

УДК 616.831:612.6.052.4:576.311.347

СЛУЧАЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ПОДОСТРАЯ НЕКРОТИЗИРУЮЩАЯ ЭНЦЕФАЛОМИОПАТИЯ (СИНДРОМ ЛИ)

Е.В. Онегин¹, Е.Е. Онегин², Т.Н. Домаренко³

1 – УО «Гродненский государственный медицинский университет»

2 – УЗ «Гродненская центральная городская поликлиника»

3 – УЗ «Гродненская детская областная клиническая больница»

В статье приводится описание редкого прогрессирующего заболевания центральной нервной системы, наследственной митохондриальной патологии – подострой некротизирующей энцефаломиопатии (синдром Ли), список заболеваний для дифференциальной диагностики. Рассматривается случай клинического наблюдения летального синдрома Ли, с приведением алгоритма клинической и параклинической диагностики.

Ключевые слова: митохондриопатии, диагностика, лечение.

The article presents the description of uncommon progressive disease of the central nervous system, inherited mitochondrial pathology – subacute necrotizing encephalomyopathy (Leigh syndrome) and a list of diseases for differential diagnosis. A case of clinical observation of fatal Leigh syndrome is described and an algorithm for clinical and paraclinical diagnostics is given.

Key words: mitochondriopathies, diagnostics, treatment.

Каждая клетка организма человека, за малым исключением, содержит сотни митохондрий – вероятных древних прокариотических симбионтов, сохранивших собственный автономный генетический аппарат – митохондриальную ДНК (мтДНК). Одной из жизненно важных функций митохондрий является процесс производства внутриклеточной энергии – окислительное фосфорилирование – реализуемый на ферментных комплексах дыхательной цепи органелл, которые осуществляют транспорт электронов от NADH и других субстратов к убихинону, сопряженный с экспортом протонов из матрикса в межмембранное пространство органелл. Реверсивный поток электронов и протонов создает электрохимический градиент на внутренней митохондриальной мембране, необходимый для инициации синтеза АТФ. Незначительная, однако, едва ли не самая важная в функциональном отношении часть субъединиц дыхательных ферментов транслируется на генах мтДНК. Мутации мтДНК могут приводить к функциональному дефекту активности дыхательной цепи и служить причиной развития тяжелых неврологических нарушений неонатального и раннего детского возраста, часто манифестирующих синдромом энцефаломиопатии Ли [2, 4].

Болезнь Ли (D. Leigh, современный английский невролог) – редкое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, проявляющееся в раннем детском возрасте и характеризующееся симптомами поражения серого вещества головного и спинного мозга. В основе болезни лежит генетически детерминированное нарушение обмена тиамина, наследуемое чаще по ауто-сомно-рецессивному типу. Вследствие нарушения превращения тиаминпирофосфата в тиаминтрифосфат снижается содержание тиамина во многих отделах центральной нервной системы – в стволе мозга, базальных ганглиях, мозжечке, спинном мозге. В печени определяется дефицит пируваткарбоксилазы, что приводит к накоплению пирувата и лактата и нарушениям в цикле трикарбонных кислот [1, 2].

Морфологические изменения в нервной системе характеризуются поражением серого вещества ствола мозга, базальных ганглиев, четверохолмия, таламуса, мозжечка, спинного мозга. Патология нейронов варьирует от острого клеточного отека до полного хроматолиза. Выраженная пролиферация астроцитов, микроглии, эн-

дотелия сосудов обнаруживается не только в сером, но и в белом веществе [1].

Возраст начала заболевания варьирует от 1 недели до 2 лет. К типичным начальным проявлениям относятся задержка темпа психомоторного развития, дыхательные нарушения по типу диспноэ, тахипноэ, апноэ, дыхания Чейна – Стокса. Дети становятся вялыми, сонливыми, снижается мышечный тонус, расстраивается координация движений, появляется тремор конечностей, усиливающийся при возбуждении и целенаправленных движениях. По мере течения заболевания гипотония мышц может сменяться их спастичностью, утрачиваются двигательные навыки, появляются миоклонические подергивания мышц. Сухожильные рефлексы снижены или повышены. Характерны различные зрительные и глазодвигательные расстройства: нарушение цветовосприятия, снижение зрения, вплоть до слепоты, атрофия зрительного нерва, нистагм, офтальмоплегия, дискоординированные движения глазных яблок, косоглазие, нарушение реакции зрачков на свет, миоз, мидриаз. Могут наблюдаться судороги, глухота, парезы конечностей вследствие поражения периферических нервов. Наряду с этим отмечаются расстройства функции печени, сопровождающиеся снижением аппетита, рвотой, потерей массы тела. У некоторых больных развивается кардиомиопатия.

