ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ НА ДЕТЕ С ПРОПИОНОВА АЦИДЕМИЯ – ПРОБЛЕМ, КОЛКОТО БЛИЗЪК, ТОЛКОВА И ДАЛЕЧЕН

Елеонора Желева², Виолета Йотова^{1,2}, Мария Иванова³, Дарина Крумова^{1,2},
Калоян Цочев^{1,2}

¹Катедра по педиатрия, МУ „Проф. Параскев Стоянов“ – Варна

²Първа детска клиника, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

³Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ „Майчин дом“, София

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF A CHILD WITH PROPIONIC ACIDEMIA - AN ISSUE BOTH NEAR AND DISTANT

Eleonora Zheleva¹, Violeta Iotova^{1,2}, Maria Ivanova³, Darina Krumova^{1,2}, Kaloian Tsochev^{1,2}

¹First Pediatric Clinic with ICU, St. Marina University Hospital, Varna

²Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

³National Genetic Laboratory, SHOGAT “Maichin dom”, Sofia

РЕЗЮМЕ

Пропионовата ацидемия (ПА) е генетично хетерогенно наследствено заболяване, което се дължи на дефицит на митохондриалния ензим пропионил-КоА карбоксилаза. В резултат на вродената генетична грешка на обмяната, в организма се натрупва пропионова киселина и пропионил-КоА свързани метаболити. Клиничната изява на ПА се дължи на токсичния ефект на образуваните вещества. Проявява се с различна по тежест остра енцефалопатия със или без гърчове, прогресиращи нарушения в храненето, повръщане, дехидратация и хипотензия, протичащи на фона тежка метаболитна кетоацидоза, повишена анионна празнина (AnGap) >15 и хиперамонемия. Клиничното състояние се дефинира като остра метаболитна криза на ПА. Ранно поставената диагноза и своевременно започнатото лечение са от решаващо значение за изхода на заболяването.

Представяме клиничен случай на ПА, установен при двумесечно кърмаче, което бе прието в Детското отделение за интензивно лечение на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна с клиника на гърчове и нарушение в съзнанието. Настоящият клиничен случай е представен с цел да насочи вниманието към проблемите на наследствените болести на обмяната, в частност органичните ацидемии, и критичното значение за живота на за-

ABSTRACT

Propionic acidemia (PA) is a genetic heterogeneous hereditary disease, that is due to deficiency of the mitochondrial enzyme propionyl-CoA carboxylase. As a result of the inherited genetic error of metabolism, propionic acid and propionyl-CoA-related metabolites accumulate in the body. The clinical manifestation of PA is caused by the toxic effect of the formed substances. PA presents with acute encephalopathy, progressive eating disorders, vomiting, dehydration and hypotension, running against the background of severe metabolic ketoacidosis, an increased anion gap (AnGap) ≥ 15 and hyperammonemia. The clinical condition is defined as an acute metabolic crisis of PA. The early diagnosis and the timely treatment are crucial for the outcome of the disease.

We present a clinical case of PA in a two-month-old infant who was admitted to the Pediatric Intensive Care Unit in St. Marina University Hospital, Varna with seizures and disturbance of consciousness. The current clinical case is presented with the aim of focusing on the problems of hereditary diseases of the metabolism, in particular organic acidemias and the critical importance of the initial stabilization and adequate management of the lives of the affected patients.

Keywords: metabolic disorders, propionic acidemia, ketoacidosis, encephalopathy, treatment, children

сегнатите на началната стабилизация и адекватно поведение.

Ключови думи: метаболитни нарушения, пропионова ацидемия, кетоацидоза, енцефалопатия, лечение, деца

ВЪВЕДЕНИЕ

Пропионовата ацидемия (ПА) е генетично хетерогенно вродено метаболитно заболяване, което се дължи на дефицит на митохондриалния ензим пропионил-КоА карбоксилаза. Ензимът е ключов за метаболизма на аминокиселините изолевцин, валин, треонин, метионин, мастните киселини с нечетен брой на въглеродни атоми, холестерола и пропионовата киселина (Фиг. 1).

Фиг. 1. Метаболитен път. Пропионил-КоА карбоксилазата катализира превръщането на пропионил-КоА в метилмалонил-КоА, който влиза в цикъла на Кребс чрез сукцинил-КоА

Пропионил-КоА-карбоксилазата се състои от α и β субединици (PCCS и PCCSV). Установени са две форми на заболяването в зависимост от генетичния дефект. Тип 1 се дължи на мутация в PCCS-гена, локализиран в 13-ата хромозома – 13q32, а тип 2 – на мутация в PCCSV на 3-тата хромозома – 3q21-q22. В двата случая заболяването се унаследява по автозомно-рецесивен път.

