

Болезнь Лафори — трудный пациент в работе невролога

Р.Г. Гамирова^{1,2}, Р.М. Шаймарданова³

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань, Россия;

²Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия;

³ГАОУЗ «Детская городская больница № 8», г. Казань, Россия

Lafora Disease. A Difficult Patient in the Neurologist's Practice

R.G. Gamirova^{1,2}, R.M. Shaymardanova³

¹Kazan State Medical Academy — branch of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Kazan, Russia;

²Kazan Federal University, Kazan, Russia;

³Children's City Hospital No. 8, Kazan, Russia

Представлен клинический случай болезни Лафори — редкого генетически детерминированного заболевания (мутации в генах *EPM2A* или *EPM2B*) из группы прогрессирующих форм миоклонус-эпилепсий с аутосомно-рецессивным типом наследования. Симптомы болезни Лафори в начале заболевания могут напоминать клинику идиопатических генерализованных эпилепсий. Отсутствие эффекта от лечения противосудорожными средствами, появление новых видов приступов, прогрессирование когнитивных нарушений позволили исключить диагноз идиопатической генерализованной эпилепсии с изолированными судорожными приступами и юношеской миоклонической эпилепсии. Описанный случай свидетельствует о необходимости информированности невролога о редких генетических синдромах и настороженности в отношении прогрессирующих миоклонус-эпилепсий.

Ключевые слова: болезнь Лафори, идиопатические генерализованные эпилепсии, дифференциальная диагностика миоклонических эпилепсий, когнитивные нарушения.

Для цитирования: Гамирова Р.Г., Шаймарданова Р.М. Болезнь Лафори — трудный пациент в работе невролога. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63(5): 177–183. DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–177–183

We described a clinical case of Lafora disease, a rare genetically determined disease (mutations in the *EPM2A* or *EPM2B* genes) from the group of progressive myoclonus-epilepsy forms with an autosomal recessive type of inheritance. The symptoms of the beginning of Lafora disease are similar to the symptoms of idiopathic generalized epilepsy. The absence of the effect of treatment with antiepileptic drugs, the manifestation of new types of seizures, the progression of cognitive impairments allowed us to exclude idiopathic generalized epilepsy with isolated convulsive seizures and juvenile myoclonic epilepsy. The case described in the article indicates the need for the neurologist to be aware of rare genetic syndromes and alertness to progressing myoclonus-epilepsies.

Key words: Lafora disease, idiopathic generalized epilepsy, differential diagnostics of myoclonic epilepsy, cognitive disturbances.

For citation: Gamirova R.G., Shaymardanova R.M. Lafora disease. Lafora Disease. A Difficult Patient in the Neurologist's Practice. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63(5): 177–183 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–177–183

Болезнь Лафори — аутосомно-рецессивное наследственное заболевание из группы прогрессирующих форм эпилепсии с миоклонусом, характеризующееся генерализованными и фокальными эпилептическими приступами (с облигатным наличием миоклонуса), экстрапирамидными нарушениями, расстройством высших психических функций с наступлением деменции, быстрым прогрессированием и летальным исходом [1]. Преобладание миоклоний с прогрессирующим течением объединяет не менее

15 нозологических форм, относимых к миоклонус-эпилепсии. Хотя, по данным Марсельской группы согласования (1990), абсолютное большинство составляют 5 заболеваний: болезнь Унферрихта—Лундборга, болезнь Лафори, нейрональный цероидный липофусциноз, митохондриальные болезни и сиалидоз [2]. Болезнь Лафори вызвана мутациями в генах *EPM2A* (локус 6q24) или *EPM2B* (*NHLRC1*) (локус 6p22.3), кодирующих соответствующие патологические белки лафорин и малин [3, 4]. При патоморфологическом исследовании в головном мозге и других органах больных обнаруживаются характерные базофильные цитоплазматические амилоидные включения — тельца Лафори, состоящие из кислых мукополисахаридов [5].

