

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИИ У ДЕСЯТИЛЕТНЕГО МАЛЬЧИКА

Вязова Л.С., Солнцева А.В.

2-ая детская клиническая больница г. Минска; Белорусский государственный медицинский университет

X-сцепленная аденолейкодистрофия (АЛД) включает группу пероксисомальных нейродегенеративных заболеваний, в основе которых лежит первичная надпочечниковая недостаточность в сочетании с демиелинизацией нервной системы из-за неэффективности  $\beta$ -окисления жирных кислот в результате снижения активности ацетил-КоА синтетазы их длинных цепей [1, 2, 3, 4]. Заболевание полностью проявляется (абсолютная экспрессивность) только у мужчин. У женщин АДЛ протекает бессимптомно. Частота встречаемости АЛД составляет 1 случай на 20000 - 42000 мужчин [1, 2, 3]. В основе АЛД лежат мутации гена ABCD1, расположенного на хромосоме Xq28, который кодирует белок ABC мембран пероксисом. В настоящее время описано более 400 мутаций гена ABC1, не влияющих на функцию генома или фенотип [1, 5, 6].

Основными формами данной патологии являются детская церебральная (30-40% случаев), взрослая аденомиелопатическая (40%) и изолированный вариант болезни Аддисона (7%) [1, 3, 7]. В таблице 1 представлены клинические фенотипы АЛД, позволяющие судить о широком спектре проявлений данного заболевания [1, 3, 7, 8].

Таблица 1

Клинические фенотипы при X-сцепленной аденолейкодистрофии [7]

Фенотипы	Проявления
Детский церебральный	Возраст манифестации 5-10 лет, прогрессирует до слепоты, немоты и тяжелой спастической тетраплегии. Надпочечниковая недостаточность выражена, но не коррелирует с неврологическим дефицитом. У детей младше 7 лет является самой частой причиной надпочечниковой недостаточности.
Подростковый церебральный	Аналогичен детскому церебральному фенотипу, но возраст манифестации 10-21 год.
Аденомиелонейропатия	Возраст проявления 28 $\pm$ 9 лет, постепенное развитие спастического пареза и периферической нейропатии. Церебральное поражение встречается в 45% случаев на поздних декадах жизни.
Взрослый церебральный	Скорость прогрессирования церебральных симптомов сходна с детским церебральным фенотипом, без

	предшествующей адреномиелонейропатии. Манифестирует после 21 года.
Изолированная болезнь Аддисона	Первичная надпочечниковая недостаточность без неврологических нарушений
Асимптоматичный	Мутации гена АЛД без неврологических или эндокринологических нарушений.

Ведущими симптомами заболевания, наблюдаемыми у мужчин, являются медленно прогрессирующие парестезии с последующим развитием спастического пареза и периферической аксонопатии [1, 9]. Заболевание манифестирует в  $28 \pm 9$  лет, но сроки появления первых клинических признаков варьибельны и могут отмечаться при завершении полового созревания и до пятой и позже декад жизни. У 65% пациентов с X-сцепленной АЛД постепенно развиваются демиелинизирующие формы заболевания с началом процесса в детском или взрослом возрасте. Выделяют два периода манифестации церебральных форм: первый, наиболее часто встречаемый – 4-12 лет, с пиком 7- 8 лет; и второй 20 – 45 лет, с пиком 30 лет. У нелеченных пациентов с детской церебральной формой АЛД, пятилетний период выживаемости от начала первых симптомов заболевания составляет 59% [10]. В некоторых случаях процессы демиелинизации могут спонтанно остановиться без дальнейшей прогрессии. Первичная надпочечниковая недостаточность наблюдается у мужчин при церебральной форме в 80% случаев, при адреномиелонейропатии - в 50%, у 1% гетерозиготных женщин [10].

