

ПЕДИАТРИЯ

Ковтун О.П., Николаева Е.Б., Никитина Н.В., Папулова М.А.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА: СЛУЧАЙ ПРОПИОНОВОЙ АЦИДЕМИИ

ГБОУ ВПО Уральская Государственная медицинская академия Минздрава России
ГБУЗ СО Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка»
г. Екатеринбург

Введение

Пропионовая ацидемия (ПА) - это аутосомно-рецессивное заболевание, относящееся к классу органических ацидемий, характеризуется недостатком фермента пропионил-КоА-карбоксилазы и накоплением пропионата, что происходит вследствие мутации гена, кодирующего фермент. При отсутствии пропионил-КоА-карбоксилазы нарушается обмен незаменимых аминокислот (изолейцин, валин, треонин и метионин) и разветвленно-цепочечных жирных кислот, это ведет к накоплению пропионил-КоА и его метаболита пропионата, который в свою очередь ингибирует синтез N-ацетилглутамата, преобразующего аммиак в мочевины. В конечном счете, это приводит к азотемии (рис. 1) [2, 4].

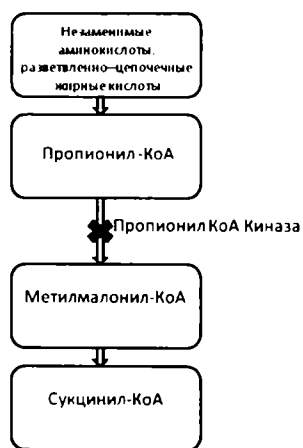


Рис. 1. Механизм метаболических изменений при ПА

Это заболевание характеризуется рецидивирующими метаболическими ацидозами, возникающими вследствие нарушения диеты, запоров или интеркуррентной инфекции [1]. Ацидоз развивается по причине накопления пропионата, ингибирующего цикл Кребса. Наряду с ацидозом, проявления болезни могут включать в себя судороги, гипотонию, кому, эпизодиче-

скую рвоту или гастроэзофагеальный рефлюкс, дисфункцию костного мозга, панкреатит и кардиомиопатию (табл. 1) [3].

Таблица 1

Клинические проявления пропионовой ацидемии

Ранние	Нейтропения Анемия Тромбоцитопения Азотемия Задержка развития
Поздние	Энцефалопатия Анорексия Кардиомиопатия Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Атрофия зрительного нерва Панкреатит
Метаболическая декомпенсация	Рвота Судороги Гипераммонемия Гипогликемия Кетоацидоз Лактоацидоз

Базисное лечение метаболического ацидоза при пропионовой ацидемии предполагает внутривенное введение глюкозо-солевых растворов, бикарбоната, ранний переход на оральное вскармливание диетической смесью, добавление карнитина и биотина [6].

Распространенность пропионовой ацидемии варьирует от 1:3000 (Саудовская Аравия) до 1:35 000 (США) [5]. У пациентов с манифестацией в неонатальном периоде болезнь часто неправильно диагностируется как сепсис. При поздней манифестации (после 6 месяцев) заболевание, как правило, начинается с неврологической симптоматики.

Мы приводим клинический случай пропионовой ацидемии, выявленной при неонатальном скрининге и имеющей типичную клинику

редкого наследственного заболевания с летальным исходом в возрасте 1 года 2 месяцев.

