

Клинический случай тяжелого дефицита декарбоксилазы ароматических L-аминокислот

О.А. Шидловская, С.Б. Артемьева, Е.Д. Белоусова, З.К. Горчханова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева»
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Контакты: Ольга Александровна Шидловская shidlovskaya.aa@yandex.ru

Представлен случай редкого заболевания – дефицита декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency, AADCDC) с задержкой диагноза даже после того, как была обнаружена патогенная мутация, указывающая на AADCDC. Чаще всего AADCDC вызывает выраженные нарушения моторного и психоречевого развития и сопровождается тяжелыми эпизодами дистонии – окулогирными кризами. Настороженность внимания неврологов, педиатров, генетиков, гастроэнтерологов, пульмонологов в случаях сложного комплекса разнообразных симптомов определяет успех ранней диагностики и максимально раннего назначения современной генозаместительной терапии AADCDC.

Ключевые слова: дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот, окулогирные кризы, ген *DDC*, гипотония, дистония

Для цитирования: Шидловская О.А., Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., Горчханова З.К. Клинический случай тяжелого дефицита декарбоксилазы ароматических L-аминокислот. Нервно-мышечные болезни 2023;13(4):113–116. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-113-116>

A clinical case of severe aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency

O.A. Shidlovskaya, S.B. Artemyeva, E.D. Belousova, Z.K. Gorchkhanova

Yu.E. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University University; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia

Contacts: Olga Aleksandrovna Shidlovskaya shidlovskaya.aa@yandex.ru

We present a case of a rare disease, aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency (AADCDC), with delayed diagnosis even after a pathogenic mutation indicative of AADCDC was found. In most cases, AADCDC causes marked impairment of motor and psycho- speech development and is accompanied by severe episodes of dystonia – oculogyric crises. The careful attention of neurologists, pediatricians, geneticists, gastroenterologists, and pulmonologists in cases of a complex set of diverse symptoms determines the success of early diagnosis and the earliest possible prescription of modern gene replacement therapy for AADCDC.

Keywords: aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency, oculogyric crises, *DDC* gene, hypotension, dystonia

For citation: Shidlovskaya O.A., Artemyeva S.B., Belousova E.D., Gorchkhanova Z.K. A clinical case of severe aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2023;13(4):113–116. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-113-116>

Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency, AADCDC) (OMIM: 608643) – ауtosомно-рецессивное метаболическое заболевание, характеризующееся комплексным синдромом двигательных, поведенческих

и вегетативных симптомов вследствие нарушения синтеза дофамина, норадреналина, адреналина и серотонина [1].

Несмотря на то, что распространенность AADCDC оценивается примерно в 1 случай на 42 тыс. новорож-

денных [2], в мире описано всего 348 случаев, с преобладанием среди представителей стран Азии [3].

Заболевание вызывают гомо- и компаунд-гетерозиготные мутации в гене *DDC*. Декарбоксилаза ароматических L-аминокислот, кодируемая геном *DDC*, катализирует стадию декарбоксилирования пути биосинтеза нейротрансмиттеров, в котором 5-гидрокситриптофан и леводопа необратимо превращаются в серотонин и дофамин и далее в адреналин/норадреналин соответственно [4].

У большинства (93 %) пациентов дебют болезни приходится на первые 6 мес жизни [2]. Самый ранний симптом – мышечная гипотония (преимущественно аксиальная), которая часто сочетается с дистонией в конечностях или общей гипокинезией. В последующем отмечается задержка моторного и психоречевого развития, большинство пациентов не достигают способности ходить. Заболевание в большинстве случаев не прогрессирует, однако у пациентов с более поздним дебютом после приобретения крупных моторных навыков возможен регресс развития [5]. Самым ярким специфическим симптомом AADCDD являются окулогирные кризы, которые отмечаются у большинства пациентов и представляют собой дистонические атаки в виде отклонения глаз с возможным вовлечением мышц лица, осевых и мышц конечностей при сохранном сознании. Длительность кризов варьирует от минут до нескольких часов. Окулогирные кризы часто становятся причиной установления ошибочного диагноза эпилепсии. Проведение видеоэлектроэнцефалографии с фиксацией приступа, не сопровождающегося эпилептиформной активностью, помогает в дифференциальной диагностике AADCDD с эпилепсией. Для заболевания также характерны симптомы вегетативных нарушений: выраженный диффузный гипергидроз, нарушение терморегуляции, двусторонний птоз, заложенность носа, слюнотечение, стридор, ортостатическая гипотензия и брадикардия [5]. Желудочно-кишечные расстройства включают трудности с кормлением (слабое сосание), диарею, запоры, частые срыгивания, причиной которых является гастроэзофагеальный рефлюкс. У пациентов отмечаются нарушения сна (в виде гиперсонливости до 2-летнего возраста и инсомнии после 2 лет) и поведения, что в сочетании с нарушением психоречевого развития может стать основанием для другого ошибочного диагноза – расстройства аутистического спектра. Характерно колебание состояния в зависимости от усталости пациента с улучшением после отдыха. Тяжесть болезни может варьировать от минимальных вегетативных нарушений (и такие случаи, вероятно, остаются недиагностированными) до тяжелого тетрапареза (наблюдается чаще), с ограничением продолжительности жизни в среднем до 3 лет [1].

