

© Ж.Г. Левиашвили, Н.Д. Савенкова, М.М. Смирнова, А.Р. Сырцова, Т.В. Карпова, 2013
УДК 616.152.11:575

*Ж.Г. Левиашвили¹, Н.Д. Савенкова¹, М.М. Смирнова¹, А.Р. Сырцова¹,
Т.В. Карпова¹*

МЕТИЛМАЛОНОВАЯ АЦИДЕМИЯ У СИБСОВ

J.G. Leviashvili, N.D. Savenkova, M.M. Smirnova, A.R. Syrzova, T.V. Karpova

METHYLMALONIC ACIDEMIA IN SIBLINGS

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

В статье описаны клинические проявления метилмалоновой ацидемии (ММА) с тубулоинтерстициальным нефритом у двоих сибсов из одной семьи. Характерные признаки: отвращение к белку (тошнота на запах кипящего мяса), повторяющиеся приступы головной боли, анорексии, рвоты, зрительных и слуховых галлюцинаций, судорог, гипераммониемии, повышение метилмалоновой кислоты в моче. Обсуждены терапия и исход.

Ключевые слова: метилмалоновая ацидемия, тубулоинтерстициальный нефрит, дети.

ABSTRACT

This article describes clinical manifestations of methylmalonic acidemia (MMA) with tubulointerstitial nephritis in two siblings from the same family. Typical signs are: an aversion to the protein (nausea at the smell of boiling meat), recurrent attacks of headache, anorexia, vomiting, visual and auditory hallucinations, convulsions, hyperammonemia, increase of methylmalonic acid in urine. Discussed therapy and outcome.

Key words: methylmalonic acidemia, tubulointerstitial nephritis, children.

ВВЕДЕНИЕ

Метилмалоновая ацидемия/ацидурия (ММА) – это врожденное нарушение обмена веществ с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое относится к органическим ацидемиям и имеет полиморфную картину клинических проявлений [1]. Заболевание является результатом мутации в следующих генах: MUT, ММАА, ММАВ, ММАДНС и МСЕЕ. В 60% случаев метилмалоновая ацидемия возникает в результате мутации в гене MUT. Данный ген кодирует митохондриальный фермент метилмалонил-КоА-мутаза, который преобразует метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА с участием витамина В₁₂ в качестве ко-фермента [1].

В гене MUT выявлено 2 типа мутаций: 1) (mut 0) полностью прекращает выработку метилмалонил-КоА-мутаза, ведёт к наиболее тяжёлым клиническим проявлениям и неблагоприятному прогнозу; 2) (mut –) меняет структуру фермента, но не изменяет его активности, обуславливает возникновение более легких форм заболевания с вариабельной клиникой [1]. Гены ММАА, ММАВ и ММАДНС

кодируют белки, необходимые для обеспечения активности метилмалонил-КоА-мутаза. Мутации, обеспечивающие возникновение метилмалоновой ацидемии, могут произойти и в МСЕЕ-гене, который кодирует метилмалонил-КоА эпимеразу. Нарушение активности данного фермента ведёт к лёгким формам метилмалоновой ацидемии. Накопление продуктов промежуточного метаболизма метилмалонил-КоА обуславливает клиническую картину [1]. Основные типы генетических мутаций представлены в табл. 1.

Клинические проявления и сроки манифестации зависят от формы ММА: инфантильная, В₁₂-независимая (mut0), частично дефицитная или В₁₂-зависимая форма (mut–), «доброкачественная» взрослая изолированная метилмалоновая ацидемия, дефицит метилмалонил-КоА эпимеразы [1].

Инфантильная, В₁₂-независимая форма (mut 0), ферментативный тип, является наиболее распространенной, проявляющейся в раннем возрасте. У грудных детей возникают рвота, дегидратация и летаргия. После манифестации заболевания у больного развиваются гепатомегалия, энцефалопатия и мышечная гипотония, тяжёлый метаболический

Левиашвили Ж.Г. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Кафедра факультетской педиатрии СПбГПМУ. Тел. 952-98-09, E-mail: jannalevi@gmail.com

Метилмалоновая ацидемия: гены и базы данных [по 1]

