1 — the disease manifests in the first 6 months of life, has a progressive course and an unfavorable prognosis. The main clinical manifestations of the disease are facial and skeletal anomalies, diffuse muscular hypotension, hepatosplenomegaly, cherry-red macular spot (a symptom of a "cherry stone" on the fundus), pronounced delay in psychomotor development. The article describes a patient with severe GM1-gangliosidosis type 1, with typical clinical manifestations, including craniosynostosis and hydrocephalus.

KEYWORDS: GM1-gangliosidosis type 1, diffuse muscular hypotension, craniosynostosis, hydrocephalus.

For citation: Shugareva L. M., Poteshkina O. V., Petrova V. D., Alibekkadiev A. Y., Sotnikov S. A., Kryukov E. Y. Features of neurosurgical tactics in a child with type 1 GM1 gangliosidosis (clinical case). Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(1):139–144. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_1_139

Введение.

Ганглиозидозы — гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний обмена веществ из группы лизосомных болезней накопления [1]. Частота данного заболевания составляет 1 на 100000–300000 новорожденных [2]. Заболевание обусловлено мутациями в гене GLB1, кодирующего бета-галактозидазу-1, что приводит к ее недостаточности и накоплению в клетках и тканях GM1-ганглиозида и его метаболитов, вызывающих нарушение функции и гибель клеток [1, 3, 4]. Чем больше снижена активность фермента, тем более тяжелое течение и раннее начало GM1-ГЗ. Традиционно заболевание классифицируют как тип 1 (инфантильный/острый) (OMIM 230500), тип 2 (ювенильный/подострый) (OMIM 230600) и тип 3 (взрослый/хронический) (OMIM 230650). Недавно второй тип был разделен на позднюю инфантильную и ювенильную формы в зависимости от возраста начала и скорости прогрессирования заболевания [4, 5]. Мутация в гене GLB1 является причиной развития не только GM1-ГЗ, но и мукополисахаридоза типа IVB (MPS IVB или болезнь Моркио В). Поэтому для этих заболеваний характерны однотипные скелетные аномалии: множественный дизостоз, короткая шея, кифосколиоз, лицевой дисморфизм, гидроцефалия [4].

Ранними симптомами GM1-ГЗ часто являются локальные или генерализованные отеки, мышечная гипотония, вялое сосание, низкие весовые прибавки, гиперплазия десен [3, 6]. При МРТ головного мозга выявляют паттерн макроцефалии за счет увеличения объема полушарий мозга и размеров желудочковой системы. При этом, объем мозолистого тела, хвостатого ядра и скорлупы в динамике уменьшаются. Также происходит редукция объема коры мозжечка. Повышение внутричерепного давления характерно для младенческой формы GM1-ГЗ и сохраняется по мере прогрессирования заболевания. По данным литературы, при поздней младенческой форме GM1-ГЗ может выявляться гипоплазия зубовидного отростка, что приводит к нестабильности в атланта-аксиальном сочленении [6].

К возрасту 2–3 месяцев при GM1-ГЗ происходит огрубление черт лица, выявляется гепатоспленомегалия, пахово-мошоночные грыжи, на глазном дне — симптом «вишневой косточки», задержка психомоторного развития. На втором полугодии жизни происходит регресс навыков, мышечная гипотония сменяется спастическим тетрапарезом. К концу первого года жизни присоединяются судороги. Незначительные сложные парциальные припадки или абсансы прогрессируют со временем и становятся более частыми и тяжелыми [7]. Полный контроль над эпилептическими приступами достигается не всегда [7]. Дети погибают в первые годы жизни от сердечно-сосудистых осложнений или пневмонии [8]. Заболевание подтверждается с помощью энзимодиагностики — определяют активность

бета-D-галактозидазы в лейкоцитах крови или фибробластах кожи (активность снижается). Молекулярно-генетическое обследование подтверждает заболевание и включает поиск мутаций в гене GLB1 [9, 10].

Клинический случай

Мальчик Г.М.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 2 беременности, протекавшей на фоне тяжелой преэклампсии, артериальной гипертензии, хронической фетоплацентарной недостаточности, гестационного сахарного диабета, кольпита. Роды II, преждевременные, на 29 неделе, путем экстренной операции кесарева сечения, с оценкой по шкале Апгар 5/6/7 баллов. Длина тела при рождении 42 см, масса тела при рождении 1700 г, окружность головы 30 см, окружность груди 27 см. С рождения состояние тяжелое за счет дыхательной недостаточности 3 степени, неврологической симптоматики (мышечная гипотония, арефлексия, адинамия). ИВЛ с рождения. В первые сутки жизни переведен в ОРИТ. На 10 сутки переведен в отделение патологии новорожденных. Выписан на 30 сутки с диагнозом «Ранний неонатальный сепсис».

