

УДК: 616.831-018-056.7-053.4  
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.25КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК МЕТАХРОМАТИЧНОЇ  
ЛЕЙКОДИСТРОФІЇ У ДИТИНИ 5 РОКІВ

Л. М. Боярська, І. І. Редько

Запорізький державний медико-фармацевтичний  
університет (м. Запоріжжя, Україна)**Резюме**

Лейкодистрофії – це група генетичних нейродегенеративних захворювань, які вражають переважно білу речовину головного мозку. Поширеність лейкодистрофій у світі складає 1:40-100 тис., проте, ці захворювання мають фатальні наслідки для життя, серйозні прогнози для здоров'я та соціальної адаптації. Серед всіх форм лейкодистрофій привертає увагу для практикуючих лікарів метахроматична лейкодистрофія. Це рідкісне спадкове захворювання з групи лізосомних хвороб накопичення з аутосомно-рецесивним механізмом успадкування порушень обміну ліпідів. Причиною є мутація в гені, що кодує фермент ARSA, відсутність або дефіцит якого призводить до порушення розщеплення ліпідів – сульфатів. Наслідком є накопичення метахроматичної ліпідної субстанції у нервовій системі (мієліні, нейронах, глії), що призводить до дифузної демієлінізації.

У статті представлено клінічний випадок спостереження за дитиною 5 років з метахроматичною лейкодистрофією. Хлопчик народився доношеним. Вагітність та пологи перебігали без ускладнень. Сімейна спадковість не обтяжена. На протязі першого року життя фізичний та психомоторний розвиток дитини відповідали віковій нормі. Дебют захворювання спостерігався в 1 рік 2 місяці при першому зверненні до невролога зі скаргами батьків на порушення ходи при спробі дитини ходити, часті падіння, м'язову гіпотонію з порушенням постави. На протязі другого року життя дитина лікувалася в неврологічному відділенні з приводу церебрального спастичного парезу. У зв'язку з неефективним лікуванням дитина направлена на обстеження в НДСЛ МОЗ України «ОХМАТДИТ», де на підставі медико-генетичного тестування та МРТ головного мозку виставлений діагноз: «Метахроматична лейкодистрофія, пізня інфантильна форма».

В анамнезі захворювання після 2-х років почалося різке погіршення нутритивного статусу – порушення функції жування та ковтання з переходом з 4-х років до зондового ентерального харчування. Враховуючи наявність білково-енергетичної недостатності III ступеня в 5 років – вага 9800 г (дефіцит 42 %), проведено розрахунок добової норми енергії та білку із застосуванням лікувальної суміші з підвищеним вмістом білка та енергії, що призвело до позитивної динаміки збільшення ваги (за 6 міс. прибавка в масі тіла 7 кг). В динаміці захворювання в 5 років вперше з'явилися генералізовані напади судом, з приводу чого обгрунтована протисудомна терапія, яка призвела до позитивної динаміки. Організовано необхідність надання паліативної допомоги дитині та психологічна підтримка сім'ї із залученням міждисциплінарної команди фахівців (неврологів, психологів, реабілітологів).

**Ключові слова:** лізосомні хвороби накопичення; метахроматична лейкодистрофія; діагностика; паліативна допомога.

**Вступ**

Лейкодистрофії відносяться до спадкових орфанних (рідкісних) захворювань, які не увійшли до списку скринінг-діагностики в Україні на етапі сьогодення. Поширеність лейкодистрофій у світі невелика (складає 1:40000-100000), проте ці захворювання найбільш некеровані, мають прогресуючий перебіг з ураженням основних функцій нервової системи, що призводить до фатальних наслідків. Все це визначає необхідність своєчасного встановлення діагнозу, в першу чергу, для родини хворого, щоб позбавити її витрачання часу на неефективне дороге лікування без «правильного діагнозу» [1, 2].

