Клинический случай болезни Помпе с поздним началом. Взаимодействие генотипа и фенотипа

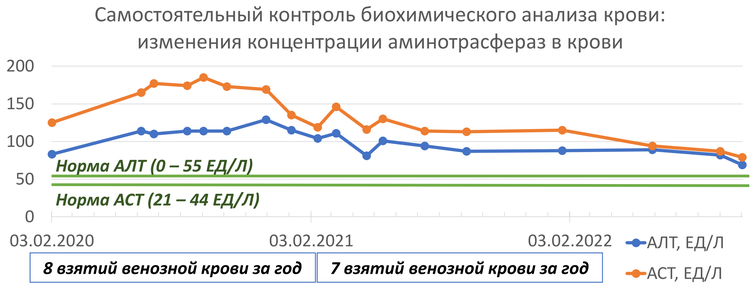
Автор: Сюзёв К.Н., студент педиатрического факультета
Научный руководитель – к.м.н., доцент Сабирова Дина Рашидовна
ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Актуальность: болезнь Помпе (БП) – заболевание, вызываемое дефицитом фермента альфа-глюкозидазы. Выделяют две формы БП – младенческую и с поздним началом. Большое число различных типов мутаций в гене GAA, ответственном за синтез альфа-глюкозидазы, обуславливает фенотипическую вариабельность БП. Данная работа посвящена рассмотрению клинического случая болезни Помпе с поздним началом (БППН) и взаимосвязи между генотипом и фенотипом при данном заболевании.

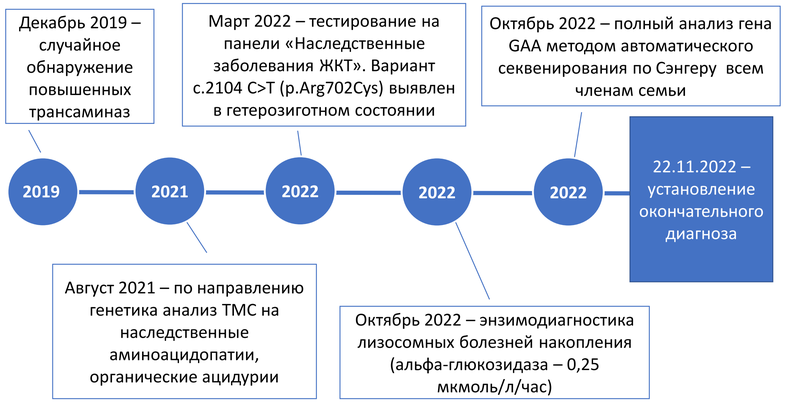
Цель исследования: Демонстрация клинического случая болезни Помпе с поздним началом с анализом взаимосвязи между генотипом и фенотипом при БППН.

Материалы и методы: анализ истории болезни пациента с диагнозом болезнь Помпе с поздним началом в возрасте 3 лет 2 месяцев. Анализ литературы в базе данных PubMed, Google Scholar, Web of Science. Работа с базами данных университета им. Эразма Роттердамского, UniProt, ClinVar.

1. У пациента наблюдалось повышение уровня аминотрансфераз (АЛТ от 1,5 до 2 норм, АСТ от 1,5 до 4 норм) с возраста 3 месяцев. Сопутствующие жалобы отсутствовали. Впервые повышение было обнаружено при госпитализации в инфекционную больницу по поводу пневмонии в 2019 году, был поставлен диагноз – реактивный гепатит. Далее проводился самостоятельный контроль уровня аминотрансфераз.

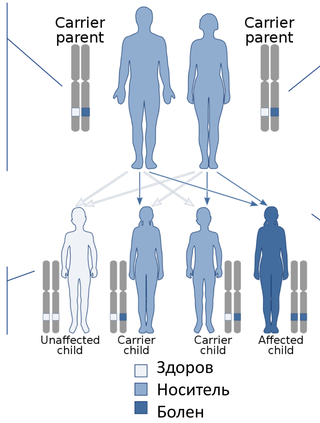


2. С 2020 наблюдался у гематолога, гастроэнтеролога, иммунолога (диагноз: синдром цитолиза, гепатит). С 2021 года наблюдались у генетика. Диагностический поиск представлен на схеме:



3. Результаты полного секвенирования гена GAA по Сэнгеру всем членам семьи пациента, проведенного в октябре 2022 года.

