



Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот на примере семейного случая

Е.В. Шишкина¹, Э.Э. Кох²

¹Кафедра нервных болезней с курсом профессионального обучения лечебного факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

²КГБУЗ «Красноярский краевой медико-генетический центр»; Россия, 660077 Красноярск, ул. Молокова, 7

Контакты: Елена Викторовна Шишкина alenas1977@mail.ru

Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот – редкое тяжелое генетическое заболевание из группы нарушений нейротрансмиттеров, обусловленное вариантами гена *DDC*, характеризующееся нарушением выработки нейромедиаторов, таких как дофамин, серотонин, норадреналин и адреналин. Вследствие их дефицита у детей в раннем детском возрасте развиваются и быстро прогрессируют грубая задержка двигательного и психоречевого развития, эпизоды окулогирных кризов от нескольких минут до нескольких часов, разной степени выраженности и частоты, а также целый спектр вегетативных симптомов.

В настоящее время для лечения данного заболевания в мире и в Российской Федерации применяется генная терапия. В связи с этим установление и верификация правильного диагноза дефицита декарбоксилазы ароматических L-аминокислот особенно актуальны для максимально раннего начала лечения.

Ключевые слова: дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот, нейромедиатор, окулогирный криз, эпилепсия, задержка психоречевого развития

Для цитирования: Шишкина Е.В., Кох Э.Э. Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот на примере семейного случая. Нервно-мышечные болезни 2025;15(4):41–5.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-4-41-45>

Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: a familial case

E. V. Shishkina¹, E. E. Kokh²

¹Department of Nervous System Diseases, Faculty of General Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasensky, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

²Krasnoyarsk Regional Medical and Genetic Center; 7 Molokova St., Krasnoyarsk 660077, Russia

Contacts: Elena Viktorovna Shishkina alenas1977@mail.ru

Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency is a severe, rare, genetic disorder of the neurotransmitter group caused by mutations in the *DDC* gene, characterized by impaired production of neurotransmitters such as dopamine, serotonin, norepinephrine, and adrenaline. As a result of their deficiency, children develop and rapidly progress to such basic clinical manifestations as gross delay in motor and psychore-speech development, episodes of oculogyric crises (episodically occurring con-current deviation of the eyes up, laterally and/or down lasting from several minutes to several hours) of varying severity and frequency, as well as a whole range of autonomic symptoms. Currently gene therapy is used in the Russian Federation for the treatment of this disease. In this regard, the problem of establishing/verifying a diagnosis for the treatment of patients with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency becomes particularly relevant.

Keywords: aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency, neuromediator, oculogyric crisis, epilepsy, psychomotor developmental delay

For citation: Shishkina E.V., Kokh E.E. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: a familial case. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2025;15(4):41–5. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2025-15-4-41-45>

Первое описание детей с дефицитом декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency, AADCd) было представлено К. Хайленд и П. Клейтон в 1990 г. у 2 монозиготных близнецов [1]. AADCd — одно из редких наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний, для которого в настоящее время имеется не только симптоматическое, но и патогенетическое лечение. Заболевание вызвано вариантами в гене *DDC*, кодирующем синтез фермента декарбоксилазы (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра — G24.8), которая является основным ферментом в синтезе нейромедиаторов: дофамина, серотонина, адреналина, норадреналина [2, 3]. Описан 581 вариант гена *DDC*, из которых 48 % классифицированы как миссенс-варианты [4]. Точных данных по эпидемиологии заболевания в настоящее время нет; для разных стран и популяций приводится разная частота встречаемости, нет сведений по гендерным различиям и течению болезни [5, 6]. Предполагаемая заболеваемость AADCd на Тайване оценивается как 1:32 000 новорожденных и является в настоящее время самой высокой, в США показатели варьируют от 1:42 000 до 1:190 000, в Европе предполагаемая заболеваемость составляет 1:116 000 новорожденных. По данным раннего неонатального пилотного скрининга 2020 г., в Европе частота встречаемости AADCd оказалась ниже предполагаемой — 1:500 000 [3]. В России эпидемиологических данных нет, в настоящее время заболевание диагностировано у 10 пациентов, что говорит о низкой настороженности врачей практического здравоохранения относительно данной патологии, а не о редкости последней.