Лейкодистрофії (дисмієлінізуючі захворювання) – це група генетичних захворювань, які вражають переважно білу речовину (нервові волокна або аксони) центральної нервової системи (головний та спинний мозок). Порушення синтезу захисного покриття навколо нервових волокон (мієліну) – і є лейкодистрофія. Лейкодистрофії охоплюють широкий спектр спадкових нейродегенеративних захворювань. Сучасна класифікація лейкодистрофій базується на особливостях патогенезу, а саме, переважного ураження певного компонента білої речовини [3]. Виділяють: мієлінопатії (внаслідок дефіциту мієліну або олігодендроцитів); лейкодистрофії з вакуолізацією мієліну; астроцитопатії; лейкоаксонопатії;

мікрогліопатії та лейко-васкулолопатії. Кожна категорія лейкодистрофій має відмінні клінічні, біохімічні, патологічні та радіологічні особливості.

Серед всіх форм лейкодистрофій привертає увагу для практикуючих лікарів метахроматична лейкодистрофія (МЛД), яка є типовим захворюванням з ураженням мієліну у вигляді демієлінізації. Метахроматична лейкодистрофія (англ. Metachromatic Leukodystrophy-MLD) – це рідкісне спадкове захворювання з групи лізосомних хвороб накопичення з аутосомно-рецесивним механізмом успадкування порушень обміну ліпідів. Інші назви захворювання: сульфатидний ліпідоз, синдром Грінфільда, хвороба Шольца, хвороба Геннеберга, синдром Шольца-Більшовскі-Геннеберга [4, 5]. Усі назви цієї хвороби отримано на честь лікарів-неврологів та психіатрів, які описали сімейні випадки захворювання. Термін «лейкодистрофія» вперше запропонували німецькі неврологи Макс Більшовскі та Ричард Геннеберг у 1928 р. Ці дослідники запропонували і першу класифікацію, засновану на клінічних, патоморфологічних і гістологічних критеріях. Термін «метохроматична» застосовується для опису зразків тканини (гістологічних структур), які фарбуються в колір, не властивий цьому барвнику. На відміну, термін «ортохроматична» означає фарбування гістологічних структур в той же колір, що і використовуваний для цього барвник.

Причиною МЛД є мутація в гені, що розташований на довгому плечі 22-ї хромосоми (22q13.31-qter) або при недостатності білка-активатора сфінголіпідів – на короткому плечі 10-ї хромосоми (10q21-q22), що кодує фермент арилсульфатазу А (ARSA). Генетична мутація призводить до відсутності або дефіциту ферменту ARSA, який відповідає за розщеплення ліпідів-сульфатів, таких як цереброзид-3-сульфат або 3-О-сульфогалактозілцерамід до галактоцереброзиду та сульфату. Наслідком є патологічне накопичення метахроматичної – реагуючої ліпідної субстанції у нервовій системі (мієліні, нейронах, глії), що призводить до дифузної демієлінізації переважно у півкулях великого мозку, при цьому сіра речовина не уражається [1-2, 4].

При МЛД демієлінізація периферичних нервів викликає сенсомоторну поліневропатію, порушення ходи і атаксію. також ліпід-сульфати накопичуються в інших тканинах організму (жовчовивідних протоках печінки, жовчному міхурі, печінці, підшлунковій залозі, яєчниках, очах, дистальних каналцях нирок, лімфатичних вузлах, зубній пульпі) [6,7]. Клінічна картина МЛД варіабельна, що пов'язано зі значним поліморфізмом гена, що кодує фермент ARSA. До групи МЛД входять 5 алельних форм: 1-а – пізня інфантильна (синдром Грінфілда) – найбільш поширена (у 50-60 % випадків), з дебютом в перші 1-2 роки життя; 2-а – ювенільна форма (хвороба Шольца) – у 20-30 % випадків, з дебютом у віці 4-16 років, починаючись з порушень ходи, емоційних і поведінкових розладів; 3-а – форма дорослих (синдром ван Богарта-Ніссена-Пфайффера) – зустрічається рідко, з дебютом у 16-60 років, характеризується зростаючою деменцією, атаксією, полінейропатією, психозами, атрофією зорових нервів; 4-а – часткова недостатність цереброзидсульфатази; 5-а – псевдонедостатність арилсульфатази А – синдром, що характеризується вираженим зниженням активності ферменту арилсульфатази А при відсутності клінічних проявів [3].

