

Междисциплинарный подход к диагностике жизнеугрожающей формы альбинизма: клинический случай синдрома Германски-Пудлака 1 типа

Бобрешова А. М.¹, Ионова С. А.¹, Кадышев В. В.¹, Васильева Т. А.¹, Щагина О. А.¹,
Марахонов А. В.¹, Журкова Н. В.², Куцев С. И.¹, Зинченко Р. А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова», (ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия)

² Научно-клинический центр № 2 Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», (Абрикосовский пер., 2, г. Москва, 119991, Россия)

Резюме

Для переписки:

Зинченко

Рена Абульфазовна

e-mail:

renazinchenko@mail.ru

Актуальность: Синдром Германского-Пудлака (ОМIM#203300) – наследственное генетически гетерогенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Выделяют 11 клинико-генетических подтипов со схожими клиническими проявлениями, но с возможностью дифференциальной диагностики некоторых подтипов. Наиболее частым является синдром Германского-Пудлака 1 типа.

Цель: описать особенности клинической картины и диагностики синдрома Германского-Пудлака 1 типа.

Материалы и методы: использованы данные комплексного клинико-инструментального обследования 2 пациентов из одной семьи с входящим диагнозом альбинизм, а также данные подтверждающей молекулярно-генетической диагностики.

Результаты: междисциплинарный подход к диагностике альбинотического состояния и поэтапное молекулярно-генетическое исследование позволило верифицировать клинико-генетический диагноз в данной семье. Продемонстрированный клинический случай отображает полиморфизм клинических проявлений внутри одной семьи. У двух пациентов отмечены сходные

дерматологические и офтальмологические клинические признаки, но степень вовлечения бронхолегочной системы и системы крови различна. Пробанд-девочка имеет в анамнезе длительные неоднократные кровотечения, изменения коагулограммы, обструктивные бронхиты, альбинотический фенотип и нарушение зрительного аппарата. У брата отмечены только сходный альбинотический фенотип и нарушение зрительного аппарата. Проведенное ДНК-исследование позволило установить синдром Германски-Пудлака 1 типа, выявлен описанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности NM_000195.5: c.1189delC в гомозиготном состоянии в 13 экзоне гена *HPS1*.

Заключение: на примере данного клинического наблюдения семьи с синдромом Германского-Пудлака 1 типа показаны особенности дифференциальной диагностики альбинотических состояний, отмечено, что необходимо комплексное обследование пациентов, проведение молекулярно-генетического анализа и постоянное наблюдение гематолога, офтальмолога, пульмонолога, аллерголога, дерматолога и гастроэнтеролога,

EDN: BHPSEW



Ключевые слова: Синдром Германского-Пудлака тип 1, глазокожный альбинизм, геморрагический синдром, клинический полиморфизм, генетический полиморфизм

Interdisciplinary approach to diagnosis of life-threatening form of albinism: Germanic-Pudlac syndrome case type 1

A. M. Bobreshova¹, S. A. Ionova¹, V. V. Kadyshev¹, T. A. Vasilyeva¹, O. A. Shchagina¹,
A. V. Marakhonov¹, N. V. Zhurkova², S. I. Kutsev¹, R. A. Zinchenko¹

¹ Research Centre for Medical Genetics, (1, Moskvorechie str., Moscow, 115522, Russia)

² Russian research center of surgery named after academician B. V. Petrovsky, (2, Abrikosovsky street, Moscow, 119991, Russia)

Summary

The Hermansky-Pudlak syndrome (OMIM#203300) is a hereditary genetically heterogeneous disease with an autosomal recessive type of inheritance. There are 11 clinical-genetic subtypes with similar clinical manifestations, but some type may differ with each other clinically. The most common is type 1 Hermansky-Pudlak syndrome.

Purpose: Describe the features of the clinical picture and diagnosis of Hermansky-Pudlak syndrome type 1.

Materials and methods: complex clinic-instrumental and molecular-genetic results from 2 patients from one family with incoming diagnosis of albinism are used.

Result: An interdisciplinary approach to the diagnosis of albinism and a step-by-step molecular-genetic study help to verify the clinical-genetic diagnosis in a family. The clinical case demonstrated clinical polymorphism within one family. Two patients have similar

dermatological and ophthalmological clinical picture, but have difference in bronchopulmonary system and the blood system. Proband-female has a history of prolonged repeated bleeding, coagulogram changes, obstructive bronchitis, albino phenotype and eyes failure. Her brother has a similar albino phenotype and eyes failure. The pathogenic variant NM_000195.5: c.1189del was revealed in a homozygous state in 13 exon of the *HPS1* gene and Hermansky-Pudlak syndrome type 1 was confirmed by molecular analysis.

