

Эпилепсия при дефиците биотинидазы

А.Г. Малов, Е.С. Васильева, Э.Б. Серебренникова

Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера

Epilepsy in biotinidase deficiency

A.G. Malov, E.S. Vasilyeva, E.B. Serebrennikova

E.A. Wagner Perm State Medical Academy

Проанализированы особенности течения эпилепсии при дефиците биотинидазы у трех сибсов. Первый погиб до установления правильного диагноза в возрасте 10 мес при эпилептическом статусе. У второго ребенка заболевание диагностировано в возрасте 5 мес. Третьему сибсу патогенетическое лечение начато с рождения. Подчеркивается важность ранней постановки диагноза и быстрого назначения терапии биотином.

Ключевые слова: дети, дефицит биотинидазы, младенческая эпилепсия, биотин.

The specific features of epilepsy are analyzed in three siblings with biotinidase deficiency. The first sibling aged 10 months died in status epilepticus. The second baby was diagnosed with the disease at the age of 5 months. In the third sibling, pathogenetic treatment was started at birth. Emphasis is laid on the importance of early diagnosis and prompt therapy with biotin.

Key words: babies, biotinidase deficiency, infantile epilepsy, biotin.

Дефицит биотинидазы (поздняя форма множественного дефицита карбоксилаз) — наследственная болезнь обмена веществ из группы органических ацидезий, основным проявлением которой является младенческая симптоматическая эпилепсия [1]. Заболевание обусловлено мутациями в гене, картированном в сегменте p25 хромосомы 3, кодирующем фермент биотинидазу, низкая активность которой приводит к вторичному дефициту биотина (витамина B₇). Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу и встречается с частотой около 1:40 000 живых новорожденных, что делает актуальным проведение неонатального скрининга. В отечественной литературе имеются отдельные описания случаев заболевания [2].

Под нашим наблюдением в течение ряда лет находилась семья, все три сибса в которой страдали дефицитом биотинидазы, но симптоматика у каждого из них имела особенности. В связи с редкостью подобных семейных случаев приводим краткий анализ историй болезней.

Наблюдение 1. Мальчик М. впервые поступил в отделение неврологии Городской детской клиниче-

ской больницы им. П. И. Пичугина 03.07.05 в возрасте 2 мес с жалобами матери на приступы генерализованных миоклонических судорог длительностью 15–20 с, возникавшие каждые 2–3 ч.

Анамнез заболевания. В возрасте ребенка 1 мес мать заметила у него подергивания глазных яблок, общие вздрагивания. Через 2 нед присоединились ежедневные генерализованные миоклонические припадки, которые неуклонно учащались.

Анамнез жизни. Беременность протекала на фоне хронической гипоксии плода, угрозы невынашивания в поздние сроки. Ребенок родился в срок массой 3760 г, с обвитием пуповины вокруг шеи, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. До начала приступов развивался хорошо. Наследственность отягощена по линии матери: у нее отмечается сухость кожи, ксероз на разгибательной поверхности рук; один из дальних родственников страдал эпилепсией. Старший сибс от первого брака здоров.

Объективный статус. При неврологическом осмотре доминировало отставание в психомоторном развитии: зрительное и слуховое сосредоточение отсутствовало, голову не удерживал, на ноги не опирался. Выявлялась диффузная мышечная гипотония на фоне оживления глубоких рефлексов. В соматическом статусе обращено внимание на сухость и шелушение кожи.

Инструментальное обследование. При электроэнцефалографии (ЭЭГ) во время дневного сна выявлен феномен «вспышка — подавление»: вспышки генерализованных острых и медленных волн, сменяющиеся низкоамплитудной активностью (рис. 1). На компьютерной томографии головного мозга обнаруже-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 5:63–68

Адрес для корреспонденции: Малов Александр Германович — д.м.н., доц. каф. неврологии им. В.П. Первушина Пермской государственной медицинской академии им. Е.А. Вагнера

614990 Пермь, ул. Петропавловская, 26

Васильева Елена Сергеевна — врач-невролог отделения неврологии Городской детской клинической больницы № 9 им. П.И. Пичугина
Серебренникова Элеонора Борисовна — врач-невролог того же отделения

