



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin | im Neuenheimer Feld 430 | D-69120 Heidelberg

Familie

Fedor Biriukov

Komendantskiy Prospekt 50/2-64

197373 St. Petersburg / RUSSLAND

e-mail: fiodorbirukov@yandex.ru

Bitte im Original sowie einer russischen Übersetzung an die weiterbehandelnden Kollegen weiterleiten.

Nachrichtlich:

International Office, INF 400

Frau Meißner, Ruhweg 60, 69198 Schriesheim

Herrn Dr. Th. Opladen, im Hause

Patient: Biriukov, Fedor, geb. am 20.07.2009

Tagesstationäre Behandlungen am 24.05.2012 und am 25.05.2012.

Stationäre Behandlung vom 29.05.2012 - 01.06.2012 sowie ambulante

Vorstellungen am 05.06., 11.06., 12.06., 20.06. und 22.6.2012

Sehr geehrte Kollegen,

wir berichten über eine Reihe von Vorstellungen des o. g. Patienten.

#### Diagnosen:

- Tyrosin-Hydroxylase-Mangel, nachgewiesene Mutationen p.R129X(c.385C>T) in Exon 3 sowie p.R231P (c.692G>C) in Exon 6
- Schwere psychomotorische Entwicklungsstörung
- Akute Gastroenteritis
- Erbrechen
- Dehydratation

K52.9

#### Anamnese:

Fedor ist ein fast 3-jähriger aus Russland stammender Junge, bei dem schon kurz nach der Geburt eine schwere neurologische Symptomatik auftrat. Der bisherige Krankheitsverlauf ist sehr instruktiv in den zusammenfassenden Berichten aus dem „The Edmond and Lily Safra Children's Hospital (The Chaim Sheba Medical Center) in Tel Aviv, Israel, sowie der Universitätskinderklinik Hamburg dargestellt. Zusammengefasst wurde der Junge nach unauffälliger Schwangerschaft in der 39 (+ 4 SSW) aus grünem Fruchtwasser heraus geboren und zeigt eine schwere postnatale Anpassungsstörung, welche zunächst als Mekoniumaspiration gedeutet wurde. Fedor wurde für 6 Tage beatmet, wobei schon wenige Stunden nach der Geburt episodische Ausnahmezustände auftraten, welche als Krampfanfälle gedeutet wurden. Diese „Anfälle“ persistierten bislang unbeeinflussbar durch verschiedenste antiepileptische Medikamente (inzwischen wurden mehr als 12 unterschiedliche Antiepileptika in unterschiedlichen Konstellationen eingesetzt), und diese Zustände können sich auch mehrere Stunden in die Länge ziehen. Die Eltern beschreiben, dass unterschiedliche motorische Manifestationen bestehen, recht charakteristisch bewegen sich die Augen „chaotisch“ in verschiedene Richtungen. Fedor ist in diesen Zuständen offensichtlich nicht ohnmächtig, zusätzlich zu den Augenbewegungen bewegt er auch seine Lippen in unterschiedliche Richtungen und zeigt vermehrtes Speicheln. Sein Körper ist dann häufig auf der rechten Seite wie ein Rad angespannt, und er dreht den Kopf auf die linke Seite. Diese dystonen Episoden dauern ca. 30 Sekunden, nach einer kurzen Pause treten sie

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

Angelika-Lautenschläger-Klinik

Klinik Kinderheilkunde I

(Schwerpunkt: Allgemeine Pädiatrie, Stoffwechsel, Gastroenterologie, Nephrologie)

Prof. Dr. med. G. F. Hoffmann  
Ärztlicher Direktor

Station K Stoffwechsel

Oberärztin: Dr. med. D. Haas

Im Neuenheimer Feld 430

D-69120 Heidelberg

☎ +49 06221/56-4103

56-4002 (Information)

☎ +49 06221/56-8908

✉ Dorothea.Haas@med.uni-heidelberg.de

02.08.2012 / s / at



Ausgezeichnet  
FÜR KINDER

Qualitätsauszeichnung für die stationäre  
Versorgung von Kindern und Jugendlichen

2012-2013

Elektronisches Dokument



\*999999\*

dann wieder repetitiv auf, und diese Episoden können sich mehrere Stunden hinziehen. Elektroenzephalographische und kernspintomographische Untersuchungen ergaben letztlich keinen richtungsweisenden Befund.

Im Herbst 2010 erfolgte eine stationäre Abklärung im „The Edmond and Lily Safra Children's Hospital (The Chaim Sheba Medical Center) in Tel Aviv, Israel. Dort wurde eine umfangreiche ätiologische Diagnostik begonnen und als wegweisender Befund eine hochpathologische Erniedrigung der Homovanillinsäure im Liquor festgestellt. Es wurde die Verdachtsdiagnose eines Segawa-Syndroms geäußert und die entsprechende Differentialdiagnostik empfohlen. Darüber hinaus wurde eine ursächliche Therapie mit L-Dopa/Carbidopa angeraten, mit einer Empfehlung 4 – 20 mg pro kg Körpergewicht und Tag einzusetzen. Ebenso wurde eine spezifische molekulargenetische Diagnostik empfohlen. Im April 2011 wurde der Junge dann bei weitgehend unveränderter klinischer Situation am Universitätsklinikum Hamburg vorgestellt. Hier wurde wiederum eine ausführliche Diagnostik vorgenommen und wiederum in der Neurotransmitteranalytik dann in unserem Zentrum der dringende Verdacht auf einen Tyrosin-Hydroxylase-Defekt gestellt und eine Medikation mit L-Dopa/Carbidopa mit insgesamt 3 mg pro kg und Tag verteilt auf 3 Dosen begonnen. Darunter bemerkte die Familie zum einen eine deutliche Verbesserung der Symptomatik, so konnte sich Fedor seitdem von der Rückenlage auf die Seite drehen. Allerdings sind diese Bewegungen nur schwer von unkontrollierten Bewegungen zu unterscheiden. Ab ca. 30 Minuten nach der Gabe von L-Dopa entwickelte der Junge zudem immer eine starke Unruhe, Zittern und andere extrem pyramidale Bewegungen, welche ihn offensichtlich auch beeinträchtigten. Die Dauer dieser Episode, in der Fedor sehr überreizt wirkt, beträgt ca. 2 – 3 Stunden.

