BMJ Case Reports

Новое заболевание

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3116226/
Оригинальное название: GTP-cyclohydrolase deficiency responsive to sapropterin and 5-HTP supplementation: relief of treatment-refractory depression and suicidal behaviour

Успешное применение сапроптерина и 5-HTP у пациента с недостаточностью ГТФ-циклогидролазы: ремиссия резистентной депрессии с попытками суицида

Lisa Pan,[1] Brian William McKain,[1] Suneeta Madan-Khetarpal,[2] Marianne Mcguire,[2] Rasim S Diler,[1] James M Perel,[1] Jerry Vockley,[2] David A Brent[1]

(Лиза Пан, Брайан Уильям Маккейн, Санита Мадан-Кхетарпал, Марианна Макгуайр, Расим Дилер, Джеймс Перел, Джерри Вокли, Дэвид Брент)

[1]Кафедра психиатрии, Питтсбургский университет, Школа медицины, Питтсбург, Пенсильвания, США
[2]Кафедра медицинской генетики, Питтсбургский университет, Детская больница, Питтсбург, Пенсильвания, США

Ответственный за корреспонденцию: Dr Lisa Pan, thomasla@upmc.edu

Аннотация

Авторы представляют описание неизвестного ранее варианта недостаточности гуанозинтрифосфат-циклогидролазы. Заболевание выявлено у молодого мужчины, страдавшего тяжелой инвалидизирующей формой большого депрессивного расстройства и совершившего несколько попыток суицида, едва не завершившихся смертью. Был осуществлен анализ спинномозговой жидкости пациента. Уровни тетрагидробиоптерина (BH_4), неоптерина, 5-гидроксииндолуксусной кислоты и гомованилиновой кислоты оказались ниже референсных значений, что свидетельствовало о возможных сбоях в цепочке биосинтеза птерина, а также о нарушении синтеза дофамина и серотонина. Эти признаки указывали на недостаточность ГТФ-циклогидролазы. С целью коррекции дефекта в метаболической цепочке пациенту был назначен сапроптерин - синтетический аналог BH_4. Авторы также назначили пациенту 5-гидрокситриптофан, дозировка которого была доведена до 400 мг 2 раза в день (перорально), карбидопу (37.5 мг 1 раз/день перорально), после чего было отмечено исчезновение суицидальных мыслей и значительное улучшение настроения и функционального статуса.

Актуальность

Нам хотелось бы, чтобы и другие пациенты, страдающие резистентной депрессией, представляющей угрозу их жизни, были обследованы на наличие дефектов в данной метаболической цепочке. В статье кратко описываются научные обоснования для подбора заместительной терапии. По нашему мнению, в будущих исследованиях следует оценить

фармакогенетические аспекты, чтобы терапия пациентов с такими "редкими" синдромами начиналась, если это возможно, в более раннем возрасте.

Описание клинического случая

Недостаточность фермента гуанозинтрифосфат-циклогидролаза (guanosine triphosphate-cyclohydrolase, GTPCH) – генетическое заболевание, сопровождающееся неврологическими отклонениями и наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. При первом типе заболевания у пациента развивается гиперфенилаланинемия вследствие недостаточности тетрагидробиоптерина (BH_4).[1] При более мягких формах заболевания на первый план выходит нарушение производства моноаминов ввиду недостаточной активности тирозингидроксилазы и триптофангидроксилазы – ферментов, работа которых требует наличия тетрагидробиоптерина.[2] BH_4 служит кофактором реакций, катализируемых фенилаланин-4-гидроксилазой (продукт: тирозин), тирозин-3-гидроксилазой (продукт: катехоламины) и триптофан-5-гидроксилазой (продукт: серотонин). Побочными продуктами данных реакций являются неоптерин и биоптерин. В генах, связанных с BH_4, выявлено более 200 мутантных аллелей.[3] Назначение сапроптерина (Куван)[4] и/или недостающих моноаминов может дать хороший терапевтический ответ.[5]

