

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

GM1 – ганглиозидоз, тип 1 в практике врача клинической лабораторной диагностики

Конюхова Т.В.^{1,2}, Манджиева А.И.¹, Трухина Е.В.¹, Гурулева Л.Б.³

- ¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, (ул. Саморы Машела, д. 1, г. Москва, 117997, Россия)
- ² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Островитянова, д. 1а, Москва, 117997, Россия)
- ³ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница» МЗ РБ, (пр. Строителей, 2а, г. Улан-Удэ, 670042, Россия)

Резюме

Введение. GM1-ганглиозидоз – редкое наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, обусловленное дефицитом фермента бета-галактозидазы и приводящее к аномальному накоплению побочных продуктов метаболизма. GM1 – ганглиозидоз сопровождается рядом цитологических нарушений: множественные вакуоли в лимфоцитах; слабо окрашенные, неравномерно распределенные гранулы и цитоплазматическая вакуолизация в эозинофилах.

В статье представлен клинический случай GM-1 – ганглиозидоза 1 типа у ребенка 5 месяцев, предположить который, стало возможным при исследовании мазков костного мозга (КМ) и периферической крови. Обнаружение вакуолизированных лимфоцитов и аномальных эозинофилов при исследовании лейкоцитарной формулы может иметь важное диагностическое значение у пациентов с метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: клиническое наблюдение, clinical observation, GM-1 ганглиозидоз

Для цитирования: Конюхова Т.В., Манджиева А.И., Трухина Е.В., Гурулева Л.Б. GM1 – ганглиозидоз, тип 1 в практике врача клинической лабораторной диагностики. Архив педиатрии и детской хирургии. 2024; 2(3):40–44. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-3-40-44

CLINICAL CASE

GM1 – gangliosidosis, type 1 in the practice of a clinical laboratory diagnostics doctor

T.V. Konyukhova^{1,2}, A.I. Mandzhieva¹, E.V. Trukhina¹, L.B. Guruleva³

- ¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, (1, Samory Mashela Str., Moscow, 117997, Russia)
- ² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, (1, Ostrovitjanova str., Moscow, 117997, Russia)
- ³ Children's Republican Clinical Hospital, (2a, av. Stroiteley, Ulan-Ude, 670042, Russia)

Информация об авторах / Information about authors

✉ Конюхова Татьяна Владимировна, врач клинической лабораторной диагностики, клинко-диагностической лаборатории; ассистент кафедры КЛД; e-mail: tkonuhova@mail.ru

Манджиева Анастасия Ивановна, врач клинической лабораторной диагностики, клинко-диагностической лаборатории

Трухина Екатерина Викторовна, врач клинической лабораторной диагностики, клинко-диагностической лаборатории

Гурулева Любовь Бадмажаповна, врач гематолог, отделения онкологии

✉ Tatiyana V. Konyukhova, clinical laboratory diagnostics doctor, Clinical and Diagnostic Laboratory; ORCID: 0000-0001-6271-7435; e-mail: tkonuhova@mail.ru

Anastasiya I. Mandzhieva, clinical laboratory diagnostics doctor, Clinical and Diagnostic Laboratory; ORCID: 0000-0003-4039-430X

Ekaterina V. Trukhina, clinical laboratory diagnostics doctor, Clinical and Diagnostic Laboratory; ORCID: 0009-0000-2995-1473

Lyubov B. Guruleva, doctor of Hematology Department of Hematology; ORCID: 0009-0009-5813-3950

Conflict of interests

The author declare that there is no conflict of interest.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Summary

GM1- gangliosidosis is a rare hereditary disease from the group of lysosomal storage diseases, caused by a deficiency of the enzyme beta-galactosidase and leading to an abnormal accumulation of metabolic byproducts. GM1 – gangliosidosis is accompanied by a number of cytological disorders: multiple vacuoles in lymphocytes; weakly stained, unevenly distributed granules and cytoplasmic vacuolization in eosinophils.

