

СИНДРОМ ЛУИ-БАР. СИНДРОМ ФЕЛТИ. СИНДРОМ БЛУМА

Государственная образовательная организация высшего профессионального
образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького»

Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФИПО (зав. каф. Проценко О.А.)

Подготовила ординатор первого года
Коновалова Алена Олеговна

Научный руководитель – проф. Проценко Т.В.

ДОНЕЦК, 09.02. 2022 Г.

Синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия) —

относится к т.н. факоматозам — генетически обусловленным сочетанным поражениям кожи и нервной системы.

В основе патологических изменений, сопровождающих синдром, лежат генетические нарушения, приводящие к развитию врожденной **нейроэктодермальной дисплазии.**

С КАКИМИ СИМПТОМАМИ ОБРАЩАЮТСЯ К ДЕРМАТОЛОГУ

Дерматологическая картина синдрома характеризуется наличием кожных телеангиэктазий у 100% больных. Другие кожные проявления - резкая сухость кожи и волос, фолликулярный кератоз на предплечьях и голенях, пигментации цвета «кофе с молоком» и сетчатые дисхроматически-атрофические поражения на коже лица - наблюдаются у 50-70% больных.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

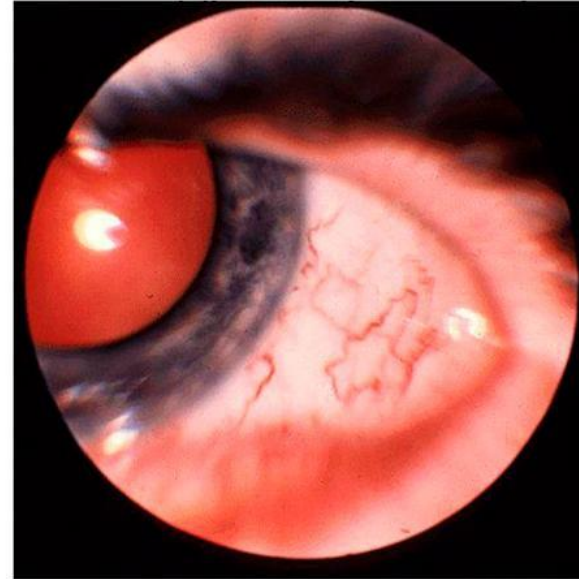
Атаксия мозжечкового характера является первым симптомом у всех больных; начинается с раннего детства, становится особенно заметной, когда ребенок начинает ходить. Необходимо направить больного к неврологу при этих симптомах.

Вследствие прогрессирования мозжечковых расстройств больные часто полностью лишены возможности ходить. Отмечается атаксия позы и конечностей, гипотония мышц, замедленная невнятная речь, тремор, нарушения иннервации движений глазных яблок. Сухожильные рефлексy низкие или отсутствуют. Окуломоторная апраксия встречается в 80% случаев, затем развивается офтальмоплегия – необходима консультация офтальмолога.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Симптомы чаще всего появляются в раннем детстве:

- Глазодвигательная апраксия
- Дизартрия – невнятная/искажённая речь и глотания
- Повышенная инфекционная восприимчивость дыхательных путей
- Увеличение числа случаев рака
- Телеангиэктазия
- Сахарный диабет



Телеангиэктазии появляются в возрасте от 3 до 6 лет и первоначально возникают на конъюнктиве глазного яблока, затем на коже век, носа, лица и шеи, локтевых и коленных сгибах, предплечьях, тыльной поверхности стоп и кистей.

Могут также наблюдаться на слизистой оболочке мягкого и твердого неба, но наиболее выражены в тех местах кожного покрова, которые подвергаются воздействию солнечных лучей. В первую очередь это лицо. Кожа при этом теряет свою эластичность и становится плотной, что напоминает изменения, типичные для склеродермии.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИЙ

❖ Телеангиоэктазии

1. Линейные(простые)



