

Мукополисахаридозы

Муколипидозы

Выполнила: студентка 405

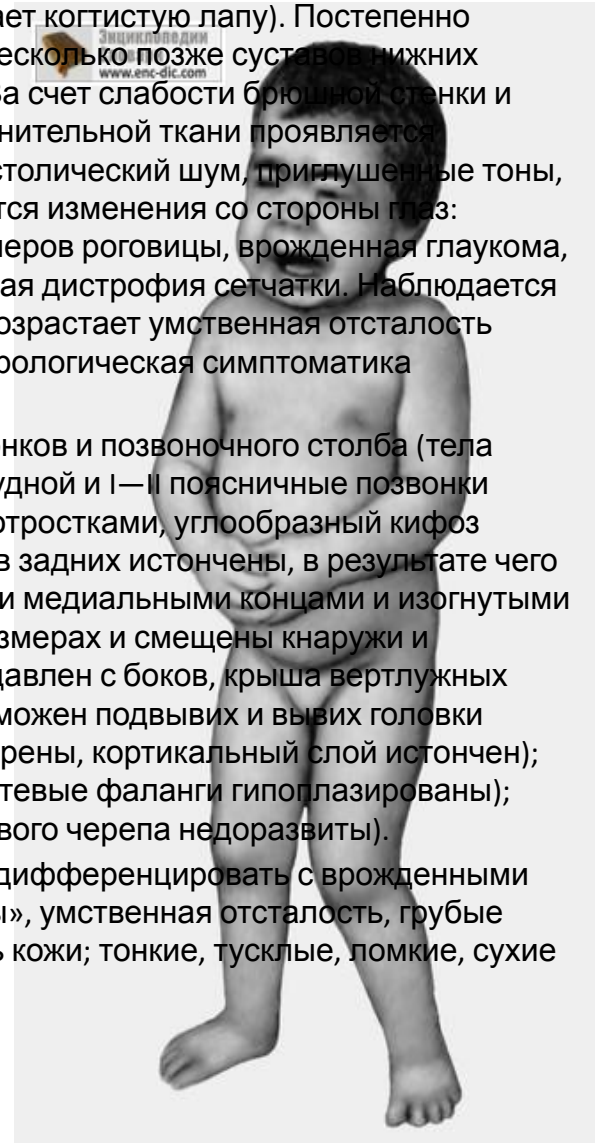
группы

педиатрического
факультета
Идилбаева С.К.

Мукополисахаридозы

- группа наследственных болезней соединительной ткани, обусловленных нарушением обмена гликозаминогликанов (кислых мукополисахаридов) в результате генетически обусловленной неполноценности ферментов, участвующих в их расщеплении. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.
- Одним из ведущих проявлений мукополисахаридоза является системное поражение скелета, задержка физического развития, особенно при I-S, IV и VI типах.

