

Случай синдрома Ноя—Лаксовой (Neu—Laxova)

Т.В. Мелашенко, И.Р. Милявская, Л.М. Леина

A case of the Neu—Laxova syndrome

T.V. MELASHENKO, I.R. MILYAVSKAYA, L.M. LEINA

об авторах: ▶

Т.В. Мелашенко — врач-невролог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных клиники патологии новорожденных СПб ГПМА

И.Р. Милявская — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии СПб ГПМА

Л.М. Леина — к.м.н, доцент кафедры дерматовенерологии СПб ГПМА

Синдром Ноя—Лаксовой (Neu—Laxova syndrome) — редкое, летальное генетическое заболевание, характеризующееся множественными пороками развития, микроцефалией и ихтиозиформными изменениями на коже. Представлено описание случая данного синдрома у новорожденного ребенка.

Ключевые слова: **синдром Ноя—Лаксовой, ихтиоз, микроцефалия.**

Neu-Laxova syndrome is a rare lethal genetic disorder characterized by multiple congenital abnormalities, microcephaly and ichthyosiform skin lesions. The authors describe a case of this syndrome in a newborn baby.

Key words: **Neu-Laxova syndrome, ichthyosis, microcephaly.**

■ Синдром Ноя—Лаксовой (Neu—Laxova syndrome, NLS) — тяжелое генетическое заболевание, сопровождающееся задержкой внутриутробного развития и множественными пороками. NLS впервые был описан в 1971 г. R. Neu, годом спустя Лаксова сообщила о трех подобных случаях у близнецов, родители которых состояли в близкородственном браке [1—3]. Этот синдром в популяции встречается очень редко, к 2005 г. в медицинской литературе имелось 64 описания клинических случаев данного синдрома, из них 6,25% больных были выходцами из Турции. Описано рождение нескольких детей с подобным заболеванием в одной семье. Чаще случаи данного синдрома встречаются в странах, где практикуются близкородственные браки [4]. С. Scott и соавт. описали его основные симптомы: патология плацентации, приводящая к грубой задержке внутриутробного развития, выраженный отек подкожной клетчатки, эктодермальная дисплазия, тяжелые пороки развития головного мозга [5].

Многие авторы дают описание многочисленных признаков NLS: микроцефалия, ихтиозиформные изменения кожи, выраженный отек клетчатки, выступающий затылок с резко скошенной лобной костью, лагофthalm и экзофthalm, гипертелоризм, микрогнатия, короткая шея, деформация кистей, синдактилия

пальцев кистей и стоп, стопа-качалка, сгибательные контрактуры конечностей. При аутопсии выявляются: атрофия извилин мозга, агенезия мозолистого тела, гипоплазия мозжечка, лисэнцефалия и дисплазия легких [6].

В 1982 г. С. Curry и соавт. по наиболее характерным признакам разделили больных с NLS на три группы. В первой группе наиболее часто выявляются сочетания контрактур суставов конечностей, синдактилия, ихтиозиформные изменения кожи, стопы-качалки, нарушения фосфорно-кальциевого обмена. Вторая группа характеризуется преимущественно поражением кожи в виде ихтиоза (плод Арлекина) и массивных отеков кистей и стоп. В третьей группе часто наблюдают сочетание ихтиоза, контрактур и укорочения конечностей [7].

Различные варианты клинических проявлений синдрома подтверждают его гетерогенность. Патогенез заболевания неизвестен, предполагается, что NLS представляет собой комплексную нейроэктодермальную дисплазию. Тип наследования данного синдрома, вероятно, аутосомно-рецессивный. Генетическая мутация, ответственная за развитие синдрома, не идентифицирована. К. Siklos и соавт. сообщили о случае NLS (фенотипически изменения на коже соответствовали плоду Арлекина), где была верифицирована

ABCA 12-я мутация. Родители ребенка и здоровая сестра были гетерозиготы по данной мутации [8].

В некоторых публикациях отмечается тенденция к увеличению числа зарегистрированных случаев NLS, а также повторные случаи рождения детей с данным синдромом в одной семье. N. Meguid и S. Tuntany представили две семьи из Египта, в которых рождались дети с множественными пороками развития, описываемыми как NLS [9].

NLS известен как заболевание с неблагоприятным течением и прогнозом, продолжительность жизни новорожденных детей очень короткая, часты случаи мертворождения. Самая длительная продолжительность жизни ребенка с NLS (9 нед.) описана M. Ugras [10].