Участие в патогенезе болезни нескольких нейромедиаторов (дофамина, серотонина, адреналина и норадреналина) определяет отсутствие однозначных и четко очерченных специфических симптомов, позволяющих заподозрить AADCd. Первые признаки болезни появляются в первый год жизни на фоне много благополучия [7]. В последующем симптомы могут возникать как поочередно, так и одновременно, без однозначной последовательности.

При развернутой картине на первый план выходят проявления дефицита дофамина в виде синдрома дофаминергической недостаточности с гипо-/гипертонусом и брадикинезией, замедления психического и речевого развития, эмоционально-волевых нарушений и дистонии. При AADCd рано появляется дистония в виде окулогирных кризов — насильственной содружественной девиации глаз, чаще в направлении вверх и латерально, реже — вниз, продолжительностью от нескольких минут до нескольких часов, при сохраненном сознании пациента. Часто окулогирные кризы ошибочно расцениваются как пароксизмальные состояния эпилептической этиологии, назначается неэффективное лечение антиэпилептическими препаратами, которое расценивается как фармакорезистентность.

Это отодвигает выявление истинной причины болезни на неопределенный срок [5, 8]. Для снижения уровня серотонина характерны симптомы в виде нарушения фаз сна и бодрствования (бессоница/гиперсомния), повышенная эмоциональность, плаксивость. Снижение уровня адреналина/норадреналина приводит к развитию таких вегетативных симптомов, как повышенное пото- и слюноотделение, заложенность носа, нарушение терморегуляции и нарушения работы желудочно-кишечного тракта в виде повышенного газообразования, диареи и эпизодов запоров. На фоне проблем с желудочно-кишечным трактом возможна белково-энергетическая недостаточность разной степени выраженности [4, 7].

Пациенты с рождения отстают в приобретении основных моторных навыков к году и не приобретают способность самостоятельно переворачиваться, садиться и стоять. Часто присоединяются интеркуррентные инфекции, осложняющиеся дыхательной недостаточностью. На фоне прогрессирования болезни дети рано приобретают паллиативный статус [8, 9].

В 2022 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) одобрило применение генной терапии для лечения пациентов в возрасте 18 месяцев и старше с молекулярно-генетически подтвержденным диагнозом AADCd [10, 11]. В 2024 г. экспертный совет благотворительного фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими хроническими и орфанными заболеваниями «Круг добра» включил AADCd в перечень тяжелых жизнеугрожающих и хронических болезней, благодаря чему теперь генная терапия доступна для пациентов в Российской Федерации. Выявление AADCd у детей раннего возраста особенно актуально в связи с возможностями этиопатогенетической терапии, позволяющей улучшить состояние и качество жизни ребенка. Установление правильного диагноза и последующее медико-генетическое консультирование позволяют родителям планировать последующие беременности, совершая осознанный репродуктивный выбор [5, 8].

Мы приводим свое собственное клиническое наблюдение семьи с 2 случаями генетически подтвержденного AADCd.

Клинические случаи

Пациент А., 2018 г. р. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 7–9-й и 30-й неделях. Роды в срок на 41-й неделе путем экстренного кесарева сечения на фоне первичной слабости родовой деятельности. Масса тела при рождении 3450 г, рост 55 см, оценка по шкале Апгар — 6/7 баллов. В раннем неонатальном периоде отмечалась неутонченная желтуха, ребенок получал фототерапию. Из родильного дома выписан на 5-е сутки. В 1-й месяц жизни в неврологическом статусе отмечена легкая диффузная гипотония. В 2,5 мес родители ребенка обратились к неврологу по месту

жительствa с жалобами на эпизоды адверсии глаз с тоническим напряжением рук, беспричинное беспокойство и гиперсомнию. Мальчик не мог держать голову, обращала на себя внимание бедность активных движений в конечностях. С учетом выраженной гипотонии в возрасте 3–6 мес проведены генетические анализы (Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва) с исключением нейромышечной патологии. В условиях Красноярского краевого медико-генетического центра (ККМГЦ) проведено молекулярно-цитогенетическое исследование по технологии VoBs. В биологическом материале (кровь) обнаружен анеуплоидий, микроделеционных синдромов не выявлено.