In dieser Konstellation wurde uns der Junge zu einer nochmaligen erweiterten Differentialdiagnostik und Therapieoptimierung bei Verdacht auf Tyrosin-Hydroxylase-Mangel vorgestellt. Erhebliche Probleme bestehen für Fedor auch in der Nahrungsaufnahme, welche durch die dystonen Mundbewegungen sehr erschwert ist und viele Stunden dauert. Konkret zeigt sich in den vergangenen 14 Monaten ein Gewichtsstillstand mit zunehmender Abweichung von der 3. Perzentile.

Die stationäre Behandlung vom 29.05. – 01.06.2012 war durch eine zusätzliche akute Gastroenteritis mit Dehydratation erforderlich.

#### Medikamente bei Aufnahme:

L-Dopa/Carbidopa	10mg/ 1 mg	3 x täglich
Keppra 125 mg		2x täglich
Vitamin D		

#### Aufnahmebefund:

Anthropometrische Verlaufsdaten vom 29.05.2012: Alter: 2 J 10 M, Gewicht 9,80 kg (< 1. Perz., SDS -2,92)<sup>1</sup>. Deutlich reduzierter AZ und EZ, schlapp, wenig reagibel, Haut trocken, Lippen trocken, Mundschleimhaut noch feucht, stehende Hautfalten an Beinen und Bauch > 2 Sekunden, Rekapillarierungszeit < 2 Sekunden. RR: 82/53, Puls: 126/min. Cor, Pulmo und Abdomen unauffällig. HNO: reizlos, Pupillenreaktion prompt und isocor, kein Meningismus.

Bei der neurologischen Untersuchung im Rahmen der 1. Vorstellungen zeigt sich Fedor als wacher und enorm empfindlicher Junge, welcher auf die kleinste Veränderung im Raum mit schnellen Schreckreaktionen und Weinen reagiert. Er liegt zumeist in der „Fechterstellung“ (ATNR) und zeigt kaum eigene Bewegungen. Der Kopf kann minimal etwas gedreht werden, zumeist kommt Fedor jedoch nicht über die Mittelstellung hinaus. Arme und Beine werden rein reflektorisch ohne zielgerichtete Bewegungen bewegt, es besteht eine massive Rumpfhypotonie bei wechselndem, auch erhöhten Turnus der Extremitäten. Die Hände sind zumeist gefäustet und unterschiedliche dystone Bewegungsmuster stellen sich ein. Die muskeleigenen Reflexe sind schwach auslösbar.

#### Labordiagnostik:

Werte wurden ermittelt zwischen dem 24.05.2012 und dem 29.05.2012

#### Allgemeines Labor

Parameter	Wert	Normb / Dimension	Datum	Parameter	Wert	Normb / Dimension	Datum
Natrium(ISE)	144	135 - 145 mmol/l	29.05.12	Ges.Eiweiss	83.4 IH	55 - 77 g/l	29.05.12
Kalium (ISE)	3.14 IL	3,5 - 4,8 mmol/l	29.05.12	Ges.Bilirubin	0.90	- 1.0 mg/dl	29.05.12
Calcium	2.46	2,1 - 2,65 mmol/l	29.05.12	Dir.Bilirubin	0.67 IH	- 0.3 mg/dl	29.05.12
Phosphat	1.57	1,0 - 1,95 mmol/l	29.05.12	Albumin quant.	37.4	36 - 50 g/l	29.05.12
Chlorid(ISE)	104	97 - 110 mmol/L	29.05.12	IgG	23.47 IH	3,84 - 12,5 g/l	29.05.12

<sup>1</sup> Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D et al. (2002)



Kreatinin	0.29 IL	0,3 - 0,8 mg/dl	29.05.12
Harnstoff	30	- 45 mg/dl	29.05.12
Harnsäure	2.6	- 7 mg/dl	24.05.12
CK	70	- 190 U/l	24.05.12
Cystatin C	1.10	0,37 - 1,2 mg/l	29.05.12
LDH	262	- 364 U/l	24.05.12
GOT/AST	31	- 43 U/l	29.05.12
GPT/ALT	21	- 50 U/l	29.05.12
AP	159	96 - 311 U/l	24.05.12
GGT	213 IH	- 60 U/l	29.05.12
CHE	5.33	5,32 - 10,6 kU/l	29.05.12

IgM	1.48	0,48 - 2,09 g/l	29.05.12
IgA	1.69 IH	0,2 - 1,29 g/l	29.05.12
CRP	<2.0	- 5 mg/l	29.05.12
INR	0.97	- 1.2	29.05.12
Quick	108.6	70 - 125 %	29.05.12
aPTT	24.3	- 35 s	29.05.12
Glucose nue.	75	45 - 100 mg/dl	24.05.12
Triglyceride	58	25 - 180 mg/dl	29.05.12
Cholesterin	138.0	- alt.abh. mg/dl	29.05.12
Eisen	5.6 IL	14 - 32 µmol/l	24.05.12

## Haematolog. Labor

Parameter	Wert	Normb / Dimension	Datum
Leukozyten	5.01	4,5 - 13,0 /nl	29.05.12
Erythrozyten	4.1	3,9 - 5,3 /pl	29.05.12
Haemoglobin	11.7	11 - 14,5 g/dl	29.05.12
Haematokrit	0.350	0,33 - 0,39 l/l	29.05.12
MCV	85	73 - 101 fl	29.05.12
MCH	29	23 - 31 pg	29.05.12
MCHC	34	28 - 36 g/dl	29.05.12
RDW	12.8 IL	12,9 - 18,7 %	29.05.12
Retikulozyten	11.0	5 - 15 ‰	29.05.12
Thrombozyten	333	180 - 530 /nl	29.05.12
hypochr.Erythroz.	0.2	0 - 2 %	29.05.12

