

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

© Коллектив авторов, 2018

### ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ II ТИПА (СИНДРОМОМ ХАНТЕРА), ОСЛОЖНЕННОГО СТЕНОЗОМ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА НА УРОВНЕ КРАНИОВЕРТЕБРАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА

Л.К. Михайлова, А.А. Кулешов, М.С. Ветрилэ, И.Н. Лисянский,  
О.А. Полякова, В.С. Переверзев, С.Н. Макаров



ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»  
Минздрава России, Москва, РФ

*Типичным изменением со стороны позвоночника при различных типах мукополисахаридоза является формирование стеноза позвоночного канала: чаще на уровне Th12–L1, реже в области краниовертебрального перехода, что является грозным осложнением вследствие развития тетрапареза или тетраплегии. В статье представлены клинические, рентгенологические и терапевтические аспекты течения мукополисахаридоза II типа у мальчика в возрасте 23 месяцев, а также результаты двухэтапного хирургического лечения, проведенного с целью стабилизации шейного отдела позвоночника и устранения стеноза позвоночного канала на уровне краниовертебрального перехода.*

**Ключевые слова:** мукополисахаридоз, гликозаминогликаны, синдром Хантера, шейная миелопатия, хирургическое лечение, гало-пелвик-тракция, окципитоспондилодез.

#### *Treatment of a Patient with Mucopolysaccharidoses Type II (Hunter Syndrome) Complicated by Craniovertebral Spinal Canal Stenosis*

L.K. Mikhailova, A.A. Kuleshov, M.S. Vetrile, I.N. Lisyanskiy,  
O.A. Polyakova, V.S. Pereverzev, S.N. Makarov

N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics, Moscow, Russia

*Formation of spinal canal stenosis at T12-L1 level, rarely at the level of craniovertebral junction, is a typical spinal disorder in different types of mucopolysaccharidoses that is a serious complication due to tetraparesis and tetraplegia development. Clinical, roentgenologic and therapeutic aspects of the mucopolysaccharidoses type II course in a 23 months old boy as well as the results of two-step surgical treatment for the cervical spine stabilization and elimination of spinal canal stenosis at the level of craniovertebral junction are presented.*

**Key words:** mucopolysaccharidoses, glycosaminoglycans, Hunter syndrome, cervical myelopathy, surgical treatment, halo-pelvic traction, occipitospindylodesis.

**Введение.** Мукополисахаридоз II типа (МПС II; синдром Хантера) — наследственная лизосомная болезнь накопления с X-сцепленным рецессивным типом наследования, обусловленная снижением активности лизосомального фермента идурунат-2-сульфатазы. Клинические проявления МПС II типа разнообразны и могут обуславливать легкую, среднетяжелую и тяжелую формы течения заболевания в зависимости от возраста манифестации и выраженности симптомов. У детей с МПС II типа, как правило, наблюдаются задержка психомоторного развития, лицевой дизморфизм, множественный дистоз с тугоподвижностью в суставах, гепатоспленомегалия, кардиомиопатия, хроническая диарея, нарушение слуха [1]. Тяжелая форма заболевания характеризуется ранней манифестацией в возрасте от 8 до 36 мес жизни, прогрессивным течением и выраженным нарушением интеллекта. Смерть, как правило, наступает в возрасте до 15 лет

вследствие развития нейродегенерации, obstructивных заболеваний дыхательных путей и сердечно-сосудистой недостаточности. Легкая форма синдрома Хантера характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и относительно доброкачественным течением заболевания с минимальным неврологическим дефицитом. Пациенты доживают до 30–40 лет [2]. Несмотря на появление ферментозаместительной терапии [3], пациенты продолжают нуждаться в симптоматическом лечении. Главными причинами смерти таких пациентов являются сердечно-легочные осложнения [4, 5]. Следует принимать во внимание, что гипоплазия зуба С2-позвонка, стеноз позвоночного канала и нестабильность атлантоокципитального сочленения могут привести к внезапной смерти в результате смещения в суставе и повреждения ствола мозга [6, 7].

Краниовертебральный стеноз у детей с МПС II типа развивается вследствие гипоплазии зубо-

**Для цитирования:** Михайлова Л.К., Кулешов А.А., Ветрилэ М.С., Лисянский И.Н., Полякова О.А., Переверзев В.С., Макаров С.Н. Лечение пациента с мукополисахаридозом II типа (синдромом Хантера), осложненного стенозом позвоночного канала на уровне краниовертебрального перехода. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2018; 1: 52–56.  
**Cite as:** Mikhailova L.K., Kuleshov A.A., Vetrile M.S., Lisyanskiy I.N., Polyakova O.A., Pereverzev V.S., Makarov S.N. Treatment of a patient with mucopolysaccharidoses type II (Hunter syndrome) complicated by craniovertebral spinal canal stenosis. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2018; 1: 52–56.