- Мукополисахаридоз типа I-H (синдром Гурлер). Впервые описан немецким педиатром Гурлер (G. Hurler) в 1919 г. Часто наблюдается у детей, родители которых находятся в кровном родстве. Частота среди новорожденных 1:20000.
- Признаки болезни появляются уже на первом году жизни, а к 1—2 годам все клинические проявления достаточно выражены. Отмечаются скафоцефалия (череп в форме кия лодки), грубые черты лица, шумное дыхание ртом, обусловленное аденоидами и пороками развития лица и носа. Постепенно прогрессирует отставание в росте, формируются неправильное телосложение и деформации скелета: шея короткая, нижние ребра выступают, наблюдаются кифоз грудного и поясничного отделов позвоночника (в положении сидя вид «кошачьей спины»), лопатки расположены высоко, кисти широкие, V палец короткий, искривлен (кость напоминает когтистую лапу). Постепенно развиваются сгибательные контрактуры, сначала плечевых и локтевых суставов, несколько позже суставов нижних конечностей, вследствие чего больные ходят на полусогнутых ногах на цыпочках. За счет слабости брюшной стенки и значительной гепатоспленомегалии живот увеличен в размерах. Поражение соединительной ткани проявляется пупочными и паховыми грыжами, гидроцеле), изменениями со стороны сердца (систолический шум, приглушенные тоны, расширение границ сердца, на ЭКГ — диффузное поражение миокарда). Выявляются изменения со стороны глаз: помутнение роговицы различной степени выраженности, нередко увеличение размеров роговицы, врожденная глаукома, застойные явления на глазном дне и атрофия сосков зрительных нервов, пигментная дистрофия сетчатки. Наблюдается снижение слуха. Характерно чрезмерное развитие пушковых волос. С возрастом возрастает умственная отсталость вплоть до состояния, напоминающего ювенильную амавротическую идиотию), неврологическая симптоматика (повышение тонуса мышц, параличи, нарушение координации движений).
- При рентгенологическом исследовании выявляются характерные изменения позвонков и позвоночного столба (тела позвонков кубовидные с закругленными контурами, постепенно уплощаются, XII грудной и I—II поясничные позвонки языкообразные со скошенным передневерхним углом, короткими и утолщенными отростками, углообразный кифоз пояснично-грудного отдела); грудной клетки (ребра в передних отделах утолщены, в задних истончены, в результате чего имеют саблевидную и лопатовидную форму); ключиц (они короткие, с утолщенными медиальными концами и изогнутыми и опущенными книзу латеральными); плечевых костей (головки их уменьшены в размерах и смещены кнаружи и дистально от недостаточно развитых суставных впадин лопаток); таза (он как бы сдавлен с боков, крыша вертлужных впадин скошена); бедренных костей (их головки небольших размеров, поэтому возможен подвывих и вывих головки бедра); других длинных трубчатых костей (диафизы и костномозговой канал расширены, кортикальный слой истончен); кистей (пястные кости, средние и проксимальные фаланги широкие и короткие, ногтевые фаланги гипоплазированы); черепа (макроцефалия, краниостеноз, турецкое седло в виде башмака, кости лицевого черепа недоразвиты).
- В начале развития болезни у детей раннего возраста синдром Гурлер необходимо дифференцировать с врожденными деформациями позвоночника (для последних не характерна поза «кошачьей спины», умственная отсталость, грубые черты лица); Гипотиреозом (в анамнезе — затянувшаяся желтуха и запоры, сухость кожи; тонкие, тусклые, ломкие, сухие волосы, нет характерных костных деформаций).



Диагностика

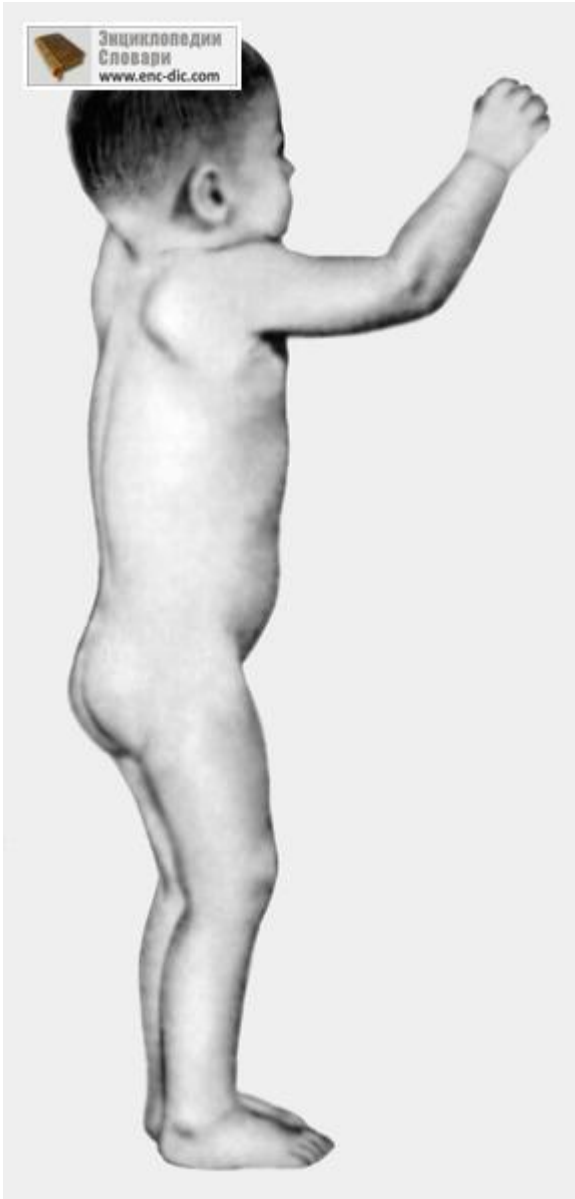
- Повышенная экскреция гепарансульфата и дерматансульфата с мочой
- Определение активности альфа-L-идуронидазы
- На МРТ головного мозга множественные кисты в проекции перивентрикулярного белого вещества, мозолистого тела, реже- базальных ганглиев

