

Синдром Альстрема у подростков (первое описание в России)

Л.Н. Щербачева, Н.М. Цитлидзе, Г.Е. Смирнова,
Т.Л. Кураева, А.Н. Бровкин, А.Г. Никитин, В.В. Носиков

ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) Росмедтехнологий
НИИ генетики и селекции промышленных микроорганизмов
Научный центр «ГосНИИ генетика», Москва

Синдром Альстрема впервые был описан в 1959 г. [1]. Основными симптомами этого прогрессирующего аутосомно-рецессивного расстройства являются врожденная дегенерация сетчатки, ведущая к слепоте, детское ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2). Заболевание встречается среди различных рас и этнических групп. Известны ядерные семьи (2–3 пораженных ребенка). Частота синдрома в популяции остается неизвестной.

Ряд симптомов и их сочетание встречаются и при других генетических синдромах (синдром Лоренса-Муна-Бидла; Барде-Бидла, Прадера-Вилли). В «Alstrom Syndrome international Family Registry» к 2005 г. зарегистрировано 345 пациентов из 40 стран [2].

Самый обширный материал по фенотипическим особенностям пациентов с синдромом Альстрема представлен в публикации [3]. На основании клинического обследования, стандартизированных опросников, бесед с врачами и родителями получены клинические данные о 182 пациентах в возрасте от 1 года до 48 лет и патологоанатомические описания 5 случаев [3].

При исследовании 2 популяций ген синдрома Альстрема, *ALSM1*, идентифицирован на коротком плече 2-й хромосомы. В 1999 г. были исследованы 12 неродственных семей с синдромом Альстрема из 6 стран, не являющихся между собой родственниками, и подтверждена локализация гена *ALMS1* на хромосоме 2p13 [4]. Всего в гене *ALSM1* было обнаружено 15 мутаций, которые при гомозиготном носительстве приводят к развитию синдрома Альстрема.

Наиболее часто встречаются следующие мутации этого гена: *2141delCT*, *6571delTCAC*, *7132insA*, *C10483T*, *10775delC* и *G10992A*.

Ген *ALMS1* кодирует белок, расположенный в основании ворсинок [3]. Его функция пока неизвестна, но предполагается, что он участвует во внутриклеточном транспорте. У сибсов-гомозигот по одной и той же мутации гена *ALMS1* клиническая картина может быть различной [6].

Одним из центральных симптомов заболевания является раннее ожирение, которое встречается у 98% больных. Масса тела при рождении ребенка может быть в пределах нормы, однако последующие 2 года отмечается ее интенсивное нарастание [3]. Длина тела при рождении не отли-

чается от нормы, в дальнейшем дети быстро растут, и дифференцировка скелета обычно на 1–3 года опережает хронологический возраст. Однако конечный рост пациентов ниже 3-го перцентиля. Исследование уровня IGF-1 и IGF-ВР-3 не выявило нарушений, что позволяет предполагать влияние гиперинсулинемии на рост и костное созревание в раннем детстве [2]. К фенотипическим особенностям следует отнести нарушение осанки (грудной и поясничный сколиоз, кифоз, лордоз), широкие ступни и кисти, короткие пальцы на ногах и руках, глубокопосаженные глаза, аномалии зубов верхней челюсти, аллопецию.

С первых месяцев жизни (5–15 мес.) у ребенка отмечается нистагм и светобоязнь [8]. При офтальмологическом обследовании выявляется пигментная дегенерация сетчатки, менее чем за 10 лет приводящая к слепоте. При электронной микроскопии находят пигментную атрофию эпителия сетчатки, преретинальный фиброз, атрофию диска зрительного нерва, отсутствие палочек и колбочек. У 89% больных развивается тугоухость (средний возраст ее диагностики 5 лет).

