

СИНДРОМ ШЕГРЕНА-ЛАРССОНА: ЗАХВОРЮВАННЯ, ЩО ВАЖКО ДІАГНОСТУЄТЬСЯ, ЧИ РАРИТЕТНИЙ СИНДРОМ У НЕЙРОПЕДІАТРІЇ?

Л.Г. Кирилова, М.Ф. Денисова, Н.В. Чернега, В.В. Лисиця, О.О. Мірошников, Т.П. Галинська, Л.Ф. Слепова
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

В статті наведено огляд сучасної літератури, присвяченої рідкісному захворюванню з групи нейроіхтіозів — синдрому Шегрена—Ларссона. На підставі літературних джерел систематизовані сучасні уявлення про етіологію, патогенез, клініко-діагностичну характеристику, напрямки лікування даного захворювання. У статті наведено клінічне спостереження дитини із синдромом Шегрена—Ларссона, яка перебувала на обстеженні та лікуванні у клініках ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

Ключові слова: раритетні захворювання, синдром Шегрена—Ларссона, нейроіхтіоз, органічне ураження ЦНС.

Синдром Шегрена—Ларссона (SLS) — рідкісне спадкове захворювання, яке належить до групи так званих нейроіхтіозів. Облігатною ознакою хвороб цієї групи є наявність у симптомокомплексі патології шкірних покривів у вигляді іхтіозу та органічного ураження ЦНС.

Вперше захворювання з подібним поєднанням ознак описано шведськими дослідниками Torsten Sjogren та Tage Larsson у 1957 р. Спостерігаючи сімейні випадки синдрому у шведських родинах, фахівці дійшли висновку щодо аутосомно-рецесивного характеру успадкування захворювання [1].

Пізніше пацієнти з синдромом Шегрена—Ларссона були виявлені у більшості країн світу. На даний час у вітчизняній періодичній літературі ми не знайшли жодного опису цього захворювання у дітей.

Синдром Шегрена—Ларссона є рідкісним захворюванням. За даними проведеного у Швеції дослідження, його поширеність становить 0,4–0,6 випадку на 100000 осіб. Надзвичайно висока захворюваність на синдром Шегрена—Ларссона спостерігається в районах, де поширені єдинокровні шлюби, наприклад у провінції Вестерботтен і Норрботтен у Північній Швеції. У даних регіонах захворюваність становить 8,3 випадку на 100000 народжених, в той час як поширеність гетерозигот становить 2%, а частота гена у популяції близько 0,01%. Низький рівень захворюваності спостерігається у всьому світі та становить менше 1 випадку на 100000 новонароджених. За даними шведських фахівців, на синдром Шегрена—Ларссона страждає 1 з кожних 1000 пацієнтів з розумовою відсталістю та 1 дитина з кожних 2500, що має захворювання шкіри [2].

Впродовж останніх двох десятиліть були досліджені основні патогенетичні механізми розвитку синдрому Шегрена—Ларссона. В основі захворювання лежить порушення обміну ліпідів. У 1996 р. визначено мутацію гена ALDH3A2, розташованого на хромосомі 17p11.2 та відповідального за синтез ферменту жирної альдегід-дегідрогенази (fatty aldehyde dehydrogenase (FALDH)) [3].

Новий погляд на патогенез синдрому Шегрена—Ларссона пов'язаний з розумінням значення FALDH у процесах ліпідного обміну. FALDH є важливим компонентом ферментного комплексу NAD-оксидоредуктази, який каталізує послідовне окиснення жирних спиртів, альдегідів та жирних кислот [4].

Діти із синдромом Шегрена—Ларссона страждають від недостатньої активності FALDH і NAD-оксидоредуктази, що призводить до спотвореного метаболізму жирних аль-

дегідів та жирних спиртів. FALDH діє на жирні альдегіди, отримані від метаболізму жирних спиртів, фітанової кислоти (розгалуженої жирної кислоти), фітолу (спирту-попередника фітанової кислоти), гліцероліпідів та лейкотрієнів В4. Патологічні метаболіти жирового обміну накопичуються у різних тканинах організму, пошкоджуючи їх [5].

