© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Увакина Е.В.¹, Кузенкова Л.М.^{1,2}, Гукосьян Д.И.³, Попович С.Г.¹, Подклетнова Т.В.¹, Лялина А.А.¹,
Пушков А.А.¹, Савостьянов К.В.¹, Курова Ю.А.¹, Николенко Д.С.¹

Клинический случай пациента с дефицитом декарбоксилазы L-ароматических аминокислот: диагностический путь и возможности терапии

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

РЕЗЮМЕ

Дефицит декарбоксилазы L-ароматических аминокислот (AADC) — редкое ауtosомно-рецессивное нейрометаболическое заболевание, характеризующееся нарушением биосинтеза нейромедиаторов и проявляющееся расстройствами движения и вегетативной регуляции.

В статье обсуждается диагностический путь и возможности терапии пациента 7 лет с тяжёлой формой дефицита AADC. Продемонстрировано, что при сочетании тяжёлых неврологических (мышечная гипотония, дистония, гиперкинезы, окулогирные кризы) и вегетативных (повышенное потоотделение, гиперсаливация, нарушение терморегуляции, заложенность носового дыхания, диспептические проявления и др.) нарушений требуется определение уровня 3-О-метилдофамина в сухих пятнах крови для исключения дефицита AADC. С учётом появления генной терапии, которая доступна пациентам с подтверждённым диагнозом дефицита AADC на территории России в рамках критериев Благотворительного фонда «Круг Добра», необходима популяризация информации о дефиците AADC в широких медицинских кругах, что позволит улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: декарбоксилаза L-ароматических аминокислот; дефицит; дофамин; серотонин; окулогирные кризы; гипотония; гиперкинезы; дистония; генная терапия

Для цитирования: Увакина Е.В., Кузенкова Л.М., Гукосьян Д.И., Попович С.Г., Подклетнова Т.В., Лялина А.А., Пушков А.А., Савостьянов К.В., Курова Ю.А., Николенко Д.С. Клинический случай пациента с дефицитом декарбоксилазы L-ароматических аминокислот: диагностический путь и возможности терапии. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна.* 2024; 5(4): 225–232. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-4-225-232>

<https://elibrary.ru/yaiwfa>

Для корреспонденции: Увакина Евгения Владимировна, канд. мед. наук, врач-невролог, ст. науч. сотр. лаборатории нервных болезней Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», 119991, Москва, Россия. E-mail: uvakina.ev@nczd.ru

Участие авторов:

Увакина Е.В. — концепция и дизайн статьи, написание текста, редактирование;

Кузенкова Л.М. — концепция и дизайн статьи, редактирование;

Гукосьян Д.И. — концепция и дизайн статьи, написание текста, редактирование;

Подклетнова Т.В. — редактирование;

Попович С.Г. — редактирование;

Лялина А.А. — редактирование;

Пушков А.А. — редактирование;

Савостьянов К.В. — редактирование;

Курова Ю.А. — редактирование;

Николенко Д.С. — редактирование.

Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 17.12.2024

Принята к печати 10.01.2025

Опубликована 31.01.2025

Evgenia V. Uvakina¹, Lyudmila M. Kuzenkova^{1,2}, Dmitry I. Gukosyan³, Sofia G. Popovich¹, Tatyana V. Podkletnova¹, Anastasia A. Lyalina¹, Alexander A. Pushkov¹, Kirill V. Savostyanov¹, Yulia A. Kurova¹, Darya S. Nikolenko¹

Clinical case of a patient with AADC deficiency of L-aromatic amino acid decarboxylase: diagnostic route and therapeutic options

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 115552, Russian Federation;

³Children's regional clinical hospital Krasnodar, 350007, Russian Federation

ABSTRACT

L-aromatic amino acid decarboxylase deficiency (AADC) is a rare autosomal recessive neurometabolic disease characterized by impaired biosynthesis of neurotransmitters and manifested by disorders of movement and autonomic regulation. In the article there is discussed the diagnostic path and treatment options for a 7-year patient with severe AADC deficiency. Combination of severe neurological disorders (muscular hypotension, dystonia, hyperkinesia, oculogyric crises) and autonomic disorders (increased sweating, hypersalivation, thermoregulation disorders, nasal congestion, dyspepsia, etc.) is clearly demonstrated to require the detection of 3-O-methyldopa in dried blood spots to exclude AADC deficiency. Given the emergence of gene therapy, which is available to patients with a confirmed diagnosis of AADC deficiency in Russia within the criteria of the Circle of Kindness Foundation, it is necessary to popularize information about L-aromatic amino acid decarboxylase deficiency in the general medical community, to improve the prognosis and quality of life in AADC patients.

