

СЛУЧАЙ НАСЛЕДСТВЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ В ОДНОЙ СЕМЬЕ У НЕСКОЛЬКИХ ДЕТЕЙ, ИМЕЮЩИХ РАЗНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОТЦОВ

М. Кузнецова, кандидат медицинских наук,
Н. Зрячкин,
Ю. Царева,
Т. Елизарова

Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского
E-mail: kma1961@yandex.ru

Мукополисахаридоз 1-го типа (МПС1) включен Минздравом РФ в перечень 700 орфанных заболеваний. Этиопатогенез МПС1 обусловлен мутациями в структурном гене лизосомного фермента альфа-L-идуронидазы (IDUA), с чем связано накопление продуктов неполного распада гликозаминогликанов (ГАГ) в лизосомах клеток. Мутации наследуются по аутосомно-рецессивному типу. В настоящее время известно более 100 видов мутаций гена IDUA. Разные варианты мутаций вызывают разные клинические формы МПС1 – синдромы Гурлер, Гурлер–Шейе и Шейе. Полиморфизм клинических проявлений и низкая частота встречаемости МПС1 затрудняют его своевременную диагностику и соответственно – раннее начало терапии. Диагностика МПС1 базируется на выявлении специфического фенотипа больных, определении уровня экскреции ГАГ и их фракций с мочой, проведении тандемной масс-спектрометрии и на ДНК-диагностике. Ферментозаместительная терапия и трансплантация костного мозга улучшают катамнез больных с МПС1.

Ключевые слова: генетика, орфанные заболевания, мукополисахаридоз, «гарголизм», диагностика, лечение, катамнез.

Мукополисахаридоз 1-го типа – МПС1 (код по МКБ-10 – E76.0) относится к группе редких, орфанных (греч. *óρφανός* – «сиротские», англ. – *rare disease, orphan disease* – редкие болезни) заболеваний, которые как минимум в 80% случаев генетически детерминированы и затрагивают небольшую часть популяции.

Термин «орфанные болезни» впервые появился в январе 1983 г. в США при принятии закона, предназначенного для поощрения фармацевтических компаний к разработке препаратов для лечения болезней с невысокой распространенностью.

Данные литературы [1–3] показывают, что не существует единого международного определения орфанных болезней. Нет и общего для всех стран критерия «редкости» заболевания. В одних случаях исходят из численности людей с данным заболеванием, в других – из доступности лечения или возможности облегчения ее течения. К тому же заболевание может быть редким в одной части мира или среди какой-то группы людей, но при этом часто встречающимся в других регионах или среди других групп людей. К примеру, в США редкими считают болезни с распространенностью 1 случай на 1500 человек, в Европе – 1 на 2000, в Японии – 1 на 2500, в России – 1 на 10 тыс. человек [1, 2].

МПС1 – панэтническое заболевание с частотой встречаемости 1:20 000 – 1:100 000 живых новорожденных; Минздрав России включил МПС1 в перечень 700 редких болезней.

МПС1 – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание обмена веществ, относящееся к группе лизосомных болезней накопления гликозаминогликанов (ГАГ; прежнее название – мукополисахариды), обусловленное мутациями в структурном гене лизосомного фермента *альфа-L-идуронидазы (IDUA)*. Дефицит *альфа-L-идуронидазы* приводит к частичной деградации ГАГ и внутриклеточному накоплению промежуточных продуктов распада, главным образом – дерматан- и гепарансульфата с последующими прогрессирующими мультисистемными поражениями [4–7].

Установлено, что ген *IDUA* расположен на коротком плече 4-й хромосомы в локусе 4p16.3. К настоящему времени описано >100 мутаций. Клинические варианты МПС1 зависят от типа мутаций, определяющих степень дефицита лизосомной гидролазы *IDUA*. Преобладают точечные мутации в разных экзонах гена *IDUA*. Для европейцев характерны 2 частые мутации – Q70X и W402X. Известно, что генотипы Q70X/Q70X и Q70X/W402X, а также сочетание мутаций Q70X и W402X с мелкими делециями или мутациями сайтов сплайсинга приводят к формированию тяжелой клинической формы МПС1 – синдрома Гурлер. Генетические компаунды мутаций Q70X или W402X и миссен-мутаций, как правило, обуславливают более легкие клинические варианты – синдром Гурлер–Шейе и синдром Шейе.