Parameter	Wert	Normb / Dimension	Datum
Neutroph.G. (mech.)	54.0	50 - 80 %	29.05.12
Lympho (mech.)	34.4	25 - 40 %	29.05.12
Monozyten (mech.)	5.9	2 - 9 %	29.05.12
Eosinoph.G. (mech.)	1.7 IL	2 - 4 %	29.05.12
Basoph.G.	0.8	- 1 %	29.05.12
Lympho (abs.)	1.7	1,0 - 4,8 /nl	29.05.12
Mono. (abs.)	0.3	0,2 - 0,8 /nl	29.05.12
Eos. G. (abs.)	0.1	- 0,5 /nl	29.05.12
Basoph.G.(abs)	0.04	- 0,2 /nl	29.05.12
Neutroph.G.-abs.	2.7	1,8 - 7,7 /nl	29.05.12
Retikulozyten-Hb	28.6	28 - 35 pg	29.05.12

## Speziallabor

Parameter	Wert	Normb / Dimension	Datum
Magnesium	0.68 IL	0,75 - 1,05 mmol/l	29.05.12
Tacro./MS	<1.0 IL	3 - 20 µg/l	29.05.12
Anti HAV (IgG+IgM)-EIA	negativ	qualitativ	29.05.12

Parameter	Wert	Normb / Dimension	Datum
HBs AG-EIA	negativ	qualitativ	29.05.12
Anti HBs-EIA/Impfiter	negativ	IU/l	29.05.12
Anti Hepatitis C-EIA	negativ	qualitativ	29.05.12

## Urin

Parameter	Wert	Normb / Dimension	Datum
Erys./Tstr.	0	/µl	29.05.12
Leuko/Tstr.	0	/µl	29.05.12
Eiweiss/Tstr.	30.00	mg/dl	29.05.12
Glucose/Tstr.	negativ	mg/dl	29.05.12
Ketone/Tstr.	negativ	mg/dl	29.05.12
Bilirub/Tstr.	negativ	mg/dl	29.05.12

Parameter	Wert	Normb / Dimension	Datum
Urobil./Tstr.	0.2	mg/dl	29.05.12
Nitrit./Tstr.	negativ		29.05.12
pH./Tstr.	8.50		29.05.12
SpezGew/Tstr.	1020		29.05.12
Erys/µl	0	- <10 /µl	29.05.12
Leuko/µl	3.0	- <4 /µl	29.05.12

## Kapilläre Blut-/Blutgaswerte

Parameter	Wert	Normb / Dimension	Datum
Kalium	4.79	3,6 - 4,8 mmol/l	24.05.12
Calcium	1.26	1,15 - 1,35 mmol/l	24.05.12
Bilirubin	0	- 1,0 mg/dl	24.05.12
Hämoglobin	12.2	11 - 14,5 g/dl	24.05.12
Glucose	83	45 - 100 mg/dl	24.05.12
Laktat	19.0 IH	- <16 mg/dl	24.05.12

Parameter	Wert	Normb / Dimension	Datum
Bicarb./Std.	22.3	mmol/l	24.05.12
pH(T)	7.35		24.05.12
pCO2(T)	45	mmHg	24.05.12
pO2(T)	28	mmHg	24.05.12
cSO2	48.0	%	24.05.12
Abnahmeart	ven.		24.05.12

## Stoffwechselfeldiagnostik vom 25.05.2012 (tagesklinischer Aufenthalt):

Aminosäuren quantitativ im Liquor: Unauffällig.

## Liquordiagnostik:

5-Methyltetrahydrofolat im Liquor: Unauffällig.

Pterine im Liquor: Unauffällig

Passend zur Verdachtsdiagnose des Tyrosinhydroxylasemangels massiv verminderte Konzentration der Homovanillinsäure. Alle anderen Metabolite der biogenen Amine normwertig. Ratio HVA/5HIAA entsprechend niedrig.

**Molekularbiologischer Befund (Dr. K. Hinderhofer – Institut für Humangenetik der Universität Heidelberg):** Nachweis einer Compoundheterozygotie für die beiden Sequenzvarianten p.R129X(c.385C>T) in Exon 3 sowie p.R231P (c.692G>C) in Exon 6 des Tyrosin-Hydroxylase-Gens. Nebenbefundlich fand sich ein heterozygot vorliegender Polymorphismus ohne Krankheitsrelevanz in Exon 3. Die erste Sequenzvariante p.R129X wurde unseres Wissens nach noch nicht beschrieben. Sie führt zum vorzeitigen Einführen eines



Stopp-Codons und erscheint damit dringend krankheitsrelevant. Die Sequenzveränderung p.R231 P wurde ebenfalls bislang noch nicht beschrieben. Sie führt zum Austausch von Arginin zu Prolin an Aminosäureposition 231, welche hoch konserviert ist. Eine pathogenetische Relevanz erscheint hierzu auch wahrscheinlich und wird durch *in siliko* Prädiktionsprogramme unterstützt. Funktionelle Studien zu beiden Mutationen stehen allerdings aus. Die Eltern des Patienten sind jeweils heterozygote Anlageträger.

#### **Ergotherapeutischer Befund:**

Fedor ist ein sehr wacher und interessierter Junge, welcher empfindsam auf seine Umwelt reagiert. Seine eigene Bewegungsfähigkeit ist minimal, und Fedor ist auf Stimulation und Reize von außen angewiesen. In seiner Heimat St. Petersburg wird eine Art Physiotherapie und Massage täglich von den Eltern mit ihm durchgeführt. Wir empfehlen dringend auch eine Hilfsmittelversorgung (angepasste Sitzschale mit Kopfstütze), um Fedor in einer physiologischen Haltung zu stabilisieren und besser an seiner Umwelt teilhaben zu lassen.

#### **Ernährungsberatungen:**

Fedor erhält täglich 4 Breimahlzeiten, wobei er 1 – 2 Mahlzeiten täglich komplett erbricht, so dass die tatsächliche Zufuhr etwa nur  $\frac{3}{4}$  der errechneten Nährstoffzusammenfassung beträgt. Die Fütterungsdauer beträgt zumeist mindestens 60 Minuten. und das Essen ist für Fedor sehr anstrengend.

