

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Министерства здравоохранения России.

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой:
д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат

Тема: Болезнь Пелицеуса-Мерцбахера

Выполнила: ординатор 1 года обучения
кафедры нервных болезней с курсом ПО
специальности 31.08.42 Неврология

Парамонова А.И

Красноярск 2020

Определение. Болезнь Пелицеуса-Мерцбахера (лейкодистрофия суданотрофная, гипомиелиновая лейкодистрофия 1) – редкое генетическое дегенеративное прогрессирующее заболевание, характеризующееся замедлением с последующей полной преждевременной остановкой миелинизации. Впервые клинические симптомы болезни на примере одной семьи описал в 1885 г. немецкий невролог Ф. Пелицеус, выявив наследственный характер. В 1910 г. невропатолог и психиатр Л. Мерцбахер дополнил описание, указав на характерные проблемы с формированием миелиновой оболочки нервных клеток.

Заболевание является крайне редким и встречается с частотой 1–9 случаев на 1 млн человек. Среди всех лейкодистрофий болезнь Пелицеуса – Мерцбахера является второй по частоте встречаемости после метахроматической.

Этиология, патогенез. Заболевание обусловлено мутациями гена *PLP*, кодирующего синтез протеолипида протеина 1 (PLP1), участвующего в синтезе миелина и дифференцировке олигодендроцитов. Ген картирован на длинном плече Xq21.33-22, тип наследования заболевания Х-сцепленный рецессивный. Соответственно, чаще болеют мальчики. Белок PLP в процессе биосинтеза покидает эндоплазматический ретикулум (ЭПР), связываясь с миелиновыми рафтами, обогащенными холестерином и галактозилцерамидом, и образует олигомеры на поверхности клетки. Мутантный белок часто образует олигомеры еще в ЭПР, подавляя механизмы деградации. Тяжесть и начало проявления клинических симптомов зависит от типа мутации. У 30% больных с врожденной формой имеется точковая мутация в экзоне гена PLP, проявляющаяся в форме делеций, миссенс-мутаций и мутациях в неконсервативных частях гена. В этом случае возникает апоптоз олигодендроцитов, нарушается состав миелиновой оболочки, однако она частично сохранена. У 60-70% пациентов с классической формой обнаруживается дупликация *PLP* гена. В этом случае у пациентов наблюдаются повреждения клеток олигодендроцитов, астроцитов, микроглии и нейронов. При повышенной экспрессии белок связывается с холестерином и накапливается в эндосомах и лизосомах вместо того, чтобы направиться к плазматической мембране.

Клиническая картина. Выделяют два основных типа заболевания: классический и внутриутробный.

Внутриутробный тип болезни Пелицеуса-Мерцбахера является более тяжелым. Симптомы обычно присутствуют при рождении или развиваются в первые несколько недель жизни и проявляются в виде нистагма с ротаторным

компонентом, блуждающего взгляда, тремора головы по типу *spasmus nutans* (кивательные судороги), стридора. Младенцы обычно гипотоничны, отмечается выраженная задержка психомоторного развития. Наблюдаются частая рвота и трудности кормления. С возрастом присоединяется пирамидная симптоматика в виде прогрессирующей спастичности, приводящей к ограничивающим движение деформациям суставов (контрактурам), наблюдаются затруднения речи, атаксия, эпилептические припадки. Также характерно развитие атрофии зрительного нерва к 6-7 годам жизни. Дети с этим типом синдрома часто имеют низкий рост и плохо набирают вес. Те, кто страдает от внутриутробной болезни Пелицеуса-Мерцбахера, не ходят и не развивают эффективное использование своих верхних конечностей.

Классический тип является более распространенным. В течение первого года жизни у детей также наблюдается мышечная гипотония, нистагм и замедленное развитие двигательных навыков, таких как ползание или ходьба. По мере того, как ребенок становится старше, проявления нистагма могут уменьшаться, но развиваются другие двигательные расстройства: повышение мышечного тонуса по пирамидному типу, атаксия, интенционный тремор, атетоз, хореоформные движения. Когнитивные способности могут быть нарушены, но речь и язык обычно присутствуют.

Диагностика. Основывается на выявлении характерных вышеупомянутых неврологических симптомов в младенчестве с их постепенным медленным нарастанием. В ликворе может выявляться незначительное повышение уровня белка, цитоз. На МРТ исследовании определяется симметричный паттерн замедления темпов миелинизации в виде диффузной лейкоэнцефалодистрофии, агенезия или гипогенезия мозолистого тела. Исследование слуховых вызванных потенциалов ствола мозга на ранних этапах заболевания демонстрируют паттерн отсутствия волн III-V. При исследовании зрительных вызванных потенциалов отмечается замедление латентностей, соматосенсорные вызванные потенциалы показывают отсутствие кортикальных ответов, либо также замедление латентностей. Возможна перинатальная и предимплантационная диагностика заболевания. Основные патоморфологические изменения со стороны нервной ткани включают отсутствие миелиновой оболочки неповрежденных аксонов, что предполагает под собой также нарушение функции олигодендроглии.

Дифференциальный диагноз. Включает такие заболевания, как: адренолейкодистрофия, болезнь Канаван, болезнь Александера, метакромная лейкодистрофия, врожденный нистагм, болезнь Кокейна, рассеянный склероз.

Лечение. Специфического лечения болезни Пелицеуса-Мерцбахера на данный момент не разработано. С 2009 года ведутся исследования по трансплантации невральных стволовых клеток. Также активно изучается

использование хелатирования железа. Перспективной может стать генетическая терапия: есть успешные исследования на мышах с применением технологии CRISPR и антисмысловой терапии. Также исследования показали, что при дупликациях гена PLP1 положительное влияние оказывает диета, богатая жирами, способствующая увеличению количества миелина и улучшению моторики. Паллиативная терапия включает реабилитацию и ортопедическую помощь, инъекции ботулотоксина для снижения спастичности.

Прогноз. Исход заболевания напрямую зависит от формы и тяжести симптомов. При врожденной форме смерть наступает в первой декаде жизни, чаще всего от респираторных осложнений. При классической форме средняя продолжительность жизни может составлять до 20-30 лет.