614000 Пермь, ул. 25 октября, д. 42

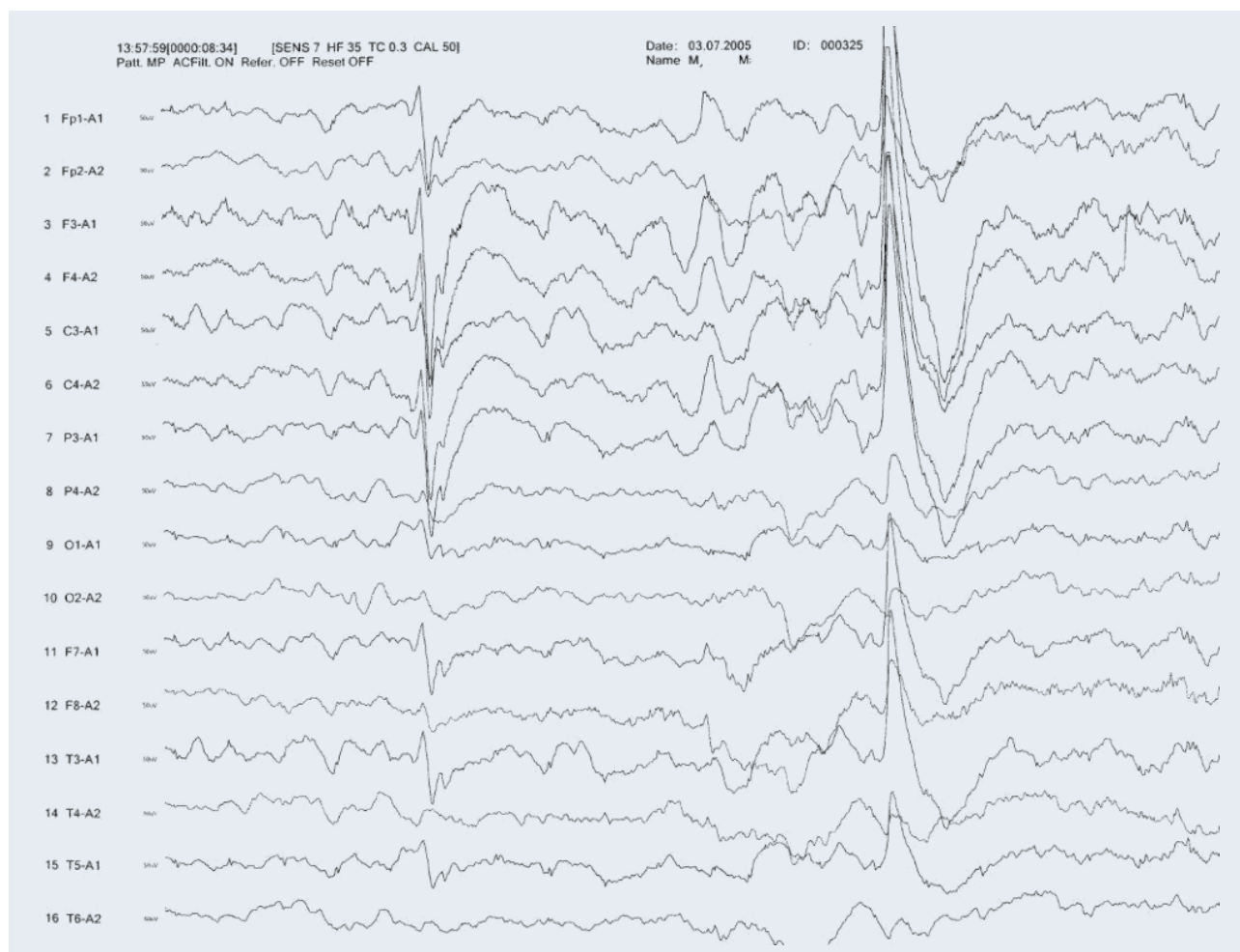


Рис. 1. Паттерн «вспышка — подавление» на ЭЭГ дневного сна у пациента М., возраст 2 мес.

но диффузное снижение плотности белого вещества больших полушарий и мозжечка, а также негрубое расширение боковых желудочков, межполушарной и латеральных щелей.