#### **Befund des tagesklinisch durchgeführten EEG vom 25.05.2012:**

Bei müdem Kind kommt anfangs eine Amplituden- und frequenzlabile Grundaktivität über den hinteren Hirnabschnitten zur Darstellung, die meist um 6 Hz liegt. Gelegentlich werden 7 Hz und einmalig 8 Hz parieto-occipital dargestellt. Es besteht inkonstant eine Änderung des Kurvenverlaufes durch Augenöffnen und Augenschluss. Kurz nach Beginn setzt bereits eine Tendenz zu hochamplitudigen Thetarhythmen ein im Sinne hypnagoger Rhythmen. Im Verlauf zeigen sich gut und symmetrisch ausgebildete Schlafspindeln, Vertexpotentiale sowie ein K-Komplex im Leichtschlaf. Die Weckreaktion ist regelrecht. Epilepsietypische Potentiale kommen nicht zur Darstellung.

**Beurteilung:** Altersentsprechend regelrechtes Müdigkeits-Dösigkeits- und Leichtschlaf-EEG eines knapp 3 Jahre alten Kindes. Insbesondere finden sich keine epilepsietypischen Potentiale und keine Herdhinweise.

#### **Therapie, Verlauf und weitere Empfehlungen:**

Bei Fedor konnten wir in der Zusammenschau der bisherigen ausführlichen Befunde und dringendem Verdacht auf Tyrosin-Hydroxylase-Mangel diesen Verdacht durch den erneuten Nachweis einer massiv erniedrigten Konzentration der Homovanillinsäure selbst unter der Medikation mit L-Dopa/Carbidopa von jetzt nur 47 nmol/l wiederum bestätigen. Wir veranlassten daraufhin eine molekulargenetische Untersuchung, welche die Verdachtsdiagnose Tyrosinhydroxylase-Mangel bestätigte und die ursächlichen Mutationen nachweist. Mit dem Nachweis der Mutationen ist die Verdachtsdiagnose endgültig bestätigt. Damit sind auch alle Fragen bzw. Unsicherheiten bzgl. des Therapieansatzes letztlich hinfällig. Zu einer verbesserten psychomotorischen Entwicklung muss mit ganz langsamem Einschleichen eine Vermehrung der Dopaminkonzentration im Hirn erreicht werden, welches letztlich nur mit unterschiedlichen Medikationenschemata mit L-Dopa und Carbidopa möglich ist. Andere Zusatzmedikamente, welche zum Beispiel den Abbau von Dopamin hemmen, können hiermit kombiniert werden. Letztlich erlaubt die Präzisierung und Konkretisierung der Diagnose auch eine eindeutige Beratung der Familie auch im Hinblick auf zusätzliche Schwangerschaften und evtl. die Möglichkeit einer frühzeitigen pränatalen Diagnostik.

Da wir auch retrospektiv alle enzephalopathischen Ereignisse und Episoden durch den Dopamin-Mangel erklärt sehen, und unterstützt durch die Beobachtungen eines relativ unauffälligen kernspintomographischen Befundes sowie eines unauffälligen elektroenzephalographischen Befundes, begannen wir die aktuelle Therapie mit Keppra auszuschleichen, wozu die Eltern einen entsprechenden Plan bekamen (s.u.). Auch unter der Reduktion von Keppra wurden keine anfallsverdächtigten Ereignisse beobachtet.

Offensichtlich leidet Fedor unter einer schweren Form des Tyrosinhydroxylase-Mangels mit sehr frühem und schwerem neurologischen Krankheitsbild. Bei diesen Patienten ist die prinzipiell so segensreiche und ursächliche Therapie mit L-Dopa/Carbidopa oft erheblich erschwert und ein suffizientes Einsteigern der Medikamente kann sich über viele Monate und teilweise Jahre hinziehen. Auch unter einer Streckung und Reduzierung der Medikation mit z. B. 5 x 5 mg L-Dopa/Carbidopa beobachteten wir weiterhin bei Fedor ca. 30 Minuten nach der Medikamentengabe eine erhebliche Unruhe und teilweise auch Dyskinesien, wobei sie in dieser Konstellation gut ertragbar waren und prinzipiell die positiven Medikamenteneffekte überwogen. Am 5. Juni 2012 begannen wir daher zusätzlich mit der Medikation von 0,5 mg Selegilin abends, welches von Fedor gut vertragen wurde. Bis zur Abreise Ende Juni 2012 konnte die Selegilin-Medikation auf 2 x 1 mg



täglich bei weiterhin 5 x 5 mg L-Dopa/Carbidopa gesteigert werden. In dieser Konstellation und zusätzlichen Gaben von 2 mg Diazepam zur Nacht hatte sich Fedor insgesamt erheblich verbessert, und wir empfehlen zunächst eine unveränderte Fortführung dieser Therapie. Nach weiteren 4 Wochen sollte versucht werden, L-Dopa/Carbidopa langsam auf zunächst 5 x 6 mg L-Dopa pro Tag zu erhöhen. Jede Erhöhung muss für sich sorgfältig beobachtet werden. Sofern die Erhöhungen der Medikation gut vertragen werden und natürlich dann zu einer weiteren Verbesserung des Krankheitsbildes führen, sollte in Monatsabständen jeweils eine weitere Erhöhung bis auf zunächst 5 x 10 mg L-Dopa pro Tag erfolgen. Zur Nacht rezeptierten wir schließlich Melatonin mit mäßig positivem Erfolg. Aufgrund des auch peripher vorliegenden Katecholamin-Mangels, kann jeweils ein Alphasympatikomimetikum, z. B. Nasivin, als Nasentropfen eingesetzt werden.

