

© Н. С. Каштанова, К. Н. Кириченко, Н. Б. Коршунов, 2014
УДК 616-056.7-053.2

Н. С. Каштанова¹

К. Н. Кириченко²

Н. Б. Коршунов²

канд. мед. наук

канд. мед. наук

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

² Детская городская больница № 19 им. К. А. Раухфуса, Санкт-Петербург

Случай детской церебральной формы X-сцепленной аденолейкодистрофии

X-связанная аденолейкодистрофия (ХАЛД) относится к группе сфинголипидозов, характеризуется прогрессирующей демиелинизацией центральной нервной системы и спинного мозга, а также периферической недостаточностью надпочечников. Болеют только мальчики. Ранние симптомы — это когнитивные нарушения и нарушения поведения, с чем сталкиваются практически все детские неврологи амбулаторного звена. При МРТ головного мозга отмечают типичное поражение колена мозолистого тела и симметричное диффузное поражение глубокого белого вещества теменно-затылочных областей с распространением демиелинизации по кортико-спинальным трактам в каудальном направлении. В последующем происходит прогрессирование неврологической симптоматики с присоединением медикаментозно-резистентной эпилепсии до летального исхода. Таким образом, при поведенческих и когнитивных нарушениях у мальчиков дошкольного и раннего школьного возраста, медикаментозно-резистентной эпилепсии, специфических изменениях на МРТ головного мозга, необходимо исключить X-связанную аденолейкодистрофию.

Ключевые слова: X-связанная аденолейкодистрофия, синдром гиперактивности и дефицита внимания, эпилепсия

X-сцепленная аденолейкодистрофия (ХАДЛ) — сфинголипидоз. Частота встречаемости 1: 20 000 живых новорожденных мальчиков [1]. ХАДЛ характеризуется прогрессирующей демиелинизацией центральной нервной системы и спинного мозга, а также периферической недостаточностью надпочечников [1–4]. В патогенезе данной группы заболеваний лежит изменение белка (Adrenoleukodystrophy Protein, ALDP), который относится к суперсемейству трансмембранных белков-транспортеров, характеризующихся наличием АТФ-связывающей кассеты. Мутационное изменение ALDP нарушает транспорт насыщенных длинноцепочечных жирных кислот с очень длинной углеродной цепью (ОДЦЖК) в пероксисомы [3–5]. Биохимически ХАДЛ характеризуется снижением β -окисления ОДЦЖК с отложениями ненасыщенных ОДЦЖК, с длинной углеродной цепью от C24 до C32 при максимальной концентрации C26 (гексакозановой кислоты) в тканях мозга и коре надпочечников [5–7]. Точ-

ные механизмы повреждения нервной ткани при ХАДЛ не установлены. При церебральной ХАДЛ первичное нарушение β -окисления ОДЦЖК приводит к дестабилизации структуры миелина в центральной нервной системе, которая сопровождается повреждением гематоэнцефалического барьера и выраженной вторичной воспалительной демиелинизацией, подобно таким аутоиммунным демиелинизирующим процессам, как острый рассеянный энцефаломиелит и рассеянный склероз [4, 6, 7].

ALDP лоцируется на хромосоме Xq28 [6–9]. В указанном гене выявлено большое количество мутаций, каждая из которых может вызывать ХАДЛ, при этом корреляций между генотипом и фенотипом заболевания не обнаружено при значительной фенотипической вариабельности и сроках дебюта болезни у пациентов мужского пола [10]. Женщины, как правило, являются носительницами патологического гена и не имеют клинических проявлений болезни.

Клинически выделяют детскую церебральную (дебют в 5–9 лет), подростковую (10–21 год) и взрослую церебральную формы, изолированную болезнь Аддисона (надпочечниковую недостаточность) и аденомиелонеуропатию. Последняя начинается обычно во взрослом

Наталья Сергеевна Каштанова
e-mail: beresn@yandex.ru

возрасте (14–60 лет, чаще после 40 лет) и характеризуется миелопатией с отсутствием или слабой выраженностью демиелинизации в головном мозге [1, 6, 9].