Болезнь Лафори встречается в любой популяции. Наиболее часто заболевание регистрируется в средиземноморских странах (Испания, Италия, Франция), странах Северной Африки, Ближнего Востока и некоторых регионах Южной Индии, где существует высокая степень кровнородственных браков [6, 7].

© Р.Г. Гамирова, Р.М. Шаймарданова, 2018

Адрес для корреспонденции: Гамирова Римма Габдульбаровна — к.м.н., доц. кафедры детской неврологии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доц. кафедры фундаментальных основ клинической медицины Казанского федерального университета, ст. научн. сотр. НИЛ «Клиническая лингвистика» Казанского федерального университета, ORCID: 0000-0002-8582-592X

420008 Казань, ул. Кремлевская, д.18

Шаймарданова Роза Мударисовна — врач-детский невролог, эпилептолог Детской городской больницы № 8, ORCID: 0000-0001-6287-8896

420061 Казань, ул. Бари Галеева, д.11

По данным литературы, общая частота различных форм прогрессирующих миоклонус-эпилепсий составляет около 1% от всех форм эпилепсии и до 10% от всех форм миоклонических эпилепсий [8].

Возраст начала болезни Лафоры 6–20 лет, в среднем 14 лет [9]. Первые симптомы — генерализованные тонико-клонические приступы, чаще возникающие в первые часы после пробуждения. В течение 8 мес — 1,5 лет присоединяется корковый эпилептический миоклонус, который характеризуется массивными хаотичными подергиваниями в руках, ногах и позже — в аксиальной мускулатуре, обычно с вовлечением мышц-разгибателей [1]. В развернутой стадии заболевания у пациентов появляются атонические и атонически-астатические приступы, лишаящие больного возможности самостоятельно передвигаться. Атонические приступы заметны при обследовании пациентов в положении стоя с вытянутыми вперед руками. При этом наблюдаются хаотичные движения кистей вниз («хлопающий тремор»), опускание рук, чаще одностороннее или асимметричное с возможным выпадением предметов [1]. Характерный синдром — фокальные приступы без утраты сознания со зрительными нарушениями (простые и сложные галлюцинации, скотомы, преходящая корковая слепота), которые могут проявляться в начале болезни [10]. В развернутой стадии заболевания отмечается быстропрогрессирующая деменция, рефрактерный эпилептический статус, психоз, мозжечковая атаксия, дизартрия, мутизм и респираторная недостаточность, которые приводят к смерти. Продолжительность жизни составляет не более 10 лет от начала заболевания [6, 7].

При неврологическом обследовании определяется мышечная дистония, интенционный тремор, миопопадание, нистагм, атаксия, нарушения письма, дизартрия. С начала заболевания появляются когнитивные нарушения в виде ухудшения памяти, проблем в обучении, снижение настроения. По мере прогрессирования процесса наступает деменция.

В начале заболевания при электроэнцефалографии (ЭЭГ) основная активность фона может быть нормальной, с последующим замедлением по мере прогрессирования заболевания [11]. Основной ЭЭГ-паттерн — короткие разряды генерализованной пик-полипик-волновой активности в фоне и при ритмической фотостимуляции [1]. Важная ЭЭГ-особенность болезни Лафоры — наличие региональной эпилептиформной активности в виде изолированных острых волн или пик-полипик-волн в затылочных отведениях, возникающих при фоновом исследовании и при ритмической фотостимуляции [9].

При проведении нейровизуализации в начале заболевания результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) могут быть нормальными. На этапе развернутой стадии может быть выявлена мозжечковая или корковая атрофия. По данным МР-спек-

троскопии отмечаются метаболические изменения мозжечка, базальных ганглиев и лобной коры головного мозга [12].