При подозрении у пациента АЛД или проведении неонатального скрининга исследование длинноцепочечных жирных кислот позволяет установить диагноз. Но данная лабораторная методика не является предиктором клинической манифестации заболевания. Основным инструментальным методом исследования и мониторинга асимптоматических пациентов с АЛД служит проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с периодичностью каждые 6 месяцев. Контингент, подлежащий обязательному инструментальному обследованию, - это больные в возрасте 3 – 12 и после 45 лет жизни [9].

В настоящее время основной проблемой ведения пациентов с АЛД остается выбор адекватной патогенетически обоснованной терапии, подтвержденной достоверными клиническими исследованиями. Лечебная тактика должна быть подобрана на основании индивидуальных симптомов заболевания [9]. Решение данной задачи затруднено ввиду редкости X-сцепленной АЛД (гомозиготные мужчины и гетерозиготные женщины), малочисленности пациентов, участвующих в клинических исследованиях. Одним из методов коррекции является назначение пациентам мононенасыщенных жирных кислот,

блокирующих синтез насыщенных длинноцепочечных жирных кислот [1, 9]. Сочетание эруконовой и олеиновой кислот (масло Лоренцо) приводит к нормализации концентрации длинноцепочечных жирных кислот. Данный вид лечения не влияет на скорость прогрессирования неврологических осложнений, но может предупредить развитие патологии со стороны нервной системы в бессимптомных случаях X-сцепленной АЛД [1]. Исследование 89 асимптоматических пациентов (средний возраст 4,7 лет) без патологии головного мозга при магнитно-резонансном обследовании при применении масла Лоренца на протяжении  $6,9 \pm 2,8$  лет показало снижение в плазме уровней длинноцепочечных жирных кислот более чем два раза или значительное снижение риска развития детской церебральной формы [6]. Трансплантация костного мозга является одним из перспективных направлений лечения данного заболевания.

Ввиду редкости диагностики данного заболевания в педиатрической практике представляем клинический случай X-сцепленной АЛД у десятилетнего мальчика.

В возрасте 8,9 лет, в течение месяца, у ребёнка появились симптомы надпочечниковой недостаточности (нарастающая слабость, гиперпигментация кожи, которую родители принимали за летний загар), затем присоединилась рвота. С вышеуказанными жалобами мать обратилась за медицинской помощью к педиатру. Скорой помощью ребенок был доставлен в детскую инфекционную больницу с предположительным диагнозом: острый гастроэнтерит. После проведения физикального, биохимического и гормонального обследований, с диагнозом хронической надпочечниковой недостаточности, ребенок был переведен в реанимационное отделение 2-ой городской детской клинической больницы г. Минска. Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от 2 беременности, 2 родов. Первая беременность закончилась нормальными родами - девочка, в настоящее время ей пятнадцать лет. 2 беременность протекала . Роды в сроке недель гестации. Мальчик родился 8/9 баллов по шкале Апгар, масса г, рост см. Роды протекали . Из перенесенных заболеваний , аллергические реакции.

Наследственный анамнез по линии матери не известен (мать воспитывалась в приёмной семье и заболевания биологических родителей неизвестны). Со стороны отца - наследственность не отягощена, старшая сестра здорова.

Состояние ребенка при поступлении в реанимационное отделение оценивалось, как тяжелое, обусловленное симптомами надпочечниковой недостаточности: слабость, гиподинамия, сухость кожных покровов и слизистых, гиперпигментация кожи, сильнее выраженная в областях естественных складок, локтевых и коленных сгибов. Оценка физического развития выявила дефицит массы тела 1 степени .....