Примерно у 30% больных в цереброспинальной жидкости обнаруживают увеличение содержания белка и невысокий плеоцитоз лимфоцитарного характера. На ЭКГ выявляют преобладание неспецифической медленноволновой активности. Прогноз неблагоприятный. Продолжительность болезни до 2 лет. Лечение не разработано [1, 3, 4].

Диагноз в амбулаторных условиях затруднен. Предположительный диагноз ставят на основании прогрессирующего нарастания неврологических расстройств, указывающих на избирательное поражение серого вещества головного и спинного мозга и наличия повторных случаев заболевания в семье. Дифференциальный диагноз проводят с амавротической идиотией, лейкоцистиозом, миоклонус-эпилепсией, энцефаломиелитом инфекционно-аллергического генеза. Исключительная зависимость органов и тканей от системы синтеза АТФ частично объясняет полиморфизм клинических проявлений, характерный для митохондриальных заболеваний, осо-

бенно у детей. Обилие клинических синдромов наряду с ограниченностью использования генетического скрининга представляет основную причину затруднений диагностики этих состояний в клинике. Кроме того, значительная часть случаев может быть представлена редкими и новыми генетическими дефектами сомнительной значимости, что еще больше ограничивает возможности молекулярно-генетической верификации клинического диагноза митохондриопатий [1, 4].

В данной статье приведено клиническое наблюдение случая летального синдрома Ли, манифестировавшего задержкой темпа физического и психомоторного развития, нарастанием мозжечковой недостаточности, наружной офтальмоплегии в результате симметричного поражения ствола головного мозга, вызванного мутацией в гене SURF1. Относительная редкость митохондриопатий в клинической практике и малая известность этой нозологической группы в целом, а также типичная клиническая манифестация синдрома в представленном наблюдении представляют интерес для широкого круга невропатологов, педиатров и медицинских генетиков.

Приводим клиническое наблюдение.

Больная Е. 2006 года рождения, от 3-й беременности, протекавшей на фоне ОРВИ в 11-12 недель беременности, хронической ФПН в 36 недель, herpes labialis в последнем триместре беременности. Роды 2-е срочные, без особенностей, оценка по Апгар 8/9 баллов. Маловесная к сроку гестации, вес при рождении 2750 г. Выписана из роддома на 7-е сутки. Голову удерживает с 3-х месяцев, сидит с 8-ми месяцев, не ходит. До болезни охотно ползала, стояла, переступала у опоры. В физическом развитии стала отставать с 6 месяцев, в двигательном – с 1 года. На первом году жизни обследовалась в гастроэнтерологическом отделении, выставлен д-з: «Целиакия. Гипостатура». Осмотрена генетиком в Республиканском медико-генетическом центре – генетической патологии на момент осмотра не выявлено. В возрасте 1 года обследована на гормональный статус, выявлено повышение уровня кортизола в 1,5 раза. Старший сибс пробанда (брат), от первого брака матери, здоров и его психофизическое развитие соответствует возрасту. Родители ребенка здоровы. Двоюродный дядя отца болел рассеянным склерозом (заболел в 27 лет, умер через 5 лет от начала заболевания).

Манифестация настоящего заболевания была в возрасте 1,5 лет, в период реконвалесценции после ОРВИ,

возникли жалобы на отсутствие опоры на правую ногу, шаткость в положении сидя и стоя, нарушение координации в руках. Вышеизложенные жалобы появились через 2 недели после перенесенной ОРВИ, с тенденцией к нарастанию в течение последующей недели, по поводу чего ребенок поступил в стационар.

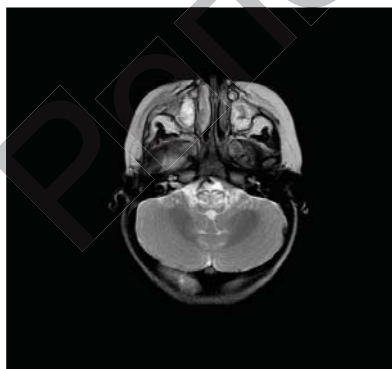
Состояние при поступлении средней степени тяжести. В сознании, контакту доступна, сопротивляется осмотру. Обращенную речь понимает, выполняет простые инструкции. Сидит самостоятельно неуверенно, не ходит. В вертикальном положении тела, при поддержке, отсутствует опора на правую ногу. Со стороны ЧН: выявляется крупноразмашистый горизонтальный и вертикальный нистагм с ротаторным компонентом, усиливающийся в крайних отведениях глазных яблок; легкое ограничение подвижности глазных яблок кнаружи, 2-сторонний экзофтальм. Мышечный тонус диффузно снижен. Глубокие рефлексы оживлены, без убедительной разницы. Вызываются патологические рефлексy – Якобсона-Ласка и Бабинского справа. В позе Ромберга не стоит. Предметы берет неуверенно. Интенционный тремор в руках и ногах. Менингеальные симптомы отрицательные.