В настоящей публикации описывается клиническая коррекция уровней нескольких продуктов ферментных реакций у 19-летнего пациента с недостаточностью ГТФ-циклогидролазы, терапевтически резистентной суицидальной идеацией и тяжелой формой большого депрессивного расстройства. У пациента был отмечен повышенный уровень IQ и отсутствовали неврологические отклонения. В возрасте 14 лет он совершил попытку самоубийства путем медикаментозной передозировки, а в 15 лет находился на лечении в детском отделении интенсивной терапии по поводу повторной передозировки. Назначение препаратов, ингибирующих обратный захват серотонина и норадреналина (СИОЗСН), а также рилузола, антипсихотиков, нормотимиков и электросудорожной терапии (ЭСТ) (Рисунок 1) не привело к улучшению состояния пациента. После назначения ингибиторов обратного захвата серотонина состояние пациента ухудшилось. После 32 сеансов ЭСТ, в возрасте 17 лет, у пациента была отмечена ремиссия заболевания, которая длилась всего одну неделю и завершилась срывом в суицидальную идеацию и незавершенной попыткой суицида. Пациент отказался от продолжения ЭСТ ввиду отсутствия улучшений. В ходе 49-дневной госпитализации были отмечены серьезные симптомы суицидальности. При назначении нескольких препаратов одновременно в максимальных дозах не было отмечено ни побочных эффектов, ни улучшения состояния. Неврологические обследования пациента в этот период не выявляли патологий.

Лабораторная диагностика

По результатам анализов у пациента была отмечена нормальная активность ферментов цитохрома P450 (3A4, 2D6 и C19) и выявлен гомозиготный длинный аллель в промоторной области гена транспортера серотонина (SLC64A). МРТ-исследование мозга не выявило отклонений. В спинномозговой жидкости пациента было обнаружено отсутствие неоптерина, в то время как уровень биоптерина составлял 10 нМ/л (норма 12-30), 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA) – 38 нМ/л (67-140), гомованилиновой кислоты (HVA) – 116 нМ/л (145-324). Характер выявленных отклонений свидетельствовал о недостаточности ГТФ-циклогидролазы, а это указывало на сбой в цепочке биосинтеза птерина. Уровень фенилаланина в крови пациента составлял 6 мкмоль/дл (норма – до 12 мкмоль/дл), секвенирование гена GTPCH не выявило патогенных мутаций.