Лабораторное обследование. Общеклинические анализы оказались без значимой патологии. При тонкослойной хроматографии мочи на углеводы обнаружены лактоза, галактоза, сахароза и мальтоза. Генетиком заподозрена наследственная болезнь обмена веществ, в частности лейкодистрофия. Рекомендованную tandemную масс-спектрометрию аминокислот и ацилкарнитинов крови провести не удалось.

Пациенту М. был поставлен диагноз — ранняя миоклоническая энцефалопатия (синдром Айкарди) и назначены антиконвульсанты (вальпроаты с подключением в дальнейшем нитразепама), которые, однако, оказались неэффективны. Проведение курса синектена депо позитивного эффекта также не дало.

Катамнез. При ЭЭГ-обследовании в возрасте 5 мес зарегистрирована очаговая эпилептиформная активность в задних отведениях слева на фоне диффузного замедления биоэлектрической активности преимущественно также слева (рис. 2). Лечение

оставалось неэффективным, припадки учащались. В дальнейшем ребенок утратил все приобретенные навыки и в возрасте 10 мес погиб при эпилептическом статусе.

Наблюдение 2. Девочка С., родная сестра ребенка М., впервые поступила в отделение 15.01.2009 г. в возрасте 3 нед по поводу замеченных матерью припадков.

Анамнез заболевания. Первоначально появились «офтальмические» пароксизмы, связанные со сном, в виде серии открываний глаз с миоклониями и плавающими движениями глазных яблок. Уже в отделении в течение месяца присоединились генерализованные вздрагивания во сне, а затем серийные экстензорные «инфантильные спазмы» в виде подведения глаз вверх и запрокидывания головы со сгибанием и тоническим напряжением рук, возникавшие почти ежедневно.

Анамнез жизни. Беременность протекала на фоне ОРВИ в 30 нед. Девочка родилась в срок массой 3630 г, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. До начала приступов развивалась хорошо, но в возрасте 2 нед появилась вялость, и с подозрением на ОРВИ ребенок поступил в соматическое отделение, откуда был переведен в отделение неврологии.