Sehr problematisch gestaltete sich bei uns wie auch in Russland die Ernährung des Jungen. Wir stellten die Ernährung auf Clinutren um, da für die bislang angewandte Oligopeptitdiät ausschließlich eine subjektive Beobachtung galt. Zusätzlich sollen mit Raps-Öl angereicherte Menü-Gläschen gefüttert werden. Familie Biriukov erhielt entsprechende Ernährungsprotokolle. In Anbetracht der schwierigen Ernährungssituation und des wiederum inzwischen fast kritischen Mangels an Gewichtszunahme empfehlen wir insgesamt eine mittelfristige Wiedervorstellung zur Gesamtevaluation und Optimierung der Therapie gegen Ende diesen Jahres. Sofern dann nicht durch eine erhebliche Verbesserung der Toleranz gegenüber der ursächlichen Therapie mit L-Dopa/Carbidopa auch die Ernährungssituation gebessert wäre, würden wir dann dringend die Anlage einer PEG-Sonde empfehlen. Diese würde die so aufwendige und letztlich bislang dann doch ungenügende Nahrungsaufnahme mit den erheblichen Stressoren für Fedor und für die Gesamtfamilie sofort verbessern.

Die im Rahmen der akuten Gastroenteritis am 29.05.2012 für einige Tage notwendige vollstationäre Behandlung führte rasch zu einem Rehydratationsausgleich, und der Junge konnte nach Beendigung der intravenösen Therapie wieder entlassen werden.

Wie ausgeführt, konnten wir bei Fedor die sehr sehr seltene, aber doch gut charakterisierte Erkrankung Tyrosin-Hydroxylase-Mangel als Ursache für die schwere Entwicklungsstörung nachweisen. Wir begannen die bereits begonnene ursächliche Therapie mit L-Dopa/Carbidopa um Hemmstoffen der Abbau-Enzyme zu ergänzen und konzipierten für die kommenden Monate einen Therapieplan. Wir hoffen sehr, dass dieses in den nächsten Monaten eine wesentliche Besserung des klinischen Befundes erlauben wird. In jedem Falle wäre auch dann eine erneute Wiedervorstellung schon mittelfristig, d. h. noch Spätherbst dieses Jahres, zur objektiven Überprüfung, ggfs. auch einschließlich Neurotransmitterbestimmung, notwendig. Zu diesem Zeitpunkt sollte dann endgültig entschieden werden, ob eine PEG-Versorgung noch dringend erforderlich ist. Natürlich stehen wir auch in der Zwischenzeit jederzeit für eine weitere Beratung zur Verfügung. Nur mit engagiertem gemeinsamen Vorgehen ist eine gute Entwicklung des Jungen möglich, dieses ist aber der Fall, wie wir von anderen Patienten mit der gleichen schweren seltenen Neurotransmitterstörung wissen.

#### Medikation bei Entlassung:

L-Dopa/Carbidopa p.o. 5mg/1,25mg

Selegelin 2 x 1 mg

Nachts vorübergehend 2 mg Diazepam zu Nacht, ggf. Melatonin

Bei Bedarf Nasivin Nasentropfen

Reduktion von Keppra Saft p.o.

100mg-0-100mg bis einschließlich 07.06.2012

75mg-0-75mg bis einschließlich 14.06.2012

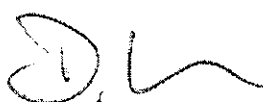
50mg-0-50mg bis einschließlich 21.06.2012

25mg-0-25mg bis einschließlich 28.08.2012

ab 29.06.2012 absetzen

Mit besten kollegialen Grüßen

  
Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann  
Ärztlicher Direktor

  
Dr. med. D. Haas  
Oberärztin

  
Florian Seitz  
Assistenzarzt





Университетская клиника Хайдельберг  
Центр детской и подростковой медицины | Им Ноенхаймер Фельд 430 | Г-69120 Хайдельберг

Центр детской и  
подростковой медицины

Фамилия  
Федор Бирюков

Комендантский проспект 50/2-64  
197373 Ст. Петербург / РОССИЯ  
e-mail: [fidorbirukov@yandex.ru](mailto:fidorbirukov@yandex.ru)

Просим передать оригинал и перевод на русский язык коллеге,  
проводящему дальнейшее лечение.

К сведению:  
Международный отдел, INF 400  
Госпоже Майснер, Рувег 60, 69198 Шрисхайм  
Г-ну др. Т. Опладен, в клинике

Клиника им. Ангелики Лаутеншлегер

Клиника детской медицины I  
(Специализация: Общая педиатрия,  
обмен веществ, гастроэнтерология, нефрология)  
Проф. др. мед. Г.Ф. Хоффманн  
Директор по врач. части  
Отделение К Обмен веществ  
Зав. отделением Др. мед. Д. Штокле

Им Ноенхаймер Фельд 430  
Г-69120 Хайдельберг  
Тел.: +49 06221/56-4103  
56-4002 (информация)  
Факс: +49 06221/56-8908  
E-mail: [Dorothea.Haas@med.uni-heidelberg.de](mailto:Dorothea.Haas@med.uni-heidelberg.de)

02.08.2012 / s / at



Пациент: Бирюков Федор, д. р. 20.07.2009

Лечение в дневном стационаре от 24.05.2012 и от 25.05.2012. Лечение в стационаре от 29.05.2012 - 01.06.2012, а также амбулаторные консультации 05.06., 11.06., 12.06., 20.06. и 22.6.2012

Уважаемые коллеги!

Сообщаем Вам о результатах нескольких обращений вышеуказанного пациента.

**Диагнозы:**

- Дефицит тирозингидроксилазы, выявленная мутация p.R129X(c.385C>T) в экзоне 3, а также p.R231P (c.692G>C) в экзоне 6.
- Тяжелое психомоторное нарушение развития
- Острый гастроэнтерит
- Рвота
- Дегидратация

