

Министерство образования и науки РФ  
ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова»  
Медицинский факультет

**Пероксисомные болезни. Адренолейкодистрофия.  
Синдром Целльвегера.  
Болезнь Рефсума.**

Симакова Анастасия Эдуардовна

М-07(1)-16

# Содержание

• Пероксисомы	3	• Болезнь Рефсума	
• Синдром Целльвегера		Классификация	19
Классификация	4	• Нарушение	20
• Нарушение	5	• Фенотип	21
• Фенотип	6	• Клиника	22
• Клиника	7	• Диагностика	24
• Диагностика	9	• Лечение	25
• Лечение	10	• Литература	26
• Аденолейкодистрофии			
Классификация	11		
• Нарушение	12		
• Фенотип	13		
• Клиника	14		
• Диагностика	17		
• Лечение	18		

# Пероксисомы

В основе заболеваний данной группы наследственных болезней лежит нарушение структуры, функции и биохимических ферментативных реакций клеточных органелл — пероксисом. Являются главным источником трех окислительных ферментов — *оксидазы D-аминокислот, уратоксидазы и каталазы*. Пероксисомы встречаются в клетках всех тканей организма человека. Поскольку пероксисома не имеет собственной ДНК, все мембранные белки и ферменты матрикса в ней кодируются ядерными генами и синтезируются на свободных рибосомах цитоплазмы клетки. У пациентов с пероксисомными болезнями биохимические нарушения главным образом заключаются в **дефектах  $\alpha$ - и  $\beta$ -окисления жирных кислот и синтеза плазмалогенов** (структурных фосфолипидов миелиновых волокон). Известно, что окисление жирных кислот длиной более чем 22 углеродных атома, названных **жирными кислотами с очень длинной цепью (ОДЖК)**, происходит исключительно в пероксисомах. В результате дефекта функционирования пероксисом происходит накопление в клетках организма жирных кислот с очень длинной цепью. Такие клеточные накопления оказывают **токсическое воздействие** и приводят к разрушению структуры клеток

Выделяют два основных класса. Первый класс болезней - это комплексные дефекты или генерализованное нарушение функций (пероксисомы отсутствуют или их число резко снижено). Примеры: болезнь Рефсума новорожденных, синдром Цельвегера и др.

Второй класс болезней - это болезни, при которых структура пероксисом сохранена, но имеется мутация в гене, контролирующем единичный фермент (наблюдается его дефицит). Примеры: акаталазия, болезнь Рефсума взрослых и др.

# Синдром Целльвегера.

## Классификация

Тип наследования- редкий аутосомно-рецессивный.

- OMIM № 214100
- Мутации в генах пероксинов 1-3, 5, 6 и 12 (гены PMP 70 и PMP35)

Выделяют четыре типа синдрома Целльвегера:

- 1) синдром Целльвегера - тип I (OMIM 214100), ген которого локализован на хромосоме 7q21-q22, развитие патологии связано с дефектами генов PEX1, ZWS1, 602136,p
- 2) 2) синдром Целльвегера-И (OMIM 170995), ген которого локализован на хромосоме 1p22 p21, развитие заболевания связано с дефектами генов PXMP1, PMP70, кодирующих пероксисомный мембранный белок и недостатком этого белка
- 3) 3) синдром Целльвегера-Ш (OMIM 170993), ген которого картирован на хромосоме 8q21 1 (дефекты генов PXMP3, PAF1, PMP35,p) недостаточность пероксисомного фактора 1 (PAF 1), накоплением длинноцепочечных жирных кислот в сфингомиелинах сыворотки крови, отсутствием пероксисом в фибробластах кожи
- 4) 4) синдром Целльвегера, смешанный тип (OMIM 214110), при котором наблюдаются множественные генные дефекты

# Нарушение

Не активны по крайней мере пять групп ферментов

- 1) дигидроацетонфосфатацилтрансфераза (синтез плазмалогенов)
- 2) оксидаза фитановой кислоты
- 3) ферменты  $\alpha$ -окисления жирных кислот
- 4) ферменты деградации пипеколиновой кислоты
- 5) ферменты катаболизма желчных кислот

При морфологическом исследовании биоптатов печени наблюдается резкое снижение или полное отсутствие пероксисом в клетках печени.