В группе наследственно обусловленных поражений белого вещества головного мозга церебральная форма ХАДЛ является одним из немногих заболеваний, характеризующихся в активной фазе контрастным усилением на КТ и МРТ, что является ее важным отличительным признаком в данной группе болезней. В связи с особенностями нейрорентгенологической картины церебральной ХАДЛ на практике нередко приходится проводить сложный дифференциальный диагноз со злокачественными внутримозговыми глиомами, лимфомой центральной нервной системы, энцефалитами и аутоиммунными демиелинизирующими поражениями [8, 9].

Несмотря на редкую частоту встречаемости заболевания, нейрорентгенологическая картина типичных форм ХАДЛ в стадии клинических проявлений неоднократно описана. В 80 % наблюдений при МРТ отмечается поражение колена мозолистого тела и симметричное диффузное поражение глубокого белого вещества теменно-затылочных областей с распространением демиелинизации по кортико-спинальным трактам в каудальном направлении и постепенным вовлечением прилежащего субкортикального белого вещества [11, 12].

К сожалению, в стадии МРТ-проявлений лечение ХАДЛ на данный момент безуспешно и больные погибают в сроки 1–5 лет.

Клинический случай

Больной А., 10 лет, поступил для обследования в нейрохирургическое отделение ДГБ № 19 с подозрением на объемное образование лобных долей и передних отделов мозолистого тела. Из анамнеза: перинатальный анамнез отягощен. Рос и развивался с темповой задержкой моторного и речевого развития, до школы посещал логопедический детский сад. С 7 лет пошел в массовую школу, но родители стали отмечать нарушения поведения, появления неусидчивости, рассеянного внимания, расторможенного поведения в школе. С диагнозом резидуальной энцефалопатии, синдрома гиперактивности и дефицита внимания переведен в коррекционный класс. Неоднократно проводились курсы фенибута без эффекта. В связи с появлением агрессии, при снижении критики к своему поведению, встали на учет в ПНД по месту жительства.

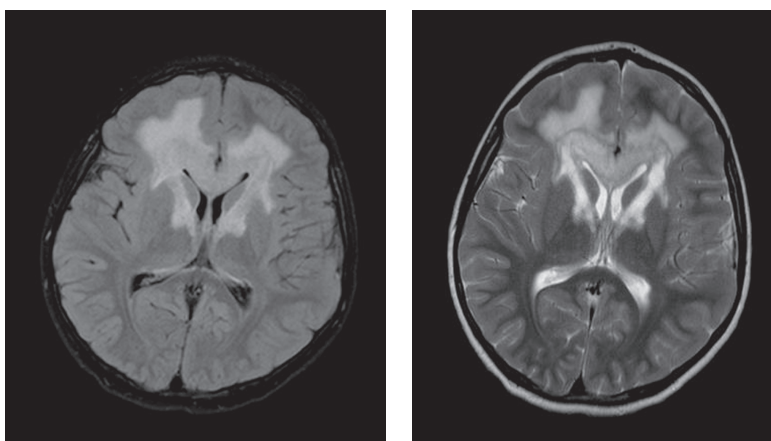
С 9 лет присоединились головные боли с рвотой, чаще в утреннее время. В апреле 2011 г. в 9 лет выполнена МРТ головного мозга (*рисунк*) — выявлено объемное образование неправильной «бабочковидной» формы с неоднородным МР-сигналом, с выраженным перифокальным отеком, распространяющимся в симметричные отделы обеих лобных долей, по кортико-спинальным трактам в базальные ядра и до уровня ножек мозга, а также в полюса височных долей, больше справа. Отмечается незначительный масс-эффект с умеренной компрессией передних рогов боковых желудочков. Консультирован онкологом, рекомендованы ПЭТ головного мозга и биопсия данного образования. Выполнена ПЭТ, которая указывает на наличие опухоли, вероятно глиального ряда.

В октябре 2011 г. выполнена операция — костно-пластическая трепанация черепа в правой лобной области, биопсия — образование правой лобной доли. Данные гистологии противоречивые (в ДГБ №19 — нельзя исключить астроцитому, НИИ онкологии им. Петрова — опухолевых клеток не выявлено, в ДГБ №1 — морфологическая картина демиелинизирующего заболевания).

