

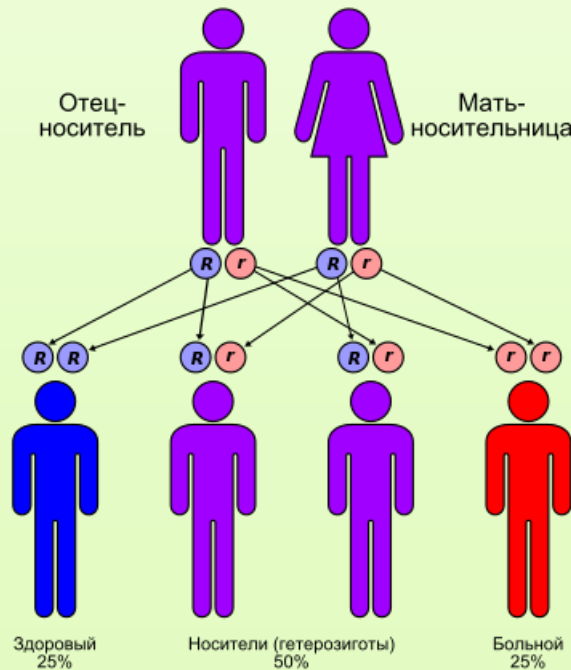
Дефіцит середньоланцюгової ацил- КоА дегідрогенази жирних кислот (MCADD)

***Харківський міжобласний спеціалізований медико-генетичний центр –
центр рідкісних (орфанних) захворювань,
Український інститут клінічної генетики ХНМУ***

***Харків, Україна
2022 р.***

Дефіцит середньоланцюгової ацил-КоА дегідрогенази жирних кислот (MCADD) - вроджене порушення механізму мітохондріального окиснення жирних кислот.

Аутосомно-рецесивне успадкування.



Епідеміологія

- Прогнозована частота виникнення MCADD у європейського населення варіює в межах від $1/4900$ до $1/27000$ новонароджених та досягає найвищих значень у представників Північноєвропейської рівнини.
- Частота виникнення захворювання у всьому світі становить $1/14600$ новонароджених.



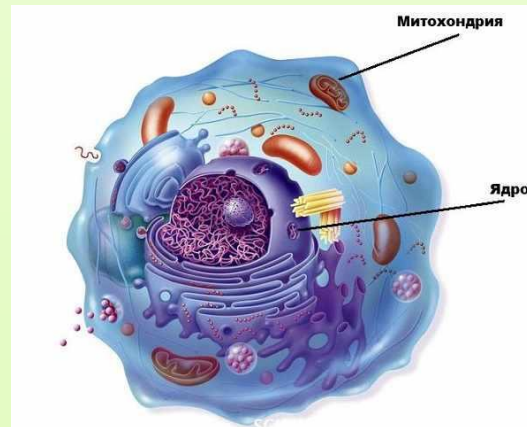
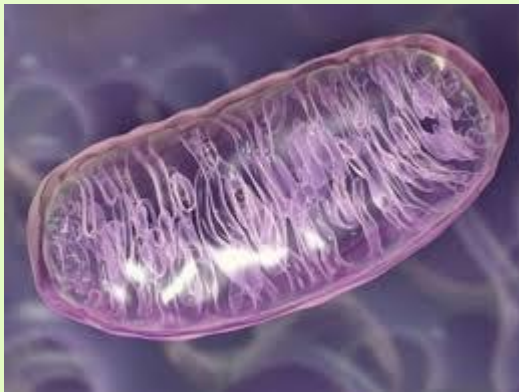
Етіологія

Мутація структурного гена для мітохондріальної середньоланцюгової ацил-Коа-дегідрогенази (MCAD) призводить до її недостатності в тканинах печінки, серця, скелетних м'язів, фібробластах та лімфоцитах.