В анализе ликвора: цитоз 6/3, белок 0,55 г/л. В протеинограмме – гипогаммаглобулинемия (7,31 при N-13-22). В общем анализе крови – анемия легкой степени тяжести (Hb – 112 г/л).

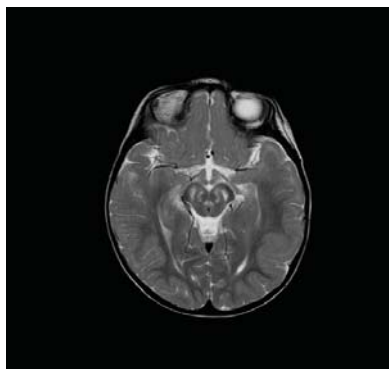
На МРТ головного мозга было выявлено воспалительное поражение с локализацией в области таламуса, базальных ганглиях, в стволе головного мозга с 2-х сторон, где выявлены очаги повышенного сигнала в режиме T2 и сниженного в режиме T1 с достаточно четкими неровными контурами вытянутой формы (см. рисунок 1). МРТ головного мозга через 2 недели без существенной динамики.

На основании полученных данных выставлен клинический диагноз: «Вирусный энцефалит неуточненной этиологии. Минимальная церебральная дисфункция с атонически-астатическим синдромом, задержкой моторного развития. Гипостатура. Демиелинизирующее заболевание головного мозга?»

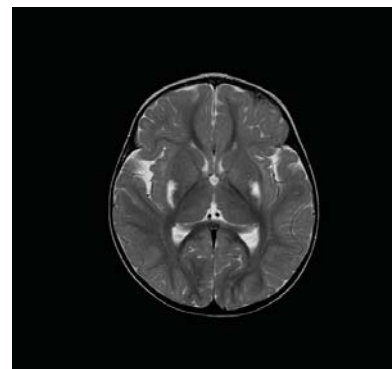
На фоне проведенного лечения – антибактериальная терапия (цефтриаксон), противогрибковые препараты (дифлюкан, флуконазол), противовирусные (зовиракс), гормоны (дексаметазон), нейротропные препараты (пирацетам, нейромидин), метаболическая терапия (вит С, Е, тиамин, L-карнитин), диуретики (фуросемид), кардио-



А



Б



В

Рисунок 1 – Компьютерная томография пациентки Е с летальным исходом синдрома Ли
В стволе головного мозга, распространяясь от продолговатого (А) до среднего мозга (Б), в области подкорковых ядер (В), симметрично с двух сторон визуализируются участки повышенного сигнала в режиме T2, сниженного в режиме T1 с достаточно четкими неровными контурами, вытянутой формы. Отдельные очаги имеют повышенный сигнал в режиме DW. Структура мозжечка обычная. Субарахноидальное пространство и боковые желудочки не расширены

метаболические препараты (милдронат), сосудистые препараты (актовегин, эмоксипин), иммуномодулирующие средства (гамма ВВ), муколитики (амброксол, флуимуцил), ферменты (креон), эубиотики (бифидоформ, линекс) отмечена положительная динамика: девочка стала эмоционально активнее, увереннее сидеть, ползать, стоять у опоры, переступать, менее выражены нистагм и атаксия в положении стоя (при поддержке).

Учитывая наличие у ребенка дизрафического статуса, гипертрихоза, гипостатуры, задержки физического и моторного развития, отягощенной наследственности по рассеянному склерозу, постепенно нарастающей неврологической симптоматики и картины МРТ головного мозга, направлена на консультацию в Республиканский медико-генетический центр, с целью исключения дебюта наследственного демиелинизирующего заболевания головного мозга, где был заподозрен синдром Корнелии де Ланге.

Далее, с целью уточнения диагноза, в медико-генетическом научном центре РАМН, в лаборатории наследственных болезней обмена веществ проведена ДНК-диагностика, выявившая частые мутации в гене SURF1, на основании чего выставлен заключительный диагноз: Подострая некротизирующая энцефаломиопатия (синдром Ли) – наследственная митохондриальная патология.

Спустя 3 месяца больная поступила повторно в клинику в связи с ухудшением в неврологическом статусе – начала утрачивать приобретенные ранее навыки, и в соматическом – снижение массы тела, слабость, субфебрилитет. Состояние при поступлении средней степени тяжести. На фоне сохраненного сознания и эмоциональной вялости, отмечались выраженная статическая и динамическая атаксия, мышечная диффузная гипотония, глазодвигательные нарушения. Рентгенологически выявлена острая двусторонняя очаговая пневмония. Выписана из неврологического отделения через месяц без существенной положительной динамики в неврологическом статусе, под динамическое наблюдение участкового педиатра и невропатолога.

