

Г.О. Момот, А.А. Шалыгина, Е.В. Крукович, И.С. Зеленкова

БОЛЕЗНЬ МЕНКЕСА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕДКОГО НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА МЕДИ, ОБУСЛОВЛЕННОГО МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *ATP7A*

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.30

УДК 616-008.9-056.7-053.2:616.8

В статье представлены особенности диагностики и динамического наблюдения за пациентом с болезнью Менкеса, редкого нарушения обмена меди, обусловленного мутацией в гене *ATP7A*. Проанализированы данные научной литературы на тему эпидемиологии, этиологии, патогенеза данного заболевания, а также рассмотрены основные принципы терапии и исходы болезни.

Ключевые слова: медь, церулоплазмин, гипсаритмия, болезнь Менкеса.

The article presents the features of diagnostics and dynamic monitoring of a patient with Menkes disease, a rare disorder of copper metabolism caused by a mutation in the *ATP7A* gene. The data of scientific literature on the epidemiology, etiology, pathogenesis of this disease are analyzed, and the basic principles of therapy and the outcomes of the disease are considered.

Keywords: Copper, ceruloplasmin, hypsarhythmia, Menkes disease.

Введение. Большинство наследственных нарушений обмена веществ встречаются крайне редко, однако в совокупности они представляют довольно распространенную группу заболеваний. Как правило, они являются неизлечимыми и часто приводят к ранней инвалидизации и смерти, но для многих наследственных заболеваний разработана патогенетическая терапия и при своевременной постановке диагноза и раннем старте лечения возможно добиться благоприятного прогноза для жизни. К одним из таких относятся наследственные нарушения обмена меди.

Наиболее известное нейродегенеративное заболевание, связанное с нарушением обмена меди, – это болезнь Вильсона-Коновалова, вызываемая мутацией гена *ATP7B*, ответственного за синтез медьтранспортирующей АТФ-азы, и характеризующаяся накоплением меди в различных органах и тканях, с преимущественным поражением печени и ЦНС [2, 5, 13]. Однако помимо болезни Вильсона-Коновалова существует гораздо менее известное наследственное нарушение обмена меди, при котором наблюдается неравномерный дефицит меди в различных органах. Данное заболевание

называется болезнью Менкеса или болезнью курчавых волос и является X-сцепленным рецессивным нейродегенеративным заболеванием, вызванным мутациями в гене *ATP7A*, расположенном на хромосоме Xq21.1 [1, 13]. Клинические проявления возможны только у лиц мужского пола, у женщин-носителей мутаций *ATP7A*, за исключением редких случаев с анеупloidией половых хромосом или транслокаций X-аутосомы, заболевание протекает бессимптомно. Тем не менее у некоторых носительниц мутантного гена отмечаются незначительные аномалии волос и кожи [6, 8, 14].

Болезнь Менкеса встречается у 1:250000-1:350000 новорожденных мальчиков. Манифестирует, как правило, в неонатальном периоде. К ранним симптомам относятся: гипотермия, гипербилирубинемия, задержка физического развития, а также множественные стигмы дизэмбриогенеза. Волосы в неонатальном периоде, как правило, выглядят нормально [3, 11, 13].

По завершению первых 2-3 мес. относительно нормального развития происходит регресс ранее приобретённых навыков с последующей грубой задержкой психомоторного развития. Для таких детей характерно появление различных типов эпилептических приступов (фокальные, генерализованные, миоклонические) [11], общая слабость с дальнейшим формированием спастического тетрапареза [8]. С течением времени становится очевидной яркая отличительная особенность этих детей – трихопльидистрофия, их волосы становятся спутанными, жесткими, седыми или цвета слоновой кости [12]. Характерной отличительной чертой течения заболевания являются

множественные дивертикулы мочевого тракта, часто приводящие к разрывам и вторичному инфицированию. Из прочих признаков важно отметить генерализованный остеопороз с частыми переломами ребер [3, 4].

