

УДК 616.411-007.61+616-008.9-053.2

**О.І. Дорош<sup>1,2</sup>, М.І. Душар<sup>3</sup>, Ю.С. Масинник<sup>4</sup>, М.В. Стегніцька<sup>1</sup>**

## Тирозинемія типу I у дитини: з досвіду гематолога

<sup>1</sup>КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», Україна

<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

<sup>3</sup>ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів

<sup>4</sup>Центр медичних інновацій «NOVO», м. Львів, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 3(123): 85-93. doi 10.15574/SP.2022.123.85

**For citation:** Dorosh OI, Dushar MI, Masynnyk YuS, Stegnitskaya MV. (2022). Tyrosinemia type 1 in a child, experience of a hematologist. Clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(123): 85-93. doi 10.15574/SP.2022.123.85.

Тирозинемія є рідкісним метаболічним захворюванням, яке виникає внаслідок порушення метаболізму амінокислот і може перебігати під «масками» різних захворювань, дебютуючи в дітей різного віку геморагічним синдромом, гепатолієнальним синдромом, гіпоглікемією, рахітоподібним захворюванням, периферичною нейропатією, змінами в гемограмі тощо.

**Клінічний випадок.** Описано захворювання в дівчинки віком 1 рік 7 місяців, що супроводжувалося рецидивними носовими кровотечами, які стали причиною звернення до гематолога. Під час огляду виявлено гепатомегалію з порушенням функції печінки (гіпопротеїнемія, тривала резистентна гіпоглікемія, коагулопатія) із розвитком хронічної печінкової недостатності, асцитом та спленомегалією з ознаками гіперспленізму, асцит, нефромегалію. Проведено диференційну діагностику між онкогематологічним процесом, мієлодиспластичним синдромом і метаболічним захворюванням. Верифіковано тирозинемію типу 1 (hereditary infantile tyrosinemia — HT-1) за сукупністю клінічних і біохімічних, молекулярно-генетичних досліджень. Верифікацію захворювання виконано на підставі спектрометрії амінокислот, ацилкарнітинів, сукциналацетатів і молекулярно-генетичного дослідження. Молекулярно-генетичними дослідженнями, проведеними в лабораторії «INVITAE» (США), виявлено два патогенні варіанти, ідентифіковані в FAH-гені с.1069G>T (p.Glu357\*) та с.554-1G>T, які асоціюються з аутосомно-рецесивною тирозинемією.

Звернуто увагу на важливість диференційної діагностики цього орфанного захворювання. Детально описано спосіб патогенетичної терапії HT-1 із застосуванням зареєстрованого в Україні лікарського препарату Нітизину (орфадину), спеціальної дієти з низьким вмістом фенілаланіну / тирозину, що мають виражену позитивну клінічну дію та запобігають формуванню непоправних інвалідизуючих розладів. Наголошено на необхідності ранньої діагностики HT-1 та підтримано ініціативу МОЗ України щодо планового неонатального скринінгу орфанних захворювань, до переліку яких входить HT-1, оскільки вчасно розпочате лікування поліпшує якість життя пацієнтів. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** гепатоспленомегалія, нефромегалія, тирозинемія тип 1, діти.

### Tyrosinemia type 1 in a child, experience of a hematologist. Clinical case

**O.I. Dorosh<sup>1,2</sup>, M.I. Dushar<sup>3</sup>, Yu.S. Masynnyk<sup>4</sup>, M.V. Stegnitskaya<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>CNE of Lviv regional council «Western Ukrainian Specialized Pediatric Medical Centre», Ukraine

<sup>2</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

<sup>3</sup>SI «Institute of Hereditary Pathology of the NAMS of Ukraine», Lviv

<sup>4</sup>Center for Medical Innovations NOVO, Lviv, Ukraine

Tyrosinemia is a rare metabolic disease resulting from a metabolic disorder of amino acids, which can occur under the «masks» of various diseases, debut as a hemorrhagic syndrome in children of all age groups, hepatolienal syndrome, hypoglycemia, rickets-like disease, peripheral neuropathy.

**Clinical case.** In our publication, we report on a girl at the age of 1 year 7 months who had recurrent nosebleeds, which led to a referral to a hematologist. Examination revealed hepatomegaly with impaired liver function (hypoproteinemia, long-term resistant hypoglycemia, coagulopathy) with the development of chronic liver failure, ascites and splenomegaly with signs of hypersplenism, ascites, and nephromegaly. Differential diagnostics was carried out between oncohematological process, myelodysplastic syndrome (MDS) and metabolic disease. Type 1 tyrosinemia (hereditary infantile tyrosinemia (HT-1)) was verified by a combination of clinical and biochemical, molecular genetic studies. Verification of the disease came from the spectrometry of amino acids, acylcarnitines, succinal acetates and molecular genetic studies. Molecular genetic studies in the INVITAE laboratory, USA revealed two pathogenic variants identified in the FAH gene c.1069G>T (p.Glu357\*) and c.554-1G>T, which are associated with autosomal recessive tyrosinemia. The emphasis in the publication is on the differential diagnosis, the effectiveness of the treatment of this orphan disease. The method of pathogenetic therapy of HT-1 is described in detail, both with the use of the drug nitisinone (orphadin) registered in Ukraine, a special diet with a low content of phenylalanine / tyrosine, which have a pronounced positive clinical effect and prevent the formation of irreversible disabling disorders. We emphasize the need for early diagnosis of HT-1 and support the Ministry of Health of Ukraine in the initiative of routine neonatal screening for orphan diseases, which include HT-1, since timely treatment improves the quality of life in these 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 interests was declared by the authors.