видного отростка С2-позвонка, атлантоаксиальной нестабильности и накопления гликозаминогликанов в твердой мозговой оболочке и задней продольной связке, что в дальнейшем приводит к компрессионной миелопатии и развитию бульбарных нарушений, центральной дыхательной недостаточности. Данное осложнение описано и при мукополисахаридозах I, II, IV, VI и VII типов [8, 9].

Представляем описание клинического наблюдения пациента с редким метаболическим заболеванием с целью ознакомить педиатров, ортопедов, детских хирургов и нейрохирургов с клиническими проявлениями синдрома Хантера и особенностями хирургической тактики при лечении стеноза позвоночного канала на уровне краниовертебрального перехода у данной категории пациентов.

Пациент Д., 1 год 7 мес. Родители обратились в клинику с жалобами на нарушение двигательной активности ребенка, задержку моторного развития.

Родился от первой беременности, протекавшей без особенностей, предлежание тазовое, в связи с чем было выполнено кесарево сечение. При рождении масса тела составила 4150 г, рост — 53 см. Закричал сразу. Отмечалась медленная прибавка в весе. В роддоме выявлена двусторонняя паховая грыжа. С первых дней жизни ребенок часто болел респираторными заболеваниями. По результатам осмотра ортопеда в возрасте 1 мес и данным УЗИ тазобедренных суставов диагностирован двусторонний подвывих бедер. По этому поводу в ДГКБ №19 им. Т.С. Зацепина проводилось лечение в стременах Павлика на протяжении 3,5 мес, затем в шине Виленского в течение 3 мес. На рентгенограммах тазобедренных суставов в возрасте 7 мес (рис. 1, а) определялись признаки гипоплазии головок бедер, но вертлужные впадины хорошо сформированы. (В 4,5 года (рис. 1, б) децентрация головок бедренных костей, вертлужные впадины скошены. Состояние после консервативного лечения в отводящих шинах).

Невролог, проведя осмотр в возрасте 6 мес, диагностировал задержку психомоторного развития. Симптоматическое лечение с применением нейрометаболических стимуляторов никакого эффекта не дало.

В 11 мес ребенок сидел только при поддержке, не переворачивался, не ползал, в 15 мес (рис. 2) — не стоял, не ходил, самостоятельно не садился, сидел с поддержкой.

В 1,5 года у ребенка отметили гипертрихоз, изменение структуры волос, которые стали жесткими и утолщенными. Специфически изменялись черты лица, становясь типичными для пациентов с МПС: гипертелоризм, утолщенные губы, гипоплазированная нижняя челюсть и гиперплазия десен. Шея укорочена, голова наклонена кпереди. Возникло и прогрессировало ограничение движений в суставах: самостоятельное отведение верхних конечностей до 30°. Формировались контрактуры в проксимальных и дисталь-

ных межфаланговых суставах кистей (больше выраженные слева). Дефицит разгибания в левом локтевом суставе до 60°. Ограничено отведение бедер: справа 45°, слева 35°. Левая стопа в эквинусной установке 115°, из порочного положения выводится не полностью, до 100°. Обследован генетиком в орфанном центре Морозовской детской клинической больницы, правильный диагноз поставлен в возрасте 1 год 7 мес.: МПС II типа (синдром Хантера). Патогенетическое лечение — энзимотерапию препаратом Idursulfasum 6 мг 1 раз в неделю — пациент получает с 16 декабря 2015 г. (с 1 года 8 мес) там же, в орфанном центре.

Несмотря на проводимое лечение, у ребенка нарастала ортопедическая и неврологическая симптоматика, появился выраженный кифоз груднопоясничного отдела позвоночника в положении сидя, который не полностью корригировался в положении лежа. Ограничение движений в суставах верхних и нижних конечностей прогрессировало, нарушения двигательной активности не уменьшались. Мышечный тонус диффузно снижен, сила мышц снижена, больше слева, в дистальных отделах верхних конечностей до 2–3 баллов, нижних конечностей — до 2–3 баллов, тип С по классификации ASIA. Сухожильные рефлексы снижены, FLACC 4 балла. Неврологом выявлена левосторонняя пирамидная недостаточность.