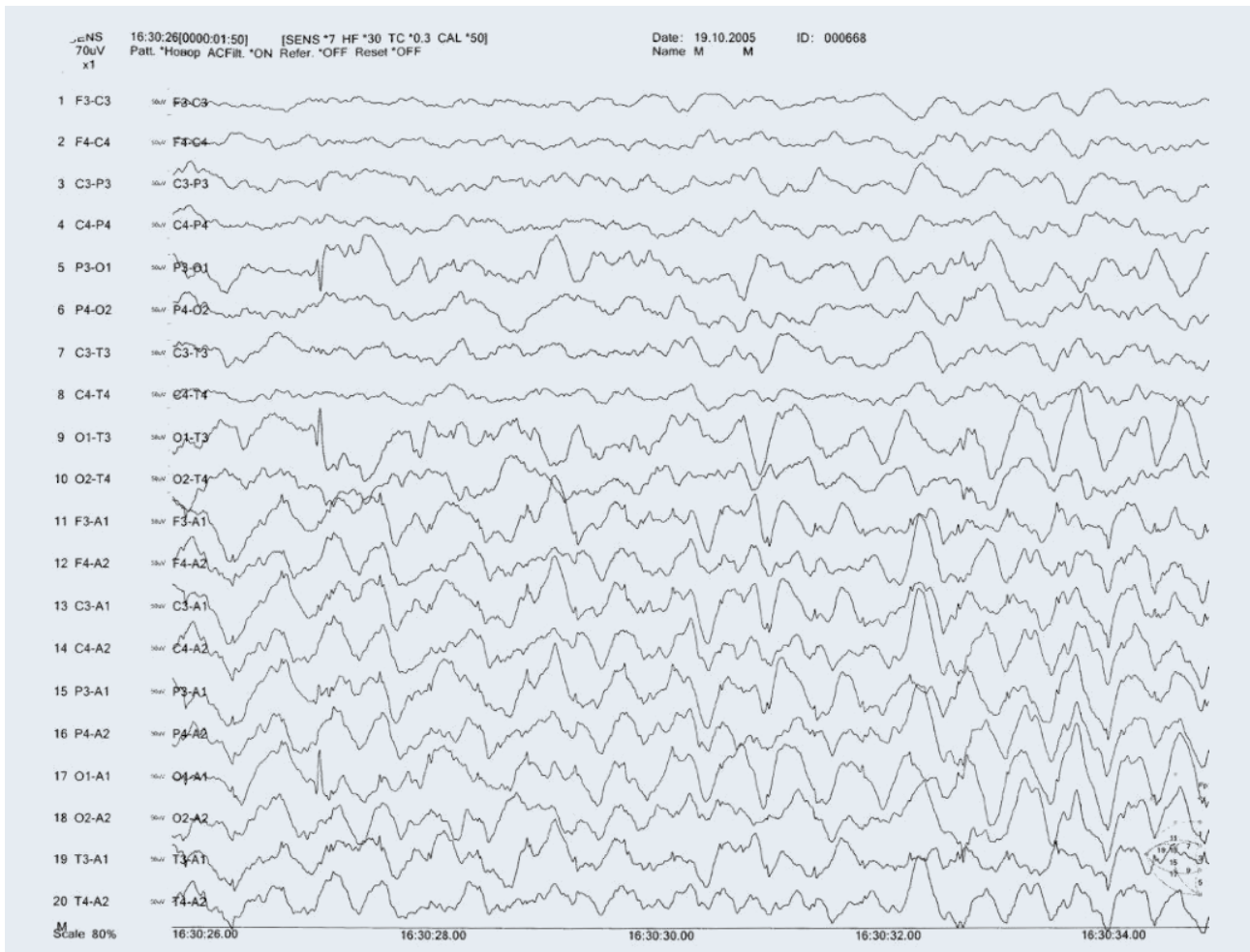


Рис. 2. Комплексы «острая—медленная волна» в задних отведениях слева на фоне диффузного замедления биоэлектрической активности у пациента М., возраст 5 мес.

Объективный статус. Отмечались вялость, сонливость, слабое зрительное и слуховое сосредоточение. Через несколько недель присоединилась диффузная мышечная гипотония.

Инструментальное обследование. При проведении ЭЭГ в динамике в возрасте 3 нед зарегистрирован одиночный разряд генерализованной эпилептиформной активности (рис. 3). Через неделю эпилептиформная активность была выявлена в правых лобно-височных отведениях в сочетании с периодическим замедлением биоэлектрической активности по левому полушарию (рис. 4). На магнитно-резонансной томограмме головного мозга в возрасте 1,5 мес выявлена гипомиелинизация белого вещества по типу лейкодистрофии в сочетании с церебральной атрофией и вторичной гидроцефалией.

Лабораторное обследование. Общие анализы крови, мочи и даже биохимический анализ крови с определением трансаминаз, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, билирубина, глюкозы, кальция, фосфора, калия, креатинина значимых изменений не выявили.

Пациентке С. также был поставлен диагноз «ран-

няя миоклоническая энцефалопатия», но причину данного эпилептического синдрома в дальнейшем удалось установить. Прием антиконвульсантов (депакина с переходом на нитразепам) и даже проведение курса синактена депо оказались не эффективными.

Повторно девочка была госпитализирована в возрасте 5 мес в связи с учащением вторично-генерализованных судорожных эпилептических припадков, возникавших чаще во сне, до 6 раз за сутки. Приступы с утратой сознания протекали в виде заведения глаз вверх и запрокидывания головы с последующим тоническим напряжением мышц тела и конечностей длительностью до 1 мин.

Объективный статус. Неврологическая симптоматика сохранялась: плохое зрительно-слуховое сосредоточение и удержание головы на фоне диффузной мышечной гипотонии (рис. 5). Обращал внимание плохой рост волос, их усиленное выпадение вплоть до алопеции, признаки аллергического дерматита.