Патогенезата на ПА е свързана с натрупването на пропионова киселина и пропионил-КоА свързани метаболити, които се откриват биохимично.

Клиничната манифестация е неспецифична и наподобява други метаболитни заболявания, особено от групата на органичните ацидемии (9). Тежестта и началото на изявата зависят от ни-

вото на остатъчна ензимна активност, определена от мутацията. В зависимост от това се различават: ранна неонатална и късна детска форма. В повечето случаи ПА се проявява с различна по тежест остра енцефалопатия, протичаща на фона на тежка метаболитна кетоацидоза и хиперамонемия. Това състояние се дефинира като остра метаболитна криза при ПА. Други важни клинични белези на декомпенсация са:

- прогресиращи нарушения в храненето, повръщане, дехидратация и хипотензия;
- тахипнея;
- хепатомегалия;
- неутропения, тромбоцитопения или панцитопения.

Индивидите с късна изява на ПА могат да останат асимптоматични, но да развият метаболитна криза в условия на катаболен стрес. Основните рискови фактори, провокиращи клиничната проява на заболяването, са инфекции, ваксинации, хирургични интервенции, травма, диетични грешки, като висок белтъчен внос или гладуване, физическо натоварване и др. При израстването на детето с ПА и хронифицирането на токсичния ефект се наблюдават изоставане в невропсихическото развитие, гърчове, панкреатит, кардиомиопатия, остеопороза и мастна дегенерация на черния дроб, която може да наложи извършване на чернодробна трансплантация (10,11,12).

Диагнозата пропионова ацидемия се поставя чрез кръвен, уринен анализ и генетична верификация. Количественият биохимичен уринен скрининг включва измерване нивата на пропионова киселина и нейните метаболити: 3-ОН-пропионова киселина, пропионилглицин и метилцитрат. Масивната кетонурия може частично да покрие специфичните метаболити при уринния анализ, поради което вземането на последователни проби през няколко часа е задължително. Плазменият биохимичен анализ установява високи нива на пропионилкарнитин (C3) и глицин. Потвърждаването на диагнозата се основава на откриване на биалелни патогенни варианти в ге-

ните *PCCA* или *PCCB* или на дефицит на ензимна активност.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме клиничен случай на ПА при двумесечно кърмаче, приведено в Детско отделение по интензивно лечение (ДОИЛ) на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна с клиника на гърчове и нарушение в съзнанието.

Касае се за дете от втора нормално протекла бременност, нормално раждане, настъпило спонтанно 10 дни преди вероятния термин на раждане. Родено е с тегло 3200 g и дължина 52 cm, нормален APGAR и гладък послеродов период. По данни на родителите, детето е било в добро общо състояние до поставянето на шествалентна ваксина. Два-три дни след това е станало отпуснато, спяло повече от обичайното и отказвало да се храни, без да е повишавало температура. Във връзка с тези оплаквания и появата на потрепвания на крайниците, детето е хоспитализирано в детско отделение, където пролежава 2 дни. Родителите съобщават, че по бащина линия прабабата е имала няколко починали деца.

При постъпването в ДОИЛ водеща в клиничната картина е острата енцефалопатия. Детето е с GCS 9 (2+3+4), еднакви зеници с нормална реакция на светлина, хипертонус, спонтанни и провокирани клонуси на брадичка и крайници, Моро (+), без данни за менингоградикулярно дразнене. Обиколката на главата е 38 cm, голямата фонтанела е на нивото на черепните кости (15/15 mm). Дихателната честота е 45/min, дишането е двустранно везикуларно, SaO₂ 92-93% при FiO₂ 21%, сърдечната честота 130/min. Не се регистрира кръвно налягане, при добър капилярен рефил. Черният дроб се палпира на 3 cm под ребрена дъга. Теглото на детето е 5600 g. Кръвно-газовият анализ (КГА), взет веднага при постъпването, отчете декомпенсирана метаболитна ацидоза: pH 7,28; paO₂ 9,7 kPa, paCO₂ 4 kPa, SB 15,9mmol/l, BE - 12,6mmol/l и кръвна глюкоза 9,9mmol/l.