Дифференциальный диагноз. На начальных этапах заболевания клинические картины болезни Лафоры и идиопатической генерализованной эпилепсии (такой как ювенильная миоклоническая эпилепсия) идентичны. Поэтому в ранние стадии заболевания идиопатических генерализованных эпилепсий лекарственная устойчивость и замедление основной активности должны привести к подозрению на болезнь Лафоры. Однако основной дифференциальный диагноз касается других форм прогрессирующих миоклонус-эпилепсий: болезни Унферрихта–Лундборга, нейронального липофусциноза, миоклонической эпилепсии с рваными красными волокнами (MERRF) и сиалидоза [12]. Болезнь Лафоры отличается от болезни Унферрихта–Лундборга более поздним дебютом, наличием фокальных приступов со зрительными нарушениями. Кроме того, отличительными особенностями болезни Лафоры являются: отсутствие подкоркового неэпилептического миоклонуса, возникновение атонических приступов, выраженные экстрапирамидные нарушения, развитие деменции, замедление основной активности фона, наличие региональной эпилептиформной активности на ЭЭГ и быстрое прогрессирование заболевания с летальным исходом [1].

Клинический случай болезни Лафоры у пациента И. 17 лет

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей без патологии. Роды в срок, физиологические. До начала заболевания развивался без отклонений. Наследственный анамнез не отягощен, родители здоровы и в родстве не состоят, ребенок в семье единственный.

Впервые в 13 лет у мальчика на фоне гипертермии до 39°C появилась сильная боль в области живота с последующей утратой сознания и клоническими подергиваниями конечностей, продолжительностью до 1 мин. Пациент находился без сознания около 20 мин. В связи с отсутствием каких-либо изменений по результатам параклинического обследования лечение назначено не было. В 16 лет во время бодрствования отмечался генерализованный судорожный приступ, длительностью около 1 мин с постприступным сном. В течение дня после эпилептического припадка пациента беспокоила длительная головная боль выраженной интенсивности. После проведенного в ДГБ № 8 обследования, включая видео-ЭЭГ-мониторинг, был поставлен диагноз: идиопатическая генерализованная эпилепсия с изолированными судорожными приступами. По результатам видео-ЭЭГ-мониторинга с включением сна было зарегистрировано умеренное замедление основной активности. При бодрствовании, особенно при проведении проб на ритмическую фотостимуляцию и гипервентиляцию, отмечена эпи-

лептиформная активность высокого индекса: генерализованные разряды из недостаточно регулярных комплексов пик-, полипик-медленная волна амплитудой до 150–300 мкВ с амплитудным преобладанием в лобных областях альтернирующей латерализации длительностью до 1–2 с с тенденцией к частоте 3–4 Гц (рис. 1, 2). Эпилептические припадки во время исследования не зафиксированы. Пациенту была назначена вальпроевая кислота в дозе 23 мг/кг.

В дальнейшем на фоне регулярного лечения вальпроевой кислотой приступов не было в течение 8 мес, однако наблюдались побочные эффекты в виде повышения уровня аминотрансфераз, тромбоцитопении. Появившийся тремор рук также был расценен как побочный эффект терапии. Спустя несколько месяцев присоединились пароксизмы внезапных падений, каскадные приседания с ощущением «удара» под колени, а впоследствии – замирания, вздрагивания с выпадением предметов из рук, усилился тремор в руках. Появились жалобы на снижение массы тела при нормальном сбалансированном питании.

После проведенного видео-ЭЭГ-мониторинга с учетом присоединившихся миоклоний, замираний был установлен диагноз: юношеская миоклоническая эпилепсия. К лечению был подключен левитирацетам. На фоне снижения дозы вальпроевой кислоты до 14 мг/кг и повышения дозы левитирацетама до 25 мг/кг произошло учащение приступов. Далее вследствие отсутствия эффекта левитирацетам

заменен на топирамат. На фоне регулярной терапии вальпроевой кислотой (14 мг/кг), топираматом (2 мг/кг) приступы сохранялись, отмечались жалобы на снижение аппетита, заторможенность, ухудшение памяти, тремор в руках, в анализах крови по-прежнему регистрировалась тромбоцитопения и повышение уровня аминотрансфераз. Замена топирамата на ламотриджин также не способствовала контролю припадков. В течение следующего года постепенно манифестировали проблемы с передвижением из-за постоянных атонически-астатических приступов с падениями, усилился тремор в руках. Отмечалось снижение памяти, ухудшение речи, потеря массы тела, общая слабость, подавленное настроение, заторможенность.

