

Клинический полиморфизм синдрома Олгрова (синдром «трех А») у детей, возможности ранней диагностики и подходы к терапии

Е.В. Тозлиян, В.С. Сухоруков, Е.Ю. Захарова, М.Н. Харабадзе

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва

Clinical polymorphism of Allgrove (triple-A) syndrome in children: Possibilities for early diagnosis and approaches to therapy

E.V. Tozliyan, V.S. Sukhorukov, E.Yu. Zakharova, M.N. Kharabadze

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; Research Center for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Представлены данные литературы, отражающие проявления, вопросы диагностики и методы лечения редкого наследственного заболевания – синдрома Олгрова у детей. Подчеркнуты основные трудности при проведении дифференциального диагноза и установлении истинного диагноза этого тяжелого заболевания. Представлены собственные клинические наблюдения. Особое внимание уделено клинической симптоматике заболевания и методам диагностики, среди которых наиболее значима ДНК-диагностика. У пробандов выявлены мутации в гене AAAS: в одном случае описанная в международной базе данных по мутациям HGMD (CM 10151) мутация с.856 C>T (p.Arg286Term) в гомозиготном состоянии; в другом случае – изменение нуклеотидной последовательности с.709 delC, не описанное в базах данных по мутациям и полиморфизмам, приводящее к преждевременной терминации белка. Показана недостаточная информированность клиницистов о синдроме Олгрова и важность междисциплинарного подхода.

Ключевые слова: дети, синдром Олгрова, синдром “трех А”, надпочечниковая недостаточность, алакримия, ахалазия кардии пищевода, ДНК-диагностика, ген AAAS, лечение, профилактика.

The paper gives the data available in the literature, which reflect the manifestations, diagnosis, and treatments of the rare inherited disease Allgrove syndrome in children. Emphasis is placed on major difficulties in the differential and true diagnosis of this severe disease. The authors describe their clinical cases. Particular emphasis is laid on the clinical symptoms of the disease and on its diagnostic methods, among which the DNA diagnosis is of most importance. The probands were found to have mutations in the AAAS gene: in one case there was a mutation (c.856 C> T, p.Arg286Term) in homozygous state, which is described in the International Human Mutation Database (CM 10151); in other case there was a change in nucleotide sequence (c.709 delC), which is undescribed in the mutation and polymorphism databases and which leads to premature termination of the protein. It is shown that awareness of Allgrove syndrome among clinicians is low and the interdisciplinary approach is of importance.

Key words: children; Allgrove syndrome; Triple-A syndrome; adrenal insufficiency; alacrimia; achalasia of the esophageal cardia; DNA diagnosis; AAAS gene; treatment; prevention.

Синдром Олгрова (Allgrove syndrome), или синдром “трех А” (Triple-A syndrome), описан впервые английским педиатром-эндокринологом J. Allgrove в 1978 г. [1]. Это редкое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, поражением нескольких органов и систем. Классический синдром, описанный J. Allgrove, характеризуется триадой признаков:

- алакримия (Alacrimia) – отсутствие слез;
- ахалазия (Achalasia) – нарушение моторики пищевода с функциональной обструкцией его дистальной части;
- аддисонизм (Adrenal insufficiency) – хроническая надпочечниковая недостаточность.

Также характерны различные симптомы поражения центральной, периферической и вегетативной нервных систем, которые могут развиваться через годы и даже десятилетия после ранних симптомов. С учетом частых вегетативных нарушений (Autonomic) некоторые авторы говорят о синдроме “четырёх А” [2]. Однако в литературе сообщается о случаях наличия двух симптомов (2A-syndrome), а также пяти симптомов (5A-syndrome), в том числе амиотрофии и других неврологических проявлений [3, 4]

Причиной данного заболевания являются мутации гена AAAS. В 1996 г. ген картировали в локусе 12q13 (на длинном плече хромосомы 12, участке 13) [5]. В 2000 г. A. Tullio-Pelet и соавт. уточнили локус (12q13.13), идентифицировали ген AAAS, изучили его структуру [6]. Ген содержит 16 экзонов, коди-

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 1:56–63

Адрес для корреспонденции: Тозлиян Елена Васильевна – к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории общей патологии, эндокринолог Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Сухоруков Владимир Сергеевич – д.м.н., проф., руководитель той же лаборатории

Харабадзе Малвина Нодариевна – к.м.н., зав. отделением психоневрологии и наследственных заболеваний с поражением ЦНС и нарушением психики у детей того же учреждения

125412 Москва, Талдомская ул., д. 2

Захарова Екатерина Юрьевна – д.м.н., руководитель лаборатории генетики наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра РАМН

115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1

рующих 546 аминокислот белка ALADIN (Alacrimia-Achalasia-aDrenal Insufficiency Neurologic disorder), принадлежащего к семейству регуляторных белков. Его функция не до конца ясна и продолжает изучаться. Ген экспрессируется во многих тканях организма, но наиболее высоко в надпочечниках, желудочно-кишечном тракте и мозге [7, 8], что объясняет многосистемность поражения.