Conclusion: On the example of this clinical observation of a family with Hermansky-Pudlak syndrome 1 type features of differential diagnosis of albinic states are shown, it is noted that complex examination of patients is necessary, molecular-diagnostics genetic analysis and constant follow up of a hematologist, ophthalmologist, pulmonologist, allergologist, dermatologist, gastroenterologist, geneticist and pediatrician.

Corresponding author:

Rena A. Zinchenko

e-mail:

renazinchenko@mail.ru

Keywords: Hermansky-Pudlak syndrome type 1, oculocutaneous albinism, hemorrhagic syndrome, clinical polymorphism, genetic polymorphism

Введение

Синдром Германского-Пудлака (СГП) наследственное генетически гетерогенное заболевание, описано 11 клинико-генетических подтипов (HPS1-HPS11), имеющих сходную клиническую картину и специфические фенотипические проявления для 1, 2 и 4 подтипов [1, 2]. Основными проявлениями для всех подтипов являются кожный альбинизм (депигментация волос, кожи и глаз), геморрагический синдром, патология органа зрения и различные формы бронхолегочной патологии [3]. При всех подтипах наблюдается клинический полиморфизм как внутрисемейный, так и межсемейный. Самым частым подтипом является СГП 1 типа, для которого в большинстве случаев характерен кроме описанных классических проявлений заболевания, легочной фиброз, являющийся главной причиной летальности при данном подтипе синдрома [4].

Материалы и методы

Смотрены 2 пациента из одной семьи с входящим диагнозом альбинизм в возрасте девяти и пятнадцати лет.

Для разных пациентов по жалобам проведены консультации у разных специалистов с использованием современных диагностических возможностей. У мальчика консультация дерматолога, офтальмолога, невролога, ортопеда; у девочки дерматолога, невролога, офтальмолога, гематолога, пульмонолога. Для возможности проведения подтверждающей ДНК-диагностики и установления генетической природы заболевания проведено секвенирование по Сенгеру (на приборе Applied Biosystems, ABI3500 согласно рекомендациям производителя). Для поиска генетического варианта использовано полноэкзомное секвенирование на платформе BGISEQ-500 методом парно-концевого чтения (2×100 п.н.) со средним покрытием не менее 70–100× в ООО «Геномед» (Москва).

СГП 1 типа – редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное биаллельными вариантами нуклеотидной последовательности в гене *HPS1*. Ген кодирует одноименный белок, являющийся компонентом трех различных белковых комплексов – BLOC3, BLOC4 и BLOC5 – и участвующий в образовании родственных лизосомам органелл (меланосом, плотных гранул в тромбоцитах) [5].

Распространенность заболевания колеблется от 1 до 9 новорожденных на 1 млн населения [6]. Самая высокая распространенность синдрома зарегистрирована на северо-западе Пуэрто-Рико – около 1:1800 [7].

Ген *HPS1* картирован на длинном плече 10 хромосомы, в хромосомной области 10q24.2 и состоит из 20 экзонов и 19 интронов. Описаны частые варианты в экзонах 11, 15 и 16, которые в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии приводят к развитию СГП 1 типа.

Для пробоподготовки использована методика селективного захвата участков ДНК MGIEasy Exome Capture V4, относящихся к кодирующим областям более чем 20 000 генов (59 Mb). Обработка данных секвенирования проведена с использованием автоматизированного алгоритма (алгоритм включает оценку качества секвенирования, выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (GRCh37/hg19), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию выявленных вариантов по всем известным транскриптам каждого гена из базы RefSeq с применением ряда методов предсказания патогенности замен [8]. Для оценки клинической релеванности выявленных вариантов использованы база данных OMIM, специализированные базы данных по отдельным заболеваниям (LOVD) и литературные данные.

Результаты

На приеме в научно-клиническом центре генетики глазных болезней ФГБНУ «МГНЦ» двое детей из одной семьи с входим диагнозом альбинизм. Пациент Д. 15 лет имеет диагноз глазокожный альбинизм. Ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне отеков в 3 триместре, роды на 37 неделе, тугое обвитие пуповины, 2960 г длина 52 см, по оценочной шкале Апгар (ОША) 8/9 баллов, выписан на 5 сутки. Наблюдается у дерматолога с диагнозом глазокожный альбинизм, себорейный дерматит, ортопедом с диагнозом юношеский остеохондроз большой и малой берцовой костей, болезнь Осгуд-Шляттера. В анамнезе кровоточивость и заболевания бронхолегочной системы не отмечались.