Следующая госпитализация ребенка через 4,5 месяца в реанимационное отделение с жалобами на одышку, приступы задержки дыхания, тремор, цианоз носогубного треугольника, отказ от еды, регресс приобретенных ранее навыков, повышение температуры.

При поступлении отмечается отрицательная динамика в неврологическом статусе: регресс психических функций, не сидит, не стоит, голову не удерживает, спонтанный крупноразмашистый нистагм, наружная офтальмоплегия, выраженная мышечная гипотония, атаксия, тремор в конечностях, дыхательные нарушения по типу диспноэ. Рентгенологически выявлена картина острой двусторонней очаговой пневмонии.

За время пребывания в отделении реанимации проведено следующее лечение: антибактериальная терапия (цефтриаксон), нейротропные препараты (пирацетам, нейромидин), метаболическая терапия (вит Е, тиамин, L-карнитин), диуретики (фуросемид), кардиометаболические препараты (милдронат), сосудистые препараты (актовегин), муколитики (амброксол), ферменты (креон), эубиотики (линекс). Девочка получала также питание по 300 мл искусственной питательной смеси 4 раза в сутки через зонд.

Через 6 дней после поступления, несмотря на проводимое лечение, зарегистрирована смерть больной вслед-

ствие рекуррентной легочной инфекции и остановки дыхания. Патологоанатомический диагноз: Болезнь Ли, множественные симметричные глиальные рубцы, множественные мелкие кисты с зернистыми шарами, отек и участки колликвационного некроза, дистрофия глиальных клеток и множественные клетки-тени головного мозга.

Рассматривая приведенное наблюдение, можно отметить, что у пациентки с синдромом Ли была описана [1, 2] патогномоничная МРТ картина симметричности поражения ствола мозга с нарушением витальных функций, манифестацией заболевания после года, очаговой неврологической симптоматикой, задержкой темпов психофизического развития, при скудности спектра метаболических нарушений. Эти проявления послужили основанием заподозрить наследственное демиелинизирующее заболевание головного мозга и направить на проведение молекулярно-генетического скрининга, в результате чего были обнаружены частые мутаций в гене SURF1, характерные для наследственной митохондриальной патологии, на основании чего выставлен прижизненный диагноз: «Подострая некротизирующая энцефаломиелопатия (синдром Ли)».

Можно отметить нетипичный острый характер клинической манифестации заболевания в период реконвалесценции после ОРВИ, что определило трудности в диагностике заболевания, а также маскирование симптоматики эпизодами респираторных инфекций. С учетом наличия у больной очаговой прогрессирующей симптоматики, имевшей место нестойкой ремиссии с уменьшением выраженности неврологической симптоматики после назначения метаболической терапии, нельзя было исключить энцефалит. Однако исследования крови и ликвора не выявили признаков воспалительной реакции.

В практическом плане важным представляется также прогрессирующий характер течения заболевания с рекуррентными эпизодами легочной инфекции и резким ухудшением состояния на их фоне. Не исключено, что неоднократно рецидивирующая инфекция являлась следствием нарушения иммунного статуса, что характерно для демиелинизирующих заболеваний.

Для митохондриопатий, вызванных мутациями мтДНК, характерен полиморфизм клинических проявлений. Однако во многих случаях удается проследить взаимосвязь специфического комплекса симптомов с характером специфического генетического дефекта. Все это предполагает специфичность экспрессии тех или иных мутаций в патогенезе митохондриопатий, объясняя прогностическую ценность и важность генетической диагностики.

Литература

1. Случай синдрома Ли, вызванный экспрессией мутации митохондриальной ДНК / С.И. Жданова [и др.] // Журн. неврол. и психиатр. – 2008. – № 5. – С. 80-83.
2. Dahl, H.-H.M. Getting to the nucleus of mitochondrial disorders, identification of respiratory chain enzyme genes causing Leigh Syndrome / H.-H.M. Dahl // Am J Hum Genet. – 1998. – № 3. – P. 594-597.
3. Recurrent de novo mitochondrial DNA mutations in respiratory chain deficiencies / S. Lebon [et al.] // J Med Genet. – 2003. – Vol. 40, № 12. – P. 896-899.
4. White matter involvement in mitochondrial diseases / T. Lerman-Sagie [et al.] // Mol genet Metab. – 2005. – Vol. 84, № 2. – P. 127-136.

Поступила 25.02.09