

Часть X. РАРИТЕТЫ В НЕВРОЛОГИИ

СИНДРОМ СЁГРЕНА—ЛАРСОНА: СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Г.Е.Руденская, Н.В.Журкова

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Практическая задача нашей работы — привлечь внимание к редким наследственным синдромам, имеющим клиническое сходство с ДЦП, на примере одного из таких синдромов — синдрома Сёгрена—Ларсона (ССЛ).

Приводим собственное наблюдение, являющееся первым в России биохимически и молекулярно-генетически подтвержденным случаем этого заболевания.

Больной Ш. впервые обследован в возрасте 4 л. Единственный ребенок здоровых родителей, русских, уроженцев Москвы, не состоящих в кровном родстве. Семейный анамнез не отягощен. Беременность (1-я) и роды протекали физиологично, МТ при рождении 3300 г, закричал сразу. С рождения имелась выраженная кожная патология: диффузное покраснение, сухость, шелушение, отечность («был как в панцире»), диагностирована ихтиозиформная эритродермия. Неврологическое состояние в первые дни жизни не было тяжелым. На 1-м месяце жизни был вялым сонливым, позже стал беспокоен. В 9 мес. выявлен спастический тетрапарез. К 1 г. самостоятельно не сидел, хотя ползал, пытался вставать; лепетал, понимал некоторые слова. С 1 г. приостановился в развитии, не появилось ходьбы, речи, навыков опрятности, а после 3 л. отмечена отрицательная динамика в двигательной сфере: перестал ползать, опираться на ноги. Однократно наблюдался фебрильный судорожный припадок на фоне ОРВИ. В 2,5 г. перенес острый пиелонефрит, хронических соматических заболеваний нет. Выраженность кожных изменений со временем уменьшилась. Наблюдался невропатологом с диагнозом ДЦП и дерматологом с диагнозом ихтиозиформной эритродермии, заболевания расценивались как независимые. Нарастание двигательных расстройств и данные проведенной в связи с этим МРТ (см. ниже) вызвали сомнение в диагнозе ДЦП, и семья была направлена в научно-консультативный отдел МГНЦ РАМН.

При осмотре обращают на себя внимание умеренные ихтиозиформные изменения кожи: сухость, чешуйчатое шелушение — генерализованные, больше выраженные в дистальных отделах конечностей и минимальные на лице, пигментация кожи местами обычная, местами легкая эритема; зуда нет, придатки кожи (зубы, волосы и ногти) не изменены; потоотделение не нарушено. В неврологическом статусе: спастический тетрапарез (выраженный нижний парапарез и негрубый верхний парапарез), не ходит, не опирается на ноги. Знает близких, вступает в эмоциональный контакт, проявляет нестойкий интерес к игрушкам, понимает ряд слов и выполняет простейшие инструкции, речи, навыков опрятности и самообслуживания нет, т.е. имеет место олигофрения ст. выраженной имбецильности. При офтальмологическом осмотре патологии не выявлено. КТ (в 2,5 г.): легкие атрофические изменения лобных долей. МРТ (в 3,5 г.): перивентрикулярные очаги пониженной плотности вещества мозга.

Сочетание олигофрении, спастического тетрапареза (преимущественно нижнего парапареза) и ихтиоза наряду с данными МРТ позволило диагностировать ССЛ и сообщить родителям о высоком риске заболевания (25%) для последующих детей (биохимические и молекулярно-генетические данные — см. ниже).

При повторных осмотрах ребенка (до 7 л.) существенной динамики состояния не отмечено.

ССЛ (MIM № 270200) — редкое наследственное заболевание, накопление его отмечено только в Швеции, где ССЛ и был впервые описан Т. Sjogren и Т. Larsson [16, 17] (в отечественной литературе встречается также написание: Съёгрэн, Шёгрэн, Ларссон). На материале 28 больных авторы охарактеризовали клинику заболевания, продемонстрировали его аутосомно-рецессивное наследование и пришли к заключению, что все случаи являются результатом возникшей около 600 лет назад общей мутации, носителями которой являются около 1,3% населения северной Швеции. Последующее эпидемиологическое исследование в масштабах всей страны включило в себя 58 больных — членов 41 семьи: средняя частота СЛС за 1901—1977 гг. во всей стране составила 0,6 на 100 тыс. чел., частота гетерозиготного носительства — 0,5% и частота гена — 0,002, а в одном из северо-восточных графств, откуда происходило большинство семей, эти показатели достигали 10,2, 2% и 0,01 соответственно [7]. Однако ССЛ не является исключительно «шведской болезнью»: будучи редким, он, однако, встречается повсеместно и описан в странах Запада — Германии, Бельгии, Голландии, Испании, США

(в том числе у индейцев), Канаде и др., странах Ближнего Востока, Японии и др. [4, 10, 12, 15]. Наше верифицированное биохимически и молекулярно-генетически наблюдение является первым в России.