При осмотре в 17 лет предъявлялись жалобы на замирания до нескольких раз в день, многократные вздрагивания в руках, во всем теле в течение дня, общую слабость, снижение массы тела. Помимо этого отмечались частые состояния в виде «удара» под колени, с приседанием, падением, генерализованные судорожные припадки во время ночного сна с частотой до нескольких раз в неделю. В когнитивной сфере: ухудшение памяти, речи, заторможенность.

Объективно: высокий, пониженного питания, в соматическом статусе изменений не найдено. В неврологическом статусе: черепно-мозговые нервы без патологии. В двигательной сфере: мышечная сила не снижена, парезов нет, тонус мышц диффузно

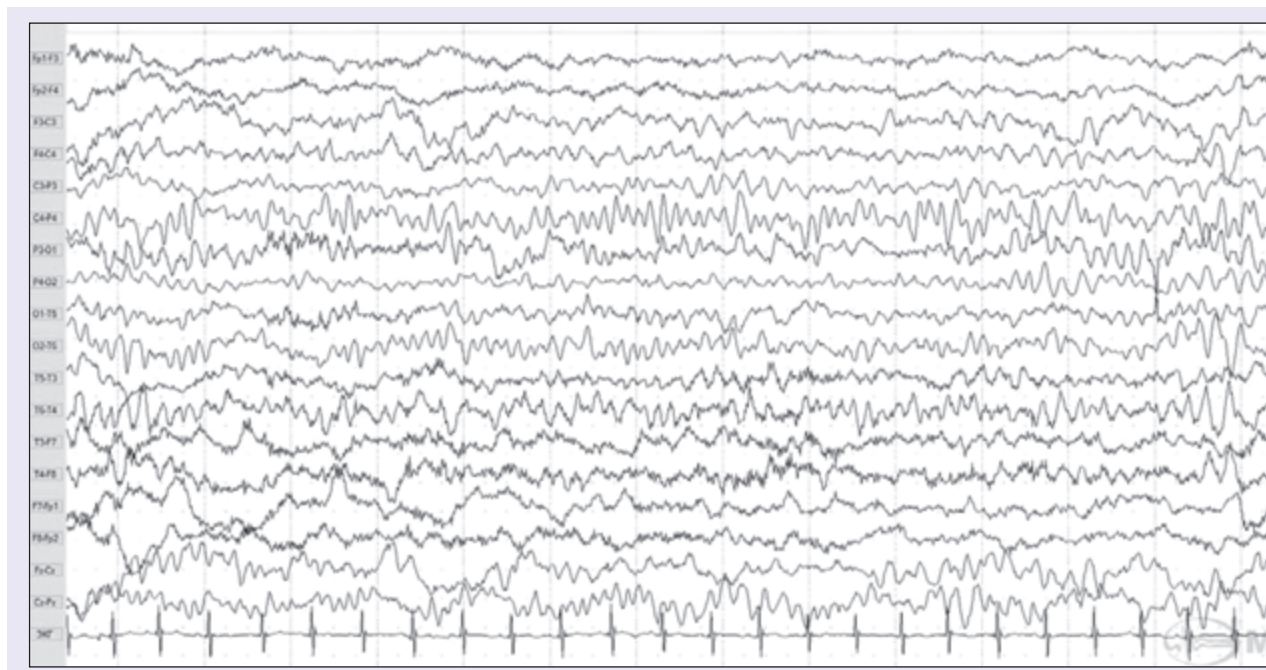


Рис. 1. Видео-ЭЭГ-мониторинг бодрствования (фрагменты). Пациент И., 16 лет.

а – дезорганизация и умеренное замедление фоновой активности; б – дезорганизация основного ритма и генерализованная эпилептиформная активность

Fig. 1. Video-EEG-monitoring of wakefulness (fragments). Patient I., 16 years old.

