

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. Кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н., доцент Педанова Е. А.

РЕФЕРАТ

На тему: «Синдром Санфилиппо».

Выполнила: врач-ординатор Черемных О. А.

Красноярск

2019

О.А. Черемных

13.05.19г.

13.05.19г.
Педанова Е.А.

Введение.

Мукополисахаридозы — это группа наследственных болезней обмена веществ, связанных с нарушением метаболизма гликозамингликанов, приводящих к мультиорганному поражению. Данные заболевания обусловлены мутациями генов, контролирующих процесс внутрилизосомального гидролиза макромолекул.

Синдром Санфилиппо (мукополисахаридоз III типа) — заболевание, относящееся к группе наследственных болезней накопления, обусловленное нарушением катаболизма гепарансульфата. Мукополисахаридоз III типа — наиболее распространенный среди всех мукополисахаридозов.

Патогенетической основой синдрома является накопление продуктов аномального метаболизма в центральной нервной системе. Ведущие клинические признаки заболевания заключаются в нарушении поведения и прогрессирующем регрессе психического развития с исходом в деменцию. Отсутствие выраженных соматических проявлений, наличие легких и атипичных форм течения приводят к трудностям дифференциальной диагностики с другими формами задержки речевого и психического развития, синдромом дефицита внимания и гиперактивности и заболеваниями из группы аутистического спектра.

Точный диагноз устанавливают при анализе содержания фермента в культуре кожных фибробластов или лейкоцитах крови. Эффективного лечения мукополисахаридоза III типа в настоящее время не существует, однако продолжающиеся исследования генной, субстратредуцирующей и интратекальной ферментозаместительной терапии позволяют надеяться на возможность получения в ближайшем будущем метода, способного предотвратить прогрессирующее поражение центральной нервной системы.

Этиология.

Синдром Санфилиппо включает в себя 4 отдельных подтипа, каждый из которых обусловлен дефицитом одного из ферментов, характеризующихся разными биохимическими дефектами, участвующих в деградации гепарансульфата:

- ✓ гепаран N-сульфатазы (сульфамидазы) при МПС IIIA,
- ✓ альфа-N-ацетилглюкозаминидазы — при МПС IIIB,
- ✓ аце-тил-КоА: α -глюкозаминид ацетилтрансферазы — при МПС IIIC;
- ✓ N-ацетилглюкозамин 6-сульфатазы при — МПС IIID .

Клинические проявления подтипов МПС III типа сходны.

Подтип МПС IIIA — наиболее распространенный среди всех. Течение заболевания при этой форме наиболее тяжелое, с ранним началом, наиболее быстрым прогрессированием симптомов.

Тип наследования заболевания — аутосомно-рецессивный, данное заболевание является гетерогенным.

Патогенез.

Дефицит лизосомных ферментов, ответственных за развитие различных подтипов синдрома Санфилиппо, приводит к накоплению фрагментов частично деградированного гепарансульфата в лизосомах клеток и его экскреции с мочой. Несмотря на то, что механизмы патогенеза лизосомных болезней накопления до конца не изучены, известно, что накопление продуктов аномального метаболизма является первичным фактором каскада дальнейших патогенетических реакций. Накопление субстрата в нейронах чаще всего локализуется в перинуклеарных областях.

При МПС IIIA накопление субстрата в вакуолях лизосом впервые происходит в клетках центральной нервной системы во II триместре внутриутробного развития.

В головном мозге экспериментальных животных моделей с МПС III было выявлено накопление сульфатированного гепарансульфата, прогрессивное увеличение размера лизосом и образование в коре головного мозга дистрофированных аксонов (так называемых аксональных сфероидов), представляющих собой фокальные утолщения нейрональных отростков, содержащие митохондрии и множественные везикулы, сходные по структуре с аутофагосомами. Характерно также истончение миелинового слоя дистрофированных аксонов. В ответ на накопление субстрата в центральной нервной системе и первичное нейрональное повреждение происходит активация и пролиферация микроглиальных клеток, которые совместно с макрофагами начинают продуцировать реактивные кислородные радикалы, оксид азота и провоспалительные цитокины. Окислительные нарушения запускают дальнейшие механизмы повреждения клеток головного мозга, оказывая негативное влияние на целостность синаптических связей и таким образом внося вклад в развитие нейродегенеративного процесса. Кроме того, накопление первичного субстрата приводит к нарушению функции лизосом и, соответственно,

