

Наследственные болезни обмена веществ в практике неонатолога

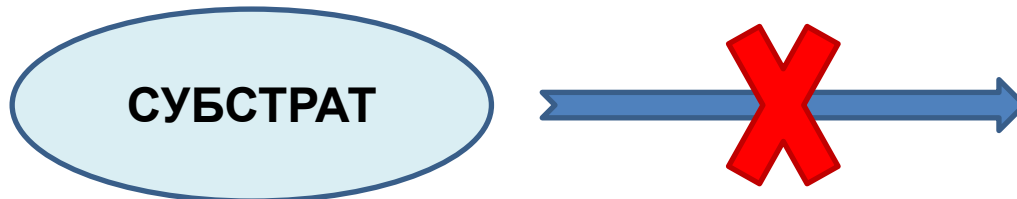
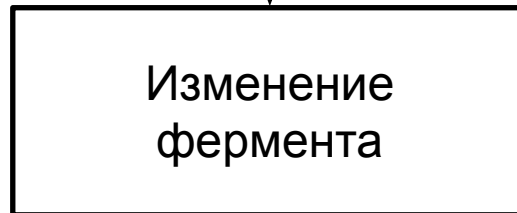
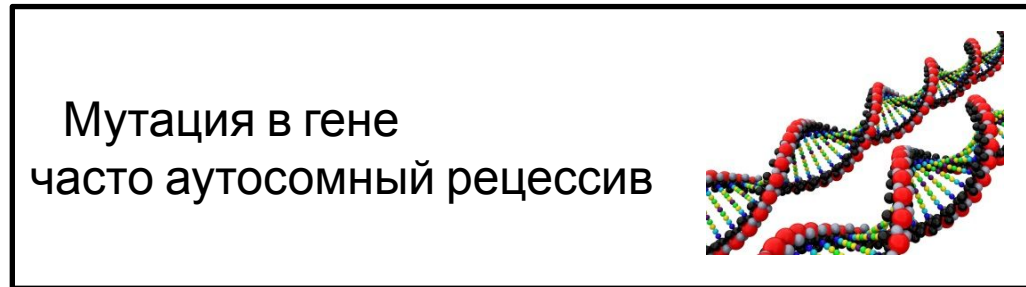
Врач-генетик
к.м.н. Семенова Н.А.

Актуальность вопроса

- Высокая распространенность: 1:500 новорожденных¹
- Более 500 нозологических форм
- 50% НБО манифестирует в детском возрасте
- Протекают с острыми жизнеугрожающими кризами
- Ряд нозологических форм имеют эффективное лечение и благоприятный прогноз при условии своевременной диагностики и начала лечения.

1. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению/ С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин.-М. Литтерра.-2012.

ЭТИОЛОГИЯ



+дефекты транспортных и сигнальных
белков

Классификация НБО

Разделены на 22 группы

в зависимости от типа повреждения
метаболического пути:

- *органические ацидурии*
- *болезни цикла синтеза мочевины*
- *нарушения метаболизма фенилаланина и тирозина и др.*

или с учетом его локализации:

- *лизосомные болезни*
- *митохондриальные*
- *пероксисомные болезни*

Метаболическое заболевание должно подозреваться наряду с другими диагнозами (например инфекция, патология ЦНС):

- у всех новорожденных с необъяснимыми, генерализованными или прогрессирующими заболеваниями, особенно при нормально протекавшей беременности и родах;
- у детей с острыми расстройствами общего состояния и/или нарушения сознания, особенно провоцируемых рвотой, лихорадкой или голоданием;
- у всех детей с симптомами или признаками ацидоза или гипогликемии;
- Наличие в анамнезе sibсов, умерших от аналогичных острых состояний («сепсис», «синдром иммунодефицита»)

Необходимые основные лабораторные тесты:

- **Глюкоза крови** *обязательный компонент особенно углеводного и энергетического обмена*
- **Аммиак**-высокотоксичное соединение и гипераммонемия встречается часто, имеет лечение, смертность можно избежать
- **КЩС** может встречаться и алкалоз и ацидоз
- **Лактат** может повышаться вследствие гипоксии и нарушении энергетического обмена а также причина метаболического ацидоза
- **Кетоны мочи**
- **Другие тесты** коагулограмма, б\х крови, исследованию КФК и др.