Важный биохимический признак - повышение концентрации ОДЦЖК в моче.

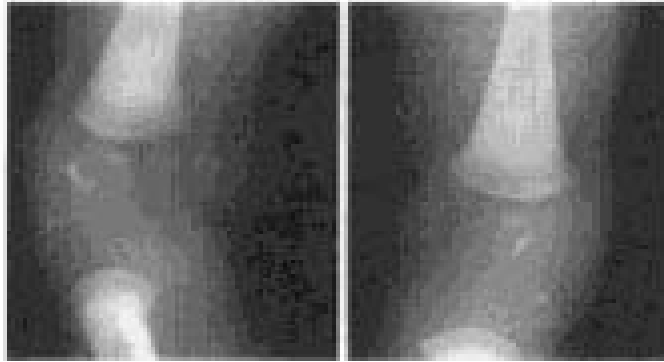


[http://www.mbni.med.umich.edu/mbni/faculty/hajra/hajra\\_image03.jpg](http://www.mbni.med.umich.edu/mbni/faculty/hajra/hajra_image03.jpg)

**A**



**B**



<https://img.tfd.com/mk/Z/X2604-Z-01.eps.png>

# Клиника

Манифестация в раннем неонатальном периоде. Задержка физического и умственного развития, множественные врожденные дефекты (например, поликистоз почек, врожденные пороки сердца), отсутствие сосательного рефлекса, мышечной гипотонией, судорогами, гепатомегалией, желтухой, катарактой, пигментной ретинопатией, нарушениями моторики, арефлексией, кардиомиопатией, фиброзом печени и почечным кистозом. К характерным признакам относятся черепно-лицевые аномалии - высокий лоб, широкие открытые роднички, эпикант, деформация ушей, микрогнатия, атрофия зрительного нерва, помутнение хрусталика и роговицы, глаукома. Наряду с этим наблюдаются стойкая желтуха, признаки адреналовой недостаточности - отсутствие подъема содержания кортизола в крови в ответ на введение АКТГ.

# Клиника

Со стороны центральной нервной системы при патоморфологическом и гистохимическом исследовании выявляется задержка миелинизации нейронов, которая сочетается с их гетеротопией и накоплением суданофильных липидов в астроцитах. Нарушение процессов миграции нейронов сопровождается развитием микрогирии (сочетание малых размеров мозговых извилин со значительно увеличенным их числом) и пахигирии (патологическое утолщение и уплотнение извилин мозга). В тканях выявляются отложения насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот с очень длинной углеродной цепью. В надпочечниках развиваются пластинчатые липидные отложения. Изменения скелета, чаще всего в виде точечной кальцификации надколенника и синхондроза вертлужных впадин. Прогноз часто неблагоприятный, и дети погибают спустя несколько месяцев после рождения от тяжелой гипотонии, нарушения питания, судорог, поражения печени и сердца.



# Диагностика

При исследовании крови определяются повышение жирных кислот с очень длинной углеродной цепью. Определение активности дигидроацетон-фос-фатрансферазы в фибробластах кожи. Нарушенный синтез фактора активации тромбоцитов (ФАТ), сопровождающийся снижением содержания тромбоцитов в крови также должен учитываться в диагностике синдрома.

Среди самых популярных методов дифференциальной диагностики стоит выделить синдром Ушера 1 и 2, некоторые основные нарушения биогенеза пероксисом, поиск дефектов одного из ферментов в процессе бета-окисления жирной кислоты в пероксисомах.

Во время беременности, если врач заподозрит возможность развития у плода синдрома Цельвегера, можно провести пренатальное исследование амниоцитов, а также специальный анализ биопсии ворсин хориона на существование жирных кислот со слишком длинными цепочками. Также проводится анализ синтеза плазмелогена. Если оба анализа показали аллельные гены, которые могут вызвать синдром, стоит провести исследование ДНК с помощью пренатальной диагностики, а также диагностику генов (предимплантационную).