Клиническая картина синдрома Олгрова разнообразна [9], варьируют симптомы, выраженность, возраст и последовательность появления симптомов. Частота различных проявлений при данном заболевании представлена в таблице.

Алакрия (гипоалакрия) — самый ранний и постоянный признак, морфологической основой которого является атрофия (гипоплазия) слезных желез (рис. 1). Алакрия может осложниться кератопатией вплоть до изъязвления роговицы, но чаще протекает бессимптомно и обнаруживается в разном возрасте при целенаправленном расспросе и обследовании. Для объективной оценки слезоотделения используют пробу Ширмера: согнутый конец полоски фильтровальной бумаги закладывается за нижнее веко и через 5 мин измеряют смоченный участок. В норме его длина не менее 15 мм (у пожилых 10 мм), смачивание менее чем на 5 мм — признак патологии.

Второй по частоте симптом (75% случаев) — **ахалазия кардии**: нарушение моторики пищевода, при котором сфинктер кардии при глотании расслабляется не полностью и перистальтика пищевода отсутствует, что ведет к функциональной обструкции его дистального отдела. Гистологическим его проявлением служит выраженное уменьшение количества или отсутствие нейронов межмышечного сплетения пищевода. Возраст проявления — от младенческого и раннего детского до 15–16 лет.

Хроническая надпочечниковая недостаточность является 100% признаком синдрома Олгрова и обусловлена резистентностью рецепторов к адренокортикотропному гормону (АКТГ). Преобладает глюкокортикоидная недостаточность, минералокортикоидная недостаточность имеет место лишь в 10–15% случаев. Неукротимая рвота и потеря массы, развивающиеся у пациен-



Рис. 1. МРТ головного мозга мальчика 10 лет с синдромом Олгрова (стрелками показана гипоплазия слезных желез).

тов с синдромом Олгрова, чаще связаны с ахалазией кардии и не являются признаками минералокортикоидной недостаточности. В связи с этим необоснованно назначаются препараты минералокортикоидов. Исследование уровня калия, натрия и активности ренина плазмы необходимо проводить всем пациентам. Дифференциальная диагностика основана на нормальных показателях электролитов крови и нормальной активности ренина плазмы.

Чаще хроническая надпочечниковая недостаточность развивается постепенно на первом–втором десятилетии жизни, когда уже есть другие симптомы болезни, но бывает и первым признаком, причем может манифестировать тяжелой гипогликемией и шоком. Вместе с тем даже в пожилом возрасте хроническая надпочечниковая недостаточность иногда протекает латентно. Всем больным с синдромом Олгрова, особенно детям, необходим регулярный контроль функции надпочечников для назначения своевременной заместительной терапии и профилактики жизнеугрожающих состояний.

Таблица. Клинические проявления синдрома Олгрова

Признак	Частота встречаемости, %
Алакрия (синдром “сухого глаза”)	100
Ахалазия кардии	75
Глюкокортикоидная недостаточность (резистентность к адренокортикотропному гормону – АКТГ)	100
Минералокортикоидная недостаточность	10
Неврологические нарушения (автономная нейропатия; периферическая нейропатия; атаксия, паркинсонизм; задержка психического развития; атрофия зрительных нервов)	30
Гиперкератоз ладоней и стоп	20

Неврологические проявления многообразны. Типичными являются следующие состояния: синдром бульбоспинальной амиотрофии, мотосенсорная полинейропатия, нижний спастический парализ, мозжечковая атакия, часто развивается деформация стоп по типу стопы Фридрейха. Из вегетативных нарушений — анизокория, отсутствие или вялость зрачковых реакций, ортостатическая гипотония с обмороками, нарушение сердечного ритма, гипогидроз, гипосаливация (осложняющаяся потерей зубов). Описаны атрофия зрительных нервов, микроцефалия, задержка психоречевого развития и легкая умственная отсталость (трудности в обучении), паркинсонизм. Неврологические расстройства могут быть ранними, но часто развиваются позже других симптомов, иногда спустя десятилетия. Прогрессирование этих расстройств чаще медленное.

