

Болезнь Лермитт-Дуклос является редким заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования. Случай данного заболевания имел место в нашей Республике. Целью клинического обзора является знакомство практикующих врачей с клиническими проявлениями заболевания, что позволит своевременно диагностировать данную патологию.

Ключевые слова: болезнь Лермитт-Дуклос, диспластическая ганглиоцитома, наследственное заболевание, PTEN-ген, клиника, диагностика.

Болезнь Лермитт-Дуклос, по другому известная как диспластическая ганглиоцитома мозжечка, впервые была диагностирована в 1920 году Lhermitte и Duclos. В последующие годы данное заболевание описывали многие ученые: в 1930 году – Bielschowsky и Simons, в 1937 году – Christensen, в 1943 году – Duncan и Snodgrass, в 1969 году – Ambler, в 1991 году – Radberg и другие. Эта болезнь ими упоминалась как диффузная ганглиоцитома мозжечка, пуркинома, гамартома, диспластическая ганглиоцитома, диффузная ганглионеврома и гипертрофия зернистого слоя мозжечка. Всего в литературе описано приблизительно 220 случаев болезни Lhermitte-Duclos [13].

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и возникает вследствие мутации гена PTEN в хромосоме 10q23.31. Приблизительно 90% больных с диспластической ганглиоцитомой мозжечка имеют мутацию в данном гене или его промоторах.

Ген PTEN (phosphate and tensin homologie) впервые был обнаружен как опухолевый супрессор в глиоме. Его соматические мутации исследователи ассоциировали с глиобластомой, меланомой, эндометриальным и простатическим раком. Ген кодирует липидную фосфатазу для фосфатидилинозитол – 3 – киназы, подавляет формирование серин/треонинкиназы, изменяет путь фосфатидилинозитол -3-киназы и таким образом усиливает апоптоз [8, 14,15].

Рассматривая природу заболевания, мнение Lhermitte и Duclos о нем заключалось в том, что диагностируемое патологическое образование в задней черепной ямке - это комбинация врожденного порока развития и неоплазмы, возникающей из ганглиозных клеток [13].

В настоящее время доказано, что болезнь Lhermitte- Duclos –это гамартома, а не опухоль [7]. Дифференциальная диагностика гамартром и неоплазм базируется на сохранении расположения пластинчатых структур мозжечка при врожденных пороках развития. Для болезни Lhermitte-Duclos не характерны кистозные образования, которые обычно ассоциированы с опухолями.

Некоторые авторы описывают это заболевание в сочетании с Cowden-болезнью, по другому называемой как “множественный гамартромный синдром”. Cowden-болезнь – редкий аутосомно-доминантный семейный раковый синдром с высокой степенью пенетрантности и значительным риском развития рака молочной железы. Клинически болезнь характеризуется множественными гамартромами. Рак молочной железы развивается приблизительно в 30-50%, а рак щитовидной железы – в 10% случаев. В 1996 году Nelen обнаружил ген Cowden-болезни в хромосоме 10q22-23, что частично совпадает с PTEN-локусом. Представленный мощный опухолевый ген- супрессор был назван PTEN/ММАС1. В настоящее время доказано, что опухолевые поражения при Cowden-болезни возникают, в основном, как результат вертикально передаваемых мутаций данного гена [2,6].

Точная этиология и патогенез болезни Lhermitte-Duclos до сих пор остаются неизвестными.

Заболевание может распознаваться уже в раннем возрасте, когда появляются первые клинические признаки прогрессирующего процесса в задней черепной ямке. Длительность проявления симптомов болезни колеблется от нескольких месяцев до многих лет. При диспластической ганглиоцитоме мозжечка наибольшее скопление патологических клеток происходит, как правило, к третьему- четвертому десятилетию жизни, что и выражается в особенностях динамики клинической симптоматики [4].

Краниальные нервные параличи, атаксия – результат острой либо хронической гидроцефалии, клинические проявления повышения внутричерепного давления и другие неврологические расстройства являются частыми симптомами болезни.

С болезнью Lhermitte-Duclos в различной степени ассоциированы пороки развития и ряд других поражений, которые представлены в таблице 1 [13].