Картина ССЛ достаточно характерна и включает в себя триаду облигатных признаков: врожденный ихтиоз, олигофрению и спастический тетрапарез (с преобладанием нижнего парапареза). Первой проявляется патология кожи, клинически неотличимая от врожденной ихтиозоформной эритродермии (которая чаще встречается как самостоятельное аутосомно-рецессивное заболевание, MIM № 242100). Как правило, ихтиоз имеет-ся уже с рождения, иногда возникает в первые месяцы жизни (у одного японского больного возник в 1 г.). Обычно он носит генерализованный характер, особенно выражен на коже нижней части живота, шеи, спины, сгибательных поверхностей конечностей, меньше — на лице, ладонях и подошвах, иногда сопровождается зудом; эритема выражена в младенчестве, но с возрастом исчезает; потоотделение и придатки кожи не страдают. Тяжесть ихтиоза широко варьирует, но не нарастает, а нередко уменьшается, как у Ш. Гистологические и электронномикроскопические изменения кожи (папилломатоз, акантоз, гиперкератоз, пролиферация митохондрий и аппарата Гольджи в базальных клетках и др.) характерны для ихтиозоформной патологии, но специфичных для ССЛ признаков нет [8]. До появления биохимической и молекулярно-генетической пренатальной диагностики с этой целью предлагалась биопсия кожи плода после 20 нед. беременности [11]. В качестве факультативного симптома описывают кожные экхимозы в раннем возрасте.

Психоневрологические расстройства обычно не имеют обозначенного начала, но становятся явными к году из-за задержки психомоторного развития. Двигательные расстройства, обусловленные нижним спастическим парапарезом, всегда тяжелы, большинство больных, как Ш., самостоятельно не ходят; парез рук выражен гораздо меньше. Спастический тетрапарез либо умеренно прогрессирует, как у Ш. (прогрессирование может продолжаться до пубертатного периода) либо течет стационарно, и тогда психоневрологическая картина ССЛ особенно сходна с ДЦП. Степень умственной отсталости колеблется в рамках выраженной дебильности — имбецильности и не нарастает. У 1/3—1/2 больных наблюдаются эпилептические припадки. Морфологические изменения мозга, по данным разных авторов, включают в себя: 1) демиелинизацию или дисмиелинизацию белого вещества мозга и пиримидных путей; 2) диффузную атрофию мозга с глиозом; 3) гибель нейронов коры и базальных ганглиев; 4) отложения пигмента. При КТ/МРТ обнаруживают поражение белого вещества различной степени и локализации: только перивентрикулярные зоны областях (как у Ш.) либо множественные, диффузно разбросанные в белом веществе полушарий очаги с тенденцией к слиянию.

Необлигатный, но патогномоничный и ранний симптом ССЛ — белесые блестящие пятнышки на сетчатке, особенно в фовеолярной и перифовеолярной области, особенно часто они выявлялись у шведских больных [9]; в половине случаев ССЛ имеется пигментная дегенерация сетчатки [6]. Еще один факультативный симптом — умеренная низкорослость.

Межполовых различий риска и тяжести болезни не отмечают, продолжительность жизни резко не снижена, есть описания больных старше 50 л.

На основании клинической картины ССЛ обычно включают в группу «осложненных» наследственных спастических параллелий, т.е. многочисленных вариантов наследственной спастической параплегии (болезни Штрюмпеля), при которых спастическая параплегия сочетается с теми или иными сопутствующими симптомами [1, 2]. Однако, в отличие от большинства наследственных спастических параллелий, ССЛ имеет установленную биохимическую природу, возможность биохимической диагностики и тем самым может быть отнесен к наследственным болезням обмена, а именно — к болезням нарушениям обмена липпротеидов [19]. Биохимический дефект при ССЛ связан со снижением активности мембраносвязанной дегидрогеназы жирных альдегидов (FALDH) — фермента, являющегося компонентом комплекса «жирный спирт: НАД+оксиредуктаза» [14]. Не останавливаясь детально на биохимизме ССЛ [19], укажем, что его раскрытие сделало возможной практическую биохимическую диагностику ССЛ. В кожных фибробластах и в лейкоцитах периферической крови обнаруживают резкое (до 10% от нормальных показателей) снижение активности FALDH и снижение активности всего комплекса «жирный спирт: НАД+оксиредуктаза»; еще один маркер — снижение концентрации в фибробластах и плазме гексадеканола (окисление которого нарушено в результате первичного дефекта). Имеются единичные описания «неполного» ССЛ со сглаженной клинической картиной и частичным дефицитом фермента [10]. Возможна пренатальная биохимическая диагностика Биохимические изменения (в среднем на 50% от нормы) выявляют не только у больных, но и у гетерозиготных носителей гена.

