



# Клинический случай тяжелого дефицита декарбоксилазы ароматических L-аминокислот

О.А. Шидловская, С.Б. Артемьева, Е.Д. Белоусова, З.К. Горчханова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева»  
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;  
Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

**Контакты:** Ольга Александровна Шидловская [shidlovskaya.aa@yandex.ru](mailto:shidlovskaya.aa@yandex.ru)

Представлен случай редкого заболевания – дефицита декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency, AADCDC) с задержкой диагноза даже после того, как была обнаружена патогенная мутация, указывающая на AADCDC. Чаще всего AADCDC вызывает выраженные нарушения моторного и психоречевого развития и сопровождается тяжелыми эпизодами дистонии – окулогирными кризами. Настороженность внимания неврологов, педиатров, генетиков, гастроэнтерологов, пульмонологов в случаях сложного комплекса разнообразных симптомов определяет успех ранней диагностики и максимально раннего назначения современной генозаместительной терапии AADCDC.

**Ключевые слова:** дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот, окулогирные кризы, ген *DDC*, гипотония, дистония

**Для цитирования:** Шидловская О.А., Артемьева С.Б., Белоусова Е.Д., Горчханова З.К. Клинический случай тяжелого дефицита декарбоксилазы ароматических L-аминокислот. Нервно-мышечные болезни 2023;13(4):113–116. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-113-116>

## A clinical case of severe aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency

O.A. Shidlovskaya, S.B. Artemyeva, E.D. Belousova, Z.K. Gorchkhanova

*Yu.E. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University University; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia*

**Contacts:** Olga Aleksandrovna Shidlovskaya [shidlovskaya.aa@yandex.ru](mailto:shidlovskaya.aa@yandex.ru)

We present a case of a rare disease, aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency (AADCDC), with delayed diagnosis even after a pathogenic mutation indicative of AADCDC was found. In most cases, AADCDC causes marked impairment of motor and psycho- speech development and is accompanied by severe episodes of dystonia – oculogyric crises. The careful attention of neurologists, pediatricians, geneticists, gastroenterologists, and pulmonologists in cases of a complex set of diverse symptoms determines the success of early diagnosis and the earliest possible prescription of modern gene replacement therapy for AADCDC.

**Keywords:** aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency, oculogyric crises, *DDC* gene, hypotension, dystonia

**For citation:** Shidlovskaya O.A., Artemyeva S.B., Belousova E.D., Gorchkhanova Z.K. A clinical case of severe aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2023;13(4):113–116. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2023-13-4-113-116>

Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency, AADCDC) (OMIM: 608643) – аутосомно-рецессивное метаболическое заболевание, характеризующееся комплексным синдромом двигательных, поведенческих

и вегетативных симптомов вследствие нарушения синтеза дофамина, норадреналина, адреналина и серотонина [1].

Несмотря на то, что распространенность AADCDC оценивается примерно в 1 случай на 42 тыс. новорож-

денных [2], в мире описано всего 348 случаев, с преобладанием среди представителей стран Азии [3].

Заболевание вызывают гомо- и компаунд-гетерозиготные мутации в гене *DDC*. Декарбоксилаза ароматических L-аминокислот, кодируемая геном *DDC*, катализирует стадию декарбоксилирования пути биосинтеза нейротрансмиттеров, в котором 5-гидрокси-триптофан и леводопа необратимо превращаются в серотонин и дофамин и далее в адреналин/норадреналин соответственно [4].