Keywords: AADC; L-aromatic amino acid decarboxylase deficiency; dopamine; serotonin; oculogyric crises; hypotension; hyperkinesia; dystonia; gene therapy

For citation: Uvakina E.V., Kuzenkova L.M., Gukosyan D.I., Popovich S.G., Podkletnova T.V., Lyalina A.A., Pushkov A.A., Savostyanov K.V., Kurova Yu.A., Nikolenko D.S. Clinical case of a patient with AADC deficiency of L-aromatic amino acid decarboxylase: diagnostic route and therapeutic options. *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2024; 5 (4): 225–232. (In Russ.)
https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-4-225-232
https://elibrary.ru/yaivfa

For correspondence: Uvakina E.V., MD, Ph.D., senior researcher of the Center of child psychoneurology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, https://orcid.org/0000-0002-8381-8793 E-mail: uvakina.ev@nczd.ru

Contribution:

Uvakina E.V. — concept and design of the study, writing the text, editing;
Kuzenkova L.M. — concept and design of the study, writing the text, editing;
Gukosyan D.I. — concept and design of the study, writing the text, editing;
Popovich S.G. — editing;
Podkletnova T.V. — editing;
Lyalina A.A. — editing;
Pushkov A.A. — editing;
Savostyanov K.V. — editing;
Kurova Y.A. — editing;
Nikolenko D.S. — editing.

All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

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

Received: December 17, 2024

Accepted: January 10, 2025

Published: January 31, 2025

Введение

Дефицит декарбоксилазы L-ароматических аминокислот (AADC) — редкое ауtosомно-рецессивное нейрометаболическое заболевание, характеризующееся нарушением биосинтеза нейромедиаторов и проявляющееся расстройствами движения и вегетативной регуляции [1].

Фермент AADC кодируется геном *DDC*, мутации в котором приводят к снижению выработки фермента и, как следствие, снижению уровня биогенных аминов (дофамина, серотонина, норадреналина и адреналина), повышению уровня их предшественников: L-ДОФА и 5-гидрокситриптофана. Описан 581 вариант в гене *DDC*, большинство из которых считаются

патогенными или вероятно патогенными; опубликованы данные как минимум о 108 уникальных генотипах [2, 3]. Прямой корреляции между вариантами в гене *DDC* и тяжестью развития клинической симптоматики не установлено, за исключением сплайс-варианта с.714+4A>T, распространённого в популяциях Южной Азии (85% мутаций в когорте пациентов из Тайваня) и связанного с формированием тяжёлого фенотипа [3–6].

С момента первого описания заболевания в 1990 г. в мире к 2020 г. сообщено о более 320 случаях, и их число постоянно растёт [1, 8, 9]. Точная распространённость AADC неизвестна, высокая частота заболевания выявлена в Тайване — 1 : 32 000 новорождённых; прогнозируемый уровень в США — 1 : 90 000,

в Европе — 1 : 118 000, в Японии — 1 : 182 000 [10]. В России известно о нескольких пациентах с AADC, что говорит о низкой диагностике данного заболевания в нашей стране и не позволяет судить о его распространённости.

Клинические проявления у пациентов с дефицитом AADC варьируются, спектр симптомов включает двигательные, когнитивные, поведенческие и вегетативные нарушения.

Двигательные нарушения, как правило, дебютируют в 1-м полугодии жизни и проявляются мышечной гипотонией и мышечной слабостью, регрессом или задержкой темпов моторного развития. В дальнейшем развивается экстрапирамидная симптоматика: дистония, гиперкинезы, гипо- и брадикинезия. Одним из «красных флагов» дефицита AADC является появление окулогирных кризов — содружественных девиаций глаз, направленных преимущественно вверх либо латерально, длительностью от нескольких секунд до нескольких часов [1, 4, 11].

Степень когнитивных и речевых нарушений варьирует от лёгких до тяжёлых форм и, как правило, имеет прямую корреляцию с общей тяжестью заболевания. Поведенческие нарушения представлены эмоциональной лабильностью, плаксивостью, раздражительностью, диссомнией [1, 4, 11].

Изменение вегетативной регуляции — ещё один «красный флаг» заболевания. Спектр вегетативных проявлений крайне широк: гипо- и гипертермия, гиперсаливация, повышенная потливость, дисфагия, диспепсия, тошнота, рвота, заложенность носового дыхания, птоз, изменение артериального давления, частоты сердечных сокращений и т.д.

По степени тяжести клинических проявлений различают три формы заболевания: лёгкую, среднюю и тяжёлую [11, 12]. При лёгкой форме заболевания экстрапирамидные нарушения менее выражены, дети, как правило, могут самостоятельно ходить и самостоятельно есть, имеют темповую задержку психоречевого развития. При более тяжёлых формах клиническая симптоматика прогрессирует до грубой задержки психомоторного развития и выраженных экстрапирамидных, вегетативных и поведенческих нарушений.