K52.9

**Анамнез:**

Федор - почти 3-х летний мальчик из России, у которого вскоре после рождения отмечалась тяжелая неврологическая симптоматика. Течение заболевания очень четко описано в обобщающих выписках „The Edmond and Lily Safra Children's Hospital (The Chaim Sheba Medical Center) из Тель-Авива, Израиля, а также Университетской детской клиники Гамбург. В целом, мальчик родился на 39 неделе (+4 нед. беременности) беременности, протекавшей без патологии. Околоплодные воды зеленого цвета. Отмечается тяжелое послеродовое нарушение адаптации, которое изначально расценивали как аспирацию меконием. Федор находился 6 дней на ИВЛ, причем уже несколько часов после родов отмечались чрезвычайные ситуации, которые были расценены в качестве судорожных припадков. "Припадки" носили персистирующий характер, несмотря на проводимую противосудорожную терапию (в целом применялось более 12 различных противосудорожных средств в различных сочетаниях), данное состояние могло сохраняться на протяжении нескольких часов. Родители описывали различные моторные проявления, довольно характерным видится "хаотичное" движение глаз в различные стороны. Очевидно в течение данных состояний Федор не находится в бессознательном состоянии, в дополнение к движениям глазами, он также двигает губами в различные стороны. Отмечается повышенное слюноотечение. В такие моменты его тело с правой стороны напряжено как колесо и он поворачивает голову влево. Такие дистонические эпизоды длятся приблизительно 30 секунд, после непродолжительной паузы

они повторяются вновь. Такие эпизоды могут сохраняться на протяжении многих часов. При проведении электроэнцефалографии и магнитно-резонансной томографии не выявили патологии.

Осенью 2010 года в „The Edmond and Lily Safra Children’s Hospital (The Chaim Sheba Medical Center) в Тель-Авиве, Израиле было произведено диагностическое исследование в рамках стационара. В данной клинике была проведена обширная диагностика, в качестве путеводного заключения было установлено патологическое снижение уровня гомованилиновой кислоты в ликворе. Был установлен предположительный диагноз - синдром Сигавы. Также была проведена соответствующая дифференциальная диагностика. Далее было рекомендовано проведение терапии с применением L-допа/карбидопа в дозировке 4 - 20 мг/кг массы тела. Также было рекомендовано проведение специфической молекулярной диагностики. В апреле 2011 года, на фоне не измененной клинической картины, мальчик поступил в Университетскую клинику г. Гамбург. В клинике опять провели обширную диагностику и при анализе нейротрансмиттеров в нашем центре опять возникло подозрение на нарушение тирозингидроксилазы. Была начата терапия с применением L-допа/карбидопа в дозировке 3 мг/кг массы тела в три приема в течение дня. При проведении данной терапии семья отметила значительное улучшение симптоматики, Федор смог переворачиваться из положения лежа на спине в положение лежа на боку. Однако, данные движения сложно отделить от не контролируемых движений. Приблизительно 30 минут после приема препарата L-допа мальчик сильно нервничал, дрожал, также отмечались другие пирамидальные движения, сильно ему мешавшие. Продолжительность эпизода перевозбуждения Федора составляет 2-3 часа.

На фоне данной ситуации мальчик еще раз поступил к нам для проведения расширенной дифференциальной диагностики и оптимизации терапевтического лечения на фоне подозрения на дефицит тирозингидроксилазы. Федор также испытывает серьезные затруднения при приеме пищи, который значительно затруднен ввиду дистонических движений рта и длиться несколько часов. За последние 14 месяцев отмечается константный вес, с увеличивающимся отклонением на 3 перцентиле.

Стационарное лечение от 29.05 - 01.06.2012 было необходимым ввиду острого гастроэнтерита с явлениями дегидратации.

#### Медикаменты при поступлении:

L-допа/карбидопа	10мг/1 мг	3 x сутки
Кеппра 125 мг		2 x сутки
Витамин D		

#### Состояние на момент поступления:

Антропометрические данные от 29.05.2012: Возраст: 2 г. 10 мес., вес 9,80 кг (< 1. перц., SDS (отклонение от стандарта) -2,92)<sup>1</sup>. Пациент в неудовлетворительном общем состоянии, пониженного питания, вялый, не контактный, кожа сухая, губы сухие, слизистая оболочка ротовой полости влажная, тургор кожи на ногах и животе > 2 секунд, время рекапилляризации < 2 секунд. АД: 82/53, пульс: 126/мин. Сердце, легкие и живот без патологии. ЛОР: без признаков воспаления, реакция зрачков быстрая и содружественная, менингизма нет.

При проведении неврологического обследования в рамках первой консультации Федор показал себя бодрим и очень чувствительным мальчиком, который реагирует на малейшее изменение в помещении испугом и плачем. Преимущественно находится в "позе фехтовальщика" (асимметричный шейно-тонический рефлекс), собственных движений практически не отмечается. Голову может минимально повернуть, в основном Федор находится в срединном положении. Верхние и нижние конечности двигает рефлексорно, не целенаправленно, отмечается массивный гипотонус туловища, а также повышенный тонус конечностей. Кисти, в основном, сведены в кулак, отмечаются различные дистонические паттерны движения. Собственные мышечные рефлексы вызываются слабо.

#### Лабораторная диагностика:

Данные получены в период с 24.05.2012 по 29.05.2012

#### **Общая лабораторная диагностика**

Параметры	Показатель	Норма / Ед. измерения	Дата	Параметры	Показатель	Норма / Ед. измерения	Дата
Натрий (ISE)	144	135- 145 ммоль/л	29.05.12	Белок общий	83.4 ИН	55 - 77 г/л	29.05.12
Калий (ISE)	3.14 ИЛ	3,5 - 4,8 ммоль/л	29.05.12	Билируб. общ.	0.90	-1.0 мг/дл	29.05.12
Кальций	2.46	2,1 -2,65 ммоль/л	29.05.12	Билируб. прям.	0.67 ИН	- 0.3 мг/дл	29.05.12
Фосфат	1.57	1,0-1,2 ммоль/л	29.05.12	Альбумин кол.	37.4	36 - 50 г/л	29.05.12
Хлорид (ISE)	104	97 -110 ммоль/л	29.05.12	IgG	23.47 ИН	3,84-12,5 г/л	29.05.12

<sup>1</sup> Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D et al. (2001)