Отец:
Вариант с.-32-13 T>G **выявлен в гетерозиготном состоянии;**
Вариант с.2104 C>T (p.Arg702Cys) не выявлен



Мать:
Вариант с.-32-13 T>G не выявлен;
Вариант с.2104 C>T (p.Arg702Cys) выявлен в ***гетерозиготном состоянии***

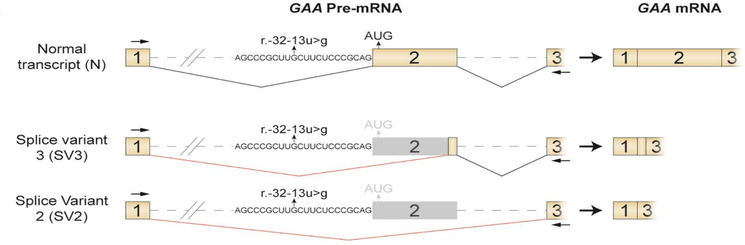
Второй ребенок генетически здоров

Пробанд: Компаунд-гетерозигота.
В интроне 1 выявлен вариант с.- 32-13T>G, ***описанный в базе ClinVar как патогенный*** .
В экзоне 15 выявлен вариант с.2104C>T (p. Arg702Cys), ***описанный в базе ClinVar как патогенный.***

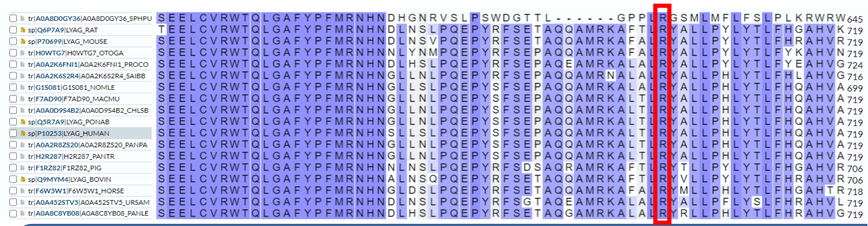
4. Согласно базе данных ClinVar обе найденные мутации классифицируются как патогенные. Согласно базе данных университета имени Эразма Роттердамского в мире существует 5 человек с идентичным генотипом пациента, но с разными фенотипами БППН.

Возраст и пол	Дата начала симптомов	Дата установки диагноза	Дата начала терапии	Активность альфа-глюкозидазы (мкмоль/л/час)
Жен. - 33 года	14 лет (тиннитус – звон в ушах)	24 года	31 год	0,59
Муж. - 29 лет	13 лет (мышечная слабость, утомление)	29 лет	29 лет	0,37
Муж. - 25 лет	нет данных (повышение КФК в крови)	25 лет	-	0,24
Дев. - 6 лет	5 лет (мышечная слабость, утомление)	6 лет	6 лет	0,32
Муж. - 65 лет	50 год (мышечная слабость, утомление)	65 лет	65 лет	0,48

5. Мутация с.-32-13 T>G характерна для 90% больных болезнью Помпе с поздним началом. При носительстве данной мутации помимо нормального варианта мРНК, формируются 2 нефункциональных варианта мРНК в результате нарушенного сплайсинга как показано на рисунке ниже. Фактически у больных в организме синтезируются как минимум 3 различных варианта фермента альфа-глюкозидазы. Только за счет наличия незначительного количества нормального транскрипта заболевание проявляется не сразу.



6. Экзонная мутация с.2104 C>T (p.Arg702Cys) приводит к несинонимичной замене в каталитическом домене белка. Консервативность Arg в 702 позиции, обнаруженная при множественном выравнивании последовательности гена GAA у 16 видов млекопитающих в базе данных UniProt, говорит о ее критической важности в функционировании альфа-глюкозидазы. Это объясняет развитие младенческой формы БП при выявлении данной мутации в гомозиготной форме.



Заключение: Данный клинический случай демонстрирует вариабельность фенотипических проявлений у пациентов с болезнью Помпе с поздним началом при идентичном генотипе больных. Это обуславливает различные сроки постановки диагноза, где пациент часто вовлечен в процесс «диагностической Одиссеи» за счет невыраженности и отсутствия патогномоничных симптомов.