Клінічна діагностика всіх форм лейкодистрофій залишається складною проблемою, так як ці хвороби перебігають під клінічними масками інших неврологічних та психіатричних розладів. У дітей МЛД може перебі-

гати під діагнозами: гідроцефалія, мегалоцефалія, симптоматична епілепсія, дитячий церебральний параліч або психіатричні захворювання (зокрема, шизофренія) з прогресуючим тяжким перебігом. МЛД може бути запідозрена у пацієнтів із прогресуючими неврологічними порушеннями. Важливим методом для підтвердження діагнозу є магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку, коли у типових випадках хвороби виявляються дифузні симетричні гіперінтенсивні вогнища, переважно у тім'яно-потилочних ділянках білої речовини, які згодом поширюються в напрямку лобних ділянок, мозолистого тіла та перивентрикулярної білої речовини. Остаточний діагноз МЛД встановлюється за допомогою молекулярно-генетичного тестування, яке виявляє мутацію гена, що кодує фермент ARSA [1, 5].

На сучасному етапі МЛД вважається невиліковним захворюванням із фатальним перебігом. Існує декілька підходів до лікування, які знаходяться ще на стадії розробки: трансплантація кісткового мозку переважно є корисною у пацієнтів з дорослою формою МЛД, застосування рекомбінантного ферменту ARSA (препарат для замісної терапії «Метазім») або мезенхімальних стовбурових клітин, терапія направлена на зменшення синтезу сфінголіпідів за допомогою непрямого варфарину, а також генна терапія, направлена на вживлення до організму нормального гену, який кодує фермент ARSA, замість дефектного (тестується на тваринах) [8, 9, 10].

#### Клінічний випадок

У статті представлено власний випадок спостереження за дитиною 5 років з МЛД, який потребує на сьогоднішній паліативної допомоги. Хлопчик О. 5 років, народився від 2-ї вагітності, 2-х пологів, на 38 тижні природним шляхом. Вага 3400 г, зріст 51 см. Дана вагітність та пологи перебігали без ускладнень. Даній вагітності передувало безпліддя, незважаючи на першу вагітність в 16 років (донька 23 роки, здорова). Дитина від другого шлюбу, бажана. Спадковість в сім'ї не обтяжена. На протязі першого року життя фізичний та психомоторний розвиток дитини відповідали віковій нормі (рис. 1). З народження – на штучному вигодовуванні.



Рис. 1. Вік до 1 року

В 1 рік 2 місяці батьки вперше звернулися за консультацією до невролога зі скаргами на порушення ходи при спробі дитини ходити, при ході впирається на передні відділи стопи, часті падіння, м'язову гіпотонію з порушенням постави. У зв'язку з даними неврологічними порушеннями дитина на протязі другого року життя неодноразово проходила обстеження та лікування в неврологічному відділенні КНП «Міська дитяча лікарня № 5 ЗМР» м. Запоріжжя. На підставі комплексного лабораторного та інструментального обстеження (ЕХО-ЕГ, МРТ головного мозку та шийного, попереково-крижового відділу; електроміографія: електронейроміографічні патерни помірно виражених розмірів (аксональних) у нервах нижніх кінцівок (за рахунок підвищення латентності амплітуди М-відповіді), домінують спастичні явища в м'язах) був виставлений діагноз: Церебральний спастичний парапарез (на фоні лейкоцистотрофічного процесу?). Дитина отримувала лікування: нейромідин, нуклео ЦМВ, вітамін В1, кардонат. Рекомендована консультація генетика.

У 2 роки дитина була направлена на обстеження в Національну дитячу спеціалізовану лікарню МОЗ України «ОХМАТДИТ». На підставі обстеження – МРТ головного мозку: виявлення великого симетричного ураження білої речовини обох гемісфер мозку та мозолистого тіла, дано заключення: МЛД з найбільшою вірогідністю. Остаточний діагноз МЛД був підтверджений на підставі молекулярно-генетичного тестування. Клінічна форма – пізня інфантильна (синдром Грінфілда). На протязі 1 місяця знаходження в клініці «Охматдит» дитина втратила 4 кг ваги.

