

*О.В. Ядреева, Е.М. Харабаева, В.Б. Егорова, С.А. Николаева, Н.Н. Протопопова,
С.А. Кондратьева, Я.А. Мунхалова, Я.Р. Николаева*

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ПИРСОНА У РЕБЕНКА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Аннотация. Синдром Пирсона (СП) – редкое мультисистемное заболевание с преобладающим вовлечением органов кроветворения, поджелудочной железы и печени, развивающееся вследствие дефекта митохондриальной ДНК. Часто первые клинические проявления синдрома Пирсона в виде анемии различной степени тяжести появляются на первом году жизни. Впервые заболевание было описано в 1979 году Говардом Пирсоном, который включил в данный синдром сидеробластную анемию, вакуолизацию клеток гемопоэтических предшественниц в костном мозге, экзокринную дисфункцию поджелудочной железы, ранний дебют заболевания, обычно в возрасте до 1 года. По литературным данным частота встречаемости синдрома Пирсона составляет 1:5000.

В данной статье представлен клинический случай у мальчика с выявленным синдромом Пирсона в возрасте 6 месяцев. У ребенка с рождения наблюдалась бледность кожных покровов, в общем анализе крови анемия тяжелой степени тяжести. Миелограмма показала умеренное усиление пролиферации эритроидного ростка с нарушением созревания, дисэритро и дисмегакариоцитопоз, умеренный моноцитоз, кольцевидные сидеробласты 45 %. Молекулярно-генетическое исследование выявило следующее: на материале ДНК, выделенной из клеток крови и мочевого осадка пациента, методом полимеразной цепной реакции очень длинных фрагментов пациенту проведен анализ на наличие делеций митохондриальной ДНК в регионе, где описано большинство крупных изменений (m.6380-m.16567). На ДНК, выделенной из клеток крови и мочевого осадка пациента, выявлена делеция около 3000 п.н. в гомоплазмическом состоянии. Также у мальчика имеются неврологические нарушения. В настоящее время ребенок ежемесячно поступает в онкологическое отделение педиатрического центра для проведения заместительной терапии компонентами крови. Наблюдается гематологами совместно с неврологами. Также на постоянной основе получает хелаторную терапию и терапию метилпреднизолоном. С противосудорожной целью: вигабатрин. Симптоматическая терапия, согласно рекомендациям федерального центра: Курсами Рибофлавин, Токоферол (витамин Е), Коэнзим Q, Янтарная кислота, L-карнитин, Тиамин.

Ключевые слова: синдром Пирсона, новорожденные, дети раннего возраста, митохондриопатия, анемия, лактацидоз, мультисистемное поражение, гематология, неврология, педиатрия.

*O.V. Yadreeva, E.M. Kharabaeva, V.B. Egorova, S.A. Nikolaeva, N.N. Protopopova,
S.A. Kondratyeva, Y.A. Munkhalova, Y.R. Nikolaeva*

A CLINICAL CASE OF PEARSON SYNDROME IN A CHILD IN THE SAKHA REPUBLIC (YAKUTIA)

Abstract. Pearson syndrome (PS) is a rare multisystem disease with predominant involvement of the hematopoietic organs, pancreas and liver, developing due to a defect in mitochondrial DNA. Most often, the first clinical manifestations of Pearson syndrome in the form of anemia of varying severity appear in the first year of life. The disease was first described in 1979 by Howard Pearson, who included in this syndrome sideroblastic anemia, vacuolation of hematopoietic progenitor cells in the bone marrow, exocrine pancreatic dysfunction, and early onset of the disease, usually before the age of 1 year. According to the literature, the incidence of Pearson syndrome is 1:5000.

This article presents a clinical case of a boy diagnosed with Pearson syndrome at the age of 6 months. The child had pale skin from birth and a general blood test showed severe anemia. In the myelogram: Moderate increase in proliferation of the erythroid germ with impaired maturation, diserythro and dysmegakaryocytopoiesis, moderate monocytosis, ring-shaped sideroblasts 45 %. In a molecular genetic study: on DNA material isolated from the

patient's blood cells and urinary sediment using the polymerase chain reaction of very long fragments, the patient was analyzed for the presence of mitochondrial DNA deletions in the region where most of the major changes were described (m.6380-m. 16567). DNA isolated from the patient's blood cells and urine sediment revealed a deletion of about 3000 bp. in a homoplasmic state. The boy also has neurological disorders. Currently, the child is admitted monthly to the oncology department of the pediatric center for replacement therapy with blood components. He has been observed by hematologists together with neurologists. He also receives chelation therapy and methylprednisolone therapy on an ongoing basis. For anticonvulsant purposes: vigabatrin. Symptomatic therapy, according to the recommendations of the federal center: Courses of Riboflavin, Tocopherol (vitamin E), Coenzyme Q, Succinic acid, L-carnitine, Thiamine.