У кератиноцитах шкіри підвищення жирних спиртів стимулює синтез складних ефірів воску і алкіл-2-ацилгліцеролу. Накопичення жирних спиртів та пов'язаних з ними продуктів обміну порушує трансформування міжклітинних мембран у роговий шар, що призводить до підвищеної проникності шкіри для води. Шкіра намагається відновити водонепроникний бар'єр, в результаті чого виникає гіпертрофія рогового шару, яка клінічно проявляється іхтіозом [6].

FALDH також бере участь в окисненні жирних альдегідів — продуктів катаболізму фосфоліпідів мієліну. При недостатності ферменту відбувається накопичення жирних альдегідів, які пошкоджують білу речовину центральної нервової системи [7].

При синдромі Шегрена—Ларссона також відбувається накопичення лейкотрієнів В4, що є причиною свербіжних шкірних покривів, властивого цьому захворюванню. Крім того, пацієнти з даною патологією мають низький рівень деяких поліненасичених жирних кислот у плазмі крові, що також робить свій внесок у розвиток шкірних та неврологічних проявів хвороби [8].

Дегенерація жовтої плями сітківки при цьому захворюванні пов'язана з дефіцитом пігменту макули зеаксантину з групи каротиноїдів. Це сприяє збільшенню вільнорадикального фотоокислення клітин сітківки з відкладенням в неї патологічного ліпофусцину. Виступаючи в ролі сенсibilізаторів фотоокислення, ліпофусцинові гранули здатні стимулювати окислення ліпідів і кардіоліпінних ліпосом, білків та пошкоджувати біологічні мембрани, викликаючи апоптоз ретиноцитів [9,10].

Методом вибору для діагностики пігментного ретиніту при синдромі Шегрена—Ларссона є фундаментальна аутофлуоресценція (FAF) — новий метод візуалізації, який дозволяє отримувати топографічні карти розподілу ліпофусцину в пігментних клітинах сітківки [11].

Більшість дітей із синдромом Шегрена—Ларссона народжуються недоношеними. Часто у таких дітей наявна вроджена еритема шкіри. Своєчасна діагностика захворювання майже завжди затримується, оскільки при народженні зазвичай наявні лише шкірні прояви захворю-

вання («пергаментна» шкіра, або іхтіоз). У сімейному анамнезі може бути інформація щодо подібного захворювання у братів чи сестер дитини, або спорідненого шлюбу між батьками [12,13].

Основна триада симптомів при SLS включає в себе небульозну вроджену іхтіозоформну еритродермію, спастичний ди- або тетрапарез та затримку психічного розвитку, що з часом переходить у розумову відсталість різного ступеня. Додаткові симптоми включають інші дерматологічні ознаки (еритродермія, свербіж), ураження сітківки, епілептичні напади, порушення росту зубів та скелетні аномалії [14,15].

Ураження шкірних покривів відмічається з перших місяців життя. Шкіра поступово потовщується та стає лускатою, наростає гіперкератоз. Іноді спостерігається лущення шкіри на долонях і підшвах. Пізніше шкірні покриви стають зморшкуватими, набувають буро-жовтого кольору. Гіперкератоз поступово прогресує, досягаючи найбільшої виразності на складках згинальних поверхонь кінцівок. Свербіж шкіри є патогномонічним симптомом захворювання, не характерним для інших видів іхтіозів [12,13].

Іхтіоз уражує всю поверхню тіла, особливо виражений на тулубі, складках та дорсальних поверхнях кінцівок. Характеризується сухістю шкіри, утворенням на її поверхні лусок білуватого або сіруватого кольору, які іноді перетворюються на коричневі пластини щільні на дотик. Волосся і нігті, як правило, нормальні. При дерматогліфічному дослідженні можуть спостерігатися зміни у вигляді «мавпячої складки» та гіперлінійності долоней [12,14].

Симптоми ураження ЦНС при SLS є неспецифічними, однак завжди спричиняють важку затримку моторного і психічного розвитку. Грубе відставання у розвитку, як правило, стає очевидним у віці близько одного року. Спастичний тетрапарез стає яскраво помітним у віці 2–3 років [15].

Розумова відсталість у хворих коливається від помірного до важкого ступеня (IQ<50 приблизно у 70% хворих) та поєднується з порушенням розвитку мови. Епілептичні напади трапляються приблизно у 30–50% пацієнтів [16].