У больных с синдромом Гурлер в российской популяции самой частой (52,6% случаев) является мутация Q70X, тогда как мутация W402X встречается значительно реже (5,3%). В европейской популяции мутация W402X встречается в 48% случаев [4].

Современная классификация выделяет 3 клинических варианта МПС1: синдромы Гурлер, Гурлер–Шейе и Шейе.

Синдром Гурлер (описан в 1919 г. немецким педиатром Гертрудой Гурлер) является самой частой (1:20 000 – 1:40 000 новорожденных, или 65% всех случаев МПС1) и наиболее тяжелой формой болезни. Синдром отличается ранней манифестацией (1-й год жизни) и быстро прогрессирующими нарушениями физического и психомоторного развития с утратой приобретенных навыков, полиорганной недостаточностью – множественные контрактуры и тугоподвижность суставов, помутнение роговицы, нейросенсорная тугоухость, эпизоды апноэ, частые инфекции, разные поражения сердца, диарея, гепатолиенальный синдром, поражение центральной и периферической нервных систем, множественные грыжи. Больные отличаются специфическим фенотипом – «гарголизмом», нередко являющимся первой причиной обращения родителей к врачу. В результате множественных сочетанных тяжелых поражений пациенты уже с первых лет жизни подвергаются самым разным хирургическим вмешательствам. В среднем на 1 пациента приходится до 3 операций, из них самые частые – вентрикулоперитонеальное шунтирование, грыжесечение, аденотомия, трансплантация роговицы, коррекция контрактур и др. Смерть наступает в раннем возрасте (до 10 лет) от бронхолегочной инфекции и сердечной недостаточности [4–9].

Синдромы Гурлер–Шейе и Шейе (описаны в 1962 г. американским офтальмологом Гарольдом Шейе) считаются промежуточными, «мягкими» формами МПС1 с невысокой распространенностью (1:80 000 – 1:100 000 и 1:500 000 новорожденных, или соответственно 25 и 10% всех подтвержденных случаев МПС1). Для них характерны более поздняя мани-

фестация и высокий полиморфизм клинических проявлений, что является причиной несвоевременной диагностики. Пациенты многие годы наблюдаются у специалистов с самыми разными ошибочными диагнозами. Средний возраст выявления симптомов заболевания – от 4 до 54 лет. Как правило, при этих формах МПС1 нет очевидных когнитивных нарушений. Многие пациенты способны получить среднее и даже высшее профессиональное образование (чаще – гуманитарное), могут иметь ученые звания и занимать руководящие посты. Больные социально адаптированы, вступают в брак и имеют детей. Основные проявления болезни – поражения сердца, обструкция верхних дыхательных путей, офтальмологические расстройства. Реже наблюдаются спондилолистез и миелопатия шейного отдела позвоночника. Смерть наступает в зрелом и преклонном возрасте от острой сердечной и легочной недостаточности [4–9].

Диагностика МПС1 базируется на определении уровня экскреции ГАГ и их фракций с мочой (суммарная почечная экскреция ГАГ повышается преимущественно за счет дерматан- и гепарансульфатов), а также активности лизосомной альфа-L-идуридазы в лейкоцитах периферической крови или культуре кожных фибробластов [4].

В последние годы в диагностике наследственных заболеваний большое значение приобретает тандемная масс-спектрометрия. Метод обладает высочайшей специфичностью и точностью, дает возможность определить структурные компоненты в концентрации 10^{-15} , 10^{-18} , 10^{-21} г [10].

Решающая роль отводится ДНК-диагностике – определению генотипа пробанда.

На сегодня существуют 2 эффективных метода лечения МПС1: ферментозаместительная терапия ларонидазой (Альдуразим®, разработанный американской компанией GENZYME; в России зарегистрирован 19.05.08, РЛС-003818/08) и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Клинические результаты этой терапии у больных в цивилизованных странах являются весьма обнадеживающими.

Для решения проблем оказания медицинской помощи больным, страдающим орфанными заболеваниями, впервые в отечественной истории сформулированы положения и приняты законы, защищающие права этой категории граждан [2, 11–13].