На этапе уточнения диагноза пациентам с задержкой развития, нарушением мышечного тонуса, окулогирными кризами, как правило, требуется проведение

магнитно-резонансной томографии головного мозга и электроэнцефалографии. По результатам нейровизуализации большинство пациентов с AADCDD не имеют отклонений в структуре мозга, однако описаны случаи выявления неспецифических изменений, таких как церебральная атрофия, очаги демиелинизации, лейкомаляция, дегенеративные изменения белого вещества, истончение мозолистого тела, увеличение желудочков мозга и т.д., что не противоречит основному диагнозу. У некоторых пациентов на электроэнцефалограмме выявляются эпилептиформные разряды. Эпилепсия не является облигатным симптомом AADCDD, но может сочетаться с основным заболеванием [5].

В РФ в настоящее время диагностика AADCDD является бесплатной. На первом этапе она включает определение концентрации метаболита 3-О-метилдопы (ЗОМД) в сухих пятнах крови и, при обнаружении повышения его уровня, проведение секвенирования гена *DDC*. Мутации в данном гене могут быть выявлены и при использовании панелей генов, включающих *DDC*, экзомного и полногеномного секвенирования.

По данным литературы, симптоматическая терапия может улучшить состояние не более чем в половине случаев. К препаратам первой линии относится агонист дофамина бромокриптин. Также могут быть эффективны ингибиторы моноаминоксидазы, предотвращающие распад дофамина и серотонина. При неэффективности назначается пиридоксин, поскольку пиридоксальфосфат является кофактором декарбоксилазы ароматических аминокислот [2]. В настоящее время разработана генозаместительная терапия. В июле 2022 г. Европейским медицинским агентством одобрено применение генно-инженерного препарата Апстаза (эладокаген эксупарвовек), представляющего собой вирусный вектор (аденоассоциированный вирус типа 2), транспортирующий ген *DDC* в стриатум при стереотаксическом введении препарата в головной мозг под контролем магнитно-резонансной томографии. В результате лечения у пациентов отмечаются прекращение окулогирных кризов и приобретение новых моторных навыков. Эффективность терапии выше при менее тяжелом состоянии; также она тем выше, чем раньше проведено введение препарата [6].

Клинический случай

Пациент – мальчик азербайджанской национальности. Поступил в отделение детской психоневрологии № 2 Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева в возрасте 2 лет с направляющим диагнозом: «Миопатия неуточненная, эпилепсия». На момент поступления родители предъявляли жалобы:

– на отсутствие моторных навыков (ребенок не может стоять, садиться, переворачиваться, голову вертикально не удерживает);

- нарушение психоречевого развития (не говорит, команды не выполняет, игрушками не интересуется);
- эпилептические приступы нескольких видов (адверсия глаз с тоническим напряжением в руках по несколько раз в неделю в бодрствовании, длительностью по 15–30 мин, и билатеральные тонико-клонические приступы (БТКП) длительностью до минуты, повторяющиеся 1 раз в полгода).

Из анамнеза известно, что ребенок от неблизкородственного брака, 2-й беременности (1-я беременность прервана медикаментозным абортom), протекавшей с угрозой прерывания на 7–9-й и 30-й неделях. Роды на 41-й неделе путем экстренного кесарева сечения из-за слабости родовой деятельности. Масса тела при рождении – 3450 г, длина тела – 55 см, оценка по шкале Апгар – 6/7 баллов. Из роддома выписан на 5-е сутки с диагнозом: «Неонатальная желтуха неуточненная, позиционная кривошея, плосковальгусная деформация правой стопы».

