

Клинический случай редкого нейродегенеративного заболевания с накоплением железа в мозге, тип 4, у ребенка 15 лет

И.Ф. Федосеева¹, Т.В. Попонникова¹, Г.Ю. Галиева², С.В. Мошнегуц²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», Минздрава России, Кемерово, Россия;

²Кемеровская областная клиническая больница, Кемерово, Россия

Clinical case of a rare neurodegenerative disease with iron accumulation in the brain, type 4, in a 15-year-old child

I.F. Fedoseeva¹, T.V. Poponnikova¹, G.Yu. Galieva², S.V. Moschnegootz²

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;

²Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia

Представлены клинико-генетическое описание и анализ случая редкого аутосомно-рецессивного нейродегенеративного заболевания с накоплением железа в мозге, тип 4. Заболевание началось в подростковом возрасте, имеет медленно прогрессирующее течение. Диагноз подтвержден данными магнитно-резонансной томографии и результатами молекулярно-генетического анализа. В гене *C19orf12* выявлены две компаунд-гетерозиготные мутации: в 3-м экзоне (chr 19:30193873C>T, rs515726205), приводящая к замене аминокислоты в 69-й позиции белка (p.Gly69Arg, NM_001031726.3), и ранее не описанная мутация в 3-м экзоне (chr19:30193806A>T), приводящая к замене аминокислоты в 91-й позиции белка (p.Leu91Gln, NM_001031726.3).

Ключевые слова: дети, нейродегенеративное заболевание, накопление железа в мозге, тип 4, ген *C19orf12*.

Для цитирования: Федосеева И.Ф., Попонникова Т.В., Галиева Г.Ю., Мошнегуц С.В. Клинический случай редкого нейродегенеративного заболевания с накоплением железа в мозге, тип 4, у ребенка 15 лет. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 109–113. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-109-113

The authors presented clinical and genetic description and analysis of a rare autosomal recessive neurodegenerative disease with an accumulation of iron in the brain, type 4. The disease began in adolescence and has a slowly progressive course. The diagnosis was confirmed by magnetic resonance imaging and molecular genetic analysis. The authors found two compound heterozygous mutations in the *C19orf12* gene: in exon 3 (chr 19: 30193873C>T, rs515726205), leading to a substitution of the amino acid in the 69th position of the protein (p.Gly69Arg, NM_001031726.3), and the mutation in the 3rd exon (chr19: 30193806A>T) not described earlier, resulting in the replacement of the amino acid in 91 positions of the protein (p.Leu91Gln, NM_001031726.3).

Key words: children, neurodegenerative disease, iron accumulation in the brain, type 4, *C19orf12*.

For citation: Fedoseeva I.F., Poponnikova T.V., Galieva G.Yu., Moschnegootz S.V. Clinical case of a rare neurodegenerative disease with iron accumulation in the brain, type 4, in a 15-year-old child. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2019; 64:(5): 109–113 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-109-113

Группа нейродегенеративных заболеваний с накоплением железа в мозге, в зарубежной литературе – Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA), включает различные генетические формы наследственных прогрессирующих заболеваний нервной системы с накоплением железа в базальных ганглиях и патогномичными признаками при нейровизуализации. Клинические проявления этой

группы наследственных прогрессирующих болезней ЦНС также разнообразны [1].

Впервые нейродегенеративное заболевание с накоплением железа в мозге описано в 1922 г. и получило название болезни Галлервордена–Шпатца в честь немецких морфологов, описавших эту патологию. Ген пантотенаткиназы *PANK2* был идентифицирован в 2001 г. [2]. Результатом дефекта гена является уменьшение продукции пантотенаткиназы, что ведет к накоплению цистеина в базальных структурах головного мозга. Запускается процесс перекисного окисления, приводящий к апоптозу нейронов. На месте некротизированных нейронов происходит разрастание глиальной ткани. При этом заболевании общий обмен железа не страдает [3].

