

Часть III.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ЛЮДЖИНА-ФРИНСА

С.С.Жилина, О.Е.Блинникова, Е.А.Селиванова, В.А.Румянцева

Кафедра клинической генетики ФУВ РГМУ (заведующий кафедрой профессор Г.Р.Мутовин)

Специфические расстройства развития в виде нарушения поведения, нарушения способности к письму, чтению, арифметическому счету описаны при различных мультифакториальных и моногенных заболеваниях. В частности, достаточно глубоко исследованы нейропсихологические особенности пациентов с синдромом Марфана (2,8,11). IQ в среднем составляет у этих больных 109,3, у половины пациентов был выявлен, по крайней мере, 1 нейропсихологический дефект в виде неспособности к обучению - у 13%, расстройство внимания с или без гиперактивности - у 17%, незрелость нейромоторного развития у 10%. Гиперподвижность в суставах правой кисти приводила к нарушению почерка. В.В.Ковалев в своей книге Психиатрия детского возраста приводит примеры 4 пациентов с синдромом Марфана с выраженным снижением интеллекта(1). В 1984г. Lujian J.et al(13) описали 4 пациентов с умственной отсталостью и марфаноидным габитусом, черепно-лицевыми особенностями: длинное узкое лицо, гипоплазия нижней челюсти, высокое арковидное небо, высокий голос с носовым оттенком. Fryns J.P and Buttiens M.(6) представили 2 пациентов с умственной отсталостью и аналогичными особенностями телосложения. Lalatta F.et al(10) описали 4 мальчиков с психическим дефицитом и марфаноидным фенотипом, у которых ранее была диагностирована шизофрения. В 1991г. Fryns (5) наблюдал 2 сибсов и 2 спорадических заболевания мальчиков в возрасте от 14 до 24 лет, которым ранее был выставлен диагноз с-м Марфана. Gurtieri F. end Neri G.(7) описали синдром у брата и сестры. Проявление заболевания у сестры расценено как гетерозиготное состояние. Установлено, что синдром Lujian - Fryns наследуется как X-сцепленный доминантный тип с высокой пенетрантностью и повышенной экспрессивностью у мальчиков. В описании Rivera H.et al(14) 7 из 19 представленных случаев были изолированными. В 1993г. Fryns J.P (4) проанализировав 682 истории болезни пациентов с умственной отсталостью выявил 18 случаев синдрома LF. Lerooy J.G et al.(12) представил описание 8 взрослых пациентов, Lacombe D.et al. (9) опубликовал фотографии и описание 3 случаев с марфаноидным габитусом и интеллектуальным дефицитом.

Вашему вниманию представлены собственные наблюдения авторов 4 пациентов мужского пола с довольно специфическими нарушениями способности к обучению и марфаноидным фенотипом.

Наблюдение 1. М.А.Е. 1980 г.р. обратился с жалобами на взрывчатость, возбудимость. Не переносит замечаний, не любит учиться, трудиться. Пробанд единственный ребенок в семье. Беременность и роды протекали без особенностей, голову держит с 3 месяцев, сидит - с 6 месяцев, встает с 8, ходит с 14 месяцев. Фразовая речь с 2 лет с небольшими отклонениями в артикуляции. В 10 лет появились нарушения поведения в виде гиперактивности. В 11 лет в связи с нарушениями поведения в виде непокорности и непослушания (DSM-4, критерии - часто терпит терпение, спорит с взрослыми, не делает необходимые дела или отказывается выполнять просьбы или правила, специально делает то, что раздражает других, обвиняет других в своих собственных ошибках, очень чувствителен или легко, раздражается поступками других, часто сердится и возмущается, недоброжелателен и мстителен, сквернословит и говорит непристойности)(3) был переведен на индивидуальное обучение на дому. Занимается спортом (теннис, плавание). Психическое сознание в момент осмотра ясное, ориентирован полностью, аффективно возбудим, инфантилен.