2. Древоподобные



3. Пятнистые



4. Звездчатые



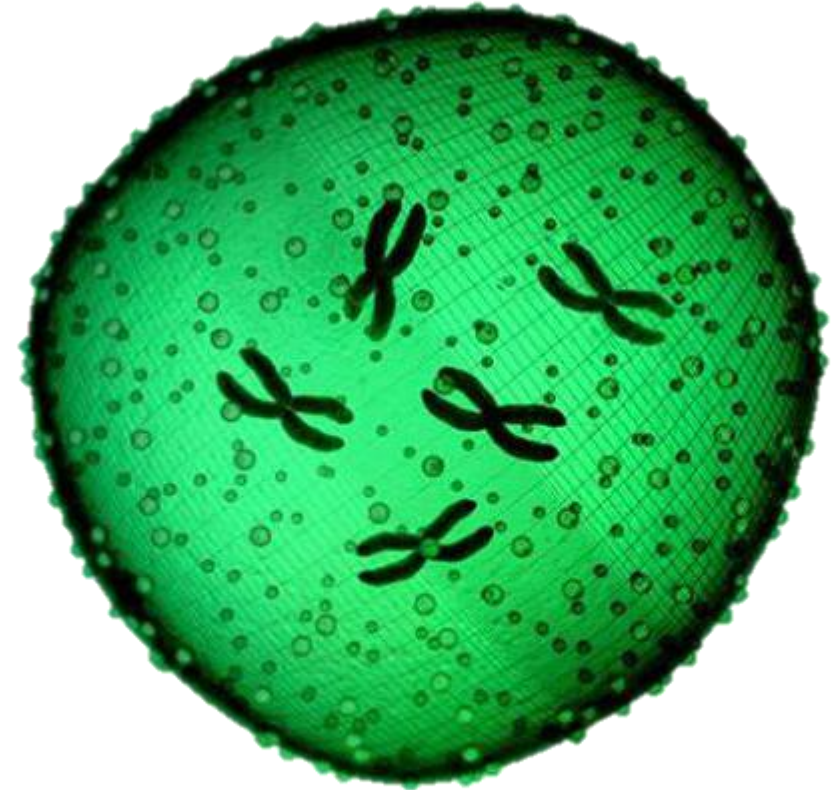
ОСОБЕННОСТИ ПИГМЕНТАЦИИ

Из других кожных проявлений встречаются веснушки, пятна цвета «кофе с молоком», участки обесцвеченной кожи. Наличие гипо- и гиперпигментаций делает кожные симптомы синдрома Луи-Бар схожими с клиникой пойкилодермии. У многих больных отмечается сухость кожи и участки гиперкератоза. Могут наблюдаться гипертрихоз, ранняя седина волос, кожные элементы, напоминающие акне, или проявления псориаза.



ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Нет точных данных о том, с какой частотой синдром Луи-Бар встречается среди современного населения. По некоторым сведениям эта цифра составляет 1 случай на 40 тысяч новорожденных. Однако, необходимо учитывать, что при смерти в раннем детском возрасте синдром Луи-Бар обычно остается не диагностированным. Известно, что заболевание одинаково часто поражает мальчиков и девочек.



ДИАГНОСТИКА

Пациент с подозрением на синдром Луи-Бар должен пройти обследование **у невролога, дерматолога, отоларинголога, офтальмолога, иммунолога, пульмонолога, онколога.**

При общем осмотре необходимо акцентировать внимание на:

- 1) пигментации кожных покровов;
- 2) анализе пигментных пятен (наличие гиперкератоза, отложение меланина в эпидермисе, воспалительная реакция в дерме)
- 3) микроневралгической симптоматике (направление к неврологу)
- 4) нарушении или отсутствии сухожильных рефлексов;
- 5) нарушении роста и задержке полового развития;
- 6) глагодвигательной апраксии (направление к офтальмологу)
- 7) уменьшенных размерах миндалин и лимфатических узлов (направление к отоларингологу)

ДИАГНОСТИКА



Из **инструментальных способов диагностики** синдрома Луи-Бар могут применяться: УЗИ тимуса, МРТ головного мозга, фарингоскопия, риноскопия, рентгенография легких. При помощи УЗИ диагностируется аплазия или гипоплазия тимуса. **МРТ головного мозга выявляет атрофию мозжечка, расширение IV желудочка. Рентгенография легких** необходима для диагностики очаговой или крупозной пневмонии, выявления очагов пневмосклероза и бронхоэктатических изменений.

Синдром Луи-Бар следует дифференцировать с атаксией Фридрейха, болезнью Рандю-Ослера, атаксией Пьера-Мари, болезнью Гиппеля-Линдау и др.

ЛАЗЕРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Чаще всего при первых появлениях красных пятен больные обращаются в кабинет лазерного удаления. Лазерное лечение помогает безболезненно избавиться от неприятного дефекта. Но, тем не менее, для того, чтобы избежать их повторного появления, необходимо устранить причину.

Прежде чем начинать лазерное удаление телеангиоэктазий, следует посетить врача и пройти комплексное обследование. Диагностика и лечение болезней, которые привели к появлению косметического дефекта, поможет избежать рецидива.



ЛЕЧЕНИЕ

Продлению жизни пациентов, имеющих синдром Луи-Бар, способствует иммунокорректирующая терапия препаратами тимуса и гамма-глобулином, витаминотерапия в высоких дозировках и интенсивная терапия любого инфекционного процесса. По показаниям применяют противовирусные препараты, антибиотики широкого спектра действия, противогрибковые средства, глюкокортикостероиды.



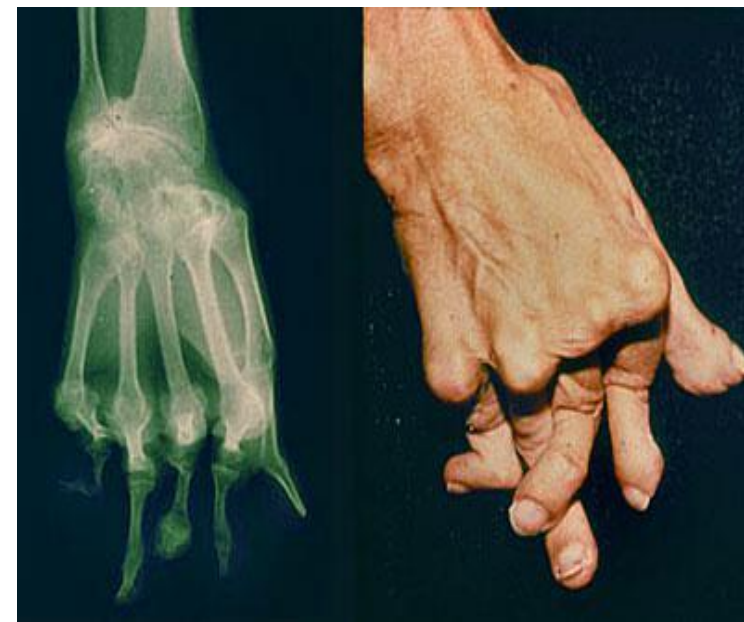
ПРОГНОЗ

В связи с отсутствием эффективных способов лечения синдром Луи-Бар имеет неблагоприятный прогноз как для выздоровления, так и для жизни. Больные этим заболеванием редко доживают до 20 лет. В большинстве случаев они погибают от инфекционных осложнений и онкологических заболеваний.

Более половины больных погибают через 5-10 лет после появления первых симптомов болезни от воспаления легких или лимфопролиiferативных злокачественных опухолей.

Синдром Фелти - симптомокомплекс, включающий основную триаду признаков: ревматоидный артрит, спленомегалию и лейкопению.

Синдром Фелти – самостоятельный вариант суставно-висцеральной формы ревматоидного артрита, сочетающий в себе полиартрит, лейкопению, увеличение селезенки (спленомегалию), пигментацию кожи и другие клинико-лабораторные признаки. Развивается примерно у 1-5% больных ревматоидным артритом. Представляет собой эрозивный артрит, протекающий в тяжелой форме.



С КАКИМИ СИМПТОМАМИ ОБРАЩАЮТСЯ К ДЕРМАТОЛОГУ

К возможным изменениям кожи относятся: ревматоидные узелки, утолщение и гипотрофия кожи; васкулит, сетчатое ливедо, микроинфаркты в области ногтевого ложа. При синдроме может отмечаться гиперпигментация кожи нижних конечностей. Гиперпигментация кожи может быть диффузной или локализованной на разгибательной поверхности голени.

Кроме того, могут наблюдаться:

- Язвы ног и васкулит;
- Подкожные узелки;
- Лимфаденопатия;
- Потеря веса;
- Поражение суставов, характерное для РА;
- Плеврит;
- Невропатия;
- Глазные проявления (эписклерит, узловой склерит, язва роговицы, иридоциклит, васкулит сетчатки)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В ранние сроки наступают лейкопения (до $4-2 \cdot 10^9/\text{л}$), гранулоцитопения, анемия, тромбоцитопения, объясняемые гиперспленизмом. Повышенному разрушению в селезенке подвергаются нейтрофилы, нагруженные фагоцитированными иммунными комплексами. При гистологическом исследовании селезенки выявляют гиперплазию пульпы, переполнение сосудов кровью и расширение синусов, участки некроза. Последние, являются следствием васкулитов, характерных для ревматоидного артрита.