Развитие молекулярной генетики, широкое распространение и совершенствование методов нейровизуализации расширили возможности диагностики и привели к выявлению других форм нейродегенеративных заболеваний с накоплением железа в мозге, гены которых установлены [1, 2]. В настоящее время известно пятнадцать таких форм [4]. Однако значи-

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Федосеева Ирина Фаисовна – к.м.н., доц. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Кемеровского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3692-5673

e-mail: irenfi@yandex.ru

Попонникова Татьяна Владимировна – д.м.н., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Кемеровского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2894-3062

650029 Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Галиева Галина Юрьевна – к.м.н., зав. отделением для детей с поражением ЦНС, нарушением психики и опорно-двигательного аппарата Кемеровской областной клинической больницы, ORCID: 0000-0002-5334-519

Мошнегуц Сергей Валерьевич – к.м.н., врач рентгенологического отделения №2 Кемеровской областной клинической больницы

650000 Кемерово, Октябрьский проспект, д. 22

тельная часть случаев с клиническими проявлениями данного заболевания генетически не расшифрована. Классификация нейродегенеративных заболеваний с накоплением железа в мозге не завершена, заболевания обозначают не по условным номерам, отражающим хронологию молекулярной расшифровки, а по названиям генов или белков [1, 2, 5].

Большинство нейродегенеративных заболеваний с накоплением железа в мозге начинается в детском или подростковом возрасте. Для клинической картины характерны пирамидные и различные экстрапирамидные симптомы, дизартрия, атрофия зрительных нервов, когнитивные и психические расстройства. Биохимическими методами эти заболевания не выявляются (за исключением ацерулоплазмиемии). Сложность диагностики, кроме того, обусловлена разнообразием клинических проявлений.

Важным признаком болезни считается патогномичный признак, определяемый при нейровизуализации – «глаз тигра». При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга на T2-взвешенных изображениях выявляются симметричные гипоинтенсивные очаги в бледном шаре, обусловленные накоплением железа, с центральным очагом гиперинтенсивности – так называемые глаза тигра. Анализ ДНК – единственный метод уточнения диагноза при этой патологии [5].

Чаще остальных форм заболеваний этой группы встречается 1-й тип (35–50% всех нейродегенеративных заболеваний с накоплением железа); 2-й тип выявляется в 15–20% случаев. 4-й тип представляет собой редкую форму и выявляется в 6–10% случаев нейродегенеративных заболеваний с накоплением железа в мозге; остальные формы крайне редки (1% и менее) [1, 2].

Ориентировочная частота нейродегенеративных заболеваний с накоплением железа в мозге составляет 1–3:1 000 000 [2]. Почти все формы наследуются аутосомно-рецессивно. Большинство форм, кроме связанных с генами *FAH2* и *COASY*, манифестируют в юношеском и взрослом возрасте; 1-й и 2-й типы заболевания обычно начинаются в детстве, но имеются и редкие поздно манифестирующие фенотипы; 4-й тип заболевания чаще проявляется в подростковом возрасте [5].

Нейродегенеративное заболевание с накоплением железа в мозге 4-го типа, связанное с геном мембранного белка митохондрий *C19orf12* и обозначенное как ННЖМ-4, или МРАН (Mitochondrial membrane Protein-Associated Neurodegeneration), выделено в отдельную форму в 2011 г. [6]. Функция белка, кодируемого геном *C19orf12*, малоизучена, предполагается его участие в клеточной энергетике и метаболизме жирных кислот. При данной патологии происходит отложение телец Леви не только в базальных ганглиях, но и в неокортексе. Накопление железа наблюдается в бледном шаре и в меньшей степени в черной субстанции [7].