При электроэнцефалографии с видеомониторингом во время дневного сна в возрасте 3 мес выявлена диффузная эпилептиформная активность в центральных парасагиттальных отделах обоих полушарий низким индексом, назначен леветирацетам в возрастной дозе. На фоне противосудорожной терапии в возрасте 8 мес впервые возник генерализованный тонико-клонический приступ с цианозом, слюнотечением, продолжительностью до 1 мин, купировался самостоятельно. Далее однотипные приступы отмечались повторно в течение 4 дней; на фоне коррекции дозы противосудорожного препарата приступы купировались и в дальнейшем отмечались не чаще 1 раза в 6 мес. В возрасте 12 мес с учетом сохраняющихся приступов в схему лечения был добавлен второй антиконвульсант, ламотриджин, в возрастной дозе.

Нейровизуализация головного мозга проводилась в возрасте 9 мес, 1 год 3 мес и 2 года и не выявила значимых изменений.

В возрасте 12 мес в статусе ребенка отмечалось дисгармоничное развитие с дефицитом массы тела — индекс массы тела составил 13,2 кг/м² при высокорослости. При осмотре обращали на себя внимание птоз с 2 сторон, выраженная гипотония при живых симметричных сухожильных рефлексах, снижение активных движений конечностями, грубая задержка приобретения больших моторных навыков (ребенок не мог держать голову, переворачиваться, сидеть, стоять), наличие фармакорезистентных окулогирных кризов, грубая задержка психоречевого развития, гиперсомния, гипергидроз, термоневроз, сохраняющийся в течение 6 мес, стойкая отечность слизистой оболочки и заложенность носа. Пациент консультирован в ККМГЦ, выдвинуто предположение о наличии орфанной моногенной этиологии болезни, не определяемой при исследовании в общепринятых молекулярно-генетических панелях. Для выяснения возможной генетической причины болезни в возрасте 2 лет проведено исследование ДНК методом полноэкзомного секвенирования в Центре генетики и репродуктивной медицины «Генетико», и выявлено гомозиготное носительство варианта в 3-м экзоне гена *DDC*, приводящего к замене аминокислоты гистидина на тирозин в положении 70 (р. His70Tyr), мутация типа миссенс. Проведен

сегрегационный анализ (секвенирование по методу Сэнгера у трио (пробанд, мать, отец)), в результате которого у матери и отца пробанда выявлено гетерозиготное носительство данного варианта.

Далее в лаборатории медицинской геномики Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей (Москва) проведено определение концентрации 3-О-метилдофамина, показавшее концентрацию его выше нормы — 1213,31 нг/мл (норма <355 нг/мл). Установлен диагноз *AADCd*.

В возрасте 2 лет 6 мес ребенок был очно консультирован в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева (Москва), где на основании клинической картины и результатов обследования был подтвержден диагноз *AADCd*. Проводилась симптоматическая терапия селективными агонистами дофамина, антихолинергическими препаратами, препаратами бензодиазепинового ряда, с минимальным эффектом и постепенным нарастанием клинических проявлений.

В возрасте 4 лет 4 мес ребенок госпитализирован в неврологическое отделение с резким ухудшением состояния — у него возникли длительные окулогирные кризы статусного течения, продолжительностью от 1 до 8–10 ч; попытка компенсации симптоматики успехом не увенчалась.

В возрасте 4 лет 6 мес на фоне острой респираторной вирусной инфекции у ребенка развился острый бронхит с обструкцией, пациент был переведен на искусственную вентиляцию легких. Развитие острой церебральной недостаточности с отеком головного мозга, сердечно-сосудистой недостаточности привело к летальному исходу.

В последующем мать умершего ребенка предпринимала попытку повторного деторождения. Проводилось медико-генетическое консультирование семьи с разъяснением риска повторного рождения детей с данной патологией и возможных способов преимплантационной генетической диагностики. Вторая самостоятельная беременность в 2021 г. закончилась срочными естественными родами, мальчик в настоящее время клинически здоров, растет и развивается согласно возрастным нормам.

Пациентка В., 2024 г. р. В 2024 г. женщина обратилась в ККМГЦ на сроке 3-й естественной беременности 15 нед с целью проведения пренатальной диагностики. В условиях ККМГЦ проведены амниоцентез и забор биологического материала в виде амниотических вод. Биоматериал направлен в лабораторию «Геномед», где методом прямого автоматического секвенирования был исследован ген *DDC*, обнаружена нуклеотидная замена chr7:50607720G>A в гомозиготном состоянии. С учетом полученных результатов проведено медико-генетическое консультирование семьи с последующим пренатальным консилиумом, с разъяснением особенностей выявленной генетической патологии, прогноза для жизни и здоровья ребенка. Родителями было принято решение о пролонги-

ровании данной беременности с учетом возможного генотерапевтического лечения.