Биохимическая диагностика ССЛ в России пока не проводится, и по рекомендации рук. лаборатории наследственных болезней обмена МГНЦ РАМН, проф. К.Д.Краснопольской, кожные фибробласты больного Ш. были направлены в лабораторию наследственных болезней обмена (рук. — проф. Р.Вандерс) Академического медицинского центра Амстердама (Голландия). По полученной оттуда краткой информации, диагноз ССЛ у больного Ш. биохимически подтвержден.

В настоящее время ССЛ изучен и на молекулярно-генетическом уровне. Ген ССЛ картирован в области 17p11.2. Впервые картирование было осуществлено в 1994 г. в шведских семьях, а затем многочисленными исследованиями семей разной этнической принадлежности доказана генетическая однородность ССЛ: во всем мире он вызывается одним и тем же геном [12, 13, 15], идентифицированным как ген FALDH (другое обозначение гена — ALDH10) [5]. К настоящему времени описано более 50 различных мутаций этого гена,

вызывающих ССЛ: делеции, вставки, замены, нонсенс-мутации, сложные мутации и т.д.; некоторые из них встретились в единичных семьях, другие — многократно (в частности, мутация, преобладающая в Швеции), спектр выявленных мутаций продолжает расширяться [4]. В связи с молекулярно-генетическими данными обсуждаются вопросы об общности источника ССЛ, о возможных историко-географических путях распространения болезни в мире (например, о возможности «заноса» мутации в Германию шведскими солдатами во время Тридцатилетней войны и т.п.) [12]. В практическом же плане стала возможной пренатальная ДНК-диагностика — косвенная, т.е. требующая ДНК-обследования больного члена семьи и родителей и установления информативности семьи для проведения пренатальной диагностики [18].

Такая диагностика была проведена в семье Ш, когда родители обратились на ранних сроках беременности матери по вопросу дородовой диагностики и при выборе способа дородовой диагностики предпочли биохимической ДНК-диагностику. ДНК-диагностика проведена в лаборатории молекулярной генетики Института генетики человека (директор — проф. А. Рейс) Университета Фридриха-Александра, г. Эрланген, ФРГ. Вначале исследована ДНК больного ребенка и родителей. У ребенка обнаружены две аллельные мутации в гене FALDH: мутация Asn236Ile в 5-м экзоне гена и мутация nt111delA в 8-м экзоне, что позволило подтвердить диагноз и послужило основой последующей пренатальной диагностики. При исследовании ДНК родителей у матери обнаружено гетерозиготное носительство мутации Asn236Ile, а у отца — гетерозиготное носительство мутации nt111delA. Следующим этапом явилась дородовая диагностика (на сроке беременности 12 нед.). При исследовании ДНК амниотических клеток не было обнаружено ни одной из двух имеющихся в семье мутаций гена FALDH. Сделано заключение о благоприятном генетическом прогнозе для плода. Семья приняла решение о сохранении беременности, в настоящее время ее срок 28-29 нед.

Лечения ССЛ помимо симптоматического не существует. С учетом биохимизма ССЛ делались попытки диетотерапии — исключения или ограничения продуктов, содержащих жирные кислоты с длинной цепью и замены их жирными кислотами с цепью средней длины, но убедительного эффекта такой диеты нет.