При направените образни изследвания (ТФЕ и КТ) не са регистрирани отклонения. С оглед на клиничната картина и включената в обсъждането остра метаболитна енцефалопатия е проведен консулт с детски ендокринолог. Назначени са допълнително изследвания за амоняк, кетотела и лактат. Установи се: стойност на амоняка 328 umol/l (18-72 umol/l), кетотела в периферна кръв 2,8 mmol/l (<0,5 mmol/l) и лактат 0,9 mmol/l (≤1,5 mmol/l). След което в диференциална диагноза бе обсъдена възможна органична ациде-

мия (метилмалонова, ПА или изовалерианова ацидемия) или нарушение в урейния цикъл. Взета бе кръв за генетични и биохимични изследвания, започна събиране на порции урина за метаболитен скрининг, извършен в Националната генетична лаборатория в София.

Лечението на остро обусловената метаболитна (амониева) енцефалопатия се основава на динамична оценка и стабилизиране на основни жизнени функции, превенция на катаболизма, спиране процеса на образуване на токсични междинни вещества на обмяната и ефективно очистване на организма от вече натрупаните метаболити (8,9).

Стабилизирането на основните жизнени функции започна още при постъпването на пациента и включи: осигуряване и поддържане на проходими дихателни пътища при дозирана O₂-терапия и адекватна рехидратация.

Превенцията на катаболизма се осъществи чрез започване на висококалорийно парентерално хранене с глюкоза и липиди. Общото количество калории за 24 ч бе изчислено на 100 kcal/kg, като вносът на глюкоза бе 8 mg/kg/min, при инфузия на липиди 2 g/kg/24h. За преустановяване процеса на образуване на токсични междинни метаболити, ентeралното хранене е прекратено за 72 часа.

В резултат на започнатото лечение, на 24-тия час лабораторните показатели отчетоха: pH 7,38; paO₂ 13,7 kPa, paCO₂ 5,9 kPa, SB 25 mmol/l, BE 0,9 mmol/l, lactat 1,4 mmol/l, кръвна глюкоза 7,2 mmol/l, амоняк 213,6 umol/l, кетотела 0,5 mmol/l. Клинично състоянието на детето остана без съществена динамика.

Специфичното лечение, свързано с фармакологична дезинтоксикация на вече образуваните и натрупани в организма метаболити при все още диагностично неясна причина за хиперамонемията, е възможно чрез приложение на L-аргинин, натриев бензоат, натриев фенилбутират (Ammonaps). Посочените медикаменти бяха осигурени чрез успешното и навременно сътрудничество с Националния експертен център за лечение на метаболитни заболявания в София. На 22-рия час от приемането на детето, при вече налични медикаменти, започна инфузия с L-аргинин в начална доза от 150 mg/kg болус за 1 час, последвана от поддържаща доза от 50 mg/kg/24ч и ентeрално, през назогастрична сонда, е приложен Ammonaps 400 mg/kg/24ч в четири приема. След 72 ч от лечението детето е с GCS 12 (3+3+6), без гърчове и хипертонусът е намалял. Лабораторните изследвания отчитат кръвна глюкоза,

амоняк и кетотела в норма. Започна ентeрален внос на натурален протеин в началото доза 0,5 g/kg/24ч, като на следващия ден е увеличен до 1 g/kg/24ч.

На 48-ия час от хоспитализацията се установи панцитопения: левкоцити $2,01 \cdot 10^9/l$, неутрофили 47%, хемоглобин 84 g/l, тромбоцити $74 \cdot 10^9/l$ и ретикулоцити 0,33%. В диференциална диагноза се прецениха сепсис, токсично въздействие на амоняка или Ammonaps, както и разгърната клинична картина на органична ацидемия. Към терапията се включи на L-карнитин i.v. 50 mg/kg/24ч. и Vit B₁₂ поради обсъдената в диференциално диагностичен план пропионова и метилмалонова ацидемия.

Показателите на кръвната картина се нормализираха на 9-ия ден, което съвпадна с получаването на окончателната диагноза от Националната генетична лаборатория – пропионова ацидемия.

На 12-ия ден от постъпването в ДООЛ детето е захранено с диетично мляко Comida Oas A Formula + LCP и L-аргининът е спрял. След седмица пациентът е изписан и насочен за по-нататъшно лечение и наблюдение към Националния експертен център за лечение на метаболитни заболявания в София.

ОБСЪЖДАНЕ

ПА е наследствено детерминирано обменно заболяване с твърде вариабилна в световен мащаб честота. В САЩ съобщаваната заболеваемост е от 1:105 000 до 1:300 000 (6), в Европа от 1:160 000 (5) до 1: 250 000 (13), като в Обединените арабски емирства тя е 1:20,000-1:45,000 (2).