Комплексный тест диагностики РС отрицательный. Антитела к ядрам нейронов серого вещества не обнаружены, но это не исключает диагноза паранеопластического энцефалита. Данные люмбальной пункции от 24.11.11 г. цитоз 2/3, белок 1,2 г/л. Консультирован нейрорентгенологом НИИДИ: учитывая данные клинико-интраскопических исследований, предполагается наличие у ребенка адренолейкодистрофии.

При дальнейшем обследовании в МГНЦ РАМН (Москва) подтверждена церебральная форма X-аденолейкодистрофии.

В динамике с марта 2012 г. у ребенка появились генерализованные тонико-клонические судороги. По ЭЭГ — выраженные изменения органического характера с замедлением ритмики по левому полушарию с региональным замедлением лобных отделов коры с регистрацией высокоамплитудных дельта-волн, в височных отделах правого полушария регистрируются фокальные вспышки (аналоги эпилептиформных волн). Начата противосудорожная терапия. В течение 2 мес учащение эпилептических приступов, назначен второй противосудорожный препарат. На фоне прогрессирования заболевания ребенок стал малоконтактным, заторможенным. Появились моторно-сенсорная дисфагия, дисфагия, стала нарастать пирамидная и



МРТ головного мозга пациента А., 9 лет, апрель 2011 г.

мозжечковая недостаточность, появились энурез и энкопрез, в том числе дневные. Регресс навыков самоопрятности и критики поведения. В динамике отмечали выраженный церебрально-стенический синдром со значительным увеличением ночного и дневного сна. Сохранились генерализованные тонико-клонические судороги, медикаментозно-резистентные. Присоединились бульбарные и псевдобульбарные нарушения, что потребовало наложения трахеостомы, кормление осуществлялось через зонд. Также отмечали тенденцию к стойкой брадикардии с угнетением сознания до уровня сопора. При нарастающих явлениях церебральной и сердечно-сосудистой недостаточности в июне 2013 г., в 11 лет, наступил летальный исход. В семье также есть младший сын, обследован, патологических генов не выявлено.

Таким образом, основные диагностические критерии данного заболевания — мужской пол, возраст 5–9 лет.

Первые симптомы — когнитивные нарушения: невнимательность, неусидчивость, на-

рушения обучения в детском саду и школе, поведенческие нарушения в виде агрессии и аутоагрессии, реже — элементы аутизма.

При отсутствии стабилизации данных жалоб и дальнейшего регресса навыков необходимо проведение МРТ головного мозга, на котором отмечается типичное поражение колена мозолистого тела и симметричное диффузное поражение глубокого белого вещества теменно-затылочных областей с распространением демиелинизации по кортико-спинальным трактам в каудальном направлении.

В дальнейшем нарастает очаговая неврологическая симптоматика, появляются эпилептические судороги, резистентные к медикаментозной терапии, нарушения зрения и слуха, возможны признаки надпочечниковой недостаточности. По мере прогрессирования заболевания развивается спастический тетрапарез, слепота, глухота, летальный исход в течение 1–3 лет.

Учитывая, что матери данных пациентов являются носителями патогенного гена, необходимо обследование всех мальчиков в семье.

Литература

1. Hsieh S., White P. C. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood // *J. clin. Endocr. Metab.* 2011. Vol. 96. P. E925–E928.
2. Van Geel B. M., Assies J., Wanders R. J., Barth P. G. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical presentation, diagnosis, and therapy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1997. Vol. 63. P. 4–14.
3. Moser H. W., Mahmood A., Raymond G. V. X-linked adrenoleukodystrophy // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2007. Vol. 3. P. 140–151.
4. Аверьянов Ю. Н., Черняк З. В., Зенков Л. Р., Торопина Г. Г. X-сцепленная адренолейкодистрофия // *Неврол. журн.* 1998. № 2. С. 29–34.
5. Ofman R., Dijkstra I. M., Van Roermund C. W. et al. The role of ELOVL1 in very long-chain fatty acid homeostasis and X-linked adrenoleukodystrophy // *EMBO Mol. Med.* 2010. № 2. P. 90–97.
6. Никанорова М. Ю., Белоусова Е. Д. Аденолейкодистрофия у детей // *Рос. вестн. перинатол.* 2000. № 4. С. 33–36.