В возрасте 2 месяцев ребенок направлен на стационарное лечение по поводу анемии — снижение гемоглобина до 60 г/л. В отделении осмотрен генетиком: учитывая вакуолизацию лимфоцитов нельзя исключить болезнь накопления на этапе отсутствия фенотипических проявлений. В возрасте 3–6 месяцев появилась пастозность стоп и век, прогрессирующая водянка оболочек яичек. Данные сухого пятна на активность ферментов при ЛБН (мукополисахаридоз 1 типа, лейкодистрофия Краббе, б. Помпе, б. Фабри, Гоше, б. Нимана-Пика) в пределах референсных значений. С 4 месяцев по данным УЗИ органов брюшной полости диагностирована спленомегалия. С возраста 6 месяцев диагностирован асцит.

С рождения ребенок развивался с выраженной задержкой в психомоторном развитии: в 5,5 мес. не переворачивался, голову держал неуверенно. Медленно сформировалась макрокrania с синостозом сагиттального шва и ладьевидной деформацией черепа.

В связи с задержкой развития и фенотипом ребенка, проведена МРТ головного мозга (7 мес.): МР картина межполушарной асимметричной вентрикулодилатации, костная деформация свода черепа в структуре частичного краниостеноза сагиттального и правого коронального швов. Асимметричная смешанная гидроцефалия, гипоплазия мозолистого тела (рис. 1).

К 9 месяцам выпрямительные реакции у ребенка не сформировались: голову держал кратковременно, не переворачивался, не ползал, опоры на нижние конечности нет. Появилось огрубление черт лица: гипертелоризм, нависающий лоб, запавшая переносица, усиление венозного рисунка кожи головы (рис. 2).

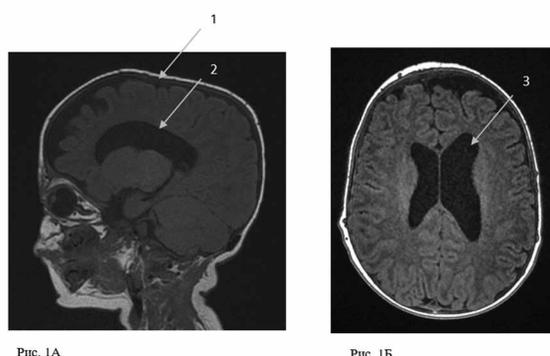


Рис. 1А

Рис. 1Б

Рисунок 1 (А, Б). Ганглиозидоз I тип (инфантильный). МР-изображения головного мозга мальчика Г.М. в возрасте 7 месяцев. А. Т1 ВИ — сагиттальный срез Б. Т1 ВИ — фронтальный срез. Деформация свода черепа в структуре частичного краниостеноза сагиттального и правого коронарного швов (1), гипоплазия мозолистого тела (2), межполушарная асимметричная вентрикулодилатация (3) — показано стрелками.

Figure 1 (A, B). Gangliosidosis type I (infantile). MRI images of the brain of a boy G.M. at the age of 7 months.

A. T1 VI — sagittal section B. T1 VI — frontal section.

Deformation of the cranial vault in the structure of partial craniostenosis of the sagittal and right coronal sutures (1), hypoplasia of the corpus callosum (2), interhemispheric asymmetric ventriculodilatation (3) — shown by arrows.



Рисунок 2. Мальчик Г.М. Ганглиозидоз I тип (инфантильный). Внешний вид.

Figure 2. Boy G.M. Gangliosidosis type I (infantile). Appearance.

В ЭЭГ (9 мес.): умеренные диффузные изменения фонового ритма в виде всплеск высокоамплитудной дельта активности с акцентом в задних отделах индексом до 40 % записи. Эпилептиформная и другие виды патологической активности не зарегистрированы. Иктальных событий не зарегистрировано.