Клиническая картина заболевания с накоплением железа в мозге 4-го типа разнообразна. Гено-фенотипические корреляции четко не доказаны, разные фенотипы могут быть связаны с одной и той же мутацией. При МРТ выявляются очаги гипоинтенсивности в бледном шаре (у всех больных) и черной субстанции (почти у всех). «Глаз тигра» считается нехарактерным признаком при данной форме болезни, однако был выявлен у 2 польских и 2 турецких пациентов. Изменения картины МРТ появляются спустя некоторое время после начала клинических проявлений и в динамике не нарастают [2, 5].

В международном регистре нейродегенеративное заболевание с накоплением железа в мозге 4-го типа представлено 19 семьями с 24 больными (18 польских семей и 1 немецкая). Появляются сообщения о данном заболевании в турецких, иранских, итальянских семьях. В России выявлены больные в 5 семьях, 3 из которых описаны [5].

В русскоязычной литературе встречаются единичные публикации, посвященные этой крайне редкой патологии, в которых подчеркивается сложность ее диагностики как у детей, так и у взрослых [8]. На данном этапе изучения болезни каждый клинический случай представляет научный и практический интерес. В качестве иллюстрации приводим историю болезни пациентки, наблюдавшейся в нашей клинике.

Больная М., 15 лет, обследована в отделении для детей с поражением ЦНС, нарушением психики и опорно-двигательного аппарата. Госпитализирована с жалобами на слабость в ногах, нарушение походки, координации, головные боли лобной локализации, возникающие преимущественно во второй половине дня и купирующиеся отдыхом, эпизоды головокружения, эмоциональную лабильность, снижение остроты зрения, обморочные состояния.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой нормально протекавшей беременности, срочных, физиологичных родов, масса при рождении 3400 г, длина тела 52 см. Оценка по шкале Апгар составила 7/8 баллов. Психомоторное развитие до 1 года соответствовало возрастным нормам: голову держит с 2 мес, сидит самостоятельно с 6 мес, ходит с 1 года. Фразовая речь с 2 лет. Перенесла ветряную оспу. Родителям по 34 года, здоровы. Наследственных заболеваний в семье не отмечали.

Больна с 11 лет, когда на фоне полного здоровья появились эпизоды головных болей. С 12 лет отмечалось ухудшение состояния в виде учащения головных болей. Наблюдалась у невролога по месту жительства, проводилась нейрометаболическая терапия без существенного эффекта. С 13 лет появилось снижение зрения, ухудшение походки. В возрасте 13 лет при диспансеризации офтальмологом выявлен отек дисков зрительных нервов, что послужило поводом для обследования в стационарных условиях.

Неврологический статус. Обоняние не нарушено. Снижение остроты зрения с двух сторон. Глазные щели и зрачки симметричны. Реакции зрачков на свет и конвергенцию живые, симметричные. Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Лицо симметрично в покое и при мимических движениях. Язык в полости рта расположен по средней линии. Речь с элементами дизартрии. Сила мышц в руках — 5 баллов, в ногах: в проксимальных отделах — 4,5 балла, в дистальных — 4 балла. Тонус мышц с элементами экстрапирамидного, в нижних конечностях повышен по спастическому типу. Равномерная симметричная сухожильная гиперрефлексия с расширенными рефлексогенными зонами. Проба Барре положительная в нижних конечностях. Симптом Бабинского положительный справа. Ограничен объем активных и пассивных движений в голеностопных суставах. Брюшные рефлексы снижены, симметричные. Ограничены наклоны вперед, не может приседать, ходить на пятках. Координаторные пробы выполняет с интенционным тремором с двух сторон. Отмечены эмоциональная лабильность в течение дня, смена настроения, снижение критики к своему состоянию, избыточная говорливость. Учится в школе слабо.