Название гена	Хром.локус	Название белка	Конкретные локусы	HGMD	OMIM
MUT	6p12.3	Метилмалонил-КоА мутаза, митохондриальная	ZJU-CGGM база данных MUT homepage- Mendelian genes	MUT	609058
MMAA	4q31.21	Метилмалоновая ацидурия белка типа А, митохондриальная	ZJU-CGGM база данных MMAA homepage- Mendelian genes	MMAA	607481
MMAV	12q24.11	СОВ (I) мочевого кислоты, С-диамид аденозилтрансфераза, митохондриальная	MMAV @ LOVD ZJU-CGGM база данных	MMAV	607568
MCEE	2p13.3	Метилмалонил-КоА эписмераза, митохондриальная	MCEE @ LOVD ZJU-CGGM база данных	MCEE	608419
MMADHC	2q23.2	Метилмалоновая ацидурия и гомоцистинурия белка типа D, митохондриальная	MMADH@LOVD ZJU-CGGM база данных	MMADHC	611935

кетацидоз, кетонурия, гипераммониемия и гиперглицинемия [1, 2].

Частично дефицитная или V_{12} -зависимая форма (mut-) ферментативный тип – CBLA, CBLB реже, CBLD – промежуточная форма изолированной метилмалоновой ацидемии, которая манифестирует в первые месяцы или годы жизни. У детей возникают проблемы с кормлением (типичны анорексия и рвота), гипотония, задержка роста и развития. У некоторых появляется отвращение к белку. Такие дети подвержены риску возникновения резкой декомпенсации, прежде чем болезнь будет диагностирована. Клинических признаков заболевания не отмечается до первого эпизода рвоты и обезвоживания, летаргии или комы, которая часто ассоциируется с дыхательной недостаточностью, гепатомегалией и судорогами [1]. Все клинические формы ММА у детей могут имитировать сепсис или синдром Рея, что затрудняет установление диагноза.

«Доброкачественные» взрослые формы изолированной метилмалоновой ацидемии связаны с легким повышением метилмалоната в моче. Такие больные рассматриваются как стабильные, но нередко дают острую метаболическую декомпенсацию [2].

Дефицит метилмалонил-КоА эписмеразы. Мутации в MCEE крайне редко являются причиной стойкой ММА. Проявления варьируются от манифестации с тяжелым метаболическим ацидозом, увеличением метилмалоната, 2-метилцитрата и кетонов в моче до лёгких повышений уровня метилмалоновой кислоты в моче. Симптомы включают в себя атаксию, дизартрию, гипотонию, спастический паразетиз и судороги [3].

Описаны так называемые вторичные проявления метилмалоновой ацидемии у детей: интеллектуальная инвалидность, тубулоинтерстициальный нефрит с прогрессирующим нарушением функции

почек, энцефалопатия, панкреатит, приобретенный иммунодефицит, атрофия зрительного нерва [1–10].

В педиатрической нефрологии актуальность проблемы метилмалоновой ацидемии/ацидурии обусловлена особенностями развития повреждения почек, прогрессирующего в терминальную недостаточность.

При ММА у детей описаны чаще тубулоинтерстициальные поражения почек, проявляющиеся снижением концентрационной способности, канальцевым метаболическим ацидозом с гипокалиемией, канальцевым ацидозом с гиперкалиемией IV типа, азотемией, с прогрессированием в терминальную почечную недостаточность, в ряде случаев необходимостью заместительной почечной терапии [4–7, 9–13].

В связи с отсутствием в отечественной литературе описания поражения почек при ММА у детей приводим клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МЕТИЛМАЛОНОВОЙ АЦИДЕМИИ У СИБСОВ***Пробанд (мальчик) А., 5 лет***

Жалобы: на периодически возникающие приступы головной боли, рвоты, зрительных и слуховых галлюцинаций, судорог, с последующими слабостью, амнезией, нарушением речи, атаксией. С раннего возраста появилось отвращение к белку, на запах кипящего мяса тошнота, рвота.