накоплению вторичных продуктов аномального метаболизма, а именно GM2, GM3, GD3 ганглиозидов и эфиров холестерина. Предполагается, что данные липиды ответственны за образование полосатых телец (zebra bodies), напоминающих лизосомные включения при сфинголипидозах. Наиболее выраженное накопление GM2-ганглиозидов у экспериментальных мышинных моделей МПС III было выявлено в коре головного мозга, миндалевидном теле, отвечающем за функции памяти и страха, латеральном ядре перегородки мозга, связанном с контролем локомоторных функций и стрессом, таламусе и гипоталамусе, направляющими и обрабатывающими импульсы моторной коры, а также в преоптической области, отвечающей за регуляцию циркадных ритмов у пациентов и экспериментальных животных моделей с МПС IIIA и IIIB.

Клинические проявления.

Основой клинической картины МПС III является дегенеративное поражение центральной нервной системы, проявляющееся в прогрессивном нарушении психического развития с исходом в деменцию. Соматические симптомы данного типа МПС выражены в меньшей, чем при других мукополисахаридозах, степени. Подобное диспропорциональное поражение центральной нервной системы является уникальным свойством синдрома Санфилиппо. Как и для других лизосомных болезней накопления, для синдрома Санфилиппо характерен широкий спектр тяжести заболевания — от дебюта на первом году жизни до манифестации 30-40 лет. В связи с выраженной клинической гетерогенностью каждого подтипа МПС III, дифференциация данных синдромов на основании клинических данных представляется чрезвычайно сложной.

В целом следует отметить, что МПС IIIA является наиболее тяжелой формой с более ранним дебютом, более быстрым прогрессированием симптомов и меньшей продолжительностью жизни, в то время как МПС IIIB представлен преимущественно легким фенотипом.

Особенности течения перинатального периода

Некоторые исследователи указывают на высокую частоту осложнений перинатального периода у больных с МПС IIIA. Согласно исследованию Meyer и соавторов, у матерей данных пациентов установлена высокая частота (29%) самопроизвольных аборт. По данным Buhrman и соавторов, наиболее частым осложнением перинатального периода при МПС IIIA является оперативное родоразрешение, связанное со слабостью родовой деятельности, макроцефалией и ягодичным предлежанием, что, по мнению авторов, отражает антенатальный дебют патогенетического процесса. В том же исследовании продемонстрировано, что осложнения периода новорожденности в основном были связаны с патологией дыхательной системы и представлены пневмониями, респираторным дистресс-синдромом, тахипноэ, бронхитами, легочной гипертензией. Кроме того, описаны проявления неонатальной желтухи и нарушения вскармливания.

Соматические проявления

Несмотря на общепринятую точку зрения о незначительной выраженности соматических проявлений при синдроме Санфилиппо, данных свидетельствующих о частых и значительных экстраневральных симптомах при МПС IIIA довольно много. Дистморфичность черт лица, практически не выраженная в первые годы жизни, с возрастом становится более заметной и отмечается практически у всех пациентов, однако не достигает значительной степени. Характерными особенностями фенотипа являются долихоцефалическая форма головы, узкий лоб, широкие и густые брови, синопсиз, темные ресницы, сухость и жесткость волосяного покрова, гипертрихоз, утолщение кожного покрова, выступающий фильтр, приподнятая верхняя и утолщенная нижняя губа, мясистый кончик носа, кариес зубов. Макроцефалия обычно встречается у детей, в то время как у большинства пациентов старшего возраста окружность головы не увеличена. Скелетные проявления при синдроме Санфилиппо выражены в меньшей степени, чем при других мукополисахаридозах, и обычно развиваются вслед за симптомами поражения нервной системы. Рентгенологические изменения состоят в утолщении костей свода черепа, нарушении пневматизации параназальных синусов и ячеек носовидного отростка, овоидной деформации поясничных позвонков и редко встречающейся минимальной клювовидной их деформации, уменьшении высоты крыльев подвздошных костей, деформации вертлужных впадин, недоразвитии и признаках остеонекроза головок бедренных костей с возможным присоединением болевого синдрома. Признаки кифоза минимальны или отсутствуют, отмечается развитие сколиоза, поясничного гиперлордоза, вальгусной деформации коленных суставов, варусной деформации стоп. В первые годы жизни возможно ускорение роста, однако после десятилетнего возраста отмечается его остановка. Контрактуры встречаются редко, локализуются в основном в локтевых суставах и выражены в незначительной степени. В литературе представлены единичные описания теносиновита большого пальца кисти у пациентов с синдромом Санфилиппо .