Так как синдром Цельвегера является заболеванием аутосомно-рецессивного типа, его можно диагностировать с помощью генетического консультирования.

# Лечение

К сожалению, лекарств от синдрома Целвегера на сегодняшний день не существует. Можно использовать некоторые медицинские препараты, чтобы контролировать судороги. Как правило, для этой цели подходят обычные противоэпилептические средства:

Актиневрал. Основным действующим компонентом является карбамазепин. Является популярным противоэпилептическим средством. Принимается внутрь во время еды, запивая небольшим количеством жидкости. Дозировка для детей, примерно, такая: до 20 мг на 1 кг в день.

Бензонал. Активным компонентом является бензобарбитал. Детям выписывают таблетки по 0,05 грамм. Принимают после еды, запивая большим количеством воды. Доза зависит от частоты припадков и их силы, поэтому является индивидуальной.

Чтобы облегчить последствия печеночную печеночной коагулопатии, можно давать назначают витамин К, а при развитии холестаза в некоторых случаях можно использовать используют жирорастворимые витамины.

# Адренолейкодистрофия

## Классификация

Наследственная адренолейкодистрофия

Тип наследования- X-сцепленный рецессивный тип

- OMIM № 300100
- Ген локализован на хромосоме X в области Xq28

Неонатальная адренолейкодистрофия

Тип наследования- аутосомно-рецессивный

- OMIM № 202370
- В одном из 13 генов PEX

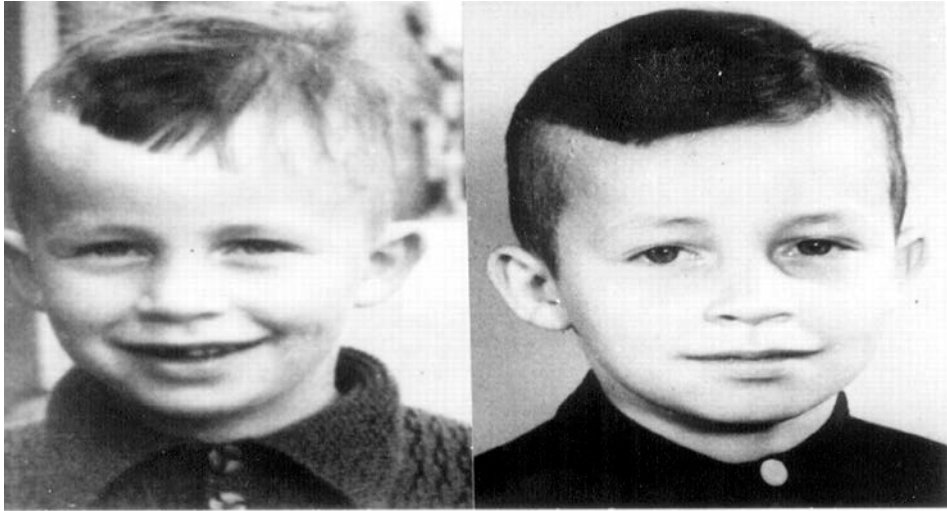
# Нарушение

## X-сцепленная

Причиной заболевания является недостаточность пероксисомных синтетаз КоА-эфиров жирных кислот с очень длинной углеродной цепью в результате как мутаций в гене самого фермента, так и в других генах, ответственных за экспрессию фермента, его встраивание в мембрану пероксисом. В основе патогенеза лежит накопление жирных кислот с очень длинной углеродной цепью, главным образом, гексакозаноевой в коре надпочечников, белом веществе мозга, гонадах, плазме, эритроцитах, лейкоцитах и амниоцитах.

## Неонатальная

Сходны с изменениями при синдроме Целльвегера, однако активность ферментов бета-окисления белков (ацил-КоА-оксидазы, бифункционального белка и тиолазы) остаются в пределах нормальных величин.