В возрасте 10,5 мес — череп скафоцефалической формы. Сохраняется выражен венный рисунок кожи головы, ускоренный темп роста головы (+4.0 за 2 мес). В неврологическом статусе: взгляд на предмета фиксирует, но не следит за ними, иногда поперхивается при кормлении. Глоточный рефлекс живой. Диффузная симметричная мышечная тетраплегия 3–4 балла (грубее в проксимальной мускулатуре нижних конечностей). Антигравитационные движения в конечностях низкой амплитуды, сниженная толерантность к физической нагрузке. СХР D=S, живые. Брюшные рефлексы D=S. С-м Бабинского с 2-х сторон. Осмотрен нейрохирургом, назначено дообследование: люмбальная пункция под седацией — выявлено повышение внутричерепного давления до 300 мм вод. ст. Ребенок обсужден на консилиуме нейрохирургов. Принято решение имплантировать вентрикулоперитонеальный шунт, а от операции по поводу оперативного лечения синостоза костей черепа — воздержаться.

В возрасте 18 мес. у мальчика зафиксирован регресс моторных навыков, снижение функции зрения (перестал следить за предметами, расходящееся косоглазие), отчетливое ослабление слуховых реакций, narosли дисфагические расстройства (поперхивание жидкой пищей, не жует). Глоточный рефлекс сохранен. Прогрессирует вялая тетраплегия — мышечная сила снижена в конечностях до 2-х баллов. СХР D=S, живые. Брюшные рефлексы вызываются. С-м Бабинского с 2-х сторон. Появились миоклонические приступы с вовлечением мышц лица и рук.

ЭЭГ (18 мес.): умеренные диффузные изменения фонового ритма. Зарегистрирована мультирегиональная эпилептиформная активность в виде медленных комплексов «пик-медленная волна» амплитудой до 500 мкВ в лобно-центральных, реже в теменно-затылочных и височных отделах обоих полушарий индексом 25 %. Иктальных событий не зарегистрировано. Консультация офтальмолога (18 мес.): ДЗН серый, границы четкие, сосуды удовлетворительного питания. Заключение: OU — расходящееся непостоянное косоглазие. Нистагм. ЧАЗН? УЗИ ОБП и почек (18.06.2021 г.): прогрессирующие гепатоспленомегалия, асцит.

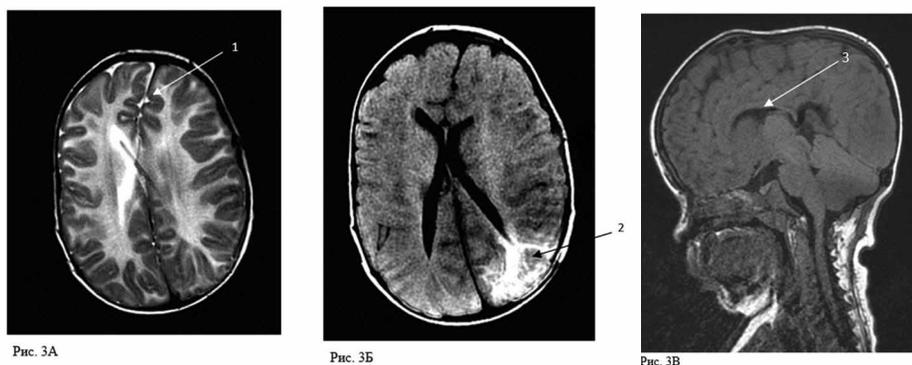


Рисунок 3 (А, Б, В). МР-изображения головного мозга мальчика Г.А. в возрасте 18 месяцев. Ганглиозидоз I типа.

А. T2 ВИ — фронтальный срез. Б. FLAIR — фронтальный срез. В. T1 ВИ — сагиттальный срез.

Асимметрия больших полушарий мозга и смещение срединных структур справа налево до 10 мм (1). В правой височно-теменной области выявляются постоперационные глиозные изменения (2). Истонченное мозолистое тело (3).

Figure 3 (A, B, C). MRI images of the brain of a boy G.A. at the age of 18 months. Gangliosidosis type I.

A. T2 VI — frontal section. B. FLAIR — frontal cut. B. T1 VI — sagittal section.

Asymmetry of the cerebral hemispheres and displacement of median structures from right to left up to 10 mm (1). In the right temporo-parietal region, postoperative gliosis changes are detected (2). Thinned corpus callosum (3).

