

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра биологии

Синдром гомоцистонурия



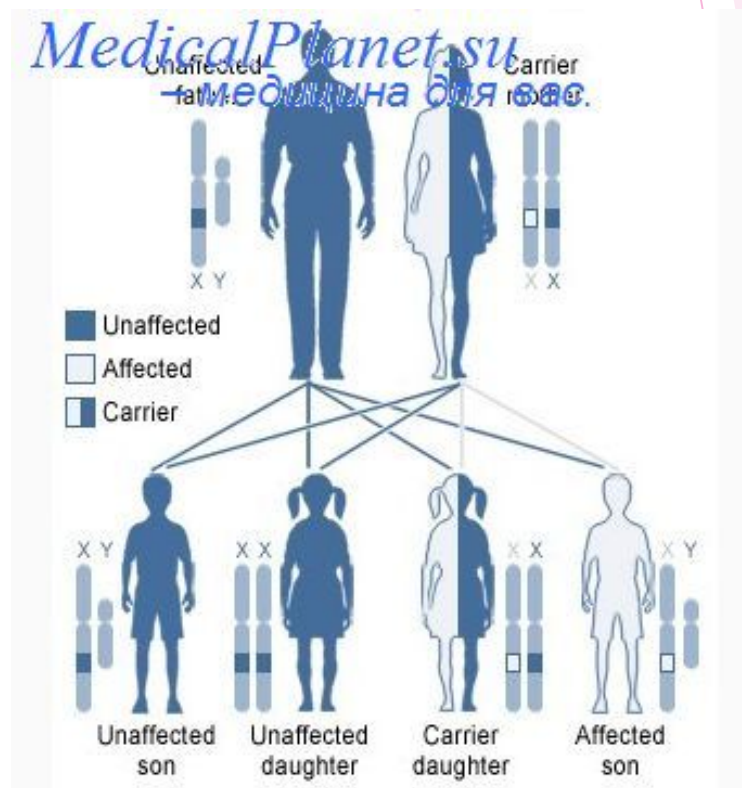
Выполнила:
Студентка: 2 курса 205 группы
Гранина Таисия Аркадьевна
Ответственный преподаватель:
Баяннова Анна Евгеньевна

Гомоцистинурия – генетически обусловленная энзимопатия, обусловленная дефектом β -цистатионинсинтазы, характеризующаяся нарушением обмена незаменимой аминокислоты метионина, повышением уровня гомоцистина в биологических жидкостях и тканях, приводящим к повреждению органов и систем.



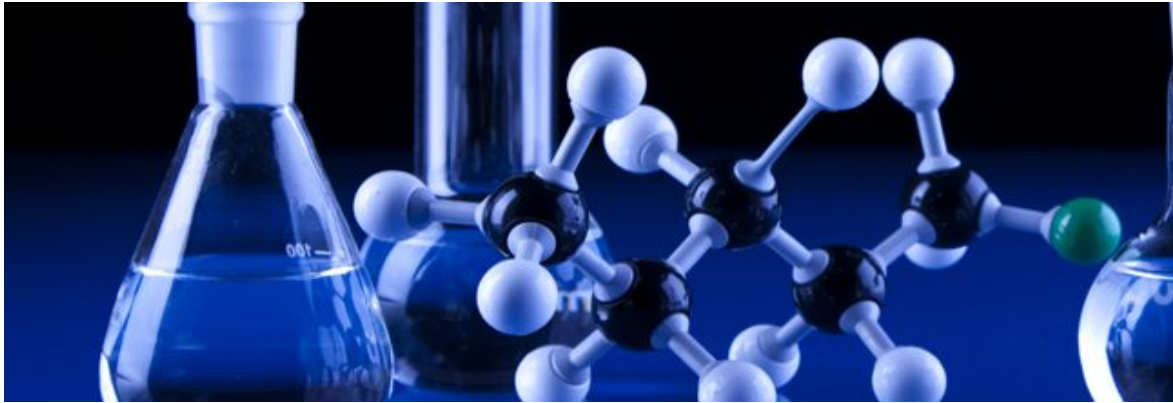
Впервые гемоцистинурия описана в 1962 г. Карсен и Нейлом.