Насоченото мислене при преглед на дете, и особено новородено с остро нарушение в съзнанието на фона на декомпенсирана метаболитна кетоацидоза, повишена анионна празнина (AnGap) >15 и хиперамонемия, е ключово за търсене на органични ацидемии и в частност на ПА. Независимо от различната етиология, първоначалното патогенетично лечение е без съществени разлики. Своевременно започнато, то е от решаващо значение за изхода на заболяването и смъртността. Оптималното лечение се постига най-добре в специализирани центрове за лечение на метаболитни заболявания.

Няколко предложения за насоки при лечението на пациенти с ПА са достъпни през последните години: Chapman et al 2011 (7), Baumgartner et al 2014 (3).

Според Chapman et al (7) лечението на суспектни за ПА пациенти и на такива с вече извест-

на диагноза има четири етапа. Първият е насочен към управлението на симптоматични хиперамониемични пациенти, които очакват потвърждаващи тестове. Провежда се в лечебното заведение, приело пациента, и включва препоръки за преодоляване на критичното животозастрашаващо състояние, прекратяване на катаболизма и организиране на транспорта до Центъра за лечение на метаболитни заболявания. Преодоляването на критичното животозастрашаващо състояние се реализира чрез кислородотерапия, осигуряване на проходими дихателни пътища и/или интубация при необходимост. Едновременно с това се започва адекватна инфузионна терапия със или без катехоламини, в зависимост от клиничното състояние. Прекратяването на катаболизма е важна терапевтична стъпка при провеждането на неспецифичното лечение. Осъществява се чрез преустановяване на ентeралния внос на протеини и започване на високо калорийно парентерално хранене. Общото количество на назначените течности трябва да е 120-150ml/kg/24h, при внос на глюкоза 6-8 mg/kg/min и липиди до 3g/kg/24h. Необходимият панел изследвания включва капиларен или артериален КГА, кръвна глюкоза, електролити, вкл. калций, урея, креатинин, чернодробни трансаминази, алкална фосфатаза, липаза, общ билирубин, общ белтък, хемокултура, пълна кръвна картина, кетотела в урината и в кръвта, според възможностите, AnGap, лактат, амоняк, уринни проби, вземани на 2 часа, кръвни проби за изследване на ниво на аминокиселини в плазма, ацилкарнитин профил и ДНК анализ.

В публикуваните насоки за лечение на ПА (7) се посочва, че всяка болница или клиника трябва да знае как и да осъществява връзка с Центъра за лечение на метаболитни заболявания, който е специализираното звено за провеждане на основното специфично лечение. Метаболитният център трябва да има признат екип от специалисти – детски ендокринолог, специалист по обменни заболявания, специалист по интензивно лечение, метаболитни диетолози, хирурзи, нефролози, възможности за хемодиализа, хемофилтрация или екстракорпорална мембранна оксигенация, лаборатории за биохимични и химични изследвания, както и аптека, снабдена с медикаменти, специфични за лечение на болести на обмяната. Организирането на транспорта до метаболитния център трябва да стане веднага при съмнение за метаболитна болест.

Вторият раздел дава насоки за провеждането на транспорта, като екипът трябва да е снаб-

ден с венозна форма на натриев бензоат/натриев фенилацетат (Ammonul), и N-карбамил глютамат (Carbaglu) (ако има такива) в допълнение към обичайните медикаменти.

Третият етап третира проблемите на специфичното лечение в метаболитния център: продължаване процеса за прекъсване на катаболизма (ако не е овладян), преценка и при показания (стойности на амоняка $>500 \mu\text{mol/l}$) извършване на хемодиализа, хемофилтрация или екстракорпорална мембрана оксигенация, както и интравенозно приложение на натриев бензоат/натриев фенилацетат и/или N-карбамилглютарат, L-аргинин, L-карнитин. Препоръчва се ранно хранене до 24-36-ия час с натурален протеин, дори при пациенти, включени на хемодиализа.

Последният раздел на документа касае прехода от остро към хронично управление на пациентите с вече доказана ПА, както и критериите за изписване.

Настоящият клиничен случай е представен с цел да насочи вниманието към проблемите на наследствените болести на обмяната, в частност ПА, както и да разшири познанията за заболяването сред педиатрите, личните лекари и интензивистите.