По данным офтальмоскопии в 2016 г. выявлены отек диска зрительного нерва с двух сторон, частичная атрофия нервных волокон перипапиллярно и в макулярной области. Диск зрительного нерва справа бледный, отечный, проминирует, границы размыты, перипапиллярный отек сетчатки. Диск зрительного нерва слева бледный, медиальная половина отечная, край размыт. Ретинальные сосуды близки к норме. Ход сосудов обычный. В макулярной зоне рефлексы сглажены. При исследовании остроты зрения выявлена миопия слабой степени обоих глаз. Периметрия: поля зрения с белым объектом в норме. Цветовосприятие обоих глаз грубо нарушено.

Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга (2016 г.): выявлено изменение бледных шаров и черной субстанции головного мозга с обеих сторон (кальцинаты?). Определяется обызвествление головки зрительного нерва с двух сторон.

МРТ головного мозга (04.2016 г.) выявило картину, характерную для пантотенаткиназоассоциированной нейродегенерации — синдрома Галлервордена — Шпатца, в виде накопления железа в области бледных шаров и черной субстанции головного мозга, симметрично с обеих сторон. Других особенностей вещества головного мозга и его структур не обнаружено. В 2016 г. проведен ДНК-анализ: методом прямого автоматического секвенирования исследованы вся кодирующая область и прилежащие экзон-интронные соединения гена *PANK2*, ответственного за развитие болезни Галлервордена—Шпатца. Мутации не обнаружены.

По данным электроэнцефалографии в 2017 г., на фоне снижения функционального состояния коры

больших полушарий выявлены признаки раздражения диэнцефальных отделов мозга. Эпилептиформная активность не зарегистрирована. МРТ головного мозга в 2017 г. проведена в стандартных импульсных последовательностях FSE и SE, FLAIR, SWAN, T1- и T2-взвешенных изображениях в аксиальной, сагитальной и коронарной проекциях. Визуализируются билатеральные гипоинтенсивные во всех режимах сканирования зоны в структуре подкорковых ядер, внутренней капсулы с распространением по проводящим путям на структуры ствола, имеющие в режиме SWAN хаотичные гиперинтенсивные включения, что может свидетельствовать или о наличии кальцинации при дегенеративных процессах, или ферромагнетиков при болезнях накопления железа (см. рисунок).

Психиатрическое обследование в 2017 г. Ориентирована в месте и времени верно. Эмоционально лабильна. На вопросы отвечает по существу, внимание быстро истощается. Речь с ограниченным словарным запасом, примитивна. Интеллектуальные возможности невысокого уровня. Смысл пословиц и поговорок трактует конкретно. Мышление склонно к застреванию на несущественных деталях, вязкое. Психопродуктивная симптоматика не выявляется. Заключение: органическое астеническое расстройство у ребенка с нейродегенеративным заболеванием.

По результатам офтальмоскопии 2017 г. выявлены признаки двусторонней частичной атрофии зрительного нерва, диагностированы друзы диска зрительного нерва, миопия слабой степени. Диски зрительных нервов бледно-розовые, умеренно декolorированы, границы ступенчатые. Артерии сужены. Макулярная зона не изменена. Заключение: двусторонняя частичная атрофия зрительного нерва. Друзы диска зрительного нерва. Миопия слабой степени.

При молекулярно-генетическом исследовании крови по результатам секвенирования ДНК (панель «Нейродегенеративные заболевания») выявлена гетерозиготная мутация в 3-м экзоне гена *C19orf12* (chr 19:30193873C>T, rs515726205), приводящая к замене аминокислоты в 69-й позиции белка (p.Gly69Arg, NM_001031726.3). Данная мутация в гомозиготной и компаунд-гетерозиготной форме вместе с другой мутацией описана у пациентов с нейродегенерацией с накоплением железа в мозге, тип 4 (OMIM: 614298). Кроме того, выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в 3-м экзоне гена *C19orf12* (chr19:30193806A>T), приводящая к замене аминокислоты в 91-й позиции белка (p.Leu91Gln, NM_001031726.3). Мутация не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC. Алгоритмы прогнозирования патогенности расценивают данную мутацию как вероятную патогенную (SIFT: 0.001, Polyphen2_HDIV: 1.000, Polyphen2_HVAR: 0.995< MutationTaster:1.000, PROVEAN: — 5.510, LRT: D). По данным генетического исследования у родителей, отец является носи-