- Мукополисахаридоз типа I-S (болезнь Шейе; поздний синдром Гурлер). Впервые описан американским офтальмологом Шейе (H.G. Scheie) в 1962 г. Мукополисахаридозы типов I-H и I-S рассматривают как варианты одной бол

- При рождении признаки болезни отсутс (ограничение разгибания пальцев рук) г Постепенно развивается ограничение д суставах верхних конечностей. Огранич конечностей незначительны, возможна деформация. Наиболее выраженными и становятся к периоду полового созреван небольшая задержка роста. Больные кс развитой мускулатурой, черты лица груб рот с опущенными вниз углами. Наблюд оволосение, утолщение и натяжение ко или паховая грыжа. Возможны также си вследствие сдавления срединного нерв парестезиями в III—IV пальцах кисти и а возвышения большого пальца, помутне (у больных старше 30 лет), пигментная д Иногда развивается недостаточность кл аортальный стеноз, гепатоспленомегал Интеллект больных сохранен. При рент исследовании скелета выявляются те же изменения, что и при синдроме Гурлер, но менее выраженные.



- Мукополисахаридоз типа II (синдром Гунтера). Клинические симптомы появляются позднее, чем при синдроме Гурлер (у детей старше 2 лет) и менее выражены. Чаще болеют мальчики. Характерны грубые черты лица, скафоцефалия, шумное дыхание, низкий грубый голос, частые острые респираторные вирусные инфекции. Кифоз обычно не развивается; в 3—4 года появляются нарушения координации движений — походка становится неуклюжей, дети при ходьбе часто падают (изменяется поведение характерна эмоциональная лабильность, агрессивность. Отмечаются также прогрессирующая тугоухость, узелковые поражения кожи спины, остеоартриты, незначительная гепатоспленомегалия. В более старшем возрасте появляется легкое помутнение роговицы. Снижение интеллекта выражено в меньшей степени, чем при синдроме Гурлер.
- При рентгенологическом исследовании костной системы изменения те же, что и при мукополисахаридозе I-H, но менее выражены.
- Выделяют два варианта болезни — А и В. При варианте А все симптомы выражены, болезнь протекает тяжело, с умственной отсталостью; смерть наступает до 15 лет. При варианте В течение болезни легкое, умственная отсталость выражена незначительно или отсутствует, больные нередко доживают до 30 лет.



Диагностика

- Повышенная экскреция гепарансульфата и дерматансульфата с мочой
- Определение активности фермента идуронатсульфатазы

- Мукополисахаридоз типа III (синдром Санфилиппо, болезнь Санфилиппо). Описан американским педиатром Санфилиппо (S.J. Sanfilippo) в 1963 г. Частота 1 на 100 000—200 000 новорожденных. После рождения в течение 3—5 лет ребенок развивается нормально, однако в некоторых случаях наблюдаются неуклюжая походка, затрудненное глотание. Первые симптомы болезни в виде нарушений сна появляются у детей старше 3 лет. Постепенно развивается апатия, снижается интерес к игрушкам, отмечается задержка психомоторного развития, нарушения речи, черты лица грубеют. Появляются недержание мочи и кала, дети перестают узнавать окружающих. Отмечаются также задержка роста, контрактуры суставов, гипертрихоз, умеренная гепатоспленомегалия.
- При рентгенологическом исследовании костные изменения такие же, как при синдроме Гурлер (но выражены незначительно), или отсутствуют. В отличие от описанных выше типов M. при болезни Санфилиппо в клинической картине преобладает умственная отсталость; поражения роговицы и сердечно-сосудистой системы отсутствуют. Летальный исход наступает обычно в возрасте 10—20 лет вследствие присоединения интеркуррентных инфекций.

