

Калашникова Т.П., Малов А.Г., Основина Т.А.

Эпилептическая энцефалопатия при синдроме Мартина-Белл (Клиническое наблюдение)

Пермский государственный медицинский университет, Пермь; МУЗ детская поликлиника №10 г. Пермь

Kalashnikova T.P., Malov A. G., Osnovina T. A.

Epileptic encephalopathy syndrome Fragile X (Clinical observation)

Резюме

Представлено клиническое наблюдение пациента с синдромом Мартина-Белл (СМБ). Свообразием данного наблюдения является наличие в структуре синдрома Мартина-Белл, подтвержденного молекулярно-генетическим исследованием, проведенным у пациента и его матери, не типичной для СМБ эпилептической энцефалопатии, утяжеляющей клинику наследственного заболевания. Продемонстрирована выраженная эффективность монотерапии левитирацетамом в коррекции клинко-электроэнцефалографических нарушений. Подчеркивается значение ранней диагностики СМБ для предотвращения рождения больных детей от последующих беременностей.

Ключевые слова: Синдром Мартина-Белл, эпилептическая энцефалопатия, ДНК-диагностика, кеппра

Summary

A clinical case of a patient with fragile x syndrome (MSS) is presented. The originality of this observation is the presence of atypical epileptic encephalopathy in the structure of the fragile x syndrome which was confirmed by molecular-genetic investigation of the patient and his mother, not the typical epileptic encephalopathy. It was demonstrated pronounced efficacy of monotherapy with levetiracetam in the correction of clinical and electroencephalographic disorders. It is important to have early diagnosis of this syndrome to prevent the birth of sick children from subsequent pregnancies.

Key words: fragile x Syndrome, epileptic encephalopathy, DNA diagnostics, kepra

Синдром Мартина-Белл (синдром ломкой X-хромосомы, fragile X mental retardation syndrome, синдром FrgX) - наследственное заболевание со своеобразным типом наследования. Заболевание впервые описано в 1943 году. Популяционная частота синдрома Мартина – Белл (СМБ) составляет 1:2000 - 1:5000, встречается намного чаще у лиц мужского пола, носительство 1: 250 [1, 2]

Этиологической основой СМБ является увеличение количества тринуклеотидных CGG - повторов в нетранслируемой области гена FMR 1, локализованного в хромосоме Xq27.3. Для наследования СМБ характерен феномен экспансии (парадокс Шермана) – тяжесть заболевания зависит от положения индивида в родословной и усугубляется в последующих поколениях [2]. Клинические проявления заболевания характеризуются триадой признаков: отставанием в психоречевом развитии (IQ больных составляет 35-50), лицевой дисморфией и макроорхидизмом без эндокринных нарушений.

Эпилептические припадки и эпилептиформные изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) не являются типичными для СМБ [1]. В связи с этим представляет интерес клиническое наблюдение пациента с СМБ, на ЭЭГ сна которого был зарегистрирован специфический паттерн – «диффузная продолженная пик-волновая активность в

фазе медленного сна» (Continuous Spike-Waves during slow Sleep) [5].

Клиническое наблюдение.

Больной Ч., 7 лет, наблюдается неврологом по месту жительства с рождения. Жалобы на нарушение речевого развития, двигательную расторможенность, неусидчивость.

Anamnes vitae et morbi. Ребенок от II беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания беременности, токсикоза, анемии, миопии I степени; первых поздних (42 недели) родов крупным плодом, массой 4285 г., длиной 58 см. При рождении оценен по шкале Апгар 9 баллов. В периоде адаптации отмечалась мышечная дистония.

На первом году жизни в неврологическом статусе выявлялся легкий спастический тетрапарез, преимущественно в ногах и синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. На нейросонографии (НСГ) выявлена вен-трикуломегалия. В 9 месяцев отмечались вздрагивания, в возрасте 1 год 9 месяцев появились движения головой по типу «нет-нет». До 1 года регулярно получал нейрометаболическую терапию. Развивался с задержкой становления статико-моторных и предречевых функций: сидеть начал с 9 месяцев, ползать и садиться после 10 месяцев, самостоятельная ходьба появилась в 1 год и 2 месяца. Простые слова появились после 1,5 лет, обращенную речь понимал частич-

но. С двух до трехлетнего возраста отмечались частичное понимание обращенной речи, маленький словарный запас, задержка формирования фразовой речи, легкая эмоциональная возбудимость.

Отягощена наследственность. У двоюродного дяди по отцовской линии отмечалась задержка речевого развития.