В ноябре 2015 г. пациент обследован в Научном центре здоровья детей, выявлены изменения: задержка психического и речевого развития; открытое овальное окно; гепатоспленомегалия; аденоиды III степени.

03.03.2016 ребенок вновь осмотрен неврологом — проявление шейной миелопатии с левосторонней пирамидной недостаточностью.

По данным МРТ от 27.11.2015 (рис. 3, а) и КТ от 02.03.2016 (рис. 3, б) на уровне краниовертебрального перехода выявлено выраженное сужение позвоночного канала: аплазия мыщелков затылочной кости, промежуток между затылочной костью и атлантом сужен, нельзя исключить наличие синхондроза на этом уровне. Атлант находится в положении переднего подвывиха (суставная щель сустава Крювелье расширена), на этом же уровне — стеноз позвоночного канала (сужение более 50% просвета ка-

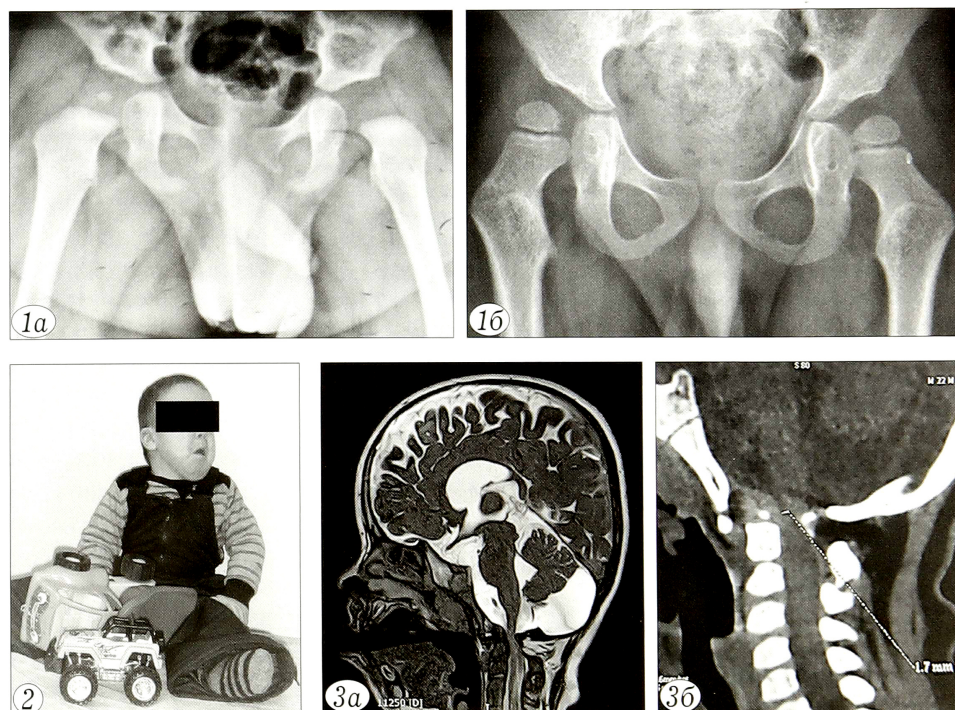


Рис. 1. Рентгенограммы тазобедренных суставов в возрасте 7 мес (а) и 4,5 года (б).

Рис. 2. Внешний вид пациента Д. в возрасте 15 мес.

Рис. 3. Данные МРТ Т2-ВИ (а) и КТ (б) до операции.



после диагностирования основного заболевания. Это связано с тем, что компрессия спинного мозга при МПС сопровождается отрицательной динамикой в процессе роста ребенка, даже при условии вовремя начатой ферментозаместительной терапии.

Вторичная компрессия спинного мозга из-за подвывиха в атлантоаксиальном суставе чаще встречается у пациентов с синдромом Моркио (МПС IV типа), чем у пациентов с синдромом Хантера. Стеноз позвоночного канала с нестабильностью и/или гипертрофией твердой мозговой оболочки приводит к тяжелым неврологическим осложнениям, часто необратимым. Раннее хирургическое вмешательство имеет решающее значение в устранении стеноза. Вариант операции следует рассматривать даже у пациентов без неврологической симптоматики, если сагиттальный диаметр позвоночного канала сужен более чем на 50%. По мнению D.P. O'Brien и соавт. [13], хирургическое вмешательство должно выполняться задолго до развития неврологических проявлений.

