

УДК 616-056.7-008.9:577.12]-07-053.4

О.К. Колоскова, Л.В. Колюбакіна, Н.К. Богуцька, Р.В. Ткачук

Складнощі діагностики рідкісної вродженої мітохондріальної патології — комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 26-го типу в дитини раннього віку: клінічний випадок

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 8(120): 62-69. doi 10.15574/SP.2021.120.62

For citation: Koloskova OK, Koliubakina LV, Bohutska NK, Tkachuk RV. (2021). Complications of diagnostics of rare congenita mitochondrial pathology - the combined deficit of the oxidizing phosphorylating 26 in a child of early age: clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(120): 62-69. doi 10.15574/SP.2021.120.62.

Спадкові мітохондріальні захворювання є наслідком вроджених помилок енергетичного метаболізму з дуже варіабельними і здебільшого мультисистемними проявами, потребують диференційної діагностики із широким спектром фенотипово подібних нозологій, а їх верифікація є складною проблемою та потребує мультидисциплінарного підходу.

Описано рідкісний клінічний випадок діагностованої в дівчинки раннього віку вродженої мітохондріальної патології з аутосомно-рецесивним успадкуванням — комбінований дефіцит окисного фосфорилування 26-го типу (COXPD-26) унаслідок двох мутацій у гетерозиготному стані гена TRMT5 (тРНК метилтрансфераза 5) на хромосомі 14q23. Хвороба пацієнтки супроводжувалася дебютом від народження з недостатнім набуванням ваги, проявами кардіоміопатії, повторними інтеркурентними інфекційними захворюваннями з підвищенням активності трансаміназ, креатинкінази-MB крові, гепатопатією з гіпоальбумінемією, судомним синдромом, непереносимістю вальпроєвої кислоти, прогресуючим відставанням статокінетичного та психомовленнєвого розвитку, тобто симптоматика характеризувалася прогресивністю, мультисистемністю з переважним ушкодженням серця, печінки та нервової системи. Діагностичний алгоритм мітохондріальних хвороб є одним із найскладніших у медичній практиці. Підозрілими щодо ймовірної мітохондріальної патології в дітей раннього віку можуть бути персистувальний або прогресуючий мультисистемний розлад невідомої етіології, невідомі множинні складні неврологічні прояви або неврологічний моносимптом із залученням інших систем, рідше — специфічні клінічні симптоми; персистувальний лактат-ацидоз, інші позитивні або сумнівні дані лабораторного скринінгу. Про ймовірну мітохондріальну патологію можуть свідчити численні госпіталізації, повторні консультації різних спеціалістів, багаторазові додаткові тести та множинні суперечливі діагнози. Лише повне екзомне секвенування зразка крові з аналізом варіацій числа копій генів та геномним секвенуванням нового покоління з таргетним генетичним тестуванням дало змогу діагностувати в дитини спадкове порушення обміну речовин з групи дефектів мітохондріального дихального ланцюга — комбінований дефіцит окислювального фосфорилування 26-го типу, раніше описаний лише в кількох пацієнтів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: мітохондріальна патологія, комбінований дефіцит окисного фосфорилування 26-го типу (COXPD-26), клінічний випадок.

Complications of diagnostics of rare congenita mitochondrial pathology — the combined deficit of the oxidizing phosphorylating 26 in a child of early age: clinical case

O.K. Koloskova, L.V. Koliubakina, N.K. Bohutska, R.V. Tkachuk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Hereditary mitochondrial diseases are a consequence of congenital errors in energy metabolism with very variable and predominantly multisystem manifestations, they require differential diagnosis with a wide range of phenotypically similar nosologies, and their verification is a complex problem with a need of a multidisciplinary approach.

The article describes a rare clinical case diagnosed in a girl of early age of a congenital mitochondrial pathology with autosomal recessive inheritance — a combined oxidative phosphorylation deficiency of type 26 (COXPD-26) due to two mutations in the heterozygous state of the TRMT5 gene (tRNA methyltransferase 5) on the chromosome 14q23. The patient's illness was accompanied by a debut from birth and was characterized by insufficient weight gain, manifestations of cardiomyopathy, repeated intercurrent infectious diseases with increased activity of blood transaminases, creatine kinase-MB, hepatopathy with hypoalbuminemia, convulsive syndrome, intolerance to valproic acid, progressive delay in stato-kinetic and psychoverbal development, that is, the symptomatology was characterized by progression, multisystem character with predominant damage to the heart, liver and nervous system. The diagnostic algorithm for mitochondrial diseases is one of the most complex in medical practice. In young children, persistent or progressive multisystem disorder of unknown etiology, unknown multiple complex neurological manifestations or neurological monosymptom with involvement of other systems, less often — specific clinical symptoms; persistent lactic acidosis, other positive or questionable laboratory screening findings are suspicious of probable mitochondrial pathology. Numerous hospitalizations, repeated consultations by different specialists, multiple additional labtests, and multiple conflicting diagnoses may indicate a possible mitochondrial pathology.