Диагностика дефицита AADC складывается из наличия типичных симптомов заболевания (дистония, гиперкинезы, окулогирные кризы, вегетативные нарушения) и отсутствия патологических изменений при проведении инструментальных методов обследования: магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, электроэнцефалографии (ЭЭГ) [11, 12]. Отсутствие отягощённого перинатального анамнеза при наличии клинической симптоматики может служить дополнительным фактором при подозрении на данное заболевание.

Верификация диагноза состоит из двух этапов: на первом этапе проводится определение концентрации 3-О-метилдофамина в сухих пятнах крови, на вто-

ром этапе — молекулярно-генетическая диагностика методом секвенирования гена *DDC* по Сэнгеру.

До последнего времени лечение дефицита AADC носило исключительно симптоматический характер и состояло в индивидуальном подборе комбинации препаратов, влияющих на выработку и обратный захват дофамина с витамином B₆, являющимся ко-фактором в нейромедиаторном обмене.

Разработана генная терапия данного заболевания. Согласно критериям Благотворительного фонда «Круг Добра» на территории России пациентам с подтверждённым диагнозом AADC доступна терапия эладокагеном эксупарвокеом [13].

Ниже представлено описание клинического случая тяжёлой формы дефицита AADC у ребёнка 7 лет: диагностический путь и возможности терапии.

Клинический случай

Девочка, 7 лет, от 3-й беременности (1-я и 2-я беременности закончились рождением здоровых детей), протекавшей на фоне инфекции мочевыводящих путей, маловодия, хронической фетоплацентарной недостаточности. От 3-х преждевременных экстренных оперативных родов на 34-й неделе гестации. Масса тела при рождении 1720 г. Длина тела 45 см. Оценка по шкале Апгар 3/5/6 баллов. Искусственная вентиляция лёгких в течение 1 сут. До 1 мес жизни выхаживалась в отделении патологии новорождённых с диагнозом: Перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза. Аспирация мекониальными околоплодными водами, синдром дыхательных расстройств 1-го типа. Ателектаз верхней доли справа. Неонатальная желтуха недоношенных. Открытое овальное окно. Получала комплексное лечение с положительным эффектом. В возрасте 1 мес жизни была выписана домой под наблюдение невролога и педиатра.

С рождения отмечалась задержка темпов моторного и психоречевого развития, которую врачи связывали с недоношенностью и перинатальным поражением центральной нервной системы.

С 2 мес жизни у девочки появилось повышенное потоотделение, которое требовало частой замены как одежды, так и постельного белья. По этому поводу назначались препараты витамина D, без эффекта. Также периодически отмечалась заложенность носового дыхания без катаральных проявлений, которое купировалось при применении сосудосуживающих препаратов.

В двигательной сфере с 2 мес жизни прогрессировали мышечная гипотония и мышечная слабость, девочка не удерживала голову в положении на животе, не переворачивалась, не тянулась к игрушкам; в психопредречевом развитии отмечался комплекс оживления на обращение, гуление. Получала курсовое лечение ноотропными, метаболическими препаратами, проводились реабилитационные занятия (массаж, лечебная физкультура) — без эффекта.

В возрасте 4 мес в вечернее время на фоне эмоционального возбуждения либо резких звуков с периодичностью 1 раз в неделю мама стала замечать у ребёнка вздрагивания с асимметричным напряжением мышц, сжатием кистей рук, запрокидыванием головы назад, заведением глаз вверх, учащённым дыханием, обильным слюнотечением. По мере роста ребёнка данные состояния участились до 2 раз в неделю, с 6 мес появились каждые 2 дня. Длительность пароксизмов составляла от 20 мин до нескольких часов, при этом ребёнок оставался в сознании, мог улыбаться, периодически фокусировать взгляд на окружающих предметах. Купировались пароксизмы самостоятельно, девочка засыпала и после пробуждения была в своём обычном состоянии. Данные состояния были расценены как эпилептические приступы, несмотря на отсутствие эпилептической активности при проведении ЭЭГ. Девочке была инициирована противосудорожная терапия, на фоне которой улучшение состояния не наступало, количество пароксизмов с течением времени только увеличивалось. Подбор различных комбинаций противосудорожных препаратов не приводил к успеху.

В возрасте 9 мес жизни ребёнок перестал самостоятельно есть, был установлен назогастральный зонд.