Наше наблюдение синдрома Сёгрена—Ларсона с одной стороны указывает на наличие этого редкого заболевания в российской популяции, а с другой — еще раз свидетельствует о том, что за диагнозом “ДЦП”, особенно сопровождающегося поражением других органов и систем, могут скрываться моногенные болезни с высоким риском повторного рождения больного ребенка. “Симулировать” различные формы ДЦП могут некоторые формы наследственных спастических параличей, врожденных прогрессирующих атасий, врожденных прогрессирующих миопатий, отдельные наследственные болезни обмена. Как показывают популяционные исследования, эти заболевания не столь редки, в частности, в российских популяциях [3]. Постоянно расширяющиеся возможности надежной дородовой профилактики делают диагностику таких болезней особенно актуальной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Иллариошкин С.Н., Никольская Н.Н. Моногенные наследственные болезни центральной нервной системы / В кн.: Наследственные болезни нервной системы. Ю.Е.Вельтищев, П.А.Темин (ред.). М.: Медицина, 1998. — С. 99.
2. Мельничук П.В. Семейная спастическая параличия Штрюмпеля / В кн. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Н.Н.Яхно, Д.Р.Шульман, П.В.Мельничук (ред.). М.: Медицина, 1995. — Т.2. — С. 207.
3. Руденская Г.Е. Наследственные болезни нервной системы в российских и среднеазиатских популяциях: клинико-генетико-эпидемиологическое исследование // Дисс. д.м.н. 1998. М. 312 с.
4. Aoki N., Suzuki H., Ito K., Ito M. A novel point mutation in the FALDH gene in a Japanese family with Sjogren—Larsson syndrome // J. Invest. Dermatol. — 2000. — Vol. 114. — P. 1065—1066.
5. De Laurenzi V., Rogers G., Hamrock D. et al. Sjogren—Larsson syndrome is caused by mutations in the fatty aldehyde dehydrogenase gene // Nature Genet. — 1996. — Vol. 12. — P. 52—57.
6. Gilbert W., Smith J., Nyhan W. The Sjogren—Larsson syndrome // Arch. Ophthalmol. — 1968. — Vol. 80. — P. 308—316.
7. Jagell S., Gustavson K., Holmgren G. Sjogren—Larsson syndrome in Sweden. A clinical, genetic and epidemiological study // Clin. Genet. — 1981. — Vol. 19. — P. 233—256.
8. Jagell S., Linden S. Ichthyosis in the Sjogren—Larsson syndrome // Clin Genet. — 1982. — Vol. 21. — P. 243—252.
9. Jagell S., Polland W., Sandgren O. Specific changes in the fundus typical for the Sjogren—Larsson syndrome: an ophthalmological study of 35 patients // Acta Ophthalmol. — 1980. — Vol. 58. — P. 321—330.
10. Kawakami T., Saito R., Fujikawa Y. et al. Incomplete Sjogren—Larsson syndrome in two Japanese siblings // Dermatology. — 1999. — Vol. 1. — P. 93—96.
11. Kousseff B., Matsuoka L., Stenn K. et al. Prenatal diagnosis of Sjogren—Larsson syndrome // J. Pediatr. — 1982. — Vol. 101. — P. 998—1001.
12. Pigg M., Antonn-Lamprecht I., Braun-Quentin C. et al. Further evidence of genetic homogeneity in Sjogren—Larsson syndrome // Acta Derm. Venereol. — 1999. — Vol. 79. — P. 41—43.
13. Rizzo W., Carney G., Lin Z. The molecular basis of Sjogren—Larsson syndrome: mutation analysis of the fatty aldehyde dehydrogenase gene // Amer. J. Hum. Genet. — 1999. — Vol. 65. — P. 1547—1560.
14. Rizzo W., Dammann A., Craft D. et al. Sjogren—Larsson syndrome: inherited defect in fatty alcohol cycle // J. Pediatr. — 1989. — Vol. 115. — P. 228—234.
15. Rogers G., Rizzo W., Zlotogorski A. et al. Genetic homogeneity in Sjogren—Larsson syndrome: linkage to chromosome 17 in families of different non-Swedish origin // Amer. J. Hum. Genet. — 1995. — Vol. 57. — P. 1123—1129.
16. Sjogren T. Oligophrenia combined with congenital ichthyosiform erythrodermia, spastic paraplegia and macular retinal degeneration: a clinical and genetic study // Acta Genet. Statist. Med. — 1956. — Vol. 6. — P. 80—91.
17. Sjogren T., Larsson T. Oligophrenia in combination with congenital ichthyosis and spastic disorders: a clinical and genetic study // Acta Psychiat. Neurol. Scand. — 1957. — Vol. 32 (Suppl. 113). — P. 1—112.
18. Sillen A., Holmbgren G., Wadelius C. First prenatal diagnosis by mutation analysis in a family with Sjogren—Larsson syndrome // Prenat. Diagn. — 1997. — Vol. 17. — P. 1147—1149.

ОСТРЫЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛИТ ХЕРСТА

Т.В. Маратканова, Г.А. Денисова, И.Л. Вострикова

Московский областной научно-исследовательский клинический институт

Острый геморрагический лейкоэнцефалит (ОГЛЭ) Херста – это редкое, фатальное постинфекционное или аллергическое демиелинизирующее заболевание ЦНС с бурным нарастанием симптоматики, наблюдающееся преимущественно у лиц молодого возраста.

Впервые это заболевание как самостоятельную нозологическую единицу описал E.W. Hurst в 1941 году.

Патологоанатомические изменения при ОГЛЭ характеризуются деструкцией белого вещества полушарий головного мозга до степени расплавления, широким распространением фибриноидного некроза стенок сосудов, приводящего к формированию множественных мелких геморрагий в пораженных зонах с экссудацией фибрина в окружающее пространство, а также клеточной инфильтрацией участков некрозов.

Клинически заболевание протекает в виде острой инфекции с высокой температурой и быстрым нарастанием неврологической симптоматики в виде выраженных общемозговых и очаговых симптомов. Часто наблюдается геми- или тетрапарезы, эпилептические припадки и нарушения сознания.

Иногда ОГЛЭ разворачивается сразу, без продромальных явлений.

В целом клиническая картина ОГЛЭ имеет характер тяжелейшего энцефалита без патогномоничных именно для этой формы признаков.

Большинство больных погибает на 2-4 сутки после появления неврологических симптомов.

Диагностика ОГЛЭ из-за его редкости и быстрого летального исхода представляет значительные трудности.

Больной Г.-нов., 21 года, переведен в неврологическое отделение МОНИКИ 24 ноября 1999 года из Люберецкой ЦРБ в тяжелом состоянии. Болен около недели: со слов родственников стал сонливым, апатичным, неадекватным. 20 ноября у больного развился генерализованный эпилептический припадок, после чего появилась дезориентация, отсутствие реакции на окружающую обстановку. Был госпитализирован в стационар по месту жительства.

При осмотре: больной вялый, адинамичный. Больной жалоб не предъявляет. В сознании, однако не контактен, неадекватен, дурашлив. На вопросы не отвечает, выполняет лишь элементарные команды после многократных повторов.

Общее состояние относительно удовлетворительное, пульс – 88 уд./мин., ритмичный, АД – 115/80 мм.рт.ст. Со стороны внутренних органов существенных изменений не выявлено.

В неврологическом статусе: четкой менингеальной симптоматики нет.

Черепно-мозговые нервы – без патологии. Диффузная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы низкие, симметричные. Патологических стопных знаков не выявлено. Парезов нет. Чувствительность в связи с негативизмом больного проверить не представляется возможным. Тазовые функции не нарушены.

На 2-ые сутки после поступления было проведено РКТ исследование головного мозга – отмечаются признаки диффузного отека головного мозга, преимущественно белого вещества, с задавленностью базальных цистерн, обеих сильвиевых щелей, 3-его желудочка и преимущественно верхних отделов левого бокового желудочка, наружного субарахноидального пространства. На этом фоне супратенториально – в обоих полушариях головного мозга нечетко определяются очаги повышенной и пониженной плотности с преимущественной локализацией в базальных отделах правой височной, обеих лобно-теменных долей (в том числе парасагиттально) и снаружи от головки хвостатого ядра слева. Размеры гиперденсивных очагов до 1 см в диаметре, плотность их незаметно повышается после в/в контрастного усиления. 4-ый желудочек расположен срединно, обычной формы, размеров и положения. Было дано заключение: РКТ картина диффузно-очаговых изменений обоих полушарий головного мозга. Следует дифференцировать между воспалительным процессом (вирусный энцефалит?) и метастатическим поражением. Рекомендовано клиническое дообследование.

Консультация окулиста: диск розовый, стушевана носовая граница. Вены широкие. Явления начального застойного диска.

При УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, в клинических и биохимических анализах крови - патологии не выявлено.

Начато лечение кортикостероидами и циклофероном с некоторой положительной динамикой – уменьшение явлений застоя на глазном дне, больной стал более активным, адекватным, выполнял простые команды, что позволило на 8-ые сутки провести МРТ исследование головного мозга.

При МРТ исследовании головного мозга в сагиттальной и аксиальной проекциях, в режимах T1 и T2 ВИ - в обоих полушариях большого мозга и мозжечка выявляются множественные мелкие (максимально до 6 мм) очаги, имеющие высокий сигнал как на T1, так и на T2 ВИ. Структура их на T2 сравнительно однородная, а на T1 – неоднородная за счет наличия в центре каждого из очагов зоны низкой интенсивности, что придает