Таблица 1. Пороки развития, ассоциированные с болезнью Lhermitte-Duclos

Часто встречающиеся пороки развития	Редко встречающиеся пороки развития	Другие поражения
<p>Мегалоцефалия</p> <p>Гидроцефалия</p> <p>Сирингомиелия</p> <p>Скелетные аномалии:</p> <ul style="list-style-type: none"> -полидактилия -синдактилия -лицевая асимметрия 	<p>Липомы</p> <p>Нейрофибромы</p> <p>Гемангиомы</p> <p>Папулезные высыпания на языке</p> <p>Гиперплазия десны</p>	<p>Щитовидной железы</p> <p>Молочной железы</p> <p>Мочеполовой системы</p> <p>Гастроинтестинальные расстройства</p>

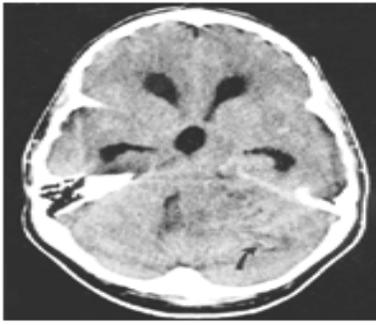


Рис.1.Компьютерная томография: визуализируется патологическое образование в левом полушарии мозжечка и обструктивная гидроцефалия на уровне водопровода. Присутствует небольшой очаг кальцификации в центре поражения.

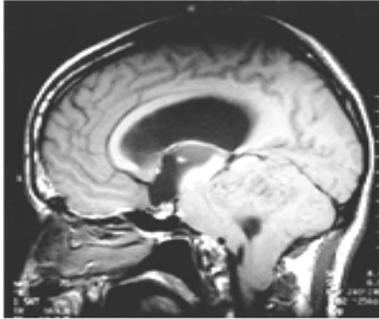


Рис.2.Магнитно-резонансное исследование: на саггитальном срезе наблюдаются патологическое образование в левом полушарии мозжечка, смещение намета мозжечка кверху, компрессия водопровода и гидроцефалия.

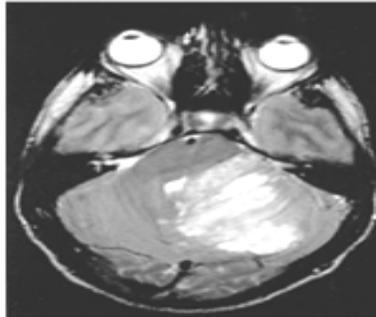


Рис. 3. Магнитно-резонансное исследование: на поперечном срезе выявлено образование, имеющее пластинчатую структуру и внешне напоминающее «тигровую полосу».

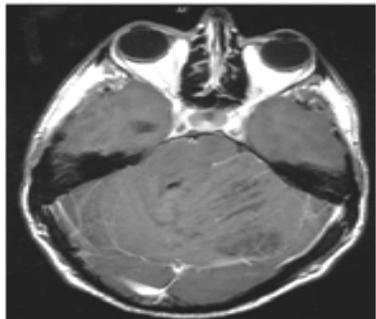


Рис.4.Магнитно-резонансное исследование: на поперечном срезе представлен недостаточно визуализируемый участок патологического образования при контрастировании его гадолинием.

¼/p>

Магнитно-резонансное исследование и компьютерная томография являются наилучшими инструментальными методами диагностики данного заболевания [3,5, 9,10,11].

В 1920 году Lhermitte и Duclos описали случай заболевания 36-летнего мужчины, у которого первые симптомы появились в десятимесячном возрасте и клинически выражались односторонним нарушением слуха слева и болями в области затылка. При осмотре за несколько недель до госпитализации этот пациент испытывал пароксизмальное головокружение с повторяющимися падениями, атаксию, нервно-психические расстройства с дезориентацией и нарушением памяти. При госпитализации у больного наблюдались: плохая ориентация во времени и пространстве в сочетании с дизартрией (нарушением артикуляции), нистагмы (непроизвольные ритмические двухфазные движения глаз) и мозжечковая атаксия верхних и нижних конечностей. Через неделю неврологическое состояние пациента ухудшилось. Ему не была проведена операция и, в результате, он умер в коматозном состоянии.