Пренатальная диагностика данного синдрома в практической медицине возможна с 32 нед. гестации с помощью ультразвукового обследования плода: выявляются выраженная задержка внутриутробного развития, закрытие родничков черепа, микроцефалия, укорочение шеи, ретрогнатия, флексорные установки конечностей, выраженные отеки мягких тканей [11].

Представляем случай NLS, выявленный у новорожденного ребенка, поступившего в возрасте 3 сут. в отделение патологии новорожденных Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии.

Ребенок родился от пятой беременности, пятых срочных самостоятельных родов. Брак, со слов матери мальчика, неблизкородственный, родители до переезда в Санкт-Петербург проживали в небольшом городе на Северном Кавказе. В семье первый сибс (мальчик) родился от первой беременности без внешних признаков пороков развития, до 4 мес. жизни был здоров, умер в возрасте 6 мес. от осложнений генерализованной вирусной инфекции. Второй сибс от второй беременности (девочка) — здорова. Третий и четвертые сибсы (мальчики) родились с множественными пороками развития, со слов, схожими с NLS, оба умерли в 1-й мес. жизни.

Наш пациент родился в срок, в тазовом предлежании, с признаками легкой асфиксии (оценка по шкале Апгар 7/8 баллов), закричал сразу после рождения. У ребенка отмечались выраженные признаки задержки внутриутробного развития (масса при рождении 2230 г, длина тела 44 см, окружность головы 26 см, окружность груди 31 см). Были выявлены множественные пороки развития, ихтиоз, массивные генерализованные отеки мягких тканей. Состояние новорожденного резко ухудшилось в первые же часы после рождения, и на третьи сутки жизни ребенок в тяжелом состоянии был переведен в отделение патологии новорожденных.

При осмотре обращало на себя внимание сочетание множественных дефектов развития и универсального поражения кожных покровов. Изменения на коже

характеризовались выраженным гиперкератозом на фоне тотальной эритемы и отечности. Роговые наслоения вначале представляли собой единую плотную пленку желтовато-серого цвета, которая мацерировалась в области шеи и в паховых складках, обнажая участки незащищенного эпидермиса, и была обильно покрыта трещинами и микроэрозиями. На открытых участках гиперкератоз напоминал плотный тонкий пергамент. Из-за натяжения кожи отмечался выворот верхних век (эктропион) и рта («рыбий» рот), что препятствовало закрытию рта и смыканию век (см. рисунок, а). При высыхании и растрескивании роговой слой отторгался крупным пластом. Отмечался гиперкератоз ладоней и подошв.

У пациента наблюдались следующие пороки развития: микроцефалия с резко скошенной лобной частью мозгового черепа и нависающим затылком, отсутствие родничков, плотное закрытие швов черепа, экзофтальм, гипертелоризм, щелевидный рот, короткая шея выраженные плотные отеки мягких тканей (см. рисунок, б), флексорные контрактуры конечностей, патологическая установка кистей с флексией пальцев (см. рисунок, а), синдактилия пальцев конечностей, стопы-качалки (см. рисунок, в). Спонтанная двигательная активность отсутствовала. Периодически отмечались отведение глазных яблок и ротаторный грубый нистагм, которые были расценены как эквиваленты судорог. Генерализованная пароксизмальная активность в виде серий клонико-тонических судорог длительностью 10—20 секунд появилась с 3-й недели жизни. Сосательный и другие безусловные рефлексы отсутствовали. Глубокие рефлексы были резко снижены на фоне гипертонуса мышц конечностей. В сгибательных и приводящих группах мышц конечностей и длинных выпрямителях спины отмечалось значительное усиление мышечного тонуса, вследствие которого ребенок принимал вынужденную позу с запрокидыванием головы, флексией и приведением конечностей.

На 6-й день жизни состояние ребенка резко ухудшилось, ему потребовалась респираторная поддержка (перевод на аппаратное дыхание). Общее состояние расценивалось как крайне тяжелое: отмечалась выраженная дыхательная недостаточность, нарушение гемодинамики. Выявлено угнетение всех ростков кроветворения (анемия, лейкопения и тромбоцитопения).