В связи с выявленной у плода тяжелой моногенной патологией женщина динамически наблюдалась во время беременности в женской консультации стационара III уровня Красноярского края.

На сроке гестации 36 нед родилась девочка; масса тела при рождении 3210 г, рост 53 см, оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. В раннем неонатальном периоде отмечался эпизод транзиторной гипогликемии и неонатальной желтухи, обусловленной недоношенностью, ребенок получал фототерапию. Специфических изменений в неврологическом статусе не отмечалось.

С целью исключения межклеточного мозаицизма в возрасте 7 дней ребенку повторно проведено генетическое исследование в Медико-генетическом научном центре им. акад. Н.П. Бочкова (Москва). Методом массового параллельного секвенирования с анализом кодирующей последовательности и прилегающих к экзонам интронных областей гена DDC (RefSeq:NM000790.4, OMIM: 07930) выявлен описанный ранее как патогенный (P1GMDIDCM147683) вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 3 гена DDC (*chr7:50540022G>A*) в гомо-/гемизиготном состоянии, приводящий к миссенс-замене (NM000790.4:c.208C>T, p.(His70Tyr)). Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольной выборке Genome Aggregation Database (gnomAD). Алгоритмы прогнозирования влияния на сплайсинг *mmsplice*, *squirls*, *spip* оценивают данный вариант как нейтральный. Алгоритмы прогнозирования патогенности миссенс-вариантов *fathmmMKLcoding*, *MCAP*, *PROVEAN*, *SIFT4G*, *SIFT*, *Polyphen2 IIVAR*, *Polyphen2 IIDIV*, *DFOGFN2*, *LRT*, *PrimateAI* оценивают данный вариант как вероятно патогенный, в то время как *FATHMM*, *MutationAssessor* — как нейтральный. Комплексная оценка патогенности метапредикторами: по *MetaSVM* — патогенный, по *MetaLR* — нейтральный.

При динамическом наблюдении за ребенком отмечалось постепенное нарастание клинических проявлений. С возраста 10–14 дней наблюдались частые отсроченные срыгивания через 30 мин после кормления, до 2–3 раз в сутки. С 1-го месяца жизни мать отметила у дочери выраженную заложенность носа и сходящееся косоглазие. Ребенок в возрасте 1 мес консультирован в Российской детской клинической больнице (Москва). За время наблюдения в федеральном центре был проведен анализ активности фермента декарбоксилазы ароматических L-аминокислот и получен результат, свидетельствующий о его низкой активности. Диагноз AADCd был подтвержден на основании клинической картины, биохимического и молекулярно-генетического исследования.

С возраста 6 мес мать отметила у дочери учащение окулогирных кризов, преимущественно в вечернее время, продолжительность приступов увеличилась с 10 мин до 3–5 ч. Частые острые респираторные вирусные инфекции каждый раз ухудшали общее состояние ребенка,

развивались осложнения в виде бронхитов. В неврологическом статусе отмечено нарастание вегетативных симптомов в виде потоза с 2 сторон, гиперсомнии, постоянной ринореи. Также отмечены сходящееся косоглазие, выраженная гипотония, выраженная задержка формирования больших моторных навыков (ребенок не держит голову, не переворачивается), задержка предречевого развития, эмоциональная лабильность, низкая прибавка массы тела (индекс массы тела 14,9 кг/м²). В связи с выраженной белково-энергетической недостаточностью в возрасте 12 мес ребенку установлена гастростома.

На момент осмотра ребенку 13 мес, по достижении возраста 18 мес планируется проведение генотерапевтического лечения за счет средств фонда «Круг добра». С момента установления диагноза пациентка получает симптоматические препараты, улучшающие образование дофамина, тормозящие его обратный захват и увеличивающие остаточную активность фермента: селективные агонисты дофамина, антихолинергические препараты, пиридоксин.

Наблюдая в анамнезе семью с детьми, страдающими AADCd, можно говорить, что данное заболевание имеет выраженный полиморфизм симптомов, что затрудняет раннюю диагностику.