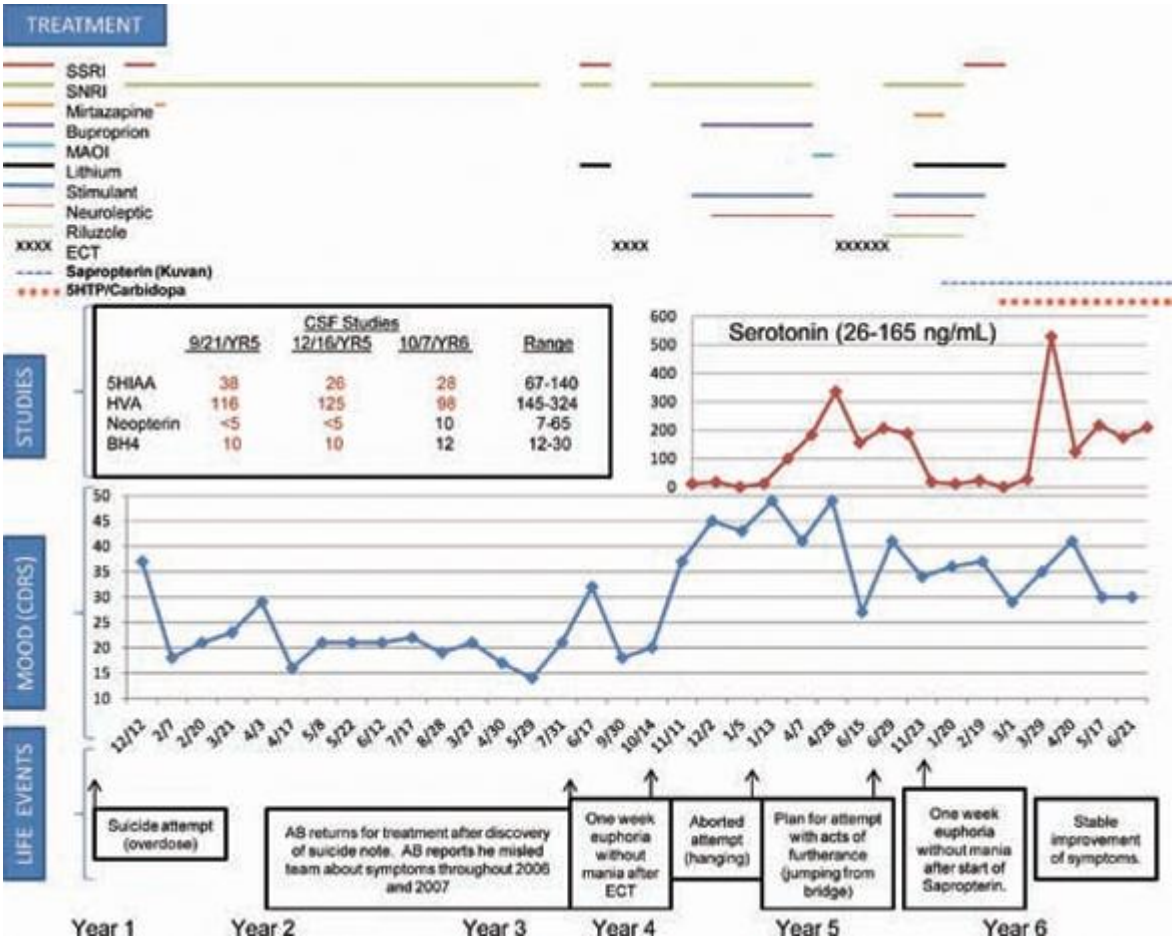

Рисунок 1: краткая история диагностики и терапии. BH_4 - тетрагидробиоптерин; CDRS - шкала оценки депрессии у детей; ECT - электросудорожная терапия; 5-HIAA - 5-гидроксииндолуксусная кислота, 5-HTP - 5-гидрокситриптофан, HVA - гомованилиновая кислота; MAOI - ингибитор моноаминоксидазы; SNRI - ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина; SSRI - селективный ингибитор обратного захвата серотонина.

Терапия

В связи с недостаточностью тетрагидробиоптерина пациенту был назначена восполняющая терапия сапроптерином в дозе 800 мг (10 мг/кг). Начиная с 6-го дня терапии пациент сообщал об эйфорическом настроении, затем о нормализации настроения; на 17-й день отмечалась гиперактивность, эйфория и нормальный сон. К 24-му дню состояние пациента характеризовалось выраженными колебаниями настроения с постепенно снижающейся частотой смен настроения. Пациент сообщал о порывах, некогруэнтных настроению, о сильных эмоциях и чувствах любви. По достижении 31-го дня терапии состояние пациента выровнялось. Доза сапроптерина была увеличена до 800 мг перорально дважды в день (из расчета 20 мг/кг). Уровни нейромедиаторов в спинномозговой жидкости пациента к 40-му дню терапии изменились ненамного (Рисунок 1). У пациента начались приступы тремора, бессонница и затруднения с подбором слов. Доза сапроптерина была снижена до 800 мг перорально утром и 400 мг перорально перед сном. По прошествии 2.5 месяцев пациент сообщал о стабильном

улучшении состояния, но его настроение оставалось подавленным. Ему была назначена восполняющая терапия 5-гидрокситриптофаном, а также карбидопой, позволяющей заблокировать периферическое действие серотонина и способствовать преобразованию 5-HTP в серотонин в центральной нервной системе (ЦНС). Подбор дозы сапроптерина остановился на дозировке 700 мг перорально дважды в день, а дозировка назначенной карбидопы составила 25 мг в день. При титрации 5-HTP от начальной дозы 50 мг до 200 мг у пациента нормализовались длительность и непрерывность сна, а на дозе 250 мг пациент отметил улучшение настроения и продолжающееся снижение суицидальной идеации. В течение 4 месяцев после постепенного повышения дозы 5-HTP до 400 мг дважды в сутки у пациента сохранялась эутимия. Тошнота была купирована прометазином. Через 8 месяцев после назначения сапроптерина уровни неоптерина и биоптерина в ликворе были в нормальном диапазоне (10 и 12 нМ/л соответственно). У пациента сохраняется хороший функциональный статус, а имеющиеся жалобы связаны с незначительными остаточными симптомами.

