

IV. CASE REPORTS

УДК: 575:616.632.112-053.2:577.164.175

СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ 3-ГИДРОКСИ-3-МЕТИЛГУТАРОВОЙ АЦИДУРИИ У РЕБЕНКА С ДЕФИЦИТОМ ФЕРМЕНТОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА

Здыбская Е.П.^{1,2}, Гречанина Е.Я.^{1,2}, Федосеева Н.П.², Васильева О.В.^{1,2}, Фадеева А.Л.^{1,2}

¹ Украинский институт клинической генетики ХНМУ

² Харьковский специализированный медико-генетический центр (ХСМГЦ)

Введение. Диагностика и лечение наследственных болезней обмена (НБО) – одна из наиболее сложных задач как для невролога, так и для педиатра. С одной стороны, трудности диагностики связаны с клиническим полиморфизмом заболеваний, по-разному протекающих у детей различного возраста, с другой – с тем, что самые различные нарушения обмена в одной и той же возрастной группе могут иметь сходные клинические проявления [1,3].

По остроте начала и течению НБО в неонатальном периоде могут напоминать нейроинфекции и нейродистресс-синдром. Однако явная прогрессивность течения с утратой функций не характерна для новорожденного, так как сами эти функции еще не сформированы. Поэтому большинство детей с неонатальными формами наследственных дефектов метаболизма либо умирают в первые месяцы жизни без установленного диагноза, либо длительно наблюдаются с самыми разными неадекватными диагнозами. Чаще всего НБО скрываются под маской детского церебрального паралича, умственной отсталости и эпилепсии, резистентной к антиконвульсантам [5,6].

Некоторые НБО досаточно долго могут иметь неспецифический характер и их легко перепутать с сепсисом, родовой травмой и перинатальной энцефалопатией. Их яркая симптоматика развивается только на фоне «метаболического криза» у ребенка. Поздняя диагностика приводит к полной манифестации НБО и инвалидизации пациента, в то время как ранняя – дает возможность своевременного патогенетического

лечения, направляющего метаболизм в нужное русло [2].

Цель исследования: ранняя диагностика различных форм НБО для своевременного лечения и реабилитации больных с врожденными дефектами метаболизма.

Материалы и методы: Нами проанализировано клиническое наблюдение пробанда Е., 2007 г. рождения, направленной в ХСМГЦ в сентябре 2008 г. с диагнозом: задержка стато-кинетического и психо-речевого развития, гипотонический синдром. Ребенку было проведено соматогенетическое исследование с синдромологическим анализом, клинико-генеалогический анализ, биохимическое исследование крови, исследование уровня аминокислот крови методом ВЭЖХ и органических кислот мочи методом газовой хроматографии, УЗИ внутренних органов, цитогенетическое и молекулярное исследование.

Результаты и их обсуждение. На момент обращения мать предъявляла жалобы на мышечную слабость, грубую задержку психо-моторного развития, черты аутизма у дочери. Родилась от первой нормально протекавшей беременности. Известно, что болеет с рождения, однако до годовалого периода диагноз установлен не был.

В фенотипе пробанда обращают на себя внимание (рис. 1): долихоцефалия, расширение венозной сети на голове, светлые волосы, выступающий лоб, недостаточное развитие подкожно-жировой клетчатки. В неврологическом статусе: диффузная мышечная гипотония, сухожильные рефлексы с рук и коленные – средней живости, коленные не

вызываются, патологических стопных знаков нет.

Клинико-генеалогический анализ выявил отягощенность родословной сердечно-сосудистой, онкологической, гастроэнтерологической патологией. При проведении биохимического исследования обнаружено повышение активности лактатдегидрогеназы. ВЭЖХ аминокислот крови: треонин 0,038 (N= 0,040 - 0,204 ммоль/л), цистин 0,016 (N= 0,023 - 0,068 ммоль/л), глутамин 0,274 (N= 0,002 - 0,017 ммоль/л), глутамат 0,127 (N= 0,019 - 0,100 ммоль/л). Кариотип – 46 XX, G-окраска, C-окраска, 2% хромосомной нестабильности. При проведении УЗИ внутренних органов обнаружены выраженные диффузные изменения паренхимы печени, деформация желчного пузыря, панкреатопатия, УЗ-признаки солевого диатеза в почках.

На основании жалоб, анамнеза, особенностей фенотипа и неврологического статуса, анализа родословной и данных дополнительного обследования у ребенка было заподозрено нарушение обмена серосодержащих аминокислот (легкая гомоцистинурия), дефицит ферментов фолатного цикла.

При молекулярном исследовании полиморфизмов генов системы фолатного цикла обнаружены полиморфизмы MTHFR 667 C/T в гетерозиготном состоянии и MTRR 66 A/G в гомозиготном состоянии.

