

Возможность применения биопсии кожи в диагностике болезни Лафора: клинический случай

Краева Л.С.¹, Вторушин С.В.^{1,2}, Кузьмина А.В.¹, Козырицкая Д.В.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

РЕЗЮМЕ

Болезнь Лафора – наследственное заболевание из группы прогрессирующих миоклонических эпилепсий с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное мутацией в генах *ЕРМ2А* (лафорин) и *ЕРМ2В* (малин) без фенотипической разницы между ними. Клинические проявления заболевания обусловлены накоплением специфических цитоплазматических «амилоидных включений», состоящих из полиглюкозанов (аномально разветвленная молекула гликогена). Полиглюкозаны, или тельца Лафора, обнаруживают в головном мозге, гепатоцитах печени, скелетных и сердечной мышцах, в протоках потовых желез, коже. Диагноз устанавливается на основании наличия сенсорных зрительных, генерализованных тонико-клонических и миоклонических эпилептических приступов, прогрессирующей деменции и атаксии, обнаружения специфических телец Лафора при биопсии потовых желез, данных генетического тестирования.

В статье описан клинический случай болезни Лафора, вызванный мутацией в гене *ЕРМ2А* (лафорин) с дебютом в возрасте 11 лет с фокальных сенсорных зрительных приступов с дальнейшим присоединением генерализованных тонико-клонических и миоклонических приступов, прогрессированием двигательных нарушений в виде атаксии и нарушения походки, поведенческих и когнитивных нарушений. Представленный клинический случай демонстрирует необходимость проведения дополнительных исследований, таких как биопсия, генетическое тестирование для диагностики заболеваний, протекающих с резистентными эпилептическими приступами, прогрессирующими двигательными и когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: прогрессирующая миоклоническая эпилепсия, мутация в генах *ЕРМ2А* и *ЕРМ2В*, тельца Лафора.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Краева Л.С., Вторушин С.В., Кузьмина А.В., Козырицкая Д.В. Возможность применения биопсии кожи в диагностике болезни Лафора: клинический случай. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 239–243. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-239-243>.

УДК 616.853.3:616.851.2]-056.7-07:616.5-076
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-239-243>

The possibility of using skin biopsy in the diagnosis of Lafora disease

Kraeva L.S.¹, Vtorushin S.V.^{1,2}, Kuzmina A.V.¹, Kozyritskaya D.V.¹

¹ Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634055, Russian Federation

² Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny Str., Tomsk, 634009, Russian Federation

ABSTRACT

Lafora disease is a hereditary, autosomal recessive progressive myoclonus epilepsy caused by mutations in the *EPM2A* (laforin) and *EPM2B* (malin) genes, with no substantial genotype-phenotype differences between the two. Clinical manifestations of the disease are determined by the accumulation of specific cytoplasmic “amyloid inclusions” consisting of polyglycosans (an abnormally branched glycogen molecule). Polyglycosans, or Lafora bodies, are typically found in the brain, hepatocytes of the liver, skeletal and cardiac muscles, in the ducts of sweat glands, and in the skin. The diagnosis is made following visual, generalized tonic-clonic and myoclonic seizures, progressing dementia, cerebellar ataxia, detection of specific Lafora bodies during sweat gland biopsy and data of genetic testing.

The article describes a clinical case of Lafora disease in a patient with disease onset at 11 years old caused by the mutation in the *EPM2A* (laforin) gene with focal sensory visual seizures with subsequent generalized tonic-clonic seizures, progressive motor impairments in the form of ataxia and gait abnormality as well as behavioral and cognitive disorders. The presented clinical case demonstrates the need for additional research, such as biopsy and genetic testing, for diagnosing diseases proceeding with resistant epileptic seizures and progressive motor and cognitive impairments.

Key words: progressive myoclonus epilepsy, *EPM2A* and *EPM2B* genes mutations, Lafora bodies.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

For citation: Kraeva L.S., Vtorushin S.V., Kuzmina A.V., Kozyritskaya D.V. The possibility of using skin biopsy in the diagnosis of Lafora disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 239–243. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-239-243>.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Лафора (БЛ) – наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное мутацией генов *EPM2A* или *EPM2B* (*NHLRC1*), кодирующих лафорин-специфическую фосфатазу и малин убиквитин Е3-лигазу, соответственно, оба участвуют в сложном пути, регулирующем метаболизм гликогена [1–3].

Клинические симптомы заболевания вызваны накоплением специфических цитоплазматических «амилоидных включений» [4], состоящих из неправильно сформированных и нерастворимых молекул гликогена, известных как полигликозаны [5, 6]. Эти скопления полигликозана назы-

ваются тельцами Лафора и обнаруживаются во всех областях мозга (мозжечок, подкорковые ядра, кора больших полушарий, особенно в их клеточных телах и дендритах), гепатоцитах печени, скелетных и сердечной мышцах, протоках потовых желез, коже [5, 6]. Они представляют собой базофильные PAS-позитивные включения в клеточной цитоплазме диаметром 3–30 нм [7].

