Недостаточность 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот: клинический случай

© Е.Б. Храмова^{1*}, Е.Ю. Хорошева¹, О.В. Перфилова²

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия; ²ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», Тюмень, Россия

Дефицит фермента 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназы — наследственное заболевание из группы дефектов митохондриального β-окисления жирных кислот. Ферментативный дефект обусловливает резкое снижение кетогенеза, накопление жирных кислот с длинной цепью, повышение образования дикарбоновых кислот, негативно влияющих на ткани головного мозга, сердца и печени, ингибирование ряда ферментов (в частности, ферментов глюконеогенеза). В статье описан случай заболевания у ребенка мужского пола; диагноз был установлен в возрасте 9 мес. С 4 мес жизни отмечались рецидивирующие гипогликемические состояния с судорогами, рвота, неврологический регресс. При осмотре: состояние тяжелое, ребенок вялый, сонливый; выраженная мышечная гипотония, грубая задержка статико-моторного развития, гепатомегалия, белково-энергетическая недостаточность (SDS ИМТ -2,8). Лабораторное обследование подтвердило наличие гипогликемии (2,5 ммоль/л), повышение уровней лактата, креатинфосфокиназы, аминотрансфераз, концентрации длинноцепочечных 3-гидрокси-ацилкарнитинов, критическое снижение содержания карнитина в сыворотке. Проведена дифференциальная диагностика для исключения пороков развития желудочно-кишечного тракта, эндокринопатий, дегенеративных заболевания нервной системы. В гене НАDHA обнаружена мутация в гомозиготном состоянии p.Glu474Gln. Таким образом, верифицирован диагноз: недостаточность 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот. Коррекция рациона питания с дотацией среднецепочечных триглицеридов, восполнение карнитиновой недостаточности и симптоматическая терапия позволили избежать фатальных метаболических кризов и нивелировать неврологический регресс. Раннее выявление, диагностика и лечение недостаточности 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот могут улучшать клинические исходы.

Ключевые слова: ашилкарнитин, карнитин, окисление жирных кислот, недостаточность 3-гидрокси-ашил-КоА-дегидрогеназы длинношепочечных жирных кислот, клинический случай.

Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: a case report

© Elena B. Khramova¹, Elena Yu. Khorosheva¹, Olga V. Perfilova²

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; ²Regional Clinical Hospital №1, Tyumen, Russia

Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) is an autosomal recessive mitochondrial fatty acid beta-oxidation disorder with variable presentation including lack of energy (lethargy), low blood sugar (hypoglycemia), weak muscle tone (hypotonia), hepatic steatosis, and hypocarnitinemia. In this report, we describe a 9-month-old male patient who suffered from recurrent hypoglycemia with hypoglycemic convulsions, vomiting, and neurological regression since the age of 4 months. The patient presented with hypotonia, motor delay, hepatomegaly, protein-energy malnutrition (BMI SDS — 2.8). Biochemical tests demonstrated hypoglycemia (2.5 mmol/l), elevated lactate, creatine phosphokinase, and aminotransferases. There were also increased concentrations of long-chain acylcarnitine and 3-hydroxyacylcarnitine as well as a dramatic decrease in the carnitine level. Digestive tract malformations, endocrinopathies, and degenerative diseases of the nervous system were excluded *hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (HADHA)* gene) testing revealed a homozygous mutation *p.Glu474Gln*. This confirmed the diagnosis of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. Diet correction by adding medium chain triglycerides, compensation of carnitine deficiency, and symptomatic therapy made it possible to avoid fatal metabolic crises and manage neurological regression. Early detection, diagnosis, and treatment of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency may improve clinical outcomes.

Keywords: acylcarnitine, carnitine, fatty acid oxidation, long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency.

В последние годы благодаря современным технологиям молекулярно-генетической диагностики расширяются представления о наследственных заболеваниях, среди которых одно из самых значительных мест занимают наследственные болезни обмена веществ. В настоящее время эта группа включает около 700 различных заболеваний, каждое из которых в отдельности является редким или крайне редким, что может явиться причиной поздней диагностики и отсроченной терапии.

Большинство наследственных болезней обмена веществ обусловлено дефектом единичных генов, кодирующих ферменты, которые обеспечивают превращение одних веществ (субстратов) в другие (продукты). В результате накапливаются вещества, обладающие токсическим действием или нарушающие синтез жизненно важных соединений.

Дефицит 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью — наследственное заболевание из группы дефектов митохондриального β-окисления жирных кислот. Частота среди новорожденных в странах Европы и США составляет 1:30 000—1:50 000. В Российской Федерации частота заболевания не определена.