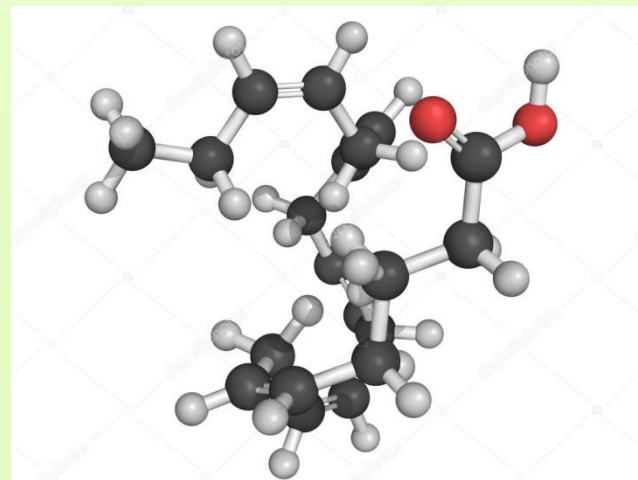
Ген **ACADM** містить інструкції для створення ферменту, який називається середньоланцюговою ацил-КоА-дегідрогеназою (MCAD).

Фермент функціонує в мітохондріях, центрах виробництва енергії в клітинах.



MCAD необхідний для окислення жирних кислот, що є багатоетапним процесом, який розщеплює (метаболізує) жири та перетворює їх на енергію.

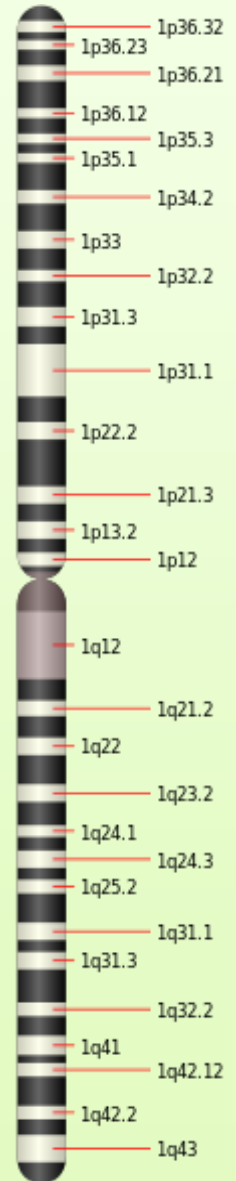
Жирні кислоти є основним джерелом енергії для серця і м'язів, а також є важливим джерелом енергії для печінки та інших тканин.



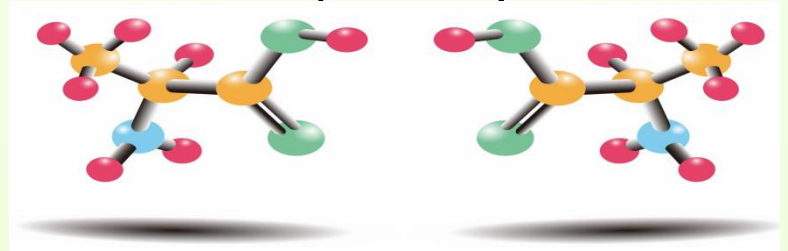
Фентип гену

Ген *ACADM* картований на 1p31.

Кодує мітохондріальний білок MCAD, який має розмір ~ 47 кДа та складається з 421 амінокислоти.



- Ідентифіковано більше 54 мутацій гена **ACADM**, які спричиняють **MCADD**.



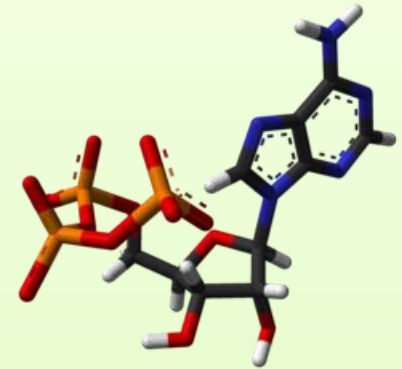
- Найбільш поширена заміна амінокислот замінює лізин глутамінової кислоти в положенні 329 в ланцюзі амінокислот ферменту (Lys329Glu або K329E).



