

Синдром Цельвегера

Номер статьи: **ORPHA 912**

Резюме

Синдром Цельвегера является наиболее тяжелым вариантом нарушения биогенеза пероксисом спектра синдрома Цельвегера (см. определение), который характеризуется дефектами миграции нейронов в головном мозге, челюстно-лицевым дизморфизмом, сильной гипотонией, неонатальными судорогами и нарушением функции печени.

Примерная заболеваемость нарушениями биогенеза пероксисом спектра синдрома Цельвегера составляет 1:50 000 новорожденных в США и 1:500 000 новорожденных в Японии. Самый высокий процент заболеваемости синдромом Цельвегера был зарегистрирован в округе Сагений-Лак-Сен-Жан, Квебек (около 1:12 000 новорожденных).

Болезнь возникает в неонатальном периоде, проявляясь как пороками развития органов, которые возникают внутриутробно, так и прогрессированием болезни вследствие непреходящей дисфункции пероксисом. У младенцев наблюдаются характерные признаки челюстно-лицевого дизморфизма (сплюснутое лицо, увеличенный большой родничок, сильно разобщенные черты, ярко выраженный высокий лоб, уплощенный затылок, направленные вверх щели век, эпикантальные складки и широкая переносица), выраженная гипотония и судороги. Также могут отмечаться макроцефалия и микроцефалия, сильно выпуклое небо, микрогнатия и избыточные кожные складки на шее. Часто встречаются аномалии скелета (точечная эпифизарная дисплазия, чаще всего в области коленных чашечек и бедер) и субкортикальные кисты в почках. Частыми симптомами являются также потеря веса и отставание в физическом развитии, гепатомегалия, желтуха и коагулопатия. К офтальмологическим симптомам относятся катаракты, пигментная дегенерация сетчатки, нистагм, помутнение роговой оболочки глаза и атрофия зрительного нерва. Изменения зрения являются прогрессирующими и могут привести к потере зрения. Также может присутствовать нейросенсорная тугоухость. Может развиваться крипторхизм, гипоспадия (у мальчиков) и клиторомегалия (у девочек). Функции ЦНС сильно нарушены, у младенцев отмечается сильная задержка психомоторного развития.

Нарушения биогенеза пероксисом спектра синдрома Цельвегера обусловлены мутациями в одном из 13 генов *PEX*, кодирующих пероксины. Мутации в этих генах ведут к аномалиям биогенеза пероксисом.

Предположительный диагноз «синдром Цельвегера» ставится на основании физикального осмотра, подтверждается диагноз посредством биохимического анализа. Уровни жирных кислот с



очень длинной цепью в плазме обнаруживают нарушения метаболизма пероксисомальных жирных кислот с повышенными концентрациями в плазме C26:0 и C26:1 и повышенными соотношениями C24/C22 и C26/C22. Концентрации плазмалогенов C16 и C18 в мембранах эритроцитов понижены. Уровни пипеколиновой кислоты и промежуточных продуктов желчной кислоты (THCH и DHCA) в плазме повышены. Можно выполнить анализ последовательности 13 генов *PEX*. Для обнаружения перисильварной полимикрогирии и других пороков развития головного мозга можно воспользоваться МРТ.

К числу основных дифференциальных диагнозов относятся синдром Ушера I и II, другие нарушения биогенеза пероксисом спектра синдрома Цельвегера (см. определения), дефекты одного фермента при бета-окислении жирных кислот в пероксисомах, а также расстройства, характеризующиеся тяжелой гипотонией, неонатальными судорогами, нарушением функции печени или лейкодистрофией.

При беременности с подозрением на заболевание плода или с высоким риском заболевания плода можно выполнить пренатальное исследование культивируемых амниоцитов, биопсию ворсин хориона на предмет жирных кислот с очень длинной цепью и синтеза плазмалогенов. В случае обнаружения обоих аллельных генов, вызывающих заболевание, можно провести пренатальную диагностику посредством исследований ДНК и предимплантационную генетическую диагностику.

Синдром Цельвегера наследуется по аутосомно-рецессивному типу, поэтому можно провести генетическое консультирование.

Лекарства от синдрома Цельвегера не существует. Для контроля судорог используются стандартные противосудорожные препараты. Печеночную коагулопатию можно облегчить замещением витамина К, при холестазах могут потребоваться жирорастворимые витамины. Для обеспечения потребления необходимых калорий может потребоваться установка гастростомической трубки. Необходимо ограничить потребление продуктов питания с высоким содержанием фитановой кислоты (например, коровьего молока). Замещение желчных кислот, холевой и хенодезоксихолевой кислот может смягчить болезнь печени у младенцев с тяжелой гепатопатией. Можно также использовать докозагексаеновую кислоту, так как у пациентов, страдающих синдромом Цельвегера, она не синтезируется.

Независимо от вмешательства в течение заболевания, прогноз плохой. Большинство младенцев умирает в течение первого года жизни вследствие дыхательной недостаточности, связанной с инфекцией или инкурабельной эпилепсией.

Рецензент документа оригинала:

- Dr. Nancy Braverman



Последнее обновление: 12 2012

Переведено: ООО «Диалект Сити» и МРБООИ «СПИПОРЗ»

Рецензент документа перевода:

○ к.м.н. Белова Наталья Александровна

Переведено: 06 2013

Данная статья была переведена при финансовой поддержке Представительства «Шайер Фармасьютикал Контрактс Лимитед» и Межрегиональной благотворительной общественной организации инвалидов «Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям»



Настоящий документ представлен исключительно в информационных целях. Материал никоим образом не предназначен для замены профессиональной медицинской помощи квалифицированными специалистами и не должен быть использован в качестве основы для диагностики или лечения.