Инсулиновая резистентность развивается между 18 мес и 4 годами жизни. Появляющийся *acanthosis nigricans* подтверждает этот симптом. Сахарный диабет 2 типа обычно диагностируется во II–III декаде жизни. Однако описаны случаи раннего начала СД2 типа в возрасте 5 лет [9]. Возможно острое развитие гипергликемии с кетоацидозом, требующем неотложной инсулинотерапии. У большинства пациентов отмечается повышенный уровень триглицеридов с нормальным уровнем холестерина в сыворотке. Среди других эндокринных расстройств отмечают гипотиреоз (до 17%), гипер- и гипогонадотропный гипогонадизм, крипторхизм, гирсутизм у девочек с патологическим развитием молочных желез, поликистоз яичников, нерегулярные менструации или аменорею. Пубертат часто задерживается.

Особое место среди симптомов занимает дилатационная кардиомиопатия. Некоторые авторы считают, что в отсутствие патологии сердца диагноз синдрома маловероятен. По мнению других, дилатационная кардиомиопатия может развиваться в любом возрасте, иногда до появления основных симптомов заболевания, и часто спонтанно исчезает.

Гепатолиенальный синдром выявлен у 86 % больных в возрасте до 8 лет [3]. Он сопровождается повышением уровня печеночных трансаминаз в сыворотке. При

Таблица 1

Дифференциальный диагноз синдромов: Альстрема, Прадера-Вили, Лоренса-Муна-Барде-Бидла, Барде-Бидла

Синдром	Альстрема	Прадера-Вили	Лоренса-Муна-Барде-Бидла	Барде-Бидла
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный (ген ALMS1 на хромосоме 2 p13)	Спорадический случай (у 50 % делеция 15q1,1-1,3. Дисомия 15 материнской хромосомы, отцовская 15 хр. отсутствует)	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный
Ожирение	+	+	+	+
Умственное развитие	Нормальное или снижено	Снижено до олигофрении	Снижено до имбицильности	Отставание психического развития
Гипогонадизм	+	+	+	+
Стопы, кисти	Короткие пальцы на руках и ногах, широкие кисти и стопы	Акромикрия	Полидактилия синдактилия брахидактилия	Полидактилия
Сахарный диабет 2 типа	+	+	-	-
Поражение почек	Нефропатия	-	-	Аномалии почек
Рост	Нормальный, выше или ниже нормы	Нормальный, или ниже нормы	Нормальный или высокий	Нормальный
Поражения глаз	Пигментная дегенерация сетчатки - слепота	-	Пигментная дегенерация сетчатки - слепота	Пигментный ретинит
Поражение сердца	Дилатационная кардиомиопатия	-	-	Врожденные пороки сердца
Поражения слуха	Нейросенсорная тугоухость	-	-	Нейросенсорная тугоухость

биопсии печени выявляется стеатоз, воспаление, фиброз и цирроз. В 2001 г. впервые описан случай синдрома Альстрема, начавшегося с острого гепатита, у ребенка в возрасте 5 лет с развитием печеночной недостаточности и смертью в 8-летнем возрасте. Авторы не исключают дефект митохондрий при этом синдроме.

У больных с синдромом Альстрема описаны легочные и мочеполовые расстройства, медленно прогрессирующая хроническая нефропатия. У ряда больных наряду с проявлениями синдрома Альстрема имелись симптомы, характерные для метаболического синдрома, включая артериальную гипертензию.

Патогномоничными для синдрома Альстрема являются нейросенсорная тугоухость, дегенерация сетчатки, ведущая к слепоте, нефропатия, а также СД2. Полидактилия, синдактилия и брахидактилия являются патогномоничными для синдромов Лоренса-Муна-Барде-Бидла, Барде-Бидла, а для синдрома Прадера-Вилли – акромикрия. Поражения глаз также характерны для синдромов Лоренса-Муна-Барде-Бидла и Барде-Бидла. Для синдрома Прадера-Вилли характерна мышечная гипотония новорожденных. При синдромах Прадера-Вили, Лоренса-Муна-Барде-Бидла, Барде-Бидла рост в норме, выше или ниже ее границ. СД2 типа отмечен при синдроме Прадера-Вили. При синдромах Прадера-Вили, Лоренса-Муна-Барде-Бидла, Барде-Бидла выявлено сильное отставание в умственном развитии, тогда как у больных с синдромом Альстрема достаточно часто отмечается нормальный интеллект.

При синдромах Прадера-Вилли, Лоренса-Муна-Барде-Бидла не отмечалось патологии почек, а при синдроме Барде-Бидла выявлены аномалии развития почек.