ДИАГНОСТИКА

Кожные проявления ввиду своей наглядности становятся первыми признаками, привлекающими внимание пациента задолго до возникновения других симптомов соматического заболевания.

Задача врача – своевременно выявить связь между изменениями кожи и незаметно развивающейся соматической болезнью. Чем раньше будет заподозрена истинная причина кожных проявлений и больной будет направлен на дополнительное обследование, тем раньше он начнет патогенетическое, а не симптоматическое лечение.



ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

- Общий анализ крови (ускоренное СОЭ, нейтропения $<1,5 \times 10^9$, анемия, тромбоцитопения)
- Биохимический анализ крови (увеличение щелочной фосфатазы и трансаминаз)
- Ревматоидный фактор в высокий титрах



ЛЕЧЕНИЕ

Лечение данного синдрома не всегда требуется. Лечение повторяющихся инфекций, образования язв на ногах, активной формы артрита включает средства, помогающие при ревматизме.

Пациентам с серьезными инфекциями необходимо каждую неделю делать инъекции фактора, стимулирующего колонии гранулоцитов, который помогает увеличить количество белых кровяных телец.

ПРОГНОЗ

Хотя у многих людей заболевание протекает бессимптомно, у других возникают симптомы и могут развиваться опасные для жизни инфекции. Легочные и кожные инфекции являются распространенными.

Смертность и заболеваемость в значительной степени зависят от уровня истощения, вызванного лежащим в основе ревматоидного артрита (РА), а также от степени иммуносупрессивной терапии, используемой при лечении как РА, так и синдрома Фелти.

Синдром Блума – (син.: врожденная телеангиэктатическая эритема; врожденная телеангиэктатическая эритема и нанизм) — редкое наследственное, аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся телеангиэктатической эритемой лица, повышенной фоточувствительностью, задержкой роста.

Культура лимфоцитов и фибробластов больных отличается высокой частотой хромосомных aberrаций и повышенной чувствительностью к УФ-облучению, отмечена недостаточность фермента ДНК-лигазы I.

С КАКИМИ СИМПТОМАМИ ОБРАЩАЮТСЯ К ДЕРМАТОЛОГУ

- появления эритемы, пузырей и корок на щеках, ушных раковинах, спинке носа, позже — на тыле кистей
- кожная фоточувствительность после минимального ультрафиолетового облучения, которая сопровождается развитием телеангиэктазий и повышенной ранимостью кожи.
- очаги атрофии, крапчатой гиперпигментации и гипопигментации, а также пятна типа «кофе с молоком»

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Синдром Блума начинается в первые недели жизни с появления эритемы, пузырей и корок на щеках, ушных раковинах, спинке носа, позже — на тыле кистей. Обычно отмечается кожная фоточувствительность даже после минимального ультрафиолетового облучения, которая нередко сопровождается развитием телеангиэктазий и повышенной ранимостью кожи.

Позже на облучаемых и необлучаемых участках кожи появляются очаги атрофии, крапчатой гиперпигментации и гипопигментации, а также пятна типа «кофе с молоком». Обострение происходит, как правило, весной и летом. Дети обычно рождаются с низкой массой тела и в дальнейшем отстают в физическом развитии, хотя умственное развитие не страдает.



КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

На коже под воздействием ультрафиолета проступает фотодерматит — красная сыпь с участками расширения капилляров (телеангиэктазиями).

Кожные изменения преимущественно локализованы в средней трети лица по типу «бабочки». По мере роста ребенка участки сыпи распространяются на плечи, предплечья, тыл кистей рук. Также типичны темные пятна, чередующиеся с очагами депигментации.

Гистологическая картина синдрома Блума неспецифична: уплощение и атрофия эпидермиса, расширение сосудов сосочкового слоя дермы, периваскулярный лимфоцитарно-гистиоцитарный инфильтрат.



КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА



Генетическое заболевание ассоциировано со снижением зрения на фоне хронического конъюнктивита, двусторонней гипоплазии зрительного нерва.