Гипогликемия

содержание глюкозы в крови <2,6 ммоль/л

- Неметаболические причины?
- Потребность в глюкозе: >10 мг/кг/мин указывает на гиперинсулинизм
- Исключение септицемии, тяжелого системного заболевания, диабета матери и др.

Дополнительные исследования:

- ТМС крови (ацилкарнитины) для выявления нарушения окисления жирных кислот, органических ацидурий
- Гормоны крови. Инсулин, кортизол*
- Лактат. Повышение указывает на нарушение глюконолиз/глюконеогенез
- Органические кислоты мочи (уточнение ацидурии)
- Кетоны мочи (нормальный или низкий уровень – возможно нарушение окисления жирных кислот или кетогенеза)

Гипераммонемия

новорожденные $\text{NH}_3 > 180$

Причины:

- Нарушения в цикле мочевонообразования
- Органические ацидурии и дефекты окисления ЖК
- Гиперинсулинизм-гипераммонемии синдром
- тяжелая печеночная недостаточность
- транзиторная гипераммонемия
- повышение мышечной активности вследствие усиленной вентиляции, РДС или после судорог

Повышенный лактат

кровь >2,1ммоль/л

Пируват не обязателен, т.к. Аланин отражает концентрацию пирувата (норма <450 мкмоль/л; Аланин/Лизин <3)

Причины:

- вторичные
- нарушение дыхательной цепи и цикла Кребса
- Дефицит пируватдегидрогеназы или пируваткарбоксилазы
- Органические ацидурии, нарушения метаболизма биотина
- Гликогенозы, нарушения глюконеогенеза

Исследования:

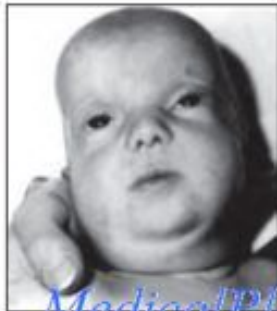
- ТМС
- Пробы с нагрузкой*

Диспластичный фенотип

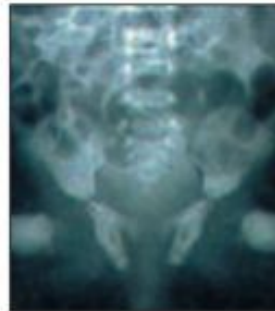
Пероксисомные нарушения *синдром*
Цельвегера, ризомелическая хондродисплазия



1.



2.



6.



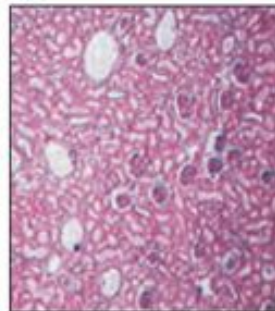
3.



4.



7.



8.



C. Zellweger cerebrohepatorenal syndrome

Лизосомные болезни накопления МПС, Муколипидоз. Манифестация после неонатального периода



Нарушения синтеза стеролов *синдром Смита-Лемли-Опитца*



Другие нарушения

Гомоцистинурия



Болезнь Менкеса



Неонатальная печеночная недостаточность

| Нарушения | Клиника |
|-----------------------------------|---|
| Митохондриальная гепатопатия | Мышечная гипотония, мультисистемное поражение, энцефалопатия, ↑лактат |
| Галактоземия | Начало после введения молока, желтуха |
| Нарушение окисления жирных кислот | (Кардио)миопатия, гипогликемия, ↑лактат |
| Нарушения цикла мочевины | ↑↑Аммиак |
| НПС | Желтуха, гипотония, гепатоспленомегалия |
| Неонатальный гемохроматоз | Гепатоцеллюлярный цирроз, ↑↑ферритин, ↑↑АФП, трансаминазы м.б. низкие |
| Дефекты гликозилирования | Гепатомегалия, гепатоцеллюлярные дисфункции, энтеропатия с потерей |