Приводим клинический пример*.

Пациентка 4 лет 6 мес проживает в районном центре Саратовской области с численностью населения 31 864 человек. В поле нашего внимания попала в возрасте 3 лет и 6 мес. Проспективное наблюдение проводится в течение 1 года.

Девочка родилась 28.04.12 от 6-й беременности во 2-м браке матери. В 1-м браке у женщины от 1-й беременности родилась девочка, которая умерла в раннем неонатальном периоде (на 4-е сутки) от врожденной пневмонии; от 2-й беременности родился мальчик, больной МПС1 (синдром Гурлер), умер в 6 лет; 3-я беременность закончилась искусственным аборт; от 4-й беременности есть здоровый мальчик 9 лет; 5-я беременность прервана по желанию женщины (генетическая карта представлена на рис. 1).

*Все иллюстративные материалы использованы с письменного разрешения матери пациентки в соответствии со ст. 152.1 Гражданского кодекса РФ от 30.11.94 №51-ФЗ, Федеральным законом от 21.11.11 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федеральным законом от 27.07.06 №152-ФЗ «О персональных данных».

Настоящая беременность протекала с анемией, угрозой прерывания на ранних сроках (17–18 нед), в связи с чем потребовалось стационарное лечение для пролонгирования беременности. Пренатальный УЗИ-скрининг без патологии. Роды 4-е, преждевременные, на 33–34-й неделе гестации путем срочного кесарева сечения из-за начавшегося кровотечения (краевое предлежание плаценты). Плод родился с признаками морфофункциональной незрелости (масса тела – 2480 г, длина тела – 48 см), с низкой оценкой по шкале Апгар – 5–5–6 баллов. Состояние после рождения было тяжелым из-за дыхательных расстройств и неврологической симптоматики. Практически сразу после рождения девочка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, где в течение 48 ч проводилась искусственная вентиляция легких с жесткими параметрами. На 3-и сутки жизни после нормализации показателей газового состава крови пациентка была переведена на щадящий режим вентиляции в режиме СРАР. На 5-й день жизни ребенок был экстубирован. До 10-дневного возраста респираторная поддержка осуществлялась в кислородной палатке в условиях отделения патологии новорожденных. Из перинатального центра выписана домой на 17-е сутки жизни с массой тела 3200 г, длиной тела 50 см с клиническим диагнозом: церебральная ишемия I степени; внутрижелудочковые кровоизлияния справа; синдром двигательных нарушений; синдром дыхательных расстройств; недоношенность – 32–34 нед. Неонатальный скрининг на 5 наследственных заболеваний и сурдоскрининг патологии не выявил.

Наследственный анамнез у матери отягощен: в 1-м браке имела ребенка, больного МПС1, генетически подтвержденным – p.Qln Ter (Q70X) в гомозиготном состоянии.

С рождения девочка находилась на искусственном вскармливании. В возрасте 3 мес мать обратила внимание на появление у дочери скованности в суставах, особенно в кистях рук. В последующие месяцы стала замечать огрубление черт лица: глазной гипертелоризм, увеличение лобных бугров, надбровных дуг, губ и языка, изменение овала лица за счет расширения скуловых костей и формы носа из-за широких ноздрей и запавшей

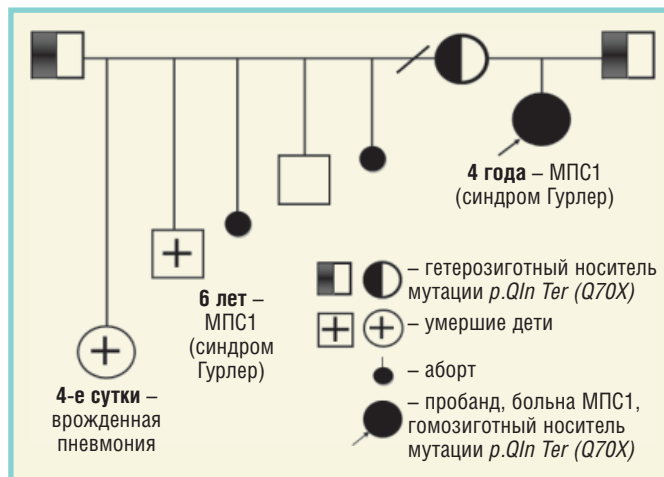


Рис. 1. Генетическая карта больной

переносицы (рис. 2). Изменился эмоциональный фон — малышка больше спала, активность проявляла только перед кормлением, перестала гулить.