Особенности фенотипа: высокий рост 182см, астенического телосложения, удлиненное лицо, гипотелоризм, прогения, аномальный рост зубов, высокое небо, гипоплазия скуловых дуг, носовой оттенок голоса, воронкообразное вдавление грудины, сколиоз, повышенная эластичность кожных покровов, веретенообразная форма пальцев кисти, клинодактилия и укорочение 5 пальцев стопы, приглушенные тоны сердца. Кариотип 46,XY, ДНК исследование позволило исключить синдром fra-X. КТМ-петрификаты в параселлярной области, больше справа. ЭЭГ на фоновой записи регистрируется достаточно регулярный альфа ритм с частотой 9-10 гц, амплитудой 60 мкв. Отмечается незначительная межполушарная асимметрия. Зональные различия выраже-

ны отчетливо. Содержание нерегулярных медленных волн тета-диапазона низкое. Функциональные нагрузки не вызывают существенных изменений биоэлектрической активности головного мозга. Психофизиологическое исследование: пространственное восприятие не нарушено, скорость сенсомоторных реакций на световое и звуковое раздражение высокая, работоспособность кисти снижена, кратковременная память на слуховые образы и символы и на зрительные образы снижена, объем внимания также снижен, переключаемость низкая, интеллект IQ-91. Характерологические особенности: неуверенность, замедленность мыслительных функций. Диагноз: синдром Люджина-Фринса.

Наблюдение 2. Пациент К. 15 лет. Единственный ребенок в семье. Рожден в асфиксии. Апгар 5/5 баллов. До 1 года был очень беспокоен. Наблюдался невропатологом. В 7 лет поступил в специальную музыкальную школу. До 10 лет наблюдался энурез, головные боли. Школьную программу усваивал с большим трудом. Постоянно получал ноотропные препараты. В 14 лет ребенок читает по слогам. Фенотипические особенности: высокий рост 185 см, долихостеномелия, узкое длинное лицо, гипоплазия скуловых дуг, гипоплазия нижней челюсти, высокое арковидное небо, арахнодактилия, клинодактилия, сколиоз, воронкообразная деформация грудины, плоскостопие. Нейропсихологическое обследование -IQ-90, дизлексия (DSM-4- характеризуется выраженным нарушением в развитии распознавания слов и понимание письма, которое нельзя объяснить за счет умственной отсталости или неадекватного обучения и не является результатом дефекта слуха или зрения или же неврологического расстройства. Согласно DSM-4 диагноз ставится только в том случае, если это нарушение значительно влияет на успеваемость или нужды повседневной жизни, требующие навыков чтения). Кариотип 46 ХУ, fгa-X не обнаружено. ЭЭГ - возрастная норма. КТМ- легкая вентрикуломегалия, расширение субарахноидального пространства в области лобных долей. Диагноз: синдром Люджина-Фринса.

Наблюдение 3. Пробанд Г. 14 лет. Фенотипические особенности: марфаноидный габитус, высокий рост, долихостеномелия, удлиненное лицо, гипоплазия скуловых дуг, высокое арковидное небо, носовой оттенок голоса, гиперэластическая кожа, сколиоз, плоскостопие, воронкообразная деформация грудины. Проплапс митрального и трикуспидального клапана при УЗИ сердца. Кариотип 46,ХУ,fгa-X не обнаружена. Рожден с массой 3300 , длина 53 см. Раннее детство без особенностей. В 0 классе появились проблемы с чтением и письмом. Самопроизвольно переставляет буквы при чтении и письме. Некачественность чтения связана с пропусками, добавлениями и искажениями слов. Отмечаются затруднения в распознавании печатных заглавных и маленьких букв. Скорость чтения невысока при полном понимании прочитанного. При письме меняет буквы местами. Испытывает тревогу при необходимости заниматься печатными текстами. Имеет место расстройство поведения со склонностью к насилию. IQ-90. Диагноз нейропсихолога: дизлексия. Аудиометрия- возрастная норма. Зрение не снижено. ЭЭГ- дезорганизация корковой ритмики. КТМ- не проводилась. Диагноз: синдром Люджина-Фринса.

Наблюдение 4. Пробанд К. 35 лет. Инвалид с детства по олигофрении в степени дебильности. Консультирован в отделении торакальной хирургии после оперативного вмешательства по поводу воронкообразной деформации грудины. Лечащий врач обратил внимание на неадекватное поведение пациента, аффективную возбудимость, несоблюдение правил поведения в отделении, неадекватность реакций на манипуляции. Фенотипические проявления: высокий рост 192 см, долихостеномелия, сколиоз,воронкообразная деформация грудины, миопия, высокое небо, длинное лицо с гипоплазией скуловых дуг, аномальный рост зубов, носовой оттенок голоса, арахнодактилия, плоскостопие. При УЗИ сердца выявлен пролапс митрального и трикуспидального клапанов. Кариотип 46 ХУ, fгa-X не обнаружена. Диагноз: синдром Люджина-Фринса.