При проведении МРТ-исследования обнаруживают прогрессирующую атрофию коры головного мозга. На ангиограммах сосуды выглядят витыми, удлинёнными, со множественными стенозами, дилатациями и аневризмами, что в дальнейшем приводит к сосудистым осложнениям – субдуральным кровоизлияниям, разрывам артерий и тромбозам, которые, как правило, становятся причиной смерти [3, 7, 13].

Продолжительность жизни как правило не превышает 3 лет.

Патогенетическое лечение включает применение гистидината меди 0,2-0,45 мг/день внутривенно, который способен восстановить нормальный уровень меди в плазме, ликворе и печени, однако для лечения неврологической симптоматики препарат неэффективен [1, 4, 9, 13].

Для нашего исследования проведены: анализ литературных источников, взятых в базах MEDLINE, Embase, US National Library of Medicine's PubMed database, ISI Web of Knowledge, Google Scholar, uMEDp и e-library и др.; а также анализ истории болезни нарушения обмена меди, обусловленного мутацией в гене *ATP7A*.

От законных представителей (родителей) получено подписанное информированное согласие на публикацию описания клинического случая.

Клинический случай. Пациент М., 2 года, поступил в паллиативное отделение краевой клинической детской больницы №2 г. Владивостока 17.03.20

МОМОТ Герман Олегович – врач невролог ГБУЗ "КДКБ №2", г. Владивосток, аспирант Института педиатрии ФГБОУ ВО Тихоокеанского ГМУ МЗ России, Garimg12@gmail.com; **ШАЛЫГИНА Алина Алексеевна** – зав. паллиативным отделением ГБУЗ "КДКБ №2"; **КРУКОВИЧ Елена Валентиновна** – д.м.н., проф. ИП Тихоокеанского ГМУ; **ЗЕЛЕНКОВА Инна Сергеевна** – гл. врач ГБУЗ "КДКБ №2", гл. внештат. спец. по паллиативной помощи в ПК.

с диагнозом синдром Веста, с целью коррекции противосудорожной терапии. Госпитализирован сразу после перенесенной острой внебольничной пневмонии, во время которой был переведен на инвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). При поступлении отмечались следующие жалобы: частые, до нескольких десятков за день, полиморфные судорожные приступы (адверсивные, миоклонические), грубая задержка психомоторного развития, отсутствие самостоятельного мочеиспускания, угнетение глотания с возможностью кормления только через назогастральный зонд, а также дыхательная недостаточность 2-й-3-й степени.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей физиологично. Роды первые, в срок тридцать восемь недель путем экстренного кесарева сечения. В родах диагностирована выраженная внутриутробная гипоксия плода, оценка по шкале Апгар 1/3 балла, проводились реанимационные мероприятия. Масса тела при рождении 2500 г, рост 48 см. На грудном вскармливании до 2,5 мес., затем переведен на адаптированную смесь. С рождения рос и развивался с задержкой нервнопсихического развития. Наблюдался неврологом с диагнозом перинатальное поражение центральной нервной системы (ППЦНС) тяжелой степени, получал симптоматическое лечение.

В возрасте 3 мес. впервые проявился судорожный синдром, бригадой скорой медицинской помощи ребенок был госпитализирован в неврологическое отделение краевой клинической больницы №1 г. Владивостока. При первичном обследовании на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) от 22.10.2018 обнаружены комплексы "острая – медленная волна" в левых лобных областях, на магнитно-резонансной томограмме (МРТ) головного мозга от 23.10.2018 – признаки линейных перивентрикулярных зон глиоза в области семиовальных центров, очаги глиоза в хвостатых ядрах, признаки заместительной гидроцефалии, асимметрия боковых желудочков. Была проведена консультация нейрохирурга, заключение: ППЦНС, эписиндром, задержка психомоторного развития. Применялась следующая тактика лечения: дексаметазон внутривенно из расчета 2 мг на кг массы тела в сутки, с постепенным снижением дозировки, общим курсом 2 мес. и раствор вальпроовой кислоты (депакин) в дозировке

30 мг на кг массы тела на длительный период. При выписке рекомендовано амбулаторное наблюдение невролога, эпилептолога и непрерывный прием вальпроовой кислоты.