Впервые с жалобами на задержку речевого развития обратились к врачу в возрасте 3,5 лет. Обращенную речь понимал частично, активная речь непонятна для окружающих, отмечалась нечеткость звукопроизношения, перестановка слогов и звуков в словах, слов в предложениях.

Нейропсихологическое тестирование в 4 года выявило скрытое левшество по руке и ноге, кинестетическую и динамическую диспраксию, нарушение межполушарного взаимодействия, быстрое истощение внимания. Обследован сурдологом, исключены все виды тугоухости. На МРТ головного мозга выявлена умеренно выраженная неокклюзионная («псевдогидроцефалия»).

Учитывая особенности фенотипа ребенка, генетиком заподозрен генетический синдром. Кариотипирование хромосомной патологии не выявило. Ребенок наблюдался с диагнозом «Сенсорномоторная дисфазия в сочетании с псевдобульбарной дизартрией, гипердинамический синдром». К 5 годам на фоне комплексного лечения в сочетании с постоянной психологической, логопедической коррекцией у ребенка несколько увеличился словарный запас, речь стала грамотней, предложения более развернутыми, появилась мотивация к развивающим занятиям, улучшилась концентрация внимания. Однако сохранялась неусидчивость, двигательная расторможенность, появились запинания в речи, присоединились недержание мочи и энкопрез, усугубилось агрессивное поведение. Так как поведенческие нарушения стали доминировать в клинической картине, ребенок проконсультирован психиатром. Выставлен диагноз: «Системное недоразвитие речи средней степени тяжести, сочетающееся с задержкой психического развития на фоне церебральной органической недостаточности».

В возрасте 5 лет впервые проведена ЭЭГ. Зарегистрирована диффузная эпилептиформная активность (ЭА) по типу «доброкачественных эпилептиформных нарушений детства» (ДЭНД) [4]. Сочетание задержки речевого развития, нарушения поведения и эпилептиформной активности на ЭЭГ явилось основанием для подозрения на эпилептическую энцефалопатию, в связи с чем мальчику назначен вальпроат натрия (депакин) в дозе 25 мг/кг/сут.

Клиническая картина в процессе наблюдения была без существенной динамики. На контрольной ЭЭГ через 7 месяцев зарегистрирована ЭА в виде комплексов острая-медленная волна с акцентом в правых центрально-теменно-средневисочных отведениях. Эпилептологом рекомендована коррекция антиконвульсантной терапии с добавлением ламотриджина (ламолепа) в дозе 25 мг/сут. Однако у ребенка развилась аллергическая реакция, препарат отменен.

Объективный статус. Обращают внимание особенности фенотипа: большая голова с высоким и широким лбом, длинное лицо с увеличенным подбородком, несколько уплощенная средняя часть лица, тупой, слегка клювовидно загнутый кончик носа. Уши большие, оттопыренные, низ-



Рис.1 Особенности фенотипа пациента с синдромом Мартина – Белл: большая голова с высоким и широким лбом, длинное лицо с увеличенным подбородком, несколько уплощенная средняя часть лица, тупой, слегка клювовидно загнутый кончик носа. Уши большие, оттопыренные, низко расположенные

ко расположенные. Кисти и стопы широкие, гипермобильность суставов. Кожа гиперэластична.

Выявляются выраженные синкинезии при выдвигании языка из полости рта и поднимании его вверх. Речь тихая, маломодулированная, смазанная, с носовым оттенком, гиперсаливация. Оживлены рефлексы орального автоматизма. Тонус мышц в конечностях физиологичный. Сухожильные рефлексы оживлены, равные, рефлекс Бабинского с двух сторон. На приеме двигательно расторможен, инструкции не выполняет.

Видео – ЭЭГ – мониторинг в пассивном бодрствовании: в лобно-височных областях зарегистрированы разряды изолированных и сгруппированных эпилептиформных комплексов («замедленная пик-волна») амплитудой до 120 мкВ (по типу ДЭНД), с диффузным распространением на правое полушарие.

Видео – ЭЭГ – мониторинг ночного сна (в условиях МППЦ «Лингва-Бона», г. Пермь): засыпание провоцирует активацию эпилептиформной активности в виде частых диффузных разрядов сгруппированных комплексов «острая-медленная волна», с региональным и амплитудным преобладанием в правых височно-лобных отведениях. В 1 и 2 стадии медленного сна отмечалось значительное нарастание индекса диффузных эпилептиформных паттернов, которые на отдельных пролонгированных участках записи занимали до 70 % эпох, формируя паттерн «субпродолженной высокоамплитудной диффузной эпилептиформной активности, с региональным амплитудным преобладанием в правой лобно-височной области, в медленном сне (ПЭМС).