- Мутація та інші амінокислотні заміни змінюють структуру ферменту, знижуючи або скасовуючи його активність. Інші мутації видаляють або дублюють частину гена **ACADM**, що призводить до нестабільності ферменту, який не може працювати.

- Недостатність MCAD призводить до порушення мітохондріального β -окиснення жирних кислот

- це погіршує продукцію енергії.



- Нерегульований ліполізис супроводжується накопиченням у мітохондріях ацил-Коа-похідних середньоланцюгових жирних кислот та їх транспортування через плазму у ЦНС.

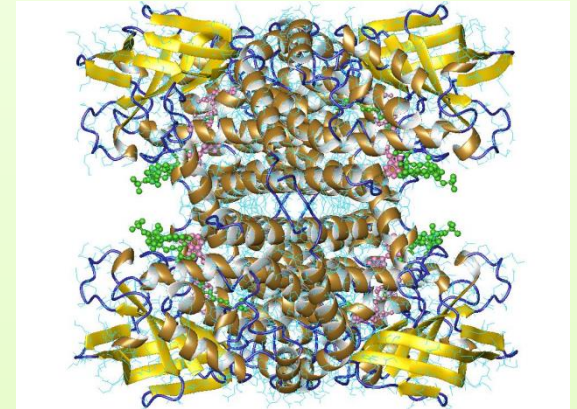
- Недостатність MCAD супроводжується накопиченням у мітохондріях ацил-Коа-ефірів середньоланцюгових жирних кислот



- Це супроводжується продукцією середньоланцюгових дикарбонових кислот (C6-C12) похідних ω -, ω 1-окислення.



- Кон'югація ацил-Коа-ефірів середньоланцюгових жирних кислот з гліцином, карнітином та/або глюкуронідом призводить до накопичення гексаноїлгліцину, фенілпропіонілгліцину, октаноїлгліцину, октаноїлкарнітину, октаноїлглюкуроніду.



- Нагромадження ацил-Коа-похідних, що пригнічують мітохондріальне β -окиснення, стимулює включення жирних кислот у тригліцериди, що призводить до жирової інфільтрації тканини печінки.

Клінічний фенотип

- Вік початку захворювання від 2-х днів до 6,5 років.
- Найчастіше- від 6 міс до 2-х років.

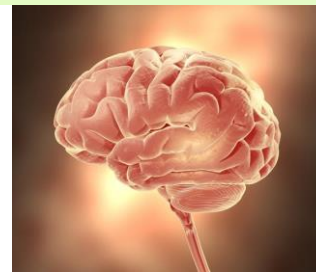


Частота симптомів

- Напади блювання,
- Відмова від їжі, м'язова гіпотонія, тахіпноє до зупинки дихання,
- Зупинки серця,
- Летаргії,
- Енцефалопатія,
- Гепатомегалія,
- Судоми,
- Раптова смерть.



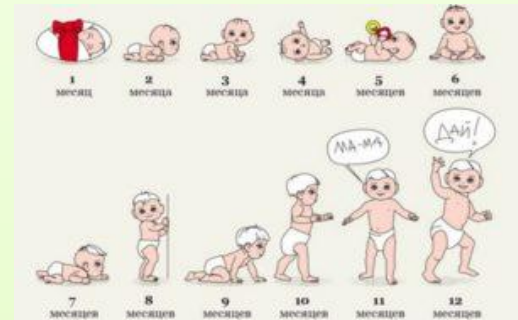
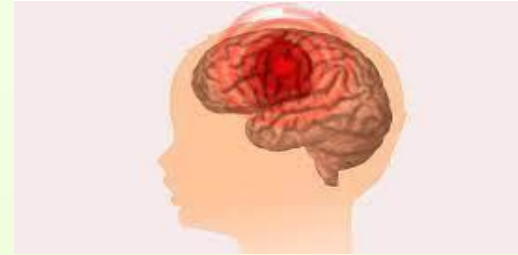
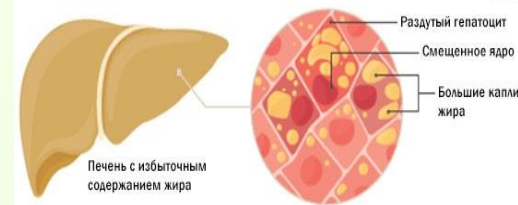
Мышечная гипотония