**Key words:** hepatosplenomegaly, nephromegaly, tyrosinemia type 1, children.

## Вступ

**Т**ирозинемія — це рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання, пов'язане з дефектом обміну речовин та порушенням метаболізму тирозину, що призводить до накопичення тирозину і похідних та впливає на життєво важливі органи пацієнта. При цьому захворюванні уражуються переважно печінка, нирки, підшлункова залоза, часто спостерігаються неврологічні порушення [2]. Відомі три типи тирозинемії: тип I (hereditary infantile tyrosinemia — HT-1) уражує 1 з 100 000 осіб у всьому світі [1,2,8], тип II (синдром Ріхнера—Ханхарта, Richner—Hanhart syndrome) зустрічається в 1 на 250 000 осіб [2,18], а тип III є найбільш рідкісним типом [2]. HT-1 також відома як гепаторенальний тирозиноз, є аутосомно-рецесивним захворюванням, яке спричинене дефіцитом фумарилацетоацетази, що призводить до накопичення токсичних метаболітів фумарилацетоацетату (fumarylacetoacetate — FA), малеїтацетоацетату та сукцинілацетону (succinylacetone — SA), зумовлюючи прогресуюче ураження печінки, синдрому Фанконі та/або рахіту [9,20]. HT-1 може бути гострою (перші кілька днів життя), коли основним проявом хвороби є печінкова недостатність; підгострою (6–12 місяців), коли діти мають переважно ниркові симптоми або рахіт; і хронічною (частіше зустрічається в дорослому віці) [12]. Застосування 2-нітро-4-трифторметилбензоїл-1,3-циклогександіону (2-nitro-4-trifluoromethyl-benzoyl-1,3-cyclohexanedione, NTBC) як методу лікування стало альтернативою трансплантації печінки. NTBC запобігає накопиченню FA та його перетворенню в SA. У вчасно нелікованих дітей із HT-1 зростає ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) та підвищується рівень смертності [28].

## Клінічний випадок

Дівчинка віком 1 рік 7 місяців звернулася 30.06.2021 до гематолога зі скаргами на носові кровотечі.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Від батьків пацієнтки отримано інформовану згоду на публікацію цього звіту про випадок і будь-яких супровідних зображень.

Анамнез хвороби: зі слів матері, близько 2 місяців тому з'явилися періодичні носові кровотечі, протягом останніх 4–5 діб — із наростан-

ням. За результатами аналізу крові в дитини виявлено анемію та тромбоцитопенію. Анамнез життя: дитина від I патологічної вагітності, передчасне старіння плаценти на 22-му тижні, 1 артерія, мати перебувала на підтримці. Маса тіла при народженні — 3100 г, дитина розвивалася добре. Анамнез алергологічний не обтяжений. Перенесених захворювань не було. У ранньому віці діагностовано непереносимість лактози (генотип С/С). Профілактичні щеплення — за календарем. Спадковий анамнез не обтяжений. Дані об'єктивного обстеження: стан тяжкий на момент госпіталізації до відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Шкірні покриви блідо-жовті із сіруватим відтінком, чисті. Судинна мальформація — на чолі та переніссі. Гіпотрофія II ст. Маса тіла — 9,8 кг ( $\sigma=5$ ), зріст — 79,5 см ( $\sigma=25$ ). Стигми дизембріогенезу: високе піднебіння, аномальне сповільнене прорізування зубів. Осалгії (-). Периферичні лімфовузли не збільшені. Над легеньми — пуерильне дихання, частота дихання — 24/хв. Тони серця звучні, частота серцевих скорочень — 126/хв. Артеріальний тиск — 90/50 мм рт. ст. Живіт м'який, не болючий, збільшений у розмірах, печінка — +2,5 см, селезінка — +3,0 см з-під краю реберної дуги. Кістково-суглобова система: вальгусна деформація нижніх кінцівок. Обвід голови — 44 см ( $\sigma=25$ ). Менінгеальні симптоми відсутні. Випорожнення сформовані. Психоемоційний розвиток відповідає віку. Загальний аналіз крові (ЗАК): еритроцити (Er) —  $3,47 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобін (Гб) — 101 г/л, лейкоцити (Le) —  $9,36 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоцитарна формула: паличкоядерні нейтрофіли (п) — 1%, сегментоядерні (с) — 2%, базофільні (б) — 0%, еозинофільні (е) — 1%, лімфоцити (л) — 49%, моноцити (м) — 26%, тромбоцити (Тр) — 82 Г/л, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 5 мм/год. Біохімічний аналіз крові (БАК): аланінамінотрансфераза — 33,4 МО/л, аспаратамінотрансфераза — 81,2 МО/л, гамма-глутамілтрансфераза — 64,8 МО/л, загальний білірубін — 44,3 мкмоль/л, прямий — 25,2 мкмоль/л, амілаза — 31,2 мг/сл, загальний білок — 58,5 г/л, альбумін — 43,6 г/л, калій — 3,6 ммоль/л, натрій — 139,9 ммоль/л, сечовина — 1,9 ммоль/л, креатинін — 26,0 мкмоль/л, феритин — 36,2 нг/мл, залізо сироватки крові — 8,7 мкмоль/л, глюкоза — 5,59 ммоль/л, С-реактивний білок — <6,0 мг/л, креатинкіназа — 76,0 МО/л, лужна

фосфатаза (ЛФ) — 5077,0 МО/л, кальцій — 2,26 ммоль/л, кальцій іонізований — 1,35 ммоль/л, фосфор — 0,69 ммоль/л, паратгормон — 9,41 пмоль/л, 25-ОН-D — >150 нг/мл, магній — 0,87 ммоль/л, холестерин — 2,81 ммоль/л, тригліцериди — 0,78 ммоль/л, сечова кислота — 76,0 мкмоль/л, альфа-фетопротеїн (АФП) — 33762,0 МО/мл, фолієва кислота — 9,8 нг/мл, вітамін В<sub>12</sub> — 437,0 пмоль/л, церулоплазмін — 9,0 мг/дл, альфа-1-антитрипсин — 187,0 мг/дл, тиреотропний гормон — 5,63 мкМО/мл. Клітинний та гуморальний імунітет — у нормі (IgA — 120,8 мг/100 мл, IgM — 73,9 мг/100 мл, IgG — 781,7 мг/100 мл, IgE — 18,2 Мо/л; CD3 — 56%, CD4 — 30%, CD8 — 19,0%, CD19 — 23,0%, CD16/56 — 10%, хелпери/супресори — 1,5%). Коагулограма: активованій частковий тромбластиновий час медіана (Med) 51,2 (мінімум (Min) 27,3 — максимум (Max) 58,8) сек., протромбіновий час Med 25,4 (Min 19,0 — Max >120,0) сек., протромбіновий індекс Med 50,5 (Min 42,0 — Max 66,0) %, фібриноген Med 2,1 (Min 1,55 — Max 2,58) г/л, міжнародне нормалізоване відношення (МНВ, INR) Med 1,85 (Min 1,58 — Max 2,50).