Only whole exome sequencing of a blood sample with an analysis of variations in the number of copies of genes and genomic sequencing of a new generation with targeted genetic testing made it possible to diagnose in a child a hereditary metabolic disorder from the group of defects in the mitochondrial respiratory chain — a combined deficiency of oxidative phosphorylation type 26, previously described in only a few patients.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies. No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: mitochondrial pathology, combined deficiency of oxidative phosphorylation of type 26 (COXPD-26), clinical case.

Сложности диагностики редкой врожденной митохондриальной патологии — комбинированного дефицита окислительного фосфорилирования 26-го типа у ребенка раннего возраста: клинический случай**Е.К. Колоскова, Л.В. Колюбакина, Н.К. Богуцкая, Р.В. Ткачук**

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Наследственные митохондриальные заболевания являются следствием врожденных ошибок энергетического метаболизма с очень вариабельными и преимущественно мультисистемными проявлениями, требуют дифференциальной диагностики с широким спектром фенотипически схожих нозологий, а их верификация является сложной проблемой и требует мультидисциплинарного подхода.

Описан редкий клинический случай диагностированной у девочки раннего возраста врожденной митохондриальной патологии с аутосомно-рецессивным наследованием — комбинированный дефицит окислительного фосфорилирования 26-го типа (COXPD-26) вследствие двух мутаций в гетерозиготном состоянии гена *TRMT5* (тРНК метилтрансфераза 5) на хромосоме 14q23. Болезнь пациентки сопровождалась дебютом с рождения с недостаточной прибавкой веса, проявлениями кардиомиопатии, повторными интеркуррентными инфекционными заболеваниями с повышением активности трансаминаз, креатинкиназы-МВ крови, гепатопатией с гипоальбуминемией, судорожным синдромом, непереносимостью вальпроевой кислоты, прогрессирующим отставанием статокинетического и психоречевого развития, то есть симптоматика характеризовалась прогрессивностью, мультисистемностью с преимущественным повреждением сердца, печени и нервной системы. Диагностический алгоритм митохондриальных заболеваний является одним из самых сложных в медицинской практике. Подозрительными относительно вероятной митохондриальной патологии у детей раннего возраста могут быть персистирующее или прогрессирующее мультисистемное расстройство неизвестной этиологии, неизвестные множественные сложные неврологические проявления или неврологический моносимптом с вовлечением других систем, реже — специфические клинические симптомы; персистирующий лактат-ацидоз, другие положительные или сомнительные данные лабораторного скрининга. О возможной митохондриальной патологии могут свидетельствовать многочисленные госпитализации, повторные консультации разных специалистов, многократные дополнительные тесты и множественные противоречивые диагнозы.

Только полное экзомное секвенирование образца крови с анализом вариаций числа копий генов и геномным секвенированием нового поколения с таргетным генетическим тестированием позволило диагностировать у ребенка наследственное нарушение обмена веществ из группы дефектов митохондриальной дыхательной цепи — комбинированный дефицит окислительного фосфорилирования 26-го типа, ранее описанный только у нескольких пациентов.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации. На проведение исследований получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: митохондриальная патология, комбинированный дефицит окислительного фосфорилирования 26-го типа (COXPD-26), клинический случай.

Спадкові мітохондріальні захворювання (МЗ) — клінічно гетерогенна група генетичних структурних або біохімічних дефектів із різним типом наслідування, що спричиняють дисфункції мітохондрій з нестачею енергетичного забезпечення клітин. Спадкові генетично детерміновані МЗ називають первинними мітохондропатіями, вони є найпоширенішими вродженими розладами метаболізму з приблизною поширеністю 1:4000–5000. Спадкові МЗ виникають унаслідок мутацій генів, кодованих ядерною і/або мітохондріальною ДНК, та клінічно супроводжуються гетерогенними, поліорганными проявами з різною варіабельністю, переважно неврологічними порушеннями та міопатіями (хоча за деяких нозологій ушкоджується лише один орган і/або система). Понад 99% мітохондріальних протеїнів кодуються ядерною ДНК (мутації, у якій успадковуються за менделівськими закономірностями), однак унаслідок пошкодження реактивними молекулами кисню швидкість мутагенезу саме мітохондріальної ДНК вища в 10 разів (такі мутації успадковуються переважно по материнській лінії).

За Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ) 10-го перегляду, МЗ (E88.4) входили

в групу інших метаболічних розладів. Згідно з МКХ 11-го перегляду, МЗ [DS: N01427] є підгрупою ендокринних, нутритивних і метаболічних хвороб, зокрема, вроджених помилок енергетичного метаболізму (5C53), куди входять 24 підгрупи спадкових мітохондріальних дисфункцій та ще 10 нозологій із залученням мітохондріальних розладів. Такі істотні зміни в класифікації свідчать про стрімке накопичення медичних знань щодо мітохондріальної патології впродовж останніх десятиріч. Маніфестація спадкових МЗ можлива в будь-якому віці, але найчастіше хвороби дебютують у дитячому віці. Виділяють неонатальну (ранню) форму, дитячу та пізню форми МЗ. За ранньої маніфестації МЗ здебільшого спостерігається прогресивність перебігу з негативною динамікою та залученням різних органів і систем, існує підвищений ризик раптової смерті [3]. Зважаючи на вищевикладене, вважаємо за доцільне навести **клінічний випадок** рідкісного спадкового МЗ у дівчинки.