Из других признаков возможны низкорослость, ладонно-подошвенный гиперкератоз, остеопороз, сколиоз, комплекс микроаномалий: длинное узкое лицо, длинный фильтр (расстояние между верхней губой и носом), опущенные углы рта, тонкая верхняя губа, отсутствие ресниц — удлинение интервала $Q-T$.

Дифференциальный диагноз проводят с широким кругом болезней: адренолейкодистрофией, различными полинейропатиями, синдромом Шегрена и др.

Диагностика. Даже неполная клиническая картина требует настороженности в отношении синдрома Олгрова. Больным с алакримией следует проводить эндокринологическое, неврологическое обследование и ДНК-диагностику с исследованием гена *AAAS*, а при подозрении на синдром Олгрова без явной алакримии — пробу Ширмера. Данное заболевание надо иметь в виду как у детей с задержкой развития и ранними неврологическими расстройствами, так и у взрослых (даже пожилых) больных с поражением мотонейрона в сочетании с нарушениями чувствительности и/или вегетативными расстройствами. Важным в подтверждении диагноза синдрома Олгрова является молекулярно-генетическое исследование. Мутация гена *AAAS* была обнаружена в большинстве (95%) случаев синдрома, однако в литературе сообщается о больных с типичными клиническими проявлениями, у которых мутации не найдены. В таком случае, вероятно, имеют место атипичные мутации, не выявленные рутинными методами.

Терапия заболевания состоит в коррекции отдельных симптомов. Важную роль в поддержании здоровья и качества жизни больных играет заместительная гормональная терапия, которая проводится при хронической надпочечниковой недостаточности. Заместительная терапия улучшает состояние больных. Лечение ахалазии — оперативное (эзофагокардиомиотомия по Геллеру и другие методы) или эндоскопическая баллонная эзофагодилатация (при ряде преимуществ ее минусом

является нестойкий эффект). При алакримии используют препараты «искусственной слезы». К сожалению, неврологические расстройства плохо поддаются терапии. Важную роль играют особенности предоперационной подготовки, анестезии и послеоперационного ведения больных с синдромом Олгрова. В этот период невыявленная или неадекватно леченная хроническая надпочечниковая недостаточность чревата тяжелыми, потенциально летальными осложнениями.

Медико-генетическое консультирование проводится, как при всех аутосомно-рецессивных заболеваниях. Если диагноз подтвержден анализом ДНК, в планирующих деторождение семьях с больными детьми возможна дородовая ДНК-диагностика. Риск для sibсов пробанда составляет 25%, для потомства больных с синдромом Олгрова риск низкий.

Приведенные в литературе клинические наблюдения свидетельствуют о недостаточной информированности клиницистов о данном заболевании, особенно при позднем дебюте. Больные попадают в поле зрения разных специалистов — педиатров, окулистов, эндокринологов, неврологов, гастроэнтерологов, генетиков, — но при синдроме Олгрова особенно важен междисциплинарный подход. Приводим собственные клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Мальчик Р., 10 лет 5 мес поступил в клинику Московского НИИ педиатрии и детской хирургии (в настоящее время — НИКИ педиатрии) с жалобами на утомляемость, слабость, сниженный аппетит, дефицит массы тела, затруднения при глотании, изменение цвета кожных покровов, моторную неловкость, изменение походки, трудности в обучении.

Анамнез семейный. Ребенок от кровнородственного брака. Родители — троюродные брат и сестра, по национальности — даргинцы. Матери — 36 лет, отцу — 40 лет. Родители здоровы. От первой беременности — мальчик, 19 лет — здоров; от второй беременности — девочка, умерла в возрасте 3,5 лет, причина неизвестна; от третьей беременности — девочка, 12 лет — здорова; четвертая беременность — настоящий больной; пятая беременность закончилась рождением девочки, которая умерла в 40 дней жизни, причина неизвестна.

Анамнез жизни. Мальчик от четвертой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, анемии 1-й степени. Роды в срок, самостоятельные, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, масса тела при рождении 3000 г, длина 54 см. Раннее развитие: голову держит с 4 мес жизни, сидит с 7 мес жизни, стоит с 11 мес жизни, ходит с 1 года 2 мес. Отмечались два эпизода фебрильных судорог в возрасте 3–4 лет, аффективно-респираторные приступы, наблюдался по месту жительства невропатологом.