По результатам комплексного обследования диагностирован один из видов эпилептической энцефалопатии – «эпилептиформная когнитивная дезинтеграция» [3]. Учитывая отсутствие клинической динамики и нарастание ЭА на ЭЭГ бодрствования и сна на фоне проводимой терапии, мальчик переведен на монотерапию леветиретацетамом (кепспрой) в дозе 20 мг/кг/сут. Рекомендовано углубленное



Рис.2 Видео – ЭЭГ - мониторинг в пассивном бодрствовании: в лобно-височных областях зарегистрированы разряды изолированных и сгруппированных эпилептиформных комплексов «замедленная пик-волна» амплитудой до 120 мкВ (по типу ДЭНД), с диффузным распространением на правое полушарие.

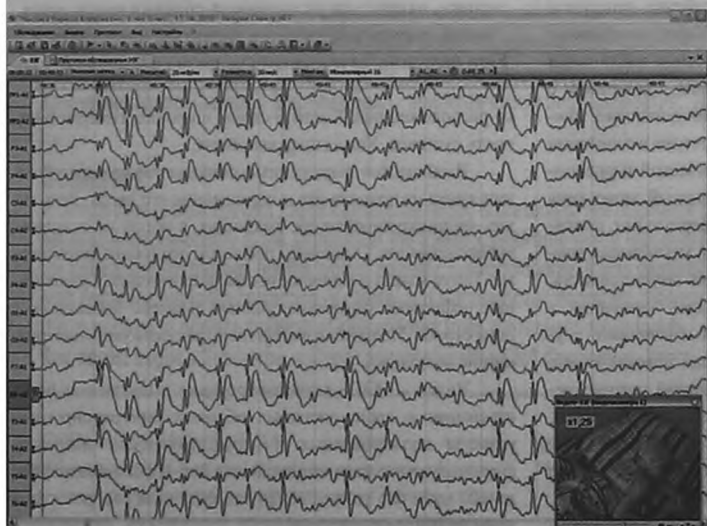


Рис.3 Видео - ЭЭГ - мониторинг ночного сна. Засыпание провоцирует активацию эпилептиформной активности в виде частых диффузных разрядов сгруппированных комплексов «острая-медленная волна», с региональным и амплитудным преобладанием в правых височно-лобных отделах.

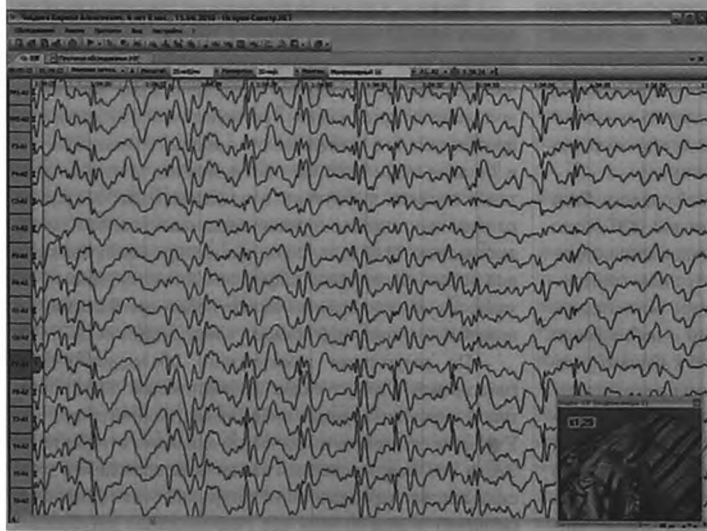


Рис.4. Видео - ЭЭГ - мониторинг ночного сна. В 1 и 2 стадии медленного сна значительное нарастание индекса диффузных эпилептиформных паттернов, которые на отдельных пролонгированных участках записи занимали до 70 % эпох, формируя паттерн «субпродолженной высокоамплитудной диффузной эпилептиформной активности, с региональным амплитудным преобладанием в правой лобно-височной области, в медленном сне (ПЭМС)».