Повторная МРТ головного мозга (18 мес.): состояние стабильное. Регресс вентрикуломегалии. Краниocereбральная диспропорция (рис. 3А, 3Б, 3В). В возрасте 20 месяцев связи с выраженным нарастанием асцита было принято решение о лигировании перитонеального катетера, его удалении из брюшной полости и имплантации перитонеального катетера длительного стояния с целью периодического опорожнения асцитической жидкости. На фоне проведенных манипуляций отмечается стабилизация состояния ребенка, регресс асцита, компенсация гидроцефалии. В возрасте 21 месяца выписан на амбулаторное наблюдение. Через 2 недели после выписки наблюдается нарастание вентрикуломегалии по НСГ, госпитализирован для вентрикулоатриального шунтирования. В возрасте 22 месяцев лигированный ВПШ переведен в вентрикулоатриальный шунт. На этом фоне состояние ребенка стабилизировалось.

Осуществлен поиск возможной метаболической этиологии заболевания:

- ТМС крови (неоднократно) — в пределах нормы;
- Анализ мочи на органические кислоты (неоднократно) — в пределах нормы;
- Одномерный электрофорез гликозаминогликанов — в пределах референсных значений;
- Энзимодиагностика (Краббе, Помпе, Фабри, Гоше, б. Нимана-Пика, МПС 1 тип) — активность ферментов в пределах референсных значений (проведено двукратно).

Проводили молекулярное кариотипирование — 46 XY;

- Хромосомный макроматричный анализ — микроделетий и дупликаций не выявлено;

При исследовании крови на таргетную панель «Врожденные нарушения обмена» патогенных и вероятно патогенных вариантов генных поломок не выявлено (в том числе в гене GLB 1).

Вместе с тем, основываясь на клинко-лабораторных данных и прогрессирующем течении заболевания с инфантильным началом, фенотипическими признаками лизосомной болезни накопления, миоклонической эпилепсией, поиск причины заболевания был продолжен. Методом секвенирования нового поколения был проведен дополнительный анализ на мутации гена GLB 1. В результате выявлены не зарегистрированные в базе данных 2 мутации в гене GLB 1 в гетерозиготном состоянии (рис. 4)

Далее ребенку определена активность фермента бета-галактозидазы-1–56 Му (норма 200 Му). Т.о. молекулярно подтвержден д-з: GM1 ганглиозидоз, инфантильная форма.

Обсуждение

У ребенка выявлено прогрессирующее течение заболевания, при котором первыми симптомами были гематологические нарушения (вакуолизация лимфоцитов, гипохромная анемия), гипопроteinемия. С возраста 3 месяцев развились висцеромегалия, вялая тетраплегия, прогрессирующая гидроцефалия с краниосиностомозом. К 6 месяцам: ЧАЗН, псевдобульбарный синдром, регресс моторных навыков, эпилептические приступы, патологический паттерн на ЭЭГ. Далее — огрубление черт лица, прогрессирующая висцеромегалия с асцитом, психомоторный регресс, прогрессирующий судорожный синдром (миоклонус-эпилепсия), гипертензивная гидроцефалия. В динамике клинически ребенок прогрессивно ухудшался; на фоне проводимой симптоматической метаболической терапии и хирургического лечения (имплантация ВПШ — лигирование перитонеального катетера ВПШ с удалением его из брюшной полости — вентрикулоатриальное шунтирование) достигнута относительная стабилизация ребенка. На основе клинко-лабораторных данных и типом течения заболевания, молекулярно подтвержден диагноз GM1 – ГЗ.

Методом секвенирования нового поколения проведено исследование кодирующих регионов генов, входящих в панель «DP2», с прицельным анализом гена *GLB1*.

РЕЗУЛЬТАТЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе секвенирования клинического экзема у пробанда были выявлены следующие нуклеотидные варианты:

Неизвестного клинического значения:

ГЕН	ПОЛОЖЕНИЕ ВАРИАНТА [GRCh37/hg19]	ВЫЯВЛЕННЫЙ ВАРИАНТ	ГЕНОТИП	ЭКЗОН	ЧАСТОТА ВАРИАНТА*	ГЛУБИНА ПРОЧТЕНИЯ**
<i>GLB1</i>	Chr3: 33063116 A>C	NM_000404.4: c.1175T>G [p.Leu392Arg] rs762902581	A/C (гетерозигота)	12	<0.01%	57x
<i>GLB1</i>	Chr3: 33109738 GAGA>G	NM_000404.4: c.438_440delTCT [p.Leu147del] rs751033858	w1/del (гетерозигота)	4	<0.01%	65x

*Частоты аллелей приведены по базе The Genome Aggregation Database (выборка до 138632 человек).

**Количество независимых прочтений участка генома, содержащего мутацию.

Рисунок 4. Результаты молекулярно-генетического исследования.