Анамнез заболевания. С 4-летнего возраста обратили внимание на снижение зрения, окулистом по месту жительства диагностирована частичная атрофия зрительных нервов. С этого времени нарастали гиперпигментация кожных покровов, похудание, утомляемость; формировались трудности при ходьбе (моторная неловкость, частые падения, по лестнице поднимается с трудом, держась за перила). Появились навязчивые привычки (двигает постоянно руками, что-то трогает). Изменился тембр голоса (носовой оттенок). Обучается в общеобразовательной школе, но программу усваивает с трудом. Консультирован генетиком в Ставрополе, заподозрен синдром Шегрена–Ларсена, исключался нейрофиброматоз. Для уточнения диагноза ребенок направлен в клинику МНИИ педиатрии и детской хирургии.

Данные объективного исследования. При поступлении обращали внимание дисгармоничные показатели физического развития (рис. 2 а,б) за счет дефицита массы тела (рост 148 см., что соответствовало 90-му перцентилю (коэффициент Sds роста + 1,6), масса 32 кг, что соответствовало 10–25-му перцентилю). Температура тела 36,4°C. Кожные покровы смуглые (рис. 2,в) с гиперпигментацией в области коленных и локтевых суставов, ареола сосков, об-

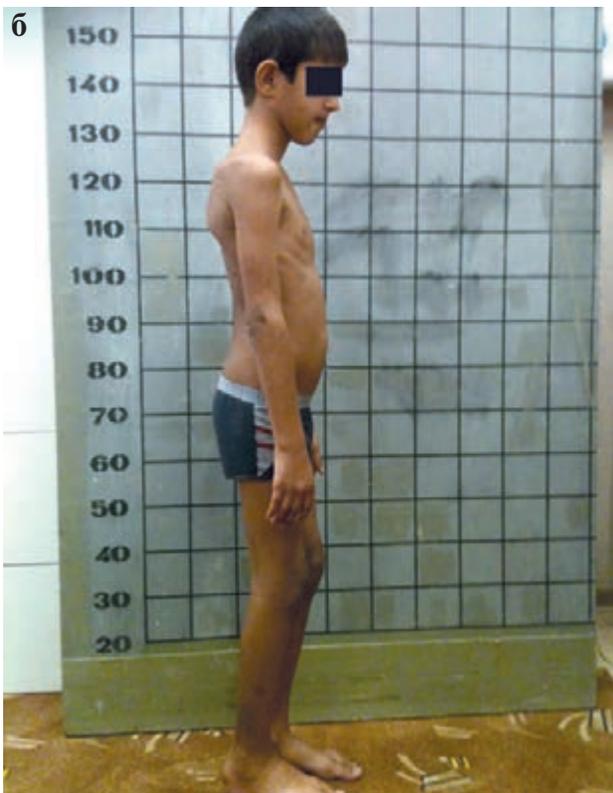


Рис. 2. Мальчик 10 лет с синдромом Олгрова.

а — физическое развитие выше среднего, дисгармоничное за счет дефицита массы тела, общее потемнение кожных покровов с гиперпигментацией кожи в области коленных суставов, умеренная гипотрофия мышц голени; особенности фенотипа: гипомимичное лицо, узкий лицевой скелет, удлинённый филтр — расстояние между верхней губой и носом, тонкая верхняя губа, опущенные углы рта; б — особенности положения тела на полусогнутых ногах, нарушение осанки; в — гиперпигментация кожных покровов.

ласти половых органов. Имеются особенности фенотипа: гипомимичное лицо, узкий лицевой скелет, удлинённый фильтр, тонкая верхняя губа, опущенные углы рта. Отмечается диффузная мышечная гипотония, нарушение осанки, плоскостопие. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 78 в минуту, артериальное давление 90/54 мм. рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул и диурез в норме. Отстает в нервно-психическом развитии. Половое развитие – Tanner I.

Учитывая жалобы, данные анамнеза и клинического осмотра, диагноз хронической надпочечниковой недостаточности у ребенка не вызывал сомнений. Эндокринологом при детальном анализе анамнеза жизни, заболевания, родословной, клиническом осмотре были уточнены важные обстоятельства. Старшая сестра пробанда, которая умерла в 3,5 года (причины не установлены), не плакала слезами. Мальчик никогда не плакал слезами (была заподозрена алакримия), затруднения при глотании вызвали подозрение на наличие ахалазии кардии пищевода. В связи с этими дополнительными данными эндокринологом заподозрен синдром Олгрва (хроническая надпочечниковая недостаточность, алакримия, ахалазия кардии пищевода). Ребенку проведено комплексное обследование.