а – disorganization and moderate slowdown of background activity; б – disorganization of the main rhythm and generalized epileptiform activity

снижен, сухожильные рефлексы высокие, равные. Однако двигательная активность ограничена из-за частых миоклоний. В чувствительной сфере нарушений не выявлено. Неустойчив в позе Ромберга. Координаторные пробы выполняет неточно, с умеренной интенцией, походка атактическая. Дизартрия. Снижение когнитивных функций.

При осмотре офтальмолога патологии не обнаружено.

Нейропсихолог выявил грубые нарушения когнитивных функций: модально-неспецифические нарушения памяти, снижение внимания и зрительно-пространственного гнозиса, регуляторной функции.

При записи суточного видео-ЭЭГ-мониторинга корковая ритмика в состоянии бодрствования уме-

ренно замедлена и дезорганизована. В состоянии бодрствования с высоким индексом и со снижением индекса во сне зарегистрирована мультирегиональная и генерализованная эпилептиформная активность. В состоянии бодрствования и во сне зарегистрировано множество генерализованных эпилептических миоклонических приступов разной степени выраженности до тотального миоклонуса в различных группах мышц. Вздрагивания сопровождались появлением на ЭЭГ генерализованных разрядов сгруппированных пиков и комплексов пик-волна.

При проведении МРТ головного мозга GE Signa 3 T на серии T2 FSE, T1 IR, FLAIR, T1-, T2-взвешенных томограмм головного мозга очаговых и объемных образований головного мозга не обнаружено.