На фоне проводимого лечения состояние в дальнейшем без положительной динамики. Результаты динамического наблюдения и дополнительных методов исследования:

- 6 мес. (14.01.19), компьютерная ЭЭГ – выявлена специфическая эпилептиформная активность в виде билатеральной синхронной высоковольтной активности с фокусом в лобно-височных отведениях до 200 мкВ, «зубы акулы».

- в возрасте 9 мес. была проведена коррекция противосудорожной терапии – пролонгированная форма вальпроовой кислоты (депакин хроносфера) из расчета 40 мг/кг в сутки, таблетки топирамата из расчета 2 мг/кг в сутки на 2 приема и таблетки фенобарбитала из расчета 8 мг/кг в сутки на 2 приема.

- 11 месяцев, ЭЭГ (28.05.2019) – выраженные изменения корковой ритмики по типу гипсаритмии. Диагноз был пересмотрен на синдром Веста. Дополнительно к лечению добавлен раствор леветирацетама (кеппра) из расчета 30 мг/кг в сутки.

- 1 год 2 месяца, ЭЭГ (21.08.19) – выраженное замедление корковой ритмики, регистрация эпилептиформной активности в виде диффузных разрядов деформированных уширенных комплексов «острая-медленная волна» с преимущественной локализацией в центральных отделах.

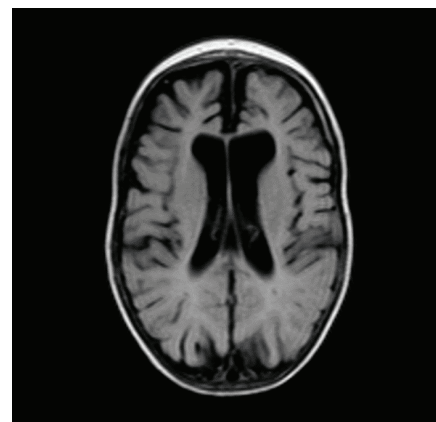
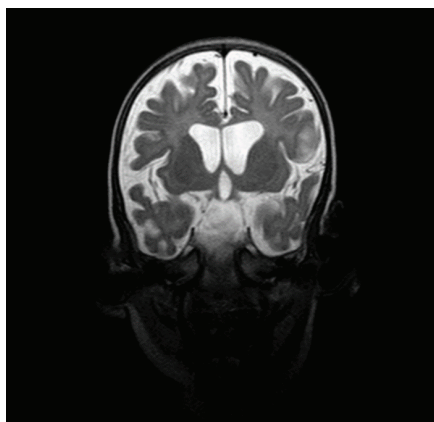
- 1 год 6 месяцев, ЭЭГ (16.01.2020) – нарастание индекса пароксизмальной активности, деформированные, уширенные комплексы «острая – медленная волна» различной локализации, формирующих паттерн по типу гипсаритмии. МРТ головного мозга и шей-

ного отдела позвоночника – картина диффузной церебральной атрофии с образованием ликворных кист височных долей (рисунок).

17.01.2020 г. экстренно госпитализирован в урологическое отделение краевой клинической больницы №1 г. Владивостока с направительным диагнозом: острое нарушение мочеиспускания. При нахождении в отделении урологии ребенку выставлен диагноз – врожденный порок мочеполовой системы (ВПР МПС): девиртикулез мочевого пузыря, вторичный пиелонефрит, активная стадия, двусторонний крипторхизм.

В возрасте 1 год 8 мес. (21.02.2020) госпитализирован с диагнозом: внебольничная правосторонняя полисегментарная пневмония, острое течение, ДН III степени. При поступлении состояние крайне тяжелое, проведена трахеостомия и перевод на ИВЛ. 17.03.2020 г. по результатам врачебного консилиума ребенку был выставлен статус паллиативного пациента и осуществлен перевод в паллиативное отделение краевой клинической больницы №2, г. Владивостока.