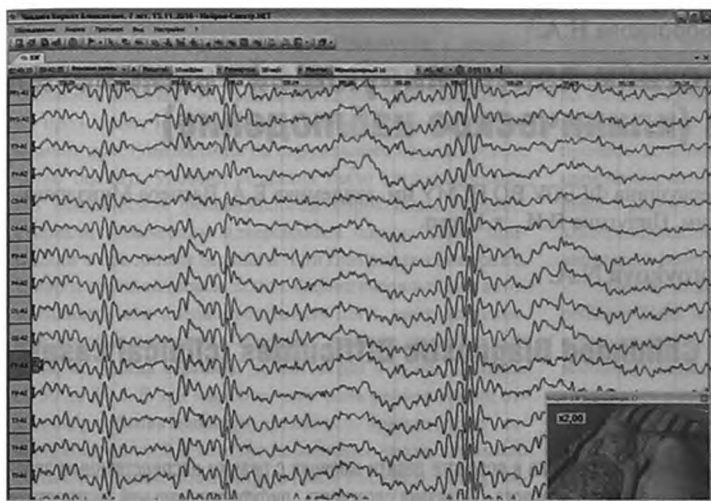


Рис.5 Видео - ЭЭГ - мониторинг ночного сна в катанезе 6 месяцев на фоне приема кепры: сон модулирован по фазам; ЭА во сне не зарегистрирована.

обследование у генетика с целью уточнения вида генетически детерминированного синдрома.

Катанез через 6 месяцев. На фоне приема левитирацетама появилась тенденция к положительной динамике. Ребенок стал более внимательным, усидчив на занятиях, уменьшились проявления агрессивности. Недержание мочи стало реже, энкопрез купировался.

При контрольном видео-ЭЭГ – мониторинговании в пассивном бодрствовании зарегистрирован дезорганизованный альфа-ритм с наличием диффузной медленной активности. Истинной ЭА не выявлено. Полисомнография ночного сна: сон модулирован по фазам; ЭА во сне не зарегистрирована.

Ребенок обследован в ГУ МГНЦ РАМН: исследована ДНК лейкоцитов крови. Проведено определение метилирования промоторной области гена FMR-1 методами метилчувствительной и метилспецифической ПЦР. Выявлено аномальное метилирование, характерное для СМБ. Учитывая особенности наследования заболевания, обследована мать мальчика, беременная вторым ребенком. Мать является носителем аномальной X-хромосомы. При исследовании ДНК пуповинной крови плода мужского пола (кордоцентез) выявлено аномальное метилирование промоторной области гена FMR-1, характерное для СМБ.

Таким образом, уникальностью данного наблюдения является наличие в структуре синдрома Мартина-Белл,

подтвержденного молекулярно-генетическим исследованием пациента и его матери, не типичной для СМБ эпиплептической энцефалопатии, утяжеляющей клинику наследственного заболевания. Продемонстрирована выраженная эффективность монотерапии левитирацетамом в коррекции клинко-электроэнцефалографических нарушений.

Следует подчеркнуть ещё один важный момент: отсутствие ранней диагностики заболевания не позволило родителям получить своевременное медико-генетическое консультирование. Вынужденной мерой предотвращения рождения больного ребенка явилось прерывание беременности на поздних сроках. ■

Калашиникова Татьяна Павловна, д.м.н., профессор кафедры неврологии им. В.П. Первушина Пермского государственного медицинского университета, Пермь; Малов Александр Германович, д.м.н., доцент кафедры неврологии им. В.П. Первушина Пермского государственного медицинского университета, Пермь; Основина Татьяна Александровна, врач-невролог высшей категории, МУЗ детская поликлиника №10 г. Перми; Адрес для переписки: Калашиникова Татьяна Павловна, 614000, Пермь, ул. 25 Октября, до 42, кафедра неврологии, тел. 8 922 244 82 74, эл. адрес: tpkalashnikova@rambler.ru

Литература:

1. Горбачевская Н.Л. Умственная отсталость с ломкой X-хромосомой. Электрофизиологическая характеристика синдрома. В: *Развивающийся мозг*, М.: Институт мозга ВНИЦПЗ; 1987. 134-137.
2. Куприянова Т.А., Горькова С.А., Мариничева Г.С. Клиническая и цитогенетическая диагностика синдрома Мартина-Белл. *Журнал невропатологии и психиатрии* 1991; 8 (91): 54-57.
3. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. Руководство для врачей. М.: Медпресс-информ; 2013.
4. Мухин К.Ю. Доброкачественные эпилептиформные нарушения детства и их специфичность. В: Мухин К.Ю. (ред.) *Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики*. М.: Альварес Паблишинг, 2004. 277-288.
5. Patry G., Lyagoubi S., Tassinari C.A. Subclinical electrical status epilepticus induced by sleep in children. *Neurologia* 1971; 24: 242-252.