Инструментальное обследование. На ЭЭГ регистрировалась эпилептиформная активность в правой теменно-затылочной области с распространением на левое

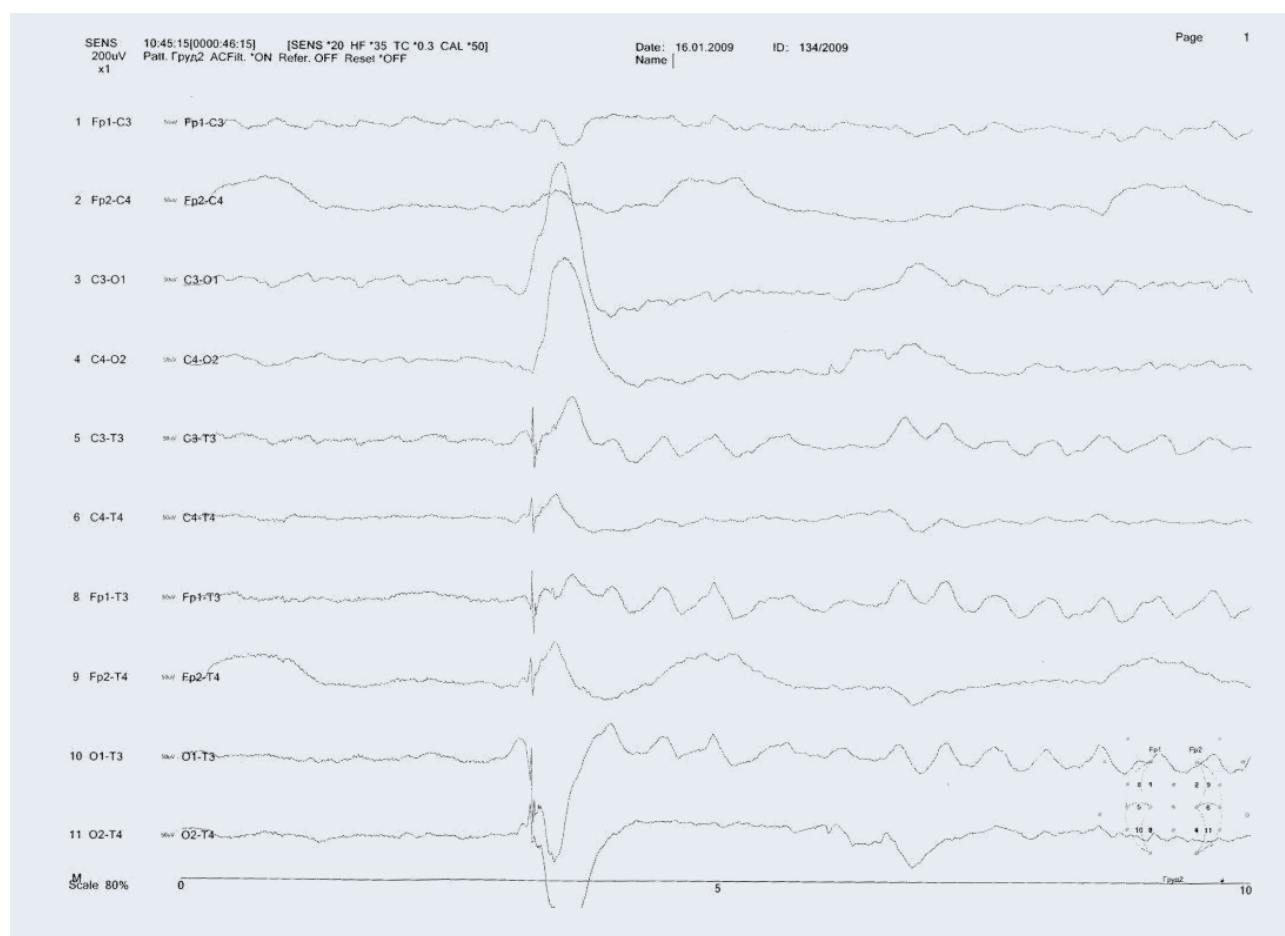


Рис. 3. Одиночный разряд генерализованной эпилептиформной активности на ЭЭГ пациентки С., возраст 3 нед.

полушарие. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены признаки спленомегалии.

