



Научный центр
здоровья детей РАМН

Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

Гидроксикинуруния: о синдроме Кнаппа – Комровера у детей

В.М. Студеникин

Адрес для переписки: Владимир Митрофанович Студеникин, studenikin@nczd.ru

В статье рассматриваются этиология и патогенез, классификация, генетические и клинические особенности синдрома Кнаппа – Комровера, а также современные подходы к диагностике и лечению этого редкого метаболического заболевания. Особое внимание уделено витамину В₆ (пиридоксину) в терапии гидроксикинурунии у детей.

Ключевые слова: синдром Кнаппа – Комровера, гидроксикинуруния, ксантуруновая ацидурия, ксантуруния, кинуруниназная недостаточность, витамин В₆

Среди редких (орфанных) метаболических болезней встречается патологическое состояние, которое в России известно как синдром Кнаппа – Комровера, а за рубежом – гидроксикинуруния, ксантуруновая ацидурия, наследственная ксантуруния, кинуруниновая недостаточность и т.д. [1]. К сожалению, синдрому Кнаппа – Комровера посвящено весьма скромное число публикаций, что во многом объясняется редкостью этой болезни (предположительно менее одного случая на 1 000 000 населения) [2].

Общие сведения

Считается, что болезнь впервые независимо друг от друга описали немецкий генетик А. Кнарр и аме-

риканский педиатр G.M. Komrower (1958). По другим сведениям, первая публикация А. Кнарр, посвященная ксантуруновой ацидурии, появилась в 1962 г., а работа G.M. Komrower – в 1964-м. А. Кнарр считал, что наследственная ксантуруния встречается значительно чаще, чем фенилкетонурия (у 0,5–1% населения). Впоследствии его мнение не нашло подтверждения [1].

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра синдром Кнаппа – Комровера (гидроксикинуруния) имеет код E72.8 «Другие уточненные нарушения обмена аминокислот» [2]. Предполагается, что существует не только витамин В₆-зависимая, но и пиридоксин-независимая форма гидроксикинурунии

[1]. В частности, К. Tada и соавт. (1978) описали витамин В₆-зависимый вариант болезни у брата и сестры, родители которых имели близкую степень родства (кузен и кузина) [3].

Впоследствии R. Cheminal и соавт. (1996) описали вариант «врожденной непрогрессирующей энцефалопатии и глухоты с интермиттирующими эпизодами комы и гиперкинурунии», обнаруженный ими у шести из девяти детей, родившихся у алжирских родителей с близкой степенью родства (кузен и кузина) [4].

На электронном портале редких болезней orpha.net энцефалопатия вследствие гидроксикинурунии имеет маркировку ORPHA79155 [2]. Различные аспекты синдрома Кнаппа – Комровера находятся в сфере интересов представителей различных медицинских специальностей – неврологов, психиатров, дерматологов, диетологов, генетиков, офтальмологов и т.д.

Определение

Синдром Кнаппа – Комровера – нарушение аминокислотного обмена (триптофана), являющееся наследственной витамин В₆-зависимой ксантурунией (аминокислотная ферментопатия).



Болезнь проявляется нарушениями со стороны центральной нервной системы, кожных покровов, глаз и других органов и систем [1].

Известно и другое определение синдрома Кнаппа – Комровера. Это редкое генетическое заболевание, при котором недостаточность кинурениназы вызывает проблемы соматического (физического) и психического спектра. Подчеркивается, что недостаточность кинурениназы может быть приобретенной (при этом проявления указанного дефицита выражены в меньшей степени).

P. Shauenburg относит синдром Кнаппа – Комровера к группе расстройств триптофанового обмена, обозначая его как нарушение метаболизма триптофана со снижением активности триптофанпирролазы и отсутствием никотиновой кислоты [5].

Генетические аспекты синдрома Кнаппа – Комровера

В настоящее время установлен аутосомно-доминантный тип наследования болезни (гидроксикинуруенинурии), как и при большинстве ферментопатий [2].