В настоящей работе мы представили описание пациента с тяжелой формой синдрома Хантера (МПС II типа), прооперированного по поводу краниовертебрального стеноза в возрасте 1 года 11 мес. В литературе мы не встретили описания подобных клинических случаев при МПС II типа. Однако R.D. Dickerman и соавт. в 2004 г. сообщили о хирургическом лечении мальчика с синдромом Слая (МПС VII типа) в возрасте 1 года 5 мес из-за краниовертебральной нестабильности в сочетании с компрессией спинного мозга [14]. Авторы, как и в нашем случае, столкнулись с хирургической дилеммой. Формирование окципитоспондилодеза затруднено у детей раннего возраста, даже без метаболических нарушений, вследствие того, что затылочная кость состоит из 4 частей, срастающихся лишь в возрасте 3–6 лет. [15, 16]. В то же время накопление гликозаминогликанов в тканях затрудняет формирование спондилодеза и заживление послеоперационной раны.

Анализ литературы и наш опыт показывают, что у таких пациентов существует высокий риск осложнений при проведении интубации и наркоза, связанный с особенностями анатомии измененных дыхательных путей (стеноз гортани, деформации и аномалии развития трахеи, увеличение миндалин и аденоидов, утолщение надгортанника и голосовых связок, макроглоссия, тугоподвижность в височно-нижнечелюстных суставах, атлантоаксиальная нестабильность). Y. Toda и соавт. [15] приводят два случая гибели пациентов с МПС во время проведения анестезии: в одном случае смерть была связана с трудностями при интубации, во втором — с осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы [15]. В нашем наблюдении с целью, в частности, облегчения анестезиологического пособия были проведены стабилизация шейного отдела позвоночника в гало-аппарате и дозированная галотракция в течение нескольких дней с целью вправления атлантоаксиального подвывиха. Именно на

этом уровне у пациента отмечался наибольший стеноз и компрессия спинного мозга. Проведение стандартной процедуры интубационного наркоза без фиксации в гало-аппарате при переразгибании шеи было сопряжено с высоким риском усугубления компрессии спинного мозга и неврологической симптоматики, что в дальнейшем могло привести к экстренной трахеостомии, а возможно и к летальному исходу.

Анализ литературы и собственный опыт ведения пациентов с МПС в целом и с синдромом Хантера в частности позволяет прийти к заключению, что даже у пациентов без симптомов компрессии спинного мозга, но с наличием стеноза позвоночного канала следует рассматривать возможность хирургического лечения — устранения стеноза позвоночного канала и стабилизации позвоночника.

**Заключение.** Осложнения при МПС II типа (синдроме Хантера), связанные с развитием краниовертебрального стеноза, в кратчайшие сроки приводят к инвалидизации пациентов с развитием грубых неврологических нарушений. Декомпрессия спинного мозга с окципитоспондилодезом в такой ситуации является единственным методом, позволяющим предотвратить необратимые изменения спинного мозга, несмотря на ранний возраст и наличие тяжелого метаболического заболевания.

Применение энзимотерапии, своевременное хирургическое лечение стеноза позвоночного канала у пациентов с МПС II типа позволяют добиться замедления прогрессирования основного заболевания и компенсировать неврологический дефицит, что в конечном итоге продлевает жизнь пациента и улучшает ее качество.

#### ЛИТЕРАТУРА [ REFERENCES ]

1. Neufeld E.F., Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver C., Beaudet A., Sly W. et al., eds. The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 2001: 3421-52.
2. Martin R., Beck M., Eng C. et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics*. 2008; 121 (2): e377-86. doi: 10.1542/peds.2007-1350.
3. Žuber Z., Rózdżyńska-Świątkowska A., Jurecka A., Tyłki-Szymańska A. The effect of recombinant human iduronate-2-sulfatase (Idursulfase) on growth in young patients with mucopolysaccharidosis type II. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e85074. doi: 10.1371/journal.pone.0085074. eCollection 2014.
4. Lin H.Y., Chuang C.K., Huang Y.H. et al. Causes of death and clinical characteristics of 34 patients with Mucopolysaccharidosis II in Taiwan from 1995–2012. *Orphanet. J. Rare Dis*. 2016; 11 (1): 85. doi: 10.1186/s13023-016-0471-6.
5. Jones S.A., Almássy Z., Beck M. et al. Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II – a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS): *J. Inherit. Metab. Dis*. 2009; 32: 534-43. doi: 10.1007/s10545-009-1119-7.
6. Wraith J.E., Scarpa M., Beck M. et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme re-

