

## Клинический случай редкой органической ацидурии

Еремина Е.Р.

ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», ereelrob@rambler.ru

Представлено клиническое описание редкого наследственного заболевания обмена аминокислот, относящегося к группе органических ацидурий, — 3-гидрокси-3-метилглутаровой ацидурии, которое определяется дефицитом митохондриального фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА лиазы. Болезнь у пациента манифестировала на третьи сутки жизни тоническими судорогами с нарушением кислотно-основных показателей. На фоне медикаментозной коррекции в отделении реанимации и интенсивной терапии в течение 36 часов состояние больного было стабилизировано, судороги купированы. При проведении тандемной масс-спектрометрии в крови обнаружен повышенный уровень 3-гидрокси-изовалерил-2-метил-3-гидрокси-бутилкарнитина. Определение органических кислот в моче больного показало повышение концентраций дикарбоновых кислот, которое характерно для наследственного заболевания обмена веществ 3-гидрокси-3-метилглутаровой ацидурии. При частичном анализе гена *HMGCL* в экзоне 5 определена мутация NM\_00019 с.C392TS131L в гомозиготном состоянии, не описанная ранее в литературе. У отца и матери пробанда данная мутация обнаружена в гетерозиготном состоянии. На основании молекулярно-генетического диагноза семье даны рекомендации по пренатальной диагностике.

**Ключевые слова:** 3- гидрокси-3 метилглутаровая ацидурия, дефицит 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-лиазы, гипогликемия, метаболический ацидоз.

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

### Clinical case of a rare organic aciduria

Eremina E.R.

Buryat State University, ereelrob@rambler.ru

The clinical description of a rare hereditary metabolic disease of an amino acid 3-hydroxy-3 methylglutaric aciduria is presented, which belonging to the group of organic aciduria and determined by a deficiency of the mitochondrial enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase. The disease manifested on the third day of life with tonic convulsions with a violation of acid-base indicators. Against the backdrop of medical correction in the intensive care unit and within 36 hours, the patient's condition was stabilized, the convulsions were stopped. Tandem mass spectrometry was performed, an elevated level of 3-hydroxy-isovaleryl-2-methyl-3-hydroxybutylarnitine was found in the blood. Determination of organic acids in the patient's urine showed an increase in the concentrations of dicarboxylic acids, which is characteristic for the hereditary metabolic disease of 3-hydroxy-3 methylglutaric aciduria. Partial analysis of the exon 5 *HMGCL* gene determined the mutation NM\_00019 c.C392TS131L in the homozygous state, not previously described in the literature. Father and mother of the proband heterozygous state mutation is found. The family received recommendations for prenatal diagnosis based on molecular genetic diagnosis.

**Keywords:** 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A lyase deficiency, hypoglycemia, metabolic acidosis.

К группе наследственных органических ацидурий, которые характеризуются экскрецией неаминных органических кислот с мочой, относят около десятка различных нозологических форм. Эти заболевания возникают в результате нарушений в катаболизме аминокислот с разветвленной цепью, причиной которых является дефект активности фермента. К данной группе наследственной патологии обмена веществ относится 3-гидрокси-3 метилглутаровая ацидурия (ОММ 246450), в основе которой лежит дефицит 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА) лиазы [1–3].

ГМГ-КоА лиаза катализирует расщепление ГМГ-КоА на ацетоуксусную кислоту и ацетил-КоА, последнюю стадию кетогенеза и катаболизм лейцина [1, 4]. Мутационное изменение белка ГМГ-КоА лиазы, ко-

торый расположен в матриксе митохондрий и в пероксисомах, приводит к недостаточности митохондриальной ГМГ-КоА лиазы в печени, почках, мозге, мышцах, лейкоцитах и фибробластах [1]. Для заболевания определен ген *HMGCL*, который состоит из 9 экзонов размером от 64 до 787 п.н. [3] и локализован на хромосоме 1p.36.11 [5].

Дефицит ГМГ-КоА лиазы — редкое в большинстве популяций заболевание, за исключением Саудовской Аравии [6] и стран Пиренейского полуострова (Португалия и Испания) [7, 8], в которых эта патология является наиболее частой среди органических ацидурий [6, 8]. Пациенты с этим заболеванием описаны в европейских странах [9, 10], также сообщается о больных с дефицитом ГМГ-КоА лиазы из Японии [6]. Для населения Тай-

ванья частота дефицита ГМГ-КоА лиазы составляет менее 1 на 1 000 000 живорожденных [11].

Дефицит ГМГ-КоА лиазы наследуется аутосомно-рецессивно с полной пенетрантностью и у большинства больных манифестирует в неонатальном периоде или в первый год жизни [1, 6—8]. Описаны случаи, когда первые симптомы болезни проявлялись в возрасте от трех до 36 лет [12, 13].

Болезнь провоцируется инфекцией и протекает в виде приступов рвоты, летаргии с переходом в коматозное состояние. У всех пациентов с дефицитом ГМГ-КоА лиазы наблюдаются приступы метаболического ацидоза в сочетании с тяжелой гипогликемией, мягким кетозом, гипераммониемией, которые осложняются мышечной гипотонией и судорогами [1, 6]. Гепатомегалия и дисфункция печени наблюдаются у отдельных больных [1, 14].