В базе данных OMIM гидроксикинуруенинурии соответствует № 236800, а генам кинурениназы (KYNU) или L-кинуруенингидролазы – № 605197 [6].

В базе данных OMIM под № 260650 представлен так называемый пеллагроподобный синдром (pellagra-like syndrome), описанный E. Freundlich и соавт. (1981), а также M.A. Salih и соавт. (1985 г.) [7, 8]. Предполагается, что пеллагроподобный синдром – генетически детерминированное патологическое состояние, родственное гидроксикинуруенинурии [1].

Этиология и патогенез синдрома Кнаппа – Комровера

Как известно, триптофан – незаменимая (эссенциальная) аминокислота (2-амино-3-индолпропионовая кислота), до 95% которой в норме окисляется по кинурениновому пути. А. Кнарр (1962) обнаружил у группы пациентов

аномально высокую экскрецию метаболитов триптофана после нагрузки этой аминокислотой. Поскольку этот феномен не был сопряжен с дефицитом пиридоксина, автор пришел к выводу о наследственной детерминированности описываемой биохимической аномалии [9].

В свою очередь G.M. Komrower и соавт. (1964) высказали предположение, что гидроксикинуруенинурия ассоциирована с недостаточностью фермента кинурениназы (витамин B₆-зависимый пиридоксаль-5-фосфат фермент, задействованный в метаболической трансформации кинуренина). Субстратами фермента являются кинуренин и 3-оксикинуруенин [10]. Кинурениназа принимает участие в обмене триптофана, обеспечивая превращение продуктов обмена, в частности кинуренина и окскинуруенина, соответственно в антраниловую и оксиантраниловую кислоты. Важно, что пиридоксаль-5-фосфат является кофактором кинурениназы.

В настоящее время доказано, что энзимный дефект при синдроме Кнаппа – Комровера заключается в снижении активности кинурениназы с одновременным повышением активности триптофанпирролазы (адаптивный фермент, катализирующий реакцию L-триптофана и кислорода с последующей выработкой L-N-формилкинуруенина). В результате описываемых изменений в организме пациентов накапливаются кинуренин, ксантуреновая кислота и гидроксикинуруенин. Признаки недостаточности пиридоксина индуцируются нарушениями обмена триптофана [1]. При синдроме Кнаппа – Комровера использование пиридоксальфосфата для синтеза кинурениназы затруднено, в результате чего активность последней снижается в 3–6 раз. Именно этот биохимический феномен способствует аккумуляции в крови и тканях организма кинуренина и окскинуруенина, из которых вследствие дезаминирования боковой цепи синтезируются кинуреновая и ксантуреновая кислоты.

По мнению M. Kobayashi и S. Shimizu (1999), дефицит ниацина также причастен к развитию гидроксикинуруенинурии, триптофанурии, ксантуреновой ацидурии, болезни Хартнупа и др. [11]. Повышенная экскреция с мочой кинуреновой и ксантуреновой кислот способствует торможению трансформации триптофана в никотиновую кислоту (в связи с недостаточной продукцией оксиантраниловой кислоты).

А. Кнарр высказывал мнение, что появление при наследственной ксантуренинурии многочисленных осложнений – следствие действия дополнительных экзогенных и генетических факторов [12]. Связь клинических проявлений ксантуреновой ацидурии с биохимическим дефектом полностью не изучена.

Клинические проявления и диагностика

Хотя симптомы болезни полиморфны и переменны, в классическом варианте синдром Кнаппа – Комровера характеризуется сочетанием психоневрологических расстройств с проявлениями аллергии (кожными и/или дыхательными). Фактически наследственная ксантуренинурия – одно из проявлений так называемой церебральной аллергии [1, 13].

К основным неврологическим проявлениям болезни в детском возрасте относятся задержка психомоторного и речевого развития, общее недоразвитие речи, вегетативная дистония, приступы психомоторного возбуждения, церебеллярная атаксия, сомнамбулизм и др. [1, 14–17]. Нередким неврологическим проявлением синдрома Кнаппа – Комровера становится эпилепсия, в том числе фармакорезистентные формы болезни. В этой связи интерес представляют данные В.И. Гузевой и соавт. (1997) об антиэпилептогенных свойствах ксантуреновой кислоты, продемонстрированных ранее в условиях эксперимента [18].