З метою заперечення гемобластозу та мієлодиспластичного синдрому виконано аспіраційну та трепанаційну біопсію кісткового мозку. Мієлограма: пунктат нормоклітинний, присутні усі паростки гемопоєзу, неопластичним процесом не уражений. Еритропоєз — 14,0%, л — 32,7%, мієлоцити (мц) — 4,0%, метамієлоцити (мтмц) — 0,3%, п — 16,0%, с — 27,0%, е — 0,7%, б — 0,3%, м — 2,7%, бласти — 2,3%. Полімеразно-ланцюгові реакції дослідження експресії MLL гена з детекцією в системі мікročіпового електрофорезу «MultiNAMCE-202» (Shimandzu) — не виявлена. Молекулярно-генетичне дослідження кісткового мозку MLL-гена: t(4;11)(q21;q23) MLL/AF4, t(11;19)(q23;p13.3) MLL/ENL, t(6;11)(q27;q23) MLL/AF6, t(9;11)(p21-22;q23) MLL/AF9, t(10;11)(p11-13;q23) MLL/AF10, t(11;19)(q23;p13.1) MLL/ELL не виявлено. Молекулярно-генетичне ПЛР дослідження кісткового мозку експресії онкогенів із детекцією в реальному часі: t(8;21)(q22;q22) AML1/ETO, inv(16)(p13;q22) CBFB/MYH11 type A,E,D, t(9;22)(q34;q11) BCL/ABL — не виявлено. Молекулярно-цитогенетичне дослідження кісткового мозку: не виявлено MLL-гена, картина гібридизації nuc ish (MLLx2) [100]; не виявлено делеції 7–7q, картина гібридизації

nuc ish (D7Z1x)(7qterx2) [100]; не виявлено делеції 5p, 5q, картина гібридизації nuc ish 5p15.2(D5S23,D5S721x2)5q33-34(CSF1Rx2) [100]; не виявлено делеції 17p13.1, картина гібридизації nuc ish 17p131(TP53x2) [100]; не виявлено делеції t(8;21)(q22;q22), картина гібридизації nuc ish 8q21.3(RUNX1T1x2)21q22(RUNX1x2) [100]. Патогістологічне дослідження трепанобіоптатів (07.07.2021): кістковий мозок відповідає віковій нормі. Морфологічних ознак хвороби накопичення в межах досліджуваних трепанобіоптатів не виявлено. Тим самим заперечено лейкемію та мієлодиспластичний синдром. Аналізи сечі: загальний: колір солом'яно-жовта, прозора, реакція кисла, білок не виявлений, проба (пр.) Сулковича +, лейкоцити 0–1 у полі зору, слиз +. Вміст феніланіну в сечі — 1,0 мг/дл (норма — 0,1–3,0), рН сечі — 6,5, гіперамоноацидурия (+), гомогентезинова кислота (-) (негат.), пр. Бенедикта (+), пр. Фелінга (-), динітрофенілгідрозин (ДНФГ) (-), пр. Сулковича (++) , пр. Гайнеса (++) . Вірусологічні дослідження Cito-test Hbs Ag (-), anti-HCV (-) та Covid Ag негативні в матері та дитини. Кал на копрограму: колір жовтий, консистенція м'яка, запах звичайний, пр. Грегерса (+), пр. Трібуле (-), клітковина (++) , крохмальні зерна (++) , неперетравлені м'язові волокна (-), перетравлені м'язові волокна (-), жир нейтральний (+), жирні кислоти (+), мила (-), йодофільна флора (-), слиз (+), кишковий епітелій (-), лейкоцити (-), еозинофіли (-), кристали Шарко–Лейдена (-), кристали білірубину (-), яйця глистів не виявлені, найпростіші не виявлені. Зішкріби на гострики № 3 не виявлені. Електрокардіографія (ЕКГ): метаболічні порушення в міокарді. Гіпоксія міокарда, перевантаження передньобочкових відділів лівого шлуночка (ЛШ). Ехокардіографія (Ехо-КГ) (30.06.2021): фракція викиду міокарда (ФВ) — 66%, відкрите овальне вікно — 4–4,5 мм, дилатація лівих камер, ущільнений і потовщений міокард ЛШ. Структура і функція клапанів не порушена. Відносна мітральна недостатність. Функціонує овальне вікно (можливий дефект міжпередсердної перетинки). Систолічна і діастолічна функція ЛШ добра. Невелика кількість надлишкової рідини в перикарді. (13.07.2021) ФВ — 68%. Помірна дилатація лівого передсердя. Динамічна недостатність мітрального клапана. Ультразвукова діагностика (УЗД): печінка не збільшена в розмірах, нижній край права частка +20 мм, ліва +50 мм із-під ре-

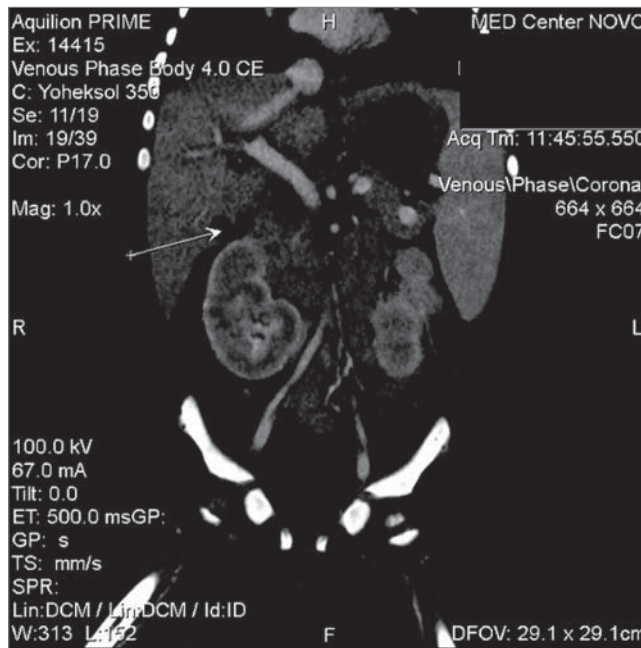
берної дуги, ехогенність паренхіми звичайна, структура дрібнозерниста, неоднорідна. Строма печінки не ущільнена, не потовщена. Підшлункова залоза — контур чіткий, не потовщена, структурно незмінена. Селезінка збільшена, нижній край +25 мм із-під реберної дуги. У паренхімі печінки множинні нечітко виражені гіперехогенні включення округлої форми діаметром 10–12 мм. Жовчний міхур скорочений після вживання їжі. Сечовий міхур акустично прозорий. Стінки не потовщені. Нирки розташовані типово, збільшені в розмірах: ліва — 110x50x46 мм, права — 96x43x43 мм. Товщина паренхіми зліва — 20 мм, справа — 18 мм, ехогенність паренхіми підвищена, кортико-медулярна диференціація збережена. Чашково-мискова система — без ознак дилатації. Вільної рідини в черевній порожнині не виявлено. УЗД-ознаки багатовогнищевих ураження печінки. Збільшення розмірів нирок, спленомегалія. Стінки кишечника не потовщені. Рентгенографія органів грудної клітки та черепа в 2 проекціях: легеневі поля — без змін; синуси вільні; серцева тінь — серце розширене в поперечному розмірі. Тінь верхнього середостіння дещо розширена (найімовірніше, за рахунок вилочкової залози). Кістки черепа — без патологічних змін. Кислотно-лужна рівновага крові (рН 7,365) — у межах норми.