Key word: GM1 – gangliosidosis, vacuolated lymphocytes, abnormal eosinophils, leukocyte formula, bone marrow

For citation: T.V. Konyukhova, A.I. Mandzhieva, E.V. Trukhina, L.B. Guruleva. GM1 – gangliosidosis, type 1 in the practice of a clinical laboratory diagnostics doctor. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2024; 2(3):40–44. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-3-40–44

GM1-ганглиозидоз – заболевание, относящееся к группе лизосомных болезней накопления, вызванное системным накоплением в клетках GM1- ганглиозида и его метаболитов. Впервые в литературе GM1- ганглиозидоз был описан в 1964 году Landing et al. [4]. Частота GM1- ганглиозидоза составляет 1:100000–300000 новорожденных. По литературным данным более высокая частота встречаемости наблюдается на Мальтийских островах (1:3700) и на юге Бразилии (1:17000) [5]. GM1-Ганглиозидоз возникает вследствие мутации в гене GLB1, кодирующего бета – галактозидазу, что приводит к нарушению отщепления концевых бета-1,4-связанного остатка галактозы от ганглиозида GM1. В результате происходит накопление ганглиозида GM1 и других субстратов в лизосомах клеток различных тканей и особенно в центральной нервной системе [6]. На данный момент известно о более 165 мутациях в гене GLB1 [7]. Из-за своей крайне редкой частоты встречаемости и симптомов, которые частично совпадают с симптомами других нейродегенеративных заболеваний, диагностика GM1 – ганглиозидоза часто является сложной задачей [8].

Выделяют три клинические формы заболевания, в зависимости от возраста появления симптомов и тяжести прогрессирования заболевания [7, 8].

Тип 1 – детский (инфантильный) является наиболее распространенным и тяжелым из трех подтипов, характеризуется появлением симптомов с рождения до 6 месяцев и ранней смертностью. Первые симптомы могут

The article presents a clinical case of GM-1 – gangliosidosis type 1 in a 5-month-old child, which became possible to assume from the study of bone marrow (BM) and peripheral blood smears. Detection of vacuolated lymphocytes and abnormal eosinophils in the study of leukocyte formula may have important diagnostic value in patients with metabolic disorders.

проявиться уже внутриутробно в виде водянки плода. С рождения отмечается вялое сосание, плохая прибавка в весе, мышечная гипотония, задержка физического развития, грубые черты лица, генерализованные отеки или отеки конечностей, на глазном дне – симптом «вишневой косточки» у 50% пациентов, гепатоспленомегалия. Со стороны сердечно – сосудистой системы наблюдается кардиомегалия, поражение клапанов сердца, сердечная недостаточность. К 6–8 месяцам развивается тетрапарез, потеря слуха и зрения [9, 10, 11]. Смерть наступает от бронхопневмонии в возрасте от 2 до 4 лет [12].

Тип 2 – подразделяется на позднюю инфантильную форму с началом на 1–3 году жизни и ювенильную, с началом на 3–7 году жизни. У детей наблюдаются ранние двигательные проблемы, мышечная гипотония, атаксия, судороги, трудности с речью и глотанием, нарушение когнитивных функций. Из-за широкого спектра симптомов и медленного прогрессирования заболевания пациенты доживают до позднего подросткового или раннего взрослого возраста [6, 13, 14].

Тип 3 – взрослый, самый легкий фенотип заболевания, с началом между 3 и 30 годами, характеризуется экстрапирамидными нарушениями, дистонией, приводящей к неустойчивой походке и нарушениям речи. Со стороны костной системы у большинства пациентов отмечаются аномалии скелета, такие как, низкий рост, кифоз, сколиоз [6, 9, 13].

Клиническое наблюдение

Девочка М., 5 мес., рождена от 2-й беременности, протекавшей на фоне цитомегаловирусной инфекции, гестационного сахарного диабета, анемии 1 степени. Ребенок от 2-х самостоятельных родов на сроке 37 недель. Масса при рождении 2260 гр, длина – 48 см. Оценка по шкале APGAR 8/8 баллов. Сразу после рождения ребенок переведен в палату интенсивной терапии. На 5-е сутки жизни ребенок переведен в отделение патологии недоношенных детей, где находился в течение 3-х месяцев с диагнозом: Внутриутробная инфекция, недифференцированная генерализованная с поражением ЦНС, печени, серозный менингоэнцефалит, наружно – внутренняя гидроцефалия, синдром двигательных нарушений, тетрапарез. В возрасте 3-х месяцев ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Ухудшение состояния наблюдалось в 5 месяцев за счет течения внебольничной двусторонней пневмонии. Ребенок по линии санитарной авиации доставлен в отделение

реанимации интенсивной терапии (ОРИТ) ГАУЗ «Детской республиканской клинической больницы» Республики Бурятия.

