Гликогеноз IX типа у ребенка 9 лет

© Н.В. Болотова^{1*}, А.П. Аверьянов¹, Н.Ю. Филина¹, Е.Ю. Захарова³, М.А. Меликян², О.А. Великошкая¹, Т.В. Строкова⁴, Ю.В. Пальцева¹

¹ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», Саратов, Россия;

²ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия; ⁴ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

У ребенка с 1 года отмечались гипогликемические состояния, сопровождающиеся кетозом, периодические гипергликемии, по поводу чего поступил в детское эндокринологическое отделение КБ им. С.Р. Миротворцева Саратова. В стационаре ребенку было проведено комплексное обследование, по результатам которого были исключены такие заболевания, как гиперинсулинизм, сахарный диабет. В лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» была выявлена гемизиготная мутация в гене *PHKA2* (гликогеноз IX типа). У матери также выявлена гетерозиготная мутация с.226G>A(р.Е76К в гене *PHKA2*. По результатам проведенного генетического обследования ребенка и матери пациенту был выставлен окончательный диагноз: гликогеноз IX типа. Пациенту была назначена индивидуальная персонализированная белковая диета с исключением пищевого сахара, жирных продуктов, рекомендован кукурузный крахмал — 30 г через каждые 6 ч и на ночь. На фоне строгого соблюдения диеты приступы стали реже, тяжесть приступов уменьшилась.

Ключевые слова: клинический случай, гликогеноз IX типа, ген *PHKA2*.

Glycogenesis type IX in a 9-year-old child

© Nina V. Bolotova^{1*}, Andrey P. Averyanov¹, Natalia Yu. Filina¹, Ekaterina Yu. Zakharova³, Maria A. Melikyan², Olesya A. Velikotskaya¹, Tatyana V. Strokovaya⁴, Yulia V. Paltseva¹

¹Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia; ²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; ³Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia; ⁴Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia

Since the age of 1 year, a child presented with hypoglycemic conditions accompanied by ketosis as well as periodic hyperglycemia, for which reason he was hospitalized to the Pediatric Endocrinology Department of the Mirotvortsev Saratov Clinical Hospital. At the hospital, the child underwent a comprehensive examination that excluded diseases such as hyperinsulinism and diabetes mellitus. In the Laboratory of Hereditary Diseases of Metabolism of the Medical Genetics Research Center, a hemizygotic mutation in the *PHKA2* gene (glycogenesis type IX) was detected. The mother was also detected with the heterozygous mutation c.226G>A (p.E76K in the *PHKA2* gene). Based on the results of the genetic examination of the child and mother, the patient was finally diagnosed with glycogenesis type IX. The patient was put on an individualized protein diet avoiding edible sugar and fatty foods; corn starch (30 g every 6 h and overnight) was recommended. Strict adherence to the diet resulted in less frequent seizures and decreased severity of episodes.

Keywords: clinical case, glycogenesis type IX, *PHKA2* gene.

В настоящее время отмечается рост болезней обмена веществ. Большую группу заболеваний представляют гликогенозы, включающие 15 известных на данный момент типов. Гликогенозы — группа достаточно редких наследственных заболеваний, связанных с дефектами различных ферментов, необходимых для синтеза и распада гликогена. Гликогенозы встречаются в среднем с частотой 1 случай на 40 000—68 000 населения. Прогноз у каждого вида гликогеноза свой: некоторые имеют благоприятное течение, и больные доживают до старости, другие заканчиваются летально в детском возрасте.

Описание случая

Мальчик впервые поступил в детское эндокринологическое отделение КБ им. С.Р. Миротворцева Саратова в июле 2015 г. в возрасте 7 лет с жалобами на периодические приступы слабости, потливости, тремор, судороги, сопровождающиеся чувством голода.

Copyright © 2017 by the MediaSphere. Licensee: CC BY-NC-ND

doi: 10.14341/probl2017632139-142

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 3-й беременности (1-я закончилась рождением здоровой девочки, 2-я — медицинским аборт), протекавшей на фоне угрозы прерывания на 10-й и 24-й неделях гестоза I и II триместров. Роды срочные путем кесарева сечения на фоне обвития пуповиной. Длина тела при рождении 51 см, масса 2900 г. С рождения отмечались высокие темпы роста: 5—6 см, прибавки массы тела 2—2,5 кг ежемесячно. Рост в 1 год составлял 82 см, масса — 12 300 г. Наследственность отягощена по линии матери: у дедушки и его родного брата, у прабабушки с раннего детства отмечались гипогликемические состояния. У дедушки и родной сестры бабушки — сахарный диабет 2-го типа.