В мае 2010 г. ребенок перенес эпизод кетонемической рвоты, находилась в реанимации г. Киева. Был установлен диагноз: ацетонемический синдром, получала инфузионную терапию.

Состояние ребенка было тяжелое. О кризе родители в телефонном режиме сообщили профессору Е.Я. Гречаниной. Рекомендовано передать образцы крови и утренней мочи пробанда для исследования в биохимической лаборатории ХСМГЦ.

По результатам обследования от 4.06.10 в крови выявлена повышенная активность печеночных трансаминаз (АСТ 159,48 Ед/л и АЛТ 161,72 Ед/л), снижение активности щелочной фосфатазы до 103,1 Ед/л, снижение общего холестерина до 2,62 ммоль/л (при норме 2,90-5,18 ммоль/л). При исследовании уровня аминокислот уровнем ВЭЖХ выявлено повышение уровня глутамина до 0,984 ммоль/л (при норме 0,333-0,809 ммоль/л) и орнитина до 0,141 ммоль/л (при норме 0,020-0,136 ммоль/л). При исследовании уровня органических кислот в моче методом газовой хроматографии было выявлено значительное повышение 3-гидроксиметилглутаровой кислоты до 15,59 (норма 0-1,09) (рис. 3), а также повышение уровней гомованиловой кислоты, крезола, 3-(3-гидроксифенил)-3-гидроксипропионовой кислоты.

Дополнительно к родословной бабушка пробанда сообщила, что она в 11-летнем возрасте перенесла аналогичный метаболический криз, находилась на стационарном лечении, однако окончательный диагноз не был установлен.

При осмотре пробанда в обращает на себя внимание наличие специфического запаха от тела и мочи, периорбитальные тени, гиперэластичность кожных покровов, мелкие зубы. Девочка начала самостоятельно ходить.



Рис. 1-2. Фенотип ребенка с 3-гидрокси-3-метилглутаровая ацидурия, дефицит ферментов фолатного цикла (в возрасте 1 год и 3 года).

Семья консультирована Консилиумом в составе Генерального директора ХСМГЦ, профессора Е.Я. Гречаниной, доцента Е.П. Здыбской, зав.отделением детской психоневрологии Н.П. Федосеевой, клиническим генетиком О.В. Васильевой, клиническим биохимиком А.Л.Фадеевой: у пробанда на фоне метаболического криза было выявлено повышение уровня гомованиловой кислоты – одного из основных метаболитов нейротрансмиттеров серотонина. Она задействована в метаболических путях,

связанных с действием ферментов, участвующих в переносе метильных группы 3-аденозилметионина в процессе метилирования нейротрансмиттеров и их промежуточных метаболитов. Крезол, 3-(3-гидроксифенил)-3-гидроксипропионовая, гидроксифенилмолочная кислоты могут свидетельствовать о кишечном дисбактериозе. 3-(3-гидроксифенил)-3-гидроксипропионовая кислота ассоциирована также с задержкой развития, тревожностью и другими неврологическими расстройствами, имеющими место у ребенка.