При огляді ротової порожнини у хворих відмічається порушення розвитку зубів, спричинене гіпоплазією емалі. Іноді у дітей з SLS наявні скелетні аномалії (малий зріст, кіфосколиоз) [15].

При огляді очного дна виявляться патогномонічний для SLS симптом блискучих крапок, що являють собою патологічні включення ліпофусцину в ділянки макули. Інші офтальмологічні ознаки включають кон'юнктивіт, блефарит, точкові ерозії рогівки, ангіопатію сітківки та дефіцит пігменту макули [10,11].

На МРТ головного мозку у хворих спостерігаються ознаки демієлінізації та гліозу, переважно у перивентрикулярних та субкортикальних ділянках. Характер змін ЦНС є схожим у більшості пацієнтів, однак відрізняється за ступенем виразності [17].

Останнім часом за кордоном використовують метод позитронної МР-спектроскопії, що дозволяє виявити нейрометаболічні порушення у вигляді збільшення інтенсивності сигналу від ліпідного піку, переважно у перивентрикулярних ділянках передніх та задніх рогів бічних шлуночків [17,18].

Лікування синдрому Шегрена–Ларссона на сьогодні має симптоматичний характер. Для покращення стану шкірних покривів призначають дієту із зниженим вмістом довголанцюгових жирних кислот. Застосовують препарати з групи креатиніодів, що зменшують гіперпроліфера-

цію кератиноцитів, та інгібітори синтезу лейкотриєнів В₄, які сприяють зменшенню шкірного свербіжу [19,20].

У якості ілюстрації синдрому Шегрена–Ларссона наведемо історію хвороби дитини, яка була обстежена у дитячих клініках ДУ «ПАГ НАМН України». Хлопчик Н., 6 р., поступив до відділення у важкому стані, зумовленому виразною кахексією з ознаками хронічного ентероколіту (маса тіла 5000 г). При огляді привернув увагу незвичний габітус дитини: наявність численних стигм дизембріогенезу (деформація вушних раковин, готичне піднебіння, мікроофтальмія, деформації зубів), гіперкератоз та ксеродермія практично всієї поверхні шкіри (іхтіоз), спастичний тетрапарез з виразною затримкою психомовного розвитку. Дитина практично не реагувала на оточуючих, не слідкувала за іграшкою, відмічався частий неспокійний плач та страждальний вираз обличчя. Моторний розвиток дитини також не відповідав віку: хлопчик не сидів самостійно, не перевертався на бік, у колінних суглобах були сформовані згинальні контрактури.

Дитина була майже повністю позбавлена підшкірного жирового шару. Шкіра суха, зморшкувата, обвисала складками. На тулубі шкіра гіперпігментована, пластинчаста, на шкірі голови – гнейс. Температура тіла при огляді 37,5°C. У легенях дихання везикулярне, хрипи відсутні. Тони серця ритмічні, прослуховувався систолічний шум на верхівці. Випорожнення 3 рази на добу, в незначній кількості, рідкі, жовтого кольору з кислуватим запахом. Діурез знижений, сечовипускання 3 рази на добу.

З анамнезу відомо, що хлопчик народився від 1-ї вагітності, 1-х пологів. До 20 тижнів вагітність перебігала без ускладнень. На 20 тижні мати була госпіталізована з приводу анемії, на фоні лікування якої раптово виникла лихоманка, лімфаденопатія. На 34 тижні вагітності при проведенні УЗД діагностовано відставання плода у розвитку та маловоддя. Пологи шляхом кесарева розтину на 38 тижні вагітності. Маса тіла при народженні 1300 г, зріст 38 см. Відмічались ознаки вродженого іхтіозу, переважно на згинальних поверхнях кінцівок та на шиї. Після народження близько 1 місяця знаходився на стаціонарному лікуванні з приводу вродженого сепсису, затримки внутрішньотробоного розвитку, гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. З полового будинку був виписаний з масою тіла 2050 г.

На першому році життя дитина розвивалась із затримкою становлення рухових та психічних функцій. Після року життя у дитини з'явилося блювання, нестійкі випорожнення, затримка фізичного розвитку, дитина перестала набирати масу тіла. Наступні 3 роки хлопчик неодноразово госпіталізувався у важкому стані з приводу гострих гастроентероколітів, що перебігали з ексикозом на фоні гіпотрофії.