При осмотре мальчик астенического телосложения, альбинотический фенотип, кожа мраморная, волосы и ресницы белые. Объективный глазной статус: среднеразмашистый горизонтальный нистагм, стробизм (эзкотропия). Хрусталик прозрачный, роговица сферичная, прозрачная, зеркальная, отмечается трансиллюминация радужки 1–2 степени. Глазное дно депигментировано, альбинотическое, на периферии очаговое сохранение пигментации, диск зрительного нерва бледно-розовый, четкий, макулярный рефлекс не дифференцируется, гипоплазия макулы 2–3 степени.

Сестра пробанда А. 9 лет осмотрена с входящим диагнозом синдромальная форма альбинизма по рекомендации гематолога из ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России. Из анамнеза известно, что девочка родилась от третьей беременности на 37 неделе внутриутробного развития самостоятельно, масса 3010 г, длина 51 см при рождении, ОША 8/9 баллов с диагнозом глазокожный альбинизм.

С года родители отметили появление экхимозов и длительные носовые кровотечения. В период смены молочных зубов у пробанда-девочки отмечались кровотечения в течение 20 мин, в связи с чем было принято решение о консультации гематолога и проведении гемограммы и коагулограммы в динамике. Имели место сохраняющиеся изменения гемограммы и коагулограммы: анемия легкой степени, увеличение АЧТВ до 38 секунд,

тромбиновое время 20 секунд, протромбиновый индекс 76%, снижение агрегации тромбоцитов с адреналином (50–85%). При функциональном исследовании тромбоцитов отмечается снижение количества плотных гранул, дегрануляция также снижена. В возрасте 9 лет отмечалось длительное кровотечение из носа, купирование в течение двух дней.

Со стороны бронхолегочной системы наблюдались эпизоды обструктивных бронхитов в раннем возрасте, постоянную заложенность носовых ходов. В ходе дальнейшего обследования у пульмонолога показаний для дополнительных инструментальных обследований, таких как КТ или рентгенография, выявлено не было.

При осмотре кожа мраморная, волосы, ресницы, брови – белые. Телосложение астеничное, отмечается нарушение осанки. Объективный глазной статус: нистагм горизонтальный среднеразмашистый, страбизм (эзотропия). Роговица – прозрачная, сферичная, зеркальная; трансиллюминация радужки 2–3 степени. Хрусталик прозрачный, в стекловидном теле отмечаются единичные плавающие помутнения. Глазное дно: диск зрительного нерва – бледно-розовый, четкий, макулярный рефлекс не дифференцируется, гипоплазия макулы 2–3 степени. Глазное дно депигментировано, альбинотическое, на средней периферии очаговое сохранение пигментации.

Первоначально, пациенты направлены на исследование частых мутаций в экзонах 11, 15 и 16 гена HPS1 методом секвенирования по Сэнгеру, которое не выявило патогенных вариантов. На втором этапе девочке А. проведено полноэкзомное секвенирование, при котором выявлен описанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 13 гена HPS1 (chr10:100185444delG), NM_000195.5: c.1189delC, приводящий к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного сайта терминации трансляции p.(Gln397Serfs*2) в гомо- или гемизиготном состоянии. Вариант зарегистрирован в базе данных HGMD (CD982692) [9]. У брата полноэкзомное секвенирование находится в процессе подтверждающей диагностики. Далее

проведен анализ сегрегации в семье для подтверждения носительства мутаций у родителей. У обоих родителей выявлена мутация NM_000195.5: c.1189delC в экзоне 13 гена *HPS1* в гетерозиготном состоянии.

На основании данных клинического (врожденное состояние альбинизма,

офтальмологического осмотра, анамнеза длительных кровотечений и изменений в коагулограмме и гемограмме) и генетического исследования NM_000195.5: c.1189delC с подтверждением анализа сегрегации у родителей, установлен клинико-генетический диагноз синдром Германского-Пудлака тип 1.