Пацієнтка перебувала під наглядом лікарів ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» від народження впродовж кількох років через численні госпіталізації. Дитина від другої вагітності та пологів; вагітність перебіга-

ла без ускладнень, пологи фізіологічні на 38-му тижні гестації. Батьки та старший сибс 5 років практично здорові, шлюб не споріднений, матері та батькові відповідно 25 і 30 років. Маса тіла при народженні — 2500 кг, довжина тіла — 48 см. З анамнезу відомо, що в першу годину життя дівчинки констатовано короточасну зупинку серця, життєдіяльність відновлено, дитину виписано на 3-тю добу. Від народження дитину вигодовували грудним молоком, на дільниці перевели на вигодовування сумішшю. У віці 3 тижнів дитину вперше госпіталізовано через відсутність набування ваги з діагнозом «Білково-енергетична недостатність помірного ступеню. Вроджений двобічний дакриоцистит». Вдруге дівчинку госпіталізовано через задишку у віці 3,5 міс, коли вперше діагностовано дилатаційну кардіоміопатію (рис. 1), перикардит, полісерозит, що розвинулися на тлі проявів гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ). Під час цієї госпіталізації проведено обстеження на деякі TORCH-інфекції (токсоплазмоз, цитомегаловірусну інфекцію, герпес 1 і 2-го типу, краснуху) з визначенням рівнів IgM та G; результати виявилися негативними. Водночас рівень креатинкінази-MB у сироватці крові дитини вдвічі перевищував норму та становив 58 Од/л (у нормі — до 25 Од/л). Вже за тиждень після виписки дитину знову госпіталізовано з діагнозом «Дилатаційна кардіоміопатія? Субкомпенсована стадія. Помірна мітральна недостатність. Гострий ринофарингіт. Помірна затримка фізичного та психічного розвитку». Для верифікації діагнозу за 2 тижні після виписки проведено консультацію кардіологом Центру дитячої кардіології і кардіохірургії: виявлено помірну систолічну дисфункцію лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка — 49%, норма — 56–78%), незначне підвищення трансаміназ крові (аланінаміно-трансфераза (АЛТ) — 35,0 Од/л, норма — до 33,0 Од/л; аспартатамінотрансфераза (АСТ) — 57,0 Од/л, норма — до 32,0 Од/л), діагностовано стан після перенесеного міокардиту, однак, за даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця з контрастом — даних про міокардит або фіброзних змін міокарда не виявлено. Водночас виявлено нормативні значення тиреотропного гормону та вільного тироксину (7,09 мкМО/мл при нормі 1,36–8,8; 1,11 нг/дл при нормі 1,1–2 відповідно). За 3 тижні дитину знову госпіталізовано до стаціонару з діагнозом «Афтозний стоматит, середньотяжкий перебіг. Дилатаційна кардіо-

міопатія. Гострий ринофарингіт. Затримка фізичного та психічного розвитку».

У зв'язку з частими інтеркурентними захворюваннями, що супроводжувалися змінами з боку серця та затримкою фізичного і психомоторного розвитку, виникла потреба в подальшому дообстеженні на ймовірні спадкові захворювання. У віці 8 міс дівчинку вперше консультовано в Національній дитячій спеціалізованій лікарні (НДСЛ) «Охматдит» у Центрі орфанних захворювань (ЦОЗ), де в пацієнтки виявлено підвищені рівні амонію (80,0 мкмоль при нормі до 54 мкмоль) та лактату (2,24 мМ/л при нормі 0,9–2,2 мМ/л), а також за даними тандемної мас-спектрометрії плазми крові виявлено нормальний вміст амінокислот і підвищений вміст ацилкарнітину C8, хоча повторне обстеження цього не підтвердило. При подальшому обстеженні встановлено нормативні результати детекції надлишку олігосахаридів у сечі методом тонкошарової хроматографії (лізосомні хвороби накопичення), лізосомних ферментів (визначення активності хітотриозидази (хвороба Гоше), бета-глюкуронідази, арилсульфатази А, гексозамінідази), ТМВ-тесту (мукополісахаридози) та альфа-глюкозидази (хвороба Помпе), тому в пацієнтки виключено спадкові порушення обміну амінокислот, ацилкарнітинів, хвороба Помпе, Гоше та деякі інші лізосомні хвороби накопичення.