По данным массового скрининга в разных странах частота гемоцистинурии составляет от 1 на 58 000 до 1 на 350 000 новорождённых.



ЭТИОЛОГИЯ

- ▶ Заболевание связано с генетически детерминированным дефектом
- ▶ β -цистатионинсинтазы, катализирующей образование цистатионина из серина и гомоцистеина.
- ▶ Тип наследования — аутосомно-рецессивный.
- ▶ Ген CBS локализован на длинном плече хромосомы 21, в регионе 21q22.3.

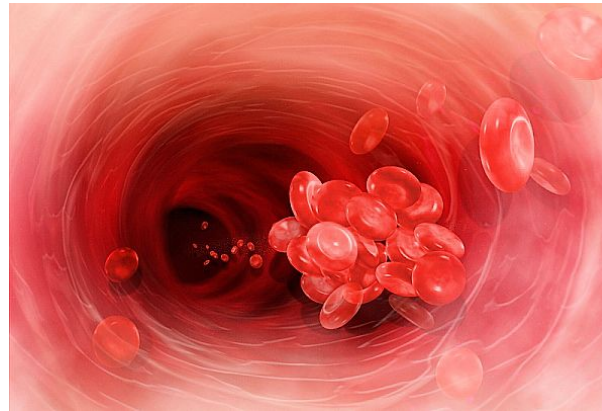


- ▶ Гомоцистеин является промежуточным продуктом распада метионина и в норме не содержится в плазме и моче, но дефекты на трех разных этапах ферментации могут привести к гомоцистинемии и гомоцистинурии.
- ▶ В крови и тканях накапливается промежуточный продукт обмена метионина – гомоцистин, который экскретируется с мочой; при этом также уменьшается содержание цистатионина и цистина.

- ▶ В основе заболевания лежит отсутствие или снижение активности фермента цистатионинсинтетазы, ему в качестве кофактора нужен витамин В12, а в качестве субстрата - фолиевая кислота.
- ▶ Возможной причиной нарушения метаболического пути также может служить гиповитаминоз В6 и В12, а также фолиевой кислоты.



- ▶ Высокие концентрации метионина и гомоцистина оказывают повреждающее действие на внутреннюю стенку артерий, что сопровождается усилением агрегации тромбоцитов и созданием условий для тромбообразования.



- ▶ Кроме этого, отмечается токсическое действие гомоцистина на нервную, соединительную и другие ткани.

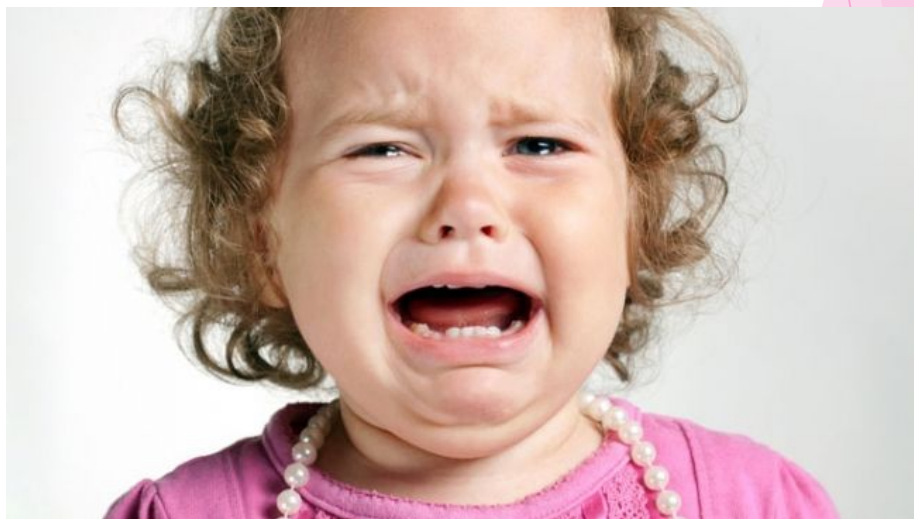
Разновидности заболевания

- ▶ **В6-зависимая** (пиридоксинчувствительная),
- ▶ **В6-резистентная** (пиридоксинрезистентная), обусловленной дефектом β -цистатинсинтазы.

