

Случай синдрома Леша–Найхана у ребенка раннего возраста

В. С. Александрова, М. Г. Сумина, М. А. Шварц

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Областная детская клиническая больница № 1, г. Екатеринбург

Резюме

Приведен клинический случай редкого наследственного заболевания — X-сцепленной первичной гиперурикемии. Минимальными диагностическими признаками явились: умственная отсталость, аутоагрессия и детский церебральный паралич у дяди пробанда, повышение уровня мочевой кислоты в крови и моче, гематурия, нефропатия. Генетический дефект — дефицит фермента гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы, приводящий к извращению биосинтеза пуринов. Назначение пациенту аллопуринола, ингибитора ксантиноксидазы, нормализовало содержание мочевой кислоты и предотвратило большинство симптомов, связанных с гиперурикемией.

Ключевые слова: дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы, гиперурикемия, урикозурия, умственная отсталость, аллопуринол.

Необходимость рассмотрения наследственных обменных заболеваний возникает при проведении дифференциального диагноза у новорожденных детей и детей раннего возраста, находящихся в тяжелом состоянии.

Мутации, изменяющие структуру белка, изменяют клеточные мембраны, их транспортную функцию и чувствительность специфических мембранных рецепторов к некоторым типам химических сигналов.

Необходимо как можно раньше выявить нарушение обмена, чтобы предупредить его разрушительное действие.

Болезни обмена сопровождаются накоплением токсических веществ и крайне тяжело начинают проявляться в раннем возрасте, сопровождаясь нарушениями роста и нервно-психического развития, трудностями вскармливания; возбудимостью, гипер- или гипотермией, появлением специфических запахов.

Исключив инфекционную природу заболевания, внимательный врач подумает о наследственном обменном заболевании и обратится за консультацией к врачу-генетику. Таким образом, знакомство с «редкими заболеваниями» поможет врачу в проведении дифференциальной диагностики, когда речь идет о маленьком ребенке, находящимся в тяжелом состоянии.

Цель исследования — познакомить широкий круг врачей (педиатров, неонатологов, нефрологов, неврологов) с редким наследственным заболеванием обмена веществ — синдромом Леша–Найхана в сочетании с врожденной дисфункцией коры надпочечников с целью облегчения проведения дифференциальной диагностики у тяжело больных детей.

Болезнь Леша–Найхана наследуется по рецессивному сцепленному с полом типу, поэтому все больные — мужского пола. Этиологическим фактором являются мутации гена гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы, приводящие к отсутствию ее активности во всех клетках. Мутантный фермент контролирует превращение гипоксантина и гуанина в соответствующие нуклеотиды с помощью фосфорибозилтрансфераз. Наследственная недостаточность этого фермента приводит к прекращению обратного торможения синтеза пуринов, конечным продуктом которого является мочевая кислота.

Александрова Валентина Сергеевна — к.м.н., ассистент кафедры детских болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО УГМА Росздрава;

Сумина Мария Геннадьевна — врач-генетик областного медико-генетического центра, г. Екатеринбург;

Шварц Марина Александровна — врач-педиатр, заведующая отделением патологии детей раннего возраста ОДКБ № 1, г. Екатеринбург.

Поражение нервной системы (хореатетоз, спастические параличи, принудительное самокалечение, судороги) связаны с возможным нейротоксическим действием мочевой кислоты и других пуринов, а также снижением активности ферментов, участвующих в синтезе дофамина в экстрапирамидной системе, ответственного за нарушение движений.

Диагноз подтверждает количественное определение в моче мочевой кислоты в разовой порции мочи, отношение мочевой кислоты к креатинину > 3 , а также наличие гиперурикемии. Активность фермента в лизатах отмытых эритроцитов и культуре фибробластов снижена.

В перечне лечебных мероприятий рекомендуются: ограничение пуринов в пище, ограничение аутоагрессии (бинтование конечностей, «каппы» на зубы, диазепам и другие транквилизаторы, противосудорожные средства). Аллопуринол — ингибитор ксантиноксидазы — в дозе до 10 мг/кг/сут, снижает гиперурикемию и улучшает прогноз в отношении функции почек.

Отмечены попытки лечить синдром с применением нейротрансмиттеров (Лева ДОФА; тетрабензин и др.)

Профилактика. Пренатальная диагностика возможна методом исследования биоптата хориона на активность фермента, а также ДНК-анализа.

Описан клинический случай синдрома Леша-Найхана у ребенка 10,5 мес. в сочетании с врожденной дисфункцией коры надпочечников, сольтеряющей формой.

Для верификации диагноза использовались методы: анамнез, общеклинические, биохимические, инструментальные: УЗИ органов брюшной полости, динамическая реносцинтиграфия с тубулотропным препаратом технемаг, магнитно-резонансная томография головного мозга, ЭЭГ-видеомониторинг, электромиография, УЗИ тимуса, нейросонография; цитогенетический анализ; иммунограмма. Ребенка консультировали: офтальмолог, иммунолог, нефролог, невролог, генетик.

Вадим А., 10,5 мес., поступил в ОДКБ № 1 с жалобами родителей на задержку психомоторного развития, низкую прибавку массы, поперхивания, срыгивания, рвоту, периодически возникающие аффективно-респираторные пароксизмы, подъем температуры до субфебрильных цифр.

Ребенок от молодых, здоровых родителей. У пятнадцатилетнего дяди пробанда по материнской линии отмечалась задержка моторного развития (не ходит, не сидит), снижен интеллект, имеются признаки аутоагрессии — кусает себя, периодически возникают судорож-

ные приступы. Находится на постоянной противосудорожной терапии; в анализе мочи «соли». Наблюдается по месту жительства с диагнозом: детский церебральный паралич.