Первые симптомы заболевания появляются в возрасте 8–19 лет (пиком 14–16 лет). Ранним проявлением являются фокальные сенсорные зрительные приступы или простые, или сложные зрительные галлюцинации, которые отмечаются примерно у половины больных уже в дебюте заболевания [8], а также генерализованные тони-

ко-клонические приступы, затем присоединяются абсансы, дроп-атаки, миоклонус. Миоклонус усиливается при эмоциях, действиях или фотостимуляции. По мере прогрессирования заболевания миоклонус становится почти постоянным, лишает больного возможности самостоятельно передвигаться и часто затрудняет выявление атаксии и координаторных нарушений [5, 6, 9, 10]. Уже в начальной стадии заболевания заметны когнитивные расстройства: нарушение памяти, затруднения при ответах на вопросы, значительные трудности в учебе, возможны депрессивные реакции [11, 12]. По мере прогрессирования процесса, интеллектуально-мнестические нарушения нарастают с исходом в тяжелую органическую деменцию. Наблюдаются выраженные нарушения праксиса, гнозиса, корковой слепоты и глухоты [1, 2, 7, 12]. Нарастает инвалидизация. Болезнь Лафора является быстро прогрессирующим заболеванием и приводит к летальному исходу через 5–10 лет после клинического начала.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) обычно неинформативна в начале заболевания, в ряде случаев можно выявить легкую мозжечковую или кортикальную атрофию. Кроме того, магнитно-резонансная спектроскопия мозга показывает метаболические изменения мозжечка, базальных ганглиев и лобной коры головного мозга [13, 14]. Изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) часто соответствуют клиническим событиям и отражают фокальную или генерализованную эпилептическую активность без ухудшения во сне [8]. Биопсия кожи показывает наличие характерных периодических PAS-позитивных гликогенподобных внутриклеточных включений в миоэпителиальных клетках апокринных потовых желез, а также в клетках потовых протоков [15, 16]. Электронная микроскопия подтверждает наличие фибриллярных скоплений, типичных для полиглюкозанов. Данный диагностический подход предлагает ограниченную инвазивность и высокую чувствительность. Генетическое тестирование имеет решающее значение для подтверждения диагноза, поскольку оно выявляет мутации в гене *EPH2A* или *EPH2B* более чем у 95% пациентов [5, 6, 17].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная К., 14 лет, поступила в детскую клинику СибГМУ 07.05.2018 г. с жалобами на генерализованные тонико-клонические приступы с потерей сознания длительностью 2–5 мин, распространенные мышечные подергивания (миоклонии), мелькание цветных шариков перед глазами, снижение памяти, трудности в учебе, нарушение

походки и координации. Считает себя больной с 2016 г., когда впервые случился приступ судорог с потерей сознания на прогулке, также отмечались зрительные приступы в виде цветных кругов перед глазами. В экстренном порядке госпитализирована. При проведении ЭЭГ была выявлена региональная эпилептиформная активность в затылочных отведениях. На МРТ головного мозга патологии не выявлено. Был выставлен диагноз: «фотосенситивная затылочная эпилепсия», назначена противосудорожная терапия вальпроатами в дозе 500 мг/сут, сохранялись зрительные приступы, с весны 2017 г. возобновились генерализованные тонико-клонические приступы с частотой 1–2 в месяц, была увеличена доза вальпроатов до 1 250 мг/сут, добавлен левитирацетам в дозе 1 000 мг/сут. Приступы сохранялись.

Анамнез жизни. Пациентка родилась в срок с массой тела 3 500 г, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов, от второй беременности, протекавшей без осложнений. Раннее психомоторное и речевое развитие соответственно возрасту. Наследственность по неврологической патологии не отягощена. Брат, 25 лет, здоров.

При исследовании соматического статуса патологии не обнаружено.

Неврологический статус. Походка атактическая. В позе Ромберга неустойчивость. Миоклонус в руках, туловище, негативный миоклонус в ногах (приседания). Пальценосовую пробу выполняет, но сохраняются миоклонии в руках. Миоклонии мешают приему пищи. Глазные щели, D = S. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Носогубные складки симметричны. Речь заторможена, дизартрия. На вопросы отвечает. Отмечается инфантильное поведение. Тонус в конечностях снижен. Рефлексы с рук живые, D = S, с ног – живые, D = S. Патологических знаков нет.

Данные лабораторных исследований. В общем, биохимическом анализе крови, при исследовании крови на инфекции, анализах мочи патологии не выявлено.

На ЭЭГ от 08.05.2018 г. выявлена эпилептиформная «пик-, полипик-волна» диффузно. Отмечается фотосенситивность.