<https://jnnp.bmj.com/content/jnnp/63/1/4/F4.large.jpg>

[http://vmede.org/sait/content/Nevrologija\\_ped\\_petruhin\\_2009\\_t2/6\\_files/mb4\\_007.jpeg](http://vmede.org/sait/content/Nevrologija_ped_petruhin_2009_t2/6_files/mb4_007.jpeg)

# Клиника

- Различают **шесть клинических форм X-цепленной адренолейкодистрофии**.
- *Детская церебральная форма X-цепленной адренолейкодистрофии*. Это наиболее часто наблюдаемая форма адренолейкодистрофии. Возраст начала заболевания — 3-10 лет. После периода нормального роста и развития ребенка заболевание манифестирует неврологической симптоматикой, которая включает такие поведенческие расстройства, как нарушение внимания, гиперактивность, эмоциональная лабильность, возможны эпизоды агрессивности. Неврологическая симптоматика быстро прогрессирует, в течение нескольких месяцев развивается дизартрия, дисфагия, фокальные или генерализованные судороги, парезы конечностей, снижение слуха. Поражение зрения включает косоглазие, атрофию зрительных нервов и снижение остроты зрения вплоть до слепоты. Пациенты погибают в течение 2-3 лет с момента манифестации заболевания.
- *Юношеская церебральная форма X-цепленной адренолейкодистрофии* сходна по симптомокомплексу с детской церебральной формой. Характерны более поздние сроки манифестации клинических признаков (10-20 лет) и медленное прогрессирование болезни.
- *Адреномиелонейропатия*. Заболевание манифестирует гиперпигментацией кожи, недостаточностью надпочечников, спастической параплегией конечностей. По мере прогрессирования заболевания у пациентов наблюдаются депрессия и эмоциональные расстройства, снижение сексуальной функции, неспособность самостоятельно передвигаться, энурез, энкопорез. Продолжительность жизни широко варьируется.

# Клиника

- *Взрослая церебральная форма X-цепленной адренолейкодистрофии.* Заболевание манифестирует после второго десятилетия жизни, клинически сходно с детской церебральной формой. Неврологические симптомы сходны с шизофреноподобными психозами наряду с деменцией, агрессивностью, что иногда дает возможность предполагать дебют шизофрении. Важным диагностическим признаком может служить наличие надпочечниковой недостаточности с симптомами Аддисоновой болезни. Заболевание быстро прогрессирует, патологические процессы приводят к декортикации. Смерть обычно наступает через 2-3 года с момента манифестации заболевания.
- *Изолированная надпочечниковая недостаточность* характеризуется симптомами бронзовой окраски кожных покровов, утомляемостью, слабостью, артериальной гипотензией. У большинства пациентов неврологическая симптоматика проявляется нарушением познавательных функций, симптомами гиперрефлексии, нарушения вибрационной чувствительности конечностей.
- *Атипичная форма X-цепленной адренолейкодистрофии* рассматривается как наиболее редкая форма заболевания, характеризуется прогрессирующими оливопонтocerebellарными расстройствами.

# Клиника

## Неонатальная

Дебютные симптомы при данных синдромах появляются в первые три месяца жизни и часто представлены черепно-лицевыми дизморфиями (сходными с таковыми при СЦ), задержкой психомоторного развития различной степени выраженности, гепатомегалией, снижением слуха и зрения, которые в большинстве случаев, имеют медленно-прогрессирующее течение. В некоторых случаях, поражение печени может быть ведущим симптомом болезни, что нередко приводит к развитию витамин К-зависимой коагулопатии, и в ряде случаев, заболевание может осложниться развитием внутричерепных кровоизлияний. При данных синдромах отсутствует хондродисплазия и кисты в почках. Гипотония, припадки, диффузная энцефалопатия, дизморфия лица, катаракта, остеопороз, лейкодистрофия, слабоумие.

Летальный исход наступает часто внезапно, в связи с присоединением ОРВИ. При пато-лого-анатомическом исследовании надпочечники атрофичны, в них обнаруживаются липидные бислои.