У большинства (93 %) пациентов дебют болезни приходится на первые 6 мес жизни [2]. Самый ранний симптом – мышечная гипотония (преимущественно аксиальная), которая часто сочетается с дистонией в конечностях или общей гипокинезией. В последующем отмечается задержка моторного и психоречевого развития, большинство пациентов не достигают способности ходить. Заболевание в большинстве случаев не прогрессирует, однако у пациентов с более поздним дебютом после приобретения крупных моторных навыков возможен регресс развития [5]. Самым ярким специфическим симптомом AADCDD являются окулогирные кризы, которые отмечаются у большинства пациентов и представляют собой дистонические атаки в виде отклонения глаз с возможным вовлечением мышц лица, осевых и мышц конечностей при сохранном сознании. Длительность кризов варьирует от минут до нескольких часов. Окулогирные кризы часто становятся причиной установления ошибочного диагноза эпилепсии. Проведение видеоэлектроэнцефалографии с фиксацией приступа, не сопровождающегося эпилептиформной активностью, помогает в дифференциальной диагностике AADCDD с эпилепсией. Для заболевания также характерны симптомы вегетативных нарушений: выраженный диффузный гипергидроз, нарушение терморегуляции, двусторонний птоз, заложенность носа, слюнотечение, стридор, ортостатическая гипотензия и брадикардия [5]. Желудочно-кишечные расстройства включают трудности с кормлением (слабое сосание), диарею, запоры, частые срыгивания, причиной которых является гастроэзофагеальный рефлюкс. У пациентов отмечаются нарушения сна (в виде гиперсонливости до 2-летнего возраста и инсомнии после 2 лет) и поведения, что в сочетании с нарушением психоречевого развития может стать основанием для другого ошибочного диагноза – расстройства аутистического спектра. Характерно колебание состояния в зависимости от усталости пациента с улучшением после отдыха. Тяжесть болезни может варьировать от минимальных вегетативных нарушений (и такие случаи, вероятно, остаются недиагностированными) до тяжелого тетрапареза (наблюдается чаще), с ограничением продолжительности жизни в среднем до 3 лет [1].

На этапе уточнения диагноза пациентам с задержкой развития, нарушением мышечного тонуса, окулогирными кризами, как правило, требуется проведение

магнитно-резонансной томографии головного мозга и электроэнцефалографии. По результатам нейровизуализации большинство пациентов с AADCDD не имеют отклонений в структуре мозга, однако описаны случаи выявления неспецифических изменений, таких как церебральная атрофия, очаги демиелинизации, лейкомаляция, дегенеративные изменения белого вещества, истончение мозолистого тела, увеличение желудочков мозга и т.д., что не противоречит основному диагнозу. У некоторых пациентов на электроэнцефалограмме выявляются эпилептиформные разряды. Эпилепсия не является облигатным симптомом AADCDD, но может сочетаться с основным заболеванием [5].

В РФ в настоящее время диагностика AADCDD является бесплатной. На первом этапе она включает определение концентрации метаболита 3-О-метилдопы (ЗОМД) в сухих пятнах крови и, при обнаружении повышения его уровня, проведение секвенирования гена *DDC*. Мутации в данном гене могут быть выявлены и при использовании панелей генов, включающих *DDC*, экзомного и полногеномного секвенирования.

По данным литературы, симптоматическая терапия может улучшить состояние не более чем в половине случаев. К препаратам первой линии относится агонист дофамина бромокриптин. Также могут быть эффективны ингибиторы моноаминоксидазы, предотвращающие распад дофамина и серотонина. При неэффективности назначается пиридоксин, поскольку пиридоксальфосфат является кофактором декарбоксилазы ароматических аминокислот [2]. В настоящее время разработана генозаместительная терапия. В июле 2022 г. Европейским медицинским агентством одобрено применение генно-инженерного препарата Апстаза (эладокаген эксупарвовек), представляющего собой вирусный вектор (аденоассоциированный вирус типа 2), транспортирующий ген *DDC* в стриатум при стереотаксическом введении препарата в головной мозг под контролем магнитно-резонансной томографии. В результате лечения у пациентов отмечаются прекращение окулогирных кризов и приобретение новых моторных навыков. Эффективность терапии выше при менее тяжелом состоянии; также она тем выше, чем раньше проведено введение препарата [6].

### Клинический случай

*Пациент – мальчик азербайджанской национальности. Поступил в отделение детской психоневрологии № 2 Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева в возрасте 2 лет с направляющим диагнозом: «Миопатия неуточненная, эпилепсия». На момент поступления родители предъявляли жалобы:*

*– на отсутствие моторных навыков (ребенок не может стоять, садиться, переворачиваться, голову вертикально не удерживает);*

- нарушение психоречевого развития (не говорит, команды не выполняет, игрушками не интересуется);
- эпилептические приступы нескольких видов (адверсия глаз с тоническим напряжением в руках по несколько раз в неделю в бодрствовании, длительностью по 15–30 мин, и билатеральные тонико-клонические приступы (БТКП) длительностью до минуты, повторяющиеся 1 раз в полгода).

Из анамнеза известно, что ребенок от неблизкородственного брака, 2-й беременности (1-я беременность прервана медикаментозным абортom), протекавшей с угрозой прерывания на 7–9-й и 30-й неделях. Роды на 41-й неделе путем экстренного кесарева сечения из-за слабости родовой деятельности. Масса тела при рождении – 3450 г, длина тела – 55 см, оценка по шкале Апгар – 6/7 баллов. Из роддома выписан на 5-е сутки с диагнозом: «Неонатальная желтуха неуточненная, позиционная кривошея, плосковальгусная деформация правой стопы».