- placement therapy. Eur. J. Pediatr. 2008; 167: 267-77. doi: 10.1007/s00431-007-0635-4.
7. White K.K., Sousa T. Mucopolysaccharide disorders in orthopaedic surgery. J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2013; 21 (1): 12-22.
  8. Thorne J.A., Javadpour M., Hughes D.G. et al. Craniovertebral abnormalities in type VI mucopolysaccharidosis (Maroteaux-Lamy syndrome). Neurosurgery. 2001; 48 (4): 849-52.
  9. Peterson D.I., Bacchus H., Seaich L., Kelly T.E. Myelopathy associated with Maroteaux-Lamy syndrome. Arch. Neurol. 1975; 32: 127-9.
  10. Solanki G.A., Alden T.D., Burton B.K. et al. A multinational, multidisciplinary consensus for the diagnosis and management of spinal cord compression among patients with mucopolysaccharidosis VI. Mol. Genet. Metab. 2012; 107 (1-2): 15-24. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.07.018.
  11. White K.K., Harmatz P. Orthopedic management of mucopolysaccharide disease. J. Pediatr. Rehabil. Med. 2010; 3 (1): 47-56. doi: 10.3233/PRM-2010-0102.
  12. Horovitz D.D., Magalhães Tde S., Pena e Costa A., Carelli L.E. et al. Spinal cord compression in young children with type VI mucopolysaccharidosis. Mol. Genet. Metab. 2011; 104 (3): 295-300. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.07.019.
  13. O'Brien D.P., Cowie R.A., Wraith J.E. Cervical decompression in mild mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). Childs Nerv. Syst. 1997; 13 (2): 87-90. doi: 10.1007/s003810050049.
  14. Dickerman R.D., Colle K.O., Bruno C.A., Schneider S.J. Craniovertebral instability with spinal cord compression in a 17-month-old boy with Sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII): a surgical dilemma. Spine (Phila Pa 1976). 2004; 29 (5): E92-4.
  15. Toda Y., Takeuchi M., Morita K. et al. Complete heart block during anesthetic management in a patient with mucopolysaccharidosis type VII. Anesthesiology. 2001; 95 (4): 1035-7.
  16. Kachur E., Del Maestro R. Mucopolysaccharidosis and spinal cord compression: case report and review of the literature with implications of bone marrow transplantation. Neurosurgery. 2000; 47 (1): 223-9.

**Сведения об авторах:** Михайлова Л.К. — доктор мед. наук, профессор, консультант научно-поликлинического отделения; Кулешов А.А. — доктор мед. наук, рук. группы вертебологии; Ветрилэ М.С. — канд. мед. наук, старший науч. сотр. группы вертебологии; Лисянский И.Н. — канд. мед. наук, врач группы вертебологии; Полякова О.А., Переверзев В.С. — врачи травматологи-ортопеды, аспиранты НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова; Макаров С.Н. — канд. мед. наук, врач группы вертебологии.

**Для контактов:** Михайлова Людмила Константиновна. E-mail: cito-uchsovet1@mail.com.

**Contact:** Mikhailova Luydmila K. — Dr. med. sci., Professor, Consultant, Scientific and Outpatient department. E-mail: cito-uchsovet1@mail.com.

#### ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статей в редакцию просим обращать особое внимание на правильность представления материала.

Все термины и определения должны быть научно достоверны, их написание (как русское, так и латинское) должно соответствовать «Энциклопедическому словарю медицинских терминов» (в 3-х томах, под ред. акад. Б.В. Петровского).

Лекарственные препараты должны быть приведены только в международных непатентованных названиях, которые употребляются первыми, затем в случае необходимости приводится несколько торговых названий препаратов, зарегистрированных в России (в соответствии с информационно-поисковой системой «Клифар-Госреестр» [Государственный реестр лекарственных средств]).

Желательно, чтобы написание ферментов соответствовало стандарту Enzyme Classification, названия наследуемых или семейных заболеваний—международной классификации наследуемых состояний у человека (Mendelian Inheritance in Men [<http://ncbi.nlm.nih.gov/Omim>]).

Названия микроорганизмов должны быть выверены в соответствии с «Энциклопедическим словарем медицинских терминов» (в 3 томах, под ред. акад. Б.В. Петровского) или по изданию «Медицинская микробиология» (под ред. В.И. Покровского).

Написание Ф.И.О. авторов, упоминаемых в тексте, должно соответствовать списку литературы.

Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК), допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании. Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются.

Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.