При отсутствии патогномичных признаков большое значение имеет поиск совокупности симптомов. При осторожности относительно диагноза AADCd в первую очередь следует обращать внимание на нетипичность эпилептиформных нарушений и отсутствие эффекта противосудорожной терапии в сочетании с необычными вегетативными симптомами (чрезмерное потоотделение, колебания температуры тела, заложенность носа, нарушение фаз сна и бодрствования) и выраженной задержкой психомоторного развития. Одним из характерных симптомов является возникновение окулогирных кризов с нарастанием частоты и продолжительности в анамнезе заболевания. Пациенты с диагнозом AADCd могут наблюдаться у неврологов по поводу детского церебрального паралича с задержкой темпов раннего психомоторного/моторного развития, с резистентными эпилептическими приступами и экстрапирамидными нарушениями.

Важность повышения осторожности и информированности врачей относительно AADCd определяется возможностью бесплатного лечения генным препаратом эладокаген экзупарвовек, поставляемым в Российскую Федерацию через «Круг добра». Эладокаген экзупарвовек — инновационный препарат, вектор на основе рекомбинантного аденоассоциированного вируса 2-го серотипа, содержащий ген, кодирующий декарбоксилазу ароматических L-аминокислот человека (gAAV2-hAADC), вводится однократно интракраниально, нейрохирургическим доступом под контролем стереотаксических методов визуализации в зону стриатума.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hyland K., Clayton P. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency in twins. *J Inherit Metab Dis* 1990;13:301–4. DOI: 10.1007/BF01799380
- Himmelreich N., Montioli R., Bertoldi M. et al. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: molecular and metabolic basis and therapeutic outlook. *Mol Genet Metab* 2019;127:12–22. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.03.009
- Monteleone V., Hyland K. Case report: discovery of 2 gene variants for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in 2 African American siblings. *BMC Neurol* 2020;20(1):12. DOI: 10.1186/s12883-019-1596-8
- 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 Gen Metab* 2023;139(3):107624. DOI: 10.1016/j.ymgme.2023.107624
- Чебаненко Н.В. Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот – заболевание под «масками» церебрального паралича и эпилепсии. *Нервно-мышечные болезни* 2024;14(2):62–7. DOI: 17650/2222-8721-2024-14-2-62-67
Chebanenko N.V. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency – disease under the masks of cerebral palsy and epilepsy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2024;14(2):62–67. (In Russ.). DOI: 17650/2222-8721-2024-14-2-62-67
- 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
- Burlina A., Giuliani A., Polo G. et al. Detection of 3-O-methyl dopa in dried blood spots for neonatal diagnosis of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: the north-eastern Italian experience. *Mol Genet Metab* 2021;133:56–62. DOI: 10.1016/j.ymgme.2021.03.009
- 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):113–6. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-4-113-116
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):113–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-4-113-116
- Brun L., Ngu L.H., Keng W.T. et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology* 2010;75:64–71. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e620ae
- Keam S.J. Eladocagene exuparvovec: first approval. *Drugs* 2022;82(13):1427–32. DOI: 10.1007/s40265-022-01775-3
- Программа диагностики недостаточности декарбоксилазы L-ароматических аминокислот (AADCd). Доступно по: <https://med-gen.ru/spetzialistam/nauchnye-diagnosticheskie-programmy/programma-diagnostiki-nedostatocnosti-dekarboksilazy-l-aromaticheskikh-aminokislot-aadc/>. L-aromatic Amino Acid Decarboxylase Deficiency (AADCd) Diagnostic Program. Available at: <https://med-gen.ru/spetzialistam/nauchnye-diagnosticheskie-programmy/programma-diagnostiki-nedostatocnosti-dekarboksilazy-l-aromaticheskikh-aminokislot-aadc/>. (In Russ.).

Вклад авторов

Е.В. Шишкина: сбор и анализ материалов, обзор публикаций по теме статьи, написание статьи;
Э.Э. Кох: изучение источников литературы, написание статьи.

Authors' contributions

E.V. Shishkina: collection and analysis of materials, review of publications on the subject of the article, writing the article;
E.E. Kokh: study of the literature sources, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Шишкина / E.V. Shishkina: <https://orcid.org/0000-0002-5818-3482>

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 sponsorship.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию их данных.

Compliance with patient rights. The patients' parents signed informed consent for the publication of their child's data.