При осмотре: состояние тяжелое, на осмотр реагирует плачем. Вес 7900 гр., длина 65 см. кожа и видимые слизистые бледно-розовые, чистые. Пастозность лица, конечностей. Периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка симметричная, равномерно участвует в акте дыхания. Перкуторно над легкими притупление легочного звука с двух сторон. В легких дыхание жесткое, крепитирующие хрипы с двух сторон. ЧД 48 в минуту, SpO₂ 99% с дотацией кислорода через канюли. Область сердца не изменена, тоны сердца приглушенные, ритмичные, систолический шум на верхушке сердца. Живот мягкий, безболезненный, печень +2 см из – под реберной дуги, селезенка не пальпируется. Менингеальных знаков нет, большой родничок 1,5 × 1,5 см, не напряжен. Основные лабораторные показатели за время

Таблица 1.

Результаты исследования гемограммы и биохимического анализа крови наблюдаемого пациента

Table 1.

Results of a hemogram and biochemical blood test of the observed patient

Показатель / дата	02.02	07.02	15.02	Норма
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	24,1	21,5	34,8	7,2–11,7
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,14	3,69	4,2	4–5
Гемоглобин, г/л	115	102	116	
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	161	152	241	
Лейкоцитарная формула:				
палочкояд. нейтрофилы, %	-	1	2	1–4
сегментояд. нейтрофилы, %	47	43	45	15–23
эозинофилы, %	8	13	10	1–5
моноциты, %	10	7	5	4–10
лимфоциты, %	35	36	38	50–55
Комментарий к лейкоцитарной формуле	нбл 2:100	нбл 1:100	токсигенная зернистость в нейтрофилах	
СОЭ, мм/час	2	5	13	2–10
СРБ, мг/л	<5	18	48	0–5
Глюкоза, ммоль/л	8,27	4,79	5,87	3,33–5,55
АСТ, Ед/л	99	52	66	0–58
АЛТ, Ед/л	51	25	30	0–56
ЛДГ, Ед/л	-	-	990	0–451

наблюдения пациента в условиях ОРИТ представлены в табл. 1, в т.ч. лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения. В биохимическом профиле отмечалось повышение уровня глюкозы, АСТ, АЛТ, ЛДГ, СРБ.

В ходе динамического наблюдения пациенту были проведены следующие исследования:

- коагулограмма – без патологических изменений.
- общий анализ мочи – лейкоцитурия, микрогематурия, протеинурия, кристаллурия, патологические цилиндры.

Результаты инструментальных обследований:

Рг ОГК от 02.02 – Заключение: выявлены признаки двусторонней полисегментарной пневмонии. Очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено.

УЗИ органов брюшной полости, почек и надпочечников от 02.02 – Заключение: Гепатоспленомегалия. Увеличение почек больше возрастной нормы.

МСКТ головного мозга от 02.02 – Заключение: МСКТ-признаки внутренней гидроцефалии, расширения субарахноидальных ликворных пространств мозга в лобных, височных и теменных областях. Двусторонний гайморит, этмоидит, сфеноидит.

МСКТ ОГК от 03.02 – Заключение: МСКТ-признаки двусторонней полисегментарной пневмонии. Правосторонний плеврит малого объема.

ЭхоКГ от 03.02 – Заключение: Расширение полостей сердца. Регургитация на ТК 1,5–2 ст. Расчетное СДЛА 43–44 мм. рт. ст. ОО. ФВ 68%.

Пациенту была проведена костно – мозговая пункция из гребня подвздошной кости. Мазки КМ направлены на цитологическое исследование в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева».

Цитологическое исследование аспирата КМ проводилось при помощи светооптической микроскопии в окрашенных мазках по методу Паппенгейма-Крюкова. Дифференцировка

Таблица 2.

Результат исследования аспирата КМ наблюдаемого пациента

Table 2.

The result of the bone marrow aspirate examination of the observed patient

Клеточные элементы	Норма, %	Точка № 1, %
Недиф. бластные клетки	0,6–3,5	4,5
Миелобласты	0,7–2,8	-
Промиелоциты	4,2–7,5	1,5
Миелоциты	7–11,5	1,0
Метамиелоциты	4,6–7,7	4,0
Палочкоядерные нейтрофилы	13–19,8	4,5
Сегментоядерные нейтрофилы	6,1–9,9	30,5
Сумма нейтрофилов	35,0–56,0	41,5
Эозинофильные миелоциты		-
Эозинофильные метамиелоциты		0,5
Эозинофилы палочкоядерные		1,5
Эозинофилы сегментоядерные		7,0
Сумма эозинофилов	1,2–4,5	9,0
Базофилы	0–0,2	-
Промоноциты		-
Моноциты	0–0,26	2,0
Сумма моноцитов		2,0
Лимфоциты	16,3–25,3	30,0
Плазматические клетки	0–0,3	-
Эритробласты	1,7–3,0	-
Нормобласты базофильные	2,0–4,6	0,5
Нормобласты полихроматофильные	8,8–15,0	10,0
Нормобласты оксифильные	3,2–8,9	2,5
Сумма эритрокариоцитов	15,8–31,7	13,0
Индекс созревания нейтрофилов	0,5–0,9	0,19
Индекс гемоглобинизации	0,8–0,9	0,96
Лейко-эритробластическое соотношение	2,7–4,3	6,35