Беременность у матери первая, протекавшая на фоне гриппа, дрожжевого кольпита, хронической гипоксии плода. Роды в сроке 41–42 недели «быстрые». Околоплодные воды мекониальные.

Масса тела при рождении 2 930 г., длина — 50 см. Оценка по шкале Апгар 5/6 баллов. В родах отмечена аспирация околоплодных вод. После рождения переведен в отделение патологии новорожденных, где лечился 23 дня с диагнозом: ППЦНС, псевдобульбарный синдром, отек головного мозга, ЗВУР. Через неделю после выписки появилась рвота, нарастала вялость, снизился аппетит. По поводу этих жалоб повторно лечился в ОДКБ № 1 с диагнозом: ВУИ. ППЦНС, гипертензионный синдром, миотонический синдром. Задержка моторного развития. Врожденная дисфункция коры надпочечников. Сольтеряющий синдром. На фоне лечения (антибактериальными препаратами, инфузионной терапии, кортеф, кортинеф) состояние ребенка улучшилось, и он был выписан домой. После выписки из стационара у мальчика отмечались субфебрильная температура, плохой аппетит, низкая прибавка в массе, рвота, частые ОРВИ, отставание в психомоторном развитии.

Объективно: состоянии — тяжелое. Масса тела в 10,5 мес. — 6,3 кг, длина 64 см, окружность головы — 41 см.

Тяжесть состояния, кроме тяжелой степени гипотрофии, обусловлена неврологической симптоматикой: фиксация взгляда у ребенка — кратковременная, преходящий птоз правого глаза, мышечный тонус диффузно снижен, крупноразмашистые гиперкинезы в верхних и нижних конечностях, голову не удерживает, не переворачивается, не сидит, опора на нижние конечности отсутствует, речевое развитие отсутствует.

Со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой систем патологии не выявлено. Гепатомегалия.

В анализе крови — нейтрофилез (58,2%), увеличение СОЭ до 20 мм/час.

В биохимических исследованиях: электролиты крови в норме; мочевая кислота 1 090 мк моль/л (при норме до 320 мк моль/л), гиперхолестеринемия — 8,2 мк моль/л, креатинин 83 мк моль/л (N), повышен уровень мочевины до 19,32 м моль/л.

В общем анализе мочи — лейкоцитов до 10 в поле зрения, свежие и выщелоченные эритроциты — 4, значительное количество кристаллов мочевой кислоты.

Моча по Нечипоренко: лейкоциты — 5 250, эритроциты — 10 000 (свежие и выщелоченные). Посев мочи — отрицательный.

Исследование иммуноглобулинов сыворотки крови выявили снижение Ig A до 0,1 г/л, Ig M — 0,8 г/л, Ig G — 5,2 г/л.

Снижен 17-ОН прогестерон — 0,44 нг/мл (норма — 2,7 нг/мл), снижен тестостерон — 0,28 нмоль/л (норма — 2,0 нг/мл), АКТГ — 15,8 нг/мл (норма до 110 нг/мл).

На УЗИ органов брюшной полости — диффузные изменения поджелудочной железы и паренхимы почек. Не исключается формирование «мягких» конкрементов почек. Умеренная спленомегалия. Патологии надпочечников не выявлено. Проведенная реносцинтиграфия выявила нарушение экскреторной функции почек средней степени; снижение суммарной секреторной функции канальцев почек, признаки ХПН. МРТ головного мозга: МР-признаки лейкомаляции. Легкая наружная гидроцефалия. ЭЭГ-видеомониторинг: задержка формирования биоэлектрической активности бодрствования и сна без проявлений эпилептиформной активности. ЭМГ: супраспинальное расстройство, без признаков поражения мотонейрона.

Окулист: ангиопатия сетчатки.

Эндокринологом, учитывая данные гормонального спектра крови, был установлен диагноз: врожденная дисфункция коры надпочечников, сольтеряющая форма.

На основании анализа анамнестических и клиничко-лабораторных данных не исключалось

наследственное заболевание и ребенок был консультирован врачом-генетиком: установлен диагноз — синдром Леша-Найхана.

Методов ДНК-диагностики и специфической биохимической диагностики на сегодняшний день в России нет.

На фоне проводимой терапии: диета с ограничением животного белка и бобовых, ощелачивающее питье, аллопуринол 10 мг/кг/сут, кетостерил, инфузионная терапия, кортинеф, кортеф, трентал, дофамин; состояние ребенка улучшилось: исчезли рвота и срыгивания, уменьшилась частота аффективно-респираторных пароксизмов и гиперкинезов, мальчик стал уверенно держать голову и поворачиваться на бок, опираться на ноги, появились шаговые движения, улучшился аппетит, прибавка в массе за 16 дней составила 350 г. Гормональный спектр крови и уровень мочевины нормализовались; сохранялась гематурия, что связано и с назначением аллопуринола.

С рекомендациями длительного наблюдения нефрологом, неврологом и генетиком пациент был выписан домой.

В случаях сочетания упорной дисметаболической нефропатии (гиперурикемии) и психоневрологических нарушений, при отсутствии МРТ-или КТ-патологического субстрата, при отягощенном наследственном анамнезе необходимо углубленное исследование состояния пуринового обмена у ребенка и членов семьи. Назначение аллопуринола уменьшает метаболические нарушения и улучшает качество жизни больных.