Детайлното представяне на проведеното лечение, в светлината на приетите консенсусни насоки за лечение на ПА в световен мащаб, има за цел да представи трудностите не толкова в диагностиката, колкото в организацията и осъществяването на специфичното лечение на това рядко наследствено метаболитно заболяване у нас и други подобни на него. Разработването на национална стратегия или адаптирането на посочената към организацията на здравеопазването и условията за работа в България ще допринесе за въвеждане на общи стандарти, утвърждаване на добрата клинична практика и положителни резултати при диагностиката и лечението на пациентите с вродени метаболитни нарушения у нас. Тя трябва да отговори на въпросите кой и с какво ниво на оборудване ще извършва началната стабилизация при новодиагностицирани и декомпенсирани известни пациенти с вродени метаболитни болести, как и кой ще извършва транспорт към Националния експертен център, как ще се осигуряват необходимите медикаменти и храни – както централно, така и по местоживее на пациентите и мн. др.

Настоящият случай демонстрира как при добра колаборация, дори и при липса на разписани правила, може да се изведе от острата фаза пациент с ПА. Посочено е и значението на специали-

зираните експертни центрове за редки болести да оказват методична помощ на звената в България, които посрещат и стабилизират подобни пациенти.

С представянето на този пациент искаме да насочим вниманието и към началното твърдение, с което детето се представи пред нас. Родителите бяха убедени, че ваксината е причинила заболяването. Всъщност, както стана ясно, връзката е катаболизъмът, свързан с ваксиналната реакция. Надяваме се изнасянето пред лекарската общественост на подобни случаи да намали неувереността на лекарите в тълкуването на подобни случаи, за да работят активно за преодоляване на негативизма към процеса на имунизации и ваксинации (1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Надяваме се описаният клиничен случай да доведе до разработване на национални стандарти за лечение на пациенти с редки метаболитни заболявания, което ще улесни и подобри не само работата на лекарите, но и грижите при отглеждането на тези деца. Дотогава разчитаме на добрата колаборация с максимално използване на положителните страни на различните лечебни заведения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хаджиева С., Р. Панчева, Н. Ушева, В. Йотова, Ц. Паунов. Проучване на нагласите за имунизирание и ваксиниране сред родители на деца до 7 години. Педиатрия 2016; Супл. 1:29-31.
2. Al-Shamsi A. et al. Mutation spectrum and birth prevalence of inborn errors of metabolism among Emiratis: a study from Tawam Hospital Metabolic Center, United Arab Emirates. Sultan Qaboos Univ Med J. 2014;14:e42-9.
3. Baumgartner et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9:130
4. Delgado C. et al. Subacute presentation of propionic acidemia. J Child Neurol. 2007;22:1405-7.
5. Dionisi-Vici C. et al. Inborn errors of metabolism in the Italian pediatric population: a national retrospective survey. J Pediatr. 2002;140:321-7.
6. Chace D.H. et al. Clinical Rapid Diagnosis of Methylmalonic and Propionic Acidemias:

- Quantitative Tandem Mass Spectrometric Analysis of Propionylcarnitine in Filter-Paper Blood Specimens Obtained from Newborns, Chemistry 47, No. 11, 2001
7. Chapman K.A. et al., Acute management of propionic academia, Molecular Genetics Metabolism(2011)doi:10.1016/j.ymgme.2011.09.026
 8. Paediatric intensive care edited by Peter Barry, Kevin Morris and Tariq Ali, Oxford University Press 2010, pp 694-706.
 9. Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism, edited by Kyriakie Sarafoglou, Copyright 2009 The McGraw-Hill companies, pp 84-118.
 10. Pena L., Burton B.K. Survey of health status and complications among propionic acidemia patients. Am J Med Genet A. 2012;158A:1641–6.
 11. Perito E.R. et al., Pediatric liver transplant for urea cycle disorder and organic acidemias: United Network for organ Sharing (UNOS) data 2002-2012.; Liver Transpl. 2014 January; 20(1)
 12. Romano S. et al., Cardiomyopathies in propionic aciduria are reversible after liver transplantation. J Pediatr. 2010;156:128–34.
 13. Schulze A. et al. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. Pediatrics. 2003;111:1399–406.

Адрес за кореспонденция:

д-р Елеонора Желева
Отделение за интензивно лечение,
Първа детска клиника
УМБАЛ „Св. Марина”
бул. „Хр. Смирненски” 1.
Варна 9010, България
e-mail: elizheleva@abv.bg