Figure 4. Results of the molecular genetic study.

Выводы

- Для наследственных болезней обмена характерны общие клинические черты с выраженным полиморфизмом.
- Основными клиническим признаками, по которым можно заподозрить наличие ганглиозидоза I типа являются регресс психо-моторного развития, диффузная мышечная гипотония, лицевые и скелетные аномалии и гидроцефалия, висцеромегалия.
- Таргетные генетические панели используют с учетом зарегистрированных в базе данных мутаций, характерных для группы заболеваний. Отрицательный результат при тестировании пациента с помощью таргетных диагностических панелей не означает генетической патологии, а требует дообследования.
- Ведение больных с редким наследственным заболеванием из группы ЛБН требует одновременного участия специалистов различного профиля (невролог, нейрохирург, хирург, педиатр, уролог) с динамическим наблюдением за больным и взвешенным отношением к стратегии лечения и интерпритации результатов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики: Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

Щугарева Людмила Михайловна / Liudmila Schugareva
<https://orcid.org/0000-0002-2447-3174>

Потешкина Оксана Васильевна / Oksana Poteshkina
<https://orcid.org/0000-0001-9569-0793>

Петрова Валерия Дмитриевна / Valeria Petrova
<https://orcid.org/0000-0002-6304-8074>

Алибеккадиев Алибеккади Юсуфович / Alibekkadiev Alibekkadiev
<https://orcid.org/0000-0001-9712-6539>

Сотников Семен Александрович / Semen Sotnikov
<https://orcid.org/0000-0002-97123935-3503>

Крюков Евгений Юрьевич / Evgeny Krukov
<https://orcid.org/0000-0002-2651-5064>

Литература/References:

- André R A Marques, Paul Saftig. Lysosomal storage disorders — challenges, concepts and avenues for therapy: beyond rare diseases. *Journal of cell science*. 2019; 132 (2): jcs221739. <https://doi:10.1242/jcs.221739>
- Harvey S. Singer Inherited Metabolic Disorders with Associated Movement Abnormalities. In *Movement Disorders in Childhood, Second Edition*. 2016; 337–407. <https://doi:10.1016/B978-0-12-411573-6.00017-6>
- Ozdemir Kara D, Şahpaz A. Pathological findings of central nervous system, two GM1 gangliosidosis autopsy cases. *Turk J Pediatr*. 2019; 61: 953–957. <https://doi:10.24953/turkjped.2019.06.020>
- Anna Caciotti, Scott C Garman, Yadilette Rivera-Colón, et al. GM1 gangliosidosis and Morquio B disease: an update on genetic alterations and clinical findings. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Jul; 1812(7): 782–790. <https://doi:10.1016/j.bbadis.2011.03.018>
- Lawrence R, Van Vleet J. L. Characterization of glycan substrates accumulating in GM1 Gangliosidosis. *Mol GenetMetab Rep*. 2019;21:1005–1024. <https://doi:10.1016/j.ymgmr.2019.100524>
- Suzuki Y, Oshima A, Namba E. Beta-galactosidase deficiency (beta-galactosidosis) GM1 gangliosidosis and Morquio B disease. In: CR Scriver, AL Beauder, WS Sly, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill;

- 2001:3775–3809 <https://doi.org/10.1036/ommbid.182>
7. Yu, Joe Yuezhou, Phillip L Pearl. Metabolic causes of epileptic encephalopathy. *Epilepsy research and treatment* vol. 2013 (2013): 124934. <https://doi.org/10.1155/2013/124934>
 8. Pampiglione G, Privett G, Harden A. Tay-Sachs disease: Neurophysiological studies in 20 children. *Dev Med Child Neurol.* 1974;16(2):201–208. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1974.tb02743.x>
 9. Журкова Н.В., Вашакмадзе Н. Д., Зими́на Е. П. и др. GM1-ганглиозидоз, тип 1 в практике педиатра. *Педиатрия и детская хирургия.* 2020;2(100):44–51. [Zhurkova NV, Vashakmadze ND, Zimina EP, et al. GM1-gangliosidosis, type 1 in pediatrician practice. *Pediatrics and pediatric surgery.* 2020;2(100):44–51. (In Russ.)]
 10. Steenweg ME, Vanderver A, Blaser S, et al. Magnetic resonance imaging pattern recognition in hypomyelinating disorders. *Brain.* 2010;133(10):2971–2982. <https://doi.org/10.1093/brain/awq257>