Клинические проявления

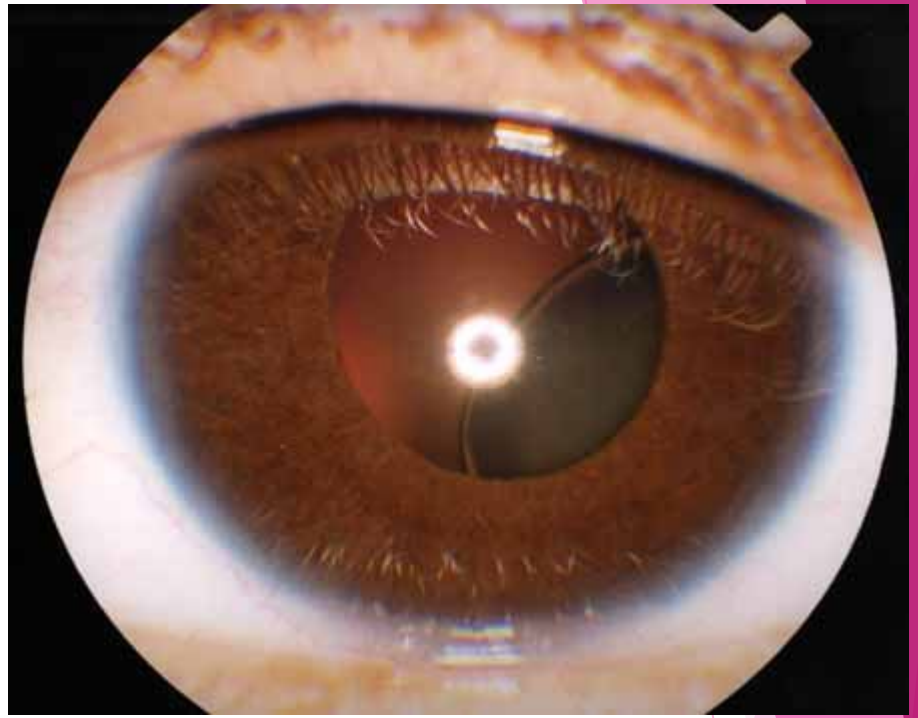
- ▶ Проявления гомоцистинурии нарастают постепенно. Такие дети при рождении выглядят здоровыми, без каких-либо специфических отклонений.
- ▶ В течение первого года жизни развивается умеренно выраженная гипотрофия.
- ▶ Диагноз устанавливают в возрасте 3-х лет, когда обнаруживают подвывих хрусталика, но в большинстве случаев яркая клиника развивается до 10 лет.

- ▶ У ребенка наблюдается отставание в наборе массы тела и росте. Введение корректирующих добавок и прикормов только усугубляет процесс.
- ▶ Характерны раздражительность, плаксивость, нарушение сна, отставание в умственном развитии;
- ▶ позднее закрытие родничков;