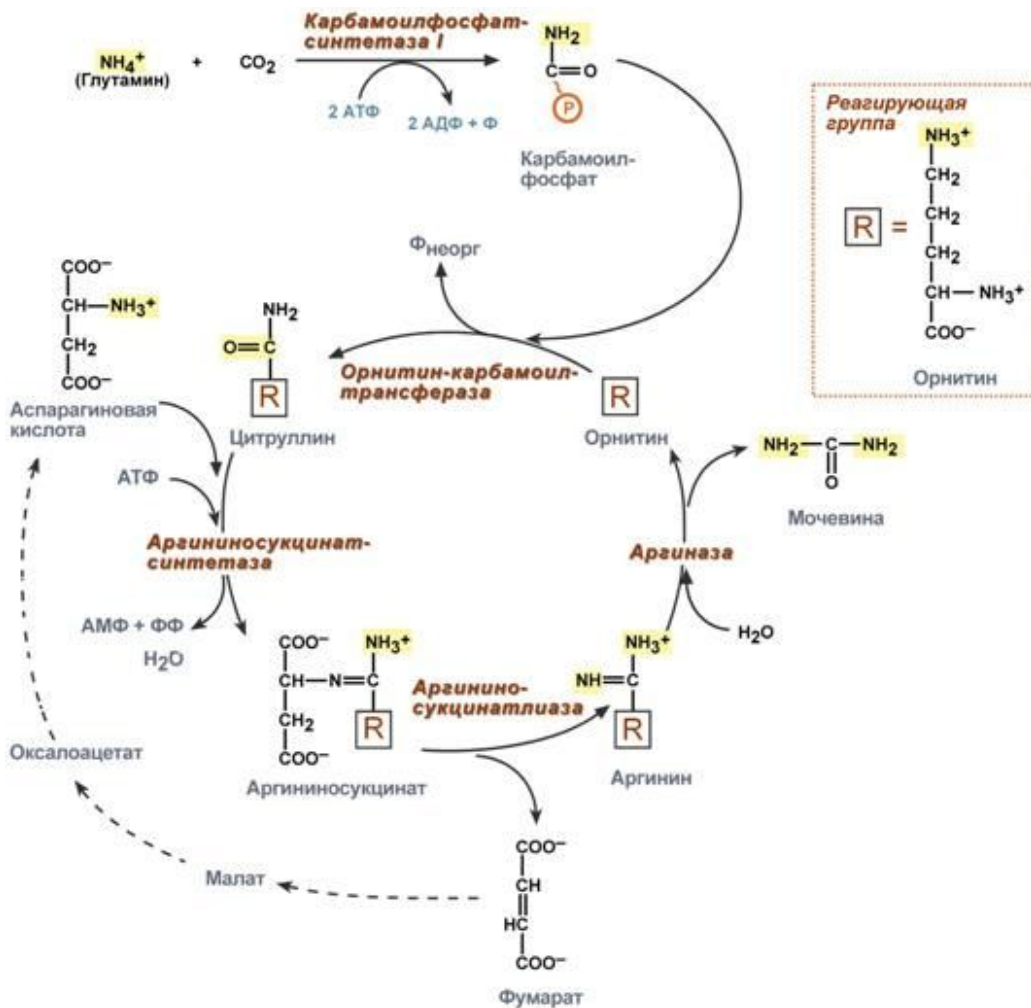
Тяжелая неонатальная желтуха

| Нарушения | Клиника |
|---|---|
| Дефицит α -1-антитрипсина | ↓ α -1-антитрипсин |
| НПС | Гипотония, гепатоспленомегалия |
| Галактоземия | Манифестация после введения молока, ренальное заболевание |
| Нарушение синтеза желчных кислот | Холестааз, мальабсорбция |
| Пероксисомные заболевания (Целльвегера) | Фенотип, тотальная мышечная гипотония, судороги, катаракта. |
| Мевалоновая ацидурия | Гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, анемия |
| Тирозинемия тип1 | Тяжелая коагулопатия, ренальная патология, ↑АФП |
| Синдром Криглера-Найяра | Тяжелая желтуха, ядерная желтуха |
| Синдром Алажилля | Фенотип, морфологические аномалии |