Учитывая прогрессирование заболевания (появление распространенных миоклоний, сохранение генерализованных и сенсорных зрительных приступов, прогрессирование когнитивных нарушений и экстрапирамидных расстройств), был предположен диагноз болезни Лафора.

Пациентке была выполнена биопсия кожного лоскута 06.06.2018 г. Биоптат был направлен на

патогистологическое исследование. Патоморфологическое исследование проводилось по стандартной методике, для окрашивания микропрепаратов применяли растворы красителей гематоксилина и эозина, приготовленные по общепринятым прописям, а также готовый набор красителей для проведения ШИК-реакции (производитель «ЭргоПродакшн», Россия). Морфологическое исследование проводилось с помощью светового микроскопа Axioscope A1 (Carl Zeiss, Германия). Фотографирование гистологических и гистохимически окра-

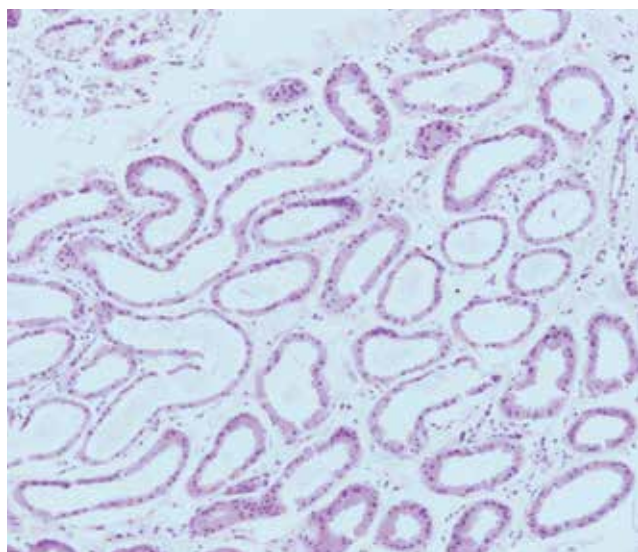


Рис. 1. Потовые железы в биоптате кожного лоскута. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

Fig. 1. Sweat glands in the biopsy sample of a skin flap. Staining with hematoxylin and eosin $\times 100$

Был выставлен диагноз «болезнь Лафора», который подтвержден проведением секвенирования ДНК по панели наследственных эпилепсий в лаборатории молекулярной патологии «Геномед». Была выявлена ранее описанная гомозиготная мутация во 2-м экзоне гена *EPH2A* – лафорин (chr6:146007412G>A, rs137852915), приводящая к замене аминокислоты в 108-й позиции белка (p.Arg108Cys, NM_005670.3). Мутация описана в гомозиготной форме у пациентов с прогрессирующей миоклонической эпилепсией, тип 2А (OMIM: 607566#0003).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай прогрессирующей миоклонической формы эпилепсии с дебютом в подростковом возрасте (13 лет), прогрессирующими двигательными, интеллектуально-мнестическими, речевыми нарушениями демонстрирует трудность дифференциальной диагностики

шленных микропрепаратов осуществляли с использованием цифровой камеры AxioCam MRc5 (Carl Zeiss, Германия) с программой компьютерной обработки изображений AxioVision 4.6.3. При обзорной окраске биоптата гематоксилином и эозином изменений в потовых железах не обнаружено (рис. 1). Однако дополнительное гистохимическое окрашивание (PAS-реакция) позволило выявить наличие множество розовых телец Лафора в виде округлых ШИК-позитивных внутрицитоплазматических включений (рис. 2).

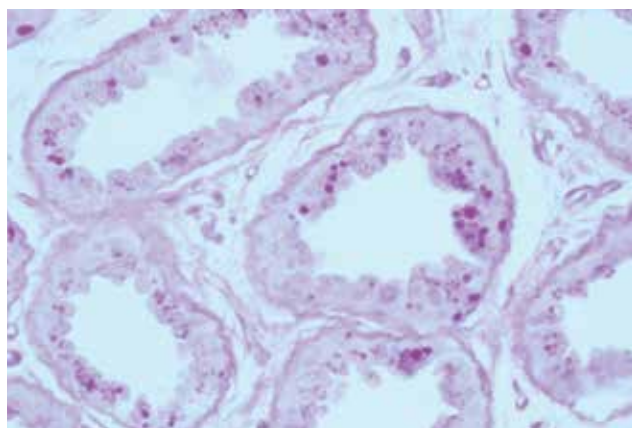


Рис. 2. Потовые железы в биоптате кожного лоскута. Окраска реактивом Шиффа (PAS-реакция). В цитоплазме эпителиальных клеток потовых желез определяются множественные тельца Лафора. $\times 400$

Fig. 2. Sweat glands in the biopsy sample of a skin flap. Staining with Schiff's reagent (PAS reaction). In the cytoplasm of the sweat gland epithelial cells, multiple Lafora bodies are detected. $\times 400$