Keywords: Pearson syndrome, newborns, early age children, mitochondriopathy, anemia, lactic acidosis, multisystem damage, hematology, neurology, pediatrics.

Введение

Синдром Пирсона – редкое мультисистемное митохондриальное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся врожденным нефротическим синдромом, нарушением кроветворения, недостаточностью функций поджелудочной железы и печени [3]. Синдром Пирсона вызывается мутациями в гене ламинина $\beta 2$ или отсутствием $\beta 2$ -ламинина, который является нормальным компонентом базальных мембран зрелого клубочка, структур передних отделов глаз и нервно-мышечных волокон [5]. У страдающих болезнью Пирсона нарушение происходит в митохондриальной ДНК, нарушается транспорт и окислительное фосфорилирование – ключевые этапы в образовании АТФ. Первыми повреждаются наиболее энергозависимые ткани: нервная система, мышцы, в том числе миокард, печень и поджелудочная железа. В России диагностированы лишь единичные случаи. Ранее в литературе зарегистрировано около 100 случаев и 50 различных мутаций, но по мере усовершенствования диагностических критериев установлена истинная частота встречаемости заболевания – 1:5000 – 1:10000 новорожденных. Диагностика СП сложна из-за редкой встречаемости и разнообразия клинических проявлений. Часто клинические проявления заболевания начинаются с анемии, что приводит к ошибочным диагнозам железодефицитной, В12-фолиеводефицитной, апластической, сидеробластной анемии. СП можно заподозрить на основании совокупности следующих проявлений: макроцитарная анемия, ретикулоцитопения, возможно нейтропения и/или тромбоцитопения, нормальное содержание витамина В12 и фолиевой кислоты, повышенные ферритина, нормальное или повышенное содержание железа в сыворотке крови, эпизоды необъяснимой многократной рвоты и/или инсультоподобные эпизоды. При рождении обычно дети с СП имеют средние антропометрические показатели, до года могут не отставать в физическом и психомоторном развитии [1]. Заболевание часто протекает нетипично в течение неонатального периода, в результате чего этот редкий синдром часто диагностируется ошибочно [6]. Негематологические симптомы, указывающие на митохондриальное заболевание, часто отсутствуют при первоначальном проявлении. Таким образом, СП является важным дифференциальным диагнозом при изолированной гипогенеративной анемии в младенчестве. Спонтанное разрешение анемии происходит у двух третей пациентов в возрасте 1 – 3 лет, в то время как мультисистемные негематологические осложнения, такие как задержка роста, мышечная гипотония, недостаточность поджелудочной железы, почечная тубулопатия и сердечные нарушения, развиваются в течение всей клиники [7]. Лабораторная диагностика заключается в молекулярно-генетическом исследовании методом ПЦР очень длинных фрагментов (Long-PCR). Анализ на ДНК, выделенной из клеток крови и мочевого осадка, на наличие делеций митохондриальной ДНК в районах, где описано большинство изменений (6380 – 16 567), в гомоплазмическом состоянии [2]. Специфических методов лечения синдрома Пирсона не существует, и лечение является поддерживающим. Прогноз неблагоприятный из-за прогрессирующего нарушения функции почек и осложнений в виде почечной недоста-

точности, продолжительность жизни пациентов, у которых манифестация заболевания произошла в течение первых месяцев после рождения, составляет не более 2 – 3 лет [4].

Цель исследования – описание редкого клинического случая митохондриального заболевания – синдрома Пирсона у ребенка.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни ребенка, находившегося в онкологическом отделении ПЦ ГАУ РС (Я) «РБ № 1 – НЦМ им. М.Е. Николаева». В онкологическом отделении проведено полное углубленное обследование. Проведены лабораторные анализы (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, исследование свертывающей системы), инструментальные исследования (УЗИ ОБП, ЭКГ, НСГ, ЭЭГ), консультации узких специалистов.