Лабораторное обследование. Биохимический анализ и определение кислотно-щелочного состояния крови патологии не выявили. Только специальные лабораторные исследования позволили установить нозологическую принадлежность симптоматической эпилепсии. По результатам tandemной масс-спектрофотометрии крови, проведенной в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра (МГНЦ) РАМН (Москва), обнаружено повышение уровня 3-гидрокси-изовалерил/2-метил-3-гидрокси-бутилкарнитина, характерное для ряда форм органических ацидемий, в том числе для дефицита биотинидазы. Окончательно диагноз был подтвержден осуществленным в МГНЦ энзиматическим анализом, выявившим резкое снижение активности биотинидазы (1,03 нмоль/мин/мл при норме 4,2—12 нмоль/мин/мл) в сыворотке крови.

Ребенку был назначен биотин в дозе 30 мг/сут, что привело к прекращению припадков в первый же день. Антиконвульсанты были отменены через 3 мес.

Наблюдение 3. Девочка В., младшая сестра детей в представленных выше наблюдениях, поступила в отделение экстренно 11.05.11 г. в возрасте 11 мес с жа-

лобами матери на вялость и сонливость в течение нескольких дней.

Анамнез жизни и заболевания. Перинатальный анамнез не отягощен. В периоде новорожденности энзиматическим методом подтвержден диагноз дефицита биотинидазы. Активность биотинидазы в сыворотке крови крайне низкая — 0,12 нмоль/мин/мл, т.е. в 10 раз ниже, чем у старшей сестры. Постоянно получает биотин 30 мг/сут. Припадков никогда не было. В связи с отсутствием препарата в течение последней недели получала биологически активную добавку с нефиксированным содержанием биотина. Кроме этого, за месяц до поступления перенесла ротавирусную инфекцию.

Объективный статус. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту, ходит самостоятельно. Очаговой неврологической симптоматики нет.

Инструментальное обследование. На ЭЭГ в период дневного сна обнаружена эпилептиформная активность в виде единичных комплексов «острая—медленная волна» в лобных и передневисочных отведениях.

Лабораторное обследование. В общем анализе крови — лейкоцитоз ($10,6 \cdot 10^9/\text{л}$) и увеличение СОЭ до 14 мм/ч. Биохимический анализ крови — без патологии.

После возобновления приема официальных таблеток биотина в дозе 30 мг/сут состояние полностью