Після 2-х років почалося різке погіршення нутритивного статусу – порушення функції жування та ковтання з переходом у 4 роки до часткового зондового ентерального харчування, що призвело до розвитку білково-енергетичної недостатності (БЕН) III ст. Вага дитини в динаміці: у 2 роки – 12 кг, у 3 роки – 10 кг, у 4 роки – 9,5 кг, у 5 років – 9,8 кг. З 3 років дитині вперше призначена лікувальна суміш Pertamen Junior, але необхідної позитивної динаміки не спостерігалось (рис. 2).



Рис. 2.

При поступленні дитини у КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР у віці 5 років дитині з БЕН III ст. нами було проведено розрахунок добової норми енергії та білку, згідно Європейських рекомендацій (рис. 3). Добова норма калорій склала 1532, добова норма білка – 18,6 г. Харчування дробне – 10-12 разів на добу; 80 % – ентеральне зондове харчування, 20 % – оральне харчування (гомогенна конститенція). Лікувальна суміш – 100 мл х 8-9 разів на добу (800-900 ккал). Інші продукти харчування (каші, овочева пюре, м'ясо, риба, яйця в поєднанні з сумішшю (400-500 ккал). В якості початкової лікувальної суміші застосовано Нутріні (Нестле) – рідка форма, далі з переходом на суху форму – суміш Нутрізон-Паудер, які мають високий вміст білка та енергії. За 3 місяці лікувального харчування дитина набрала у вазі 4 кг 200 г.

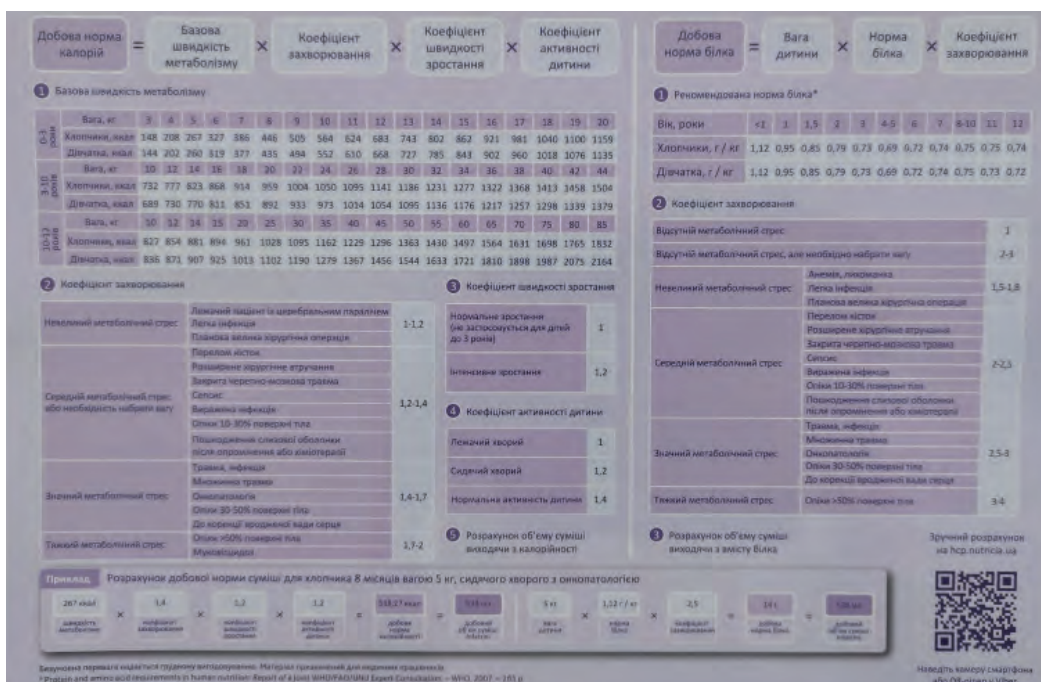


Рис. 3. Розрахунок добової норми енергії та білку

З анамнезу життя: після перенесеної в кінці 2020 році коронавірусної хвороби (Covid-19), дитина постійно хворіє на рецидивуючі інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів. Впродовж 2022 р. знаходився на стаціонарному лікуванні з приводу затяжного перебігу позалікарняної сегментарної пневмонії з БОС та ДН 2ст. Супутній діагноз: гостра виразка цибулини 12-ти палої кишки, геморагічний гастрит, ерозивний езофагіт. У 2023 р. (дитині 5 років) потрапив у відділення реанімації та інтенсивної терапії з тоніко-клонічними судомами, які проявилися вперше, з порушенням дихання та свідомості на тлі підвищення температури до 37,7°C. Після стабілізації стану переведений у неврологічне відділення КНП «Міська дитяча лікарня № 5 ЗМР» м. Запоріжжя для обстеження та підбору протисудомної терапії. Виставлений діагноз: Симптоматична епілепсія, генералізовані напади. Призначене лікування: депакін, карбамазепін, клоназепам.