Клинический случай

Новорожденный ребенок, мальчик, родился в январе 2023 года, от 8 беременности, от 5 родов, доношенным, в сроке 41 неделя. Роды естественные. По Апгар 7/8 баллов, в крайне тяжелом состоянии, с массой тела 3450 г, ростом 53 см. Вскармливание грудное до 1 месяца, далее искусственное молочной смесью «Нестожен». У ребенка с рождения отмечается бледность кожных покровов, дыхательная недостаточность, мышечная гипотония, гипорефлексия. Поставлен диагноз: врожденная нормохромная анемия неуточненная, тяжелой степени; тромбоцитопения; перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксического генеза, острый период; врожденный порок сердца; дефект межпредсердной перегородки; геморрагическая болезнь новорожденного, ранняя форма, легкое течение. Ребенок находился в отделении патологии новорожденных детей Педиатрического центра, на мониторинге отделения анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, где были проведены переливания крови с индивидуальным подбором. В общем анализе крови выявлена анемия с уровнем гемоглобина 94 – 105 г/л. Кислотно-основное состояние ребенка: компенсированный респираторный алкалоз. Кардиомаркеры: КФК 864,5 ед/л, КФК-МБ 30,06 ед/л, NT-proBNP 992,0 пг/мл. Общий билирубин 102,7 мкм/л, прямой 8,92 мкм/л, СРБ 5,21 мг/л, мочевины 3,84 ммоль/л, креатинин 69,7 мкмоль/л. Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, прозрачная, удельный вес – 1010, реакция кислая; белок, лейкоциты, эритроциты – отрицательные. Выписан с гемоглобином 124 г/л.

В марте 2023 года в возрасте двух месяцев ребенок поступил для обследования и лечения в онкологическое отделение Педиатрического центра с жалобами на тяжелую анемию (общий анализ крови: гемоглобин 69 г/л), периодические отказы от кормлений, вялое сосание. Психомоторное развитие до 1 года: голову держит с 1 месяца, гулит с 2 месяцев, взгляд фиксирует, слуховая реакция положительная. Профилактические прививки: медицинский отвод по состоянию здоровья. Аллергологический анамнез – спокоен. Наследственность не отягощена. За время нахождения в отделении прошел обследования: нейросонография – умеренная дилатация левого бокового желудочка; эхокардиография – открытое овальное окно 0,22 см; дополнительные трабекулы в полости левого желудочка; рентгенография органов грудной клетки – гиперволемию по малому кругу кровообращения; электроэнцефалография – биоэлектрическая активность головного мозга формируется по возрасту; ультразвуковое исследование внутренних органов – чашечно-лоханочная система лоханка слева расширена до 8 мм, пиелоэктазия. Данных за гемолиз не выявлено. Выписан с гемоглобином 86 г/л. Получил заместительную терапию эритроцитной взвесью по индивидуальному подбору.

В апреле 2023 года ребенок повторно в экстренном порядке поступил в онкологическое отделение с жалобами на тяжелую анемию, бледность кожных покровов, вялое сосание. По данным миелограмм отмечаются пунктаты костного мозга клеточные, пунктат правой задней подвздошной кости крайне гипоклеточный. Умеренное усиление пролиферации эритроидного ростка с нарушением созревания, дисэритро и дисмегакариоцитопоз, умеренный моноцитоз, кольцевидные сидеробласты 45 %. Эзофагогастродуоденоскопия: Рефлюкс эзофагит неэрозивный. Получил заместительную терапию эритроцитной взвесью по индивидуальному подбору.

В мае 2023 года была направлена выписка в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева», по результату телемедицинской консультации рекомендовано определение уровня лактата в сыворотке крови, молекулярно-генетическое исследование крови на синдром Пирсона в медико-генетический центр, г. Москва

В июне 2023 года появились жалобы на беспокойство, тремор рук, кивания головой. По электроэнцефалографии эпилептиформный межприступный паттерн гипсаритмии, учитывая жалобы и заключение электроэнцефалографии, ребенку был поставлен диагноз синдром Веста и назначен Депакин с противосудорожной целью.