Дитині проведено диференційну діагностику між метаболічним захворюванням і неопластичним процесом. Забезпечено ряд консультацій. Оториноларинголог (30.06.2021): хронічний риноаденоїдит, загострення; двобічний середній катаральний отит; аденоїди II ст. Гастроентеролог (01.07.2021): диференціація між глікогенозом, метаболічним захворюванням та захворюванням печінки. Офтальмолог (01.07.2021): рухи очних яблук — у повному обсязі; оптичні середовища прозорі; очне дно — у межах норми. Ендокринолог (01.07.2021): вальгусна деформація нижніх кінцівок; рівень фосфору у крові низький; діагноз — «Фосфат-діабет (?). Гіпофосфатемічний рахіт (?). Рекомендовано: контролювати кальцій фосфор, ЛФ у динаміці». Невролог (01.07.2021): вогнищевих змін центральної нервової системи не виявлено. Генетик (01.07.2021): підозра на метаболічні захворювання (гіпофосфатемія? тирозинемія? та інші циліопатії).

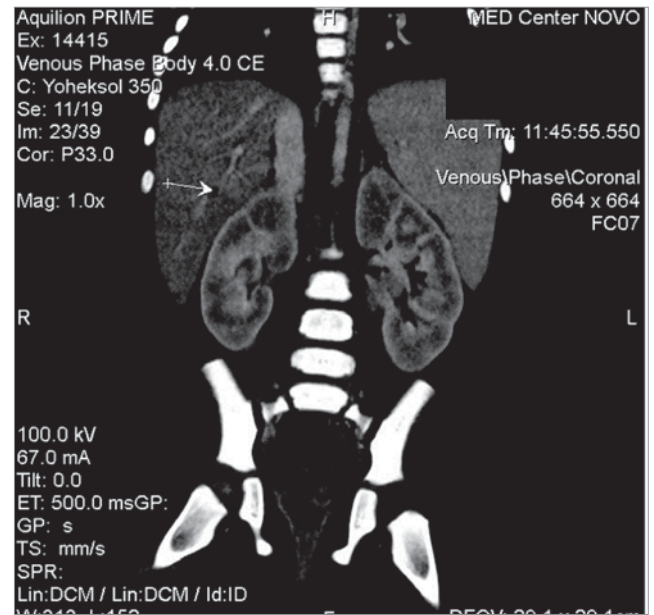
Комп'ютерна томографія (КТ) із контрастом (07.07.2021): під час обстеження головно-

го мозку видимих утворів, вогнищевих змін, деформацій не виявлено. Серединні структури не зміщені. Розміри шлуночкової системи — у межах норми. Контури стовбура мозку чіткі, без деформації. Субарахноїдальні конвексимальні простори вільні. Мозочок звичайних розмірів, гомогенної щільності. Турецьке сидло звичайних розмірів і форми. Пневматизація додаткових пазух носа відповідно до віку. Піраміди скроневих кісток зі збереженою пневматизацією, комірочки соскоподібних відростків — без патологічних включень. Кістки черепа — без патологічних змін. Дифузних і вогнищевих змін у паренхімі легень не виявлено. Пневматизація легень збережена. Судинний малюнок звичайний. Корені легень не змінені, без патологічних включень. Просвіт трахеї і бронхів збережений. Органи середостіння не зміщені, контури судин чіткі, патологічних утворів, збільшених лімфатичних вузлів у середостінні не виявлено, у передньому середостінні — вилочкова залоза. Плевральні листки вісцеральної та міжчасткової плеври не потовщені, у плевральних порожнинах патологічний вміст не візуалізується. Діафрагма розташована типово. М'які тканини грудної клітки — без особливостей. Печінка звичайних розмірів — 126x73x108 мм, із горбистими чіткими контурами, паренхіма печінки неоднорідної щільності та структури, в артеріальну, венозну, відтерміновану фази візуалізуються множинні (більше — у правій частині) гіподенсивні неоднорідні, часом кістоподібні, вогнищеві утворення з нечіткими контурами, найбільшими розмірами (12x8 мм) по медіальному краю V сегмента (рис. 1).