У теперішній час дитині 5 років 9 міс., знаходиться під спостереженням лікарів в домашніх умовах. Отримує симптоматичне лікування та лікувальне харчування. Стан дитини стабільний. Вага – 19 кг 500 г (за 9 міс. – прибавка 9 кг) (рис. 4). Судом до теперішнього часу не спостерігається.

Встановлення дитині діагнозу МЛД, безумовно, є тяжкою подією не тільки для родини, але й для медичних працівників, що опікуються нею. Сучасна медицина не дозволяє відносити це захворювання до курабельних. Завдання лікарів, не тільки педіатрів, в першу чергу, дитячих неврологів, запідозрити це захворювання у дитини з нетиповою картиною ураження нервової системи або при відсутності ефекту від призначеного лікування, та своєчасно розпочати діагностичний пошук. Діти з таким захворюванням потребують повноцінної паліативної допомоги, яка включає не тільки спостереження за хворим та повний догляд за його тілом, але й розрахунок харчування за калорійністю та симптоматичне лікування, які можуть істотно подовжити життя. Але необхідним є психологічна підтримка сім'ї при проведенні паліативної допомоги із залученням міждисциплінарної команди фахівців (неврологів, психологів, реабілітологів).

### Література

1. Ashrafi M.R., Amanat M., Garshasbi M. et al. An update on clinical, pathological, diagnostic and therapeutic perspectives of childhood leukodystrophies. *Expert Rev Neurother.* 2020; 20: 65-84. Doi: 10.1080/14737175.2020.1699060.
2. Van der Knaap M. S., Bugiani M. Leukodystrophies: a proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2017 Sep; 134 (3): 351-382. Doi: 10.1007/s00401-017-1739-1
3. Beerepoot S., Nierkens S., Boelens J. J. et al. Peripheral neuropathy in metachromatic leukodystrophy: current status and future perspective. *Orphanet J. Rare Dis.* 2019; 14: 240. Doi: 10.1186/s13023-019-1220-4.
4. Tatu L, Bogousslavsky J. *War Neurology. Front. Neurol. Neurosci.* 2016;(38),1-8. Doi: 10.1159/000443598
5. Rosenberg J.B., Kaminsky S. M., Aubourg P. et al. Gene therapy for metachromatic leukodystrophy. *L Neurosci Res.* 2016; 94: 1169-1179.
6. McFadden K., Ranganathan S. Pathology of the gallbladder in a child with metachromatic leukodystrophy. *Pediatr Dev Pathol.* 2015; 18: 118-230. Doi: 10.2350/14-09-1551-CR.1
7. Kim J., Sun Z., Ezekian B. et al. Gallbladder abnormalities in children with metachromatic leukodystrophy. *J. Surg Res.* 2017; 208: 187-191 Doi: 10.1016/j.jss.2016.08.081
8. Biffi A, Montini M, Lorioli L, et. al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science.* 2013 Aug 23;341(6148):1233158. Doi: 10.1126/science.1233158
9. Wolf N.I., Breur M., Plug B, et al, Metachromatic leukodystrophy and transplantation: remyelination, no-cross correction *Ann Transl. Neurol* 2020; 7: 169-180. Doi: 10.1002/acn.3.50975
10. Кирилова ЛГ, Мірошников ОО, Юзва ОО, Радзіховська ОВ, Горб АЛ. Метахроматична лейкодистрофія з шизофреноподібним дебютом (огляд літератури та клінічний випадок). *Міжнародний неврологічний журнал.* 2018; (3.97): 41-47. Doi: [10.22141/2224-0713.3.97.2018.133681](https://doi.org/10.22141/2224-0713.3.97.2018.133681)



Рис. 4.