Бирюков, Федор \*20.07.2009

Стационарная выписка Страница 3

Креатинин	0.29 IL	0,3 - 0,8 мг/дл	29.05.12
Мочевина	30	- 45 мг/дл	29.05.12
Мочевая кислота	2.6	- 7 мг/дл	24.05.12
КК	70	-190 Ед/л	24.05.12
Цистатин С	1.10	0,37-1,2 мг/л	29.05.12
ЛДГ	262	- 364 Ед/л	24.05.12
АСТ	31	- 43 Ед/л	29.05.12
АЛТ	21	- 50 Ед/л	29.05.2012
ЩФ	159	96 - 311 Ед/л	24.05.12
ГГТ	213 IN	- 60 Ед/л	29.05.12
ХЭ	5.33	5,32-10,6 кЕд/л	29.05.12

IgM	1.48	0,48 - 2,09 г/л	29.05.12
IgA	1.69 IN	0,2 - 1,29 г/л	29.05.12
ЦРБ	<2.0	- 5 мг/л	29.05.12
МНО:	0.97	-1.2	29.05.12
Квик	108.6	70- 125 %	29.05.12
аЧТВ	24.3	-35 с	29.05.12
Глюкоза н.т.	75	45 - 100 мг/дл	24.05.12
Триглицериды	58	25- 180 мг/дл	29.05.12
Холестерин	138.0	- в зав. от возр. мг/дл	29.05.12
Железо	5.6 IL	14-32 мкмоль/л	24.05.12

Гематологические Лабораторные исследования

Параметры	показатель	Норма / Ед. измерения	Дата
Лейкоциты	5.01	4,5 -13,0/нл	29.05.12
Эритроциты	4.1	3,9 - 5,3 /лл	29.05.12
Гемоглобин	11.7	11 -14,5 г/дл	29.05.12
Гематокрит	0.350	0,33 - 0,39 л/л	29.05.12
Ср. объем эритроцитов	85	73- 101 фл	29.05.12
Ср. объем гем. в эр.	29	23 - 31 пг	29.05.12
Ср. концентрация гем. в эр.	34	28 - 36 г/дл	29.05.12
RDW	12.8 IL	12,9 - 18,7 %	29.05.12
Ретикулоциты	11.0	5-15 %о	29.05.12
Тромбоциты	333	180-530 /нл	29.05.12
гипохр. эритроц.	0.2	0 - 2 %	29.05.12

Параметры	показатель	Норма / Ед. измерения	Дата
Нейтроф.г. (мех.)	54.0	50 - 80 %	29.05.12
Лимф. (мех.)	34.4	25 - 40 %	29.05.12
Моноциты (мех.)	5.9	2 - 9 %	29.05.12
Эозин. г. (мех.)	1.7 IL	2 - 4 %	29.05.12
Базоф. г.	0.8	- 1 %	29.05.12
Лимф. (абс.)	1.7	1,0-4,8/нл	29.05.12
Мон. (абс.)	0.3	0,2-0,8/нл	29.05.12
Эоз. г. (абс.)	0.1	- 0,5 /нл	29.05.12
Базоф. г.(абс)	0.04	- 0,2 /нл	29.05.12
Нейтроф. г.-абс.	2.7	1,8- 7,7 /нл	29.05.12
ретикулоцитарный гемоглобин	28.6	28 - 35 пг	29.05.12

Специальные лабораторные исследования

Параметры	Значение	Норма / значение	Дата
Магний	0.68 лл	0,75- 1,05 ммоль/л	29.05.12
Такролимус./MS	<1.0 лл	3 - 20 мкг/л	29.05.12
Анти ВГА (IgG+IgM)-ИФА	отр.	качественный	29.05.12

Параметры	показатель	Норма / значение	Дата
НВs антиген - ИФА	отр.	качественный	29.05.12
Анти НВs-ИФА/имп. титр	отр.	МЕ/л	29.05.12
Анти гепатит С-ИФА	отр.	качественный	29.05.12

Моча

Параметры	показатель	Норма / значение	Дата
Эрис /тест. пол.	0	/мкл	29.05.12
Лейко /тест. пол.	0	/мкл	29.05.12
Белок /тест. пол.	30.00	мг/дл	29.05.12
Глюкоза/тест. пол.	отр.	мг/дл	29.05.12
Кетоны/тест. пол.	отр.	мг/дл	29.05.12
Билируб/тест. пол.	отр.	мг/дл	29.05.12

Параметры	показатель	Норма / значение	Дата
Уробил /тест. пол.	0.2	мг/дл	29.05.12
Кетоны/тест. пол.	отр.		29.05.12
pH /тест. пол.	8.50		29.05.12
Уд. вес/тест. пол.	1020		29.05.12
Эрис/мкл	0	<10/мкл	29.05.12
Лейко/мкл	3.0	< 4 /мкл	29.05.12

Капилярный анализ крови/газов крови

Параметры	показатель	Норма / значение	Дата
Калий	4.79	3,6 - 4,8 ммоль/л	24.05.12
Кальций	1.26	1,15-1,35 ммоль/л	24.05.12
Билирубин	0	-1,0 мг/дл	24.05.12
Гемоглобин	12.2	11 -14,5 г/дл	24.05.12
Глюкоза	83	45- 100 мг/дл	24.05.12
Лактат	19.0 ПОВЫШ.	- <16 мг/дл	24.05.12

Параметры	показатель	Норма / значение	Дата
Бикарб. /тест. пол.	22.3	ммоль/л	24.05.12
pH(T)	7.35		24.05.12
pCO2(T)	45	мм.рт.ст.	24.05.12
pO2(T)	28	мм.рт.ст.	24.05.12
cS02	48.0	%	24.05.12
Вид забора	вен.		24.05.12

Диагностика обмена веществ от 25.05.2012 (пребывание в дневном стационаре):

Количественное содержание аминокислот в ликворе: без особенностей.

Диагностика ликвора:

5-метилтетрагидрофолат в ликворе: без особенностей.

Птерины в ликворе: без особенностей.

Учитывая подозрение на дефицит тирозингидроксилазы, отмечается значительно сниженная концентрация гомованилиновой кислоты. Все остальные метаболиты биогенных аминов в пределах нормы. Соотношение гомованилиновой кислоты/5HIAA соответственно низкое.