Таким образом у всех описанных пациентов выявлены клинические и фенотипические признаки синдрома Lujana-Frynsa: астения, долихостеномелия, снижение подкожно-жирового слоя,длинное узкое лицо,макроцефалия,кифоз/сколиоз позвоночника,арахнодактилия, высокое небо, сандалевидная щель с довольно специфическими нарушениями развития и поведения,причем нарушения способности к обучению и нарушения поведения превалировали над интеллектуальными. Возраст манифестации нарушений поведения опережал формирование особенностей телосложения,что и определило довольно своевременное наблюдение у нейропсихолога и невропатолога. Этой публикацией авторы обращают внимание врачей на необходимость дифференциального диагноза с синдромом Lujana-Frynsa у всех больных с марфаноидным фенотипом и нарушениями способности к обучению и измененным поведением.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.В.В.Ковалев. Психиатрия детского возраста. М.Медицина.1979.с.49
2. De Hert M, Steemans D, Theys P . et al> Lujan-Fryns syndrome in the differential doagnosis of schizophrenia. Am.J.Med.Genet (Neuropsych Genet.)1996;67:212-214.
- 3.DSM-4- Diagnostic and Statiatric manual of mental disorders. 4th edition American Psychiatric Association. Washington DS.1994
- 4.Fryns J.P:Personal Communication.Leuven,Belgium 5.28.1993
- 5.Fryns J.P.X-lincned mental retardation wiht habitus (Letter).Am.J.Med.Genet.1991;38,233.
- 6.Fryns J.P, Buttiens M. X-linked mental retardation wyth Marfanoid habitus. Fm.J.Med.Genet.1987;28:267-274.
- 7.Gurrieri F,Neri G.AS girl wiht the Lujan-Fryns syndrome (Letter).AmJ.Med.Genet.1991;38:290-291.
- 8.Hofman K.J;Bernhardt B.A,Pyeritz R.E.Marfan syndrome: neuropsychological aspects.Am.J.Med.Genet.1988;31:331-338
- 9.Lacombe D.;Bonneau D,Verloes A.et al.Lujan-Fryns syndrome (X-lincned mental retardation with marfanoid habitus): report of three cases and rewiev. Genet. Counseling 4:193-198,1993
- 10.Lalatta F,Livini E,Selicorni A,et al. X-lincned mental retardation with marfanoid habitus: first report of four Italian patients.Am.J .Med.Genet. 1991;38:228-232.

11. Lannoo E, De Paepe, Leroy B.P, Thiery E. Neuropsychological aspects of Marfan syndrome. Clin. Genet. 1996; 49: 65-69.
12. Leroy J.G; Mortier G.R; De Brandt, C.A et al. The Lujan syndrome or mental retardation with marfanoid habitus: the challenge of adequate nosological definition. (Abstract) Prog. Greenwood Genet. Center 12: 46 only, 1993.
13. Lujan, J.E; Carlis, M.E; Lubs, H.A: A form of X-linked mental retardation with marfanoid habitus. Am. J. Med. Genet. 17: 311-322, 1984.
14. Rivera H, Ramirez-Duenas M.L, Garcia-Ochoa C. Lujan Syndrome in a Mexican boy (Letter). Am. J. Med. Genet. 1992; 42: 626-627.
15. Sirota P, Frydman M, Sirota L. Schizophrenia and Marfan syndrome. Br. J. Psychiatry 1990; 157: 433-436.

ВРОЖДЕННЫЕ МИАСТЕНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

В.Я.Неретин, Б.В.Агафонов, О.П.Сидорова

Московский областной научно-исследовательский клинический институт

Наряду с аутоиммунной миастенией, патогенез которой представлен образованием антител к рецепторам ацетилхолина (АТРАХ) существуют моногенные формы миастении с аутосомно-рецессивным и аутосомно-доминантным типом наследования, при которых у больных отсутствуют АТРАХ.

На 34 международном рабочем совещании Европейского Нервно-мышечного Центра в 1995 г. (1) была принята классификация врожденных миастенических синдромов: Тип I аутосомно-рецессивный: Ia Семейная ранняя детская миастения; Ib Поясная конечностная миастения; Ic Дефицит ацетилхолинэстеразы (АХЭ); Id Дефицит ацетилхолиновых рецепторов (АХР).