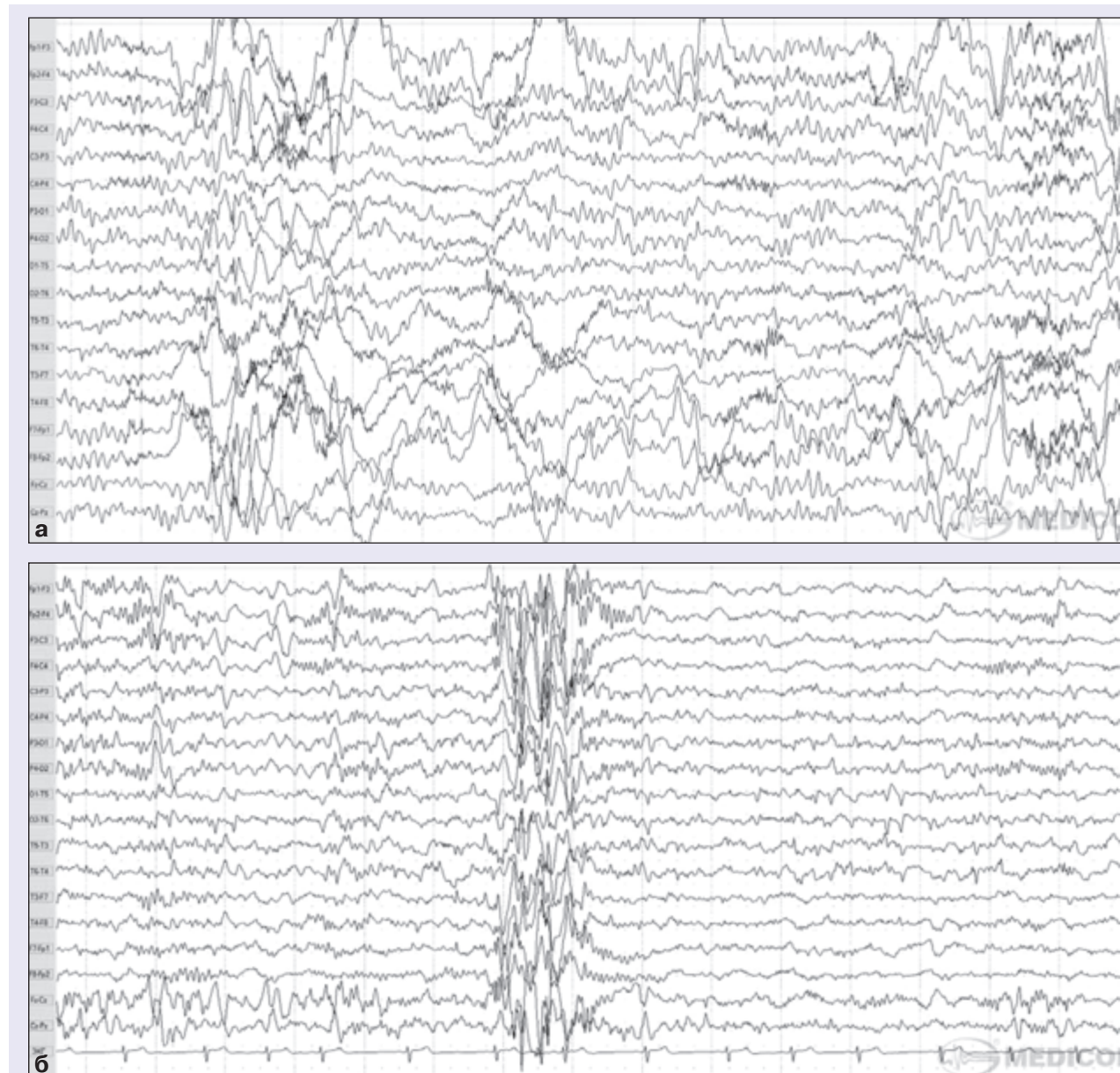


Рис. 2. Видео-ЭЭГ-мониторинг сна (фрагмент): генерализованная эпилептиформная активность во II стадию сна. Пациент И., 16 лет.

Fig. 2. Video-EEG-monitoring during sleep (fragment): generalized epileptiform activity in II stage of sleep. Patient I., 16 years old.

Учитывая прогрессирование заболевания, совокупность клинических и параклинических данных, фармакорезистентность, прогрессирующее ухудшение когнитивных функций, пациенту было решено провести молекулярно-генетическое исследование. По результатам ДНК-секвенирования методом NGS (next-generation sequencing) с использованием панели «Наследственные эпилепсии» выявлен ранее не описанный вариант нуклеотидной последовательности в 1-м экзоне гена *EPM2A* в гомозиготном состоянии, приводящий к появлению сайта преждевременной терминации в 86-м кодоне. Мутации гена *EPM2A* в гомозиготном состоянии описаны у пациентов с аутосомно-рецессивной прогрессирующей миоклонической эпилепсией Лафоры. Выявленный вариант мутации у пациента И. нарушает синтез полноразмерного белка. Мутация определена как патогенная, имеющая отношение к фенотипу пациента.

Таким образом, по результатам комплексного обследования, включая генетический тест, установлен диагноз: прогрессирующая миоклонус-эпилепсия (болезнь Лафоры).

В настоящее время пациент принимает вальпроевую кислоту в дозе 2000 мг/сут (28 мг/кг), клоназепам в дозе 3 мг/сут. После начала приема клоназепама отмечено уменьшение тремора, вздрагиваний в руках. Однако сохраняются замирания, генерализованные судорожные припадки, приступы с приседанием и падением.

Обсуждение

Яркие клинические и ЭЭГ-особенности болезни Лафоры, казалось, должны были способствовать ранней диагностике. Однако учитывая редкость заболевания, необходимо констатировать недостаточность опыта и знаний практикующих врачей-неврологов в отношении прогрессирующей миоклонус-эпилеп-

сии. Генетический скрининг остается дорогостоящим, назначение молекулярно-генетических исследований должно быть четко обосновано и базироваться на однозначных клинических и ЭЭГ-доказательствах [13].

Подтверждение диагноза с помощью молекулярно-генетического теста в настоящее время пока не открывает новых путей лечения, но избавляет больных от других диагностических обследований и, главное, позволяет предупредить повторные случаи болезни в отягощенных семьях путем дородовой ДНК-диагностики [13]. В случае недоступности генетического исследования либо неокончательного его ответа возможно проведение биопсии кожи, скелетных мышц, протоков потовых желез в подмышечной области с целью обнаружения телец Лафоры. Результаты анализа биоптата с выявлением телец Лафоры считаются окончательным диагностическим критерием, но исследование требует высококвалифицированного патологоанатома.