Ребёнок неоднократно был обследован по месту жительства и в федеральных клиниках. На компьютерной томограмме головного мозга в возрасте 8 мес патологии не выявлено. На МРТ головного мозга в возрасте 1 года — картина минимального диффузного расширения боковых желудочков (ликвородинамика компенсирована), сужения просвета позвоночного канала на уровне краниовертебрального перехода. Данные за очаговое/объёмное поражение вещества мозга не получено.

ЭЭГ с видеомониторингом: запись начата во время пароксизма, клинически сопровождавшегося постоянной версией головы вправо и сосательными движениями, гиперсаливацией, периодическими кратковременными изолированными и повторяющимися подёргиваниями дистальных отделов конечностей то справа, то слева, иногда приподниманием и опусканием дистальных отделов правой руки. При этом на ЭЭГ регистрировалась фоновая активность бодрствования, данных за эпилептическую природу зарегистрированных двигательных нарушений нет.

Несмотря на полученные при обследовании данные, ребёнок наблюдался с диагнозом: Детский церебральный паралич, смешанная форма. Симптоматическая эпилепсия. Задержка психоречевого развития.

Продолжался подбор противосудорожных препаратов, на фоне которых ремиссии пароксизмов не наступало.

В клинической картине после 1 года жизни у ребёнка прогрессировала задержка психомоторного развития: сохранялись мышечная гипотония, вышеописанные пароксизмы, длительные частые заведения глаз вверх, появились насильственные короткие дви-

жения конечностей, туловища, которые были расценены в рамках гиперкинетических расстройств. Вегетативные расстройства видоизменились: уменьшилось потоотделение, narosли диспептические нарушения, сохранялась гиперсаливация.

В возрасте 2 лет девочка была консультирована в частном медицинском центре, где после длительного ЭЭГ с видеомониторингом было дано заключение о том, что пароксизмы не носят характер эпилептических припадков и расцениваются в рамках гиперкинетических расстройств. Впервые был заподозрен наследственный характер клинических проявлений. Рекомендована постепенная отмена противосудорожной терапии и проведение молекулярно-генетических исследований.

Результаты исследований:

- кариотипирование: 46,XX — кариотип нормальный женский;
- тандемная масс-спектрометрия: по результатам исследования данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления не выявлено;
- исследование на лизосомные болезни накопления: активность измеренных лизосомных ферментов в пределах референсных значений;
- полное геномное секвенирование (результаты от ноября 2020 г.): не выявлено вариантов в генах, являющихся наиболее вероятной причиной заболевания, а также вариантов, имеющих один и более признаков патогенности. Выявлен гетерозиготный вариант с неизвестным клиническим значением в гене *CTCF*, который ответственен за аутосомно-доминантное нарушение интеллектуального развития 21 типа (OMIM #615502). Данный вариант валидирован по Сэнгеру и был обнаружен у матери ребёнка. Также выявлены варианты носительства в генах рецессивных заболеваний: *KRT18*, *SLC25A42*, *ADCY3*, *INTU*. Вариаций числа копий генов, митохондриальных вариантов, изменений, связанных с экспансией *TNR*, не выявлено. Обращает внимание то, что при проведении исследования не выявлено мутаций в гене *DDC*.

Таким образом, результаты молекулярно-генетических исследований не позволили своевременно верифицировать диагноз.

В период с 2 до 6 лет клиническая симптоматика прогрессировала, сохранялся спектр экстрапирамидных и вегетативных расстройств. Нарастала длительность дистонических атак, окулогирных кризов, прогрессировали диспептические нарушения, потеря веса, нарушения цикла сон/бодрствование.

В 2023 г. — на приёме неврологом по месту жительства клиническая картина: генерализованная мышечная гипотония, окулогирные кризы, грубое нарушение моторного и психоречевого развития, дистонии, гиперкинезы, избыточная потливость, заложенность носа, нарушения сна, отсутствие изменений на МРТ

головного мозга, несмотря на отсутствие мутаций в гене *DDC* при проведении полногеномного секвенирования. Заподозрен дефицит AADC. В медико-генетическом центре ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» проведено определение концентрации 3-О-метилдофамина: получено значительное превышение референсных значений: первая проба — 623,24 нг/мл; вторая — 707,17 нг/мл (при норме ≤ 355 нг/мл).

С учётом полученных данных было проведено прямое секвенирование гена *DDC*, который кодирует AADC. Исследованы экзоны 02-14 гена *DDC* с прилегающими интронными областями. В экзоне 08 выявлен нуклеотидный вариант с.818C>A (chr7:50566904G>T; NM_001082971.2) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту p.A273D, не описанному в контрольной выборке gnomAD, v. 2.1.1. Согласно международной базе данных OMIM, мутации в гене *DDC* выявлены у пациентов с дефицитом AADC (OMIM #608643), наследуемым по аутосомно-рецессивному типу. Второго варианта в гене *DDC*, который бы подтверждал заболевание, не выявлено.