Для пациентов раннего возраста характерны частые инфекции дыхательных путей, отиты. С возрастом данная симптоматика регрессирует. Сердечно-сосудистая система поражается редко. Возможно развитие недостаточности и стеноза митрального клапана. У пациентов с МПС ШВ описано сочетание гипертрофии миокарда левого желудочка и стеноза аортального клапана. Гепатомегалия имеет место примерно у 50% пациентов с синдромом Санфилиппо, спленомегалия встречается редко. Описано развитие гипертрансаминаземии у пациента с МПС ША. Возможно также возникновение пупочных и паховых грыж. Диарея может быть рецидивирующей, реже — персистирующей, иногда достаточно выраженной на ранних стадиях заболевания.

Течение

нейродегенеративного

процесса

Принято выделять 3 фазы течения тяжелого фенотипа заболевания. Однако скорость регресса интеллектуальных функций варьирует в значительной степени, и течение патологического процесса не всегда соответствует описанному паттерну.

В первой (I) фазе, относящейся к возрасту 1–4 лет, обычно до постановки диагноза отмечается задержка развития, преимущественно речевого. У некоторых пациентов при сурдологическом обследовании диагностируют снижение слуха, которым часто и объясняют клиническую симптоматику. Некоторые пациенты никогда не приобретают навыков речи.

Во второй (II) фазе заболевания, начинающейся в возрасте 3–4 лет, в клинической картине доминируют нарушения сна, поведения, регресс когнитивных функций. Максимальный уровень развития, достигаемый пациентами, может соответствовать 3,5–4 годам. С возраста 4–6 лет отмечается утрата приобретенных навыков. Регресс речевого развития обычно предшествует регрессу развития психического. Характерно более длительное сохранение рецептивного компонента речи по сравнению с экспрессивным, и адаптивных навыков по сравнению с когнитивными функциями. Потеря моторных навыков

следует за утратой когнитивных функций. Характерные для синдрома нарушения поведения представлены снижением концентрации внимания, моторной расторможенностью, импульсивностью, физической агрессией, деструктивным поведением, вспышками раздражения, сепарационной тревожностью, приступами смеха или плача, персеверативным жеванием, нарушением формирования навыков контроля за функциями тазовых органов, аутистическими чертами поведения. Аутистические черты поведения у пациентов с ранним дебютом МПС ША обычно проявляются в возрасте от 3 до 4 лет и заключаются в недостаточности коммуникативных и социальных навыков, в то время как стереотипное поведение и ограничение интересов для данных пациентов не характерны. Совокупность данных симптомов, по мнению авторов, напоминает проявления синдрома Клювера–Бюси, связанного с нарушением функции миндалевидного тела, что подтверждается результатами волюметрического анализа снимков магнитно-резонансной томографии пациентов, демонстрирующими более быстрый темп редукции объема миндалевидного тела по сравнению с редукцией объема гиппокампов у пациентов с МПС ША. Глубокая умственная отсталость и нарушение поведения в сочетании с сохранными двигательными функциями у пациентов до десятилетнего возраста во второй стадии болезни значительно затрудняют все терапевтические вмешательства. Любые изменения окружающей обстановки могут привести к усилению поведенческих нарушений и проявлению аутистических черт. Нарушения сна развиваются у 72–96% пациентов и включают в себя затруднения при засыпании, ранние пробуждения, пробуждения во время ночного сна, уменьшение продолжительности ночного сна. Возможны также нарушения поведения в ночное время в виде жевания постельного белья, плача, пения или смеха, двигательной расторможенности. Для некоторых пациентов характерно нарушение циркадных ритмов в виде отсутствия сна в течение всей ночи, увеличения продолжительности дневного сна. По данным полисомнографии обнаруживают уменьшение общей продолжительности

ночного сна, фазы медленного сна, увеличение продолжительности дневного сна.