- анализ спинномозговой жидкости – без патологических изменений.
- мокрота на микрофлору – этиологически значимая микрофлора не обнаружена.

клеток КМ и их процентное соотношение представлено в табл. 2.

Пунктат со сниженной клеточностью, полиморфный по составу, содержит небольшое количество нейтрального жира, единичные элементы стромы. При обзорном просмотре препаратов встречаются единичные макрофаги с выраженной ячеистой структурой.

Содержание лимфоцитов увеличено. Часть лимфоцитов с обильной цитоплазматической вакуолизацией (рис. 1).

Нейтрофильный росток сужен, без существенных морфологических особенностей. В составе преобладают зрелые формы.

Содержание эозинофилов увеличено. Часть клеток с выраженными чертами диспоза (гипогранулярность, незрелые, базофильные гранулы, вакуолизация цитоплазмы) (рис. 2).

Моноцитарный росток сужен, без существенных морфологических особенностей.

Эритроидный росток сужен. Эритропоэз нормобластический.

Мегакариоцитарный росток представлен единичными мегакариоцитами без видимой отшнуровки тромбоцитов.

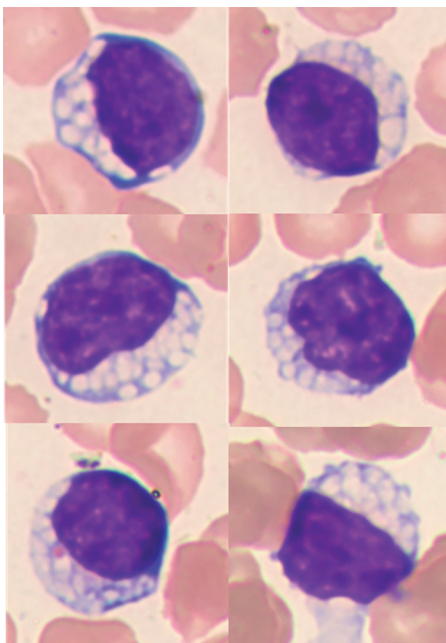
Заключение: Учитывая наличие вакуолизированных лимфоцитов необходимо исключить ганглиозидоз и другие лизосомные болезни накопления.

Рисунок 1.

Костный мозг: обильная цитоплазматическая вакуолизация лимфоцитов. Окраска по Паппенгейму-Крюкову, ув.1000

Figure 1.

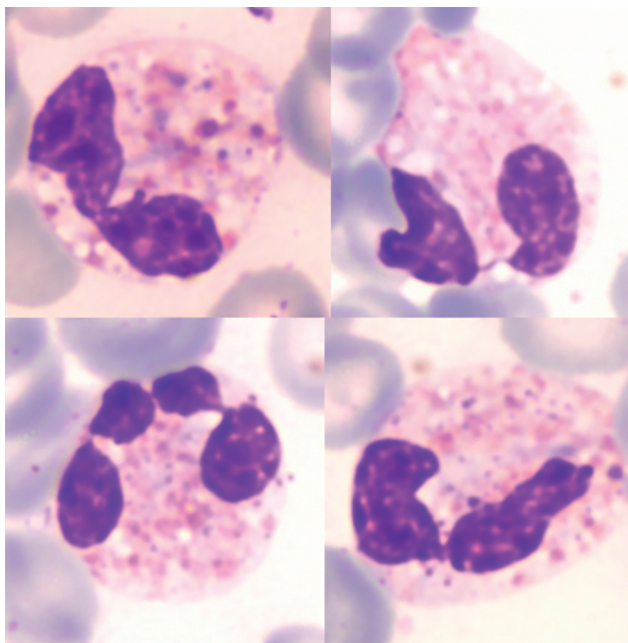
Bone marrow: abundant cytoplasmic vacuolization of lymphocytes. Pappenheim-Kryukov, staining magnification x 1000

**Рисунок 2.**

Костный мозг: аномальные эозинофилы с неравномерным распределением гранул, цитоплазматической вакуолизацией. Окраска по Паппенгейму-Крюкову, ув.1000

Figure 2.