После получения результатов уровня 3-О-метилдофамина девочке была начата комплексная симптоматическая терапия (стимуляторы дофамина, ингибиторы обратного захвата дофамина, витамин B₆), на фоне которой была достигнута стабилизация состояния; кратность длительных дистонических атак сократилась до 2 раз в месяц.

В октябре 2023 г. установлена гастростома по месту жительства.

В ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» девочка наблюдается с октября 2023 г. В отделении психоневрологии и нейрореабилитации Центра детской психоневрологии ребёнку проведено комплексное обследование с участием мультидисциплинарной команды специалистов (ЛОР-врач, офтальмолог, ортопед, кардиолог, торакальный хирург, эндокринолог, диетолог, врач лечебной физкультуры, физиотерапевт, психолог, дефектолог).

При первом поступлении в соматическом статусе: общее состояние тяжёлое. Вес 10,6 кг. Рост стоя 107 см. Площадь поверхности тела 0,56 м². Состояние питания снижено. Кожные покровы розовые, чистые от сыпи, сухие, носитель гастростомы. Слизистые оболочки розовые, чистые. Подкожная клетчатка развита слабо, распределена равномерно. Лимфатическая система без системного увеличения. Выраженных костных деформаций нет. Органы дыхания: носовое дыхание свободное. Сатурация 96–98%, частота дыхания — 28 в минуту. В лёгких дыхание жёсткое, проводится во все отделы, по всей поверхности лёгких выслушиваются проводные хрипы. Органы кровообращения: частота сердечных сокращений — 85–110 уд/мин, артериальное давление — 90/45 мм рт. ст., область сердца визуально не изменена. Верхушечный толчок определяется в V межреберье, не изменён. Границы не изменены.

Тоны сердца умеренной звучности, ритмичные. Органы пищеварения: язык розовый. Живот безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень не увеличена, край эластичный, безболезненный. Селезёнка не пальпируется. Стул ежедневно, кашицеобразный. Мочеполовая система: мочеиспускание свободное, безболезненное. Дизурических явлений нет. Отмечается выраженная потливость.

В неврологическом статусе: ребёнок в сознании, в ответ на обращение взгляд фиксирует, за предметами следит, улыбается. Рассеивает гласные звуки. Черепные нервы: II — зрение сохранено, D = S. III, IV, VI — глазные щели симметричны, S = D. Движения глаз вверх, вниз, в стороны не ограничены. Зрачки: округлой формы, 3 мм, D = S, реакции на свет прямая, содружественная сохранены. V — движения нижней челюсти, трофика жевательных мышц не нарушены. VII — иннервация мимических мышц лица симметрична. VIII — слух сохранен. Нистагма нет. Глоточные и небные рефлексы сохранены. Грудинно-ключично-сосцевидные мышцы симметричны, голова — по средней линии. XII — положение языка по средней линии.

Моторная сфера: объём пассивных движений не ограничен. Мышечный тонус диффузно снижен. Мышечная сила на 3 балла в руках и ногах. Трофика мышц снижена, D = S. Сухожильные рефлексы с верхних и нижних конечностей вызываются, снижены, D = S. Брюшные рефлексы сохранены. Двигательные навыки: голову непродолжительно может удерживать в вертикальном положении, не переворачивается, не садится, не сидит, не ходит. У ребёнка отмечаются дистонические атаки с окулогирными кризами во второй половине дня и в вечернее время, 1–2 раза в неделю с десатурацией, хореоатетоидные гиперкинезы с вовлечением мышц диафрагмы, гиперсаливацией, десатурацией, чаще — во второй половине дня; редкие гипокинетические эпизоды.

По данным ЭЭГ с видеомониторингом региональной патологической активности не выявлено.

В связи с наличием диспептических явлений в виде рвоты, тошноты, низкой прибавки массы тела ребёнку проведено дообследование — рентгенография с барием. Рентгенологическая картина гастроэзофагеального рефлюкса II–III степени, недостаточности кардии (нельзя исключить скользящую грыжу пищеводного отверстия диафрагмы). С целью оценки структурных нарушений выполнена эзофагогастроуденоскопия под наркозом, по результатам которой выявлены катаральный рефлюкс-эзофагит, признаки умеренно выраженной недостаточности кардии. По результатам обследований ребёнок консультирован гастроэнтерологом, выставлен диагноз: «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с рефлюкс-эзофагитом II–III степени». Назначено консервативное лечение без выраженного положительного лечения, при повторной госпитализации

проведена хирургическая коррекция гастроэзофагального рефлюкса.