У ребенка с 1 года отмечались приступы слабости, потливости, тремор, судороги, сопровождавшиеся чувством голода (чаще после ночного сна и после физической нагрузки), купировавшиеся приемом легкоусвояемых углеводов. Подобные состоя-

Проблемы эндокринологии 2017;63(2):139-142

Problems of Endocrinology 2017;63(2):139-142 139

ния сопровождалась кетонурией. Ребенок трижды обследовался в педиатрическом стационаре по месту жительства с подозрением на эпилепсию. Диагноз был исключен. За 3 мес до поступления в детское эндокринологическое отделение у ребенка отмечалось гипогликемическое состояние с потерей сознания — гликемия составляла 1,1 ммоль/л. Периодически отмечались повышения гликемии, максимально до 19,6 ммоль/л. Для уточнения причины нарушения углеводного обмена ребенок был направлен в детское эндокринологическое отделение КБ им. С.П. Миротворцева.

При поступлении: рост 138 см, масса тела 28 кг, ИМТ 14,2 кг/м². SDS роста 1,55. Физическое развитие выше среднего (соответствует 10 годам) гармоничное. Костно-мышечная система без особенностей. Мышечная сила достаточная. Кожные покровы чистые бледные. Видимые слизистые розового цвета. Дыхание в легких везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные ритмичные. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный во всех отделах. Печень определяется по краю реберной дуги. Физиологические отправления без особенностей. Нервно-психическое развитие: ребенок в сознании, ориентирован во времени и пространстве, на вопросы отвечает адекватно, развит по возрасту.

За время госпитализации у мальчика многократно были зафиксированы гипогликемические состояния с минимальным уровнем гликемии 2,1 ммоль/л. Приступы гипогликемии сопровождалась кетозом, неукротимой рвотой, тахикардией до 140 уд/мин.

Для исключения гиперинсулинизма ребенку была проведена голодовая проба. Минимальный уровень гликемии составил 2,6 ммоль/л, голодный промежуток — 12 ч. В момент гипогликемии ИРИ 0,8 мМЕ/мл, С-пептид 0,18 нг/мл. Результаты голодовой пробы, ацетонемические состояния на фоне гипогликемии позволили предположить, что гипогликемические состояния не связаны с гиперинсулинизмом. Также у ребенка за период наблюдения в стационаре трехкратно были зафиксированы эпизоды гипергликемии — максимально до 18,9 ммоль/л, отмечалось ацетонемическое состояние — многократная рвота, ацетонурия. Уровень сахара крови самостоятельно снижался до нормогликемии без введения инсулина. Глюкозурия зафиксирована не была. Для исключения сахарного диабета ребенку был проведен пероральный глюкозотолерантный тест: гликемия натощак 3,09 ммоль/л, ИРИ 2 мМЕ/мл, С-пептид 0,45 нг/мл. Через 1 ч: гликемия 4,77 ммоль/л, ИРИ 33,2 мМЕ/мл, С-пептид 5 нг/мл. Через 2 ч: гликемия 5,28 ммоль/л, ИРИ 39,6 мМЕ/мл, С-пептид 5 нг/мл. Антитела к инсулину, глутаматдекарбоксилазе, бета-клеткам поджелудочной железы отсутствовали. Отсутствие гипергликемии на фоне углеводной нагрузки, отсутствие глюкозурии, а также

отрицательный титр аутоантител позволили на данном этапе диагностического поиска исключить сахарный диабет. Ребенок был выписан с диагнозом: нарушение углеводного обмена, гипогликемии неясного генеза.

Образец крови ребенка был направлен в Эндокринологический научный центр Москвы, где при проведении генетического обследования были выявлены 2 гетерозиготные мутации: pE750Q(rs201996097) в гене *RFX6* и p.A3V(rs/146089816) в гене *PTFLA*.

Патологическая значимость мутаций неизвестна, но оба гена отвечают за работу бета-клеток поджелудочной железы.