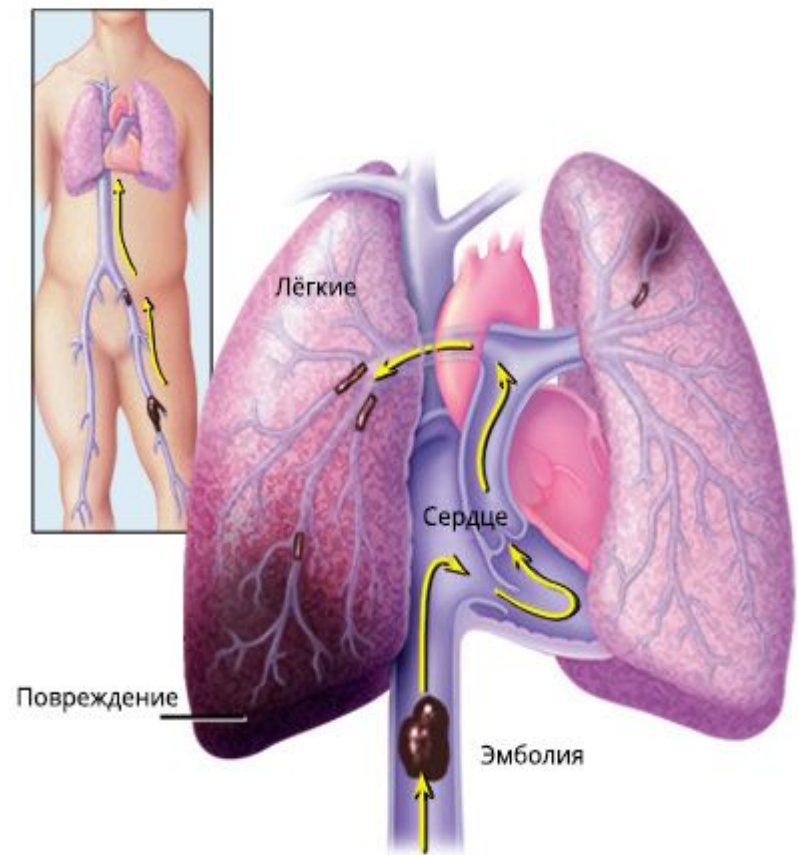


- ▶ **Поражение глаз** проявляется весьма специфичным для гемоцистинурии подвывихом хрусталика, а также резким снижением остроты зрения (выраженной близорукостью), дрожанием радужки (цветной части глаза вокруг зрачка).
- ▶ Постепенно формируется астигматизм, катаракта, повышается внутриглазное давление, развивается атрофия зрительных нервов и, как следствие, слепота. Возможна отслойка сетчатки.

- ▶ **Поражение опорно-двигательного аппарата:** выявляются аномалии строения тела.
- ▶ Возможны непропорционально длинные конечности и пальцы (арахнодактилия), плоскостопие или полая стопа, избыточная подвижность суставов, килевидная («куриная» грудь) или воронкообразная грудная клетка, искривление позвоночника и голеней, высокое (готическое) небо.
- ▶ Рано развивается остеопороз, в связи с чем часто наблюдаются многочисленные патологические переломы костей при незначительных травмах.



- ▶ **Поражение сосудистой системы связано с множественным тромбозом.**
- ▶ **Тромбы образуются и в артериальных, и в венозных сосудах любой локализации:**
 - ▶ **в легких (тромбоэмболия легочной артерии),**
 - ▶ **в сердце (инфаркты),**
 - ▶ **в почках, в конечностях (тромбофлебиты),**
 - ▶ **в головном мозге**



- ▶ **Поражение нервной системы:** в большинстве случаев это связано с прогрессирующим тромбозом мелких сосудов.
- ▶ Проявляется нарушением интеллектуального развития, мышечного тонуса, появлением непроизвольных движений в конечностях, эпилептическими припадками, психическими расстройствами.
- ▶ Формирование тромбоза в крупных сосудах чревато возникновением ишемических инсультов с развитием парезов в конечностях, нарушением речи, координации, глотания, нарушением чувствительности.

▶ **Поражение кожи:** появляются красноватые пятна в области скул на лице («горящие» скулы), на конечностях, телеангиэктазии (сосудистые «звездочки»).

▶ Существуют внешние особенности (фенотипические) больных гемоцистинурией: это высокие худощавые люди со светлыми редкими волосами и голубыми глазами (иногда даже альбиносы).



Диагностика

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

- ▶ В крови и моче больных повышен уровень метионина и гомоцистина при сниженном уровне цистина. Изменения становятся более выраженными после нагрузки метионином.
- ▶ Диагноз может быть подтверждён молекулярно-генетическим исследованием гена CBS.