Результаты лечения и данные последующего наблюдения

Субъект описываемого клинического случая – пациент с тяжелой резистентной депрессией и суицидальным поведением. Анализ спинномозговой жидкости выявил недостаточность неоптерина, биоптерина, 5-HIAA и HVA. Суицидальная симптоматика ослабла при назначении заместительной терапии сапроптерином, но пациент оставался недееспособным из-за тяжелой депрессии. После назначения 5-HTP и карбидопы пациент отметил ослабление депрессии.

Обсуждение

Насколько нам известно, наша публикация представляет собой первое сообщение о случае недостаточности ГТФ-циклогидролазы с изолированными психиатрическими симптомами в отсутствие неврологических отклонений. Остается без ответа вопрос о том, что привело к выраженной недостаточности биоптерина в центральной нервной системе пациента, поскольку результаты молекулярных исследований ГТФ-циклогидролазы не выявили отклонений. Тем не менее, следует учесть, что активация данного фермента зависит от наличия дополнительной белковой субъединицы, и её дефект мог подавить активность ГТФ-циклогидролазы. Можно также предположить наличие еще не открытых регуляторных механизмов, влияющих на активность фермента.

Уровни метаболитов, выявленные у пациента, образуют профиль, строго характерный для недостаточности ГТФ-циклогидролазы либо дефектов ГТФ-активирующего белка. В научной литературе нет данных относительно дефектов данного белка, но при наличии дефекта он вызвал бы функциональную недостаточность подобного плана. При наличии дефектов в иных ферментах, участвующих в цепочке биосинтеза птерина, наблюдается большое разнообразие профилей метаболизма. Следует отметить слабое понимание того, к каким отклонениям либо реакциям в данной метаболической цепочке может привести использование нейроактивных метаболических препаратов. Можно предположить, к примеру, развитие неспецифичных вторичных отклонений, создающих ложную клиническую картину той или иной недостаточности. Нарушения в метаболической цепочке могут быть вызваны патофизиологическим процессом или даже приемом лекарств.

Можно предположить, что дефект в цепочке биосинтеза птерина является лишь случайной находкой, не имеющей отношения к тяжелой резистентной депрессии с суицидальными наклонностями у данного пациента, но реакция пациента на заместительную терапию BH_4 и 5-HTP убедительно говорит об обратном. Мы не рекомендуем назначать описанную нами терапию в отсутствие подтвержденного дефекта синтеза птерина. Факт успешного избавления пациента от опасной депрессии, резистентной к известным методам терапии, говорит о том, что подобных пациентов следует исследовать на наличие возможных метаболических отклонений.

Тезисное изложение

Состояние нашего пациента, который страдал большим депрессивным расстройством, представлявшим угрозу его жизни, и предпринимал попытки суицида, не удавалось улучшить известными методами терапии.

Дополнительное обследование выявило отклонения в цепочке биосинтеза птерина, которые удалось скомпенсировать назначением сапроптерина и 5-HTP.

Факт успешного излечения от опасной депрессии, резистентной к известным методам терапии, говорит о том, что подобных пациентов следует исследовать на наличие метаболических отклонений.

Благодарности

Авторы выражают благодарность пациенту за помощь в подготовке статьи и согласие на распространение информации, которая может быть полезна другим людям.

Конфликт интересов: отсутствует.

Согласие пациента: получено.

Список литературы

1. Nichol CA, Smith GK, Duch DS. Biosynthesis and metabolism of tetrahydrobiopterin and molybdopterin. Annu Rev Biochem 1985;54:729–64 [PubMed] [Google Scholar]

2. Blau N, Barnes I, Dhondt JL. International database of tetrahydrobiopterin deficiencies. J Inherit Metab Dis 1996;19:8–14 [PubMed] [Google Scholar]

3. Thöny B, Blau N. Mutations in the BH4-metabolizing genes GTP cyclohydrolase I, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase, sepiapterin reductase, carbinolamine-4a-dehydratase, and dihydropteridine reductase. Hum Mutat 2006;27:870–8 [PubMed] [Google Scholar]

4. Burton BK, Grange DK, Milanowski A, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. J Inherit Metab Dis 2007;30:700–7 [PubMed] [Google Scholar]

5. Swodoba KJ. Inherited disorders of amine biosynthesis. Future Neurol 2006;1: 605–14 [Google Scholar]