К 9 мес жизни усилились лицевые дизморфии и деформация черепа по типу скафоцефалии («гарголизм»), появились контрактуры в тазобедренных, коленных и голеностопных суставах и сформировалась деформация стоп. Конфигурация ног приобрела X-образный вид, стопы стали «квадратными» за счет утолщения ахилловых сухожилий и изменения мелких плюсневых костей. Появился кифоз грудного отдела позвоночника, килевидная деформация грудной клетки. Значительно увеличился живот, проявилась пупочная грыжа. Развился двусторонний страбизм.

Прогрессировало отставание в физическом и нервно-психическом развитии. К концу 1-го года жизни девочка начала самостоятельно сидеть, стояла с поддержкой, не ходила, активной речи практически не было, эмоциональные реакции примитивные.

Пациентка часто болела респираторными инфекциями, осложнявшимися бронхообструктивным синдромом, отитами и длительными ринитами. Появились храпящее дыхание и эпизоды кратковременного апноэ во сне.

Мать неоднократно обращала внимание врачей на изменения в состоянии здоровья ребенка, ссылаясь на схожесть внешних проявлений у дочери с таковыми у сына, умершего от МПС1. Врачи приводили «убедительные» доводы против МПС1: факт второго замужества женщины и рождение девочки от «здорового» мужчины. Изменения в состоянии здоровья первоначально оценивались как проявления младенческого рахита и вторичного иммунодефицита.

Когда девочка достигла возраста 1 года 1 мес, родители самостоятельно обратились за консультацией в Научный центр здоровья детей (НЦЗД) РАН Москвы. Больная была госпитализирована в отделение психоневрологии и психосоматической патологии. По результатам комплексного обследования с привлечением многих специалистов, включая генетиков, установлен клинический диагноз: МПС1 (синдром Гурлер); задержка темпов моторного и психопречевого развития; кардио-

миопатия вторичная; недостаточность аортального, трикуспидального клапанов; малые аномалии сердца: ложная хорда левого желудочка, открытое овальное окно; артериальная гипертензия; множественные контрактуры крупных и мелких суставов конечностей; груднопоясничный кифоз; стеноз шейного отдела позвоночника; помутнение роговицы; косоглазие вторичное непостоянное не аккомодационное; ангиопатия сетчатки. Сопутствующие диагнозы: двусторонний экссудативный средний отит; острый ринит; гипохромная анемия легкой степени.

По результатам энзимодиагностики установлено значительное снижение содержания альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах периферической крови — до 5,2 нм/мг/18 ч (при норме 61–175 нм/мг/18 ч). После проведения молекулярно-генетической диагностики в гене IDUA (наследственный МПС1) была идентифицирована мутация p.QIn Ter (Q70X) в гомозиготном состоянии. Оба родителя пробанда являются носителями мутаций p.QIn Ter (Q70X). Невероятным, но подтвержденным является факт носительства аналогичной мутации — p.QIn Ter (Q70X) — у 1-го мужа женщины, от которого она имела сына с МПС1, умершего в 6-летнем возрасте.

В 1 год 3 мес в связи с тяжелым состоянием и быстрым прогрессированием заболевания по жизненным показаниям девочке была начата ферментозаместительная терапия препаратом Альдуразим® по принятой схеме (100 Ед/кг на 1 внутривенное введение 1 раз в неделю).

В 2-летнем возрасте в Российской детской клинической больнице — РДКБ (Москва) выполнена аллогенная трансплантация костного мозга от HLA-идентичного неполностью совместимого (по Сw9/10) неродного донора. Трансплантат прижился. Исследование химеризма (кровь): в CD3⁺-фракции не менее 99% клеток имеют донорское происхождение.