# Диагностика

- Наиболее специфичный и информативный лабораторный показатель аденолейкодистрофии — высокая концентрация жирных кислот в плазме, эритроцитах или культуре кожных фибробластов.
- Генетический анализ
- КТ и МРТ. При детской церебральной или подростковой формах аденолейкодистрофии обнаруживаются характерные по локализации и усилению сигнала повреждения белого вещества мозга. В 80% случаев эти повреждения симметричны и захватывают белое вещество вокруг желудочков в задней теменной и затылочной долях мозга. При односторонней локализации такие повреждения могут вызывать подозрения на опухоль мозга. МРТ четче разграничивает нормальное и измененное белое вещество, чем КТ, и позволяет выявлять повреждения, не замеченные при КТ.

# Лечение

- Неонатальная

Методов эффективной терапии не разработано. Проводится симптоматическая терапия. Необходимо ограничить потребление продуктов с высоким содержанием фитановой кислоты, например, коровьего молока. Может быть назначен прием докозагексаеновой кислоты. При судорожных припадках используется стандартная противоэпилептическая терапия.

- X-сцепленная

Надпочечниковую недостаточность компенсируют заместительной кортикостероидной терапией. Ее проводят по жизненным показаниям и для увеличения мышечной силы и общего самочувствия.

При церебральной форме адренолейкодистрофии у мальчиков и подростков на ранних стадиях воспалительной демиелинизации положительный эффект оказывает трансплантация костного мозга.

Назначение внутрь смеси глицерилтриолеата и глицерилтриэруката в соотношении 4:1 (масло Лоренцо) на фоне диеты с малым содержанием жира уже через 4 нед. нормализует уровень жирных кислот.

При нарушениях сна можно назначать седативные средства, например хлоралгидрат (10-50 мг/кг), пентабарбитал (5 мг/кг) или дифенгидрамин (2-3 мг/кг).

# Болезнь Рефсума

## Классификация

Тип наследования- аутосомно-рецессивное

Выделяют два типа заболевания: взрослый и инфантильный.

- OMIM #266500
- 10-я хромосома, локус 10pter-p11.2
- 6-я хромосома, локус 6q22-q24

# Нарушение

- Взрослый тип (наследственная полиневропатия) связан с дефицитом фитано- ил-КоА-гидроксилазы (оксидазы фитановой кислоты), что приводит к нарушению превращения фитановой кислоты в 3-метил-адипиновую кислоту. Патогенез заболевания связан с накоплением в организме фитановой кислоты (жирная кислота с разветвленной цепью, содержащая 26 углеродных атомов - продукт распада хлорофилла). В организме фитановая кислота не синтезируется.
- Инфантильный тип

Помимо дефекта метаболизма фитановой кислоты, нарушена деградация желчных кислот. В крови повышен уровень жирных кислот с очень длинной углеродной цепью и снижено содержание плазмалогенов. Определяется низкая активность дигидроксиацетонфос-фатацилтрансферазы. В биоптатах печени отсутствуют пероксисомы. Обнаруживается макрофагальная инфильтрация.

## Болезнь Рефsuma



[https://medicalplanet.su/dermatology/lmg/bolezni\\_refsuma.jpg](https://medicalplanet.su/dermatology/lmg/bolezni_refsuma.jpg)

# Клиника

- Взрослая

Наблюдаются в подростковом возрасте и характеризуются поражением периферической нервной системы (полиневропатия), мозжечковой атаксией, нарушением зрения (пигментная дистрофия сетчатки). У больных появляются нарушенная походка (атаксия), парестезии в ногах, парез разгибателей, пигментный ретинит (нарушение зрения), гемералопия (ночная слепота). Нередко отмечаются деформация стопы (полая стопа), потеря обоняния, изменение кожи по типу ихтиоза и поражения сердца в виде кардиомиопатии с синусовой тахикардией, нарушениями проводимости, отрицательными зубцами Т на ЭКГ. Болезнь медленно прогрессирует. Замещение линолевых и арахидоновых кислот дермы на фитановую кислоту приводит к ихтиозу.

Прогноз при правильном лечении благоприятный. При отсутствии терапии заболевание продолжает медленно прогрессировать, приводя к выраженным парезам и атаксии, значительному падению зрения и слуха, нарушениям сердечной деятельности. Последнее может стать причиной внезапной смерти пациента.