Изначально мать обращала внимание на выраженную мышечную гипотонию, ребенок много спал, плохо набирал массу тела, часто срыгивал. При этом проблем с сосанием не было, кричал громко. В возрасте 1,5 мес по результатам рентгеноконтрастного исследования желудочно-кишечного тракта выявлены признаки гастроэзофагеального рефлюкса. В 2,5 мес появились вышеописанные эпизоды адверсии глаз с тоническим напряжением в руках по несколько раз в месяц с нарастанием по частоте до еженедельных. К 3 мес ребенок все еще не держал голову, активные движения в конечностях были обеднены, срыгивал после каждого кормления. С 4 мес появилось периодическое беспричинное повышение температуры до 37,6 °С, выраженная потливость. В 5 мес на рутинной межприступной электроэнцефалограмме выявлены региональные эпилептиформные разряды в правой центрально-теменной области. В 8 мес появились БТКП длительностью до минуты, по несколько раз в день. При введении в терапию леветирацетама в дозе 40 мг/кг/сут частота БТКП снизилась до 1 раза в полгода, но частота эпизодов адверсии глаз с тоническим напряжением в руках не изменилась.

Из инструментальных исследований в стационаре по месту жительства в возрасте 1 года 3 мес была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга, выявлены умеренное расширение боковых желудочков и III желудочка, умеренное расширение субарахноидального пространства и борозд в лобно-височно-теменных областях. В 1 год 5 мес проведено полногеномное секвенирование ядерной ДНК. Несмотря на полученные результаты (см. ниже), диагноз оставался неясным.

В 2 года пациент был направлен в психоневрологическое отделение. При осмотре обращали на себя внимание вынужденное положение, скошенный затылок, низкая масса тела (12 кг; перцентиль <3 %) при высоком росте (95 см; перцентиль 75–90 %), диффузный гипергидроз, высокое небо, уплощенная форма грудной клетки, стридорозное дыхание.

Оценка неврологического статуса: ребенок своих/чужих дифференцирует, проявляет адресные эмоции, игрушками не интересуется, в руки их не берет, команды не выполняет. Афазия. Взор фиксирует, за предметами прослеживает, двусторонний птоз II степени. Двигательно-рефлекторная сфера: голову не удерживает, лежа может поворачивать ее в стороны. Не переворачивается, не ползает, не сидит, не стоит. Наблюдается ограничение разгибания пальцев кистей и супинации запястья с 2 сторон. Сила мышц в ногах и руках снижена до 3 баллов, ребенок может поднимать руки и ноги, лежа на спине. Мышечный тонус в руках гипотонический, в ногах дистонический. Сухожильные рефлексы с рук и ног живые, D = S.

Вышеописанные в жалобах эпизоды адверсии глаз с тоническим напряжением в руках длительностью по 15–30 мин без потери сознания были расценены как окулогирные кризы. Однако наличие БТКП, частота которых снизилась при назначении леветирацетама, потребовало дополнительного исследования – видеоэлектроэнцефалографического мониторинга, для уточнения характера эпилепсии.

Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг сна и бодрствования: основной корковый ритм сформирован по возрасту. Сон нечетко модулирован по стадиям. Физиологические паттерны сна слабо выражены. Выявлены диффузные вспышки дельта-волн, с низкой представленностью. При этом регистрировалась следующая эпилептиформная активность:

- в центрально-теменных областях изредка с распространением на нижне-лобно-височно-вертексные отделы и редко принимающая региональный характер справа (во сне);
- во сне единичные билатеральные разряды в лобно-нижнелобных областях с акцентом справа. Индекс эпилептиформной активности в бодрствовании крайне низкий, во сне умеренно нарастает (до 10–12 %).

По данным полногеномного секвенирования, проведенного за полгода до нынешней госпитализации, у пациента обнаружена ранее описанная как патогенная гомозиготная миссенс-мутация в гене *DDC* с.208C>T, приводящая к замене аминокислоты гистидин на тирозин в положении 70 (p.His70Tyr).

Таким образом, на основании характерной клинической картины и данных генетического исследования окончательный основной диагноз был сформулирован как AADCDD. Сопутствующий диагноз: генетическая эпилепсия с БТКП.