Обсуждение

Ввиду выраженной генетической гетерогенности СГП и клинического полиморфизма в большинстве случаев для установления корректного клинико-генетического диагноза молекулярно-генетическими методами необходимо использовать метод высокопроизводительного секвенирования (NGS). Описан патогенный вариант NM_000195.5: c.1189delC в гене *HPS1*, в экзоне 13, что в будущем облегчит диагностику синдрома.

СГП характеризуется признаками глазо кожного альбинизма, геморрагическим синдромом, бронхолегочными нарушениями и изменениями зрительного анализатора. Развитие легочного фиброза является особенностью течения первого клинико-генетического подтипа и служит одной из основных причин летальности среди таких пациентов. Продемонстрированный клинический случай отображает полиморфизм проявлений внутри одной семьи. У двух пациентов отмечены сходные дерматологические и офтальмологические клинические признаки, но степень вовлечения бронхолегочной системы

и системы крови различна. Клинические проявления у пробанда соответствуют описанным особенностям, однако для оценки степени изменения легочной ткани требуется более серьезное обследование.

Среди различных исследований клинических случаев СГП так же отмечается высокая степень полиморфизма как внутрисемейного, так и у неродственных пациентов. Степень депигментации волос, кожи и глазного дна, степень трансиллюминации радужки, легочных и гематологических изменений может сильно варьировать [10, 11].

Для таких пациентов рекомендовано наблюдение гематолога с целью контроля свертывающей системы крови, офтальмолога для коррекции зрительных функций (по возможности), пульмонолога для раннего выявления фиброзных изменений легких. Так же необходимы консультации дерматолога, иммунолога и гастроэнтеролога, т.к. возможны кишечные кровотечения. При необходимости оперативного вмешательства консультация гематолога.

Заключение

На примере данного клинического случая синдрома Германски-Пудлака тип 1 продемонстрированы клинический полиморфизм заболевания, проявляющийся в различных симптомах у двух пациентов – схожие проявления дерматологические и офтальмологические и различные данные по бронхолегочной и гематологической картине. Однако необходимо учитывать возможность проявления заболевания в полном объеме с возрастом, что предполагает постоянное наблюдение данных пациентов у всех специалистов: дерматолога, гематолога, пульмонолога, офтальмолога, гастроэнтеролога.

Приведенный клинический случай демонстрирует также необходимость проведения комплексного клинико-инструментального обследования пациентов с альбинизмом или альбинотическим состоянием с привлечением смежных врачей и подтверждающей молекулярно-генетической диагностики.

Установление патогенных вариантов каузативных генов позволит сформировать определенное понимание частых молекулярно-генетических предикторов для славянских части страны.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Данная работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ».

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

FUNDING SOURCE

This work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of Russia for the Federal State Budgetary Institution «MGSC».

DISCLOSURE OF INTERESTS

The authors of the article have confirmed that there is no conflict of interest to disclose.

Бобрешова Анастасия Михайловна, лаборант исследователь лаборатории генетической эпидемиологии

Ионова Софья Айдаровна, младший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии

Кадышев Виталий Викторович, к.м.н., зав. кафедрой офтальмогенетики; ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, врач-офтальмолог высшей квалификационной категории

Васильева Татьяна Алексеевна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии

Щагина Ольга Анатольевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник Лаборатории ДНК-диагностики, Заведующая лабораторией ДНК-диагностики № 1

Журкова Наталья Вячеславовна, к.м.н. ведущий научный сотрудник отдела орфанных болезней и профилактики инвалидирующих заболеваний, врач-генетик

Зинченко Рена Абульфазовна, профессор, Член-корр. РАН, д.м.н., Заслуженный деятель науки РФ, зам. директора по научно клинической работе; зав. лабораторией генетической эпидемиологии

Марахонов Андрей Владимирович, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии

Куцев Сергей Иванович, Академик РАН, профессор, д.м.н., директор

Anastasiya M. Bobreshova, Junior researcher of the Laboratory of genetic epidemiology; *ORCID: 0001-3476-053X*

Sofiya A. Ionova, Junior researcher of the Laboratory of genetic epidemiology; *ORCID: 0000-0002-1326-8706*

Vitali V. Kadyshev, PhD, the Chief the Department of Ophthalmogenetics; Leading Researcher of the Laboratory; doctor-ophthalmologist of the highest qualification category; *ORCID: 0000-0001-7765-3307, Scopus Author ID: 36084354100, Researcher ID: U-2144-2017*

