

Случай нетипичного течения DIDMOAD-синдрома

Т.Л. Кураева, Л.И. Зильберман

Эндокринологический научный центр
(дир. — акад. РАМН И.И.Дедов) РАМН, Москва

Сахарный диабет (СД) и нарушения толерантности к глюкозе сочетаются более чем с 70 генетическими синдромами, но СД 1 типа характерен только для некоторых из них [12]. Один из наиболее изученных и распространенных генетических синдромов, включающих в себя СД 1 — DIDMOAD-синдром.

Название данного синдрома — акроним, образованный первыми буквами основных составляющих его проявлений: сахарного и несахарного диабета, атрофии дисков зрительных нервов и нейросенсорной тугоухости (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellius, Optic atrophy, Deafness). Частота DIDMOAD-синдрома (по данным национального регистра Великобритании) — 1 случай на 770 тыс. населения [2].

Современные методы молекулярной генетики позволили установить, что развитие DIDMOAD-синдрома обусловлено митохондриальной дисфункцией. Дискутируется вопрос, является ли причиной данного синдрома дефект и в ядерном, и в митохондриальном геномах [4]. DIDMOAD-синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу, ядерный ген картирован на коротком плече 4 хромосомы в положении 16 [4, 9, 11].

Первое описание больного с СД и атрофией зрительных нервов (АЗН) опубликовано в 1871 г. [5]. В 1938 г. Вольфрам и Вагинер описали 4 сиблингов с СД, АЗН и нейросенсорной тугоухостью (НТ). В 1949 г. де Лавтер описал больного с СД, АЗН и несахарным диабетом.

Составляющие DIDMOAD-синдрома появляются постепенно, поэтому долгое время выделяли две его формы: полную и неполную, которые назывались синдромами Вольфрама и де Лавтер соответственно. Термин DIDMOAD стал применяться позднее для обозначения формы заболевания с большим числом синдромов. В генезе синдрома лежит ретроградная или антероградная транссинаптическая дегенерация [5]. Патологоанатомические признаки свидетельствуют о системном дегенеративном процессе, распространяющемся на зрительные нервы, надзрительные и околожелудочковые ядра, а также VIII пару черепных нервов.

Клиническая картина DIDMOAD-синдрома характеризуется этапностью развития. Манифестация

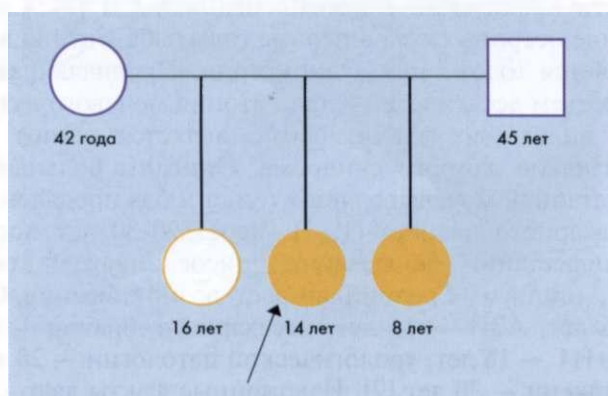
заболевания обычно наблюдается в возрасте до 10 лет и начинается с СД и АЗН. Во втором десятилетии жизни присоединяется несахарный диабет, диагностика которого может быть запоздалой из-за схожести проявлений с декомпенсацией СД [2]. Снижение остроты слуха в первые годы заболевания выявляется только при аудиометрии. Проявляющаяся в третьем десятилетии жизни атония мочевого пузыря, вплоть до гидронефроза, является одним из признаков данного синдрома. Описаны больные с дилатацией мочевыводящих путей и без проявлений несахарного диабета [1, 2]. Через 20-30 лет после манифестации заболевания присоединяются атаксия, нистагм. Средний возраст возникновения СД — 6 лет, АЗН — 11 лет, несахарного диабета — 14 лет, НТ — 16 лет, урологической патологии — 20 лет и атаксии — 30 лет [2]. Изложенные факты дают основание полагать, что минимальным диагностическим критерием DIDMOAD-синдрома может служить сочетание СД, манифестировавшего в возрасте до 10 лет, с АЗН.