У віці 1 рік дитину госпіталізовано двічі: уперше з діагнозом «Ентеровірусна інфекція (клінічно: ентероколіт, гінгівостоматит, екзантема), середньотяжкий перебіг. Ексикоз. Вторинна дилатаційна кардіоміопатія», а вдруге з діагнозом «Позалікарняна правобічна пневмонія, середньотяжкий перебіг, дихальна недостатність, ексикоз. Стан після перенесеного кардиту. Білково-енергетична недостатність помірного ступеня. Легка затримка статокінетичного розвитку». У динаміці стан дитини погіршувався, за 1 місяць після виписки дитина знову потрапила до кардіоонкогематологічного відділення з діагнозом «Недиференційоване системне ураження сполучної тканини? Недиференційована кардіоміопатія, асцит, спленомегалія, панкреатопатія. Гепатит не уточнений. Функціональні закрепи, коліт?». За результатами обстеження відмічено неістотне підвищення рівня антинуклеарних антитіл методом імуноферментного аналізу (ІФА) — 1,14 Од (результат у межах 1,0–1,2 Од є сумнівним), нормативне значення антитіл IgG до двоспиральної ДНК (10,5 МО/мл при нега-

тивному значенні <35) та креатинфосфокінази (50 Од/л при нормі 26–308), лабораторно виключено діагнози вірусних гепатитів В та С, виявлено негативні тести на печінковий цитозольний антиген типу 1 та мітохондріальний антиген М2-3Е, що дало змогу виключити аутоімунний процес та цироз печінки. Хлориди поту становили 18 мМ/л з 200 мг наважки поту. Під час мультипараметричного ультразвукового дослідження печінки вогнищевих утворень не виявлено, дифузні інфільтративні зміни — по типу гепатиту, гемодинамічні показники — у нормі. Проведено аналізи методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на вірус Епштейна—Барра, цитомегаловірус, вірус герпесу 6-го типу, отримано негативний результат. За результатами обстеження дитину переведено до гастроентерологічного відділення з діагнозом «Реактивний неспецифічний гепатит, мінімальна активність».

За період спостереження особливу увагу звернуто на постійні респіраторні захворювання, які супроводжувалися виразним клінічним поліморфізмом. Зокрема, за 1 місяць дівчинку знову госпіталізовано з діагнозом «Позалікарняна правобічна вогнищева пневмонія, середньотяжкий перебіг, дихальна недостатність, ексікоз. Гострий ринофарингіт. Системне ураження сполучної тканини. Стан після судом неясного генезу. Набряковий синдром із асцитом». Після вперше діагностованого епізоду судом стан дитини погіршився, дитина стала кволюю, почала гірше ходити.

У віці 19 міс дівчинка з новим епізодом судомного синдрому потрапила до відділення анестезіології та інтенсивної терапії, де їй встановлено діагноз «Позалікарняна постаспіраційна двобічна пневмонія, гострий період. Судомний синдром неясного генезу. Фіброз печінки. Двобічна нефропатія. Дилатаційна кардіоміопатія. Недиференційоване системне ураження сполучної тканини, системний червоний вівчак? Полісерозит (перикардит, плеврит, асцит)» (див. рис. 2 — рентген органів грудної клітки (ОГК) і черевної порожнини дитини). Упродовж кількох місяців на тлі нормативних значень білірубіну, лужної фосфатази, холестерину та тригліцеридів у дитини постійно утримувались істотні гіпопротеїнемія та гіпоальбумінемія (білок сироватки min-max — 45,9–58,2 г/л, альбумін сироватки — 29,3–34,4 г/л) і підвищення трансаміназ: min-max АЛТ — 51,3–118,2 Од/л (норма — 5–41 Од/л) та АСТ — 68,4–113,5 Од/л (норма — 5–37 Од/л).

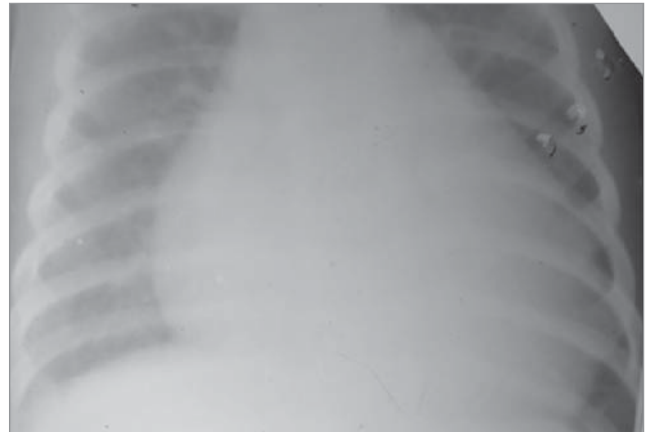


Рис. 1. Рентгенограма органів грудної клітки (дитині 3,5 міс, кардіомегалія)

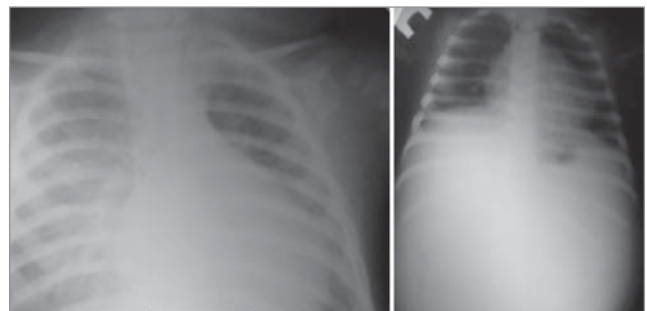


Рис. 2. Рентгенограма органів грудної клітки (дитині 19 міс, кардіомегалія, двобічні вогнищеві зміни у легеневій паренхімі) та оглядова рентгенограма грудної та черевної порожнин (рідина в очеревинній порожнині)