на начальном этапе в связи с наличием полиморфных приступов, отсутствием специфических изменений на ЭЭГ и МРТ головного мозга. При проведении морфологического исследования биоптата кожного лоскута с использованием дополнительного гистохимического окрашивания (PAS-реакция) были выявлены ШИК-позитивные внутрицитоплазматические включения, что позволило поставить диагноз болезни Лафора, который был в дальнейшем подтвержден проведением генетического исследования – секвенирования ДНК. Была выявлена мутация в гене *EPH2A* – лафорин. Таким образом, при подозрении на болезнь Лафора возможна постановка диагноза при проведении кожной биопсии с дополнительным гистохимическим окрашиванием для выявления телец Лафора в протоках потовых желез до проведения генетического исследования, учитывая, что данный метод является малоинвазивным и высокочувствительным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Minassian B.A., Lee J.R., Herbrick J.A. et al. Mutations in a gene encoding a novel protein tyrosine phosphatase cause progressive myoclonus epilepsy. *Nat. Genet.* 1998; 20 (2): 171–174. DOI: 10.1038/2470.
2. Chan E.M., Bulman D.E., Paterson A.D. et al. Genetic mapping of a new Lafora progressive myoclonus epilepsy locus (*EPM2B*) on 6p22. *J. Med. Genet.* 2003; 40 (9): 671–675. DOI: 10.1136/jmg.40.9.671.
3. Chan E.M., Young E.J., Ianzano L. et al. Mutations in *NHLRC1* cause progressive myoclonus epilepsy. *Nat. Genet.* 2003; 35 (2): 125–127. DOI: 10.1038/ng1238.
4. Van Heycop Ten Ham M.W., De Jager H. Progressive myoclonus epilepsy with Lafora bodies. Clinical-pathological features. *Epilepsia.* 1963; 4: 95–119. PMID: 14092647.
5. Minassian B.A. Lafora's disease: towards a clinical, pathologic, and molecular synthesis. *Pediatr. Neurol.* 2001; 25 (1): 21–29. DOI: 10.1016/s0887-8994(00)00276-9.
6. Striano P., Zara F., Turnbull J. et al. Typical progression of myoclonic epilepsy of the Lafora type, a case report. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2008; 4 (2): 106–111. DOI: 10.1038/ncpneuro0706.
7. Lyon G., Kolodny E.H., Pastores G.M. Neurology of hereditary metabolic disease of children. 3th ed. N.Y.: McGraw-Hill Publ., 2006: 281–284.
8. Tinuper P., Aguglia U., Pellissier J.F., Gastaut H. Visual ictal phenomena in a case of Lafora disease proven by skin biopsy. *Epilepsia.* 1983; 24: 214–248.
9. Franceschetti S., Gambardella A., Canafoglia L. et al. Clinical and genetic findings in 26 Italian patients with Lafora disease. *Epilepsia.* 2006; 47 (3): 640–643. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00479.x.
10. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Бином, 2019: 30–322. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. Moscow: Binom Publ., 2019: 30–322 (in Russ.)].
11. Genton P. Progressive myoclonus epilepsies: diagnosis and treatment options. In: Brain and retinal degenerative diseases of childhood. B. Schmitt, A. Kohlschütter, B.A. Neubauer, B. Plecko-Starting (ed.). 2007: 88–102.
12. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011: 679. [Mukhin K.Ju., Petrukhin A.S., Holin A.A. Epileptic encephalopathy and similar syndromes in children. M.: ArtServis Ltd. Publ., 2011: 679 (in Russ.)].
13. Villanueva V., Alvarez-Linera J., Gómez-Garre P., Gutiérrez J., Serratosa J.M. MRI volumetry and proton MR spectroscopy of the brain in Lafora disease. *Epilepsia.* 2006; 47 (4): 788–792. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00526.x.
14. Pichiecchio A., Veggiotti P., Cardinali S., Longaretti F., Poloni G.U., Uggetti C. Lafora disease: spectroscopy study correlated with neuropsychological findings. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2008; 12 (4): 342–347. DOI: 10.1016/j.ejpn.2007.09.008.
15. Andrade D.M., Ackerley C.A., Minett T.S. et al. Skin biopsy in Lafora disease: genotype-phenotype correlations and diagnostic pitfalls. *Neurology.* 2003; 61 (11): 611–614. DOI: 10.1212/01.wnl.0000096017.19978.cb.
16. Lohi H., Turnbull J., Zhao X.C. et al. Genetic diagnosis in Lafora disease: genotype-phenotype correlations and diagnostic pitfalls. *Neurology.* 2007; 68 (13): 996–1001. DOI: 10.1212/01.wnl.0000258561.02248.2f.
17. Ganesh S., Puri R., Singh S., Mittal S., Dubey D. Recent advances in the molecular basis of Lafora's progressive myoclonus epilepsy. *J. Hum. Genet.* 2006; 51 (1): 1–8. DOI: 10.1007/s10038-005-0321-1.