Дифференциальный диагноз рассматриваемых синдромов представлен в табл. 1.

В доступной литературе нам не встретилось описаний синдрома Альстрема в Российской Федерации. Приводим два собственных наблюдения (см. рисунок).

Пациент К.К., 16 лет, поступил в ЭНЦ с жалобами на слепоту, головные боли, избыточный вес, сонливос-



Пациент К.К.

ть, нестабильную гликемию, подъем АД до 140/90 мм рт. ст., баланопостит, фимоз.

Ребенок от 2-й беременности, вторых родов. Первая беременность закончилась родами. Родился мальчик с массой тела 3600 г, длиной 54 см., умер в 3,5-месячном возрасте от острой сердечной недостаточности. Вторая беременность протекала с токсикозом в I половине и нефропатией во II половине.

Таблица 2

Биохимические и гормональные показатели обследованных больных			
Показатели	Норма	К.К. 16 лет	М.А. 17 лет
Триглицериды, ммоль/л	0,1-2,2	17,0	5,9
Об. холестерин, ммоль/л	3,3-5,2	9,5	6,7
ALT, Ед/л	10-41	152	49,9
AST, Ед/л	4-38	87	27,9
GGT, Ед/л	8-61	3558,8	-
С-пептид, нг/мл	0,36-3,6	18,5	10,0
ИРИ, мкЕд/мл	2,3-26,4	1128	
HbA1c, %	6	10,9	9,8
ЛГ, Ед/л	2,5-11,0	11,4	17,0
ФСГ, Ед/л	1,55-9,74	16,6	11,2
Тестостерон, нмоль/л	10-19,0	4,7	6,7
ТТГ, нг/л	0,25-3,5	1,4	3,2
Св. Т4, ммоль/л	10-19	4,7	9,8
Креатинин, ммоль/л	66-106	69	99
Мочевина, ммоль/л	1,7-8,3	7,1	4,6

Роды на 42-й нед. Родился мальчик с массой тела 3500 г, длиной 53 см. К груди приложен в первые сутки. На грудном вскармливании до 5 мес., докорм с 3 мес. В 6 мес при плановом осмотре выявлен врожденный нистагм, гипертензионно-гидроцефальный синдром. В 7 мес при обследовании в связи с судорожным синдромом диагностирована перинатальная энцефалопатия, задержка психомоторного развития. В 11 мес родители отметили снижение остроты зрения (рассматривал игрушки на близком расстоянии). К году установили наличие избыточной массы тела. В 3-летнем возрасте окулистом установлена врожденная патология обоих глаз: сходящееся косоглазие, колбочковая дисфункция, дистрофия сетчатки.

В 4 года проконсультирован генетиком. На основании таких симптомов, как ожирение, задержка психомоторного развития, дистрофия сетчатки, диагностирован синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидла.

В 6 лет стали беспокоить боли в области печени; при обследовании выявлено увеличение печени при отрицательных результатах определения маркеров вирусных гепатитов в крови. В возрасте 8 лет диагностирована тугоухость III ст. В 12-летнем возрасте выявлена гипергликемия натощак (9,0 ммоль/л) и через 2 ч после пищевой нагрузки (14 ммоль/л). Диагностировано нарушение толерантности к глюкозе. В 14 лет диагностирован СД2. В течение 2 лет получал лечение метформин, затем глюренормом.

При обследовании в ЭНЦ длина тела 153 см, масса тела – 67 кг, ИМТ=28,6. Кожные покровы бледные сухие с выраженной потливостью ладоней и подошвенных областей; угревая сыпь на спине, лице; acanthosis nigricans на шее. Подкожный жировой слой развит

избыточно с перераспределением жира в области туловища. Костных деформаций нет.

Тоны сердца приглушены, ЧСС – 92 в мин. АД 160/110 мм рт. ст. Печень увеличена (+12 см по L. Medioclavicularis dextra), плотная. Пальпируется край селезенки. Щитовидная железа не пальпируется.