На початковій ЕКГ на момент госпіталізації виявлено неспецифічні зміни — QTс 408 мсек, порушення реполяризації міокарда та зниження вольтажу в стандартних відведеннях (рис. 3). Судоми в дитини впродовж тижня були резистентними до фенобарбіталу, у зв'язку з цим як протисудомний засіб застосовано вальпроєву кислоту, що супроводжувалося негайним погіршенням стану дитини та істотним подовженням інтервалу QTс до 849 мсек при нормі до 440–470 мсек. Тому вальпроєву кислоту відмінено, а в подальшому з протисудомною метою призначено леветирацетам, який пацієнтка отримувала ще принаймні впродовж місяця. На 6-ту добу після відміни вальпроєвої кислоти QTс нормалізувалося до 444 мсек. Регулярні ПЛР-обстеження на SARS-CoV-2 під час госпіталізацій дитини постійно були негативними.

Через підозру на недиференційоване системне ушкодження сполучної тканини здійснено спрямоване дообстеження. При лабораторному обстеженні крові дитини при нормативних значеннях трансаміназ, білірубіну, методом ІФА виявлено позитивний рівень антинуклеарних антитіл до рибонуклеопро-
теї-

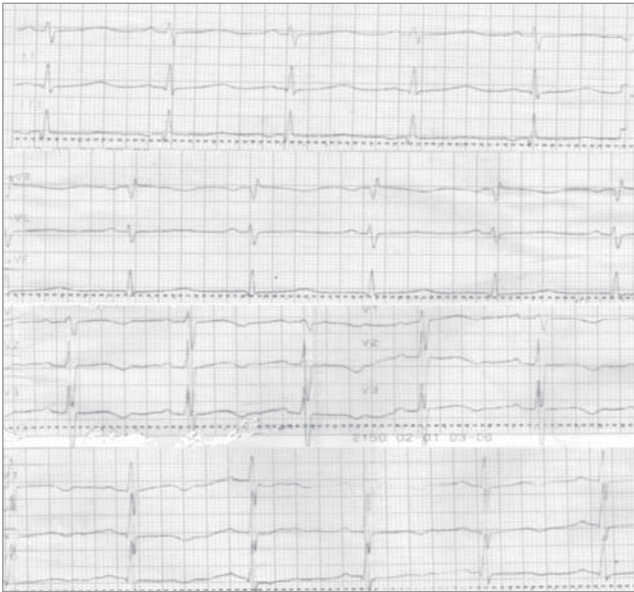


Рис. 3. Електрокардіограма дитини віком 19 міс, на момент госпіталізації до стаціонару в стані метаболічної кризи: зниження вольтажу в стандартних відведеннях, помірне порушення реполяризації міокарда

ну IgG 2,8 ($\geq 1,0$ — позитивне значення) при негативних значеннях антитіл до двоспиральної ДНК, хроматину, рибосомального протеїну, SS-A 52/60, SS-B, Sm, Sm/RNP, Sci-70, Jo-1 та центромеру B, вовчакового антикоагулянту. Водночас продовжено пошук імовірної спадкової патології. За даними медико-генетичне дослідження зразка крові дитини (Invitae Corporation) виявлено два патогенні варіанти мутації c.-119_116del у гені GALT (гомозигота), що асоціює з галактоземією Дуарте (аутосомно-рецесивний варіант дефіциту галактозо-1-фосфат уридилілтрансферази). Наявність у нашої пацієнтки лише двох патогенних мутацій c.-119_116del варіанту Дуарте в гені GALT за відсутності інших патогенних варіантів ймовірно асоціюватиме з приблизно 50-відсотковим рівнем активності ферменту, що не підтверджує діагноз галактоземії Дуарте. Дійсно, виявлено нормативну активність глюкозо-1-фосфат уридилілтрансферази крові дитини — 8,4 Од/гHb. Крім того, виявлено один з імовірно патогенних варіантів мутації c.1844C>T (p.Pro615Leu) у гені GLDC, що асоціює з аутосомно-рецесивним варіантом гліцинової енцефалопатії. Однак у дитини мутацію виявлено в гетерозиготному стані, що не дало змоги верифікувати остаточний діагноз гліцинової енцефалопатії. Водночас наявну клінічну симптоматику пацієнтки не можна пояснити виявленими мутаціями, тому продовжено діагностичний пошук.