Таким образом, несмотря на редкость заболевания необходимо помнить о повсеместной распространенности болезни Лафоры. Поэтому в работе невролога-эпилептолога следует быть настороженным в случае появления у пациента с симптомами юношеской миоклонической эпилепсии негативного миоклонуса, когнитивных нарушений, положительных мозжечковых, экстрапирамидных симптомов, фармакорезистентности. Следует обратить внимание на особенности ЭЭГ-картины: замедление основной активности, выраженная фотосенситивность и появление региональной эпилептиформной активности. При подозрении у пациента болезни Лафоры необходимо выполнить оценку видео-ЭЭГ-мониторинга в динамике, провести нейропсихологическое тестирование, нейровизуализацию с более высокой разрешающей способностью и в конечном счете решить вопрос о генетическом тестировании.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М: АртСервис Лтд. 2011; 669–673. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children. Moscow: ArtService Ltd. 2011; 669–673. (in Russ)]
2. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. М: Медицина 2010; 248. [Karlova V.A. Epilepsy in children and adult females and males. Manual for the Physician. Moscow: Meditsina 2010; 248 (in Russ)]
3. Minassian B.A., Lee J.R., Herbrick J.A., Huizenga J., Sylvia S., Mungall A.J. 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
4. Chan E.M., Bulman D.E., Paterson A.D., Turnbull J., Andermann E., Andermann F. 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
5. Lafora G.R., Glueck B. Contribution to the histopathology and pathogenesis of myoclonic epilepsy. *Bull Gov Hosp Insane* 1911; 3: 96–111.
6. 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
7. Striano P., Zara F., Turnbull J., Girard J.M., Ackerley C.A., Cervasioet M. 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/ncpneu0706
8. Genton P., Striano P., Minassian B.A. The History of Progressive Myoclonus Epilepsies. *Epileptic Disord* 2016; 18 (Suppl 2): 3–10. DOI:10.1684/epd.2016.0834
9. Franceschetti S., Michelucci R., Canafoglia L., Striano P., Gambardella A., Magaudda A. et al. Progressive myoclonus epilepsies – definitive and still undetermined causes. *Neurology* 2014; 82: 405–411. DOI:10.1212/WNL.0000000000000077
10. Genton P., Escueta A.V., Serratosa J.M., Bureau M. Progressive myoclonus epilepsies. In: *Epileptic syndromes in infancy*,

childhood and adolescence (5-th edition with video). M. Bureau, P. Genton, Ch. Dravet et al. (eds). France: John Libbey, 2012; 584.

11. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. М: Альварес Паблишинг 2004; 265–276. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Glukhova L.Yu. Epilepsy. Atlas of electro-clinical diagnosis. Moscow: Alvarez Publishing 2004; 265–276. (in Russ)]
12. Villanueva V., Alvarez-Linera J., Gómez-Garre P., Gutiérrez J., Serratos 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

13. Turnbull J., Tiberia E., Striano P., Genton P., Carpenter S., Ackerley C.A. et al. Lafora disease. *Epileptic Disord* 2016; 18(S2): 38–62. DOI:10.1684/epd.2016.0842
14. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Карпин С.Л., Учаев Д.А. Миоклонус-эпилепсия Лафоры: описание наблюдения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск 2010; 110(3): 11–16. [Rudenskaya G.E., Zakharova E.Yu., Karpin S.L., Uchaev D.A. Myoclonus epilepsy Laphora: case description. *S.S. Korsakov J Neurology Psych. Special releases* 2010; 110(3): 11–16. (in Russ)]

Поступила 12.07.18

Received on 2018.07.12

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-29-09096.

The reported study was funded by Russian Foundation for Basic Research (RFBR) according to the research project №17-29-09096.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и иной финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and other financial support, which should be reported.