Учитывая вегетативные проявления заболевания и частую заложенность носового дыхания, ребёнок осмотрен оториноларингологом, даны рекомендации по увлажнению слизистой оболочки носа и применению сосудосуживающих препаратов. Коррекция гиперсаливации проводилась путём введения ботулотоксина типа А в слюнные железы с положительным эффектом.

В связи с угрозой развития гипогликемических состояний, низкой массой тела девочка была консультирована диетологом и эндокринологом, проведена коррекция рациона питания с подбором лечебной смеси. Для оценки минеральной плотности костной ткани проведена денситометрия с учётом костного возраста. Минеральная плотность костей ниже возрастных значений. Минеральная плотность костной ткани $0,463 \text{ г/см}^2$, Z-score = $-2,4$ (норма от $-2,0$ до $2,0$). В терапию введены препараты кальция.

При комплексном ультразвуковом исследовании в почках и мочевом пузыре обнаружены умеренные диффузные паренхиматозные изменения, в щитовидной железе патологии не выявлено.

Ребёнок консультирован генетиком: учитывая данные анамнеза жизни и заболевания, клиническую картину и результаты проведённого обследования, диагноз «дефицит AADC» (OMIM #608643) не вызывает сомнений, однако необходимо выявление второго нуклеотидного варианта или делеции в гене *DDC* для молекулярно-генетического подтверждения диагноза.

Далее были запрошены данные полногеномного секвенирования ребёнка в формате fastq. В медико-генетическом центре ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» проведён их повторный анализ. В процессе биоинформатического анализа данных, полученных методом высокопроизводительного секвенирования, заподозрена протяжённая дупликация chr7:50472498_50482063dup, включающая экзон 11 гена *DDC*. Дупликация подтверждена методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

В дальнейшем у родителей ребёнка проведено исследование экзона 11 и хромосомной области chr7:50476576_50476700 в гене *DDC*. У матери выявлен нуклеотидный вариант с.818C>A (chr7:50499206G>T; NM_001082971.2) в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту p.A273D, не описанный в контрольной выборке gnomAD, v. 4.0.0. Протяжённой дупликации chr7:50472498_50482063dup в гене *DDC* не выявлено.

У отца ребёнка выявлена протяжённая дупликация (chr7:?_50476576_50476700_?dup; NM_001082971.2) в гетерозиготном состоянии. Согласно международной базе данных OMIM, мутации в гене *DDC* описаны у пациентов с дефицитом AADC, наследуемом по аутосомно-рецессивному типу. Нуклеотидного варианта chr7:50499206G>T в гене *DDC* не выявлено.

Таким образом, в возрасте 7 лет диагноз: дефицит AADC у ребёнка был верифицирован молекулярно-генетическими методами.

На протяжении всего периода наблюдения в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» девочке проводили подбор комбинированной симптоматической терапии, влияющей на выработку и обратный захват дофамина в сочетании с применением витамина B_6 . На фоне терапии отмечалась флуктуация клинической симптоматики, однако стойкой положительной динамики не было. В настоящее время девочка готовится к проведению генной терапии, которая останавливает неуклонно прогрессирующее течение дефицита AADC.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует трудности «диагностического пути» пациента с дефицитом AADC. Низкая информированность врачей об этом редком наследственном заболевании и отсутствие настороженности снижают вероятность своевременной диагностики и лечения данной категории пациентов.

Широкий спектр клинических проявлений, включающий двигательные, вегетативные, поведенческие, когнитивные нарушения, также осложняет раннее выявление заболевания. При сочетании симптомов мышечной гипотонии, дистоний, гиперкинезов, окулогирных кризов и вегетативных нарушений (повышенного потоотделения, гиперсаливации, нарушении терморегуляции, заложенности носового дыхания, диспептических проявлений и др.) требуется определение уровня 3-О-метилдофамина в сухих пятнах крови для исключения дефицита AADC. Следует отметить, что наличие неврологической симптоматики в большинстве случаев не сопровождается изменениями на МРТ головного мозга, что также может служить одним из дополнительных критериев при верификации диагноза.