При поступлении в паллиативное отделение состояние стабильно тяжелое. При осмотре контакту не доступен, сознание не определяется, реакция на осмотр отрицательная. Дыхание через аппарат ИВЛ. Объем движений значительно снижен, осуществляемые движения хаотичны, неkoordinированы. Периодические миоклонические судороги. При оценке нервно психического развития – грубая задержка по всем линиям, не способен держать голову и переворачиваться. Кожные покровы бледные, выраженный акроцианоз. Волосы светлые, тонкие жесткие, на ощупь имеют склонность к «слеживанию». Выраженное снижение подкожно-жирового слоя, до уровня белково-



Пациент М. МРТ головного мозга с диффузной церебральной атрофией, образованием ликворных кист височных долей

энергетической недостаточности II-III степени. Мышечный тонус диффузно снижен. Тетрапарез центрального генеза. Движения в суставах ограничены спастичностью, контрактур суставов нет. Исследование черепно-мозговых нервов: зрительное сосредоточение не определяется, зрачки круглые. Реакция зрачков на свет прямая содружественная живая. Признаки орального автоматизма, псевдобульбарный синдром. При аускультации легких множество влажных хрипов. Мочевой пузырь при пальпации увеличен в объеме, напряжен. Мочеиспускание возможно только через уретральный катетер.

Тяжесть состояния и прогрессирование неврологической симптоматики в совокупности с подробным анализом течения заболевания, а также наличием характерных фенотипических признаков (особенности волос) позволили заподозрить наличие у ребенка наследственного метаболического заболевания с поражением головного мозга. Предположительным диагнозом стало нарушение обмена меди, вызванное мутацией в гене *ATP7A* - Болезнь Менкеса.

24.03. 2020 г. осуществлен забор крови для исследования уровней церулоплазмينا и меди: в анализах ребенка церулоплазмин снижен до 65.65 (при норме 200-600мг/л), медь сыворотки снижена до 4,3 мкМ/л (при норме 13-24 мкМ/л). В марте 2021 г. в Центре генетики и репродуктивной медицины «Генетико» на аппарате Illumina NovaSeq 6000 проведено полное экзомное секвенирование. Выявлена мутация rs797045338 G>C в интроне 7 (из 22) гена *ATP7A* в гомозиготном состоянии, что позволило подтвердить предполагаемый диагноз – болезнь Менкеса.

К двум годам паллиативной службой была достигнута поэтапная отмена искусственной вентиляции легких и в настоящее время ребенок дышит самостоятельно через трахеостомическую трубку. Кормление осуществляется через назогастральный зонд (протертая пища, лечебное питание «Нутридринк»). Удовлетворительного противосудорожного эффекта удалось достичь при помощи монотерапии фенобарбиталом из расчета 10мг/кг в сут. Периодически проводятся курсовые приемы левокарнитина, витаминов группы Б, а также повторные курсы массажа и физиотерапии. Патогенетической терапии, способной продлить

жизнь, ребенок не получает, так как препарат для внутривенного пожизненного введения гистидинат меди в Российской Федерации не зарегистрирован.

На текущий момент (23.05.2021) возраст ребенка три года, состояние без отчетливой динамики. Неврологическая симптоматика относительно стабильная, отмечаются редкие миоклонические приступы до 5-7 в день, продолжительностью не более 1 мин. Переносимость фенобарбитала удовлетворительная, из нежелательных эффектов – гиперсаливация и необходимость частой санации дыхательных путей. Прогноз для жизни неблагоприятный.

Заключение. Описываемый пациент поступил на лечение с диагнозом: последствия тяжелого перинатального поражения центральной нервной системы с типичной для данной группы заболеваний клинической картиной: спастический тетрапарез, псевдобульбарный синдром, структурная фокальная эпилепсия. Однако в процессе наблюдения были отмечены нехарактерные симптомы: короткие светлые жесткие волосы, дивертикулез мочевого пузыря и прогрессирующая атрофия коры головного мозга в динамике по МРТ. В ходе диагностического поиска были двукратно проведены анализы на концентрацию меди и уровень церулоплазмينا в сыворотке крови, указавшие на болезнь Менкеса, а также выполнено полное секвенирование экзома, подтвердившее наличие точечной мутации в гене *ATP7A*.