Клинический случай

Доношенная девочка родилась с массой тела 3100 г., оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов, от второй беременности, вторых оперативных родов. От первой беременности в семье имеется здоровый ребенок. Родители являются двоюродными сибсами по материнской линии, в медико-генетический центр при планировании беременности не обращались. Из родильного дома выписана в удовлетворительном состоянии на пятые сутки жизни. При неонатальном скрининге в Клинико-диагностическом центре «Охраны здоровья матери и ребенка» г. Екатеринбург было обнаружено повышение концентрации метаболитов и заподозрена наследственная болезнь обмена. Кровь ребенка повторно исследована в лаборатории наследственных болезней обмена МГНЦ РАМН г. Москвы. С помощью тандемной масспектрометрии установлено повышение концентрации пропионилкарнитина, при газовой хроматографии образцов мочи - значительное увеличение концентрации метилцитрата и 3-гидроксипропионовой кислоты. Окончательный диагноз орфанного заболевания был поставлен в один месяц, это является беспрецедентно ранним сроком определения наследственной болезни обмена. Ввиду низкого комплайенса семьи, медицинское наблюдение было нерегулярным, по этой же причине ребенок не всегда получал необходимую низкобелковую диету, являющуюся единственным методом коррекции и профилактики развития осложнений при пропионовой ацидемии. До двух месяцев жизни девочка имела средние темпы развития, однако первое проявление орфанного заболевания зафиксировано уже в месячном возрасте - по биохимическому анализу крови диагностирован синдром цитолиза (АЛТ-1,63 мккат/л (N- 0,22-0,77 мккат/л), АСТ-1,15 мккат/л (N- 0,43-1,28 мккат/л)). Затем темпы развития постепенно снижались. Так, к возрасту манифестации пропионовой ацидемии (в шесть месяцев) ребенок перестал набирать массу тела и начал отставать в нервно-психическом развитии более чем на три эпикризных срока. Первый и все последующие метаболические ацидозы имели характерное начало: после погрешности в диете (предположительно пищи, богатой белком), при нормальной температуре тела, ребенок внезапно становился

вялым, апатичным, появлялась рвота, мышечная гипотония. В первую госпитализацию метаболические изменения были минимальны, их удалось купировать за одни сутки пребывания в палате интенсивной терапии. Обращала на себя внимание анемия легкой степени тяжести (Hb 94 г/л; Eг $3,2 \cdot 10^{12}/л$). Вторая метаболическая атака манифестировала через месяц с появления такой же совокупности симптомов. После инфузии глюкозо-солевых растворов, бикарбоната натрия состояние ребенка быстро стабилизировалось, к анемии средней степени тяжести (Hb 89 г/л, Eг $2,99 \cdot 10^{12}/л$) присоединилась лейкопения ($2,7 \cdot 10^9/л$), тромбоцитопения ($89 \cdot 10^9/л$). Третья и четвертая госпитализации по своему течению и тяжести существенно не отличались от первых двух.

В возрасте одного года ребенок перенес пятый метаболический криз с развитием декомпенсированного ацидоза, на этом фоне присоединилась правосторонняя внутрибольничная пневмония, инфекция мочевыводящих путей с прогрессированием иммунодефицитного состояния (как клеточного, так и гуморального звена). Тяжесть клинической картины коррелировала со степенью метаболических сдвигов: ацидоз наиболее глубокий за всю жизнь (BE -17,6 ммоль/л), азотемия (гиперурикемия - 11,1 мг/дл, повышенный уровень креатинина - 54 мкмоль/л); изменения со стороны системы крови (панцитопения): анемия II степени тяжести (Hb 74 г/л; Eг $2,45 \cdot 10^{12}/л$), лейкопения $3,4 \cdot 10^9/л$ (нейтропения $0,918 \cdot 10^9/л$; лимфопения $1,78 \cdot 10^9/л$; моноцитопения $0,054 \cdot 10^9/л$), тромбоцитопения до $7 \cdot 10^9/л$; снижение общего белка до 50,3 г/л, синдром цитолиза (АСТ-72 Ед/л, АЛТ- 40 Ед/л), изменение ионного состава плазмы крови ($\uparrow Na^+$ - 154,2 ммоль/л, $\downarrow K^+$ -1,99 ммоль/л, при нормохлоремии - 107,9 ммоль/л). Девочке проводилась инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, трансфузия эритроцитарной массы, тромбоконцентрата, иммуноглобулина. За период лечения большая получила четыре курса антибиотика.

Последняя госпитализация, закончившаяся летально, начиналась как и все предыдущие: рвота, слабость, вялость, мышечная гипотония, отсутствие аппетита. Метаболические нарушения были минимальны (BE при поступлении -1 ммоль/л, pH - 7,39). На третьи сутки пребывания в стационаре ребенок был выведен из метаболического криза, однако появились

катаральные симптомы, субфебрильная температура, на рентгенограмме грудной клетки – правосторонняя пневмония в верхней доле (рис. 2).