Тип II аутосомно-доминантный: IIa Синдром медленного канала.

Тип III: спорадические случаи без семейного анамнеза, исключая аутоиммунную миастению.

Разработаны диагностические критерии врожденных миастенических синдромов. Врожденный миастенический синдром Тип Ia:

Семейный ранний детский миастенический синдром. Клинические критерии: 1) тип наследования аутосомно-рецессивный; 2) начало с рождения до раннего детства с непостоянным птозом и вовлечением бульбарной мускулатуры (плохой крик и затруднение кормления) и возможно нарушение дыхания; 3) течение: в детстве симптомы заболевания от легкой степени тяжести до умеренно выраженной слабости, птоза и/или офтальмопареза. Возможны эпизоды ухудшения состояния обычно при повышении температуры тела и возбуждении, которые могут приводить к нарушению дыхания и апноэ. В последующем миастенические синдромы становятся менее выраженными с легкими до средней степени тяжести утомляемости и слабости глазных, лицевых, бульбарных мышц и мышц конечностей; 4) антихолинэстеразные препараты обычно уменьшают клинические симптомы. 5) Дополнительные симптомы: сухожильные рефлексы не изменены. Нет атрофий и симптомов миопатии.

Лабораторные критерии: 1) Декремент при стимуляции мышцы с частотой 2-3 Гц. Феномен истощения при длительной или повторной стимуляции с частотой 2-3 Гц в течение 3 мин. 1) Электромиография (ЭМГ) единичного мышечного волокна изменена также как и при аутоиммунной миастении, за исключением того, что "истощение" может быть в период пролонгированной активации или аксональной стимуляции.

Исключающие критерии. 1) Изменение сухожильных рефлексов или симптомы миопатии, атрофии. 2) Прогрессирование болезни. 3) Наличие АТРАХ. Улучшение при плазмаферезе и иммуносупрессивной терапии. 4) Двойной СМАР при стимуляции единичного мышечного волокна.

Врожденный миастенический синдром Тип Ib: Конечностный поясной миастенический синдром. Клинические критерии. 1) Тип наследования аутосомно-рецессивный/спорадический. 2) Начало: обычно в подростковом возрасте. 3) Главный симптом: симметричная слабость и утомляемость мышц плечевого и тазового пояса. Лабораторные критерии. 1) Декремент при повторной стимуляции с частотой 2-3 Гц. 2) Наличие тубулярной агрегации в мышцах при гистохимическом исследовании.

Исключающие критерии. 1) Вовлечение глазных мышц. 2) Двойной СМАР при стимуляции единичного мышечного волокна. 3) Наличие АТРАХ. Улучшение при плазмаферезе и иммуносупрессивной терапии.

Врожденный миастенический синдром Тип Ic: Синдром дефицита АХЭ. Клинические критерии. 1) Тип наследования аутосомно-рецессивный. 2) Главные симптомы: а) начало с рождения до 2 лет со слабости и утомляемости глазных, бульбарных и лицевых мышц; б) избирательное вовлечение аксиальных мышц, приводящее к фиксированному сколиозу в более позднем возрасте; в) медленная реакция зрачков на свет; г) нечувствительность или ухудшение при назначении ацетилхолинэстеразных препаратов. 3) Дополнительные симптомы: снижение сухожильных рефлексов. Лабораторные критерии. 1) Декремент при повторной стимуляции нерва с частотой 2-3 Гц, не корректируемый прозеринном; 2) Двойной СМАР при стимуляции единичного нерва; 3) Дефицит АХЭ при гистохимическом и/или иммуногистохимическом исследовании мышцы.

Исключающие критерии. 1) Уменьшение слабости и утомляемости при назначении ацетилхолинэстеразных препаратов. 2) Наличие АТРАХ. Улучшение после плазмафереза и иммуносупрессивной терапии.

Врожденный миастенический синдром Тип Id:

Синдром дефицита АХР.

Клинические критерии. 1) Тип наследования, по-видимому, аутосомно-рецессивный, но более часто встречается у мужчин. 2) Начало: с рождения до 2 лет с птоза, вовлечения бульбарной мускулатуры и от легкой до умеренной слабости и утомляемости. Нет явных периодов обострения. 3) Течение: обычно доброкачественное.