Внутрішньопечінкові та позапечінкові протоки не розширені. Жовчний міхур: контури чіткі, вміст однорідної щільності, ознаки перивезикального набряку. Селезінка розташована типово, збільшена в розмірах — 100x37x107 мм, контури чіткі. Підшлункова залоза не потовщена, звичайних розмірів, однорідної щільності, без видимих вогнищевих змін, протока залози не розширена. Нирки розташовані типово, збільшені (права — 50x41x80 мм, ліва — 48x45x108 мм), контури нирок чіткі, паренхіма потовщена до 24 мм, кортико-медулярна диференціація не чітка, порушена, перфузія знижена, порожниста система не деформована, не розширена. Екскреторна функція нирок збережена. Сечоводи не розширені, без патологічних включень. Наднирники розташовані типово, звичайної форми, не потовщені,



**Рис. 1.** Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини. У паренхімі печінки наявні гіперехогенні вclusions



**Рис. 2.** Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини. Множинні вогнищеві утвори в паренхімі печінки, спленомегалія, збільшення розмірів і порушення перфузії паренхіми нирок

без видимих патологічних утворів. Лімфатичні вузли заочеревинного простору преаортально та парааортально справа, а також перипортально утворюють конгломерат протяжністю дещо вище від рівня відходження черевного стовбура до рівня ниркових артерій, розмірами 25x18 мм. Вільної рідини в черевній порожнині не виявлено. М'які тканини черевної стінки — без особливостей. Контури сечового міхура чіткі, стінки не потовщені, патологічних утворів у порожнині сечового міхура не виявлено. Помірна кількість рідинного вмісту в дугласовому просторі товщиною до 9 мм. Жирова клітковина параректальної та сіднично-прямокишкової ямки — без особливостей. Видимі відділи кишечника — без особливостей. Збільшених лімфатичних вузлів у порожнині таза не виявлено. Кістки на рівні сканування — без видимих ознак деструкції. Висновок «Багатовогнищеве ураження печінки. Заочеревинна лімфаденопатія. Спленомегалія. Збільшення розмірів та зниження перфузії паренхіми обох нирок» (рис. 2). Патологічних змін голови, органів грудної клітки та порожнини таза не виявлено.

У динаміці в дівчинки відзначено наростання розмірів живота за рахунок гепато- (+8 см) і спленомегалії (нижній край селезінки сягає краю клубової кістки). У дитини із гепатоспленомегалією, нефромегалією, множинними утворами в паренхімі печінки, заочеревинною лімфаденопатією, у гемограмі тромбоци-

топенією (як прояв гіперспленізму), прямою гіпербілірубінемією, високим значенням ЛФ, АФП, гіпоглікемією (коливання глюкози крові — 1,34–1,9–2,2–3,6 ммоль/л), з приводу якої дитина перебувала на цілодобовій інфузії 10% розчину глюкози, гіпопротеїнемією, вторинною коагулопатією, у динаміці наростанням проявів печінкової недостатності, наростанням гепатолієнального синдрому, проведено диференційну діагностику між метаболічним і неопластичним процесом, не виключено можливість поєднання двох процесів одночасно. З метою диференціації було заплановано провести біопсію печінки та нирок, проте у зв'язку з вторинною коагулопатією та високим ризиком кровотечі інвазивні втручання відтерміновані. За тяжкістю стану дитині призначено переливання свіжозамороженої плазми № 10, еритромасу № 1, канавіт, транексамову кислоту. Проведено великий спектр обстежень на виявлення метаболічних захворювань. Враховуючи небезпеку інвазивних маніпуляцій для життя дитини, вирішено обмежитися консервативними методами дослідження до стабілізації стану. 09.07.2021 взято кров для молекулярно-генетичних досліджень на метаболічні захворювання в лабораторії «INVITAE», США. Визначення рівнів фенілаланіну, уринолізис, на спектрометрію амінокислот, ацилкарнітинів, сукциналацетатів. Ензиматична активність бета-глюкоцереброзидази — у межах

норми (14,4 ммоль/л/г). Діагноз Хвороби Гоше та Фабрі не підтверджено (09.07.2021). Скеровано до генетичної лабораторії «ОХМАТДИТ», м. Київ. За результатами (13.07.2021) дослідження в наданому зразку крові виявлено порушення вмісту метіоніну, тирозину, сукцинілацетону, що може свідчити на користь тирозинемії. Результати молекулярно-генетичних досліджень у лабораторії «INVITAE», США (16.08.2021): виявлено два патогенні варіанти, ідентифіковані в FAN-гені с.1069G>T (p.Glu357\*) та с.554-1G>T, які асоціюються з аутосомно-рецесивною тирозинемією, і один патогенний FESN-ген с.315-48T>C (інтронічний) гетерозиготний (із низькою пенетрантністю) варіант, що асоціюється з аутосомно-рецесивною еритропоетичною протопорфірією.

Для подальшого лікування 20.07.2021 дитину переведено до Центру орфанних захворювань НДСКЛ «ОХМАТДИТ», м. Київ. На час переведення констатовано наростання гепато(+8 см із-під краю реберної дуги) і спленомегалії (розміри селезінки сягали крила здухвинної кістки). Додатково виконано обстеження: нейроеластаза — 4,39 нг/мл (норма — <15,7 нг/мл), АФП — 10184,6 МО/мл (норма — <8,1 МО/мл), тироксин вільний — 0,976 нг/мл (норма — 0,96–1,99 нг/мл), тиреотропний гормон — 1,7 мкМО/мл (норма — 0,7–5,97 мкМО/мл), С-пептид — 0,659 нг/мл (норма — 1,1–4,4 нг/мл), кортизол — 94,53 нмоль/л (норма — 171,0–536,0 нмоль/л). З 21.07.2021 скориговано дієтотерапію із введенням лікувальної суміші «Comida Туго» та розпочато спеціальне лікування нітизиномом 2 мг/кг по 10 мг х2, з 23.07.2021 дозу зменшено до 10 мг на добу. На тлі лікування стан поліпшився, зменшився гепатолієнальний синдром, нормалізувалися показники глюкози, відсутні носові кровотечі. Однак на тлі лікування нітизиномом 10 мг на добу з 09.08.2021 погіршилися коагулологічні показники, а також цитопенія, у зв'язку з чим дозу препарату збільшено до 15 мг на добу з клінічним лабораторним ефектом. Дитина продовжує специфічну ферментотерапію та дієтотерапію з позитивним ефектом, додає в масі тіла. ЗАК (03.01.2022): Ер —  $4,51 \times 10^{12}$ /л, Гб — 130 г/л, Ле —  $8,08 \times 10^9$ /л, лейкоцитарна формула: п — 8%, с — 26%, б — 0%, е — 1%, л — 58%, м — 7%, Тр — 108 Г/л, ШОЕ — 5 мм/год. Унормувалися показники коагулограми, глікемії, рівень 25-ОН-D — 45 нг/мл.