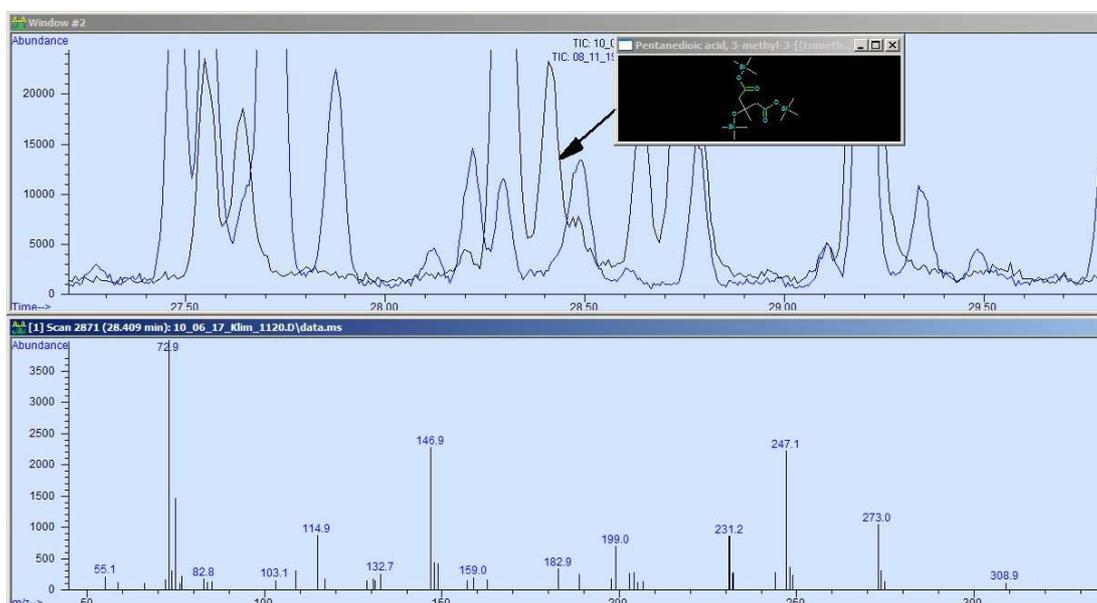


Рис. 3. Повышение пика 3-гидрокси-3-метилглутаровой кислоты на хроматограмме органических кислот мочи пробанда, масс-спектр и формула триметилсилильной производной данного соединения.

При осмотре ребенка обращает на себя внимание улучшение ее общего статуса и развития по сравнению с предыдущим осмотром (рис. 2): научилась ходить, хотя походка неустойчивая; прибавила в весе; контактна, говорит законченными фразами. Запах от тела и мочи присутствует, характер его трудно идентифицировать. В неврологическом статусе отрицательной динамики нет, но

обращает внимание отсутствие коленных рефлексов.

Девочка является носителем полиморфизмов генов MTHFR и MTRR. Такое сочетание полиморфных генов может влиять позитивно на адаптацию ребенка с наследственным метаболическим нарушением, вызванным точечной мутацией и дефицитом 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-лиазы (рис. 4).

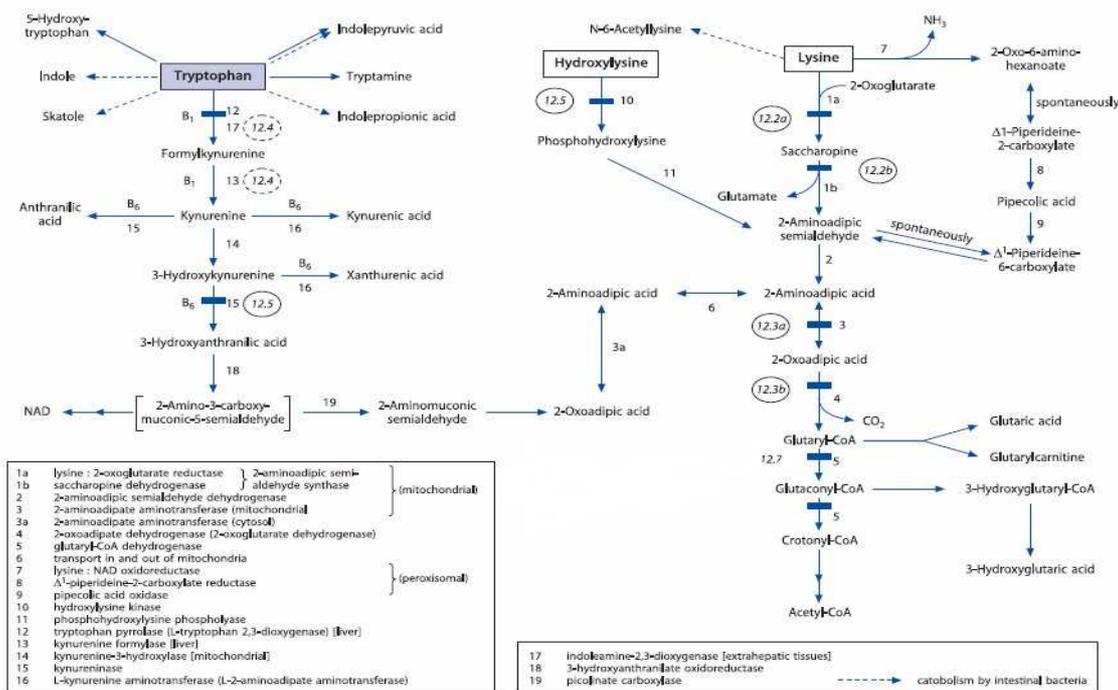


Рис. 4. Схема метаболических путей с образованием глутаровых кислот [6].

Адаптивная роль найденных полиморфных генов проявилась, скорее всего, в более легком течении заболевания. И поэтому тактика должна быть направлена на профилактику и своевременное лечение кризов, т.к. при этом условии прогноз благоприятный и больные развиваются нормально. То обстоятельство, что бабушка пробанда переносила аналогичный криз в детстве, и после этого ее состояние здоровья не нарушалось, поддерживает выше сказанный прогноз.