Анамнез заболевания: в 4 года у ребенка возник приступ с головной боли, судорог, повышения температуры до 39,9 °С, многократной рвотой, зрительными и слуховыми галлюцинациями с последующей общей выраженной слабостью, амнезией и атаксией, расстройством речи с последующим восстановлением. Ребёнок госпитализирован в стационар, предположен диагноз ботулизм, который в результате обследования не подтвердился. Приступы повторялись 2–3 раза в течение по-

Клинико-лабораторные характеристики

Характеристики	Пробанд, 5 лет	СИБС ПРОБАНДА, 3 ГОДА
Сроки гестации и роды	44-я неделя	38-я неделя
Пол	Муж	Жен
Начальные проявления	С 4 лет	С 2 лет
Проявления	Отвращение к белку, приступы головной боли, тошноты, рвоты, обезвоживание, зрительные и слуховые галлюцинации, судороги, слабость, амнезия, атаксия	Отвращение к белку, приступы головной боли, тошноты, рвоты, анорексия, зрительные и слуховые галлюцинации, слабость, атаксия
Масса тела/рост	18 кг 450 гр /105 см	14 кг / 92 см
Артериальное давление (мм рт. ст)	85/55 – 90/60, нестабильное повышение до 158/110 при сут. мониторинговании	70/30 – 95/45
Витамин В ₁₂ , пмоль/л (п138-652)	439	258
Аммиак в крови, мкмоль/л (п10-47)	92	103
Альбумин в крови, г/л	42	43
Калий в крови, ммоль/л	4,6	4,7
Кальций в крови, ммоль/л	2,26	2,16
Натрий в крови, ммоль/л	138	144
Хлор в крови, ммоль/л	101	106
Магний в крови, ммоль/л	0,97	0,88
Железо в крови, ммоль/л	9,6	12,0
Глюкоза, ммоль/л	4,37	3,60
Лактат, ммоль/л	2,21	1,53
Амилаза, ед/л	110,5	143,9
Метилмалонилкарнитин в крови, мкмоль/л (вне приступа)	1,108	1,342
Метилмалоновая кислота в моче, ммоль/моль Cr (<2)	8,8	0,1
КОС: рН крови	7,42	7,41
РСО ₂ , мм рт. ст	32,7	32,6
ВЕ ±, ммоль/л	-4,1	-6,1
НСО ₃ ⁻ , ммоль/л	21,5	20,4
Креатинин в крови, ммоль/л	0,041	0,023
Мочевина в крови, ммоль/л	4,21	3,0
Мочевая кислота в крови, ммоль/л	0,18	0,19
Гомоцистеин в крови, мкмоль/л (М 5,46–16,2 норма) (Ж 4,44–13,56 норма)	6,52	5,64
рН мочи	Вариабельная	Вариабельная
СКФ по Schwarz (мл/мин)	125	128
Экскреция белка в моче (г/сут)	0,2–1,8	0,08–0,5
Лейкоцитурия в п/ зр.	80–100	8–10
Экскреция уратов	Повышена	Повышена

следующих 3 мес, без повышения температуры с улучшением в результате дезинтоксикационной инфузионной терапии. Длительность подобных эпизодов 1–2 дня, улучшение отмечалось на фоне проводимой инфузионной дезинтоксикационной терапии. С учетом симптомов поражения ЦНС ребёнка предполагался диагноз: эпилепсия, назначена противоэпилептическая терапия (паглюферал 3, затем депакин), на которой отмечалось ухудшение в состоянии, приступы участились. В результате обследования (ЭЭГ и МРТ головного мозга) и консультации эпилептолога диагноз эпилепсия исключен. В Московском НИИ педиатрии и детской

хирургии (2012) проведено комплексное обследование. Выявлены: повышение аммония в крови натощак 47,07 мкмоль/л (норма до 37 мкмоль/л), после нагрузки белком 345,5 мкмоль/л; ЛДГ 483 ЕД/л (норма до 450 ЕД/л) в крови. В моче повышение метилмалоновой кислоты 8,8 ЕД (норма до 2 ЕД). Анализ крови на аминокислоты не показал существенных отклонений. Учитывая нормальный уровень оротовой кислоты и умеренную гипераммониемию, исключен наследственный дефицит цикла синтеза мочевины. Установлен клинический диагноз: гипераммониемия, Рейе – подобный синдром.