С учётом появления генной терапии необходима популяризация информации о дефиците AADC в широких медицинских кругах, что позволит улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Buesch K., Zhang R., Szczepańska K., Veličković V., Turner L., Despotović M., et al. Burden and severity of disease of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: a systematic literature review. *Curr. Med. Res. Opin.* 2022; 38(11): 1871–82. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2072090>
2. Himmelreich N., Montioli R., Garbade S.F., Kopesky J., Elsea S.H., Carducci C., et al. Spectrum of DDC variants causing aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency and pathogenicity interpretation using ACMG-AMP/ACGS recommendations. *Mol. Genet. Metab.* 2022; 137(4): 359–81. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.11.003>
3. Himmelreich N., Bertoldi M., Alfadhel M., Alghamdi M.A., Anikster Y., Bao X., 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. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107624>

- Wassenberg T., Molero-Luis M., Jeltsch K., Hoffmann G.F., Assmann B., Blau N., 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. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0522-z>
- Civallero G., Kubaski F., Pereira D., Rübensam G., Herbst Z.M., Silva C., et al. Corrigendum to “Biochemical diagnosis of aromatic-L-amino acid decarboxylase deficiency (AADCD) by assay of AADC activity in plasma using liquid chromatography/tandem mass spectrometry” [32/100888 (2022) page 1-4]. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2022; 34: 100945. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2022.100945>
- Hwu W.L., Hsu R.H., Li M.H., Lee H.M., Chen H.A., Lee N.C., et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in Taiwan. *JIMD Rep.* 2023; 64(5): 387–92. <https://doi.org/10.1002/jimd2.12387>
- Hyland K., Clayton P.T. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency in twins. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1990; 13(3): 301–4. <https://doi.org/10.1007/bf01799380>
- Himmelreich N., Montioli R., Bertoldi M., Carducci C., Leuzzi V., Gemperle C., et al. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: Molecular and metabolic basis and therapeutic outlook. *Mol. Genet. Metab.* 2019; 127(1): 12–22. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.03.009>
- Pearson T.S., Gilbert L., Opladen T., Garcia-Cazorla A., Mastrangelo M., Leuzzi V., et al. AADC deficiency from infancy to adulthood: Symptoms and developmental outcome in an international cohort of 63 patients. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2020; 43(5): 1121–30. <https://doi.org/10.1002/jimd.12247>
- Whitehead N., Schu M., Erickson S.W., Croxford J., Peters M., Hyland K. Estimated prevalence of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency in the United States, European Union, and Japan [poster]. In: *Annual Congress of the European Society for Gene and Cell Therapy*. Lausanne; 2018.
- Pons R., Ford B., Chiriboga C.A., Clayton P.T., Hinton V., Hyland K., et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, treatment, and prognosis. *Neurology.* 2004; 62(7): 1058–65. <https://doi.org/10.1212/wnl.62.7.1058>
- Brun L., Ngu L.H., Keng W.T., Ch'ng G.S., Choy Y.S., Hwu W.L., et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology.* 2010; 75(1): 64–71. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181e620ae>
- Фонд «Круг Добра». Категории детей, которым показано назначение лекарственного препарата Эладокаген экзупарвек. Available at: <https://фондкругдобра.рф/экспертный-совет-№37-от-02-05-2024/>
- l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency and pathogenicity interpretation using ACMG-AMP/ACGS recommendations. *Mol. Genet. Metab.* 2022; 137(4): 359–81. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.11.003>
- Himmelreich N., Bertoldi M., Alfadhel M., Alghamdi M.A., Anikster Y., Bao X., 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. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107624>
- Wassenberg T., Molero-Luis M., Jeltsch K., Hoffmann G.F., Assmann B., Blau N., 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. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0522-z>
- Civallero G., Kubaski F., Pereira D., Rübensam G., Herbst Z.M., Silva C., et al. Corrigendum to “Biochemical diagnosis of aromatic-L-amino acid decarboxylase deficiency (AADCD) by assay of AADC activity in plasma using liquid chromatography/tandem mass spectrometry” [32/100888 (2022) page 1-4]. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2022; 34: 100945. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2022.100945>
- Hwu W.L., Hsu R.H., Li M.H., Lee H.M., Chen H.A., Lee N.C., et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in Taiwan. *JIMD Rep.* 2023; 64(5): 387–92. <https://doi.org/10.1002/jimd2.12387>
- Hyland K., Clayton P.T. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency in twins. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1990; 13(3): 301–4. <https://doi.org/10.1007/bf01799380>
- Himmelreich N., Montioli R., Bertoldi M., Carducci C., Leuzzi V., Gemperle C., et al. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: Molecular and metabolic basis and therapeutic outlook. *Mol. Genet. Metab.* 2019; 127(1): 12–22. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.03.009>
- Pearson T.S., Gilbert L., Opladen T., Garcia-Cazorla A., Mastrangelo M., Leuzzi V., et al. AADC deficiency from infancy to adulthood: Symptoms and developmental outcome in an international cohort of 63 patients. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2020; 43(5): 1121–30. <https://doi.org/10.1002/jimd.12247>
- Whitehead N., Schu M., Erickson S.W., Croxford J., Peters M., Hyland K. Estimated prevalence of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency in the United States, European Union, and Japan [poster]. In: *Annual Congress of the European Society for Gene and Cell Therapy*. Lausanne; 2018.
- Pons R., Ford B., Chiriboga C.A., Clayton P.T., Hinton V., Hyland K., et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: clinical features, treatment, and prognosis. *Neurology.* 2004; 62(7): 1058–65. <https://doi.org/10.1212/wnl.62.7.1058>
- Brun L., Ngu L.H., Keng W.T., Ch'ng G.S., Choy Y.S., Hwu W.L., et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology.* 2010; 75(1): 64–71. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181e620ae>
- The Circle of Goodness Foundation. Categories of children who are indicated for the administration of the drug Eladokagen exuparvec. Available at: <https://фондкругдобра.рф/экспертный-совет-№37-от-02-05-2024/> (in Russian)