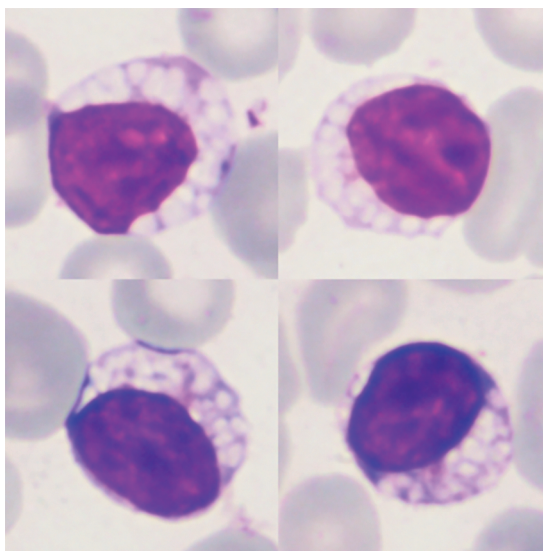
Bone marrow: abnormal eosinophils with uneven distribution of granules, cytoplasmic vacuolization. Pappenheim-Kryukov, staining magnification x 1000

**Рисунок 3.**

Периферическая кровь: вакуолизированные лимфоциты. Окраска по Паппенгейму-Крюкову, ув. 1000

Figure 3.

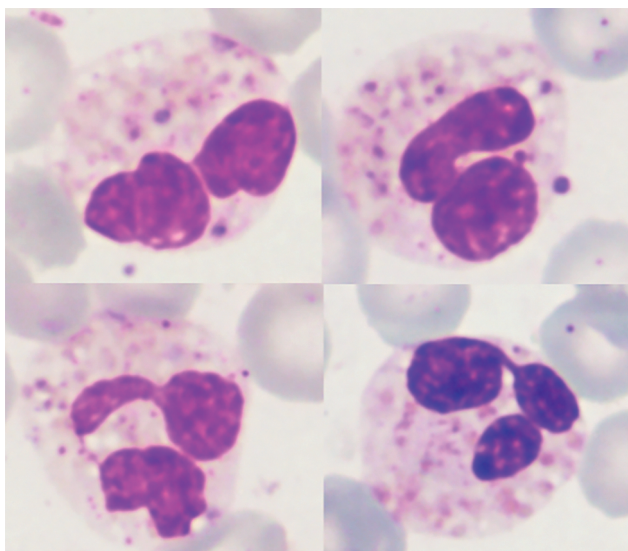
Peripheral blood: vacuolated lymphocytes

**Рисунок 4.**

Периферическая кровь: аномальные эозинофилы со слабо окрашенными, неравномерно распределенными гранулами. Окраска по Паппенгейму-Крюкову, ув.1000

Figure 4.

Pappenheim-Kryukov, staining magnification x 1000



При ретроспективном анализе мазков крови пациента также были обнаружены лимфоциты с крупными, четко очерченными вакуолями (рис. 3) и аномальные эозинофилы, имеющие слабо окрашенные, неравномерно распределенные гранулы. (рис. 4).

Учитывая результаты исследований мазков крови и КМ, для верификации диагноза была проведена энзимодиагностика в ФГБУ «МГНЦ им.ак. Н.П. Бочкова», по результатам

которой активность бета – D – галактозидазы составила 0,59 нМ/мл/час (норма 2–30 нМ/мл/час). Заключение: по результатам исследования выявлено резкое снижение активности бета – D – галактозидазы. Диагноз GM1 – ганглиозидоз высоковероятен.

Также ребенок был осмотрен офтальмологом: Глазное дно ОУ: диск зрительного нерва бледный, справа почти белый, границы четкие. Артерии резко сужены, вены

расширены. Сетчатка бледно розовая, OS- центральная ямка сетчатки темно красная – симптом «вишневой ко-
сточки».