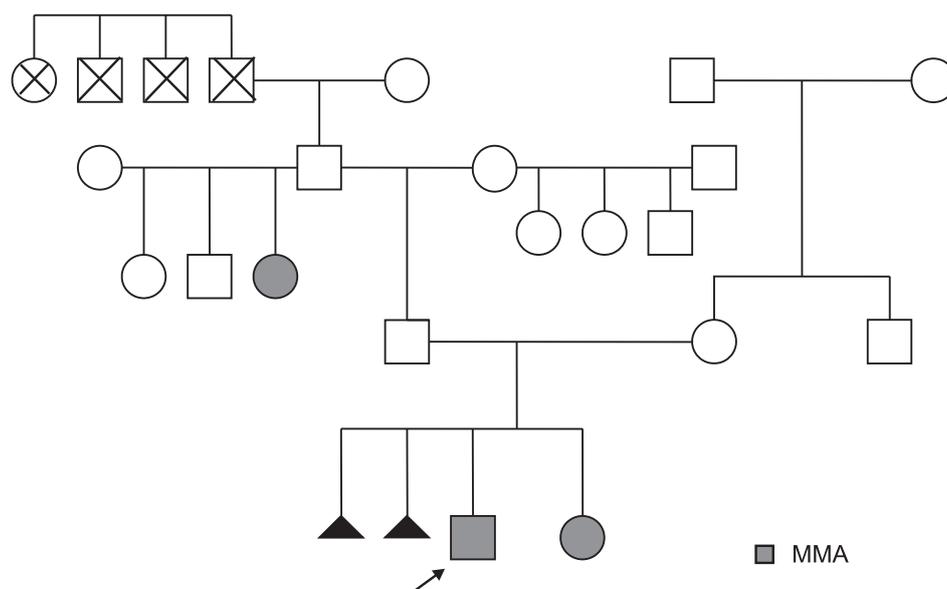


Рисунок. Фрагмент родословной семьи А.

Анамнез жизни: ребёнок от III беременности (I, II беременности закончились выкидышами на ранних сроках), беременность протекала с токсикозом, родоразрешение на 44-й неделе, путём операции кесарева сечения, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Масса при рождении 3500 г, длина 56 см. В неонатальном периоде церебральная ишемия, на первом году жизни наблюдался у невролога (энцефалопатия). Профилактические прививки проведены соответственно календарю. До 4 лет рос и развивался по возрасту. Перенесенные инфекции: ветряная оспа в возрасте 4 лет.

Сибс пробанда (девочка), 3 года

Жалобы: приступ головной боли, с многократной рвотой, зрительными и слуховыми галлюцинациями, атаксией, анорексией, отвращение к белку (тошнота и рвота на запах кипящего мяса).

Анамнез заболевания: в 2 года у девочки возник приступ головной боли, многократная рвота, зрительные и слуховые галлюцинации. Ребёнок госпитализирован в стационар, предположен диагноз ботулизм, который в результате обследования не подтвердился. С момента первых проявлений отмечено 18 подобных эпизодов с улучшением в результате инфузионной дезинтоксикационной терапии. Установлен клинический диагноз: гипераммониемия. Рейе-подобный синдром.

Анамнез жизни: ребенок от IV беременности, вторых родов, родоразрешение на 38-й неделе гестации путем кесарева сечения. Масса тела при рождении 3300 г, длина 49 см. Период новорожденности и грудного возраста протекал без особенностей. Наблюдалась неврологом с

диагнозом энцефалопатия, синдром повышенной возбудимости. Перенесенные инфекции: ветряная оспа в возрасте 2 года. Наследственный анамнез отягощен: у матери железodefицитная анемия, у родственников по материнской линии – анемия, ВПС; у отца детский церебральный паралич, у родственников по отцовской линии – аномалии развития в виде сидактилия, у сводной сестры аналогичная симптоматика.

Дети госпитализированы в клинику СПбГПМУ (2013) с диагнозом гипераммониемия, энцефалопатия. С момента первых проявлений MMA отмечено у девочки 18, у мальчика 27 вышеописанных приступов с улучшением в результате инфузионной дезинтоксикационной терапии. Клинико-лабораторные данные приведены в табл. 2.

У детей предельно допустимые концентрации в крови свинца, кадмия, меди, цинка не превышают допустимых значений.

На основании анамнестических и клинико-лабораторных данных, детям установлен диагноз метилмалоновая ацидемия. Впервые выявленная патология почек у сибсов с MMA укладывается в картину тубулоинтерстициального нефрита с протеинурией, лейкоцитурией, канальцевым метаболическим ацидозом, уратурией. Уровень СКФ, рассчитанной по формуле Шварца, не показал снижения функции почек.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили описание метилмалоновой ацидемии у 2 сибсов (мальчик и девочка) из одной семьи. Диагноз MMA у сибсов основывался на характерных клинических проявлениях: отвращение

к белку, тошнота на запах кипящего мяса, приступов головной боли, рвоты, зрительных и слуховых галлюцинаций, судорог, с последующей слабостью и амнезией, атаксией, расстройством речи. Такие симптомы могут имитировать синдром Рея, отравления, что предполагалось у детей. Важным для диагностики метилмалоновой ацидемии у детей явились высокие показатели аммиака в крови и метилмалоновой кислоты моче.