Психические нарушения при синдроме Кнаппа – Комровера характеризуются нарушениями интеллекта (от умеренной ин-

недиагностика



теллектуальной недостаточности до глубокой умственной отсталости или энцефалопатии), истерическими реакциями, состояниями аффекта и немотивированными поступками, фобиями и т.д. [1, 17]. Заслуживают внимания наблюдения А.С. Гориной и соавт. (2010), изучивших динамику изменений содержания триптофана и его метаболитов в крови у детей с ранним детским аутизмом [19].

Кожные изменения при наследственной ксантуренирии включают себорейный дерматит, фотодерматоз, экзему, нейродермит и различные формы экзантемы. Обычно они отмечаются с грудного возраста. Кроме того, болезни свойственны упорный стоматит, хейлит и глоссит. Аллергические проявления, помимо вышеописанных вариантов кожной манифестации, могут характеризоваться у детей развитием бронхиальной астмы [1].

Для синдрома Кнаппа – Комровера характерны анемия и сниженное питание (гипотрофия, мальнутриция).

В литературе нередко при ксантуреновой ацидурии описываются катаракты (врожденные и приобретенные). Прогрессирующее помутнение глазного хрусталика чаще обнаруживается у детей с синдромом Кнаппа – Комровера в возрасте около четырех лет. Набухающая катаракта может приводить также к вялотекущему увеиту [1].

Г.М. Комгower и соавт. (1964), описывая первый случай собственной регистрации болезни (гидроксикинуруениемия), ретроспективно констатировали у ребенка наличие родовой аноксии, десквамативные изменения кожи, стоматит, гингивит, жидкий стул, пирексию, анемию, задержку физического, психомоторного и речевого развития (до начала терапии пиридоксином и ниацином), а также кондуктивную тугоухость и мигрень. В моче у пациента отмечалась высокая экскреция кинуренина, 3-гидроксикинуруенина и ксантуреновой кислоты [10].

Ксантуренирия, или синдром Кнаппа – Комровера, – наследственная недостаточность кинурениназы. Этот фермент участвует в обмене триптофана, обеспечивая превращение продуктов обмена, в частности кинуренина и окскинуруенина, в антраниловую и оксиантраниловую кислоты соответственно. Кофактором кинурениназы является пиридоксаль-5-фосфат

В работе К. Tada и соавт. (1967) упор сделан на умственной отсталости и экскреции пациентами избыточного количества ксантуреновой кислоты, кинуреновой кислоты, 3-гидроксикинуруенина и кинуренина после нагрузки триптофаном (витамин В₆-зависимая форма гидроксикинуруенинурии) [3].

У пациентов с непрогрессирующей энцефалопатией и глухотой в описании, приводимом R. Cheminal и соавт. (1996), отмечаются наличие мышечного гипертонуса, стереотипной жестикуляции и задержка психомоторного развития (помимо собственно непрогрессирующей энцефалопатии и врожденной тугоухости) [4]. У всех этих пациентов периодически ухудшалось состояние (показатели неврологического статуса). Это происходило спонтанно или в период заболевания вирусными инфекциями (до коматозного состояния). Основным и единственным биохимическим нарушением, зарегистрированным у этих детей, была кинуренинурия, возникавшая только в состоянии комы или после парентеральной нагрузки пищевым белком [4]. По мнению R. Cheminal и соавт. (1996), описываемый ими вариант болезни существенно отличался от других форм нарушений метаболизма триптофана с кинуренинемией [4].

Так называемый пеллагроподобный синдром, описанный E. Freundlich и соавт. (1981), характеризуется дизартрией, диплопией, ощущением оглушенности, красной чешуйчатой

сыпью в области лица, верхней части груди, верхних и нижних конечностей [7]. По мнению авторов, пеллагроподобный синдром – следствие генетически детерминированного блока деградации триптофана [7]. Необходимо отметить, что нагрузка триптофаном не приводила у данных пациентов к триптофанирии или повышению экскреции с мочой ксантуреновой и кинурениновой кислот [7].