Обсуждение

Общий анализ крови один из самых распространен-
ных и доступных видов лабораторных исследований
в клинической практике, что приводит к необходимости
автоматизации исследования крови. В настоящее время
большая часть диагностических лабораторий оснащена
гематологическими анализаторами, способными выпол-
нить развернутый анализ крови с разделением лейкоци-
тов на 5 субпопуляций, то есть определять процентное

Заключение

GM1-ганглиозидоз, 1 тип – редкое нейродегенеративное
заболевание из группы лизосомных болезней, для которого
характерны ранний дебют заболевания и быстро прогресси-
рующее течение, приводящее к летальному исходу. Тщатель-

Учитывая данные клинической картины, анализа мазков
крови и КМ, энзимодиагностики, ребенку установлен диа-
гноз – GM1 – ганглиозидоз, тип 1.

соотношение различных форм лейкоцитов (лейкоцитар-
ная формула). Использование таких анализаторов сни-
жает необходимость микроскопического исследования
окрашенного мазка крови. Однако описанный случай,
показывает, что только исследование лейкоцитарной фор-
мулы в мазке крови позволяет оценить морфологические
особенности клеток и имеет большую прогностическую
ценность.

ное исследование мазков периферической крови, осведом-
ленность врачей клинической лабораторной диагностики
о патогномичных признаках GM1-ганглиозидоза позволяет
провести раннюю диагностику этого редкого заболевания.

Литература | References

- Chevalier C., Detry G. Vacuolated lymphocytes and abnormal eosinophils in GM1 gangliosidosis, type 1. *Br J Haematol.* 2012 Feb;156(3):293. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08929.x.
- Gitzelmann R., Spycher M.A., Adank S. et al. Anomalous eosinophil granulocytes in blood and bone marrow: a diagnostic marker for infantile GM1-gangliosidosis? *Eur J Pediatr.* 1985 May;144(1):82-4. doi: 10.1007/BF00491934.
- Salama R., Zhou J. Vacuolated lymphocytes signifying a metabolic disorder in an infant with developmental delay. *Clin Case Rep.* 2015 Nov 19;4(1):99-100. doi: 10.1002/ccr3.447.
- Landing B.H., Silverman F.N., Craig J.M. et al. Familial neurovisceral lipidosis. An analysis of eight cases of a syndrome previously reported as "Hurler-variant," "pseudo-Hurler," and "Tay-Sachs disease with visceral involvement". *Am J Dis Child.* 1964 Nov;108:503-22. PMID: 14209687.
- Sinigerska I., Chandler D., Vaghjiani V. et al. Founder mutation causing infantile GM1-gangliosidosis in the Gypsy population. *Mol Genet Metab.* 2006 May;88(1):93-5. doi: 10.1016/j.ymgme.2005.12.009.
- Brunetti-Pierri N., Scaglia F. GM1 gangliosidosis: review of clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Mol Genet Metab.* 2008 Aug;94(4):391-396. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.04.012.
- Lang F.M., Korner P., Harnett M. et al. The natural history of Type 1 infantile GM1 gangliosidosis: A literature-based meta-analysis. *Mol Genet Metab.* 2020 Mar;129(3):228-235. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.12.012.
- Lee J.S., Choi J.M., Lee M. et al. Diagnostic challenge for the rare lysosomal storage disease: Late infantile GM1 gangliosidosis. *Brain Dev.* 2018 May;40(5):383-390. doi: 10.1016/j.braindev.2018.01.009.
- Regier D.S., Proia R.L., D'Azzo A. et al. The GM1 and GM2 Gangliosidoses: Natural History and Progress toward Therapy. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2016 Jun;13 Suppl 1(Suppl 1):663-73. PMID: 27491214; PMCID: PMC8186028.
- Patterson M.C. Gangliosidoses. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1707-8. doi: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00039-3.
- Su P., Khaledi H., Waggoner C. et al. Detection of GM1-gangliosidosis in newborn dried blood spots by enzyme activity and biomarker assays using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis.* 2021 Jan;44(1):264-271. doi: 10.1002/jimd.12269.
- Erol I., Alehan F., Pourbagher M.A. et al. Neuroimaging findings in infantile GM1 gangliosidosis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2006 Sep-Nov;10(5-6):245-8. doi: 10.1016/j.ejpn.2006.08.005.
- Caciotti A., Garman S.C., Rivera-Colón Y. et al. GM1 gangliosidosis and Morquio B disease: an update on genetic alterations and clinical findings. *Biochim Biophys Acta.* 2011 Jul;1812(7):782-90. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.03.018.
- Rha A.K., Maguire A.S., Martin D.R. GM1 Gangliosidosis: Mechanisms and Management. *Appl Clin Genet.* 2021 Apr 9;14:209-233. doi: 10.2147/TACG.S206076.

HBFRXL