В 1937 году Christensen представил данные о первом успешном хирургическом вмешательстве при диспластической ганглиоцитоме правого полушария мозжечка у 34-летнего мужчины, страдавшего данным заболеванием с шестилетнего возраста. У него наблюдались: подъём артериального давления в виде пароксизмов, проявляющийся сильной головной болью в области затылка, «легкие отрывистые удары» в обеих височных областях, тошнота и рвота. Иногда приступы приводили к потере сознания. При госпитализации у больного были обнаружены: двусторонняя папиллоэдема (отек диска зрительного нерва), дисфункция тройничного нерва слева и вялый паралич лица справа. Во время проведения вентрикулографии выявлено смещение четвертого желудочка и водопровода влево. При исследовании задней черепной ямки в области правого полушария найдено образование густой консистенции без четких контуров, напоминающее глиому. Пациент был прооперирован и выписан из больницы без жалоб. Через 18 месяцев после операции он вернулся к работе. Последующее развитие данного заболевания прослежено не было [13].

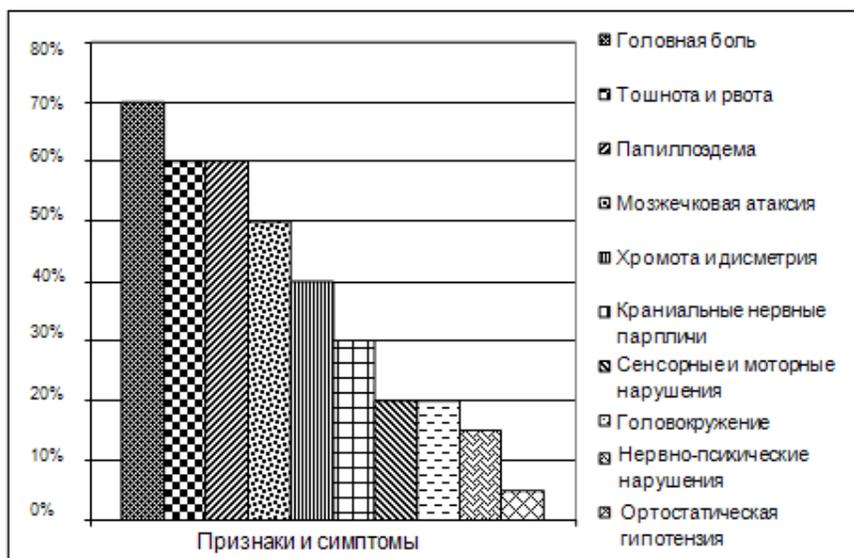
Таким образом, хирургическое вмешательство – это единственный способ лечения пациентов с диспластической ганглиоцитомой мозжечка. Однако отсутствие чётких очертаний патологического образования в глубине полушарий мозжечка составляет огромную техническую проблему для выполнения операции. Данный аспект подтверждается гистопатологическими исследованиями, в результате которых выявляется отсутствие переходного поля между нормальной и патологической кортикальной тканью [12]. Внешне, в отличие от нормальной ткани мозжечка, патологическое образование имеет бледный цвет и очень часто оно находится не на поверхности мозжечка, а в его глубинных участках (см. рис. 1-4) [1, 13, 16].

Микроскопически болезнь Lhermitte-Duclos характеризуется расширением молекулярного слоя, заполненного патологическими ганглиозными клетками, отсутствием слоя клеток Пуркинье и гипертрофией зернистого слоя, а также отсутствием митозов и пролиферации клеток [8].

По мнению некоторых исследователей медленный рост диспластической ганглиоцитомы может позволить прожить несколькими годами больше, несмотря лишь на частичную резекцию патологического образования.

Пациенты с болезнью Lhermitte-Duclos нередко подвергаются радиационной терапии. Но чаще учёные приходят к выводу, что применение гамма-лучей в лечении данного заболевания не всегда эффективно.

Наиболее частыми клиническими проявлениями при вышеуказанной патологии являются головная боль, тошнота и рвота, папиллоэдема, мозжечковая атаксия (рис. 5).



1/4br>

Рисунок 5. Частота встречаемости признаков и симптомов при болезни Лермитт-Дуклос.