Сведения об авторах

Краева Людмила Сергеевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-1614-3749.

Вторушин Сергей Владимирович, д-р мед. наук, доцент, кафедра патологической анатомии, СибГМУ; вед. науч. сотрудник, отделение общей и молекулярной патологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-1195-4008.

Кузьмина Анастасия Викторовна, аспирант, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-7231-6213.

Козырицкая Дарья Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней, лечебный факультет, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-1370-0148.

(✉) Краева Людмила Сергеевна, e-mail: lskraeva@yandex.ru.

Поступила в редакцию 14.01.2019
Подписана в печать 05.09.2019

Authors information

Kraeva Liudmila S., PhD, Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1614-3749.

Vtorushin Sergey V., DM, Associate Professor, Pathological Anatomy Department, SSMU; Leading Researcher, General and Molecular Pathology Department, Cancer Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1195-4008.

Kuzmina Anastasia V., Post-Graduate Student, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7231-6213.

Kozyritskaya Daria V., PhD, Assistant, Department of Intermediate-Level Pediatrics, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1370-0148.

(✉) Kraeva Liudmila S., e-mail: lskraeva@yandex.ru.

Received 14.01.2019
Accepted 05.09.2019

Нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа. Клинический случай

Краева Л.С., Алифирова В.М., Королева Е.С., Кузьмина А.В.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Нейрональный цероидный липофусциноз (НЦЛ), или болезнь Баттена, — группа наследственных нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся возраст-зависимым дебютом, прогрессирующей миоклонической эпилепсией, зрительными нарушениями, прогрессирующими интеллектуальными и двигательными расстройствами. При всех формах НЦЛ в головном мозге и других тканях имеет место накопление патологического аутофлуоресцентного липопигмента. Диагноз устанавливают на основании определения активности специфических ферментов в лейкоцитах крови или культуре клеток кожных фибробластов, данных электронной микроскопии биоптатов, результатов молекулярно-генетического исследования. В статье описан клинический случай НЦЛ с дебютом в возрасте 3 лет в виде эпилептических тонико-клонических приступов и дальнейшим прогрессированием с присоединением миоклонических приступов, двигательных пирамидных и мозжечковых нарушений, интеллектуально-мнестических и речевых расстройств. Представленный клинический случай демонстрирует трудности в диагностике нейродегенеративных заболеваний в дебюте, обусловленные отсутствием патогномоничных признаков болезни при нейрофизиологическом и нейровизуализационном обследовании, актуализирует необходимость проведения дополнительного молекулярно-генетического исследования.

Ключевые слова: нейрональный цероидный липофусциноз, резистентная эпилепсия, мутация в гене трипептидил пептидазы (*TPP1*).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Краева Л.С., Алифирова В.М., Королева Е.С., Кузьмина А.В. Нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа. Клинический случай. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 244–248. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-244-248>.

A clinical case of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2.

Kraeva L.S., Koroleva E.S., Alifirova V.M., Kuzmina A.V.

Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Neuronal ceroid lipofuscinoses (NCL, Batten disease) are a group of inherited neurodegenerative diseases characterized by age-related onset, progressive myoclonus epilepsy, visual impairment and progressive

intellectual and motor disorders. In all forms of NCL, the pathological autofluorescent lipopigment accumulates in the brain and other tissues. The diagnosis is made following determination of the activity of specific enzymes in blood leukocytes or cell culture of skin fibroblasts and investigation of biopsy specimens with electron microscopy as well as molecular genetic research. The article presents a patient with the onset of the disease at the age of 3 with epileptic tonic-clonic seizures, with further progression of the disease in the form of myoclonic seizures, motor pyramidal and cerebellar disorders, as well as intellectual, mnestic and speech disturbances. The presented clinical case demonstrates difficulties in the diagnosis of neurodegenerative diseases at onset, as well as the absence of pathognomonic signs of the disease during neurophysiological and neuroimaging examinations, which makes it necessary to conduct additional molecular and genetic research.

Key words: neuronal ceroid lipofuscinoses, progressive myoclonus epilepsy, mutations in the tripeptidyl peptidase (*TPP1*) gene.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

For citation: Kraeva L.S., Koroleva E.S., Alifirova V.M., Kuzmina A.V. A clinical case of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 244–248. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-244-248>.

ВВЕДЕНИЕ

Нейрональный цероидный липофусциноз (НЦЛ) является одной из наиболее часто наследуемых детских нейродегенеративных патологий. Суммарная частота встречаемости всех форм заболевания в мире составляет 1 : 25000 [1–4]. В зависимости от клинической картины и возраста дебюта симптомов выделяют врожденную (CNCL), инфантильную (INCL), позднюю инфантильную (LINCL), ювенильную (JNCL), взрослую (ANCL) формы НЦЛ и северную эпилепсию (NE PEMR). На сегодняшний день описано 14 генетических форм НЦЛ [5–7], сообщается о более чем 360 этиологических мутациях НЦЛ [8].