Для определения типа метилмалоновой ацидемии у sibсов использована современная классификация, представленная в литературе [1, 2]. Учитывая жалобы, клинические и биохимические проявления, мы предполагаем частично дефицитную или B_{12} -зависимую форму (mut-) ферментативный тип изолированной метилмалоновой ацидемии, которая манифестировала у описываемых нами пациентов в первые годы жизни. Только молекулярно-генетическое исследование позволит установить у пациентов диагноз и форму ММА.

В настоящее время для установления формы ММА пациентам проводится молекулярно-генетическое исследование с определением мутаций в генах: MUT, ММАА, ММАВ, ММАДНС и МСЕЕ [1]. Изолированная метилмалоновая ацидемия наследуется аутосомно-рецессивно. Предполагаются следующие риски для членов семьи: если родители ребёнка с ММА не имеют никаких симптомов болезни, то они обязательно гетерозиготны по данному признаку; каждый sibс ребёнка-пробанда в 25% случаев будет иметь проявления ММА, в 50% случаев будет бессимптомным носителем и в 25% случаев будет здоров. Потомство пробанда будут гетерозиготными носителями [1].

Для выявления носителя метилмалоновой ацидемии у членов семьи используются только молекулярно-генетические тесты, что представляется важным для данной семьи, в которой аналогичные проявления отмечены у родственников по отцовской линии.

S.Rutledge и соавт. (1993) описали тубулоинтерстициальный нефрит у 2 детей в возрасте 9 и 4 лет с ММА, проявившийся в младенческом возрасте [5]. У одного из 2 пациентов отмечена лабильная артериальная гипертензия. Данные ренальной биопсии, выполненные у детей, показали интерстициальный фиброз и тубулярную атрофию, отсутствие гломерулярных изменений, у одного фокальная кальцификация [5]. У sibсов диагностирован тубулоинтерстициальный нефрит с протеинурией, лейкоцитурией, канальцевым метаболическим ацидозом, уратурией, у мальчика

зарегистрированы эпизодические подъемы артериального давления.

W.Vant Hoff (2007) описал наблюдения ММА у 12 детей с дефектом метилмалоновой-СоА-мутазы [6]. У 7 из 12 детей поражения почек протекали по типу тубулярных и гломерулярных изменений. Хронический интерстициальный нефрит с лейкоцитурией, канальцевым метаболическим ацидозом, нарушением концентрационной функции, гипорениемией, гипоальдостеронизмом, снижением СКФ и исходом в ХБП диагностирован у детей с ММА при длительном течении [6].

R. Lubrano (2001) представил наблюдение пациентки, имеющей первые проявления ММА с 4 мес с прогрессированием в 17 лет в терминальную стадию почечной недостаточности, что потребовало заместительной почечной терапии методом гемодиализа и последующей трансплантации [11].

Стратегия терапии ММА разработана. М.А. Morath и соавт. (2013) предлагают алгоритм терапии метиламилоновой ацидурии в периоде декомпенсации и компенсации у детей [13]. По данным литературы, в лечении ММА у детей и взрослых важное значение играет диета с исключением белка органического происхождения, белок в пище должен быть тщательно оттитрован по аминокислотам, чтобы обеспечить нормальный рост и развитие ребёнка [1]. Рекомендуется дезинтоксикационная терапия в приступном периоде, назначение карнитина и витамина B_{12} [1,5,6,7,13]. Наблюдаемые нами пациенты получают диетотерапию с ограничением белка животного происхождения, лечение карнитином, витамином B_{12} , метранидазолом с положительным эффектом.

Как известно, в результате мутации генов (MUT, ММАА, ММАВ, ММАДНС, или МСЕЕ), кодирующих митохондриальный фермент метилмалонил-КоА-мутаза или метилмалонил-КоА-эпимеразу, снижается синтез ко-фермента витамина B_{12} [1]. Применение витамина B_{12} при ММА ведёт к катализованию биохимических реакций в митохондриях в сторону образования сукцинил-КоА [1, 13].

В качестве основной терапии рекомендуют карнитин, который может увеличить внутриклеточную концентрацию КоА и повысить экскрецию пропионилкарнитина [1].