Третья (III) фаза болезни, обычно начинающаяся после 10 лет жизни, связана с продолжающейся потерей навыков, появлением бульбарных нарушений, спастичности и медленным прогрессированием неврологической симптоматики вплоть до развития вегетативного состояния. Для третьей фазы характерен регресс поведенческих нарушений. Пациенты с МПС IIIA обычно полностью утрачивают навык вербальной коммуникации в возрасте до 10 лет, пациенты с тяжелой формой МПС IIIB — в среднем к 7,5, а пациенты с МПС IIIC — к 15 годам жизни. Двигательные нарушения дебютируют неустойчивостью походки, частыми падениями и моторной неловкостью рук. Прогрессирующее поражение суставов в сочетании с нарастающей спастичностью и снижением мышечной силы приводит сначала к двигательным нарушениям, а затем к полной обездвиженности.

Дети с МПС IIIA теряют способность к самостоятельному передвижению в среднем подростковом возрасте, при тяжелом течении МПС IIIB — приблизительно к 12 годам. Судорожный синдром характерен для большинства пациентов старшего возраста во II–III фазе заболевания.

Лабораторная диагностика.

В связи с относительно низкими значениями экскретируемых ГАГ у некоторых пациентов с МПС III возможно получение ложноотрицательных результатов исследования мочи на гиперэкскрецию мукополисахаридов. Даже чувствительность наиболее точного количественного метода определения общего уровня ГАГ мочи с использованием диметиленового синего (DMB) не достигает 100%. Кроме того, результаты количественных методов исследования не позволяют предположить тип мукополисахаридоза, в связи с чем для установления предположительного диагноза рекомендовано применение методов электрофореза или тонкослойной хроматографии, позволяющих определить паттерн экскреции ГАГ. Точный диагноз устанавливают при проведении анализа активности фермента в культуре кожных фибробластов или лейкоцитов крови, а при МПС IIIB — также в плазме крови. В случае дефицита сульфамидазы или глюкозамин-6-сульфатазы для исключения множественной сульфатазной недостаточности необходимо определить активность еще одного фермента, относящегося к классу сульфатаз.

Показатель активности фермента не может быть использован в качестве прогностического фактора тяжести течения заболевания ввиду отсутствия четкой корреляции остаточной активности фермента с фенотипом болезни. Выявление носителей патологического аллеля среди членов семей пациентов возможно при использовании молекулярно-генетического исследования. Пренатальную диагностику осуществляют с использованием образцов ворсин хориона, культивированных клеток ворсин хориона или клеток амниотической жидкости. Предпочтительно применение молекулярно-генетического метода, требующего, однако, предварительного определения мутации в обследуемой семье.

Дифференциальная диагностика.

Дифференциальная диагностика синдрома Санфилиппо и других мукополисахаридозов возможна на основании клинического фенотипа. Однако диагноз, основывающийся лишь на клинических симптомах, может оказаться ошибочным. Легкие и атипичные клинические фенотипы, а также ранние стадии течения классического фенотипа сложно дифференцировать с другими формами задержки речевого и психического развития, синдромом дефицита внимания и гиперактивности и заболеваниями из группы аутистического спектра. Следует также отметить, что отсутствие характерного лицевого дисморфизма и соматических черт не должно служить причиной исключения МПС III из дифференциального диагноза. В связи с этим, учитывая неинвазивность и доступность метода, рекомендуется проведение анализа экскреции ГАГ мочи всем пациентам с задержкой психического и речевого развития, особенно сочетающихся с нарушениями поведения. Весьма вероятно, что многие случаи МПС III в отсутствии неонатального скрининга так и остаются недиагностированными.

Лечение.

В настоящее время продолжают исследования в области патогенетической терапии данного синдрома, однако практическая медицинская помощь пока ограничена симптоматическим и паллиативным лечением.

