

Глутаровая ацидемия II типа

Номер статьи: ORPHA 26791

Резюме

Глутаровая ацидемия II типа (множественная недостаточность ацил-КоА дегидрогеназы (MADD)) представляет собой клинически гетерогенное нарушение механизма окисления жирных кислот и аминокислот, проявляющееся в диапазоне от тяжёлых неонатальных проявлений в виде метаболического ацидоза, кардиомиопатии и заболеваний печени, до лёгкой формы заболевания в детском/зрелом возрасте, проявляющейся в виде периодической метаболической декомпенсации, мышечной слабости, и дыхательной недостаточности.

Распространенность заболевания прогнозируется на уровне 1/200000 новорожденных, но в зависимости от страны проживания и этнической принадлежности существуют значительные различия.

Пациенты, страдающие ГА II типа подразделяются на 3 обширных клинических фенотипа: 1) манифестация заболевания происходит в неонатальный период, сопровождается врождёнными пороками, 2) манифестация заболевания происходит в неонатальный период и не сочетается с пороками развития (объединены в тяжёлая MADD (S); см. этот термин) и 3) лёгкая и/или поздняя манифестация заболевания (лёгкая MADD (M); см. этот термин). У пациентов первой группы, страдающих MADD-S, обычно очень рано проявляется тяжёлая некетолическая гипогликемия, гипотония, гепатомегалия и тяжёлый метаболический ацидоз в течение первых 24 часов жизни. У них в большинстве случаев присутствует дисплазия почек с множественными кистами и могут быть лицевые дизморфии (низко посаженные ушные раковины, высокий лоб, гипертелоризм и гипоплазия средней трети лица), стопа-качалка и аномалии наружных половых органов. Смерть в большинстве случаев наступает в течение первой недели жизни. Симптомы у пациентов второй группы в большинстве случаев проявляются в течение первых 24-48 часов жизни в виде гипотонии, тахипноэ, гепатомегалии, метаболического ацидоза и гипокетотической гипогликемии. Наиболее часто смерть наступает в течение первой недели (недель) жизни вследствие тяжёлой кардиомиопатии, хотя некоторые пациенты доживают и до нескольких месяцев. У пациентов, страдающих MADD-M, наблюдается широкий клинический спектр проявлений, начиная от периодических приступов рвоты, метаболического ацидоза и гипокетотической гипогликемии (с поражением сердца или без) в течение первых месяцев жизни, до проявлений в подростковом /зрелом возрасте, протекающих в виде острых приступов, подобных синдрому Рейе, сопровождающихся кетоацидозом и миопатией, обусловленной накоплением липидов. В последней подгруппе обычно наблюдается ответ на лечение фармакологическими дозами рибофлавина (г-MADD).

ГА II типа вызывается мутациями генов *ETFA* (15q23-q25), *ETFB* (19q13.3-q13.4) и *ETFDH* (4q32-q35), кодирующих альфа- и бета-субъединицы флавопротеина, являющегося переносчиком



электронов (ETF), и ETF-кофермент Q-оксидоредуктазы. Нарушения функций любого из этих двух флавопротеинов приводит к патологическому изменению механизма окисления жирных кислот.

При анализе содержания органических кислот в моче в большинстве случаев в повышенных концентрациях выявляются различные комбинации соединений дикарбоксильных кислот, глутаровой кислоты, этилмалоновой кислоты, 2-гидроксиглутарата, и глицина. Анализ концентрации ацилкарнитинов в крови показывает повышение количества форм с длиной цепи C4-C18, хотя у пациентов может наблюдаться тяжёлый дефицит карнитина, который ограничивает степень таких отклонений. Результаты исследования окисления жирных кислот и содержания ацилкарнитинов в фибробластах после инкубации в пальмитиновой кислоте, в большинстве случаев, отклоняются от нормы. Окончательное подтверждение диагноза выполняется методом анализа мутаций. Программы скрининга новорожденных общедоступны в Австрии, Бельгии, Венгрии, Исландии, Португалии и Испании.

В ходе дифференциальной диагностики следует исключить аутосомно-рецессивный поликистоз почек, неонатальную форму дефицита карнитин-пальмитоилтрансферазы II, синдром Цельвегера и нарушения биосинтеза стероидов (см. эти термины).

Возможна пренатальная диагностика при условии идентификации 2-х патогенных мутаций в семье. ГА II типа представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, поэтому общедоступно генетическое консультирование.

Лечение тяжёлых форм заболевания включает в себя ограничение потребления жиров и белков с использованием рациона с высоким содержанием углеводов. Необходимо строгое исключение голодания и иных провоцирующих стрессов. При любом виде метаболической декомпенсации пациентам должна быть оказана неотложная медицинская помощь. При г-MADD эффективным лечением является рибофлавин в дозировке 100-400 мг/день, в то время как кофермент Q10 эффективен лишь у части пациентов. При среднетяжёлых формах использование 3-гидроксibuтирата даёт хорошие результаты, но необходимы дополнительные исследования.

Тяжелые формы ГА II типа летальны. Заболевание, проявляющееся в более мягкой форме, имеет более благоприятный прогноз.

Рецензент документа оригинала:

- Др. Симон Олпин (Dr. Simon Olpin)

Последнее обновление: 02 2014

Переведено: ООО «БП ИНВАРИАНТ» и МРБООИ СПИПОРЗ

Рецензент документа перевода:

- Журкова Н.В.

Переведено: 12 2014

Данная статья была переведена при финансовой поддержке ООО «Шайер Рус» и Межрегиональной благотворительной общественной организации инвалидов «Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям»





Настоящий документ представлен исключительно в информационных целях. Материал никоим образом не предназначен для замены профессиональной медицинской помощи квалифицированными специалистами и не должен быть использован в качестве основы для диагностики или лечения.