LINCL (2-, 5-, 6-, 7-й типы) – генетически гетерогенная группа, характеризующаяся сходным возрастом дебюта. В зависимости от клинической картины болезни и молекулярно-генетического дефекта выделяют классический LINCL (2-й тип cLINCL), финский LINCL (5-й тип fLINCL), цыганский/индийский или ранний ювенильный LINCL (6-й тип vLINCL), турецкий вариант (7-й тип tLINCL) [9].

Классический cLINCL, или болезнь Янского – Бильшовского, является аутосомно-рецессивным прогрессирующим заболеванием, которое обусловлено снижением активности лизосомальной трипептидилпептидазы, кодируемой геном *CLN2* (*TPP1*). Эта форма НЦЛ широко распространена в мире. Дебют заболевания регистрируется чаще в возрасте 2–4 лет в виде генерализованных тонико-клонических приступов, задержки речевого развития, атаксии. По мере прогрессирования

болезни присоединяются другие типы приступов (миоклонические, атипичные абсансы, фокальные), развиваются двигательные, мозжечковые и когнитивные расстройства, возникает постепенное снижение зрения, приводящее к полной слепоте в возрасте 4–6 лет. Течение заболевания быстро прогрессирующее с летальным исходом в течение нескольких лет [4, 7, 10–14]. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у подавляющего большинства пациентов обнаруживают диффузную кортикальную и субкортикальную атрофию вещества головного мозга и мозжечка, а также повышение интенсивности МР-сигнала в перивентрикулярном белом веществе и снижение интенсивности МР-сигнала в области базальных ганглиев и таламуса [11]. На электроэнцефалографии (ЭЭГ) регистрируют уменьшение амплитуды основного коркового ритма, отсутствие сформированных сонных веретен во время сна, ослабление электрофизиологической реакции на пробы с открыванием-закрыванием глаз с последующей депрессией альфа-ритма по сравнению с фоновой корковой активностью [4, 12]. Варианты поздней инфантильной формы НЦЛ имеют сходную клиническую картину, но обусловлены разными молекулярно-генетическими дефектами.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Ш., 05.06.2014 года рождения (3 года), поступила в Детскую клинику СибГМУ 01.11.2017 г. с жалобами на судорожные миоклонические приступы в конечностях с частотой 2–3

раза в сутки, негативный миоклонус в ногах с падениями, неустойчивость при ходьбе.

Анамнез заболевания. Впервые тонико-клонический приступ с потерей сознания произошел у больной во время игры на детской площадке в апреле 2017 г. и был расценен как последствие удара головы, полученного за неделю до приступа. Девочка была госпитализирована в стационар с диагнозом «сотрясение головного мозга, эпилептический синдром». Через 2 нед тонико-клонический приступ повторился. При проведении ЭЭГ 25.05.2017 г. была выявлена эпилептическая активность в виде острой-медленной волны слева в затылочно-задневисочной области в фоне, единичных комплексов по типу «пик-волна» и «полипик-волна» справа по всем отведениям с тенденцией к билатеральной синхронизации после фотостимуляции и единичных острых волн по типу доброкачественных эпилептиформных паттернов детства диффузно после фотостимуляции. После консультации эпилептолога пациентка получала лечение противосудорожными препаратами вальпроевой кислоты (депакин хроносфера). При достижении дозы препарата 30 мг/кг в сутки у ребенка возникла аллергическая реакция в виде выраженного отека слизистой оболочки носа с отсутствием носового дыхания и отек евстахиевой трубы. Препарат был заменен на конвулекс, при приеме которого также развилась аллергическая реакция в виде удушья. Дальнейшая смена лекарственного средства на топамакс привела к увеличению частоты приступов. С июня 2017 г. пациентка принимает леветирацетам (кеппра) с положительным эффектом. На фоне проводимой терапии зарегистрирована кратковременная ремиссия (2 мес). Тонико-клонические приступы возобновились с прежней частотой после перенесенного острого респираторного заболевания в сентябре 2017 г.

Анамнез жизни. Пациентка родилась в срок с массой тела 3 700 г, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов, от первой беременности, протекавшей без осложнений. Раннее психомоторное развитие до дебюта приступов соответственно возрасту. Задержка речевого развития.

Соматический статус – патологии не обнаружено.

Неврологический статус. Походка атактичная. При ходьбе ребенка всегда придерживает мать, так как девочка спотыкается, может упасть. Лицо в покое симметрично, глазные щели D = S. Зрачки округлой формы, D = S. За молотком следит, объем движений глазных яблок полный, нистагма нет. Носогубные складки симметричны.

Тонус в конечностях снижен. Сухожильные рефлексы верхних конечностей живые, равные. Коленные и ахилловы рефлексы живые, равные с двух сторон. Патологические кистевые и стопные знаки не обнаружены. Речь не развита, говорит отдельные простые слова. При осмотре неоднократно отмечались приступы в виде миоклоний конечностей и миатонические приступы в виде единичных падений. Ребенок в шлеме, травм нет.