Для подальшого консультування, дообстеження та лікування дитину віком 22 міс спрямовано до НДСЛ «ОХМАТДИТ», м. Київ. За даними МРТ, у головному мозку дитини виявлено: дифузні атрофічні зміни та явища гіпомієлінізації білої речовини півкуль головного мозку, блідих куль мозочку, з ознаками поширених набряково-ішемічних змін білої речовини в перивентрикулярних відділах, на рівні дорзальних ніжок внутрішньої капсули, мозолистого тіла, фімбрій гіпокампів, у зоні дорзальних трактів моста, що може відповідати дисметаболічним змінам, нейродегенеративному процесу. Під час дообстеження в пацієнтки встановлено нормативні значення тиреоїдного гормону та вільного тироксину (3,75 мкМО/мл при нормі 0,7–3,97; 1,45 нг/дл при нормі 0,96–1,77 відповідно), альфа-1 анти-трипсину (1,02 г/л), тенденція до гіпоглікемії (натще — 3,3 мМ/л, через 12 год — 2,7 мМ/л), гіпокортизолемія (28,17 нмоль/л при нормі 171–536, упродовж останніх місяців отримувала преднізолон) і гіпотроїнемія з гіпоальбумінемією (32,2–33,8 г/л). Вміст IgA, IgM у сироватці крові та субпопуляції лімфоцитів крові були без особливостей, вміст IgG — із тенденцією до зниження (3,4 г/л) на тлі преднізолонотерапії, скринінгове дослідження вмісту амінокислот та ацетилкарнітинів у сухій плямі крові методом рідинної хроматографії тандемної мас-спектрометрії (LC-MS/MS) патології не виявило, креатинін сечі — 2,29 мМ/л, помірно підвищений рівень лактату крові (2,54 мМ/л). Діагноз на момент виписки з НДСЛ «ОХМАТДИТ»: «Нейродегенеративне захворювання неуточненого генезу. Вторинна кардіоміопатія. Затримка стато-моторного та психомовленнєвого розвитку. Симптом нервово-рефлекторної збудливості, симптоматична епілепсія».

Пізніше повне екзомне секвенування (CENTOGENE GmbH) виявило в дитини дві мутації гена TRMT5 у гетерозиготному стані, зокрема c.1503_1504del (імовірно патогенний відповідно до рекомендацій CENTOGENE та ACMG) та c.312_315del (патогенний відповідно до рекомендацій CENTOGENE та ACMG). За умови знаходження гетерозиготних імовірно патогенного та патогенного варіантів, ідентифікованих у гені TRMT5, у стані компунд-гетерозиготи (у транс-) у дитини вірогідно наявний генетичний діагноз аутосомно-рецесивного комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 26-го типу, тому для остаточ-

ного діагнозу доцільно дообстежити батьків. Остаточного встановлено в ЦОЗ діагноз дівчинки «Спадкове порушення обміну речовин з групи дефектів мітохондріального дихального ланцюга: комбінований дефіцит окисного фосфорилування 26-го типу. Аутосомно-рецесивний тип успадкування. Вторинна кардіоміопатія. Затримка стато-моторного та психомовленнєвого розвитку. Симптоматична епілепсія. Гепатит, синдром гепатомегалії». Надані спеціалістами Центру рекомендації щодо подальшого ведення дитини передбачали спостереження кардіолога, невролога та педіатра, консультацію офтальмолога, динамічне спостереження в ЦОЗ, рекомендовано щопівроку проводити електроенцефалографію, електрокардіографію, ехокардіографію, визначати вміст білка, рівнів глюкози, сечовини, креатиніну, ліпази, трансаміназ, креатинфосфокінази, щорічно проводити аудіограму. Призначено симптоматичне лікування, лікувальну фізичну культуру, масаж і медико-соціальну реабілітацію.

Рідкісним варіантом спадкової мітохондріальної патології [DS:H01427] є комбінований дефіцит окисного фосфорилування (COXPD) — група з 50 мультисистемних хвороб із варіабельними проявами, що виникають унаслідок дефектів у системі окисного фосфорилування мітохондрій. У науковій літературі попередньо описали лише чотири клінічні випадки з комбінованим дефіцитом окисного фосфорилування 26-го типу (COXPD-26) з подібними патогенними варіантами мутацій у гені TRMT5 (тРНК метилтрансфераза 5) на хромосомі 14q23 із високоваріабельним фенотипом та аутосомно-рецесивним успадкуванням. С.А. Rowell та співавт. (2015) [8] описали це захворювання у двох неспоріднених пацієнтів. Про першу пацієнтку, жінку віком 25 років, раніше повідомили Haller та співавт. (1989) [5]. У пацієнтки впродовж життя були непереносимість фізичних навантажень із вираженою задишкою, лактат-ацидоз і прогресуюча міопатія, пізніше в неї розвинулась екзокринна недостатність із мальабсорбцією, гіперглікемія, ниркова тубулопатія, цироз печінки, спастичність із гіперрефлексією та легка дистальна парестезія, смерть настала уві сні у віці 55 років. Іншим пацієнтом був хлопчик віком 7 років із затримкою росту та недостатньою вагою, міопатією, гіпотонією з гіпореклексією, сповільненням нервової провідності, гіперлактатемією, гіпертрофічною необструктивною кардіоміопатією, порушенням моторики шлун-

ково-кишкового тракту, з невираженими дисморфічними проявами (трикутне обличчя з маленьким ротом, блакитні склери та злиття первинних верхніх різців), легкою атрофією мозку та затримкою мієлінізації, що супроводжувалися затримкою психомоторного розвитку: у віці 7 років хлопчик не міг сидіти, стояти або ходити без підтримки, мав затримку мовленнєвого розвитку. М.А. Tarnopolsky та співавт. (2017) описали ще двох пацієнток — сестер віком 46 та 51 рік, в яких з дитинства спостерігали подібну до вже описаної симптоматики, зокрема, непереносимість фізичних навантажень із задишкою, м'язову слабкість, спастичний парапарез, аксональну сенсорну нейропатію, затримку розвитку, підвищення лактату крові, а у старшої жінки маніфестували ще й інші прояви — втрата зору з атрофією зорового нерва, енцефалопатія з інсультподібними епізодами, психоз і депресія, судоми [9].