REFERENCES

- Buesch K., Zhang R., Szczepańska K., Veličković V., Turner L., Despotović M., et al. Burden and severity of disease of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: a systematic literature review. *Curr. Med. Res. Opin.* 2022; 38(11): 1871–82. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2072090>
- Himmelreich N., Montioli R., Garbade S.F., Kopesky J., Elsea S.H., Carducci C., et al. Spectrum of DDC variants causing aromatic

Сведения об авторах

Увакина Евгения Владимировна, канд. мед. наук, врач-невролог, ст. науч. сотр. Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-8381-8793> E-mail: uvakina.ev@nczd.ru

Кузенкова Людмила Михайловна, проф., доктор мед. наук, начальник Центра детской психоневрологии, зав. отделением психоневрологии и нейрореабилитации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774> E-mail: kuzenkova@nczd.ru

Гукосян Дмитрий Игоревич, врач-невролог, зав. психоневрологическим отделением ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

Попович София Георгиевна, мл. науч. сотр., врач-невролог Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9697-500X> E-mail: popovich.sg@nczd.ru

Подклетнова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук, врач-невролог, ст. науч. сотр. Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия. <https://orcid.org/0000-0001-6415-156X> E-mail: tvpr80@mail.ru

Лялина Анастасия Андреевна, врач-невролог Центра детской психоневрологии, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5657-7851> E-mail: lialina.aa@nczd.ru

- Пушков Александр Алексеевич**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063> E-mail: pushkovgenetika@gmail.com
- Савостьянов Кирилл Викторович**, доктор биологических наук, начальник Медико-генетического центра, заведующий лабораторией медицинской геномики, профессор кафедры педиатрии и общественного здоровья ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171> E-mail: 7443333@gmail.com
- Курова Юлия Александровна**, мл. науч. сотр., врач-невролог Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия
- Николенко Дарья Сергеевна**, мл. науч. сотр., врач-невролог Центра детской психоневрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия, <https://orcid.org/0009-0009-4368-432X> E-mail: nikolenkodaria1999@yandex.ru
- Information about the authors:**
- Evgenia V. Uvakina**, MD, Ph.D., neurologist, senior researcher of the Center of child psychoneurology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8381-8793> E-mail: uvakina.ev@nczd.ru
- Lyudmila M. Kuzenkova**, PhD, DSci., Prof., Head of the Center for Psychoneurology, Head of Department of neuropsychiatry and neurorehabilitation, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 115552, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774> E-mail: kuzenkova@nczd.ru
- Dmitry I. Gukosyan**, neurologist, Head of the Psychoneurological department, Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar, 350007, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0004-4321-7186>
- Sofia G. Popovich**, MD, Ph.D., neurologist, senior researcher, neurologist of the Center of child psychoneurology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119999, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9697-500X> E-mail: popovich.sg@nczd.ru
- Tatyana V. Podkletnova**, MD, PhD, senior researcher of the Center for child psychoneurology of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6415-156X> E-mail: tvp80@mail.ru
- Anastasia A. Lyalina**, neurologist of the Center for Child Psychoneurology of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5657-7851> E-mail: lialina.aa@nczd.ru
- Alexander A. Pushkov**, MD, PhD, leading researcher at the Laboratory of medical genomics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063> E-mail: pushkovgenetika@gmail.com
- Kirill V. Savostyanov**, MD, PhD, DSci., Head of the Medical Genetics Center, Head of the Laboratory of medical genomics, Professor at the Department of pediatrics and public health, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171> E-mail: 7443333@gmail.com
- Yulia A. Kurova**, MD, junior researcher, neurologist of the Center for Child Psychoneurology of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation
- Darya S. Nikolenko**, MD, junior researcher, neurologist of the Center for Child Psychoneurology of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, <https://orcid.org/0009-0009-4368-432X> E-mail: nikolenkodaria1999@yandex.ru