СД в структуре DIDMOAD-синдрома является инсулинзависимым и имеет ряд особенностей. Начало его более постепенное, течение более стабильное. Кетоз и кетоацидоз возникают редко [3]. Потребность в инсулине при синдроме СД, как правило, меньше, а микроваскулярные осложнения развиваются предположительно реже, чем при идиопатическом СД 1. Генез СД в составе синдрома до конца не изучен. Считается, что СД имеет неаутоиммунный характер, поскольку не были обнаружены антитела ни к поверхности островковых клеток, ни к глютаматдекарбоксилазе [2, 2, 6, 10]. Не описаны случаи сочетания синдрома с аутоиммунными заболеваниями. Суммированный анализ данных литературы по HLA-типированию показал достоверное увеличение частоты антигенов и тенденцию к увеличению частоты DR3 и DR7 по сравнению со здоровыми людьми [7]. По нашим данным, частота антигенов, наиболее высокоположительно коррелирующих с СД 1 (DR3 и DR4, гаплотип DR3/4) при DIDMOAD-синдроме, близка к популяционной, причем имеется отчетливая тенденция к увеличе-

нию частоты DR7 антигенов (66% против 20% в популяции) [1].

Мы наблюдали больную с DIDMOAD-синдромом, имевшую нарушение хронологии развития основных симптомов, специфические иммунные нарушения при манифестации СД и развитие хронического аутоиммунного тиреоидита через несколько лет.

Г.К., от 2-й нормально протекавшей беременности, 2 срочных родов (оценка по шкале Апгар 7/8 баллов); масса тела при рождении 3700 г, длина — 57 см, к груди приложена на 4-е сутки. Грудное вскармливание до 1 мес. Раннее развитие без особенностей. Наследственность при первой госпитализации не отягощена, однако через 5 лет DIDMOAD-синдром диагностируется у младшей сестры в возрасте 8 лет (см. рисунок).



Родословная Г.К.

В возрасте 1 г 6 мес после перенесенного ОРВИ с синдромом крупы у девочки появились жажда (до 10 л жидкости в сут), полиурия. Несмотря на многочисленные обращения к врачу, диагноз несахарного диабета был поставлен только в 7 лет, назначен адиуретин. В 8 лет по поводу ухудшения зрения девочка осмотрена окулистом — диагностирована частичная атрофия ЗН. Объемный процесс в головном мозге исключен.

При проведении глюкозотолерантного теста получена кривая, характерная для манифестации СД: гликемия натощак — 4,9 ммоль/л, после нагрузки через 30 мин — 8,8 ммоль/л, через 1 ч — 9,9 ммоль/л, 2 ч — 13,8 ммоль/л, 3 ч — 12,2 ммоль/л. При поступлении в отделение колебания гликемии составляли от 3,5 до 9,8 ммоль/л. Уровень HbA1c — 8,6%, HbA1c — 6,3%.

Поставлен диагноз: СД (впервые выявленный). При аудиометрическом исследовании обнаружена нейросенсорная тугоухость I ст. При консультации невропатолога выявлена органическая симптоматика: симптомы двустороннего поражения пирамидных путей.

Наличие 4 составляющих позволило поставить диагноз DIDMOAD-синдрома, несмотря на некоторое изменение сроков их манифестации. При иммунологическом исследовании обнаружены антитела к поверхности островковых клеток (ICA), инсулину (IAA), тиреоглобулину и ДНК, HLA-галотип: A — 3,26 (10), B — 7,50 (21), DR — 5,7, DQw — 1,2, DRw — 52,53. Потребность в ин-

сулине появилась через 1,5 года, суточная доза при этом составляла 6 Ед. Через 2 года выявлены начальные признаки атонии мочевого пузыря в виде увеличения объема мочи до 42 мл при УЗИ (норма до 30 мл).

При последней госпитализации, через 7 лет от манифестации СД, суточная потребность в инсулине составляла 27 Ед (0,54 Ед/кг), уровень HbA1c — 9,9%, HbA1c — 7,8% при отсутствии самоконтроля в домашних условиях. Общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи без особенностей. Микроальбуминурия не обнаружена. Проба по Зимницкому: диурез дневной — 500 мл, ночной — 250 мл; колебания плотности мочи от 1004 до 1023 с поправкой на глюкозу (на фоне применения 5 капель адиуретина в день). При осмотре невропатологом отмечены элементы стопы Фридрейха, неустойчивая походка «на цыпочках». При консультации окулистом отмечено некоторое нарастание атрофии ДЗН и снижение остроты зрения с 0,3 до 0,2. При общем осмотре отмечено увеличение щитовидной железы (ЩЖ) до II степени, повышение ее плотности; при УЗИ ЩЖ структурных изменений не обнаружено. Уровень гормонов ЩЖ и ТТГ в пределах нормы. При иммунологическом исследовании выявлены антитела к тиреоглобулину и микросомальной фракции ЩЖ в титре 1:100 (норма 1:30), а также антитела к фибробластам; ICA не обнаружены. Полученные данные позволили поставить диагноз аутоиммунного тиреоидита у больной с DIDMOAD-синдромом.