# Клиника

## Инфантильный

Заболевание обычно обнаруживается в возрасте от 2,5 до 10 лет. Клиническая симптоматика проявляется выраженными черепно-лицевыми аномалиями (эпикант, плоская спинка носа, низкорасположенные уши), выраженной мышечной гипотонией, пигментным ретинитом, нейросенсорной глухотой, грубой задержкой нервно-психического развития, судорогами, гепатоспленомегалией с нарушением печеночных функций. В отличие от взрослой формы болезни Рефсума, при инфантильной форме в клинической картине преобладают признаки черепно-лицевой дисморфии, умственной отсталости, а в печени отсутствуют пероксисомы. Наряду с этим в крови повышено содержание жирных кислот с очень длинной углеродной цепью, метаболитов желчных, пипеколовой и фитановой кислот (до 50-100 мкг/мл, при норме менее 3 мкг/мл).

При патоморфологическом исследовании обнаруживаются дегенеративные изменения в периферических нервах, клетках передних рогов спинного мозга, мозжечковых путях и сетчатке глаза. В тканях печени, почек, сердца накапливается фитановая кислота.

# Диагностика

- Биохимический анализ крови

Нарушение метаболизма пероксисомальных ЖК выявляют по уровню длинноцепочечных жирных кислот в плазме. Концентрация плазмогенов в мембранах эритроцитов понижена. Уровни пипеколиновой кислоты и промежуточных продуктов желчной кислоты в плазме повышены.

Для обнаружения изменений миелина используют МРТ.

В моче уровень фитановой кислоты доходит до 800 мкмоль/л.

Электронейромиография позволяет определить полиневропатический характер поражения периферической нервной системы, выявить патологию мотонейронов передних рогов.

Генеалогические исследования.

- Пренатальное исследование культивируемых амниоцитов, биопсия ворсин хориона на предмет ЖК



# Лечение

- Медикаментозного лечения не существует. Лечение симптоматическое. Катаракты необходимо удалять в раннем возрасте, слуховые аппараты, замещение витамина К, использование желчной кислоты.
- Ограничение потребления продуктов содержащих фитановую кислоту.
- Из рациона рекомендуется исключить употребление зеленых овощей, зелени и животных жиров.
- С целью уменьшения неврологических симптомов назначаются антихолинэстеразные препараты (галантамин, неостигмин), витамины группы В, лечебная физкультура, массаж. При деформации стоп и/или парезе мышц-разгибателей рекомендовано ношение ортопедической обуви.

# Литература

- Клинический случай X-сцепленной адренолейкодистрофии текст научной статьи по специальности «Медицина и здравоохранение» автор научной работы — *Еремина Елена Робертовна, Назаренко Людмила Павловна.* – 2015. №12. С. 57-62.
- Научная статья «НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ПЕРОКСИСОМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ» автор *Аверьянова А.А.* – 2017.
- Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии : учеб. пособие. - 3-е изд., перераб. и доп. - Мутовин Г.Р. 2010. - 832 с. : ил
- ДИАГНОСТИКА ПЕРОКСИСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ –*Мамедов И.С., Смолина Ю.А., Сухоруков В.С., Новиков П.В* Клиническая лабораторная диагностика. 2012. №3. С.16-18.
- ПЕРОКСИСОМНЫЕ БИОГЕННЫЕ НУРУШЕНИЯ В СПЕКТРЕ СИНДРОМА ЦЕЛЬВЕГЕРА: ДИАГНОСТИКА, МОНИТОРИНГ И ЛЕЧЕНИЕ СОГЛАСНО РЕКОМЕНДАЦИЯМ ГЛОБАЛЬНОЙ ФУНДАЦИИ ПЕРОКСИСОМАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ *Гончарь М.А., Муратов Г.Р., Лагвинова О.Л., Пушкарь Е.М., Помазуновская Е.П., Омельченко Е.В., Шульга Н.В., Галдина И.М., Зубко А.С., Стребуль Н.В.* Здоровье ребенка. 2018. Т.13. №2. С. 194-203