Молекулярно-биологические данные (Др. К. Хиндерхофер - Институт генетики человека, Университета Гейдельберга): Признаки компаундной гетерозиготии для двух вариантов последовательностей p.R129X (с.385C> T) в экзоне 3 и p.R231P (с.692G> C) в экзоне 6 из гена тирозина гидроксилазы. Ко всему прочему, выявлен гетерозиготный полиморфизм в экзоне 3 без признаков клинической значимости. Первый вариант последовательности p.R129X, насколько мы знаем, описан не был. Он приводит к преждевременному введению



стоп-кодона и, таким образом, видится клинически очень значимым. Изменение последовательности p.R231 P, так же не было описано. Оно приводит к замене аргинина на пролин на позиции аминокислоты 231. В данной связи патогенетическая значимость видится вероятной, что подтверждается предиктивными данными моделирования *in silico*. Однако, функциональные исследования по обеим мутациям еще не проведены. Родители пациента являются гетерозиготными носителями.

**Эрготерапевтическое заключение:**

Федор очень бодрый и интересующийся мальчик, который очень чувствительно реагирует на свое окружение. Объем его собственных движений минимален, Федор всецело завит от стимуляции извне. На своей родине, в Санкт-Петербурге, он ежедневно получает физиотерапию и массаж, проводимый его родителями. Мы рекомендуем обеспечить его вспомогательными средствами (приспособленное чашеобразное сидение с подголовником), чтобы стабилизировать Федора в физиологическом положении и дать ему возможность принимать больше участия в происходящем вокруг него.

**Консультации по вопросам питания:**

Федор питается четыре раза в день, причем 1-2 приема пищи ежедневно полностью срыгиваются. Таким образом, он ежедневно получает только 3/4 расчетного количества питательных веществ. Продолжительность кормления, в основном, составляет 60 минут, прием пищи крайне для Федора крайне сложен.

**Заключение ЭЭГ, проведенного в условиях дневного стационара от 25.05.2012:**

На фоне усталости ребенка изначально отмечается фоновая активность, неустойчивой амплитудой и частотой над задними отделами мозга, составляющая, в основном, 6 Гц. Иногда отмечаются 7 Гц, однократно зафиксированы 8 Гц в парието-окципитальной области. Отмечается непостоянное изменение кривой при открытии и закрытии глаз. Вскоре после начала проведения исследования отмечается тенденция к развитию высокоамплитудного тета-ритма (гипнагогический ритм). В ходе исследования отмечаются хорошо и симметрично развитые веретена сна, вертексные потенциалы а также комплекс К в фазе легкого сна. Реакция на пробуждение адекватная. Наличие потенциалов, типичных для эпилепсии, не выявлено.

**Заключение:** Картина ЭЭГ соответствует возрастным особенностям почти 3-х летнего ребенка, отмечается нормальная картина усталости, дремоты и легкого сна. В частности, признаков наличия потенциалов, типичных для эпилепсии, а также признаков наличия очагового поражения.

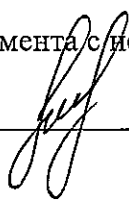
**терапии. Течение и дальнейшие рекомендации:**

При рассмотрении выполненной обширной диагностики и на фоне подозрения на дефицит тирозингидроксилазы, мы можем подтвердить данный диагноз у Федора, ввиду повторного выявления резко сниженной концентрации гомованилиновой кислоты, отмечающейся даже при применении препарата L-допа/карбидопа, составляющей 47 нмоль/л. Ввиду данных показателей мы провели молекулярно-генетическое исследование, которое подтвердило предположительный диагноз "дефицит тирозингидроксилазы", а также выявило мутацию, являющуюся причиной заболевания. С подтверждением наличия мутации предполагаемый диагноз окончательно подтвердился. Таким образом, все вопросы или сомнения в отношении проводимой терапии разрешились. Для улучшения психомоторного развития необходимо очень медленно повысить концентрацию допамина в головном мозге, что, в конечном итоге, возможно только с помощью проведения лечения препаратами L-допа и карбидопа. Также возможно комбинировать терапию с другими медикаментами, которые, например, предотвращают снижение уровня допамина. В итоге, уточнение и конкретизация диагноза также дают возможность проведения однозначной консультации семьи по поводу планирования дальнейших беременностей и, при необходимости, проведения ранней пренатальной диагностики.

Ввиду того, что при ретроспективном рассмотрении, мы объясняем все энцефалопатические эпизоды и явления, недостатком допамина, что также было подтверждено получением относительно нормального заключения МРТ, а также заключения электроэнцефалограммы, мы начали балансировку терапии кеппрой, по применению которой родителям был выдан соответствующий план (см. ниже). При снижении дозы кеппры приступообразных явлений не отмечалось.

Очевидно, Федор страдает очень тяжелой формой дефицита тирозингидроксилазы, сопровождающимся тяжелой и очень ранней неврологической симптоматикой. У пациентов этой категории проведение, обычно очень успешной, терапии препаратами L-допа/карбидопа зачастую значительно затруднено. Достижение значительного медикаментозного воздействия может продолжаться много месяцев или даже лет. Даже при разбавлении и снижении дозы, например до 5 x 5 мг L-допа/карбидопа, приблизительно через 30 минут после приема медикамента у Федора отмечалось сильное беспокойство, частично дискинезии, причем с учетом ситуации, данные явления переносились удовлетворительно и положительный эффект от проведения терапии был более весомым. 5 июня 2012 г. мы начали проведение терапии 0,5 мг селегилина на ночь. Федор удовлетворительно перенес данную терапию. До отъезда в конце июня 2012 нам удалось повысить дозировку селегилина до 2 x 1 мг

Перевод данного документа с немецкого языка на русский язык выполнил

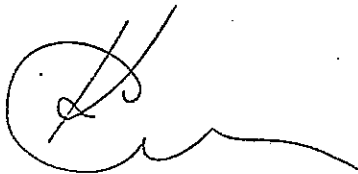
Переводчик  Николаева Мария Николаевна

Город Москва

Пятнадцатое октября две тысячи двенадцатого года

Генеральный директор

Скоробогатых К.В.



Всего пронумеровано, прошнуровано и скреплено  
печатью \_\_ 10 \_\_ листа (ов)

Генеральный директор