В раннем послеоперационном периоде развилась треосульфан-ассоциированная токсикодермия; девочка перенесла полисегментарную пневмонию неуточненной этиологии, орофарингеальный мукозит, нейтропенический энтероколит и токсический гепатит. На фоне ле-



Рис. 2. Внешний вид больной в возрасте 3 мес



Рис. 3. Больная после химиотерапии



Рис. 4. Больная возрасте 3 лет 11 мес

ПОМНИ ОБО МНЕ, И Я НЕ ПОТЕРЯЮСЬ

Что такое МПС I типа?



МПС I типа

- МПС I поражает одного человека из ста тысяч
- МПС I – врожденное заболевание, но зачастую диагноз устанавливается через много лет
- Без лечения болезнь неизменно прогрессирует, состояние пациентов ухудшается

Внешние признаки МПС I

- Лицевой дизморфизм
- Утолщенные ноздри, губы и мочки ушей
- Макроглоссия, выступающий лоб, экзофтальм
- Низкий рост, короткая шея и туловище
- Мегацефалия

При подозрении на МПС I типа

крайне важно провести диагностику. Для этого вы можете направить пациента к врачу-генетику или позвонить на горячую линию для уточнения лабораторий, проводящих бесплатную диагностику 8 (800) 100-24-94



ГОЛОВНОЙ МОЗГ:

когнитивные нарушения



ЗРЕНИЕ:

помутнение роговицы



ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА:

дыхательная недостаточность



СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА:

клапанные пороки сердца



КОСТНО-МЫШЕЧНАЯ СИСТЕМА:

тугоподвижность суставов, контрактуры

Данная информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

1. Баранов А. А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с мукополисахаридозом I типа. М., 2015.

2. Muenzer J, Wraith J. E., Clarke L. A. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. Pediatrics. 2009; 123 (1): 19–29.

Санофи Джензайм, представительство АО «Санофи Авертис Групп», 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Телефон: 8 (495) 721-14-10

SANOFI GENZYME

чения все патологические состояния разрешились. Через 4 мес после операции развилась реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) — кожные проявления. В последующем проявления РТПХ нарастали до III степени, что потребовало проведения длительной комбинированной иммуносупрессивной терапии.

Последний контрольный осмотр в РДКБ в возрасте 3 лет 11 мес. Признаков РТПХ нет, аллотрансплантат функционирует (химеризм — 99,9%). Показатели альфа-L-идуронидазы нормальные.

В процессе катамнестического наблюдения у больной улучшились антропометрические параметры. Девочка достигла средних возрастных показателей (масса тела — 20 кг, длина тела — 98 см). Появились живые дифференцированные эмоциональные реакции, простая словесная речь, интерес к окружающим, игрушкам, мультфильмам и книгам. «Гарголизм» уменьшился. Отмечается заметная положительная динамика со стороны респираторной системы — исчезли храпящее дыхание и эпизоды апноэ. Уменьшилась абдоминальная протрузия благодаря сокращению размеров печени и селезенки (печень выступает из подреберья на 3 см, селезенка — на 2 см). Стала посещать детский сад; при этом показатели заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) не превышают средних статистических (до 6 раз в год). Все случаи ОРИ протекают без осложнений. Положительную динамику в состоянии больной можно проследить по рис. 3 и 4.

Сохраняются диспластичное строение (короткая шея, множественные контрактуры крупных и мелких суставов конечностей, правосторонний грудной сколиоз II степени, цервикальный стеноз, груднопоясничный кифоз), гипертрихоз, помутнение роговицы, страбизм, недостаточность митрального, аортального и трикуспидального клапанов сердца, ЭКГ-феномены (высоковольтажные комплексы QRS), которые расцениваются как вторичная кардиомиопатия. На коже туловища остается гиперпигментация после перенесенной РТПХ.

Ребенок регулярно осматривается областными специалистами, проводится восстановительное лечение — гимнастика, коррекционные занятия с дефектологом, логопедом, психологом, выполняются рекомендации НЦЗД РАМН и РДКБ.

Рассмотренный клинический случай показывает, что в медицине не бывает правил без исключений. В конкретной ситуации можно считать орфанным факт гетерозиготного носительства мутаций гена *IDUA* у обоих супругов матери больной девочки. Высокая тревога матери в отношении наследственной патологии у ребенка, к сожалению, не нашла своевременной медицинской поддержки.