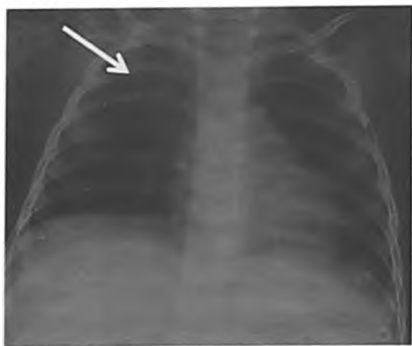


Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки больной А.. Пневмонический очаг в верхней доле справа.

На этом фоне – повторное постепенное нарастание метаболического ацидоза (ВЕ до $-8,5$ ммоль/л; рН $-7,2$), плохо поддающегося коррекции: панцитопения: анемия III степени тяжести (Hb до 48г/л. Eг $1,45 \cdot 10^{12}$ /л); лейкопения: $0,3 \cdot 10^9$ /л (появление юных лейкоцитов, п/я нейтрофилов $0,024 \cdot 10^9$ /л; с/я нейтрофилов $0,012 \cdot 10^9$ /л; лимфоцитов $0,252 \cdot 10^9$ /л; моноцитов $0,003 \cdot 10^9$ /л), тромбоцитопении до $3 \cdot 10^9$ /л. Через шесть суток госпитализации диагностирован синдром системной воспалительной реакции: ПКТ ≥ 2 (высокий риск системной инфекции), СРБ $>94,3$ мг/л, характерные изменения в крови. Несмотря на проводимое адекватное лечение (переливание эритроцитарной массы, свежемороженой плазмы, иммуноглобулинов, применения антибиотиков резерва, протезирования жизненно-важных функций организма), ребенок умер от метаболических нарушений, обусловленных в первую очередь генетической патологией и вторичного присоединения инфекции. С учетом наличия тяжелой генетической патологии, раннего дебюта, частых метаболических кризов, низкого комплаенса семьи ребенка, иммунодефицитного состояния, прогноз для жизни ребенка определялся как неблагоприятный.

Обсуждение

Наша пациентка имела типичную клиническую картину пропионовой ацидемии и метаболических атак: рвота, ацидоз, анемия, азотемия, панцитопения, с прогрессирующей задержкой развития, гипотрофией. Эти особенности заболевания являются результатом токсического

действия органических кислот. Продолжительный ацидоз может привести к остеомаляции и гиперкальциурии, а это в свою очередь – к почечному тубулярному ацидозу, нефрокальцинозу и интерстициальному нефриту. Изменение ионного состава плазмы крови на высоте метаболических расстройств при нормальных уровнях ионов хлора – патогномичный признак для органических ацидемии. Таким образом, у всех детей с нормохлорным ацидозом, рвотой и задержкой развития следует исключить органическую ацидемию. Органические кислоты в моче должны быть исследованы для своевременной постановки правильного диагноза и определения корректной тактики лечения [6].

Резюме

В клиническом случае описана классическая картина манифестации и течения пропионовой ацидемии, даны рекомендации по диагностике метаболических ацидозов и тактике их лечения.

Литература

1. Brady Feliz, David R. Witt, and Brent T. Harris, Propionic Acidemia: A Neuropathology Case Report and Review of Prior Cases// Archives of Pathology & Laboratory Medicine. – 2003.– 8: Vol. 127. – p. 325–328.
2. de Baulny H.O., Benoist J.F., Rigal O., Touati G., Rabier D., Saudubray J.M. Methylmalonic and propionic acidaemias: management and outcome // J Inherit Metab Dis.-2005.– Vol. 28. – p. 430–434.
3. Erin L. Sebens A Child with Propionic Acidemia Undergoing Dental Restorations: A Case Report // AANA Journal/August. – 2011. : Vol. 79. No. 4 – p.295–294.
4. Jan P. Kraus Therapeutic approaches to propionic academia // Current research on organic acidaemias. – 2007. – Vol.6. – p.17–23
5. L. Pena, et al., Natural history of propionic academia// Mol. Genet. Metab. – 2011. – Issue 1: Vol. 105. – p. 5–9.
6. Sutton V.R., et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic academia // Mol. Genet. Metab. – 2012. – Issue 1: Vol.105. – p. 26–33.