## Обговорення

Тирозинемія тип I (НТ-1) — рідкісне спадкове захворювання, спричинене порушенням амінокислотного обміну, пов'язане з дефектом обміну речовин і порушенням метаболізму тирозину, що призводить до печінкової недостатності із супутніми захворюваннями нирок і нервової системи [1,5,20,21]. Клінічні симптоми зазвичай починаються до 2-річного віку. У більшості дітей ознаки гострої печінкової недостатності та ниркової дисфункції дебютують у віці до 6 місяців. НТ-1 можна запідозрити в немовлят, коли в них спостерігається гостра печінкова недостатність уже у віці кількох тижнів [4]. У частини дітей відмічається неонатальна гіпоглікемія без інших ознак порушення функції печінки, яка може швидко зникати. У хворих на НТ-1 у будь-якому віці констатують неврологічні кризи [4,8]. Це викликано дегенерацією аксонів, вторинною демієлінізацією і, можливо, безпосередньою нейронною / синаптичною дисфункцією центральної нервової системи. Основними ознаками неврологічного кризу є біль, погано локалізований у ногах, іноді — у животі, осьовий і розгинальний гіпертонус, міотонія (іноді призводить до необхідності проведення штучної вентиляції легень), гіпонатріємія (яка іноді пов'язана із судомами) та артеріальна гіпертензія. У багатьох осіб епізоди ураження нервової системи передують або супроводжуються блюванням або картиною, схожою на кишкову непрохідність [8]. Високий рівень тирозину пов'язують із захворюванням рогівки. Сучасна гіпотеза полягає в тому, що тирозин кристалізується в епітеліальних клітинах рогівки, порушуючи їхні лізосоми й ініціюючи запальну відповідь. Офтальмологічні ураження при тирозинемії проявляються такими симптомами: сльозотеча, світлобоязнь, почервоніння та біль. Під час огляду виявляють центральні дендритні ерозії рогівки [19].

У частини хворих на НТ-1 спостерігають ізольовану коагулопатію або інші ознаки дисфункції печінки, захворювання ниркових каналців, гіпофосфатемічний рахіт і відставання в розвитку. Тяжкість захворювання наростає від печінкової дисфункції та недостатності протягом перших місяців життя до хронічного захворювання з цирозом печінки. Коагулопатія є ранньою ознакою, яка проявляється навіть без інших клінічних ознак порушення функції печінки [4,5]. У дітей із НТ-1 існує високий

ризик розвитку ГЦК, що в частини пацієнтів може бути першим клінічним проявом, з приводу якого пацієнт звернувся до лікаря [5,7]. У 37% хворих, які в минулому пережили руйнівні ускладнення НТ-1, виникають гепатоми, що часто трансформуються в ГЦК [29]. Постійний моніторинг АФП рекомендують як обов'язковий скринінговий тест для пацієнтів з НТ-1, оскільки є корисним індикатором розвитку ГЦК [6]. Проте підвищений рівень АФП не є діагностичним критерієм для верифікації НТ-1 [6,33]. Лікарям слід бути обережними при інтерпретації підвищених рівнів АФП у дітей раннього віку, оскільки це зазвичай нормально для здорових новонароджених і є залишком АФП, основного циркулюючого білка у крові плода [6]. АФП швидко знижується після народження, а значення, які спостерігаються в дітей, хворих на НТ-1, часто перевищують у 10 разів показники у здорових новонароджених (<1 міс.).

На сьогодні існує ефективне медикаментозне лікування НТ-1 із застосуванням 2-[2-нітро-4-трифторметилбензоїл]-1,3-циклогександионом (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione, NTBC, нітизинон). Лікування має бути безперервним [10,16,24,28]. За результатами дослідження пацієнтів популяції Квебеку із НТ-1 встановлено, що в жодного з них не розвинулася гостра неврологічна декомпенсація за умови дотримання терапії NTBC [16]. Окрім медикаментозної підтримки, обов'язковою є специфічна дієтотерапія з обмеженням амінокислот фенілаланіну і тирозину [8]. Необхідно довічно застосовувати низькобілкову дієту, а в гострому періоді — безбілкову, до нормалізації вмісту сукцинілацетону в сечі та/або в крові. Повідомляється про надійні докази, що підтверджують зв'язок NTBC та дієтотерапії з помітним зниженням частоти ГЦК (у <1% дітей, якщо терапія розпочата до 1-го року, у 7% хворих — у віці від 1 до 2 років, у 21% осіб — віком від 2 до 7 років, у 35% — від 7 років життя) [8,30].

Окрім гіпофосфатемічного рахіту та артеріальної гіпертензії, які можуть виникнути на початку процесу захворювання, віддалені ускладнення включають гломерулосклероз, нефрокальциноз та хронічну ниркову недостатність [20,24,28]. У пацієнтів із НТ-1 ряд вчених спостерігає розвиток гіпертрофічної кардіоміопатії (ГКМ) [3,22,25]. Вважається, що її розвиток пов'язують з інгібуванням порфобіліногенсинтази міокарда, що призводить до підвищення

рівня  $\delta$ -амінолевулінової кислоти, яка може бути кардіотоксичною. Серцева токсичність самої гіпертирозинемії не відома. Припускається, що ураження печінки може спричинити збільшення серцевого викиду, тим самим провокувати розвиток ГКМ. Про кардіоміопатію йдеться переважно в запущених випадках із хронічним захворюванням печінки, а також у дітей молодшого віку з гострим перебігом хвороби. ГКМ може бути рідкісною знахідкою у ранньодіагностованих випадках, яких лікують за допомогою NTBC. У більшості випадків діагноз ГКМ встановлюють шляхом рутинного обстеження серця за допомогою Ехо-КГ та ЕКГ або під час автопсії. За результатами Ехо-ЕГ виявляється двошлуночкова гіпертрофія і/або гіпертрофія міжшлуночкової перегородки [22]. N. Andre та співавт. (2005) спостерігали повне зникнення ГКМ після початку лікування NTBC [3]. Пацієнти з НТ-1, які не отримують NTBC, можуть мати гіперплазію острівцевих клітин підшлункової залози. У більшості хворих такі зміни були патологічною знахідкою під час розтину. Вважається, що епізоди гіпоглікемії в дітей із НТ-1 виникають внаслідок порушення функції печінки або гіперінсулінізму [8]. Без патогенетичного лікування та дієтотерапії прогноз НТ-1 є несприятливим [34]. При гострому перебігу діти можуть померти від печінкової недостатності у віці до 1 року (середній вік — 6–8 міс.). При хронічній формі у 40% хворих розвивається ГЦК, цироз печінки [29,33]. Без лікування та дієтотерапії тривалість життя хворих не перевищує в середньому 15 років [5].