20.07.2023 г.: взят образец крови для молекулярно генетического исследования: на материале ДНК, выделенной из клеток крови и мочевого осадка пациента, методом полимеразной цепной реакции очень длинных фрагментов пациенту проведен анализ на наличие делеций митохондриальной ДНК в регионе, где описано большинство крупных изменений (m.6380 – m.16567). На ДНК, выделенной из клеток крови и мочевого осадка пациента, выявлена делеция около 3000 п.н. в гомоплазмическом состоянии.

24.07.2023 г. ребенок был на очной консультации гематолога в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» г. Москва, диагноз: другие сидеробластные анемии. Взяты анализы и отправлен на консультацию к генетикам.

С 24.07.2023 – 01.08.2023 г.: госпитализирован в связи с судорогами в экстренном порядке в неврологическое отделение ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с диагнозом эпилептическая энцефалопатия с синдромом инфантильных спазмов. Проведены исследования: магнитно-резонансная томография головного мозга 29.07.2023 г. Магнитно-резонансная картина умеренно выраженных дистрофических изменений больших полушарий головного мозга с заместительным расширением ликворных пространств.

В августе 2023 года обследован у генетика, по результатам молекулярно-генетического исследования выставлен диагноз: заболевание из группы митохондриальных, обусловленное делецией митохондриальной ДНК (делеция около 3000 п.н) в гомоплазмии синдром Пирсона.

В настоящее время ребенок ежемесячно поступает в онкологическое отделение педиатрического центра для проведения заместительной терапии компонентами крови. Наблюдается гематологами совместно с неврологами, на постоянной основе получает хелаторную терапию и терапию метилпреднизолоном. С противосудорожной целью получает вигабатрин. Симптоматическая терапия согласно рекомендациям федерального центра: курсами рибофлавин, токоферол (витамин Е), коэнзим Q, янтарная кислота, L-карнитин, тиамин.

Заключение

Синдром Пирсона – редкое митохондриальное заболевание с мультисистемным поражением. Диагностика данного заболевания достаточно затруднительна ввиду редкой встречаемости, в России зарегистрированы лишь единичные случаи. Сложность диагностики заключается в мультисистемном поражении и быстрой прогрессии заболевания. Основным методом выявления болезни является молекулярно-генетическое исследование. Клиническая картина начинается с гематологических изменений, нарушения созревания крови в костном мозге, прежде всего выработки эритроцитов – сидеробластной анемии. Стандарт лечения заместительная и симптоматическая терапия для облегчения состояния и продления жизни больных. Прогноз заболевания неблагоприятный, в среднем продолжительность жизни детей с синдромом Пирсона составляет 2 – 3 года из-за отсутствия этиопатогенетической терапии. Большинство летальных случаев связано с нарастающим лактатацидозом. Профилактические мероприятия в виде пренатальной диагностики и консультации генетиков пар, планирующих завести ребенка, затруднительны в силу того, что митохондриальная ДНК передается плоду лишь от матери, а для проявления синдрома необходимо множество дефектных митохондриальных ДНК, количество которых определяют случайные факторы.

Литература

1. Случай синдрома Пирсона у грудного ребенка. Клиническое наблюдение / Панченко А.С., Максимова О.Г., Мацева Е.П., Кряжева О.И., Степанова Н.В., Ерохина Т.М. // PEDIATRICS. 2018. № 11(155). С. 38 – 42. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-38-42.
2. Улуканова Л.У. Синдром Пирсона у 2-летнего мальчика // Российский педиатрический журнал. 2022. № 3(1). С. 312.
3. Ejaz A, Ali M, Siddiqui F, Jamal A. Pierson Syndrome Associated with Hypothyroidism and Septic Shock // Sultan Qaboos Univ Med J. 2020. 385 – 389. DOI: 10.18295/squmj.2020.20.04.017.
4. Kulali F, Calkavur S, Basaran C. A new mutation associated with Pierson syndrome // Arch Argent Pediatr. 2020. № 118 (3). С. 288 – 291. DOI: 10.5546/aap.2020.eng.e288.
5. Nishiyama K, Kurokawa M, Torio M. Gastrointestinal symptoms as an extended clinical feature of Pierson syndrome: a case report and review of the literature // BMC Med Genet. 2020. 21 (1): 80. DOI: 10.1186/s12881-020-01019-9.
6. Shoeleh C., Donato U., Galligan A. A Case Report on Pearson Syndrome With Emphasis on Genetic Screening in Patients Presenting With Sideroblastic Anemia and Lactic Acidosis // Cureu. 2023. № 19;15 (1). 33963. DOI: 10.7759/cureus.33963.
7. Yoshimi A., Ishikawa K., Niemeyer C. Pearson syndrome: a multisystem mitochondrial disease with bone marrow failure // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2022. № 17: 379 DOI: 10.1186/s13023-022-02538-9.