Необычные клинические наблюдения

| Запах | Вещество | Заболевание |
|--------------------|--------------------------------|--|
| Мышиный | Фенилацетат | ФКУ |
| Кленовый сироп | Сотолон | Болезнь мочи кленового сиропа |
| Акрид (потных ног) | Изовалериановая кислота | Изовалериановая ацидурия, глутаровая ацидурия II |
| Моча кота | 3-ОН-изовалериановая кислота | 3-метилкротонилглицинурия, мн.карбоксилазная недостаточность |
| Капусты | 2-ОН-масляная кислота | Тирозинемия тип 1 |
| Прогорклого масла | 2-оксо-4-метилмасляная кислота | Тирозинемия тип1 |
| Серы | Сульфид водорода Метионин | Цистинурия Тирозинемия тип1 |
| Рыбы | Триметиламин, диметилглицин | Триметиламинурия, диметилглицинурия |

Болезни цикла синтеза мочевины



Клиника:

Быстро прогрессирующие симптомы после короткого бессимптомного интервала: летаргия, нарушения вскармливания, гипервентиляция, судороги, прогрессирующая энцефалопатия до комы, потеря рефлексов, ВЖК (гипокоагуляция), повышение печеночных трансаминаз.

Тесты:

- уровень аммиака
- оротовая кислота мочи
- б/х крови
- ДНК-диагностика

Органические ацидурии

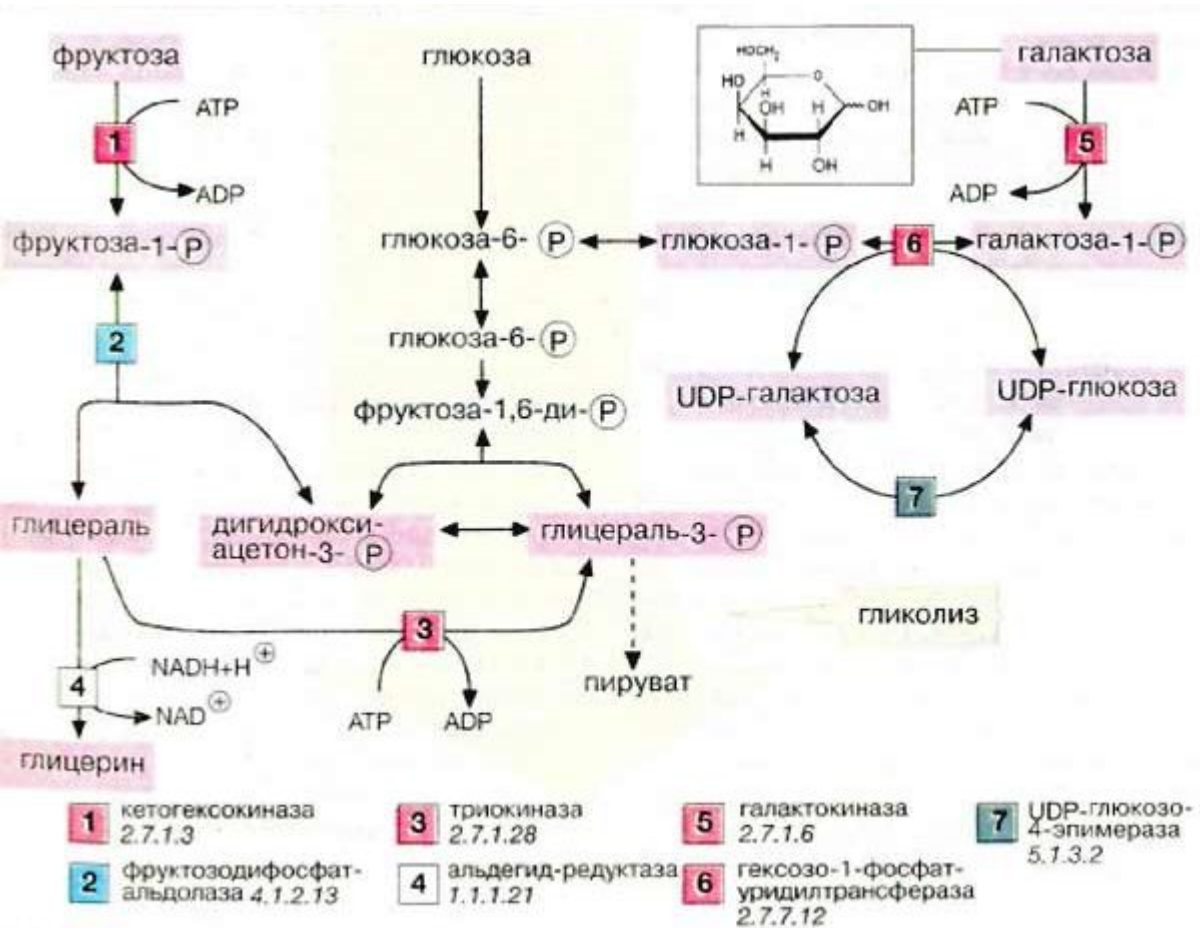
Клиника:

- *Неонатальная форма*
- *Хроническая интермиттирующая форма*
- *Хроническая прогрессирующая форма*

Лабораторные показатели: *кетоацидоз, лактатацидоз, гипо\гипергликемия, нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения, ↓кальций*

Диагностика: *ТМС, ОК мочи, ферментная диагностика, ДНК-верификация*

Метаболизм углеводов

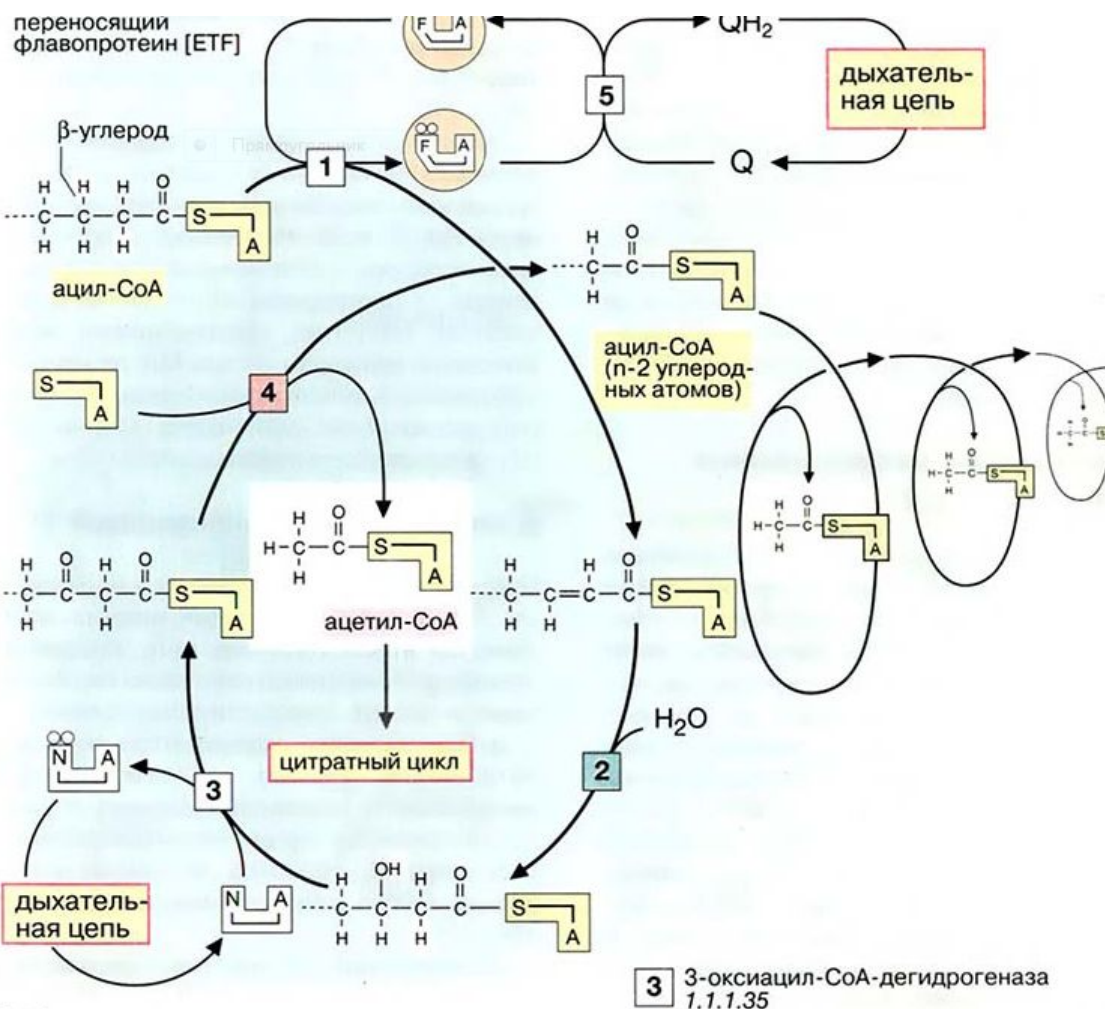


Галактоземия:

Клиника:
прогрессирующие симптомы после введения молока (3-4 сутки), рвота, диарея, желтуха, катаракта, нарушение функции печени

Диагностика:
Скрининг общей галактозы, ферментый, ДНК-анализ

Обмен жирных кислот и кетоновых тел



3 3-оксиацил-CoA-дегидрогеназа 1.1.1.35

Клиника переменная: печеночная недостаточность, неонатальный лактатацидоз, кардиомиопатия

Биохимия: ↑ печеночные ферменты, аммиак, лактат, КФК, миоглобин

Диагностика: ТМС, ОК мочи, ферментная, ДНК-диагностика

Энергетический обмен (цикл Кребса)



Клиника:

мультисистемное поражение, сочетание нервно-мышечных и других симптомов. Течение быстро прогрессирующее, сходство с органическими ацидуриями

Биохимия:

↑ лактат, пируват, кетоны, аммиак
Пируваткарбоксилазы дефицит: Тип В- врожденный лакта-ацидоз, гипотония, энцефалопатия, гипогликемия, фатальный в раннем возрасте.

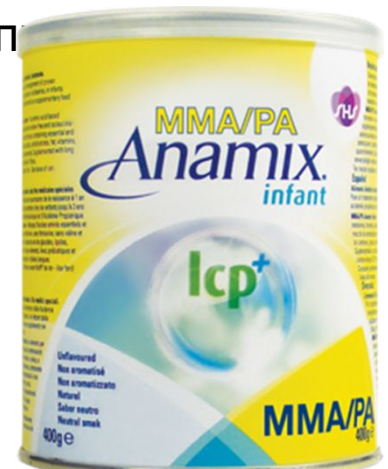
Клинический случай

№1 Девочка 1 год 4 мес от 4 беременности (1,2 - СПВ, 3 - срочные роды). Роды в 37-38 недель. При рождении 2780/48, АПГАР 8/8. О гол 35см. Состояние после рождения удовлетворительное. На 3 с/жизни в связи с нарастанием неврологической симптоматики в виде синдрома угнетения, а также метаболического ацидоза переведена в палату ИТ, на 4 с/жизни в ОРИТ, проводилось ИВЛ. В связи с развитием тяжелой неврологической симптоматики вплоть до комы была исключена нейроинфекция, дифф. диагноз с нейрометаболическими заболеваниями.

По результатам **ТМС крови** - при первом исследовании выявлено снижение карнитина. При повторном - повышение пропионилкарнитина (С3). В анализе **мочи на ОК**- повышение метилмалоновой кислоты до 10645,4ммоль/л.

В возрасте 1 мес установлен диагноз Метилмалоновая ацидурия.

Ребенок включен в регистр орфанных заболеваний, начато лечение: низкобелковая диета с применением специализированного п Анамикс инфант.



№2

Ребенок Анна Н.(03.06.2013 г.р)с 9 месяцев (май 2014) появились эпизоды рвоты, преимущественно в ночное и вечернее время после приема пищи. Приступы продолжались в течение нескольких дней, сопровождались нарушениями походки, купировались самостоятельно.

В конце июня 2014 г при следующем эпизоде рвоты ребенок был госпитализирован в ДГКБ № 9 им. Сперанского. При обследовании выявлено повышение АЛТ (1064 ед/л), АСТ (978 ед/л). Вирусные гепатиты исключены. Диагноз: Гепатит неуточненной этиологии.

Затем, родители ребенка обратились в НЦЗД РАМН. При обследовании выявлена гипераммонемия (до 118 мкмоль/л), метаболический алкалоз, повышение уровня трансаминаз. ТМС крови: снижение аргинина, цитруллин в норме. Оrotовая кислота в моче – норма (4,9мМ/М креатинина; норма: 0-11) Заподозрена патология в цикле мочевинообразования. Назначена низкобелковая диета. Состояние ребенка на этом фоне улучшилось.