По данным лабораторного обследования отмечалась гипонатриемия (125,7 - 128 ммоль/л), слабо выраженная гипокортизолемиа (129,8 нмоль/л) без увеличения уровня адренкортикотропного гормона (18,2 - 19,7 пг/мл). В связи с проводимой инфузионной терапией, гиперкалиемии не наблюдалось (максимально 4,9 ммоль/л). В общем анализе крови обнаружен лейкоцитоз (12,6 - 13,5 \* 10<sup>9</sup>/л), тромбоцитоз (388 \* 10<sup>9</sup>/л), гипохромная анемия 1 степени (гемоглобин - 103 г/л, цветовой показатель - 0,86), снижение сывороточного железа (9,6 ммоль/л). Анализ биоматериала из носа на микроорганизмы и их чувствительность к антибиотикам выявил наличие грибов рода *Candida albicans* (10<sup>6</sup> степени, чувствительных к кетоконазолу, клотримазолу, флуконазолу, амфотерицину). Повторной посев биоматериала из зева и носа, после лечения флуконазолом, грибов рода *Candida* не обнаружил. При проведении инструментального обследования отмечались эхопризнаки гидрокаликоза верхней группы правой почки и незначительное увеличение общего объёма щитовидной железы, относительно возрастной нормы. Неврологический осмотр патологии не выявил. При офтальмологическом осмотре диагностирована миопия слабой степени обоих глаз. Вышеописанные жалобы, данные анамнеза, физикального и лабораторного обследования позволили диагностировать первичную хроническую надпочечниковую недостаточность (ХНН), кандидоз слизистой полости носа, миопию слабой степени обоих глаз, железодефицитную анемию 1 степени смешанного генеза. Проводился дифференциальный диагноз с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1 типа, отсутствовали гипокальциемия, гипопаратиреоз, системный кандидоз кожи и слизистых.

Состояние ребенка компенсировалось на фоне проведения симптоматической (инфузионная терапия) и гормонально-заместительного лечения глюкокортикоидами (гидрокортизон в дозе 45 мг/м<sup>2</sup>/сутки) и минералокортикоидами (кортинефф 8,9 мкг/кг/сутки), с последующим снижением дозы. В дальнейшем интенсивность симптомов постепенно уменьшилась, вплоть до полного исчезновения некоторых из них, например гиперпигментаций, вялости. Восстановился аппетит и физическая активность, регрессировал анемический синдром.

В течение месяца после начала гормонально-заместительной терапии развились признаки передозировки глюкокортикоидов (перераспределение подкожно-жировой клетчатки по верхнему типу, лунообразное лицо, гипертрихоз, прибавка массы в 7 кг, повышение артериального давления, подавление уровня АКТГ до 3,4 пк/мл), и минералокортикоидов (гипокалиемия до 3,01 ммоль/л). Повысились уровни сывороточного холестерина (7,4 ммоль/л) и триглицеридов (1,6 ммоль/л) с последующим снижением до 5,89 и 0,64 ммоль/л соответственно на фоне соблюдения

низкохолестериновой диеты. За год наблюдения доза гидрокортизона постепенно снизилась до 18 мг/м<sup>2</sup>, кортинеффа - до 0,8 мг/кг массы. При этом интенсивность симптомов медикаментозного гиперкортицизма и избытка минералокортикоидов постепенно уменьшилась.

Параллельно с вышеописанными признаками, через 4 месяца после выявления ХНН, появились жалобы на головные боли, нарушение сна (длительное засыпание), суицидальные мысли. Неврологическое и психотерапевтическое обследование на данном этапе патологии не выявило.

Через год после диагностирования ХХН, в течение 3 месяцев развилось прогрессирующее снижение памяти, критики и интеллекта. В десятилетнем возрасте проведено МРТ головного мозга, при этом определено выраженное симметричное повышение интенсивности МР-сигнала в T2- и FLAIRR - режимах в белом веществе височно-теменно-затылочных областей с обеих сторон (рис 1 и 2 соответственно), в T1-режиме - участки понижения интенсивности сигнала в этих областях (рис 3). В проекции базальных ганглиев мелкие симметричные гиперинтенсивные очаги диаметром 6 мм. В заключении отмечены МР-признаки симметричных лейкодистрофических изменений в теменных, височных и затылочных областях (вероятно за счёт проявлений адренолейкодистрофии), очагового глиоза базальных ганглиев.