Аналогичное состояние в работе М.А. Salih и соавт. (1985), в дополнение к указанным выше нарушениям, сопровождалось признаками церебеллярной атаксии и отставанием в психомоторном развитии, а также формированием катаракт [8]. Ни один из десяти детей, наблюдаемых М.А. Salih и соавт. (1985), не прожил более двух лет (за исключением одного ребенка, умершего в возрасте 31 месяца). В обоих сообщениях дети были рождены в родственном браке [8].

Наличие у ребенка синдрома Кнаппа – Комровера можно выявить на основании клинических данных (сочетание психоневрологических нарушений с аллергическими). В диагностике синдрома Кнаппа – Комровера из лабораторных изменений заслуживают внимания повышенное содержание в моче 3-окскинуруенина и ксантуреновой кислоты.

Объективными диагностическими критериями синдрома Кнаппа – Комровера считаются:

- ✓ задержка в умственном и психомоторном развитии;
- ✓ воспаление в полости рта (умеренное);



- ✓ повышение в моче уровня кинуреновой кислоты, 3-гидрокскинуреновой кислоты, кинуренина.

В ряде случаев пиридоксин-зависимая ксантуренурия может выявляться у детей и взрослых в отсутствие какой-либо очевидной клинической симптоматики, то есть протекать бессимптомно [1].

Лечение

Терапия, проводимая при наследственной ксантуреновой ацидурии, является преимущественно симптоматической. Ноотропные препараты, стимуляторы центральной нервной системы и отдельные иммуномодуляторы (левамизол, Димефосфон и др.) назначаются в режиме строго индивидуального подбора. Их применение возможно только после подбора адекватной дозы витамина B₆ (или пиридоксальфосфата), являющегося основным средством лечения ксантуреновой ацидурии, а также ниацина (никотинамида). Поскольку при синдроме Кнаппа – Комровера отмечается повышенная потребность в соответствующих витаминах, пациентам необходим их постоянный прием (пиридоксин, никотинамид) [1]. Терапию синдрома Кнаппа – Комровера всегда следует начинать с использования пиридоксина и/или пиридоксальфосфата, назначаемых в высоких дозах (пиридоксин – от 50–60 до 120–500 мг/сут, пиридоксальфосфат – от 3 до 30 мг/сут). Коррекция дозы пиридоксина осуществляется по клиническим показателям, а также по уровню экскреции метаболитов триптофана. Поскольку пиридоксин назначается в дозах, которые в несколько раз или многократно превышают физиологические потребности в нем организма, следует помнить о возможности реализации токсических свойств витамина B₆ при его длительном использовании в высоких дозах (в частности, прием пиридоксина в дозе ≥ 2 г/сут в течение двух месяцев и более может спровоцировать развитие сенсорной нейропатии). Основными пищевыми источниками витамина B₆ являются зерновые ростки, гречки

орехи, фундук, шпинат, картофель, морковь, цветная и белокочанная капуста, помидоры, клубника, черешня, цитрусовые, мясные и молочные продукты, бобовые и др. [1].

Физиологическая потребность в ниацине у здоровых детей (различного возраста) составляет от 4 до 20 мг/сут, при синдроме Кнаппа – Комровера этот водорастворимый витамин применяется в дозах от 10 до 100 мг/сут и выше [1]. Ранее указывалось, что такое лечение не сопровождается нормализацией обмена триптофана, но состояние пациентов улучшается [12]. Известны случаи развития гипервитаминоза при использовании высоких доз никотинамида. В частности, при использовании ниацина в дозах ≥ 3 г/сут могут возникать зуд, гиперемия лица, признаки токсического поражения печени, возрастает риск сердечной аритмии. Необходимости в применении таких высоких доз витамина обычно не возникает [1].