Показано наблюдение пациентов мультидисциплинарной командой специалистов, включающей невролога, психиатра, кардиолога, офтальмолога, ортопеда, оториноларинголога и пульмонолога.

При наличии показаний проводят адено-, тонзиллэктомию и тимпаностомию.

Для купирования диареи возможно применение препаратов лоперамида.

Необходимо проведение лечебной физической культуры, занятий с дефектологом, логопедом, сурдопедагогом. Назначение препаратов для коррекции поведения не всегда эффективно; кроме того, ответ на терапию часто бывает непредсказуемым. Наибольшей эффективностью в отношении нарушений поведения обладают нейрорептики.

При необходимости медикаментозной терапии нарушений сна препаратом выбора служит мелатонин. Эффективность мелатонина в лечении нарушений сна, вероятно, обусловлена описанным у пациентов с синдромом Санфилиппо нарушением циркадного ритма концентрации мелатонина в крови. В большей степени мелатонин влияет на нарушение засыпания, а не на ночные пробуждения. При неэффективности мелатонина возможна пробная терапия препаратами бензодиазепинового ряда.

Клинические исследования патогенетических методов лечения

Доступная в настоящее время для лечения соматических проявлений МПС I, II, IV и VI типа внутривенная ферментозаместительная терапия в связи с невозможностью проникновения препаратов через гематоэнцефалический барьер не может быть использована у пациентов с синдромом Санфилиппо.

Субстратредуцирующая терапия

Одним из возможных методов лечения нейронопатических лизосомных болезней накопления является субстратредуцирующая терапия, способная ингибировать синтез субстрата, приводя таким образом к восстановлению баланса между его синтезом и распадом.

Терапия изофлавоном генистеин (4',5,7-тригидроксиизофлавоном или 5,7-дигидрокси-3-(4-гидроксифенил)-4Н-1-бензопиран-4-оном) нарушает синтез ГАГ и, таким образом, может являться эффективным методом редукции отложений ГАГ в клетках тканей и органов пациентов с МПС.

Предполагается, что данный эффект обусловлен генистеинопосредованным ингибированием активности тирозинспецифичной протеинкиназы рецептора эпидермального фактора роста. Эффект генистеина реализуется в связи с его влиянием на экспрессию генов, кодирующих ферменты, необходимые для синтеза ГАГ. В исследованиях, проведенных на экспериментальных мышинных моделях с МПС ПВ, продемонстрировано уменьшение содержания ГАГ в головном мозге, а также коррекция поведенческих нарушений при длительной терапии генистеином.

Инtrateкальная ферментозаместительная и генная терапия

В настоящее время проводится контролируемое открытое мультицентровое исследование эффективности и безопасности инtrateкального введения рекомбинантного фермента гепаран N-сульфатазы пациентам с МПС ША на ранней стадии заболевания и продолжается исследование длительно проводимой инtrateкальной ферментозаместительной терапии у пациентов с данным типом МПС.

Синдром Санфилиппо является наиболее распространенным среди всех мукополисахаридозов. Для клинической картины МПС III характерно преобладание неврологической симптоматики над соматическими проявлениями. Наличие легких и атипичных фенотипов заболевания, возможность получения ложноотрицательных результатов исследования мочи на гиперэкскрецию ГАГ препятствуют своевременной и точной постановке правильного диагноза. Медицинская помощь пациентам с синдромом Санфилиппо в настоящее время ограничена симптоматическим и паллиативным лечением, однако возможность получения в ближайшем будущем эффективного метода терапии диктует необходимость ранней диагностики синдрома и повышения осведомленности практических врачей об особенностях течения заболевания.

Список литературы:

1. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ, 2016 г.
2. Л. Н. Осипова, Л. М. Кузенкова, Л. С. Намазова- Баранова, А. К. Геворкян, Т. В. Подклетнова, Н. Д. Вашакмадзе Синдром Санфилиппо.// Актуальные вопросы педиатрии -2015/70 (4)
3. Cross EM, Grant S, Jones S An investigation of the middle and late behavioural phenotypes of Mucopolysaccharidosis type III // J. Neuroved Disord, 2014.