Ребенок проконсультирован врачом генетиком, методом масс-спектрометрии определено повышение концентрации длинноцепочечных жирных кислот C<sub>24</sub> и C<sub>26</sub>. Молекулярная диагностика с целью выявления определенной мутации не проводилась. На основании клинической картины, анамнеза заболевания, данных лабораторного исследования, заключения эндокринолога, МРТ-картины головного мозга выставлен диагноз: Адренолейкодистрофия, тип наследования X-сцепленный, рецессивный.

За последние несколько месяцев произошло быстрое прогрессирование нарушений поведения, ребенок стал рассеянным, отвлекаемым (часто сидит с «отсутствующим взглядом»), раздражительным, периодически агрессивным, появилась дисграфия. Получал симптоматическое лечение в городском клиническом детском психоневрологическом диспансере (пирацетам, магвит, физиотерапия). Заключение психоневролога: Органическое когнитивное умеренно выраженное расстройство вследствие X-сцепленной адренолейкодистрофии.

В заключение обращаем внимание на необходимость комплексного обследования мальчиков с первичной хронической недостаточностью с целью исключения адренолейкодистрофии, актуальность уточнения генеалогического анамнеза и обследования родственников пациента.

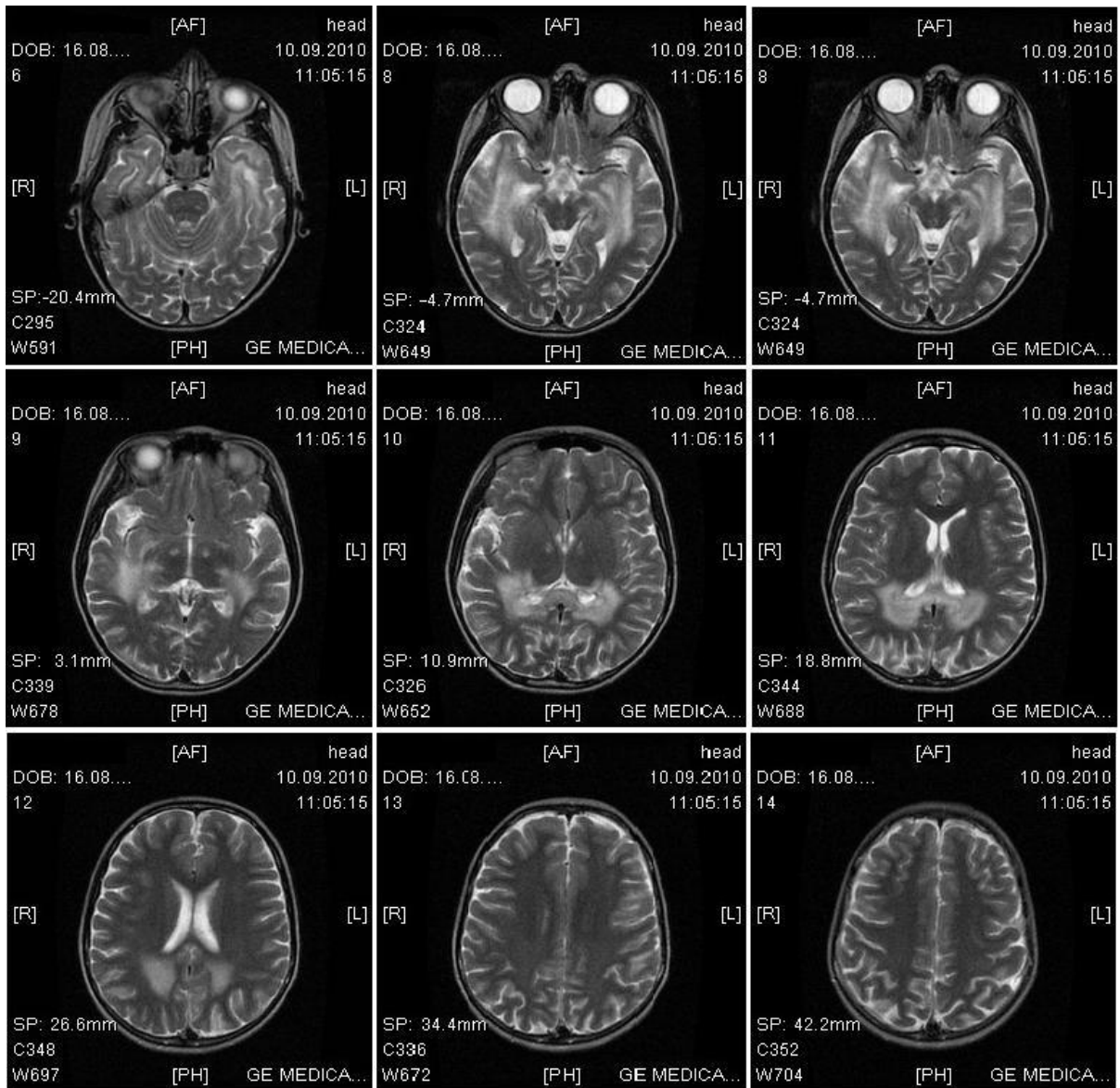


Рисунок 1 признаки усиления МР-сигнала в белом веществе теменной, затылочной и височной областей (T2 режим).