Изначально мать обращала внимание на выраженную мышечную гипотонию, ребенок много спал, плохо набирал массу тела, часто срыгивал. При этом проблем с сосанием не было, кричал громко. В возрасте 1,5 мес по результатам рентгеноконтрастного исследования желудочно-кишечного тракта выявлены признаки гастроэзофагеального рефлюкса. В 2,5 мес появились вышеописанные эпизоды адверсии глаз с тоническим напряжением в руках по несколько раз в месяц с нарастанием по частоте до еженедельных. К 3 мес ребенок все еще не держал голову, активные движения в конечностях были обеднены, срыгивал после каждого кормления. С 4 мес появилось периодическое беспричинное повышение температуры до 37,6 °С, выраженная потливость. В 5 мес на рутинной межприступной электроэнцефалограмме выявлены региональные эпилептиформные разряды в правой центрально-теменной области. В 8 мес появились БТКП длительностью до минуты, по несколько раз в день. При введении в терапию леветирацетама в дозе 40 мг/кг/сут частота БТКП снизилась до 1 раза в полгода, но частота эпизодов адверсии глаз с тоническим напряжением в руках не изменилась.

Из инструментальных исследований в стационаре по месту жительства в возрасте 1 года 3 мес была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга, выявлены умеренное расширение боковых желудочков и III желудочка, умеренное расширение субарахноидального пространства и борозд в лобно-височно-теменных областях. В 1 год 5 мес проведено полногеномное секвенирование ядерной ДНК. Несмотря на полученные результаты (см. ниже), диагноз оставался неясным.

В 2 года пациент был направлен в психоневрологическое отделение. При осмотре обращали на себя внимание вынужденное положение, скошенный затылок, низкая масса тела (12 кг; перцентиль <3 %) при высоком росте (95 см; перцентиль 75–90 %), диффузный гипергидроз, высокое небо, уплощенная форма грудной клетки, стридорозное дыхание.

Оценка неврологического статуса: ребенок своих/чужих дифференцирует, проявляет адресные эмоции, игрушками не интересуется, в руки их не берет, команды не выполняет. Афазия. Взор фиксирует, за предметами прослеживает, двусторонний птоз II степени. Двигательно-рефлекторная сфера: голову не удерживает, лежа может поворачивать ее в стороны. Не переворачивается, не ползает, не сидит, не стоит. Наблюдается ограничение разгибания пальцев кистей и супинации запястья с 2 сторон. Сила мышц в ногах и руках снижена до 3 баллов, ребенок может поднимать руки и ноги, лежа на спине. Мышечный тонус в руках гипотонический, в ногах дистонический. Сухожильные рефлексы с рук и ног живые, D = S.

Вышеописанные в жалобах эпизоды адверсии глаз с тоническим напряжением в руках длительностью по 15–30 мин без потери сознания были расценены как окулогирные кризы. Однако наличие БТКП, частота которых снизилась при назначении леветирацетама, потребовало дополнительного исследования – видеоэлектроэнцефалографического мониторинга, для уточнения характера эпилепсии.

Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг сна и бодрствования: основной корковый ритм сформирован по возрасту. Сон нечетко модулирован по стадиям. Физиологические паттерны сна слабо выражены. Выявлены диффузные вспышки дельта-волн, с низкой представленностью. При этом регистрировалась следующая эпилептиформная активность:

- в центрально-теменных областях изредка с распространением на нижне-лобно-височно-вертексные отделы и редко принимающая региональный характер справа (во сне);
- во сне единичные билатеральные разряды в лобно-нижнелобных областях с акцентом справа. Индекс эпилептиформной активности в бодрствовании крайне низкий, во сне умеренно нарастает (до 10–12 %).

По данным полногеномного секвенирования, проведенного за полгода до нынешней госпитализации, у пациента обнаружена ранее описанная как патогенная гомозиготная миссенс-мутация в гене *DDC* с.208C>T, приводящая к замене аминокислоты гистидин на тирозин в положении 70 (p.His70Tyr).

Таким образом, на основании характерной клинической картины и данных генетического исследования окончательный основной диагноз был сформулирован как AADCDD. Сопутствующий диагноз: генетическая эпилепсия с БТКП.