Ключевой особенностью данного клинического случая выступает сложность дифференциальной диагностики перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга с наследственными нейродегенеративными заболеваниями. Своевременно выставленный диагноз поможет родителям осознанно планировать рождение здоровых детей под контролем врача генетика. Описание клинического случая болезни Менкеса, а также особенности диагностики и опыт ведения ребенка с этим заболеванием могут оказаться полезными для специалистов, в том числе паллиативного профиля

Литература

1. Всероссийское общество орфанных заболеваний – редкие болезни – болезнь Менкеса. / <http://www.rare-diseases.ru/rare-diseases/encyclopedia-diseases/123-2010-07-03-18-28-23>.

All-Russian Society of Orphan Diseases - Rare Diseases - Menkes disease. / <http://www.rare-diseases.ru/rare-diseases/encyclopedia-diseases/123-2010-07-03-18-28-23>.

2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация) / Asanov A.Yu., Sokolov A.A., Volgina S.Ya. [et al.] // VII съезд Российского общества медицинских генетиков в Санкт Петербурге (19-23 мая 2015 г.)

Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Wilson-Kononov disease (hepatolenticular degeneration) / Асанов А.Ю., Соколов А.А., Волгина С.Я. [и др.] // VII Congress of the Russian Society of Medical Geneticists in St. Petersburg (May 19-23, 2015).

3. Asok K Datta, Menkes kinky hair disease: A case report // Asok K Datta, Tarak-nath Ghosh, Kaustav Nayak & Mrinalkanti Ghosh // Published: 18 September 2008; Cases Jour-nal 2008, 1:158 doi:10.1186/1757-1626-1-158

4. Borm B, Moller LB, Hausser I, Emeis M, Baerlocher K, Horn N, Rossi R. Variable clinical expression of an identical mutation in the *ATP7A* gene for Menkes disease/occipital horn syndrome in three affected males in a single family. J Pediatr. 2004; 145:119–21. [PubMed]

5. Culotta VC, Gitlin JD. Disorders of copper transport. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8 ed. Vol 2. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:3105-26.

6. Desai V, Donsante A, Swoboda KJ, Martensen M, Thompson J, Kaler SG. Favorably skewed X-inactivation accounts for neurological sparing in female carriers of Menkes disease. Clin Genet. 2011;79:176–82. [PMC free article] [PubMed]

7. Donsante A, Tang JR, Godwin SC, Holmes CS, Goldstein DS, Bassuk A, Kaler SG. Differences in *ATP7A* gene expression underlie intra-familial variability in Menkes disease/occipital horn syndrome. J Med Genet. 2007; 44:492–7. [PMC free article] [PubMed]

8. Donsante A, Yi L, Zervas P, Brinster L, Sullivan P, Goldstein DS, Prohaska J, Centeno JA, Kaler SG. *ATP7A* gene addition to the choroid plexus results in long-term rescue of the lethal copper transport defect in a Menkes disease mouse model. Mol Ther. 2011;19:2114–23. [PMC free article] [PubMed]

9. Kaler SG, Buist NR, Holmes CS, Goldstein DS, Miller RC, Gahl WA. Early copper therapy in classic Menkes disease patients with a novel splicing mutation. Ann Neurol. 1995; 38:921–8. [PubMed]

10. Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, Tang JR, Godwin SC, Donsante A, Liew CJ, Sato S, Patronas N. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. N Engl J Med. 2008; 358:605–14. [PMC free article] [PubMed]

11. Kaler SG, Liew CJ, Donsante A, Hicks JD, Sato S, Greenfield JC. Molecular correlates of epilepsy in early diagnosed and treated Menkes disease. J Inher Metab Dis. 2010;33:583–9. [PMC free article] [PubMed]

12. Moore CM, Howell RR. Ectodermal manifestations in Menkes disease. Clin Genet. 1985; 28:532–40. [PubMed]

13. Stephen G., *ATP7A*-Related Copper Transport Disorders / Stephen G Kaler, MD, MPH. // the GeneReviews 2016.

14. Tümer Z, Birk Møller L, Horn N. Screening of 383 unrelated patients affected with Menkes disease and finding of 57 gross deletions in *ATP7A*. Hum Mutat. 2003; 22:457–64. [PubMed]