Отже, для досягнення оптимальних довгострокових результатів потрібне раннє виявлення хворих на НТ-1 дітей із застосуванням неонатального скринінгу на орфанні захворювання [1,23,27,31]. Такий скринінг запроваджено наказом МОЗ України «Про забезпечення розширення неонатальних скринінгових програм для новонароджених для створення нової системи неонатального масового скринінгу в Україні» [23]. На час верифікації діагнозу НТ-1 у нашої пацієнтки не було державної програми раннього неонатального скринінгу хвороби. Тому з огляду на наявність гепатоспленомегалії, нефромегалії, множинних утворів у паренхімі печінки (схожі утвори в паренхімі печінки при НТ-1 описано в публікації H.N. Ozcan та співавт. (2019) [26]), заочеревинної лімфаденопатії, асцити, проявів геморагічного характеру — рецидивних носових кровотеч, анемії, нейтропенії, моноцитозу,

тромбоцитопенії, прямої гіпербілірубінемії, високих значень ЛФ, АФП, гіпоглікемії, гіпопротеїнемії, вторинної коагулопатії, наростання в динаміці проявів печінкової недостатності та гепатолієнального синдрому, проведено диференційну діагностику між метаболічним і неопластичним процесом, не виключена можливість поєднання двох процесів. Рахітоподібні зміни скелета (вальгусна деформація нижніх кінцівок) потребували виключення гіпофосфатазії, при якій низький рівень ЛФ та фосфору в сироватці [15]. У наведеному клінічному випадку встановлено низький показник фосфору та значне підвищення значення ЛФ, не виявлено дефіциту вітаміну D (нутритивного та генетично обумовленого), а навпаки, відмічено суттєве підвищення цього показника. Верифікацію НТ-1 у нашої пацієнтки проведено відповідно до усіх міжнародних стандартів на підставі спектрометрії амінокислот, ацилкарнітинів, сукциналацетатів і молекулярно-генетичного дослідження, яке полягає у виявленні мутацій у гені FAH, що кодує фумарилацетоацетатгідролазу [1,2,5,8,9,11]. Нами виявлено два патогенні варіанти в FAH-гені c.1069G>T (p.Glu357\*) та c.554-1G>T, які асоціюються з аутомно-рецесивною тирозинемією. Наведений клінічний

випадок НТ-1 показує ефективність патогенетичної терапії NTBC та специфічної дієтотерапії з обмеженням амінокислот фенілаланіну і тирозину.

Отже, якщо коректно і вчасно верифікувати діагноз НТ-1 та своєчасно розпочати належне медичне лікування, абсолютна більшість (якщо не всі) дітей із НТ-1 мають шанси на якісне життя, без тяжких ускладнень із порушенням життєво важливих функцій організму.

### Висновки

Рання неонатальна сучасна діагностика НТ-1, яку ініціює МОЗ України, матиме високу ефективність у своєчасному виявленні тирозинемії й інших тяжких орфанних захворювань. Це дасть змогу вчасно призначити специфічну патогенетичну терапію та значно поліпшити прогноз і перебіг хвороби, також запобігти розвитку ускладнень і віддалених наслідків патології. Сподіваємося, що рекомендації, надані в статті, дозволять ще ширшому колу медичних працівників впевнено підійти до діагностики й лікування цього захворювання та досягти добрих результатів.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Äärelä L, Hiltunen P, Soini T, Vuorela N, Huhtala H, Nevalainen PI, Heikinheimo M, Kivelä L, Kurppa K. (2020). Type 1 tyrosinemia in Finland: a nationwide study. *Orphanet J Rare Dis.* 15 (1): 281.
2. Aktuglu Zeybek AC, Kiykim E, Soyucen E. (2015). Hereditary tyrosinemia type 1 in Turkey: twenty year single-center experience. *Pediatr Int.* 57: 281–289.
3. Andre N, Roquelaure B, Jubin V, Ovaert C. (2005). Successful treatment of severe cardiomyopathy with NTBC in a child with tyrosinaemia type I. *J Inher Metab Dis.* 28: 103–106.
4. Bay A, Karaoglu O, Sivasli E, Leblebisatan G, Keskin M. (2012). An infant with prolonged circumcision bleeding and unexplained coagulopathy. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 28: 181–183.
5. Baydakova GV, Ivanova TA, Mikhaylova SV, Saydaeva DK, Dzhudinova LL, Akhlakova AI, Gamzatova AI, Bychkov IO, Zakharova EY. (2019). The Unique Spectrum of Mutations in Patients with Hereditary Tyrosinemia Type 1 in Different Regions of the Russian Federation. *JIMD Rep.* 45: 89–93.
6. Blohm ME, Vesterling-Horner D, Calaminus G, Gobel U. (1998). Alpha 1-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age. *Pediatr Hematol Oncol.* 15: 135–142.
7. Castilloux J, Laberge AM, Martin SR, Lallier M, Marchand V. (2007). «Silent» tyrosinemia presenting as hepatocellular carcinoma in a 10-year-old girl. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 44: 375–377.
8. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, Waisbren SE, Guzsav-Calikoglu M, Wasserstein MP, Coakley K, Scott CR. (2017). Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med.* 19: 12.
9. Couce ML, Dalmau J, del Toro M. (2011). Tyrosinemia type 1 in Spain: mutational analysis, treatment and long-term outcome. *Pediatr Int.* 53: 985–989.
10. Couce ML, Sánchez-Pintos P, Aldámiz-Echevarría L, Vitoria I, Navas V, Martín-Hernández E, García-Volpe C, Pintos G, Peña-Quintana L, Hernández T, Gil D, Sánchez-Valverde F, Bueno M, Roca I, López-Ruzafa E, Díaz-Fernández C. (2019). Evolution of tyrosinemia type 1 disease in patients treated with nitisinone in Spain. *Medicine (Baltimore).* 98 (39): e17303.
11. Dou LM, Fang LJ, Wang XH, Lu W, Chen R, Li LT, Zhao J, Wang JS. (2013). Mutation analysis of FAH gene in patients with tyrosinemia type 1. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 51 (4): 302–307.
12. El-Karakasy H, Fahmy M, El-Raziky M. (2011). Hereditary tyrosinemia type 1 from a single center in Egypt: clinical study of 22 cases. *World J Pediatr.* 7: 224–231.
13. Gale GB, O'Connor DM, Chu JY. (1988). Normal values of alpha-fetoprotein in neonates and infants. *Pediatrics.* 82: 138.
14. González-Lamuño D, Sánchez-Pintos P, Andrade F, Couce ML, Aldámiz-Echevarría L. (2021). Treatment adherence in tyrosinemia type 1 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 16 (1): 256.
15. Kulikova KS, Kalinchenko NYu, Sibileva EN, Vasil'eva EV, Petrov VM, Tul'pakov AN. (2015). Hypophosphatasia: the clinical description of 3 cases of the disease with the molecular-genetic verification of the diagnosis. *Problems of Endocrinology.* 61 (3): 37–42. doi: 10.14341/probl201561337-42.
16. Larochelle J, Alvarez F, Bussiès JF et al. (2012). Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Québec. *Mol Genet Metab.* 107: 49–54.
17. Megdadi NA, Almigdad AK, Alakil MO, Alqiam SM, Rababah SG, Dwiari MA. (2021). Hereditary Tyrosinemia Type 1 in Jordan: A Retrospective Study. *Int J Pediatr.* 2021: 3327277.
18. Meissner T, Betz RC, Pasternack SM, Eigelshoven S, Ruzicka T, Kruse R et al. (2008). Richner-Hanhart syndrome detected by expanded newborn screening. *Pediatr Dermatol.* 25: 378–380.