Около 20% пациентов погибают от тяжелой гипогликемии или метаболической энцефалопатии, которым предшествовала инфекция или иммунизация [1, 9]. Разнообразная неврологическая симптоматика проявляется примерно у половины больных с дефицитом ГМГ-КоА лиазы. У некоторых больных могут наблюдаться задержка психомоторного развития и умственная отсталость [1, 2]. Когнитивные нарушения зафиксированы у 50% пациентов с недостаточностью ГМГ-КоА лиазы [9]. Обратимые изменения белого вещества головного мозга у больного младенца в возрасте 8 месяцев описаны при магнитно-резонансном исследовании [15]. У 3,5-летнего пациента с дефицитом ГМГ-КоА лиазы, который не имел симптомов болезни до этого возраста, найдены изменения белого вещества головного мозга кортикоспинального тракта [16]. Повреждение белого вещества головного мозга преимущественно в правой лобной и задней теменной долях описаны у аргентинской девочки с этой редкой ацидурией в возрасте 4 месяцев [17].

В целом нормальное развитие больных с дефицитом ГМГ-КоА лиазы возможно при квалифицированно подобранной диете и профилактике метаболических кризов [1].

Мы представляем клинический случай редкого аутосомно-рецессивного заболевания — ГМГ-КоА дефицита лиазы у больного Ж. Сведения о клинических проявлениях и течении заболевания у пациента получены при анализе медицинской документации. Мать и отец ребенка соматически здоровы, кровное родство между собой отрицают. Пациент Ж. от четвертой беременности, которая протекала на фоне преэклампсии в третьем триместре и закончилась самопроизвольными родами в 40 недель. Мальчик родился массой 3790 г при росте 52 см, с оценкой по шкале Апгар 7 баллов на первой минуте и 8 баллов на пятой минуте жизни. Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности умер на 7 сутки (судорожный синдром неуточненной этиологии), вторая беременность закончилась рождением здоровой девочки, третья беременность перестала развиваться на 4-й неделе.

Больной Ж. после рождения поступил в детское отделение в удовлетворительном состоянии. На вторые сутки жизни развилась гипертермия до 38,0°C, температура нормализовалась путем физических методов охлаждения. На третьи сутки жизни при отрицательной динамике, включая тонические судороги, пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. Мальчик находился на искусственной вентиляции легких 36 часов, на фоне положительной динамики показателей кислотно-основного состояния был экстубирован, судороги купированы. По данным ультразвукового исследования описаны диффузные изменения паренхимы печени, печень выходит за пределы реберной дуги на 2 сантиметра.

При консультации больного Ж. врачом-генетиком указано на необходимость исключения наследственного нарушения белкового обмена. Даны рекомендации по соблюдению низкобелковой и низкожировой диеты, необходимости избегать длительное голодание, отказаться от иммунизации или осуществлять тщательный контроль при неизбежности её проведения.

При повторном ультразвуковом исследовании печени больного Ж. — размеры органа в пределах нормы, паренхима средней эхогенности, сосудистый рисунок не изменен. При пальпации печень на 1 сантиметр выходит из-за края реберной дуги.

Физиологические рефлексы вызываются симметрично с обеих сторон.

После лечения в неонатальном стационаре пациент Ж. выписан в удовлетворительном состоянии.

В результате проведения тандемной масс-спектрометрии (ФГБНУ «Медико-генетический научный центр») в крови пациента выявлено резкое повышение концентрации 3-гидрокси-изовалерил-2метил-3-гидрокси-бутилкарнитина. Определение органических кислот в моче показало повышение концентраций следующих кислот: 3-гидрокси-3-метилглутаровой, 3-метилглутаровой, 3-гидроксиизовалериановой, 3-метилглутаконовой, 3-метилкротонилглицина. Перечисленные метаболиты в крови и моче свидетельствует о наследственном заболевании обмена веществ 3-гидрокси-3-метилглутаровой ацидурии у больного Ж. [1, 18]. При этой патологии меньшие, но заметные уровни других дикарбоновых кислот могут также обнаруживаться в моче [18].

У пациента Ж. при частичном анализе гена *HMGCL* в экзоне 5 выявлена мутация NM\_00019 с.C392TS131L в гомозиготном состоянии. У отца и матери пробанда данная мутация обнаружена в гетерозиготном состоянии. Данных об этой мутации в гене *HMGCL* в литературе не найдено [19].

Среди мутаций гена *HMGCL*, которые известны в настоящее время, описаны мутации сайта сплайсинга, сдвига рамки считывания, миссенс- и нонсенс-мутации. В европейских странах, в которых редко встречаются больные с дефицитом ГМГ-КоА лиазы, описаны уникальные мутации в гене *HMGCL* [7, 9, 11]. В саудовской

популяции обнаружена общая этноспецифическая мутация R41Q в 89% случаев из 64 тестируемых аллелей, что имеет важное значение для разработки пренатальной и преимплантационной диагностики. Авторы считают, что высокая частота указанной мутации связана с эффектом основателя [20].