Данные лабораторных и функциональных исследований

Клинический анализ крови: гемоглобин – 107 г/л (норма 120–180) г/л, эритроциты – $3,61 \cdot 10^{12}$ /л (норма от 3,7 млн), остальные показатели в норме. Клинический анализ мочи – белок 0,032 г/л, кетоны +/-.

Биохимический анализ крови: общий белок – 68 г/л (норма), натрий – 137 (норма 135–147) ммоль/л, калий – 3,9 (норма 3,7–5,12) ммоль/л, кальций общий – 2,32 (норма 2,02–2,6) ммоль/л, кальций ионизированный – 1,26 (норма 1,13–1,32) ммоль/л, глюкоза – 5,4 (норма 3,9–6,4) ммоль/л, аспартатаминотрансфераза – 48 (норма до 40) МЕ/л, лактатдегидрогеназа – 549 (норма до 450) Е/л, креатинфосфокиназа – 289 (норма до 190) Е/л, остальные показатели в пределах нормы. Кислотно-щелочное состояние крови – pH 7,48, pO_2 – 67 мм.рт.ст., BE(B) 0,2 – норма, лактат – 1,0 ммоль/л (норма).

Биохимический анализ мочи: суточный объем мочи 400 мл, кальций – 0,76 (норма 1,5–4) ммоль/сут, фосфор – 9,2 (норма 19 – 32) ммоль/сут, оксалаты – 200 (норма до 135) ммоль/сут, креатинин сыворотки – 0,038 (норма 0,035–0,11) ммоль/л, креатинин мочи суточный – 3,2 (норма 2,5–15) ммоль/сут, клиренс эндогенного креатинина – 1,4 (норма 1,3–2,0) мл/с. Анализ мочи по Зимницкому – без патологических изменений.

Пероральный глюкозотолерантный тест – гликемия натощак – 4,8 ммоль/л, через 2 ч после нагрузки

глюкозой – 4,3 ммоль/л. Уровень молочной и пирувиноградной кислот на фоне теста – в пределах нормы.

Исследование уровня гормонов в крови: тиреоидный профиль – норма; АКТГ > 1250 (норма до 46) пг/мл, кортизол < 27,6 (норма 55–690) нмоль/л, ренин – 58,8 (норма 4,4–46,1) мкМЕ/мл, 17-ОН-прогестерон – < 0,1 (норма 1,0–6,0) нмоль/л.

ЭКГ: ритм эктопический правопредсердный на фоне регулярной ЧСС 69–78 в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Нарушение процессов реполяризации в миокарде задней стенки левого желудочка. В положении стоя: незначительная тахикардия, вторичное удлинение интервала Q–T. Эхокардиография: пороков сердца не выявлено. Дисфункция хорд митрального клапана. Продольная трабекула в левом желудочке. Дилатация правого желудочка.

Денситометрия – признаки остеопороза, Z-score: – 2,5.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: очаговых изменений головного мозга не выявлено. Умеренная асимметричная гидроцефалия. Нестабильность кранио-цервикального сегмента. Гипоплазия слезных желез (рис.1). ЭЭГ – умеренно выраженные изменения биоэлектрической активности головного мозга, признаков очаговой симптоматики и эпилептической активности не выявлено. Электронеуромиография – данные о первично-мышечном поражении не зарегистрированы, легкое снижение скорости проведения импульсов по моторным волокнам нижних конечностей.

Мультиспиральная компьютерная томография органов средостения: диаметр просвета пищевода в верхне-грудном отделе до 6 мм на уровне диафрагмы – до 11 мм. Заключение: умеренное зияние просвета пищевода.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и почек: аномалия формы, увеличение желчного пузыря. Реактивные изменения поджелудочной железы. Нельзя исключить наличие гастрита. Ротация левой почки. Повышение подвижности обеих почек. Увеличение левой почки. Эзофагогастродуоденоскопия: эрозивный гастрит, бульбит, дуоденит, тест на *H. pylori* положительный.

Так как диагноз хронической надпочечниковой недостаточности у мальчика был подтвержден лабораторными данными, для исключения адренолейкодистрофии проведено исследование очень длинноцепочечных жирных кислот плазмы крови. Показатели данного исследования оказались в норме, диагноз адренолейкодистрофии был исключен.

Консультации специалистов

Окулист: синдром «сухого глаза» – эпителиопатия, миопия слабой степени с миопическим астигматизмом.