Половое развитие: Таннер 2 (Ах 3, Р 3, яички 6-8 мл). Половой член – состояние после circumcision, размеры соответствуют возрасту. Дифференцировка скелета соответствует половозрелому субъекту. Зоны роста закрыты.

При УЗИ сердца данных за дилатационную кардиомиопатию нет. Отмечен диффузный гипокинез стенок левого желудочка (ЛЖ), снижение систолической функции ЛЖ, нарушение диастолической функции ЛЖ по 2 типу.

Осмотр окулиста: Vis OD = 0,005 Vis OS = 0,005. OU – спокоен, роговицы прозрачные, в хрусталике начальное помутнения в задней капсуле; на глазном дне: диск зрительного нерва бледный однотонный; границы нечеткие. Резкое сужение сосудов, артерии облитерированы, дегенерация сетчатки с отложением пигмента от центра до периферии сетчатки.

При УЗИ брюшной полости отмечено увеличение печени, селезенки, почек. Повышение эхогенности печени. Протеинурия 1,525 г/л.

Результаты гормональных и биохимических исследований представлены в табл. 2.

Анамнез, клиническая картина, лабораторные данные позволили диагностировать синдром Альстрема. Из неописанных ранее симптомов мы отметили множественный папилломатоз, себорейный дерматит.

В семье пациента были обследованы оба родителя и пробанд. У матери обнаружена мутация 2141delCT. Других мутаций из изученных локусов гена ALMS1 в этой семье обнаружено не было.

Пациент М.А., 17 лет. Ребенок от 11-й беременности, протекавшей на фоне нефропатии, пятых срочных родов в головном предлежании. Первая беременность закончилась рождением живого мальчика, который умер в 2 мес от сердечной недостаточности; 2-я беременность – роды девочкой, 3-4-я беременности – медицинские аборт, 5-я беременность – роды двойней, 6-я беременность – роды двойней, 8-10-я беременности – медицинские аборт. Мать страдала ожирением, гипертонической болезнью, хроническим пиелонефритом; умерла в



Пациент М.А.

возрасте 55 лет от сердечно-легочной недостаточности; 2 сестры и 3 брата здоровы.

Масса тела больного при рождении 4350 г, длина 53 см. С рождения – на искусственном вскармливании. С первых месяцев жизни отмечено быстрое увеличение массы тела. В возрасте 1 г 8 мес имел массу тела 17,8 кг, рост 85 см, ИМТ – 25,4 кг/см².

В 6 мес выявлены нистагм, гипоплазия диска зрительного нерва, в 1 год – светобоязнь. В 13 лет обнаружена глюкозурия и протеинурия (ортостатическая, по предположению уролога). В 15 лет выявлены *acanthosis nigricans*, гипергликемия натощак 8–10 ммоль/л; через 2 ч после нагрузки глюкозой – 12,9–14,9 ммоль/л. Диагностирован СД2. Уровень С-пептида 6,8 нг/мл; ИРИ- 66,2 мЕд/л. Лечился Сиофором по 500 мл 2 раз в день, нерегулярно. Гликемия в течение суток снизилась до 4–8 ммоль/л.

При обследовании в ФГУ ЭНЦ: рост – 157 см, масса тела 91 кг, ИМТ – 35 кг/м². Гиперстеническое телосложение. Кожа сухая, *acanthosis nigricans* на шее, множественные папилломы в подмышечной области на фоне гиперпигментации. Равномерное ожирение. Череп башенной формы, сглаженный затылок, короткая шея, низкий рост волос на лбу. Пальцы на руках и ногах короткие. Широкая грудная клетка.

Тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС – 90 в мин, АД 150/100 мм рт. ст. Отеков нет. Живот вздут. Печень не пальпируется из-за метеоризма. Запоров нет. Щитовидная железа не увеличена. Клинически эутиреоз. Половое развитие: Таннер 2–3.

На ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 86–104 в мин. Отклонение электрической оси сердца влево. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса и передней ветви левой ножки пучка Гиса. Изменения предсердно-желудочкового компонента.