С целью сокращения продуцирования пропионата кишечной флорой применяются курсы антибактериальной терапии: неомицин, метронидазол [1, 13].

Антиоксидантную терапию (аскорбиновая кислота, кофермент Q 10 и витамин E) рекомендуют пациентам с ММА после эпизодов декомпенсации для предотвращения атрофии зрительного нерва [8].

Тубулоинтерстициальный нефрит является одним из частых проявлений ММА у детей [5–7, 9–11, 13]. Все авторы, которые описывают катамнез детей с метилмалоновой ацидезией, отмечают прогрессирующее нарушение функции почек, исход в терминальную уремию [6, 7, 9–13].

Ф. Hörster (2007) выявил у пациентов с ММА различия в частоте исхода в терминальную стадию почечной недостаточности: при mut 0 ферментативном подтипе в 61%, при CBLB в 66%, при CBLA в 21% [4].

Рекомендовано пациентам с ММА проведение заместительной почечной терапии методом гемодиализа в случае острого повреждения почек и гипераммониемии, декомпенсированном метаболическом ацидозе или в случае исхода в терминальную почечную недостаточность [6,11,13]. Терапия гемодиализом улучшает метаболический и нутритивный статус у пациентов с ММА [6,11,13]. Сообщается об успешно проведенных трансплантациях почки, печени, комбинированной трансплантации печени и почки при ММА у детей [6,12,13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метилмалоновая ацидезия у детей протекает с развитием тубулоинтерстициального нефрита, с течением времени прогрессирующего в хроническую болезнь почек. Поэтому важное значение имеют своевременная диагностика ММА у детей и назначение адекватной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. SourceGeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2005. Chapter 9, section [M]: Irimi Manoli and Charles P Venditti. Methylmalonic Acidemia. Initial Posting: August 16, 2005; Last Update: September 28, 2010
2. Shapira SK, Ledley FD, Rosenblatt DS, Levy HL. Ketoacidotic crisis as a presentation of mild (“benign”) methylmalonic acidemia. *J Pediatr* 1991;119:80–84
3. Bikker H, Bakker HD, Abeling NG, Poll-The BT, Kleijer WJ, Rosenblatt DS, Waterham HR, Wanders RJ, Duran M. A homozygous nonsense mutation in the methylmalonyl-CoA epimerase gene (MCEE) results in mild methylmalonic aciduria. *Hum Mutat* 2006;27:640–643
4. Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, Suormala T, Burgard P, Fowler B, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S, Baumgartner ER. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatr Res* 2007;62:225–230
5. Rutledge SL, Geraghty M, Mroczek E et al. Tubulointerstitial nephritis in methylmalonic acidemia *Pediatr Nephrol* 1993; 7:81–83
6. Vant Hoff W. Renal Manifestations of Disorders (2007) *Pediatric Nephrology*. Edited – E.D. Avner, W.E Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa Springer 2009; 1219–1234
7. Vant Hoff W. Methylmalonic Acidemia. Abstracts 14 th Congress of the international Pediatric Nephrology Association. 31August – 4 September, 2007 Budapest, Hungary. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1438
8. Williams ZR, Hurley PE, Altiparmak UE, Feldon SE, Arnold GL, Eggenberger E, Mejico LJ. Late onset optic neuropathy in methylmalonic and propionic acidemia. *Am J Ophthalmol* 2009;147:929–933
9. Walter JH, Michalski A, Wilson WM, Leonard JV, Barratt TM, Dillon MJ. Chronic renal failure in methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr* 1989;148:344–348
10. D’Angio CT, Dillon MJ, Leonard JV. Renal tubular dysfunction in methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr* 1991;150:259–263
11. Lubrano R, Scoppi P, Barsotti P, Travasso E, Scateni S, Cristaldi S, Castello MA. Kidney transplantation in a girl with methylmalonic acidemia and end stage renal failure. *Pediatr Nephrol* 2001;16:848–851
12. Vant Hoff WG, Dixon M, Taylor J et al. Combined liver-kidney transplantation in methylmalonic acidemia. *J Pediatr* 1998;132:1043–1044
13. Morath MA, Hörster F, Sauer S.W. Renal dysfunction in methylmalonic acidurias: review for the pediatric nephrologist. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:227–235

Поступила в редакцию 17.04.2013 г.

Принята в печать 05.06.2013 г.