Кардиолог: функциональная кардиопатия, дисфункция синусового узла.

Гастроэнтеролог: ахалазия пищевода хронический гастроуденит, эрозивный, хеликобактер-ассоциированный, обострение. Синдром мальабсорбции.

Невропатолог: нарушения со стороны нервно-мышечной системы у ребенка, вероятнее всего, имеют вторичный характер.

Эндокринолог: первичная надпочечниковая недостаточность. Синдром Олгрва (хроническая надпочечниковая недостаточность, алакримия, ахалазия кардии пищевода).

Для подтверждения диагноза синдрома Олгрва проведена ДНК-диагностика с частичным анализом гена *AAAS* методом прямого автоматического секвенирования. Выявлено изменение нуклеотидной последовательности с.709 delC, не описанное в базах данных по мутациям и полиморфизмам, приводящее к преждевременной терминации белка. Планируется проведение исследования ДНК родителей и сибсов пробанда.

Таким образом, совокупность данных анамнеза жизни и заболевания ребенка, анализа родословной (кровнородственный брак, гибель двух сибсов по неизвестным причинам), типичные жалобы (отсутствие слез, затруднения при глотании), клинические и лабораторные признаки первичной надпочечниковой недостаточности, алакримия, ахалазия пищевода, а также результаты ДНК диагностики позволили диагностировать синдром Олгрва.

Лечение. Ребенку назначена заместительная терапия глюкокортикоидными и минералокортикоидными препаратами:

- кортеф 10–15 мг/кг/в сутки, распределенные на три равных по дозе приема (7.00, 14.00 и 21.00), с увеличением дозы глюкокортикоидов в 2–3 раза в случае инфекционного заболевания, стресса, хирургического вмешательства;
- кортинефф 0,05 мг 2 раза в день (7.00 и 17.00).

Терапия минералокортикоидными препаратами в данном случае у мальчика была обоснована, так как у ребенка отмечались рвота, тошнота по утрам, плохой аппетит, дефицит массы тела, повышенная потребность в соленой пище, низкое артериальное давление, повышенный уровень ренина плазмы крови. Доза минералокортикоидов не меняется на фоне интеркуррентных заболеваний и регулируется по уровню калия, натрия крови и активности ренина плазмы крови (тенденция к гипокалиемии и сниженный уровень активности ренина плазмы крови свидетельствуют о передозировке и необходимости снижения дозы минералокортикоидов). При невозможности перорального приема препаратов необходимо внутримышечное или внутривенное введение гидрокортизона в увеличенной дозе. Следует объяснить родственникам необходимость постоянного приема препаратов, важность наличия в пределах быстрой доступности инъекционных форм глюкокортикоидов; следует обучить родственников технике внутримышечного введения гидрокортизона. Чрезмерная настороженность и не

вполне оправданное повышение дозы глюкокортикоидов на 1–2 дня или однократное внутримышечное введение гидрокортизона или преднизолона менее опасны для пациента, чем адреналовый криз.

Окулистом назначен препарат «искусственной слезы»; неврологом — симптоматическая терапия; даны рекомендации гастроэнтерологом.

Ребенку проведена хирургическая коррекция ахалазии пищевода и рекомендована повторная госпитализация для оценки состояния и эффективности терапии в динамике, необходимости ее коррекции.

Клиническое наблюдение 2

Девочка Д., 7 лет 5 мес, поступила с жалобами на отсутствие слез с рождения, сухость кожных покровов, плохое состояние зубов, затруднение при глотании твердой пищи (не может глотать таблетки), моторную неловкость, особенности походки, затруднения в обучении, сложности в общении со сверстниками.

Анамнез семейный. Ребенок от второй беременности. Полусибс от первой беременности матери — девочка, 12 лет, здорова; младшая сестра 1,5 лет — здорова. Двоюродные брат и сестра пробанда (по линии матери) в возрасте до 18 лет наблюдались с диагнозом соматотропная недостаточность, получали гормональную терапию (пангипопитуитаризм?). Родители по национальности русские, здоровы. Матери — 33 года, отцу — 34 года. Брак не родственник. Рост матери пробанда — 159 см (-1 Sds), рост отца — 160 см (-2,5 Sds).

Анамнез жизни. Девочка от второй, благоприятно протекавшей беременности. Роды в срок, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, масса тела при рождении 3000 г, длина тела 50 см. Раннее психомоторное развитие без особенностей. Отмечалось три эпизода потери сознания на фоне психоэмоционального напряжения. Наблюдается невропатологом с диагнозом: последствия гипоксически-ишемического поражения ЦНС, аффективно-респираторные пароксизмы, общее нарушение речи.