В его основе лежит мутация гена, кодирующего фермент 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназу жирных кислот с длинной углеродной цепью (локализация гена — 17р13, тип наследования — аутосомнорецессивный). Этот фермент участвует в митохондриальном β-окислении жирных кислот, углеродная цепь которых содержит 14—20 атомов. Ферментативный дефект обусловливает резкое снижение кетогенеза, накопление жирных кислот с длинной цепью, активацию процессов ω-окисления с повы-

doi: 10.14341/probl8636

шенным образованием дикарбоновых кислот. Последние негативно влияют на ткани головного мозга, сердца и печени, ингибируют ряд ферментов, в частности ферменты глюконеогенеза [1, 4].

Запуск указанных процессов происходит при интеркуррентных инфекционных заболеваниях, голодании или приеме жирной пищи и др. В подобных обстоятельствах необходимым источником восполнения энергетических потребностей организма становятся липиды. Однако при наличии генетически детерминированного ферментативного дефекта активация катаболизма жирных кислот стимулирует образование токсичных метаболитов. Это ведет к метаболическому ацидозу, гипераммониемии и усугублению гипогликемии. На связывание токсичных производных жирных кислот расходуются запасы эндогенного карнитина с образованием ацилкарнитинов, в результате чего развивается вторичная карнитиновая недостаточность.

Лабораторная диагностика дефицита 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью основана на определении содержания в крови тетрадеценоилкарнитина и тетрадеканоилкарнитина (С14:1 и С14), свободного карнитина (С0) методом тандемной масс-спектрометрии. Для подтверждения диагноза и медико-генетического консультирования проводится молекулярное исследование гена ACADVL [2].

Описание случая

Мальчик А., возраст 9 мес, житель Курганской области, госпитализирован в детское отделение ГБУЗ ТО «ОКБ №1» Тюмени с жалобами на выраженную мышечную слабость, периодические рвоты до 3 раз в сутки, отставание в физическом и статико-моторном развитии. Из анамнеза известно, что ребенок родился от первой беременности на фоне угрозы невынашивания, отеков, вызванных беременностью, на сроке гестации 37—38 нед с массой тела 2700 г, длиной 48 см. Ребенок с рождения на грудном вскармливании. С 4 мес — периодическая рвота, однократно — судороги (гликемия 1,4 ммоль/л без уточнения причины). При повторных определениях гликемия 3,0—5,0 ммоль/л. С 6 мес рвота до 3 раз в сутки. В 7 мес диагностирован хронический гепатит цитомегаловирусной этиологии (АСТ 160 Ед/л, АЛТ 280 Ед/л, диффузные изменения эхогенности печени), по поводу которого ребенок принимал преднизолон. К 9-му месяцу мама отмечает неврологический регресс: голову не удерживает, не переворачивается, не сидит.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При осмотре: состояние тяжелое, ребенок вялый, сонливый. В сознании. Обращает внимание «куколь-

ное» лицо, наличие эпиканта, длинные ресницы. Не сидит, голову не удерживает, диффузная мышечная гипотония, «поза лягушки». Рвота ежедневно до 3-4 раз. Белково-энергетическая недостаточность (SDS ИМТ -2,8). Очаговой неврологической симптоматики нет, менингельные знаки отрицательные. ЧДД 32 в 1 мин, St O_2 98-99%. Систолический шум на верхушке сердца, ЧСС 130 уд/мин. Гепатомегалия. Цвет мочи не изменен. При поступлении гликемия 2,5 ммоль/л, повышение уровня лактата, креатинфосфокиназы, аминотрансфераз в крови.

Ребенку проведен комплекс лабораторных и инструментальных исследований, исключены пороки развития желудочно-кишечного тракта, эндокринопатии, дегенеративные заболевания нервной системы. При проведении тандемной масс-спектрометрии (лаборатория наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», зав. лаб. — к.м.н. Е.Ю. Захарова) выявлено критическое снижение уровня карнитина, повышение концентрации длинноцепочечных 3-гидрокси-ацилкарнитинов. При молекулярно-генетическом исследовании, выполненном в той же лаборатории, в гене НАДНА обнаружена мутация в гомозиготном состоянии p.Glu474Gln. Таким образом, верифицирован диагноз: недостаточность 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот (недостаточность митохондриального трифункционального белка).

Нутритивная коррекция начата пациенту до получения результатов молекулярно-генетического исследования. Расчетная ценность пищевого рациона — 100 ккал/кг, содержание жиров в рационе — не более 20%. Исключены молочные и кисломолочные продукты, в том числе грудное молоко и стандартные детские молочные смеси; растительные жиры, богатые жирными кислотами с очень длинной цепью (подсолнечное, рапсовое, кукурузное масла); ограничено мясо. В качестве источника среднецепочечных триглицеридов назначен ликвиджен. Промежутки между кормлениями 2,5 ч, обязательные ночные кормления.