Данные лабораторных исследований. В общем и биохимическом анализах крови, при исследовании крови на инфекции, анализах мочи патологии не выявлено.

На ЭЭГ от 02.11.2017 доминирует высокоамплитудная медленно-волновая фоновая активность. Регистрируются генерализованные эпилептиформные паттерны в виде диффузных острых волн, комплексов «пик-полипик-волна».

МРТ головного мозга от 09.11.2017: МР-признаки расширения конвекситальных наружных ликворных пространств, ликворных пространств базальных отделов и внутренних ликворных пространств заместительного характера (рис.).

Дифференциальный диагноз проводился между эпилепсией с миоклонически-астатическими приступами (синдром Дузе) и прогрессирующими миоклонус-эпилепсиями, обусловленными нейродегенеративными заболеваниями – ганглиозидозом, митохондриальной патологией.

Лечение пациентки заключалось в постоянном приеме противосудорожных препаратов: леветирацетам (кеппра) в дозе 70 мг/кг в сутки, ламотриджин (ламиктал) 50 мг/сут. Рекомендовано проведение генетического обследования на панель эпилепсии.

При осмотре 03.10.2018 в динамике через год больной Ш. отмечается прогрессивное ухудшение состояния. Пациентка утратила навыки самостоятельной ходьбы, речи. Самостоятельное питание невозможно. Обращенную речь не понимает. Стоит только при поддержке, варусная установка стоп. Просьбы не выполняет, продуктивному контакту недоступна. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые. Глазные щели D = S. Зрачки округлой формы, D = S. Движения глазных яблок в полном объеме. Следит за молотком непродолжительно. Нистагма нет. Реакция зрачков на свет сохранена. Носогубные складки симметричны. Оживлен глоточный рефлекс. Гиперсаливация. Глотание не затруднено. Мышечный тонус верхних конечностей грубо не изменен. Объем активных и пассивных движений в конечностях полный. Сухожильные рефлексы с рук оживлены, равны. Патологических рефлексов не обнаружено.



Рисунок. МРТ головного мозга больной Ш.: *a* – сагиттальный срез, *b* – аксиальный срез
Figure. Brain MRI of the patient Sh.: *a* – sagittal section, *b* – axial section

В нижних конечностях повышен тонус икроножных мышц по пластическому типу. Рефлексы коленные и ахилловы высокие, равны. Патологические рефлексы Бабинского с двух сторон. Отмечаются постоянные миоклонии в конечностях и туловище, падений нет, других приступов на фоне проводимой терапии не зарегистрировано.

В лаборатории молекулярной патологии «Геномед» был выполнен поиск патогенных мутаций, ассоциированных с наследственными формами эпилепсий, эпилептических энцефалопатий. Выявлена ранее описанная гомозиготная мутация в экзоне гена *TPP1* (chr11:6638271G>A,rs119455955), приводящая к появлению сайта преждевременной терминации трансляции в 208-м кодоне (p.Arg208Ter, NM_000391.3). Мутация описана в компаунд-гетерозиготной группе пациентов с НЦЛ тип 2 (OMIM:607998#003). Частота мутации в контрольной выборке ExAC составляет 0,0173%. Мутацию следует расценивать как патогенную.

На основании молекулярно-генетических маркеров и патогномичной клинической картины, коррелирующей с данными нейрофизиологического обследования, пациентке был выставлен диагноз: нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа, болезнь Янского – Бильшовского. Эпилепсия генетическая с миоклоническими приступами без утраты сознания. Атактический синдром, нижняя спастическая диплегия, когнитивные и речевые нарушения прогрессирующие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящий случай резистентного течения эпилепсии с дебютом в возрасте 3 лет, прогрессирующими двигательными, интеллектуально-мнестическими, речевыми нарушениями был

верифицирован на основании проведенного молекулярно-генетического исследования и выявленной гомозиготной мутации в экзоне гена *TPP1*. Наличие в дебюте тонико-клонических приступов с утратой сознания и ремиссией на фоне терапии, неспецифических изменений на МРТ головного мозга в виде кортикальной и субкортикальной атрофии и изменений на ЭЭГ в виде диффузной эпилептической активности с акцентом в затылочно-задневисочной области после фотостимуляции не позволяет диагностировать наличие генетической прогрессирующей формы эпилепсии на начальном этапе заболевания. Только дальнейшее прогрессирование с присоединением миоклонических приступов, двигательных пирамидных и мозжечковых нарушений, интеллектуально-мнестических и речевых расстройств позволило предположить наличие прогрессирующей эпилепсии на фоне нейродегенеративного заболевания и провести молекулярно-генетическое обследование для подтверждения генетической природы заболевания. Таким образом, необходимо шире использовать молекулярно-генетическое обследование на панели эпилепсии при раннем начале приступов у детей и отсутствием структурных изменений на МРТ, позволяющих объяснить природу эпилепсии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Краснополянская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ: справочное пособие для врачей. М.: РОО Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат», 2005: 364. [Krasnopol'skaya K.D. Hereditary metabolic diseases: Handbook for doctors. Moscow: ROO Center for social adaptation and rehabilitation of children "Fokhat" Publ., 2005: 364 (in Russ.).]