Tatiana A. Vasilyeva, PhD, Senior Researcher of the Laboratory of genetic epidemiology; *ORCID: 0000-0002-6744-0567*

Olga A. Shchagina, PhD, Leading Researcher of DNA Diagnostics Laboratory, the Chief of DNA Diagnostics Laboratory № 1; *ORCID: 0000-0003-4905-1303*

Andrei V. Marakhonov, RhD, Leading Researcher of the Laboratory of genetic epidemiology; *ORCID: 0000-0002-0972-5118, Scopus Author ID: 24559127100, Researcher ID: C-9782-2014*

Nataliya V. Zhurkova, PhD, Leading Researcher of the Department of orphaned diseases and prevention of invalidizing diseases, geneticist; *ORCID: 0000-0001-6614-6115*

Rena A. Zinchenko, Doctor of Medical Science, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Science, Deputy Director for Research and Clinical Work; Head of the Laboratory of Genetic Epidemiology; *ORCID: 0000-0003-3586-3458, Scopus Author ID: 6603422100, Researcher ID: A-9554-2016*

Sergei I. Kutsev, Doctor of medical science, Academician of Russian Academy of Sciences, Director of the Research Centre for Medical Genetics, Chief external expert in medical genetics of the Russian Ministry of Health, Chairperson of the Russian Ministry of Health Ethics Committee, President of the Russian Medical Geneticists Association; *ORCID: 0000-0002-3133-8018, Scopus Author ID: 8296960500, Researcher ID: L-3633-2018*

Литература | References

1. De Jesus Rojas W., Young L.R. Hermansky-Pudlak Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020 Apr;41(2):238–246. doi: 10.1055/s-0040-1708088.
2. Yu J., He X., Wei A., Liu T. et al. HPS1 Regulates the Maturation of Large Dense Core Vesicles and Lysozyme Secretion in Paneth Cells. *Front Immunol.* 2020 Nov 5;11:560110. doi: 10.3389/fimmu.2020.560110.
3. Zhurkova N.V., Vashakmadze N.D., Suhanova N.V. et al. Hermansky-Pudlak Syndrome Type 6 Accompanied with Bowel Vascular Malformation: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii – Current Pediatrics.* 2021;20(6S): 595–601. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2368.
4. Huizing M, Malicdan MCV, Gochuico BR, et al. Hermansky-Pudlak Syndrome. In: GeneReviews® [Internet]. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. (Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1287>. Accessed on December 07, 2021.)
5. Chiang P.W., Oiso N., Gautam R., Suzuki T., Swank R. T., Spritz R.A. The Hermansky-Pudlak syndrome 1 (HPS1) and HPS4 proteins are components of two complexes, BLOC-3 and BLOC-4, involved in the biogenesis of lysosome-related organelles. *J Biol Chem.* 2003 May 30;278(22):20332–7. doi: 10.1074/jbc.M300090200.
6. Hermansky F, Pudlak P. Albinism associated with hemorrhagic diathesis and unusual pigmented reticular cells in the bone marrow: report of two cases with histochemical studies. *Blood.* 1959;14 (2): 162–169. doi: 10.1182/blood.V14.2.162.162.
7. Santos Malave G., Izquierdo N.J., Sanchez N.P. Dermatologic manifestations in patients with the Hermansky-Pudlak syndrome types 1 and 3. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Jul 30;17(1):305. doi: 10.1186/s13023-022-02464-w.
8. Marakhonov A.V., Voskresenskaya A.A., Ballesta M.J. et al. Expanding the phenotype of CRYAA nucleotide variants to a complex presentation of anterior segment dysgenesis. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Aug 13;15(1):207. doi: 10.1186/s13023-020-01484-8.
9. Oh J., Ho L., Ala-Mello S., Amato D. et al. Mutation analysis of patients with Hermansky-Pudlak syndrome: a frameshift hot spot in the HPS gene and apparent locus heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 1998 Mar;62(3):593–8. doi: 10.1086/301757.
10. Vincent L. M., Adams D., Hess R. A. et al. Hermansky-Pudlak syndrome type 1 in patients of Indian descent. *Mol Genet Metab.* 2009 Jul;97(3):227–33. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.03.011.
11. Ito S., Suzuki T., Inagaki K., Suzuki N. et al. High frequency of Hermansky-Pudlak syndrome type 1 (HPS1) among Japanese albinism patients and functional analysis of HPS1 mutant protein. *J Invest Dermatol.* 2005 Oct;125(4):715–20. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23884.x.