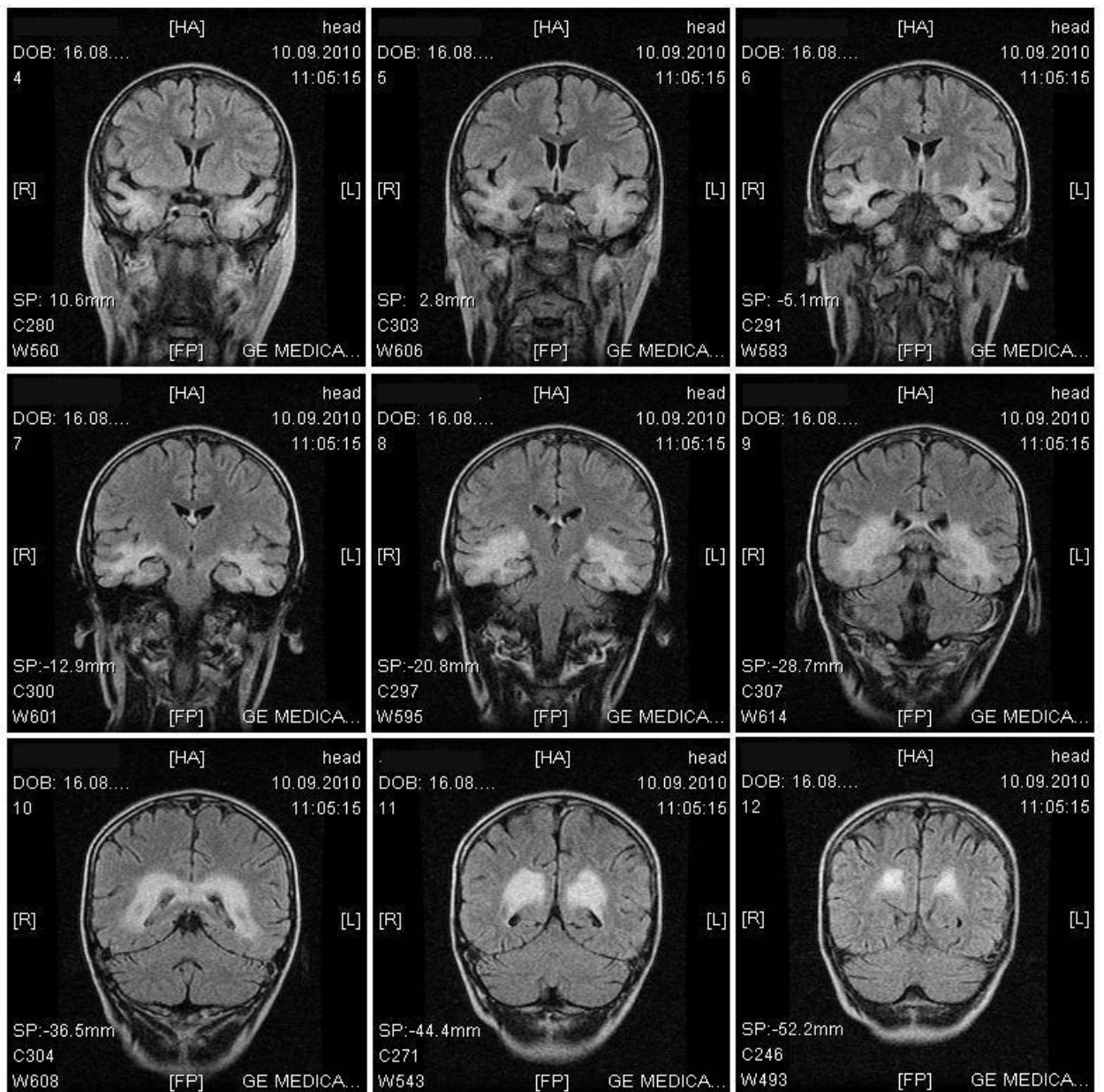


Рисунок 2. признаки усиления МР-сигнала в белом веществе теменной, затылочной и височной областей (FLAIRR-COR режим)