Через 6 мес ребенок повторно поступил в КБ им. С.П. Миротворцева в связи с учащением гипогликемических состояний. Для уточнения диагноза пробы крови и мочи ребенка были отправлены в Лабораторию наследственных болезней обмена веществ Москвы. При исследовании органических кислот и кетоновых тел в моче, ТМС (аминокислоты, ацилкарнитины) получен отрицательный результат.

Тем временем у ребенка участились приступы гипогликемий (до 2—3 раз в неделю), сопровождающиеся неукротимой рвотой и кетоацидозом, часто с потерей сознания. При повторном стационарном обследовании в детском эндокринологическом отделении КБ им. С.П. Миротворцева через полгода после последней госпитализации у ребенка была выявлена гепатомегалия (правая доля 121 мм, левая 78 мм), уровень трансаминаз при этом соответствовал норме.

Ребенок был направлен в Лабораторию наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», где при проведении генетического анализа методом таргентного секвенирования (проведен анализ 47 генов) была выявлена гомозиготная мутация в гене *RHKA2* (гликогеноз IX типа). У матери пациента выявлена мутация c.226G>A(p.E76K) в гене *RHKA2* в гетерозиготном состоянии. Мать пробанда является носителем мутации. По результатам генетического исследования пациенту был выставлен окончательный диагноз — гликогеноз IX типа. Молекулярно-генетическое исследование проведено в рамках программы «Альфа-Эндо».

После получения результатов молекулярно-генетического обследования ребенок находился в Эндокринологическом научном центре Москвы с 13.12.16 по 19.12.16, где получал специализированное лечение. Для определения дальнейшей программы лечения ребенок был консультирован специалистами клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Назначена индивидуальная персонализированная диета при гликогеновой болезни с исключением пищевого сахара, жирных продуктов, включающая значительное содержание белка, рекомендован кукурузный крахмал — 30 г через каждые 6 ч и на ночь.

На фоне строгого соблюдения диеты приступы стали реже, тяжесть приступов уменьшилась.

Обсуждение

Гликогеноз IX типа является одним из редких заболеваний обмена веществ. Частота встречаемости 1:100 000 населения.

Гликогеноз IX типа (болезнь Хага) — наследственное заболевание, которое обусловлено дефицитом фермента киназы фосфоорилазы, участвующего в обмене гликогена. Фосфокиназа состоит из 4 разных субъединиц, каждую из которых кодируют различные гены, располагающиеся в различных хромосомах и по-разному экспрессирующиеся в различных тканях: α (*PHKA2*), β (*PHKAB*), γ (*PHKG2*), δ (*PHKA1*). Субъединицы α и β выполняют регуляторные функции, γ — каталитическую функцию, а δ — функцию связывания ионов Ca^{2+} . Субъединица α имеет две изоформы — мышечную и печеночную, кодируемые двумя разными генами, располагающимися на X-хромосоме. Гены, кодирующие остальные субъединицы, находятся в аутосомных хромосомах. Мутации в генах *PHKA2*, *PHKAB* и *PHKG2* вызывают гликогеновую болезнь IXa, IXb и IXc типов соответственно. Тип IXa (с 2 подтипами — IXa1, IXa2) имеет X-сцепленный вариант наследования, тогда как остальные — аутосомно-рецессивный.

Самыми частыми клиническими проявлениями являются гепатомегалия, задержка роста и моторного развития, гипотония, повышение активности трансаминаз. Вариабельность клинических проявлений зависит от характера мутации гена. В частности, при обследовании 6 детей с подтвержденным гликогенозом IX типа были выявлены разные мутации *PHKA2* у каждого из них. Гепатомегалию имели все 6 детей, бессимптомные гипогликемические состояния — 2 из 6, задержка роста отмечалась у двоих, гиперлипидемия встречалась у 50% больных. Те-

чение заболевания было относительно удовлетворительным [2]. Основными принципами лечения гликогеноза IX типа является специфическая гликогеновая диета, исключающая пищевой сахар, включающая белоксодержащие продукты (2,5 г белка на 1 кг массы тела в сутки), кукурузный крахмал вточной дозе 1,5—3 г/кг в 3 приема [3, 4]. На фоне лечения у пациентов, как правило, отмечается положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия, нормализации мышечного тонуса, нормализации размеров печени, показателей печеночных трансаминаз, купирования гипогликемий. Течение заболевания у большинства пациентов благоприятное, однако имеются случаи тяжелого течения с проявлениями кетоза, цирроза, тяжелых гипогликемий и печеночной недостаточности.