Описанное наблюдение отличается от классической клинической картины нетипичным порядком и хронологией появления основных составляющих (манифестация несахарного диабета в 1 год 6 мес.), наличием ICA и IAA в дебюте СД, а также развитием аутоиммунного тиреоидита. Несмотря на наличие аутоиммунного компонента, течение СД типично для данного синдрома — мягкое, постепенное начало, небольшая потребность в инсулине, хорошая компенсация при отсутствии самоконтроля.

Диагноз DIDMOAD-синдрома не вызывает сомнений. Он нашел дополнительное подтверждение при развитии второго случая, классически протекавшего у младшей сестры по достижении 8-летнего возраста.

Нам представляются наиболее вероятными следующие причины развития СД, которые могут дополнять друг друга. Митохондриальные нарушения в островковых клетках приводят к постепенному угасанию продукции инсулина (неаутоиммунный генез СД) [7, 8]. Аутоиммунный процесс, лежащий в основе СД I, при данном синдроме слабо выражен из-за митохондриальных нарушений в клетках иммунной системы и при манифестации диабета выявляется достаточно редко. Очевидно, поскольку манифестация СД протекает мягко, а составляющие синдрома возникают поэтапно, иммунологические исследования проводятся позже, чем в описываемом случае. Наряду со слабостью аутоиммунных реакций это может быть причиной отрицательных результатов исследования антител при DIDMOAD-синдроме. Косвенным свидетельством в пользу воз-

возможного аутоиммунного генеза СД может быть также ассоциация с антигенами системы HLA, нехарактерными для идиопатического СД. В последние годы проведены исследования ряда ассоциированных с СД синдромов, в основе которых также лежат митохондриальные нарушения, связь которых с митохондриальными нарушениями при СД остается пока неясной.

Открытие митохондриальных нарушений позволило объяснить генез неврологических нарушений; причина развития СД остается неясной.

Причиной значительно более раннего появления несахарного диабета, очевидно, послужили вирусная инфекция или гипоксия, развившаяся вследствие ложного крупа. Экзогенные факторы, оказывающие влияние на те или иные органы, могут провоцировать изменение типичной клинической картины.

Литература

1. Кураева Т.Л. Популяционно-генетические и иммуногенетические аспекты риска развития ИЗСД. Докт. дисс., 1997.
2. Barret T.G., Bunday S.E., Macleoud A.F. // *Lancet*. - 1995-Vol.346. -P.1458-1463.
3. Blasi C., Lulli P., Andreani D. // *Horm. Metabol. Res.*-1984.-Vol.16.-P.498.
4. Bu X., Rotter J.I. // *Lancet*.- 1993.-Vol.342.-P.598-600.
5. Dictionary of medical syndromes / S.Magaeihi, ed. Sec. Ed.- Philadelphia, 1981.
6. Blasi C.D., Andreani D., Lulli P. et al. // *Exepta Med. Int. Congr. Ser.*- 1982.-N 577.-P.160.
7. Gudworth A.G. // *Diabetologia*.-1978.-Vol. 14.-P.281-291.
8. Joslin's Diabetes Mellitus // Ed. Kahn C.R., Weir G.C.-Waverly Company: Lea, Febiger, 1994.-P.1068.
9. Bunday S., Polton K., Whitwell H. et al // *J. Inher. Metab. Dis.*-1992.-Vol.15.-P.315-319.
10. Monson J.P., Boucher J. // *Lancet*.-1983-I.-P.1286-1287.
11. Polymouropoulos M., Swift R., Swift M. // *Nature Genet.*-1994. Vol. 8/-P.95-97.
12. Rimoin D.L. // *The genetics of diabetes mellitus* // Ed. Creuzfeldt W., Kobberling J., Neel J.V. - New-York: Springer - Verlag.-1976.-P.43-63.