Діагностичний алгоритм за МЗ, напевно, є одним із найскладніших у медичній практиці [1]. Мітохондріальні хвороби можуть супроводжуватися різними проявами, залучати різні органи та системи і дебютувати в різному віці, одна і та ж мутація релевантних генів МЗ може спричиняти різні фенотипи, водночас той самий фенотип МЗ може супроводжуватися мутаціями в різних генах [3]. Всебічний анамнез необхідно доповнювати не лише поглибленим загальноклінічним обстеженням, але й вибором певних спеціалізованих неврологічних, офтальмологічних, отологічних, ендокринологічних, кардіологічних, гастроентерологічних, нефрологічних, гематологічних досліджень [6]. Відсутність клінічних патогномічних ознак потребує динамічного нагляду, а також визначає необхідність пошуку високочутливих і специфічних біомаркерів для підтвердження діагнозу МЗ. Серед лабораторних досліджень лактат крові використовується як основний біохімічний маркер для скринінгу МЗ, однак нормальний рівень молочної кислоти в крові не виключає мітохондріального розладу, а його підвищення притаманне і для багатьох інших хвороб. Іноді дослідження лактату здійснюють у відповідь на оральне навантаження глюкозою. Діагностично значущим може бути підвищене співвідношення лактат / піруват у крові та лікворі. Оскільки лактат-ацидоз притаманний і для інших метаболічних розладів, то для диференційної діагностики доцільно проводити метаболічний скринінг із вимірюванням співвідношення кетонових тіл

(3-ОН бутират / ацетоацетат) плазми, сироваткових трансаміназ, кількісне визначення амінокислот у плазмі, tandemна мас-спектрометрія (MS/MS), дослідження ацилкарнітинового профілю плазми та органічних кислот сечі тощо. Нейровізуалізація за допомогою МРТ головного мозку та серця є специфічним методом діагностики окремих клінічно фенотипових МЗ, а також важливим засобом диференційної діагностики та моніторингу. Морфологічне дослідження біоптатів м'язів за допомогою світлової та електронної мікроскопії є допоміжним методом діагностики МЗ, комплексний ферментний аналіз мітохондріального дихального ланцюга біоптованих м'язів або шкірних фібробластів корисний для підтвердження відповідного дефекту або пошуку причинного фактора мутації ядерної ДНК. Існують різні консенсуси щодо діагностичних алгоритмів МЗ у дитячому віці в цілому, змінені критерії Уокера та за окремими спеціальностями в педіатрії на підставі комплексної оцінки клінічних, біохімічних та молекулярно-генетичних основних і другорядних критеріїв, також запропоновані окремі національні діагностичні алгоритми [7].

Насамкінець підтвердження діагнозу МЗ молекулярно-генетичними методами часто залишається проблемним: за визначеного фенотипу синдромних МЗ першим кроком є скринінг загальних точкових мутацій, загальних делецій у мітохондріальній ДНК або специфічних мутацій у ядерній ДНК, можливий пошук мутацій причинних генів на ядерній ДНК методом прямого секвенування, вимірювання вмісту мітохондріальної ДНК ушкоджених тканин, в інших випадках необхідні додаткові сучасніші молекулярно-генетичні методи дослідження. У діагностиці МЗ нашої пацієнтки застосовано метод повного екзомного секвенування зразка крові (у тому числі аналіз варіацій числа копій генів та геномне секвенування нового покоління) з таргетним CentoMito® генетичним тестування для діагностики саме МЗ. У дитини виявили дві різні мутації (патогенну та ймовірно патогенну) гену TRMT5 у гетерозиготному стані, тому для остаточної верифікації діагнозу комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 26-го типу необхідне подальше генетичне обстеження батьків для підтвердження стану компаунд-гетерозиготи (у транс-). Жодних клінічно релевантних варіантів у мітохондріальному геномі, які б від-

повідали фенотипу в дитини, не виявили, однак гетероплазматичні мітохондріальні варіанти з низькою частотою можуть не виявлятися у зразку крові.

Показаннями до такого дослідження за підозри на МЗ у дітей раннього віку можуть бути персистувальний або прогресуючий мультисистемний розлад невідомої етіології, невідомі множинні складні неврологічні прояви або неврологічний моносимптом із залученням інших систем, рідше — специфічні для певного МЗ клінічні симптоми; персистувальний лактат-ацидоз, інші позитивні або сумнівні дані лабораторного скринінгу тощо. Для поліпшення клінічного розпізнавання МЗ на ранніх етапах медичної допомоги, розширення можливості застосування скринінгових діагностичних тестів, щоб визначитися з необхідністю спрямування пацієнта до спеціалізованого центру, наразі є актуальним питання удосконалення та спрощення алгоритму з переліком специфічних «червоних прапорців» клінічних проявів та базових доступних метаболічних скринінг-тестів початкового діагностичного пошуку МЗ у ранньому дитячому віці [4].