В практике имеются случаи бессимптомного протекания болезни. В 1969 году Ambler описал первый семейный случай диспластической ганглиоцитомы мозжечка, наблюдаемый у 32-летнего мужчины, который умер от данного заболевания. Смерть его матери не была связана с болезнью Lhermitte-Duclos. Однако, в результате проведенных исследований было обнаружено, что она являлась бессимптомным носителем болезни и в этом случае диагностирована лишь мегалоцефалия. У некоторых членов ее семьи обнаруживалась большая окружность головы. Авторы наблюдения подчеркивают, что пациенты – члены этого семейства, были бессимптомными носителями опухоли, распознавалась у них только мегалоцефалия. Как одна из дополнительных аномалий при болезни Lhermitte-Duclos мегалоцефалия встречается примерно в 50% случаев [13].

Выводы

Болезнь Лермитт-Дуклос - редкий, медленно развивающийся процесс, склонный к проявлениям в основном в период полового созревания или на 3-4 десятилетия жизни. Возрастной диапазон может варьировать от раннего детства до 74 лет. Выявление клинической симптоматики на ранних стадиях заболевания позволит своевременно провести хирургическое вмешательство с целью продления жизни больным.

Литература

1. Contrast enhancement in Lhermitte-Duclos disease of the cerebellum: correction of imaging with neuropathology in two cases / L. Spaargaren [et al.] // *Neuroradiology*. 2003. Vol. 45. P. 381–385.
2. Cowden's syndrome with Lhermitte-Duclos disease / T. Boonpipatanapong, N. Phuenpathom, W. Mitarnum // *British Journal of Neurosurgery*. 2005. P. 361–365.
3. Diffusion – weighted MRI in Lhermitte-Duclos disease: report of two cases / G. Moonis, M. Ibrahim, E.R. Melhem // *Neuroradiology*. 2004. Vol. 46. P. 351–354.
4. Dysplastic gangliocytoma of the cerebellum (Lhermitte-Duclos disease) / N.G. Rainov, H.J. Holzhausen, W. Burkert // *Clin. Neurol. Neurosurg*. 1995. Vol. 97. P. 175–180.
5. Ellis, P.K. Case report. Lhermitte-Duclos disease: Enhancement following-DTPA / P.K. Ellis // *Clin. Radiol*. 1996. Vol. 51. P. 222–224.
6. Lee and Tan. An unusual but distinctive cerebellar formation. Part 2 // *Pathology*. 2003. Vol. 35. P. 256–257.
7. Lhermitte-Duclos disease: a tumour or not a tumour / P. Demaerel, F. Van Calenbergh, G. Wilms // *Acta Neurologica Scandinavica*. 2003. Vol. 108. P. 294–295.

8. Lhermitte-Duclos disease and Cowden disease: an update. Case report and review of the literature / S. Robinson, A.R. Cohen // *Neurosurgery*. 2006. Vol. 6. P. 1–6.
9. Lhermitte-Duclos disease associated with Cowden's syndrome: case report and literature review / C. Murray [et al.] // *Australasian Radiology*. 2001. Vol. 45. P. 343–346.
10. Lhermitte-Duclos disease (dysplastic gangliocytoma): A case report with CT and MRL / I.T. Sabin [et al.] // *Acta Neurochirurgica*. 1988. Vol. 93. P. 149–153.
11. Lhermitte-Duclos disease: assessment with MR imaging, positron emission tomography, single-photon emission CT, and MR spectroscopy / J. Rlish [et al.] // *AJNR*. 2001. Vol. 22. P. 824–830.
12. MW in Lhermitte-Duclos disease / K. Kulkantrakorn [et al.] // *Neurology*. 1997. Vol. 48. P. 725–731.
13. Nowak, D.A. Lhermitte-Duclos disease (dysplastic cerebellar gangliocytoma): a malformation, hamartoma or neoplasm / D.A. Nowak, H.A. Trost // *Acta Neurologica Scandinavica*. 2002. Vol. 105. P. 137–145.
14. PTEN is essential for embryonic development and tumor suppression / A. Di Cristofano [et al.] // *Nature Genet*. 1998. Vol. 19. P. 348–355.
15. Severe Lhermitte-Duclos disease with unique germline mutation of PTEN / R. Sutphen [et al.] // *Am. J. Med. Genet*. 2000. Vol. 82. P. 290–293.
16. The striated cerebellum: An MR imaging sign in Lhermitte-Duclos disease / C.C. Meltzer, J.G. Smirniotopolus, R.V. Jones // *Radiology*. 1995. Vol. 194. P. 699–703