Симптоматическое лечение бромкриптином оказалось неэффективным, ребенок стал еще более вялым. От назначения другой терапии мать отказалась. Из анамнеза известно, что родители провели валидацию по Сэнгеру выявленного варианта, и у обоих подтверждено гетерозиготное носительство варианта с.208C>T в гене *DDC*. Ребенок за последующие 2 года не приобрел никаких моторных навыков, длительность окулогирных приступов увеличилась, они стали более тяжелыми. К возрасту 4 лет 8 мес ребенок умер от плеввропневмонии.

Данный клинический случай обращает внимание на сложность диагностики редкого метаболического заболевания. Такой пациент может встретиться врачам самых разных специальностей, и в первую очередь — неврологу, генетику, педиатру, гастроэнтерологу, ортопеду, реабилитологу. Картина с полиморфной симптоматикой затрудняет быстрое установление диагноза. У нашего пациента присутствовали окулогирные кризы, принятые за эпилептические приступы, заболевание дебютировало с мышечной гипотонии и задержки развития, что послужило поводом к установлению диагноза миопатии. Комплекс таких проявлений, как гиперсонливость, температурная нестабильность, диффузный гипергидроз, птоз, частые срыгивания, стридор, задержка психоречевого развития, обеднение движений в конечностях, дистония в ногах и при этом сохранность сухожильных рефлексов, мог навести клинициста на мысль о метаболическом характере забо-

левания. Тем не менее диагноз не был установлен даже при получении результата ДНК-анализа. Данный случай усложняло наличие у ребенка эпилептических приступов наряду с окулогирными кризами. В реальной клинической практике пациенты с AADC deficiency часто получают ошибочный диагноз, с которым наблюдаются годами. Таким образом, истинная распространенность заболевания может оказаться гораздо выше описанной. Высокая актуальность данной темы обусловлена развитием генных технологий, позволяющих компенсировать врожденный AADC deficiency. Точный диагноз для пациентов — это возможность обеспечения мультидисциплинарного подхода, а также своевременный семейный прогноз, что немаловажно при 25 % риске повторного рождения больного ребенка. Благодаря настороженности врачей и доступности бесплатной биохимической и ДНК-диагностики в ближайшее время выявляемость данной патологии может значительно улучшиться.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Pearson T.S., Gilbert L., Opladen T. et al. AADC deficiency from infancy to adulthood: Symptoms and developmental outcome in an international cohort of 63 patients. *J Inher Metab Dis* 2020;43(5):1121–30. DOI: 10.1002/jimd.12247
- Rizzi S., Spagnoli C., Frattini D. et al. Clinical features in aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency: A systematic review. *Behav Neurol* 2022;2022:2210555. DOI: 10.1155/2022/2210555
- Himmelreich N., Bertoldi M., Alfadhel M. 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. DOI: 10.1016/j.ymgme.2023.107624
- Dai W., Lu D., Gu X., Yu Y. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in 17 Mainland China patients: Clinical phenotype, molecular spectrum, and therapy overview. *Mol Genet Genomic Med* 2020;8(3):e1143. DOI: 10.1002/mgg3.1143
- Wassenberg T., Molero-Luis M., Jeltsch K. 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. DOI: 10.1186/s13023-016-0522-z
- Keam S.J. Eladocagene exuparvovec: First approval. *Drugs* 2022;82:1427–32. DOI: 10.1007/s40265-022-01775-3

### Вклад авторов

О.А. Шидловская: проведение лечебных мероприятий, наблюдение за пациентом, написание статьи;  
 С.Б. Артемьева: курирование пациента, редактирование статьи;  
 Е.Д. Белоусова: редактирование текста статьи;  
 З.К. Горчханова: обследование пациента, редактирование статьи.

### Authors' contributions

О.А. Shidlovskaya: performing therapeutic measures, patient monitoring, writing the article;  
 S.B. Artemyeva: patient supervision, editing the article;  
 E.D. Belousova: editing the article;  
 Z.K. Gorchkhanova: examination of the patient, editing the article.

### ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Шидловская / O.A. Shidlovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2017-1651>  
 С.Б. Артемьева / S.B. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>  
 Е.Д. Белоусова / E.D. Belousova: <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>  
 З.К. Горчханова / Z.K. Gorchkhanova: <https://orcid.org/0000-0001-9286-7805>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The patient's parents signed informed consent for the publication of his data.

**Статья поступила:** 04.12.2023. Принята к публикации: 20.12.2023.

**Article submitted:** 04.12.2023. Accepted for publication: 20.12.2023.