С целью усиления связывания метаболитов жирных кислот и ликвидации карнитиновой недостаточности назначен карнитин в стартовой дозе 20 мг/кг в 3 приема.

В течение 1-го месяца патогенетической и симптоматической терапии состояние ребенка удовлетворительное, улучшение неврологической симптоматики, положительная весовая кривая. В 1 год 2 мес — ходит у опоры, индекс массы тела в пределах 25-й процентили. В 1 год 10 мес нервно-психическое развитие соответствует эпикризному периоду.

Обсуждение

Для недостаточности митохондриального трифункционального белка характерны различные кли-

нические формы. Неонатальная кардиомиопатическая форма манифестирует тяжелой гипертрофической кардиомиопатией и имеет неблагоприятный прогноз. Наиболее частая неонатальная форма с поражением печени дебютирует в 1-е сутки/месяцы жизни. Манифестирует повторными приступами рвоты, сопровождающимися вялым сосанием или отказом от пищи, мышечной гипотонией, гепатомегалией, гипоили арефлексией, тахипноэ, летаргией, комой. Форма с поздней манифестацией (в 10—20 лет) характеризуется поражением скелетных мышц [2].

Заключение

Обследованию на дефицит 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью подлежат следующие группы детей:

- дети любого возраста из семей, имеющих больных с данным заболеванием (в первую очередь братья и сестры больного) или имеющих случаи внезапной детской смерти;
- дети первых дней/недель и месяцев жизни с гипогликемией, ацидозом, приступами рвоты и судорог, поражением сердца и печени;
- дети любого возраста с повторными приступами рвоты, гипотонии, поражением сердца и печени;

— дети старшего возраста и взрослые с непереносимостью физической нагрузки, приступами боли в мышцах, рабдомиолизом, миоглобинурией.

Стратегия лечения пациентов с наследственным дефектом 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью заключается в снижении потребности больного в липидах как резервной составляющей тканевой биоэнергетики, минимизации катаболизма жирных кислот и уменьшении их значимости для восполнения энергозатрат клетки с обеспечением нормальных процессов анаболизма, роста и нутритивного статуса [2, 3, 5].

Прогноз состояния и уровня психического развития пациентов зависит от тяжести заболевания, степени поражения внутренних органов и нервной системы, сроков начала лечения и эффективности интенсивной терапии при метаболической декомпенсации [5].

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Согласие пациента. Авторы получили письменное согласие законного представителя пациента на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Al-Thihli K, Sinclair G, Sirrs S, et al. Performance of serum and dried blood spot acylcarnitine profiles for detection of fatty acid beta-oxidation disorders in adult patients with rhabdomyolysis. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(2):207-213. doi: 10.1007/s10545-012-9578-7
- Berardo A, DiMauro S, Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010;10(2):118-126. doi: 10.1007/s11910-010-0096-4
- Diekman EF, van Weeghel M, Wanders RJ, et al. Food withdrawal lowers energy expenditure and induces inactivity in
- long-chain fatty acid oxidation-deficient mouse models. *FASEB J.* 2014;28(7):2891-2900. doi: 10.1096/fj.14-250241
- Oliveira SF, Pinho L, Rocha H, et al. Rhabdomyolysis as a presenting manifestation of very long-chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency. *Clin Pract*. 2013;3(2):e22. doi: 10.4081/cp.2013.e22
- Tenopoulou M, Chen J, Bastin J, et al. Strategies for correcting very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Biol Chem*. 2015;290(16):10486-10494. doi: 10.1074/jbc.M114.635102

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Храмова Елена Борисовна, д.м.н. [Elena B. Khramova, MD, PhD, assistant professor]; адрес: Россия, 625000, Тюмень, ул. Харьковская 47/2-24 [address: 47/2-24 Kharkovskaya street, Tyumen, 625000, Russia]; телефон: +7 (912) 387 00 00; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-8968-3925, e-mail: doctor.khramova@gmail.com SPIN-код: 2462-3440

Хорошева Елена Юрьевна, к.м.н. [Elena Yu. Khorosheva, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6940-1588, e-mail: khorosheva@pisem.net, SPIN-код: 9975-3886.

Перфилова Ольга Владимировна [Olga V. Perfilova, MD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-7416-7485; SPIN-код: 7496-1692; email: cova 1976@mail.ru

информация

Рукопись получена: 19.03.2017. Одобрена к публикации: 12.10.2017.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Храмова Е.Б., Хорошева Е.Ю., Перфилова О.В. Недостаточность длинноцепочечной 3-гидрокси-ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот: клинический случай. // Проблемы эндокринологии. — 2018. — Т. 64. — № 3. — С.160-162. doi: 10.14341/probl8636

TO CITE THIS ARTICLE:

Khramova EB, Khorosheva EYu, Perfilova OV. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: a case report. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(3):160-162. doi: 10.14341/probl8636