19. Michalski A, Leonard JV, Taylor DS. (1988). The eye and inherited metabolic disease: a review. *J R Soc Med.* 81: 286–290.
20. Mirani S, Poojari V, Shetty NS, Shah I. (2021). Outcome of Tyrosinemia Type 1 in Indian Children. *J Clin Exp Hepatol.* 11 (1): 9–13.
21. Mitchell GA, Grompe M, Lambert M, Tanguay RM. (2014). Hypertyrosinemia. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* New York, NY: McGraw-Hill. URL: <http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971&sectionid=62673883>.
22. Mohamed S, Kambal MA, Al Jurayyan NA et al. (2013). Tyrosinemia type 1: a rare and forgotten cause of reversible hypertrophic cardiomyopathy in infancy. *BMC Res Notes.* 6: 362.
23. МОЗ України. (2021). Про забезпечення розширення неонатальних скринінгових програм для новонароджених для створення нової системи неонатального масового скринінгу в Україні. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 01.10.2021 № 2142. [МОЗ України. (2021). Про забезпечення розширення неонатальних скринінгових програм для новонароджених для створення нової системи неонатального масового скринінгу в Україні. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 01.10.2021 № 2142]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1403-21#Text>.
24. Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Endo F. (2015). Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan. *Pediatr Int.* 57: 37–40.
25. Neto JS, Leite KMR, Porta A et al. (2014). HCC prevalence and histopathological findings in liver explants of patients with hereditary tyrosinemia type 1. *Pediatr Blood Cancer.* 61: 1584–1589.
26. Ozcan HN, Karcaaltincaba M, Pektas E, Sivri HS, Oguz B, Dursun A, Tokatli A, Coskun T, Haliloglu M. (2019). Imaging liver nodules in tyrosinemia type-1: A retrospective review of 16 cases in a tertiary pediatric hospital. *Eur J Radiol.* 116: 41–46.
27. Rafati M, Mohamadhashem F, Hoseini A, Ramandi SD, Ghaffari SR. (2016). Prenatal Diagnosis of Tyrosinemia Type 1 Using Next Generation Sequencing. *Fetal Pediatr Pathol.* 35 (4): 282–285.
28. Raimann E, Cornejo V, Arias C, Cabello JF, Castro G, Fernández E, de la Parra A. (2012). Clinical follow up of Chilean patients with tyrosinemia type 1 treated with 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC). *Rev Med Chil.* 140 (2): 169–175.
29. Schady DA, Roy A, Finegold MJ. (2015). Liver tumors in children with metabolic disorders. *Transl Pediatr.* 4: 290–303.
30. Schlune A, Thimm E, Herebian D, Spiekerkoetter U. (2012). Single dose NTBC-treatment of hereditary tyrosinemia type I. *J Inher Metab Dis.* 35: 831–836.
31. Tang Y, Kong Y. (2021). Hereditary tyrosinemia type: newborn screening, diagnosis and treatment. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 50 (4): 514–523.
32. Van Ginkel WG, Pennings JP, van Spronsen FJ. (2017). Liver Cancer in Tyrosinemia Type 1. *Adv Exp Med Biol.* 959: 101–109.
33. Van Spronsen FJ, Bijleveld CM, van Maldegem BT, Wijburg FA. (2005). Hepatocellular carcinoma in hereditary tyrosinemia type I despite 2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 40: 90–93.
34. Van Spronsen FJ, van Rijn M, Meyer U, Das AM. (2017). Dietary Considerations in Tyrosinemia Type I. *Adv Exp Med Biol.* 959: 197–204.

#### Відомості про авторів:

**Дорош Ольга Ігорівна** — к. мед. н., лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. Асистент кафедри педіатрії і неонатології ФПДО Львівського НМУ імені Д. Галицького.

Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0002-5919-9371>; Scopus Author ID: 23027201900; Web of Science Researcher ID AAT-5967-2020.

**Душар Марія Іванівна** — мол. н. с. відділення клінічної генетики ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», лікар генетик. Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31а. <https://orcid.org/0000-0001-5454-8184>.

**Масинник Юстина Степанівна** — лікар-радіолог Центру медичних інновацій "NOVO". Адреса: м. Львів, вул. Орлика, 4. <https://orcid.org/0000-0001-9801-4926>.

**Стегніцька Мар'яна Василівна** — лікар-педіатр, дієтолог відділення педіатрії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр».

Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. Дитячий центр здоров'я імені А. Мазуренко. Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0001-9393-1207>.

Стаття надійшла до редакції 28.01.2022 р., прийнята до друку 19.04.2022 р.