Наведений нами випадок демонструє, що МЛД потребує достатньої інформативності педіатричної спільноти для своєчасної діагностики та необхідності створення простору для обміну досвідом між лікарями та родинними пацієнтів, активного їх залучення до обговорення проблем дітей з орфанними захворюваннями на державному рівні.

Батьки дитини надали інформовану згоду щодо публікації даного клінічного випадку.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Джерела фінансування:** самофінансування.

## CASE HISTORY OF METACHROMATIC LEUKODYSTROPHY OF 5 YEAR OLD CHILD

*L. Boyarska, I. Redko*

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University  
(Zaporizhzhia, Ukraine)

### Summary.

Leukodystrophy is a group of genetic neurodegenerative diseases affecting mainly the white matter of the brain. Spread of leukodystrophies in the world is 1:40-100 thousand, however, these diseases have fatal consequences for life, serious predictions for health and social adaptation. Among all forms of leukodystrophies, metachromatic leukodystrophy attracts the attention of specialists. It is a rare hereditary disease from the group of lysosomal storage diseases with autosomal recessive inheritance mechanism of lipid metabolism disorders. It is caused by a mutation in the ARSA gene, the absence or deficiency of which leads to impaired degradation of lipids – sulfates, which results in accumulation of a metachromatic lipid substance in the nervous system (myelin, neurons, glia), leading to diffuse demyelination.

This article describes the case history of a 5-year-old child with metachromatic leukodystrophy. The boy was born at term. Pregnancy and delivery were without any abnormalities. The family heredity is not burdened. During the first year of life the child's physical and psychomotor development corresponded to the age. The onset of the disease was noticed at the age of 1 year and 2 months during the first visit to the neurologist, when the parents complained about gait disturbances when the child tried to walk, frequent falls, muscular hypotension with postural disturbances. In the second year of his life, the child was treated in the neurology department with the diagnosis of cerebral spastic paraparesis. Due to the ineffective treatment, the child was referred to the National Specialized Children's Hospital of the Ministry of Health of Ukraine «OKHMATDYT» for examination, where he was diagnosed with metachromatic leukodystrophy, late infantile form MPT on the basis of medical-genetic tests and MRI of the brain.

In the past medical history, since the age of 2 years the child's nutritional status has significantly deteriorated – impairment of chewing and swallowing functions, and since the age of 4 years the child has been prescribed nutrition through a feeding tube. Taking into account the fact that at the age of 5 years the child suffered from protein-energy deficiency of the III stage (total weight was 9800 g), the doctor calculated the daily energy and protein intake with the use of therapeutic high-protein and high-energy mixture, due to which the child gained weight (he gained 7 kg in 6 months). In the course of time, at the age of 5 years, epilepsy with generalized seizures was diagnosed for the first time and anticonvulsant therapy was prescribed and showed positive dynamics. The doctors discussed the need for palliative care for children with this pathology and psychological support for families, involving an interdisciplinary team of specialists (neurologists, psychologists, rehabilitation therapists).

**Key words:** Lysosomal Storage Disease; Metachromatic Leukodystrophy; Diagnostics; Palliative Care.

#### Контактна інформація:

**Редько Ірина Іванівна** – д.мед.н., професор, професор кафедри дитячих хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (м. Запоріжжя, Україна).

**e-mail:** redkoirina61@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-8165-7036>

**Боярська Людмила Миколаївна** – д.мед.н., професор, завідувачка кафедри дитячих хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

**e-mail:** kaf.pediatric.fpo@gmail.com

**ORCID:** 0000-0002-2297-7635

#### Contact information:

**Iryna Redko** – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Children's Diseases of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Zaporizhzhia, Ukraine).

**e-mail:** redkoirina61@gmail.com

**ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0001-8165-7036>

**Boiarska Liudmila** – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Children's Diseases of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Zaporizhzhia, Ukraine).

**e-mail:** kaf.pediatric.fpo@gmail.com

**ORCID:** 0000-0002-2297-7635



Надійшло до редакції 11.01.2024 р.

Підписано до друку 10.05.2024 р.