Генотип-фенотипические корреляции для дефицита ГМГ-КоА лиазы не найдены, поскольку развитие болезни в значительной степени зависит от внешних факторов, таких, как гипогликемия, голодание или инфекционное заболевание [3, 7, 9].

Семье проведено медико-генетическое консультирование и даны следующие рекомендации: планирование беременности, периконцепционная профилактика. На основании результатов молекулярно-генетической диагностики возможно проведение пренатальной диагностики 3-гидрокси-3-метилглутаровой ацидурии у плода в сроке 8 недель беременности.

Анализ медицинской документации больного Ж. показал, что диагностика дефицита ГМГ-КоА-лиазы представляет сложности в клинической практике. Своевременная диагностика и лечение, направленное на профилактику метаболических кризов, в том числе сокращение времени между приемами пищи с соблюдением низкобелковой и низкожировой диеты, тщательный контроль состояния пациента при иммунизации, предотвращение инфекционных заболеваний, позволяют дать благоприятный прогноз для жизни больных этим заболеванием.

#### Список литературы

1. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. М.: Фохат, 2005. 364 с.
2. Lin WD, Wang CH, Lai CC et al. Molecular analysis of Taiwanese patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase deficiency. *Clin Chim Acta*. 2009 Mar; 401(1-2):33-6.
3. Pie J, Casals N, Puisac B et al. Molecular basis of 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria. *J PhysiolBiochem*. 2003 Dec;59(4):311-21.
4. Faull, K.F., Bolton, P.D., Halpern, B., Hammond, J., Danks, D.M. The urinary organic acid profile associated with 3-hydroxy-3-methylglutaric aciduria. *Clin. Chim. Acta*. 1976 73: 553-559.
5. Mitchell GA, Robert MF, Hruz PW et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A lyase (HL): cloning of human and chicken

liver HL cDNAs and characterization of a mutation causing human HL deficiency. *J. Biol. Chem*. 1993. 268: 4376-4381.

6. Muroi J, Yorifuji T, Uematsu A et al. Molecular and clinical analysis of Japanese patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase (HL) deficiency. *Hum. Genet*. 2000 Oct 107: 320-326.

7. Pie J, Lopez-Vinas E, Puisac B, et al. Molecular genetics of HMG-CoA lyase deficiency. *Mol. Genet. Metab*. 2007. Nov;92(3):198-209.

8. Cardoso ML, Rodrigues MR, Leao E, et al. The E37X is a common HMGCL mutation in Portuguese patients with 3-hydroxy-3-methylglutaric CoA lyase deficiency. *Mol. Genet. Metab*. 2004. Aug;82(4):334-8.

9. Grunert SC, Schlatter SM, Schmitt RN et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: Clinical presentation and outcome in a series of 37 patients. *Mol. Genet. Metab*. 2017 Jul;121(3):206-215.

10. Ozand PT, Devol EB, Gascon GG. Neurometabolic diseases at a national referral center: five years experience at the King Faisal Specialist Hospital and Research Centre. *J. Child.Neurol*. 1992. 7 (suppl.): 4-11.

11. Lin WD, Wang CH, Lai CC et al. Molecular analysis of Taiwanese patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase deficiency. *ClinChimActa*. 2009 Mar;401(1-2):33-36.

12. Pierron S, Giudicelli H, Moreigne M et al. Late onset 3-HMG-CoA lyase deficiency: a rare but treatable disorder. *Arch Pediatr*. 2010 Jan;17(1):10-3.

13. Bischof F, Nagele T, Wanders RJ et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency in an adult with leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2004 Nov;56(5):727-30.

14. Plochl E, Bachmann C, Colombo JP et al. 3-hydroxy-3-methylglutaruria. Clinical aspects, follow-up and therapy in a young child. *Klin Padiatr*. 1990 Mar-Apr;202(2):76-80.

15. Zafeiriou DI, Vargiami E, Mayapetek E et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a lyase deficiency with reversible white matter changes after treatment. *Pediatr Neurol*. 2007 Jul;37(1):47-50.

16. Yylmaz Y, Ozdemir N, Ekinci G et al. Corticospinal tract involvement in a patient with 3-HMG coenzyme A lyase deficiency. *Pediatr Neurol*. 2006 Aug;35(2):139-41.

17. Dodelson de Kremer R, Kelley RI, Depetris de Boldini C et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency as a cause of severe neurological damage. *Medicina (B Aires)*. 1992;52(1):30-6.

18. Gibson KM, Breuer J, Nyhan WL. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: review of 18 reported patients. *Eur J Pediatr*. 1988 Dec;148(3):180-6.

19. [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)

20. Al-Sayed M, Imtiaz F, Alsmadi OA et al. Mutations underlying 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase deficiency in the Saudi population. *BMC Med Genet*.2006 Dec 16;7:86.