Основными алиментарными источниками ниацина являются продукты животного происхождения (мясо, печень и другие субпродукты), арахис, дрожжи, семечки подсолнуха, греча, сыр, хлеб грубого помола, бобовые и др. [1]. У пациентов с семейным пеллагроподобным синдромом на фоне применения никотинамида отмечается исчезновение специфических поражений кожных покровов, что не сопровождается улучшением со стороны психоневрологической сферы [12].

Хотя эпилепсия при наследственной ксантуреновой ацидурии не является прямым эквивалентом пиридоксин-зависимых судорог (витамин B₆-зависимая эпилепсия), в ее лечении также используются высокие дозы пиридоксина и противосудорожные препараты. Применения фенитоина (Дифенин) при синдроме Кнаппа – Комровера следует избегать, поскольку он может усугублять атаксию, миоклонии и атрофические изменения в мозжечке [1].

В.А. Мельник и А.И. Мельник (1988) отмечают роль солей лития

(Li) в терапии синдрома Кнаппа – Комровера [20]. В частности, авторы указывают, что под влиянием солей лития (карбонат Li – для перорального приема, оксибутират Li – для парентерального применения) замедляются процессы метаболизма белковых молекул и нормализуются процессы обмена триптофана. Предполагается, что тем самым устраняется часть патологических проявлений ксантуреновой ацидурии [20]. Рекомендации по применению препаратов лития при ксантуреновой ацидурии пока не выглядят достаточно обоснованными, хотя давно известно, что под влиянием солей лития нормализуется нарушенный метаболизм триптофана. Это обстоятельство позволяет рассчитывать на устранение по меньшей мере части симптомов при синдроме Кнаппа – Комровера. Соли лития обладают психотропным действием и давно используются в лечении и профилактике ряда психических заболеваний [1].

Удаление катаракт (офтальмологическая операция) у пациентов с синдромом Кнаппа – Комровера возможно через три-четыре месяца после исчезновения явлений нейродермита (и других кожных проявлений болезни), а также при стабилизации показателей физического развития [1].

При синдроме Кнаппа – Комровера существует необходимость в поддержании нормального состояния питания. С этой целью используются стандартные принципы восстановления у детей нормальных показателей массы тела. Хотя рекомендаций по ограничению поступления в организм белка и/или триптофана при синдроме Кнаппа – Комровера не существует (в литературе не представлены), целесообразно придерживаться низкобелковых диет и избегать избыточного потребления триптофана. Минимальная потребность в триптофане для детей первого года жизни составляет 17 мг/кг/сут, для детей в возрасте 2–5 лет – 11 мг/кг/сут, в возрасте 10–12 лет – 9 мг/кг/сут, для взрослых – 5 мг/кг/сут [1].

неддиагностика



Заключение

Целесообразность лечения клинически манифестных форм синдрома Кнаппа – Комровера не вызывает сомнений. Значительная ксантуренурия может отмечаться у практически здоровых лиц,

а снижение активности кинурениназы иногда имеет место при алиментарном дефиците пиридоксина, некоторых заболеваниях печени, раннем токсикозе беременных и т.д. Поэтому в настоящее время дискуссионным остается

вопрос о целесообразности регулярного приема витамина B₆ (или пиридоксальфосфата) и ниацина в повышенных дозах при акцидентальном выявлении заболевания у клинически здоровых индивидов разного возраста. *