7. Moser H. W., Smith K. D., Watkins P. A. et al. X-linked adrenoleukodystrophy. In *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (8th ed.) / Edited by Scriver C. R. et al. New York, 2001. P. 3257–3301.
8. Захарова Е. Ю., Михайлова С. В., Руденская Г. Е. и др. Дифференциальная диагностика лейкодистрофий детского возраста с установленным первичным дефектом // *Мед. генетика*. 2004. № 10. С. 453–459.
9. Краенпольская К. Д., Шехтер О. В., Руденская Г. Е., Вандерс Р. Полиморфизм клинической манифестации детской церебральной формы X-сцепленной аденолейкодистрофии // *Неврол. журн.* 2000. № 1. С. 9–14.
10. Bezman L., Moser H. W. Incidence of X-linked adrenoleukodystrophy and the relative frequency of its phenotypes // *Amer. J. Med. Genet.* 1998. Vol. 76. P. 415–419.
11. Van der Knaap M. S., Valk J. X-linked adrenoleukodystrophy // In: *Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders* (3rd edition) / Edited by Heilmann U. Springer, Berlin–Heidelberg–New York, 2005. P. 176–190.
12. Wang S., Wu J. M., Cheng Y. S. Asymmetric cerebral lesion pattern in X-linked adrenoleukodystrophy // *J. chin. Med. Ass.* 2006. Vol. 69. P. 383–386.

N. S. Kashtanova¹, K. N. Kirichenko², N. B. Korshunov²

¹North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg

²Rauhfus Children's City Hospital № 19, St. Petersburg

Case of child cerebral form of X-linked adrenoleukodystrophy

X-linked adrenoleukodystrophy (XALD) refers to a group lipidosis characterized by progressive demyelination of the central nervous system and spinal cord, also peripheral adrenal insufficiency. Affects only boys. Early symptoms — experience learning and behavioral problems that usually begin between the ages of 4 and 10. In 80 % of patients the initial demyelinating lesion is localized in the splenium of the corpus callosum and progresses to involve the adjacent parieto-occipital white matter. As the disease progresses, more overt neurologic deficits become apparent, which include withdrawn or hyperactive behavior, apraxia, astereognosia, auditory impairment, decreased visual acuity, hemiparesis or spastic tetraparesis, cerebellar ataxia and seizures. At this stage progression is extremely rapid to death. Thus, there are behavioral and cognitive disorders in preschool boys and young school-age, epilepsy, specific changes on MRI of the brain, it is necessary to exclude X-linked adrenoleukodystrophy.

Key words: X-linked adrenoleukodystrophy, hyperactivity and attention deficit, epilepsy

Календарный план мероприятий непрерывного повышения квалификации медицинских работников на 2014 г.

Главное медицинское управление Управления делами президента Российской Федерации

2–5 апреля

*III Российский мастер-класс с международным участием
«Современная функциональная ринохирургия»*

Председатель и научный руководитель: профессор **А. С. Лопатин**, научный руководитель по оториноларингологии ФГБУ Поликлиника № 1 УД президента РФ, президент Российского общества ринологов. **Место проведения:** Клиническая больница № 1 УД президента РФ.

24 апреля

*XV Юбилейная научно-практическая конференция
«Фармакотерапия аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины»*

Председатель и научный руководитель: профессор **Л. А. Горячкина**, главный аллерголог ГМУ УД президента РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ. **Место проведения:** ЦДУ РАН, Москва, ул. Пречистенка, д. 16.

20 мая

VI Научно-практическая конференция по офтальмологии

Председатели и научные руководители: академик РАМН **С. Э. Аветисов**, главный офтальмолог ГМУ УД президента РФ, директор ФГБУ Научно-исследовательский институт глазных болезней РАМН; профессор **В. П. Еричев**, заместитель директора по научной работе ФГБУ Научно-исследовательский институт глазных болезней РАМН; профессор **И. Э. Иошин**, заведующий отделением офтальмологии ФГБУ Клиническая больница № 1 УД президента РФ. **Место проведения:** здание правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9.