Про ймовірну орфанну мітохондріальну патологію можуть свідчити численні госпіталізації, повторні консультації різних спеціалістів, багаторазові додаткові тести та множинні суперечливі діагнози пацієнтів, шлях до остаточного діагнозу є не лише складним і різновекторним для лікарів, але й тривалим та виснажливим для родини і пацієнта. Вікова варіабельність дебюту та поліморфність клінічних проявів МЗ, потреба диференційної діагностики із широким спектром більш поширених фенотипово подібних нозологій, недостатня інформованість широкого загалу лікарів різних спеціальностей, відсутність надійних чутливих і специфічних скринінгових та/або діагностичних біомаркерів ускладнює виявлення та своєчасну діагностику МЗ.

Отже, хвороба нашої пацієнтки супроводжувалася раннім дебютом, практично з народження, коли відмітили раптову зупинку серця, погану динаміку ваги, за кілька місяців встановили діагноз кардіоміопатії. Невдовзі на тлі повторних інфекційних захворювань у дитини виявили підвищення активності трансаміназ, креатинкінази-МВ крові (що притаманно МЗ, дефектам окиснення жирних кислот і гліколізу), гепатопатію з гіпопротеїнемією та гіпоальбумінемією, енце-

фалопатію та судомний синдром, погіршення стану та подовження інтервалу QT у відповідь на застосування вальпроєвої кислоти, прогресування у відставанні статокінетичного та психомовленнєвого розвитку, які на тлі супутніх захворювань маніфестували у вигляді епізодів декомпенсації — метаболічної кризи. Динаміка клінічної симптоматики рідкісного МЗ у дівчинки характеризувалася прогресивністю, мультисистемністю з переважним ушкодженням серця, печінки та нервової системи. Лише завдя-

ки повному екзомному секвенуванню вдалося завершити тривалий діагностичний пошук верифікацією діагнозу спадкового порушення обміну речовин із групи дефектів мітохондріального дихального ланцюга: комбінованого дефіциту окисного фосфорилування 26-го типу.

Автори заявляють, що цей рукопис ще не був опублікованим, не був прийнятим і не знаходиться на розгляді в іншому видавництві.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Chen L, Winger AJ, Knowlton AA. (2014). Mitochondrial dynamic changes in health and genetic diseases. *Molecular biology reports*. 41(11): 7053–7062. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3663-y>.
- Chi CS. (2015). Diagnostic approach in infants and children with mitochondrial diseases. *Pediatrics and neonatology*. 56(1): 7–18. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.03.009>.
- Grechanina YuB, Grechanina OYa, Shkolnikova DV. (2020). Mitochondrial diseases: genetic epidemiology, diagnosis and treatment. *Health of Ukraine. Pediatrics*. 55; 4: 34–38. [Гречаніна ЮБ, Гречаніна ОЯ, Школьнікова ДВ. (2020). Мітохондріальні хвороби: генетична епідеміологія, діагностика та лікування. *Здоров'я України. Педіатрія*. 55; 4: 34–38].
- Haas RH, Parikh S, Falk MJ, Saneto RP, Wolf NI, Darin N, Cohen BH. (2007). Mitochondrial disease: a practical approach for primary care physicians. *Pediatrics*. 120(6): 1326–1333. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0391>.
- Haller RG, Lewis SF, Estabrook RW, Di Mauro S, Servidei S, Foster DW. (1989). Exercise intolerance, lactic acidosis, and abnormal cardiopulmonary regulation in exercise associated with adult skeletal muscle cytochrome c oxidase deficiency. *The Journal of clinical investigation*. 84(1): 155–161. <https://doi.org/10.1172/JCI114135>.
- Karimzadeh P. (2015). Approach to neurometabolic diseases from a pediatric neurological point of view. *Iranian journal of child neurology*. 9(1): 1–16.
- Parikh S, Goldstein A, Karaa A, Koenig MK, Anselm I et al. (2017). Patient care standards for primary mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. 19(12). <https://doi.org/10.1038/gim.2017.107>.
- Powell CA, Kopajtich R, D'Souza AR, Rorbach J, Kremer LS et al. (2015). TRMT5 Mutations Cause a Defect in Post-transcriptional Modification of Mitochondrial tRNA Associated with Multiple Respiratory-Chain Deficiencies. *American journal of human genetics*. 97(2): 319–328. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.06.011>.
- Tarnopolsky MA, Brady L, Tetreault M, Care-Rare Canada Consortium (2017). TRMT5 mutations are associated with features of complex hereditary spastic paraparesis. *Neurology*. 89(21): 2210–2211. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004657>.

Відомості про авторів:

Колоскова Олена Костянтинівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>.

Колюбакіна Лариса Вікторівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0002-6735-5602>.

Богущька Наталія Казимирівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0001-6268-1452>.

Ткачук Роман Васильович — аспірант каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0002-6753-2365>.

Стаття надійшла до редакції 15.09.2021 р., прийнята до друку 07.12.2021 р.