References

1. A case of Pearson syndrome in an infant. Clinical observation / Panchenko A.S., Maksimova O.G., Matsekha E.P., Kryazheva O.I., Stepanova N.V., Erokhina T.M. // PEDIATRICS. 2018. No. 11(155). pp. 38 – 42. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-38-42.
2. Ulukhanova L.U. Pearson syndrome in a 2-year-old boy // Russian Pediatric Journal. 2022. No. 3 (1). P. 312.
3. Ejaz A, Ali M, Siddiqui F, Jamal A. Pierson Syndrome Associated with Hypothyroidism and Septic Shock // Sultan Qaboos Univ Med J. 2020. P. 385 – 389. DOI: 10.18295/squmj.2020.20.04.017.
4. Kulali F, Calkavur S, Basaran C. A new mutation associated with Pierson syndrome // Arch Argent Pediatr. 2020. No. 118 (3). P. 288 – 291. DOI: 10.5546/aap.2020.eng.e288.
5. Nishiyama K, Kurokawa M, Torio M. Gastrointestinal symptoms as an extended clinical feature of Pierson syndrome: a case report and review of the literature // BMC Med Genet. 2020. 21(1): 80. DOI: 10.1186/s12881-020-01019-9.
6. Shoeleh C., Donato U., Galligan A. A Case Report on Pearson Syndrome With Emphasis on Genetic Screening in Patients Presenting With Sideroblastic Anemia and Lactic Acidosis // Cureu. 2023. No. 19; 15 (1). 33963. DOI: 10.7759/cureus.33963.
7. Yoshimi A., Ishikawa K., Niemeyer C. Pearson syndrome: a multisystem mitochondrial disease with bone marrow failure // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2022. No. 17: 379 DOI: 10.1186/s13023-022-02538-9.

Сведения об авторах

ЯДРЕЕВА Ольга Валерьевна – врач отделения онкогематологии, ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 им. М.Е. Николаева».

YADREEVA Olga Valerievna – doctor, Department of Oncohematology, Sakha Republic's Hospital No. 1.

ХАРАБАЕВА Елена Михайловна – заведующая отделением онкогематологии, ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 им. М.Е. Николаева».

KHARABAEVA Elena Mikhailovna – Head of the Department of Oncohematology, Sakha Republic's Hospital No. 1.

ЕГОРОВА Вера Борисовна – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и детской хирургии МИ СВФУ.

EGOROVA Vera Borisovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University.

НИКОЛАЕВА Саргылана Афанасьевна – врач отделения онкогематологии, ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 им. М.Е. Николаева».

NIKOLAEVA Sargylana Afanasyevna – doctor, Department of Oncohematology, Sakha Republic's Hospital No. 1.

ПРОТОПОПОВА Надежда Николаевна – врач отделения онкогематологии, ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 им. М.Е. Николаева».

ПРОТОПОРОВА Nadezhda Nikolaevna – doctor, Department of Oncohematology, Sakha Republic's Hospital No. 1.

КОНДРАТЬЕВА Саргылана Афанасьевна – врач отделения онкогематологии, ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1 им. М.Е. Николаева».

KONDRATYEVA Sargylana Afanasyevna – doctor, Department of Oncohematology, Sakha Republic's Hospital No. 1.

МУНХАЛОВА Яна Афанасьевна – канд. мед. наук, зав. кафедрой педиатрии и детской хирургии МИ СВФУ.

MUNKHALOVA Yana Afanasyevna – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University.

НИКОЛАЕВА Яна Руслановна – ординатор кафедры педиатрии и детской хирургии МИ СВФУ.

NIKOLAEVA Yana Ruslanovna – resident, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University.