

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 липо пигмента. 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 припадков 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, mnemonic 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](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 (NEPEMR). 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 ног 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 (кепра) 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 атактическая. 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 (кепра) 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 III. 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.

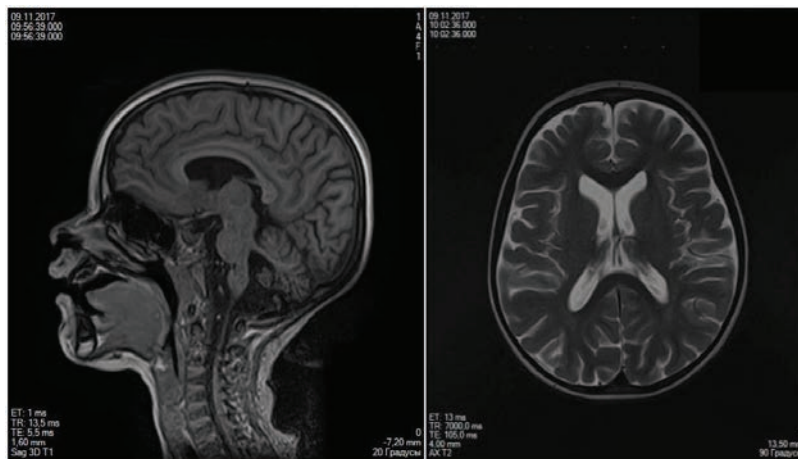


Рисунок. МРТ головного мозга больной Ш.: *a* – сагиттальный срез, *b* – аксиальный срез
 Figure. Brain MRI of the patient Sh.: *a* – sagittal section, *b* – axial section

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 НЦД 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 липофуциноз 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 липофуцинозы. 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: 608l (in Russ.)].
3. Backman M.I., Santavuori P.R., Aberg L.E., Aronen E.T. Psychiatric symptoms of childrens 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.bbadis.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., Halaria 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 nclf 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.

Алифирова 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

Received 14.01.2019

Accepted 12.09.2019

Поступила в редакцию 14.01.2019

Подписана в печать 12.09.2019