Анамнез заболевания. С двух летнего возраста наблюдается окулистом по поводу синдрома «сухого глаза». В 6 лет обратили внимание на снижение зрения, окулистом по месту жительства диагностирована частичная атрофия зрительных нервов. С этого времени мать ребенка стала обращать внимание на моторную неловкость, гипозэмоциональность, сложности в общении со сверстниками, затруднения в обучении. В возрасте 7 лет 5 мес окулистом рекомендовано обратиться к эндокринологу. Для уточнения диагноза назначено дополнительное обследование.

Данные объективного исследования. Показатели физического развития средние, гармоничные (рост 121 см, что соответствовало 25-му перцентилю (коэффициент Sds роста -0,3), масса 23,5 кг, что соответствовало 25-му перцентилю). Темпы роста удовлетворительные — 4–5 см в год. Температура тела 36,4°C. Кожные покровы бледно-розовые,

чистые. Гиперпигментации, гипертрихоза не отмечается. Имеются особенности фенотипа: гипомимичное лицо, удлинённый фильтр, тонкая верхняя губа, антимонголоидный разрез глазных щелей. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные, ЧСС 78 в минуту, артериальное давление 90/60 ммрт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул и диурез в норме. Щитовидная железа не увеличена, клинически эутиреоз. Задержка нервно-психического развития. Половое развитие по Tanner I (норма).

Эндокринологом при детальном анализе жалоб, анамнеза жизни, заболевания, родословной, клинического осмотра уточнены важные обстоятельства. Ребенок никогда не плакал слезами с рождения (алакримия), затруднения при глотании вызвали подозрение на наличие ахалазии кардии пищевода. В связи с этим заподозрен синдром Олгрва и проведено комплексное обследование.

Данные лабораторных и функциональных исследований

Клинический анализ крови – без патологических отклонений. Клинический анализ мочи – в норме. Биохимический анализ крови: общий белок – 68 г/л (норма), натрий – 145 (норма 136–152) ммоль/л, калий – 4,44 (норма 3,8–5,3) ммоль/л, кальций общий – 2,56 (норма 2,2–2,7) ммоль/л, кальций ионизированный – 1,18 (норма 1,05–1,3) ммоль/л, хлориды – 100 норма 97–115) ммоль/л, глюкоза – 4,9 (норма 3,9–6,1) ммоль/л, аспаратаминотрансфераза – 27 (норма до 32) Е/л, аланинаминотрансфераза – 10 (норма до 33) Е/л, фосфор – 1,76 (норма 1,0–1,8) ммоль/л, щелочная фосфатаза – 165 (норма <300) Е/л.

Гормональный профиль: тиреотропный гормон (ТТГ) – 7,92 (норма 0,4–4,0) мкМЕд/мл, свободный Т₄, а/т-ТПО, а/т-ТГ – норма, АКТГ – 55,6 (норма <46, при стрессе до 100) пг/мл, кортизол – 398,21 (норма 185–624) нмоль/л, паратгормон – 32,7 (норма 11–67) пг/мл.

УЗИ брюшной полости и почек: патологии не выявлено.

ЭКГ: в положении стоя умеренное ухудшение процесса реполяризации в миокарде левого желудочка. ЭхоКГ: пороков сердца не выявлено. Дисфункция хорд митрального клапана. Продольная трабекула в левом желудочке.

МРТ головного мозга: очаговых изменений головного мозга не выявлено. ЭЭГ: без патологических изменений.

Консультации специалистов

Окулист: синдром «сухого глаза» – эпителиопатия, миопия слабой степени с миопическим астигматизмом; частичная атрофия зрительных нервов.

Кардиолог: функциональные изменения ЭКГ.

Гастроэнтеролог: ахалазия пищевода? Рекомендовано проведение мультиспиральной компьютерной томографии органов средостения и консультация хирурга.

Невропатолог: нарушение активности и внимания; общее нарушение речи.

Психолог-логопед: когнитивная недостаточность в виде синдрома дефицита внимания, низкого объема памяти, истощаемости умственной работоспособности. Конституциональный инфантилизм. Предполагается задержка психического развития и высокий невротический фон реагирования. Рекомендованы занятия с логопедом, дефектологом, помощь невролога (симптоматическая терапия).