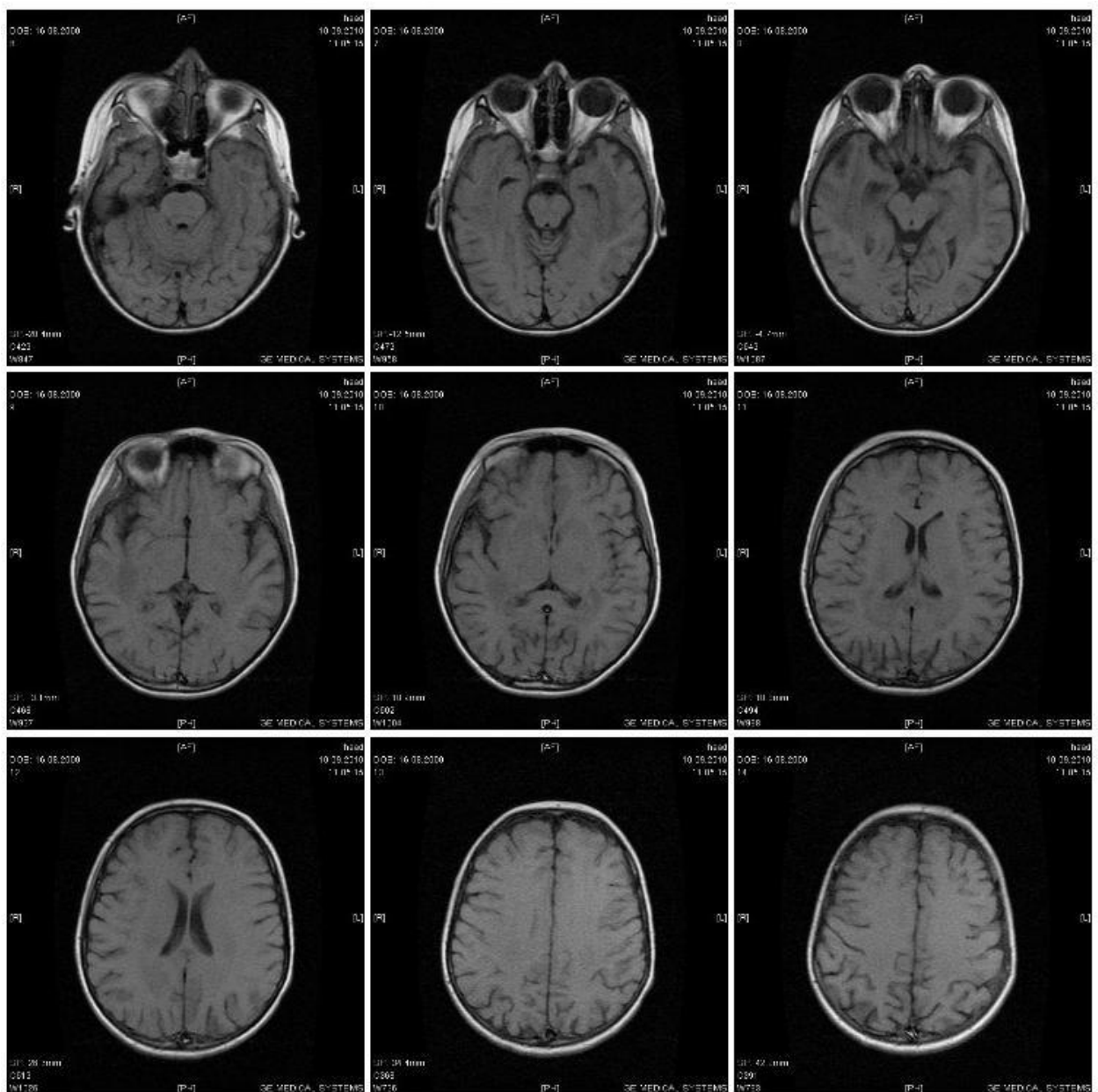


Рисунок 3. признаки ослабления МР-сигнала в белом веществе теменной, затылочной и височной областей (T1 режим).

#### Литература

1. Эндокринология по Вильямсу. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. ; пер. с англ. под редакцией И. И. дедова. Г. А. Мельниченко. – М.. Рид Элвисер. 2010. – с.85-88.
2. Genetics for Endocrinologist. B. Glaser, H. Hirsch. – London, Chicago, 2003. – p. 261-263.
3. Berger J., Gärtner J. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, biochemical and pathogenetic aspects. – Biochim. Biophys. Acta. - 2006. – Vol.1763. – p.1721–1732.



4. Powers J.M., DeCiero D.P., Ito M., Moser A.B., Moser H.W. Adrenomyeloneuropathy: a neuropathologic review featuring its noninflammatory myelopathy.- *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*- 2000. – Vol.59- p.89–102.
5. Kemp S., Pujol A., Waterham H. R. ABCD1 mutations and X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: role in diagnosis and clinical correlations. – *Hum. Mutat.* – 2001. – Vol. 18. – p. 499-515.
6. Moser H. W., Raymond G. V., Lu S. E. Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil. – *Arch. Neurol.* – 2005. – Vol. 62. – p. 1073-1080.
7. Moser H. W. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. – *Brain.* – 1997. - Vol.120 – p. 1485-1508.
8. Chen W. W., Watkins P. A., Osumi T., Hashimoto T., Moser H. W.. Peroxisomal 13-oxidation enzyme proteins in adrenoleukodystrophy: distinction between X-linked adrenoleukodystrophy and neonatal adrenoleukodystrophy. - *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1987. - Vol. 84. - p. 1425-1428.
9. Berger J., Pujol A., Aubourg P., Forss-Petter S. Current and Future Pharmacological Treatment Strategies in X- Linked Adrenoleukodystrophy. - *Brain Pathol.* - 2010. - Vol. 20(4). - p. 845–856.
10. Mahmood A., Dubey P., Moser H.W., Moser A. X-linked adrenoleukodystrophy: therapeutic approaches to distinct phenotypes. - *Pediatr. Transplant.* - 2005. - Vol. 9 (Suppl. 7).- p.55–62.