УЗИ сердца: камеры сердца не расширены, миокард желудочков не утолщен. Уплотнение стенки кольца аортального клапана. Уплотнение стенок митрального клапана. Заключение: крепление хорд митрального клапана к базальному сегменту межжелудочковой перегородки. Турбулентный трансортальный ток. Максимальная скорость 1,0 м/с. Перикард без особенностей. Признаки дилатационной кардиомиопатии отсутствуют.

УЗИ брюшной полости: гепатомегалия, жировой гепатоз, диффузные изменения почек, липоматоз поджелудочной железы.

Заключение окулиста: Vis OD, Vis OS на уровне светощущения. Роговицы прозрачны. Радужки структурны. Хрусталик с помутнениями в ядре. Глазное дно: диск зрительного бледно-розовый, монотонный, границы нечеткие. Артерии сужены. Сетчатка с фиброзными включениями, «пестрая». Протеинурия 5,3 г/л.

Результаты гормональных и биохимических исследований представлены в табл. 2.

Молекулярно-генетическое обследование: оба родителя гетерозиготные носители мутации *2141delCT* гена *ALMS1*, а ребенок унаследовал мутантные аллели от обоих родителей и является гомозиготным носителем этой мутации.

Таким образом, в обоих случаях первые беременности у матерей закончились рождением живых мальчиков, которые погибли на 2–3-м мес жизни от острой сердечно-сосудистой недостаточности. Можно предположить, что новорожденные погибли от дилатационной кардиомиопатии, которая развилась раньше классических симптомов синдрома Альстрема. Наблюдаемые подростки не имели указанной патологии, возможно, вследствие ее транзиторности.

Фенотипически больные мало отличаются друг от друга, но при молекулярно-генетическом исследовании были выявлены различные мутации. Как отмечалось ранее, даже у сибсов при фенотипическом сходстве выявляются разные мутации гена *ALMS1*. Наличие у родителей одних мутаций не исключает появления у детей других. Поэтому отсутствие у отца и ребенка (К.К.) выявленной у матери мутации *2141delCT* требует дальнейших молекулярно-генетических исследований.

Полиморфизм клинической картины синдрома Альстрема, сходной с многими другими генетическими синдромами, затрудняет диагностику. Однако молекулярно-генетические исследования способствуют раннему выявлению данного синдрома.

Выражаем благодарность московскому представительству фирмы «Ново Нордиск» за спонсирование молекулярно-генетических исследований.

Литература

1. Alstrom CH, Hallgren B, Nilsson LB, Asander H. Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1959; 34 (suppl 129):1-35.
2. Konstantinova M, Marshall J, Petrova V, Ivanova M. Endocrine Genetics Rare Syndroms 3. Clinical evolution of a girl with a mutation in *ALMS1*, causing Alstrom syndrome. *Hormone Research* 2006; P01-263 (Abstract).
3. Marshall JD, BA; Bronson RT, DVM; Collin GB, MS; Nordstrom AD, PhD; Maffei P; Paisley RB; Carey C; MacDermott S. New Alstrom Syndrome Phenotypes Based on the Evaluation of 182 Cases. *Arch Intern Med*. 2005 Mar 28; 165(6):675-83.
4. Collin GB, Marshall JD, Boerkoel CF et al. Alstrom syndrome: further evidence for linkage to human chromosome 2p13. *Hum Genet* (1999) 105:474-479.
5. Barrett TG. Genetic syndromes and diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* 2006; (suppl 5):2.
6. Collin GB, Marshall JD, Ikeda A et al. Mutation in *ALMS1* cause obesity? Type 2 diabetes and neurosensory degeneration in Alstrom syndrome. *Nat Genet* 2002;31:47-78.
7. Alter CA, Moshang T. Growth hormone deficiency in two siblings with Alstrom syndrome. *Am J Dis Child* 1993; 147:97-99 (Abstract).
8. Michaud JL, Heon E, Guilbert F, Weill J, Puech B, Benson L et al. Natural history of Alstrom syndrome in early childhood: onset with dilated cardiomyopathy. *J Pediatr* 1996;128:225-229.
9. Russell-Eggitt IM, Clayton PT, Coffey R, Kriss A, Taylor DS, Taylor JF. Alstrom syndrome. Report of 22 cases and literature review. *Ophthalmology*. 1998 Jul;105(7):1274-80.