Эндокринолог: субклинический гипотиреоз. Алакримия. Синдром Олгрва (?). Для исключения надпочечниковой недостаточности проведена проба с синактеном-депо, с оценкой функции надпочечников. Базальный уровень кортизола крови 146 нмоль/л, через 24 ч после введения синактена-депо – 1500 нмоль/л, что исключило надпочечниковую недостаточность на момент обследования пробанда.

Для подтверждения диагноза синдром Олгрва девочке методом прямого автоматического секвенирования проведен анализ гена *AAAS*. Выявлено изменение нуклеотидной последовательности с.856 C>T, приводящее к замене р.Arg286Terin в гомозиготном состоянии, описанное в международной базе данных по мутациям HGMD (CM 10151). Проведена ДНК-диагностика у родителей и младшего сибса пробанда. Мать и отец пробанда являются носителями указанной мутации, у сибса мутация не выявлена.

Таким образом, совокупность типичных жалоб, данных анамнеза жизни и заболевания, результатов клинического обследования позволили предположить наличие у ребенка редкого наследственного синдрома (синдром Олгрва), в дальнейшем подтвержденного молекулярно-генетическим исследованием.

Лечение. Ребенку на данном этапе наблюдения по поводу субклинического гипотиреоза назначен йодид калия 200 по 1 таблетке 1 раз в день после завтрака. Рекомендовано определение уровня ренина плазмы крови, повторное исследование ТТГ, кортизола и АКТГ. Наблюдение эндокринолога необходимо в связи с возможным развитием такого грозного проявления данного синдрома, как надпочечниковая недостаточность.

Окулистом назначен препарат «искусственной слезы». Неврологом – симптоматическая терапия. Рекомендована консультация хирурга для исключения ахалазии пищевода.

Заключение

Таким образом, только тщательный сбор анамнеза, анализ родословной, выяснение жалоб, углубленный опрос родителей о симптомах болезни у ребенка, внимательный осмотр пациента позволяют

уже на долабораторном этапе заподозрить заболевание. Безусловно, дополнительные методы исследований помогают уточнить диагноз, а современные методы, в том числе ДНК-диагностика, помимо подтверждения диагноза, позволяют проводить медико-генетическое консультирование семей для оценки генетического риска и возможности пренатальной диагностики при планировании в конкретной семье

последующего деторождения. Участие врачей разных специальностей в диагностике и лечении редкого и тяжелого наследственного заболевания — синдрома Олгрова — способствует назначению патогенетической терапии, позволяющей предотвратить такое тяжелое осложнение, как надпочечниковая недостаточность, что повышает качество жизни ребенка и дает возможность его полноценной интеграции в общество.

ЛИТЕРАТУРА (LITERATURE)

1. *Allgrove J., Clayden G., Grant D. et al.* Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardias and deficient tear production. *Lancet* 1978; 1: 1284–1286.
2. *Gazarian M., Cowell C.T., Bonney M., Grigor W.G.* The “4a” syndrome: adrenocortical insufficiency associated with achalasia, alacrimia, autonomic and other neurological abnormalities. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 18–23.
3. *Persic M., Prpic I., Huebner A., Severinski S.* Achalasia, alacrima, adrenal insufficiency, and autonomic dysfunction: double A, triple A, or quaternary A syndrome? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 503–504.
4. *De Carvalho M., Houlden H.* Progressive bulbospinal amyotrophy in triple-A syndrome with AAAS gene mutation. *Neurology* 2002; 59: 1823.
5. *Weber A., Wienker T., Jung M. et al.* Linkage of the gene for the triple A syndrome to chromosome 12q13 near the type II keratin gene cluster. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 2061–2066.
6. *Tullio-Pelet A., Salomon R., Hadj-Rabia S. et al.* Mutant WD-repeat protein in triple-A syndrome. *Nature Genet* 2000; 26: 332–335.
7. *Huebner A., Yoon S.J., Ozkinay F. et al.* Triple A syndrome — clinical aspects and molecular genetics. *Endocr Res* 2000; 26: 751–759.
8. *Houlden H., Smith S., De Carvalho M. et al.* Clinical and genetic characterization of families with triple A (Allgrove) syndrome. *Brain* 2002; 125: 2681–2690.
9. *Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Карева М.А.* Синдром Олгрова (синдром “трех А”). *Медицинская генетика* 2012; 10: 36–42. (*Rudenskaya G.E., Zakharova E.Yu., Kareva M.A.* Allgrove syndrome (triple-A syndrome). *Meditinskaya genetika* 2012; 10: 36–42.)

Поступила 16.11.15