Заключение

Течение заболевания в описанном случае можно расценить как тяжелое, лабильное с частыми гипогликемическими состояниями, порой сопровождающееся потерей сознания, судорогами. Особенности течения заболевания у данного пациента являются развитие тяжелых гипогликемических состояний, кетоза, высокие темпы роста, позднее развитие гепатомегалии, нормальный уровень трансаминаз. Вариабельность клинических проявлений коррелирует с различным характером мутаций у пациентов, возможной различной степенью пенетрантности поражаемых генов, вероятным сочетанием с другими мутациями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Согласие пациента. Законный представитель ребенка (мать) дала добровольное согласие на публикацию клинического случая своего ребенка в журнал «Проблемы эндокринологии» в письменном виде

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с печеночными формами гликогеновой болезни. — Москва, 2015. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam s pechenochnymi formami glikogenovoy bolezni. Moscow; 2015. (in Russ.)] http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_pfgb.pdf
2. Choi R, Park HD, Kang B, et al. PHKA2 mutation spectrum in Korean patients with glycogen storage disease type IX: prevalence of deletion mutations. *BMC Med Genet.* 2016;17:33. doi: 10.1186/s12881-016-0295-1.
3. Титович Е.В., Щербачева Л.Н. Гликогеновая болезнь и сахарный диабет типа 1. // Сахарный диабет. — 2003. — Т. 6. — №4. — С. 36—37. [Titovich E, Shcherbacheva L. Glikogenovaya bolezni' i sakharnyy diabet tipa 1. *Diabetes mellitus.* 2003;6(4):36-37. (in Russ.)]. doi: 10.14341/dm7648.
4. Tsilianidis LA, Fiske LM, Siegel S, et al. Aggressive therapy improves cirrhosis in glycogen storage disease type IX. *Mol Genet Metab.* 2013;109(2):179-182. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.03.009.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

***Великоцкая Олеся Александровна** [Olesya A. Velikotskaya]; адрес: Россия, 410048, Саратов, ул.Химическая, д.1 [address: 1 Dm.Chemical street, 410048 Saratov, Russia]; телефон: 8-927-124-96-03; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7509-7124>; e-mail: oa_vlk@mail.ru

Болотова Нина Викторовна, д.м.н., профессор [Nina V. Bolotova, MD, PhD, Professor]; e-mail: kafedranv@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8148-526X>.

Аверьянов Андрей Петрович, д.м.н., профессор [Andrey P. Averianov, MD, D.Sc., Professor]; e-mail: kafedranv@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0341-3199>; eLibrary SPIN: 1940-8093.

Филина Наталья Юрьевна, д.м.н., доцент [Natalia Yu. Filina, MD, D.Sc., Docent]; e-mail: kafedranv@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1613-4156>; eLibrary SPIN: 3390-1811.

Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор [Ekaterina Yu. Zakharova, MD, D.Sc., Professor]; e-mail: labnbo@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1067-2543>.

Меликян Мария Арменаковна, к.м.н., старший научный сотрудник [Maria A. Melikyan, MD, PhD, senior researcher]; e-mail: post@endo-centr.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1491-2460>; eLibrary SPIN: 4184-4383.

Строкова Татьяна Викторовна, д.м.н., профессор [Tatyana V. Strokova, MD, PhD, Professor]; e-mail: mailbox@ion.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0762-0873>; eLibrary SPIN: 4467-8048.

Пальцева Юлия Владимировна, к.м.н. [Yulia V. Paltseva, MD, PhD]; e-mail: kafedranv@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5807-2686>.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 18.03.2017. Одобрена к публикации: 30.03.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Болотова Н.В., Аверьянов А.П., Филина Н.Ю., Захарова Е.Ю., Меликян М.А., Великоцкая О.А., Строкова Т.В., Пальцева Ю.В. Гликогеноз IX типа у ребенка 9 лет // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №2. — С. 139—142. doi: 10.14341/probl2017632139-142

TO CITE THIS ARTICLE:

Bolotova NV, Aveyanov AP, Filina NY, Zakharova EY, Melikyan MA, Velikotskaya OA, Strokova TV, Paltseva YV. Glycogenesis type IX in a 9-year-old child. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(2):139-142. doi: 10.14341/probl2017632139-142