Диагностика

- На МРТ головного мозга-кортикальная и субкортикальная атрофия, множественные кистозные изменения в перивентрикулярном белом веществе
- Повышенная экскреция гепарансульфата с мочой

Мукополисахаридоз типа IV (синдром Моркио, болезнь Моркио). Заболевание в 1929 г. независимо друг от друга впервые описали уругвайский педиатр Моркио (L. Morquio) и английский радиолог Брейлсфорд (J.F. Braiisford). Частота до 1: 40 000. Дети рождаются без признаков болезни. Первые симптомы появляются в возрасте 1—3 года, и к 7—8 годам клиническая картина уже полностью выражена. Отмечаются резкая задержка роста (рост взрослого больного около 100 см), непропорциональное телосложение (относительно короткое туловище, микроцефалия, короткая шея), грубые черты лица, деформация грудной клетки (куриная, бочкообразная, килеобразная), кифоз или сколиоз грудного и поясничного отделов позвоночника. Питание снижено. Возникают контрактуры в локтевых, плечевых, коленных суставах, отмечается вальгусная деформация нижних конечностей, плоскостопие. Мышечная сила снижена. В случае компрессии спинного мозга помимо мышечной гипотонии отмечается поражение периферических нервов, паралича дыхания. Кожа на животе и паху появляются пупочные и паховые грыжи, снижение слуха, дистрофические изменения в костях. В возрасте 20 лет, развивается глухота.



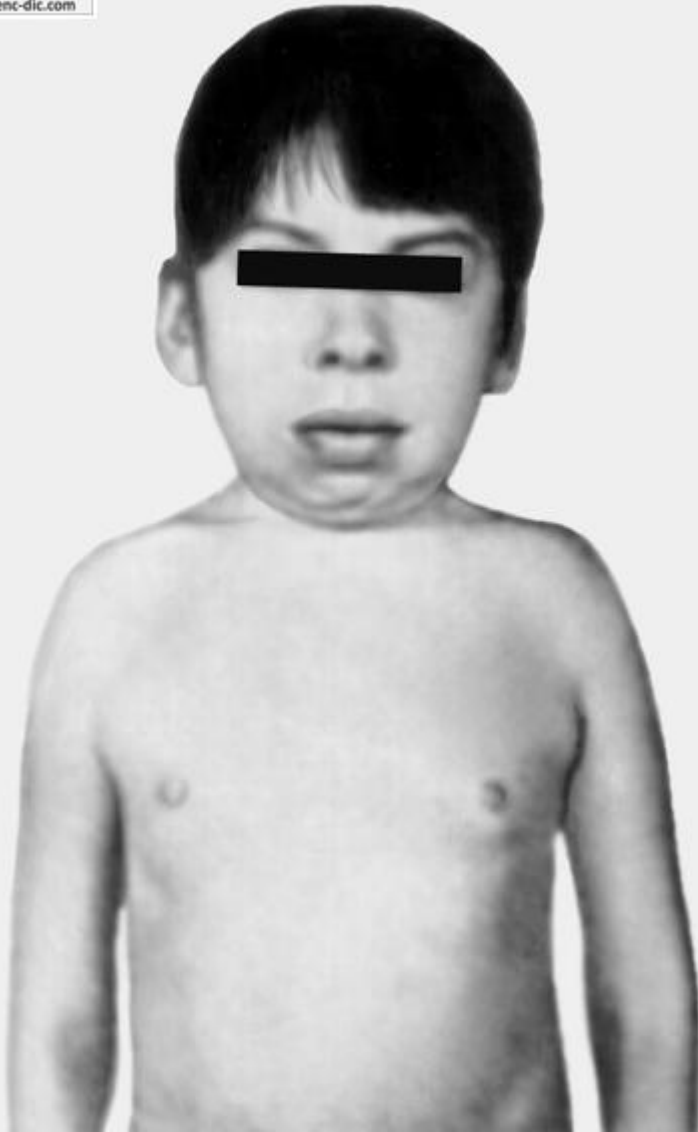
Изменения позвонков: в шейном отделе — кифоз, в грудном — сколиоз, в поясничном — кифоз. Межпозвоночные диски уплощены и расширены. Кости короткие, их крыша скошена, крылья лопаток и головки бедренных костей неровные; головки бедренных костей вальгусная деформация нижних конечностей; проксимальные концы пястных костей укорочены; отмечается вывих ее головки в локтевом суставе; кости голени скошены, стопы