Литература

1. Студеникин В.М., Горюнова А.В., Грибакин и др. Синдром Кнаппа – Комровера (Knapp – Komrower) // Новые мишени детской нейродиетологии (коллективная монография) / под ред. В.М. Студеникина. М.: Династия, 2012. С. 9–17.
2. www.orpha.net/consor/cgi-bin/oc_Exp.php?Ing=EN&Expert=79155
3. Tada K., Yokoyama Y., Nakagawa H. et al. Vitamin B6 dependent xanthurenic aciduria // Tohoku J. Exp. Med. 1967. Vol. 93. № 2. P. 115–124.
4. Cheminal R., Echenne B., Bellet H., Duran M. Congenital non-progressive encephalopathy and deafness with intermittent episodes of coma and hyperkynureninuria // J. Inherit. Metab. Dis. 1996. Vol. 19. № 1. P. 25–30.
5. <http://en.medrapid.info/disease/43073>
6. Hydroxykynureninuria: MIM ID 236800://<http://www.ncbi.nlm.gov/omim/236800>.
7. Freundlich E., Statter M., Yatziv S. Familial pellagra-like skin rash with neurological manifestations // Arch. Dis. Child. 1981. Vol. 56. № 2. P. 146–148.
8. Salih M.A., Bender D.A., McCreanor G.M. Lethal familial pellagra-like skin lesion associated with neurologic and developmental impairment and the development of cataracts // Pediatrics. 1985. Vol. 76. № 5. P. 787–793.
9. Knapp A. Über eine erbliche störung im tryptophanstoffwechsel in abhängigkeit von der vitamin B₆-zufuhr // Z. Mensch. Vererb. Konstitutionsl. 1962. Vol. 36. P. 258–264.
10. Komrower G.M., Wilson V., Clamp J.R., Westall R.G. Hydroxykynureninuria: a case of abnormal tryptophan metabolism probably due to a deficiency of kynureninase // Arch. Dis. Child. 1964. Vol. 39. P. 250–256.
11. Kobayashi M., Shimizu S. Nicotinic acid and nicotinamide // Nihon. Rinsho. 1999. Vol. 57. № 10. P. 2211–2217.
12. Komrower G.M., Westall R. Hydroxykynureninuria // Am. J. Dis. Child. 1967. Vol. 113. № 1. P. 77–80.
13. Студеникин В.М., Турсунжукаева С.Ш., Боровик Т.Э. и др. Церебральная аллергия: вчера и сегодня // Справочник педиатра. 2010. № 12. С. 45–63.
14. Jothi A., Seetaram U., Reddy M.V. et al. Hydroxykynureninuria, a case report // Indian J. Pediatr. 1982. Vol. 49. № 399. P. 629–630.
15. Reddi O.S., Reddy M.V., Reddy K.R. Familial hydroxykynureninuria // Hum. Hered. 1978. Vol. 28. № 3. P. 238–240.
16. Christensen M., Duno M., Lund A.M. et al. Xanthurenic aciduria due to a mutation in KYNU encoding kynureninase // J. Inherit. Metab. Dis. 2007. Vol. 30. № 2. P. 248–255.
17. Swarna M., Jyothy A., Usha Rani P., Reddy P.P. Amino acid disorders in mental retardation: a two-decade study from Andhra Pradesh // Biochem. Genet. 2004. Vol. 42. № 3–4. P. 85–98.
18. Mikhailov I.B., Guzeva V.I., Melnikova N.V. Xanthurenic acid inhibits the activity of an experimental epileptogenic focus in rat hippocampus // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1997. Т. 60. № 2. С. 7–9.
19. Горина А.С., Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., Минович В.И. Изменения содержания триптофана и его метаболитов у детей с ранним детским аутизмом // Бюллетень СО РАМН. 2010. Т. 30. № 5. С. 19–24.
20. Мельник В.А., Мельник А.И. Достижения в использовании солей лития в клинической педиатрии и дальнейшие перспективы в этой области // Педиатрия. 1988. № 12. С. 76–79.

Hydroxykynureninuria: on Knapp – Komrower’s Syndrome in Children

V.M. Studenikin

Scientific Center of Children’s Health under the Russian Academy of Medical Sciences
Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Contact person: Vladimir Mitrofanovich Studenikin, studenikin@nczd.ru

The article focuses on etiology, pathogenesis, classification, genetic and clinical peculiarities of Knapp – Komrower’s syndrome, as well as contemporary approaches to diagnostics and treatment of this rare metabolic disorder. Special attention is attributed to vitamin B₆ (pyridoxine) in treatment for hydroxykynureninuria in pediatric patients.

Key words: Knapp – Komrower’s syndrome, hydroxykynureninuria, xanthurenic aciduria, xanthurenuria, kynureninase deficiency, vitamin B₆