В ноябре 2014 года проведено полноэкзомное секвенирование ГЕНОТЕК: выявлена потенциально патогенная мутация в гене HADHB хромосомы 2 в гомозиготном состоянии. Ребенок консультирован генетиком Диагностировано нарушение обмена жирных кислот. Дефицит трифункционального белка. Ограничения по диетарному белку сняты. В течении 2-х недель диета не соблюдалась. Состояние девочки значительно ухудшилось. Возникла многократная рвота. При обследовании в НЦЗД РАМН: рН 7,57, BE 11,3, гипераммонемия (230мкмоль/л) ТМС: метионин 76,6, (N до 70,84), глюкоза крови-4,23. Девочка получала инфузионную, детоксикационную терапию, ограничена по приему белка. Состояние улучшилось.

ФИО: новоселова Анна

История болезни:

№ образца: 1894

Материал для исследования: ДНК, выделенная цельной венозной крови

дата рождения: 03.06.2013

Пол: жен

Направление. Поиск мутации *c.278C>T* в гене *OTC*

Клиническая информация. Не представлена

Ген, локализация. *OTC*, *Xp11.4*

Метод исследования. Прямое секвенирование

Результаты исследования.

Методом прямого автоматического секвенирования был исследован экзон 03 гена *OTC*, а также прилегающие интронные области. Была обнаружена мутация *c.278C>T* в гетерозиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене *p.Thr93Ile*.

Заключение.

Пациент является носителем мутации *c.278C>T* гена *OTC* в гетерозиготном состоянии

Дополнительная информация:

референсная последовательность NM_000531.5

| Экзон/интрон | Нуклеотидная замена | Аминокислотная замена | Оценка |
|--------------|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| 03 | <i>c.278C>T (гетерозигота)</i> | <i>p.Thr93Ile.</i> | Мутация, вызывающая болезнь |

Диагноз: ДЕФИЦИТЕ ОРНИТИН
ТРАНСКАРБАМИЛАЗЫ

№ 3

Девочка от 2 беременности. 1-я беременность завершилась рождением девочки у которой с 1 месяца жизни отмечалась петехиальная сыпь, мышечная гипотония, с 6 месяцев- эпилепсия. Гибель первого ребенка произошла в 8 месяцев после проведения МРТ (развился лактат-ацидоз, декомпенсированный). По результатам МРТ погибшей девочки: МР картина мелкоочаговых изменений вещества больших полушарий головного мозга, мозжечка и стволовых структур кистозного характера (воспалительной природы? Обусловленных обменными нарушениями?). Тандемная масспектрометрия выявила повышение С4 (Изо-бутирилкарнитин). От пат. анатомического исследования погибшей дочери родители отказались.

У пробанда (второй ребенок в браке) с рождения также отмечалась мышечная гипотония, появилась петехиальная сыпь. Данных за перинатальную гипоксию нет.

При осмотре: фенотип обычный. Дерматоглифика – редкая. Отмечается выраженная мышечная гипотония, ортостатический акроцианоз, петехиальная сыпь в области лица и туловища. Снижена прибавка окружности головы.

По результатам проведенного ранее обследования: Уровень тромбоцитов нормальный, исключена тромбоцитопатия. По данным ультразвукового исследования печени выявлено объемное образование правой доли печени. ЭЭГ- данных за эпи-синдром нет. ЭКГ: Миграция водителя ритма из синусового узла в миокард правого предсердия. Микроматричный анализ хромосом – норма.

Была заподозрена патология обмена, в частности митохондриального окисления. Назначено обследование: ТМС крови и анализ мочи на уровень органических кислот. Выявлено повышение показателя C4 (Изо-бутирилкарнитин) в ТМС крови, в моче значительно (в 20 раз) повышен уровень этилмалоновой кислоты, а также (в меньшей степени) повышена концентрация 2-оксоглутаровой, 3-гидроксibuтерата, адипиновой, фумаровой, глутаровой, метилмалоновой, себериновой кислот.

Учитывая данные анамнеза, клинического осмотра, а также результаты полученных исследований был установлен клинический

Диагноз: Этилмалоновая энцефалопатия (OMIM:602473, Ethylmalonic encephalopathy) - наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом передачи.

Неонатальный скрининг



- ФКУ
- ВГ (уровень ТТГ)
- Галактоземия (уровень галактозы)
- МВ (ИРТ)
- АГС (17-ОП)

Селективный скрининг

- ТМС

Спасибо за
внимание!