Катамнез

(вік від 6 міс. до 9 років)

- один напад синдрому Рейє.
- високий ризик затримки психомоторного розвитку різного ступеня тяжкості та хронічних соматичних захворювань.
- судоми (14%)
- затримка розвитку (10%)
- церебральні паралічі (9%)
- порушення мови (22%)
- зниження концентрації уваги (11%)



Біохімічний фенотип

(поза кризами)

Плазма крові

- Октаноїл-карнітин ↑

Сеча

- Профіль органічних кислот N
- кон'югати гліцину (фенілпропіоніл-гліцин, гексаноїлгліцин, суберілгліцин) і октаноїлкарнітин ↑ слабо

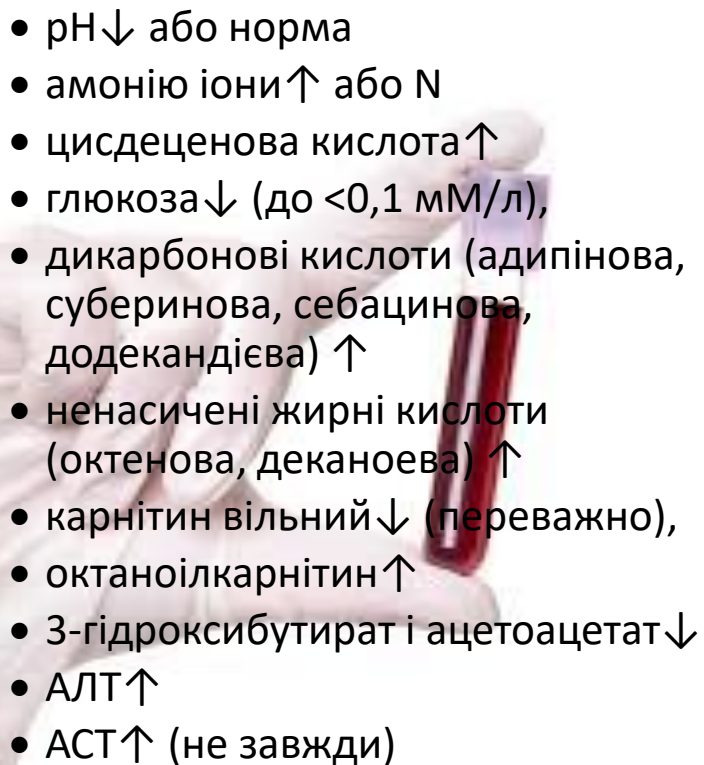
Культура шкірних фібробластів, лімфоцити

- активність середньо-ланцюгової ацил-Коа-дегідрогенази ↓
- (з НЗ-мирістатом або фенілпропіоніл-Коал як субстрат).