Симптоматическое лечение бромкриптином оказалось неэффективным, ребенок стал еще более вялым. От назначения другой терапии мать отказалась. Из анамнеза известно, что родители провели валидацию по Сэнгеру выявленного варианта, и у обоих подтверждено гетерозиготное носительство варианта с.208C>T в гене *DDC*. Ребенок за последующие 2 года не приобрел никаких моторных навыков, длительность окулогирных приступов увеличилась, они стали более тяжелыми. К возрасту 4 лет 8 мес ребенок умер от плеввропневмонии.

Данный клинический случай обращает внимание на сложность диагностики редкого метаболического заболевания. Такой пациент может встретиться врачам самых разных специальностей, и в первую очередь — неврологу, генетику, педиатру, гастроэнтерологу, ортопеду, реабилитологу. Картина с полиморфной симптоматикой затрудняет быстрое установление диагноза. У нашего пациента присутствовали окулогирные кризы, принятые за эпилептические приступы, заболевание дебютировало с мышечной гипотонии и задержки развития, что послужило поводом к установлению диагноза миопатии. Комплекс таких проявлений, как гиперсонливость, температурная нестабильность, диффузный гипергидроз, птоз, частые срыгивания, стридор, задержка психоречевого развития, обеднение движений в конечностях, дистония в ногах и при этом сохранность сухожильных рефлексов, мог привести клинициста на мысль о метаболическом характере забо-

левания. Тем не менее диагноз не был установлен даже при получении результата ДНК-анализа. Данный случай усложняло наличие у ребенка эпилептических приступов наряду с окулогирными кризами. В реальной клинической практике пациенты с AADC deficiency часто получают ошибочный диагноз, с которым наблюдаются годами. Таким образом, истинная распространенность заболевания может оказаться гораздо выше описанной. Высокая актуальность данной темы обусловлена развитием генных технологий, позволяющих компенсировать врожденный AADC deficiency. Точный диагноз для пациентов — это возможность обеспечения мультидисциплинарного подхода, а также своевременный семейный прогноз, что немаловажно при 25 % риске повторного рождения больного ребенка. Благодаря настороженности врачей и доступности бесплатной биохимической и ДНК-диагностики в ближайшее время выявляемость данной патологии может значительно улучшиться.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Pearson T.S., Gilbert L., Opladen T. et al. AADC deficiency from infancy to adulthood: Symptoms and developmental outcome in an international cohort of 63 patients. *J Inher Metab Dis* 2020;43(5):1121–30. DOI: 10.1002/jimd.12247
- Rizzi S., Spagnoli C., Frattini D. et al. Clinical features in aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency: A systematic review. *Behav Neurol* 2022;2022:2210555. DOI: 10.1155/2022/2210555
- Himmelreich N., Bertoldi M., Alfadhel M. et al. Prevalence of DDC genotypes in patients with aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency and *in silico* prediction of structural protein changes. *Mol Genet Metab* 2023;139(3):107624. DOI: 10.1016/j.ymgme.2023.107624
- Dai W., Lu D., Gu X., Yu Y. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in 17 Mainland China patients: Clinical phenotype, molecular spectrum, and therapy overview. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8(3):e1143. DOI: 10.1002/mgg3.1143
- Wassenberg T., Molero-Luis M., Jeltsch K. et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):12. DOI: 10.1186/s13023-016-0522-z
- Keam S.J. Eladocagene exuparvovec: First approval. *Drugs* 2022;82:1427–32. DOI: 10.1007/s40265-022-01775-3

Вклад авторов

О.А. Шидловская: проведение лечебных мероприятий, наблюдение за пациентом, написание статьи;
 С.Б. Артемьева: курирование пациента, редактирование статьи;
 Е.Д. Белоусова: редактирование текста статьи;
 З.К. Горчханова: обследование пациента, редактирование статьи.

Authors' contributions

О.А. Shidlovskaya: performing therapeutic measures, patient monitoring, writing the article;
 S.B. Artemyeva: patient supervision, editing the article;
 E.D. Belousova: editing the article;
 Z.K. Gorchkhanova: examination of the patient, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Шидловская / O.A. Shidlovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2017-1651>
 С.Б. Артемьева / S.B. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>
 Е.Д. Белоусова / E.D. Belousova: <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>
 З.К. Горчханова / Z.K. Gorchkhanova: <https://orcid.org/0000-0001-9286-7805>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient's parents signed informed consent for the publication of his data.

Статья поступила: 04.12.2023. **Принята к публикации:** 20.12.2023.

Article submitted: 04.12.2023. **Accepted for publication:** 20.12.2023.