2. Михайлова С.В. Нейрональные цероидные липофусцинозы. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей; под ред. К.Ю. Мухина. М.: АртСервис Лтд., 2011: 608. [Mikhaylova S.V. Neuronal ceroid lipofuscinoses. Epileptic encephalopathy and similar syndromes in children; edited by K.Yu. Mukhina. Moscow: ArtServis Ltd. Publ., 2011: 608 (in Russ.)].
3. Backman M.I., Santavuori P.R., Aberg L.E., Aronen E.T. Psychiatric symptoms of children and adolescents with juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *J. Intellect. Disabil. Res.* 2005; 49 (1): 25–32. DOI: 10.1111/j.1365-2788.2005.00659.x.
4. Beltrón L., Valenzuela G.R., Loos M., Vargas R., Lizama R., Spinsanti P., Caraballo R. Late-onset childhood neuronal ceroid lipofuscinosis: Early clinical and electroencephalographic markers. *Epilepsy Res.* 2018; 144: 49–52. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2018.05.005.
5. Mole S.E., Cotman S.L. Genetics of the neuronal ceroid lipofuscinoses (batten disease). *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1852: 2237–2241. DOI: 10.1016/j.bbdis.2015.05.011.
6. Mole S.E., Michaux G., Codlin S., Wheeler R.B., Sharp J.D., Cutler D.F. CLN6, which is associated with a lysosomal storage disease, is an endoplasmic reticulum protein. *Exp. Cell Res.* 2004; 298 (2): 399–406. DOI: 10.1016/j.yexcr.2004.04.042.
7. Nickel M., Simonati A., Jacoby D., Lezius S., Kilian D., van de Graaf B., Pagovich O.E., Kosofsky B., Yohay K., Downs M., Slasor P., Ajayi T., Crystal R.G., Kohlschütter A., Sondhi D., Schulz A. Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study. *Lancet Child. Adolesc. Health.* 2018; 2 (8): 582–590. DOI: 10.1016/S2352-4642(18)30179-2.
8. Richards C.S., Bale S., Bellissimo D.B., Das S., Grody W.W., Hegde M.R. et al. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007. *Genet. Med.* 2008; 10 (4): 294–300. DOI: 10.1097/GIM.0b013e31816b5cae.
9. Siintola E., Partanen S., Stromme P., Haapanen A., Hälari M. Cathepsin D deficiency underlies congenital human neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Brain.* 2006; 129 (6): 1438–1445. DOI: 10.1093/brain/awl107.
10. Steinfeld R. et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 112: 347–354. DOI: 10.1002/ajmg.10660.
11. Vanhanen S.I., Raininko R., Autti T., Santavuori P. MRI evaluation of the brain in infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis. Part 2: MRI findings in 21 patients. *J. Child. Neurol.* 1995; 10 (6): 444–450. DOI: 10.1177/088307389501000604.
12. Vanhanen S.I., Sainio K., Lappi M., Santavuori P. EEG and evoked potentials in infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis. *J. Child. Neurol.* 1997; 39 (7): 456–463. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07465.x.
13. Wheeler R.B., Sharp J.D., Schultz R.A., Joslin J.M., Williams R.E., Mole S.E. The gene mutated in variant late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN6) and in ncl mutant mice encodes a novel predicted transmembrane protein. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 70 (2): 537–542. DOI: 10.1086/338708.
14. Worgall S. et al. Neurological deterioration in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurology.* 2007; 69 (6): 521–535. DOI: 10.1212/01.wnl.0000267885.47092.40.

Сведения об авторах

Краева Людмила Сергеевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-1614-3749.

Алифиров Валентина Михайловна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-4140-3223.

Королева Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-1911-166X.

Кузьмина Анастасия Викторовна, аспирант, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-7231-6213.

(✉) Краева Людмила Сергеевна, e-mail: lskraeva@yandex.ru.

Authors information

Kraeva Liudmila S., PhD, Assistant, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-1614-3749.

Alifirova Valentina M., DM, Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4140-3223.

Koroleva Ekaterina S., PhD, Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1911-166X.

Kuzmina Anastasia V., Post-Graduate Student, Department of Neurology and Neurosurgery, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7231-6213.

(✉) Kraeva Liudmila S., e-mail: lskraeva@yandex.ru.

Поступила в редакцию 14.01.2019
Подписана в печать 12.09.2019

Received 14.01.2019

Accepted 12.09.2019