Спадковий анамнез не обтяжений, батьки здорові, родинних зв'язків між собою не мають.

У загальному аналізі крові у дитини встановлено гіпохромну анемію, лейкоцитоз із зсувом формули вліво. У біохімічному аналізі крові виявлено підвищення рівня трансаміназ, сечовини, гіпокальціємію.

При УЗД органів черевної порожнини виявлено ознаки асцити, збільшення печінки. На ЕКГ зареєстровано синусову тахікардію (ЧСС 150 уд./хв.), порушення процесів реполяризації. На ЕХО-КГ – УЗ-ознаки неповного закриття овального вікна.

При огляді офтальмолога щільовою лампою діагностовано атиповий пігментний ретиніт.

Враховуючи типовий симптомокомплекс, що включає в себе вроджений іхтіоз, спастичну тетраплегію, розумову відсталість, ураження сітківки та численні мікроаномалії

розвитку (в т.ч. зубного ряду), нами встановлено діагноз раритетного нейрометаболічного захворювання — синдрому Шегрена—Ларссона.

Під час обстеження у дитячих клініках дитина знаходилась на зондовому годуванні сумішами «Альфаре» та «Фрезубін-Енергія». Проводилась внутрішньовенна інфузійна терапія, призначалися субалін, галстена, регідрон. Лікування не було проведено в повному обсязі через від-

мову батьків від подальшого перебування у стаціонарі та бажання продовжити лікування в амбулаторних умовах.

Таким чином, синдром Шегрена—Ларссона, хоча і є досить рідкісним захворюванням, однак, на наш погляд, не належить до важкодіагностованих. Класичні прояви захворювання є беззаперечним *argumentum ad oculos* для досвідченого клініциста (достатньо один раз побачити подібного хворого, щоб запам'ятати його назавжди).

ЛІТЕРАТУРА

- Sjogren T. Oligophrenia in combination with congenital ichthyosis and spastic disorders / T. Sjogren, T. Larsson // *Acta Psych Neurol Scand* — 1957 — Vol. 32 (113). — P. 1—113
- Jagell S. Sjogren—Larsson syndrome in Sweden: a clinical, genetic and epidemiological study / S. Jagell, K. H. Gustavson, G. Holmgren // *Clin. Genet.* — 1981. — Vol. 19. — P. 233—256.
- Rizzo W. Genetics of Sjogren—Larsson Syndrome [Electronic resource] / W. Rizzo, B. Buehler. — Assess mode: <http://emedicine.medscape.com/article/949023-overview>. — Title from the screen.
- Sjogren—Larsson syndrome is caused by mutations in the fatty aldehyde dehydrogenase gene / De Laurenzi V., Rogers G. R., Hamrock D. J. [et al.] // *Nat Genet.* — 1996. — Vol. 12(1). — P. 52—7.
- Rizzo W. B. Sjogren—Larsson syndrome: diversity of mutations and polymorphisms in the fatty aldehyde dehydrogenase gene (ALDH3A2) / W. B. Rizzo, G. Carney // *Hum Mutat.* — 2005. — Vol. 26 (1). — P. 1—10.
- Ichthyosis in Sjogren—Larsson syndrome reflects defective barrier function due to abnormal lamellar body structure and secretion / Rizzo W. B., S'aulis D., Jennings M. A. [et al.] // *Arch. Dermatol. Res.* — 2010. — Vol. 5.
- Rizzo W. B. Sjogren—Larsson syndrome: molecular genetics and biochemical pathogenesis of fatty aldehyde dehydrogenase deficiency / W. B. Rizzo // *Mol. Genet. Metab.* — 2007 — Vol. 90 (1). — P. 1—9.
- Defective metabolism of leukotriene B4 in the Sjogren—Larsson syndrome / Willemsen M. A., Rotteveel J. J., de Jong J. G. [et al.] // *J. Neurol Sci.* — 2001. — Vol. 183 (1). — P. 61—7.
- Островский М. А. Молекулярные механизмы повреждающего действия света на структуры глаза и системы защиты от такого повреждения / М. А. Островский // *Успехи биологической химии.* — 2005. — Т. 45. — С. 173—204.
- Patients with Sjogren—Larsson syndrome lack macular pigment / van der Veen R. L., Fuijkschot J. [et al.] // *Ophthalmology.* — 2010. — Vol. 117. — P. 966—71.
- Juvenile macular dystrophy associated with deficient activity of fatty aldehyde dehydrogenase in Sjogren—Larsson syndrome / Willemsen M. A., Cruysberg J. R., Rotteveel J. J. [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 2000. — Vol. 130 (6). — P. 782—9.
- Jagell S. Ichthyosis in the Sjogren—Larsson syndrome / S. Jagell, S. Liden // *Clin. Genet.* — 1982. — Vol. 21 (4). — P. 243—52.
- Zalewska A. Dermatologic Manifestations of Sjogren—Larsson Syndrome [Electronic resource] / A. Zalewska, W. James. — Assess mode: <http://emedicine.medscape.com/article/1114823-treatment#showall>. — Title from the screen.
- Вельтищев Ю. Е. Наследственные болезни нервной системы / Ю. Е. Вельтищев, П. А. Темин. — М.: Медицина, 1998 — 496 с.
- Jagell S. Sjogren—Larsson syndrome: physical and neurological features. A survey of 35 patients / S. Jagell, J. Heijbel // *Helv. Paediatr. Acta.* — 1982 — Vol. 37. — P. 519—530.
- Speech-language performance in Sjogren—Larsson syndrome / Fuijkschot J., Maassen B., Gorter J. W. [et al.] // *Dev Neurorehabil.* — 2009 — Vol. 12 (2). — P. 106—12.
- MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Studies in Sjogren—Larsson Syndrome: Characterization of the Leukoencephalopathy / A. Willemsena, M. van der Graaf [et al.] // *AJNR.* — 2004. — Vol. 25. — P. 649—657.
- Toshiyuki Mano Proton MR Spectroscopy of Sjogren—Larsson's Syndrome / Toshiyuki Mano // *AJNR.* — 1999. — Vol. 20. — P. 1671—1673.
- An appraisal of acitretin therapy in children with inherited disorders of keratinization / Lacour M., Mehta-Nikhar B., Atherton D. J., Harper J. I. // *Br. J. Dermatol.* — 1996. — Vol. 134 (6). — P. 1023—9.
- Clinical and biochemical effects of zileuton in patients with the Sjogren—Larsson syndrome / Willemsen M. A., Lutt M. A., Steijlen P. M. [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* — 2001. — Vol. 160 (12). — P. 711—7.