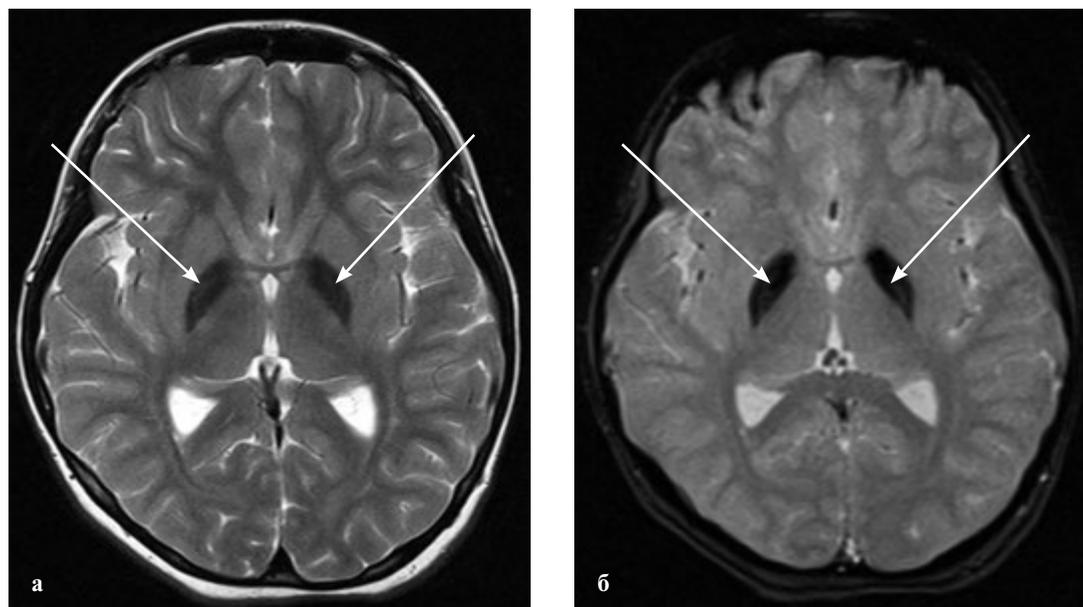


Рисунок. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга пациентки М., 15 лет
 а – T2-взвешенное изображение, аксиальная проекция: стрелки указывают на участки снижения T2-сигнала в области бледных шаров из-за накопления железосодержащих соединений; б – изображение, взвешенное по магнитной восприимчивости (SWI), аксиальная проекция: стрелки указывают на участки снижения SWI-сигнала в области бледных шаров из-за накопления железосодержащих соединений.

Figur. Brain MRI of the patient M., 15 years old

а – T2-weighted image, axial projection: the arrows indicate areas of decrease in T2 signal in the area of pale balls due to the accumulation of iron-containing compounds; б – magnetic susceptibility image (SWI), axial projection: the arrows indicate areas of decrease SWI signals in the area of pale balls due to the accumulation of iron-containing compounds.

телем мутации chr19:30193806 A>T гена *C19Orf12*, мать – носителем мутации chr 19630193873C>T данного гена.

На основании совокупности клинических проявлений и результатов обследования больной был установлен диагноз: дегенеративное заболевание нервной системы – нейродегенерация с накоплением железа, тип 4, подкорково-мозжечковый синдром, псевдобульбарный синдром, нижний спастический парез.

Лечение включало нейрометаболическую терапию, витаминотерапию (витамины группы В), гормонотерапию (глюкокортикоиды), физиотерапию, массаж, механотерапию. На фоне лечения продолжалось прогрессирование когнитивных и экстрапирамидных нарушений.