Пациенты с синдромом Блума зачастую имеют когнитивные нарушения в виде снижения памяти, ухудшения концентрации внимания, у детей отмечается отсутствие мотивации и интереса к учебе. При этом интеллект в пределах нормы, умственная отсталость не характерна.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Самым опасным последствием синдрома Блума считается высокий риск канцерогенеза. У пациентов детского и подросткового возраста в основном развиваются онкогематологические заболевания — лейкозы, лимфомы, а также редкие виды новообразований, такие как остеогенная саркома, опухоль Вильмса. У взрослых чаще формируются аденокарциномы кишечника и пищевода, женщины предрасположены к раку молочной железы.

Вследствие снижения иммунитета больных беспокоят рецидивирующие инфекции: бронхиты, пневмонии, гастроэнтериты, повышается риск оппортунистических инфекций (пневмоцистных, кандидозных). В 15% случаев во взрослом возрасте возникает сахарный диабет 2 типа. У мужчин синдром зачастую осложняется гипогенитализмом, недоразвитием яичек, азооспермией. Женщины страдают яичниковой дисфункцией, дисменореей или аменореей, ранней менопаузой.

ДИАГНОСТИКА

Обследование пациента с подозрением на синдром Блума производится при участии дерматолога, генетика, эндокринолога, по показаниям к осмотру привлекают гастроэнтеролога, онколога, иммунолога. На первичной консультации определяются специфические фенотипические изменения, которые указывают на генетическую патологию, тщательно уточняется семейный анамнез. Чтобы точно диагностировать синдром, назначаются следующие методы исследования:

Генетическое тестирование. Синдром Блума верифицируют путем молекулярно-генетического обследования генома на мутировавший ген BLM, цитогенетической диагностики частоты обмена между сестринскими хроматидами. В семьях высокого риска возможно антенатальное генетическое исследование при биопсии хориона или амниоцентезе.

ДИАГНОСТИКА

Инструментальная визуализация. Для обнаружения хронических патологий дыхательной системы проводят рентгенографию ОГК, КТ легких, бронхоскопию. При симптомах со стороны ЖКТ выполняются ЭФГДС, УЗИ брюшной полости. По возможности используются нелучевые методы диагностики, чтобы не провоцировать опухоли кожи.

Дополнительные лабораторные методы. При рецидивирующих инфекциях применяется расширенная иммунограмма, позволяющая оценить гуморальный и клеточный иммунитет.

ЛЕЧЕНИЕ

Пациентам с BSyn рекомендовано симптоматическое лечение, которое подбирают с учетом выраженности клинических проявлений, наличия осложнений. Наиболее часто синдром Блума сопровождается инфекциями, для коррекции которых назначаются антибиотики, иммуномодуляторы, а при тяжелом иммунодефиците используется заместительное введение сывороточных иммуноглобулинов.



ЛЕЧЕНИЕ

Для минимизации фотодерматита, предупреждения злокачественных кожных новообразований пациентам, у которых выявлен синдром, необходимо круглогодичное нанесение на открытые участки тела средств с SPF 30 и более.

Большое значение в терапии имеет коррекция образа жизни, устранение модифицируемых факторов риска онкологических болезней. Пациентам советуют отказаться от курения, избегать канцерогенов в пище, косметике, бытовой химии. Необходимы регулярные осмотры у дерматолога, терапевта, пульмонолога.



ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Патология имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, носительство одного мутантного аллеля выявляется приблизительно у 1% евреев-ашкенази. Основным фактором риска являются близкородственные браки.

У пациентов нарушается процесс формирования «сестринских» хроматид, которые в норме образуют нить ДНК. Синдром характеризуется повышенной в 10 раз частотой обменов генетического материала между двумя цепями нуклеотидов, что сопровождается повреждением хромосомной структуры, появлением спонтанных точечных мутаций.



ПРОГНОЗ



Синдром Блума — неизлечимое заболевание, а симптоматическая терапия способна лишь удлинить продолжительность жизни пациентов. Больные погибают в возрасте до 50 лет от онкопатологий, хронических легочных болезней, системных инфекций, спровоцированных иммунодефицитом.

Первичная профилактика представлена медико-генетическим консультированием семей из групп риска, а вторичная включает своевременную диагностику и адекватное поддерживающее лечение.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

ДОНЕЦК, 2022 Г.