Представленный случай демонстрирует также, насколько важна профессиональная настороженность в отношении редких заболеваний. Применение высокотехнологичной медицинской помощи в самые первые месяцы жизни решает не только социальные проблемы (улучшает качество жизни больных и семьи в целом, повышает продолжительность жизни этой категории больных), но и медицинские. Каждый зарегистрированный случай позволяет создать национальный регистр больных с редкими болезнями, определить терапевтические стратегии, оценить эффективность лечения в процессе катамнестических наблюдений, что расширяет горизонты новых научных исследований. Наконец, современные терапевтические технологии изменяют представление об орфанных

болезнях. Некоторые виды наследственной патологии, ранее считавшиеся неуправляемыми и заведомо летальными, сегодня успешно корригируются.

Литература

1. Баранова-Намазова Л.С. Необходимо, чтобы больные дети нашей страны имели равный доступ к одинаково качественной современной медицинской помощи // Эффективная фармакотерапия. — 2015; 3: 5–6.
2. Кравчук Ж.П., Румянцова О.А. Орфанные заболевания: определение, проблемы, перспективы // Проблемы здоровья и экологии. — 2013; 4: 7–11.
3. Орфанные препараты и редкие заболевания: Методические рекомендации / Астана, 2015; 20.
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению мукополисахаридоза I типа (Синдром Гурлер) / М.: 2013; 28.
5. Материалы Международной конференции «Changing the Clinical Picture of MPS-I». Manchester, United Kingdom; 4-5 February, 2016.
6. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: атлас-справочник. 3-е изд. перераб. и дополн. / М.: Т-во научных изданий КМК, Авторская академия, 2007; с. 168–9.
7. Vijay S., Wraith J. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I // Acta Paediatr. — 2005; 94: 872–7.
8. Moore D., Connock M., Wraith E. et al. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK // Orphanet. J. Rare Dis. — 2008; 3: 24.
9. Murphy A., Lambert D., Treacy E. et al. Incidence and prevalence of mucopolysaccharidosis type 1 in the Irish Republic // Arch. Dis. Child. — 2009; 94: 52–4.
10. Mashima R., Sakai E., Kosuga M. et al. Levels of enzyme activities in six lysosomal storage diseases in Japanese neonates determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry // Mol. Genet. Metab. Rep. — 2016; 9: 6–11. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2016.08.007. eCollection 2016.
11. Постановление Правительства РФ от 26.04.12 №403 (ред. от 04.09.2012) «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» (вместе с «Правилами ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента»). www.consultant.ru
12. Федеральный закон от 21 ноября 2011 года №323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
13. Постановление Правительства РФ от 28.11.2014 №1273 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов».

A CASE OF HEREDITARY DISEASE IN ONE FAMILY HAVING SEVERAL CHILDREN WITH DIFFERENT BIOLOGICAL FATHERS

M. Kuznetsova, Candidate of Medical Sciences; N. Zryachkin; Yu. Tsareva; T. Elizarova

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University

Mucopolysaccharidosis type 1 (MPS 1) is included by the Ministry of Health of the Russian Federation in the list of 700 orphan diseases. The etiopathogenesis of MPS 1 is caused by mutations in the structural gene for the lysosomal enzyme α -L-iduronidase (IDUA), which is the reason for the accumulation of products of incomplete glycosaminoglycan (GAG) disintegration in the cell lysosomes. The mutations are inherited in an autosomal recessive pattern. There are currently more than 100 known mutations in the IDUA gene. Different mutations cause different clinical forms of MPS 1, such as Hurler, Hurler-Scheie, and Scheie syndromes. The polymorphism of clinical manifestations and the low incidence of MPS 1 impede its timely diagnosis and, accordingly, early initiation of therapy. The diagnosis of MPS 1 is based on the identification of the specific phenotype of patients, the determination of the urinary excretion of GAGs and their fractions, tandem mass spectrometry, and DNA diagnosis. Enzyme replacement therapy and bone marrow transplantation improve the follow-up of patients with MPS 1.

Key words: genetics, orphan diseases, mucopolysaccharidosis, gargoylism, diagnosis, treatment, follow-up.