Заключение

Таким образом, сочетание синдрома экстрапирамидной и мозжечковой недостаточности, ниж-

него спастического пареза, частичной атрофии зрительных нервов, умеренных когнитивных нарушений, медленно прогрессирующего течения заболевания, характерного органического поражения головного мозга, подтвержденного методами нейровизуализации, а также результаты молекулярно-генетического анализа послужили основанием для установления диагноза: дегенеративное заболевание нервной системы – нейродегенерация с накоплением железа, тип 4.

Диагностика нейродегенеративного заболевания с накоплением железа в мозге, особенно на стадии начальных проявлений, существенно затруднена. Сложность диагностики обусловлена полиморфизмом клинических проявлений, вариабельностью возраста манифестации, низкой распространенностью этих заболеваний в популяции, а также отсутствием простого диагностического теста для селективного скрининга.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Захарова Е.Ю., Руденская Г.Е. Новая форма наследственной нейродегенерации с накоплением железа в мозге: клинические и молекулярно-генетические характеристики. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014; 114(1): 4–12. [Zakharova E.Yu., Rudenskaya G.E. A new form of hereditary neurodegeneration with brain iron accumulation: clinical and molecular-genetic characteristics. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry) 2014; 114(1): 4–12 (in Russ.)]
2. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. Наследственные нейродегенерации с накоплением железа в мозге. Анналы кли-

- нической и экспериментальной неврологии 2013; 7(4): 51–59. [Rudenskaya G.E., Zakharova E.Yu. Hereditary neurodegeneration with brain iron accumulation. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii* (Annals of Clinical and Experimental Neurology) 2013; 7(4): 51–59 (in Russ.)]
3. Копишинская С.В., Макушина С.В., Густов А.В., Паршина Е.В. Пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация (болезнь Галлервордена–Шпатца). Медицинский альманах 2013; 1(25): 150–152. [Kopishinskaya S.V., Makushina S.V., Gustov A.V., Parshina E.V. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (Hallervorden–Spatz disease). *Medicinskij al'manah* (Medical Almanac) 2013; 1(25): 150–152 (in Russ.)]
 4. Levi S., Tiranti V. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation Disorders: Valuable Models Aimed at Understanding the Pathogenesis of Iron Deposition. *Pharmaceuticals* (Basel) 2019; 12(1): 27. DOI: 10.3390/ph12010027.
 5. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. Наследственные нейрометаболические болезни юношеского и взрослого возраста. М: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 392. [Rudenskaya G.E., Zakharova E.Yu. Hereditary neurometabolic diseases of youthful and adult age. Moscow: GEOTAR-Media, 2018; 392 (in Russ.)]
 6. Hartig M.B., Iuso A., Haack T., Kmiec T., Jurkiewicz E., Heim K. et al. Absence of an Orphan Mitochondrial protein, C19orf12, causes a distinct clinical subtype of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Am J Hum Genet* 2011; 89(4): 543–550. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.09.007
 7. Hogarth P. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation: Diagnosis and Management. *J Mov Disord* 2015; 8(1): 1–13. DOI: 10.14802/jmd.14034
 8. Пономарев В.В. Болезнь Галлервордена–Шпатца (клинический разбор и собственное наблюдение). *Международный неврологический журнал* 2011; 3(41): 120–124. [Ponomarev V.V. Hallervorden–Spatz disease (Clinical Review and Personal Experience). *Mezhdunarodnyj Nevrologicheskij Zhurnal* (International Neurological Journal) 2011; 3(41): 120–124 (in Russ.)]

Поступила: 15.05.19

Received on: 2019.05.15

Авторы выражают особую благодарность сотрудникам лаборатории молекулярной патологии «Геномед» (Москва) за проведение молекулярно-генетического исследования в представленном клиническом случае.

The authors express special gratitude to the staff of the laboratory of molecular pathology “Genomed” (Moscow) for carrying out molecular genetic research in the presented clinical case.

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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