В связи с этим ребенку рекомендовано поддерживающее лечение, которое состоит в ограничении белка до 2 г/кг в день и жиров до 25 % суммарной калорийности, богатая углеводами пища, избегать голодания, уровень глюкозы контролировать глюкометром не реже 1 раз в 2 дня (частота может быть изменена при получении нормальных данных). Также рекомендован отказ от иммунизации, а при неизбежности ее проведения – тщательное обследование. При возникновении инфекционного очага противинфекционная терапия должна быть своевременной и в полном объеме.

Таким образом, наблюдение ребенка в динамике, а также исследование уровня органических кислот на фоне метаболического криза позволило установить окончательный диагноз: 3-гидрокси-3-метилглутаровая ацидурия, дефицит ферментов фолатного цикла.

В настоящее время необходимо определить уровень витамина В12, фолиевой кислоты и гомоцистеина у ребенка, т.к. обнаружение гомованилиновой кислоты при газовой хроматографии свидетельствует о вовлечении в процесс ферментов фолатного цикла, активность которых у пробанда априори снижена до 35%.

Т.к. родители планируют новую беременность, им рекомендована индивидуальная преконцепционная подготовка и сообщено о возможности пренатальной диагностики данного заболевания путем энзиматического исследования культуры амниоцитов и клеток хориона или изучения состава органических кислот амниотической жидкости методом газовой хроматографии [4].

ВЫВОДЫ

1. Значение своевременной диагностики врожденных дефектов метаболизма чрезвычайно велико.

2. К доступным скрининговым методам диагностики НБО с манифестацией в неонатальном периоде и раннем детском периодах относятся определение содержания лактата, глюкозы и аммиака в крови, органических кислот и аминокислот в моче.
3. Несвоевременное установление диагноза и отсутствие адекватного лечения может привести к смерти новорожденного или к тяжелой неврологической симптоматике.
4. Правильное понимание этиопатогенеза НБО помогает обеспечить оптимальное нервно-психическое развитие ребенка и оказать членам его семьи своевременную специализированную медико-генетическую помощь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Е. Д. Наследственные нарушения обмена веществ, проявляющиеся в периоде новорожденности / Е. Д. Белоусова, М. Ю. Никанорова, Е. А. Николаева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 6. – С.12-19.
2. Клініка та генетика спадкових захворювань, що супроводжуються шлунково-кишковими та загальними абдомінальними симптомами / Гречаніна О.Я., Богатирьова Р.В., Біловол О.М. та ін. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 216 с.
3. Медична генетика : підручник / за ред. О. Я. Гречаніної, Р. В. Богатирьової, О. П. Волосовця. – К. : Медицина, 2007. – 536 с.
4. Наследственные болезни и синдромы у детей с нарушениями нервно-психического развития / П.А. Темин, Л.З. Казанцева. – М. Медицина, 2001. – 432 с.
5. The Neurology of Neonatal Hereditary Metabolic Diseases. Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children / Ed. G.Lyon, R.D. Adams, E.H. Kolodny. New York: McGraw-Hill, 1996. – P. 6-44.
6. Physician's Guide to the Treatment and Follow-Up of Metabolic Diseases / N. Blau, G. Hofmann, J. Leonard [et al.] – Heidelberg, 2006. – 415 p.

РЕЗЮМЕ

В статье приведено клиническое наблюдение 3-гидрокси-3-метилгutarовой ацидурии у ребенка с дефицитом ферментов фолатного цикла. Своевременная диагностика и правильное понимание этиопатогенеза врожденных ошибок метаболизма помогает выбрать оптимальное лечение и тем самым обеспечить нормальное нервно-психическое развитие ребенка, а также оказать членам его семьи своевременную специализированную медико-генетическую помощь.

Ключевые слова: наследственная болезнь обмена, газовая хроматография, 3-гидрокси-3-метилгutarовая ацидурия, дефицит ферментов фолатного цикла.

РЕЗЮМЕ

У статті наведено клінічне спостереження 3-гідрокси-3-метилгutarової ацидурії у дитини з дефіцитом ферментів фолатного циклу. Своєчасна діагностика та правильне розуміння етіопатогенезу вроджених помилок метаболізму допомагає вбрати оптимальне лікування, тим самим забезпечити нервово-психічний розвиток дитини, а також надати членам її родини своєчасну медико-генетичну допомогу.

Ключові слова: спадкова хвороба обміну, газова хроматографія, 3-гідрокси-3-метилгutarова ацидурія, дефіцит ферментів фолатного циклу.

SUMMARY

The article gives a clinical observation of 3-hydroxy-3- methylgutaric aciduria in a child with a deficit of folate cycle enzymes. Early diagnosis and proper understanding of the pathogenesis of inborn errors of metabolism helps to ensure optimal treatment, thus normal neuropsychological development of child and give to his family timely medical genetic care.

Key words: hereditary disease of metabolism, gas chromatography, 3-hydroxy-3- methylgutaric aciduria, folate cycle enzyme deficiency.