- ▶ **Цианид-нитропруссидный тест (тест Бранда)**
направлен на выявление дефектов обмена серосодержащих аминокислот (для качественного определения цистина и гомоцистина в моче).
- ▶ К 0,5 мл мочи добавляется 200 мкл 5 % цианида натрия. Через 10 мин прибавляют несколько капель 5 % раствора нитропруссиды натрия.
- ▶ Реакция считается положительной при появлении различной степени зеленого окрашивания. Положительный тест наблюдается при гомоцистинурии, цистинурии, гипераммониемии.

- ▶ **Количественное определение гомоцистина в моче**, а также метионина и гомоцистина в плазме может быть выполнено с помощью колоночной хроматографии на аминокислотном анализаторе.
- ▶ Этот анализ предусматривает установление уровня гомоцистина, гомоцистеина, метионина, цистатионина, цистина и дисульфидов гомоцистеин-цистеин.

▶ **Определение активности цистатионинсинтетазы в печени по методу Mudd и соавт. (1964)**

- ▶ Экстракт кусочка печени, полученной при прижизненной биопсии, инкубируют с буферным раствором (рН 8,3), в состав которого входит пиридоксальфосфат, L-гомоцистеин, L-серин-3С и L-цистатионин.
- ▶ После инкубации при соответствующих условиях серии и цистатионин разделяют методом колоночной хроматографии и определяют радиоактивность цистатионина.
- ▶ В экстракте печени больных гомоцистинурией отсутствует энзиматическая активность, а у гетерозиготных носителей обнаруживают около 40 % активности цистатионинсинтетазы по сравнению с контролем.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

- ▶ Рентгенологическое исследование трубчатых костей и позвоночника обнаруживает системный остеопороз.
- ▶ На ЭЭГ регистрируются нарушения биоэлектрической активности головного мозга, иногда пароксизмального характера.
- ▶ Консультация офтальмолога позволяет подтвердить характерные для гомоцистинурии нарушения со стороны зрительной системы.
- ▶ Наблюдения и оценке развития со стороны педиатра, невролога, ортопеда, психиатра.

ПРОФИЛАКТИКА

- ▶ Профилактику заболевания в семьях повышенного риска (при наличии больных родственников) осуществляют путём пренатальной диагностики. Для этого используют определение активности β -цистатинсинтазы, выявление мутаций гена CBS в клетках хориона.
- ▶ **СКРИНИНГ** не проводят.

Прогноз гемоцистинурии

- ▶ Раннее начало лечения позволяет отсрочить появление подвывиха хрусталика, предотвратить тромбоэмболии или минимизировать их последствия.
- ▶ А также другие осложнения: интеллектуальные нарушения, параличи, атрофию зрительных нервов, легочное сердце, тяжелую артериальную гипертензию, инсульты, инфаркты внутренних органов и др.

Список литературы:

- ▶ Бучинская Н.В., Исупова Е.А., Костик М.М. Гомоцистинурия: литературный обзор и описание клинического случая // ВСП. 2019. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gomotsistinuriya-literaturnyy-obzor-i-opisanie-klinicheskogo-sluchaya> (дата обращения: 09.04.2021).
- ▶ Семячкина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Воинова В.Ю., и др. Клинико-генетические аспекты и патогенетические механизмы классической гомоцистинурии у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2013. - Т. 58. - № 3. - С. 30-37.
- ▶ Poloni S, Sperb-Ludwig F, Borsatto T, et al. CBS mutations are good predictors for B6-responsiveness: a study based on the analysis of 35 Brazilian Classical Homocystinuria patients. Mol Genet Genomic Med. 2018;6(2):160-170. <https://doi.org/10.1002/mgg3.342>
- ▶ Yaghmai R, Kashani AH, Geraghty MT, et al. Progressive cerebral edema associated with high methionine levels and betaine therapy in a patient with cystathionine beta-synthase (CBS) deficiency. Am J Med Genet. 2002;108(1):57-63. [DOI: 10.1002/ajmg.10186](https://doi.org/10.1002/ajmg.10186).