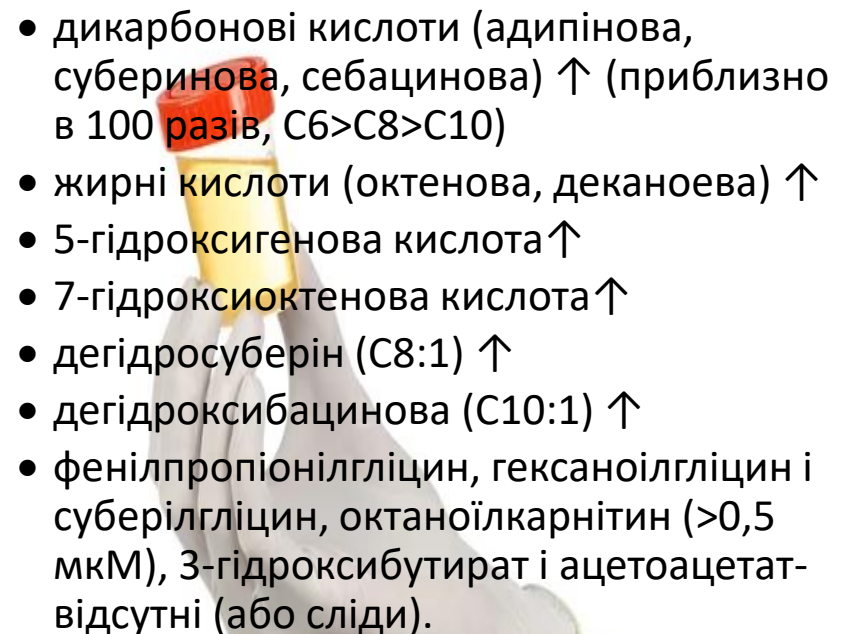
Біохімічний фенотип

(в період кризів)

Плазма крові

- рН↓ або норма
 - амонію іони↑ або N
 - цисдеценова кислота↑
 - глюкоза↓ (до <0,1 мМ/л),
 - дикарбонові кислоти (адипінова, суберинова, себацінова, додекандієва) ↑
 - ненасичені жирні кислоти (октенова, деканоева) ↑
 - карнітин вільний↓ (переважно),
 - октаноїлкарнітин↑
 - 3-гідроксибутират і ацетоацетат↓
 - АЛТ↑
 - АСТ↑ (не завжди)
- 

Сеча

- дикарбонові кислоти (адипінова, суберинова, себацінова) ↑ (приблизно в 100 разів, C6>C8>C10)
 - жирні кислоти (октенова, деканоева) ↑
 - 5-гідроксигенова кислота↑
 - 7-гідроксиоктенова кислота↑
 - дегідросуберін (C8:1) ↑
 - дегідроксибацінова (C10:1) ↑
 - фенілпропіонілгліцин, гексаноїлгліцин і суберілгліцин, октаноїлкарнітин (>0,5 мкМ), 3-гідроксибутират і ацетоацетат-відсутні (або сліди).
- 

Лікування

Під час кризів

- парентеральне введення глюкози 8 мг/кг/хв (для усунення гіпоглікемії та пригнічення ліполізісу)
- бензоату натрію до 500 мг/кг/день (для усунення гіперамонемії)



Позакризове лікування

- Дієта, багата вуглеводами (75%) і бідна жирами(7%)
- Часті регулярні (6-8 разів) годування цілодобово з додаванням сирого зернового крохмалю 1 г/кг
- Карнітин 50-100 мкг/кг/день
- Рибофлавін 15 мг/кг/день



Профілактика

Пренатальна діагностика

Вимірювання активності MCAD в культурі амніоцитів, біоптаті та культурі хоріону, методом ДНК-аналізу.



Профілактика

Неонатальна діагностика

- визначення активності ферменту MCAD в культурі фібробластів
- тесту навантаження L-карнітином (100 мг/кг) з подальшим визначенням екскретованого октаноил , або шляхом оцінки патологічних метаболітів у біологічних рідинах.
- аналіз мутації гена ДНК методами.



Неонатальний скринінг

Алгоритм виконання

1. П'ятка новонародженого дезінфікується, проводиться прокол скарифікатором;
2. Краплі крові наносяться на підготовлену тест-картку так, щоб виділені кружечки були повністю просочені кров'ю;
3. зразки висушуються протягом 2-3 годин;
4. тест-картка упаковується в підготовлений конверт і відправляється на дослідження до спеціалізованої лабораторії.



**Дякую за
увагу!**