СИНДРОМ ШЕГРЕНА—ЛАРССОНА: ТРУДНОДИАГНОСТИРУЕМОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ИЛИ РАРИТЕТНЫЙ СИНДРОМ В НЕЙРОПЕДИАТРИИ?

Л.Г. Кириллова, Н.Ф. Денисова, Н.В. Чернега, В.В. Лисица, А.А. Мирошников, Т.П. Галинская, Л.Ф. Слепова

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев,

Резюме. В статье приведен обзор современной литературы, посвященной редкому заболеванию из группы нейроихтиозов, — синдрому Шегрена—Ларссона. На основании литературных источников систематизированы современные представления об этиологии, патогенезе, клинико-диагностической характеристике, направлениях лечения данного заболевания. В статье приведено клиническое наблюдение ребенка с синдромом Шегрена—Ларссона, находившегося на обследовании и лечении в клиниках ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

Ключевые слова: раритетные заболевания, синдром Шегрена—Ларссона, нейроихтиоз, органическое поражение ЦНС.

SJOGREN-LARSSON SYNDROME: DISEASE THAT DIFFICULT TO DIAGNOSE OR RARE SYNDROME IN NEUROPEDIATRICS?

L.G. Kirilova, M.F. Denisova, N.V. Chernega, V.V. Lysytsa, O.O. Miroshnykov, T.P. Galinskaya, L.F. Slepova

SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine

Summary. This article contains critical review of modern literature devoted to rare disease in neuroichthyosis group — Sjogren—Larsson syndrome. Based on analysis of various literature sources, modern views on etiology, pathogenesis, clinical-diagnostically characteristic and therapeutic approaches to Sjogren—Larsson syndrome were generalized and systematically examined. The article presents the description of clinical case in clinics of SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology NMSA of Ukraine».

Key words: rare diseases, Sjogren—Larsson syndrome, neuroichthyosis, organic lesion of CNS.