поражены периферическими нервами. При Нанизме, при котором

возникает вследствие сердечно-легочной недостаточности и других заболеваний. Возможна внезапная смерть вследствие разрыва створа

При рентгенологическом исследовании позвоночника выявляются изменения позвонков. Изменяется высота позвонков, подвздошные кости укорочены, концы позвонков в локтевом суставе деформированы. Дифференциальный диагноз отсутствует. В большинстве случаев наступает смерть от компрессии спинного мозга.





- Мукополисахаридоз типа VII (синдром Слая). Описан Слаем (W.S. Sly) в 1973 г. Клинические проявления схожи с синдромом Санфилиппо. Диагноз устанавливают только при детальном биохимическом исследовании.
- Мукополисахаридоз типа VIII (синдром Ди Ферранте). Описан Ди Ферранте (N. Di Ferrante) и др. в 1978 г. По клиническим проявлениям схож с мукополисахаридозом типа IV (синдром Моркио), но в отличие от него при мукополисахаридозе типа VIII выражена задержка психомоторного и интеллектуального развития.

Муколипидозы

- GM1-ганглиозидоз
- Аутосомно-рецессивное
- В результате снижения активности фермента В-галактозидазы, в результате чего происходит распад в лизосомах ганглиозида GM1 и кератансульфата

Инфантильная форма

- Первые симптомы в 3-6 месяцев. Отказ от еды, слабость сосания, отрицательная весовая кривая, срыгивания, генерализованный или локальный отек конечностей, гипертрихоз, диффузная мышечная гипотония->мышечная ригидность, сухожильная гиперрефлексия, патологические рефлексy, регресс психомоторного развития, бульбарно-псевдобульбарный синдром, корковая глухота, слепота.

Поздняя инфантильная/ювенильная форма

- В возрасте от 2-6 лет с задержки психомоторного развития
- Затем появляются миоклонические и генерализованные тонико-клонические судороги, нарастает мышечный тонус вплоть до децеребрационной/декортикационной ригидности, атрофия зрительных нервов.

Хроническая форма

- В 3-8 лет, чаще всего с мозжечковой симптоматикой (динамическая атаксия, дизартрия, атипичная спиноцеребеллярная дегенерация). В дальнейшем присоединяются экстрапирамидные (торсионно-дистонические гиперкинезы, тремор, дистония) и пирамидные расстройства (центральные парезы и параличи)

Диагностика

- При МРТ головного мозга выявляют диффузную гипомиелинизацию, повышение интенсивности сигнала в области базальных ганглиев.
- При исследовании биоптатов костного мозга, печени выявляются «пенистые клетки»- гистиоциты с большим количеством вакуолей
- Снижение активности фермента В-галактозидазы

GM2-ганглиозидозы

Инфантильная форма:

На 3-5 месяце жизни. Задержка моторного развития и роста, мышечная гипотония, снижение ответа на внешние раздражители. К 8-10 месяцу происходит почти полная утрата интереса к окружающему миру. В конце первого года жизни - генерализованные тонико-клонические фокальные приступы, макроцефалия. На втором году - децеребрационная ригидность, бульбарно-псевдобульбарный синдром, учащаются

Поздняя инфантильная/ювенильная форма

- От 2-10 лет. Незаметно появляющаяся неустойчивость, неловкость при быстрой ходьбе и беге. В позе Ромберга-интенционный тремор и дискоординация в руках. Расстройства речи мозжечково-дизартрического характера, гиперкинезы, эпилептические приступы. Неадекватное поведение, повышенная аффективная возбудимость, психозы, галлюцинации, делирий.

Диагностика

КТ-снижение плотности, МРТ-гиперинтенсивные очаги, с последующей корково-подкорковой атрофией.

Измерение активности ферментов НехА и НехВ в культурах клеток фибробластов, лейкоцитах крови

Молекулярно-генетические исследования