Было проведено лабораторно-инструментальное обследование новорожденного ребенка. При рентгенологическом обследовании грудной клетки видимых пороков развития выявлено не было. При мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга определялись уменьшение объема ткани головного мозга, отсутствие борозд коры головного мозга и мозолистого тела, гипоплазия мозжечка, вертикальное направление латеральных борозд, выраженная вен-



а



б



в

Рис. Синдром Ноя–Лаксовой:

а — общий вид новорожденного: флексорные контрактуры, запрокидывание головы, выраженный отек мягких тканей, ихтиозиформные изменения кожи; б — микроцефалия, скошенный лоб, «рыбий» рот, короткая шея, ретрофлексия, на коже туловища — отечная эритема и шелушение; в — изменения в виде стопы-качалки, синдактилии пальцев стопы, а также очаги крупнопластинчатого шелушения

трикуломегалия боковых желудочков, расширение субарахноидальных пространств. В клиническом анализе крови выявлялась лейкопения до $3,5\text{--}4,0 \cdot 10^9/\text{л}$, анемия (эритроциты до $2,9 \cdot 10^{12}/\text{л}$), тромбоцитопения (до $101 \cdot 10^9/\text{л}$). При биохимическом исследовании крови уровень общего белка находился в пределах нормы (52 г/л). Уровень электролитов сыворотки также не отличался от нормы. Было обнаружено резкое увеличение содержания С-реактивного белка до 89 мг/л (норма 0—5 мг/л). Отмечались эпизоды гипергликемии до 12 ммоль/л.

Обследование на TORCH-синдром методом иммуноферментного анализа (качественный метод) крови ребенка на 1-й нед. жизни не дало положительных результатов. Повторное обследование не проводилось.

Новорожденный был дважды осмотрен врачом-генетиком, синдром Ноя–Лаксовой был подтвержден на основании специфической клинической картины.

Проводимое лечение включало мероприятия, направленные на поддержание витальных функций организма. Осуществлялась респираторная поддержка, зондовое питание, массивная антибактериальная и антимикотическая терапия. По поводу ихтиоза ребенок получал преднизолон в дозе 5 мг/кг в сутки. Судорожный синдром купировался фенобарбиталом 5 мг/кг в сутки в два приема в качестве базовой терапии и при необходимости реланиумом. На фоне гормональной терапии довольно быстро улучшилось состояние кожи: уменьшились отечность и эритродермия, роговые пластинки стали более мягкими и тонкими, исчез эктропион. Однако, несмотря на проводимую

терапию, общее состояние ребенка постепенно ухудшалось, и в возрасте 8 нед. мальчик умер вследствие развившейся несовместимой с жизнью полиорганной недостаточности.

Представленный нами случай демонстрирует вариантотягощенного семейного анамнеза, связанного

с рождением в одной семье трех детей с тяжелыми генетическими нарушениями. Генетическое консультирование и ранняя пренатальная диагностика (проведение серийного ультразвукового исследования) помогут избежать рождения в данной семье больных детей. ■

Литература

1. Neu R.L., Kajii T., Gardner L. et al. A lethal syndrome of microcephaly with multiple congenital anomalies in three siblings. *Pediatrics* 1971; 46: 610—612.
2. King J.A., Gardner V. Neu-Laxova syndrome: pathological evolution of a fetus and review of the literature. *Pediatr Pathol Lab Med* 1995; 15: 57—79.
3. Paller M.S., Mancini A.J. *Hurwitz Clinical pediatric dermatology*. Third edition. Elsevier 2006; 632.
4. Tos J., Diniz G., Gey-Caner S. A terrible phenotypic appearance caused by an undefined genetic alteration. *Aegean Pathol J* 2006; 3: 5—9.
5. Scott C.I., Louro J.M., Laurence K.M. et al. Neu-Laxova Syndrome and CAD complex (Letter). *Am J Med Genet* 1981; 9: 165—175.
6. Ostrovskay T., Lazink G., Opits G.M. Cerebral abnormalities in the Neu-Laxova syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 30: (3): 747—756.
7. Fitch N., Curry C.J.R. Comments on Dr. Curry's classification of the neu laxova syndrome (letter). *Am J Med Genet* 1983; 15: 515—518.
8. Siklos K., Noll J., Solymosi A. Harlequin ichthyosis sharing features with Neu-Laxova syndrome. *Eur J pediatr dermatol* 2010; 20: (1): 37.
9. Meguid N.A., Tuntamy S.A. Neu-Laxova syndrome in two Egyptian families. *Am J Med Genet* 1991; 41: (1): 30—31.
10. Ugras M., Kocak G. Neu-Laxova syndrome: a case report and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006; 20 (9): 1126—8.
11. Shapiro I., Borochowitz Z., Degani S. Neu-Laxova syndrome: Prenatal ultrasonographic diagnosis, clinical and pathological studies and new manifestations. *Am J Med Genet* 1992; 43: (3): 602—605.