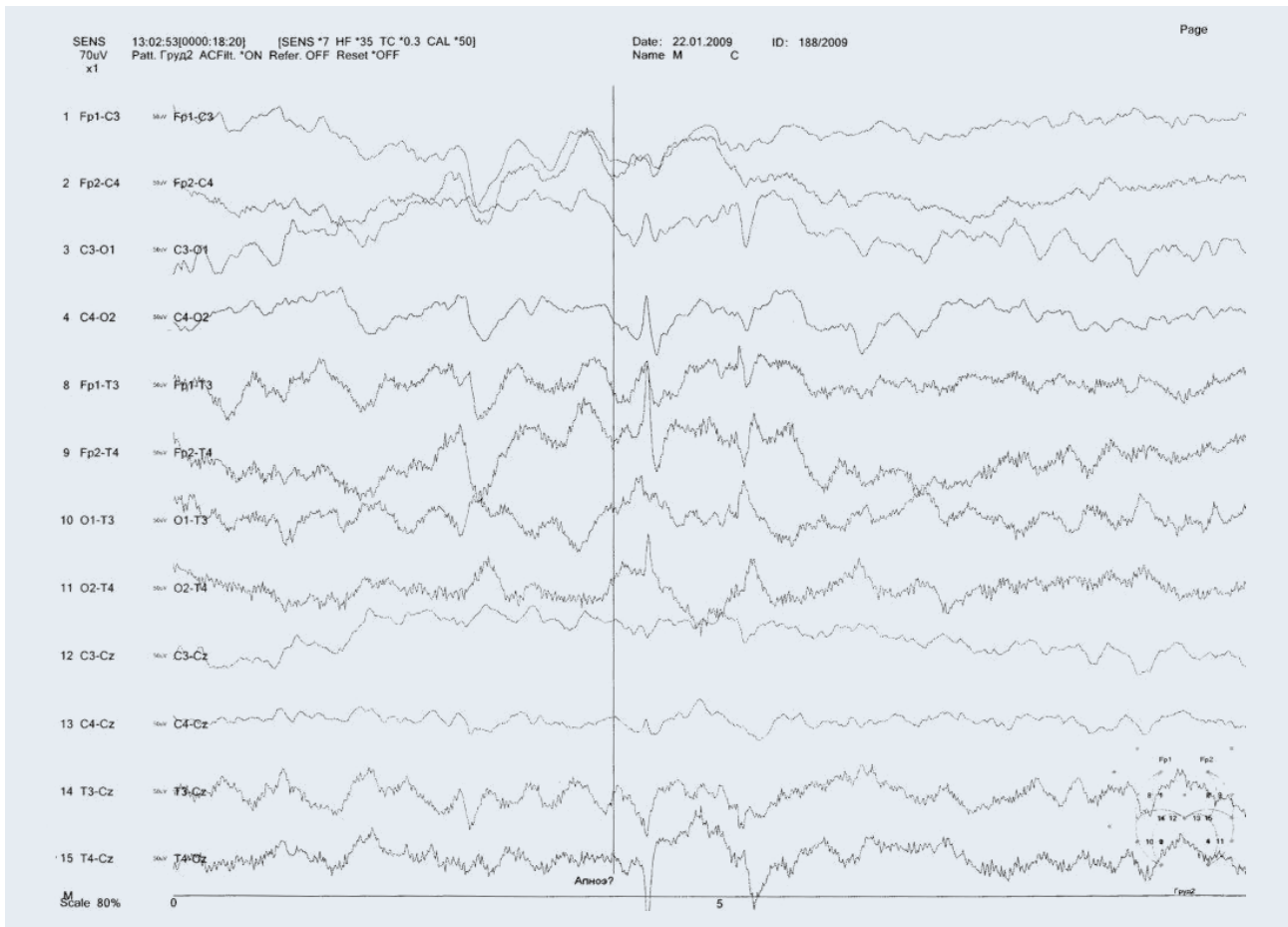


Рис. 4. Острые волны в правых лобно-височных отведениях в сочетании с периодическим замедлением ЭЭГ по левому полушарию у пациентки С., возраст 1 мес.



Рис. 5. Невозможность удержания головы на фоне диффузной мышечной гипотонии у пациентки С., возраст 5 мес.

нормализовалось. Таким образом, младшая сестра имела только факторы риска по возникновению симптоматической метаболической эпилепсии в виде эпилептиформной активности на ЭЭГ, которая выявилась на фоне нарушения приема биотина.

В целом характеристика эпилепсии у двух первых

сиссов (М. и С.), долгое время не получавших специфического патогенетического лечения биотином, напоминала раннюю миоклоническую энцефалопатию, описанную J. Aicardi [3] и встречающуюся при других наследственных болезнях обмена [4]. Сравнивая картину двух данных наблюдений, можно отметить как общие черты, так и некоторые различия. К общим признакам относятся: возраст дебюта заболевания (около 1 мес); наличие общемозговой (вялость, сонливость) и очаговой (остановка психомоторного развития) симптоматики в сочетании с изменениями со стороны кожи и ее придатков (алопеция, дерматит); признаки диффузной гипомиелинизации и атрофии головного мозга при нейровизуализации; отсутствие изменений в рутинных лабораторных показателях.

Основные синдромы эпилепсии (припадки и межприступные изменения ЭЭГ) имели как общие черты, так и определенные особенности. В обоих наблюдениях первоначально появились атипичные фрагментарные моторные припадки без утраты сознания, а именно — офтальмические, которые нередко «просматриваются» как родителями, так и врачами. Кроме этого, отмечались одиночные ге-

нерализованные миоклонии по типу общих вздрагиваний, которые также иногда вызывают диагностические затруднения, особенно при возникновении исключительно во сне. Однако динамика пароксизмального синдрома у сибсов различалась. У брата типичные припадки были представлены миоклоническими генерализованными судорожными припадками длительностью до 20 с. У сестры доминировали тонические припадки: сначала серийные экстензорные инфантильные спазмы, а затем — тонические генерализованные судорожные приступы длительностью до 1 мин. Одинаковым в обоих случаях ока-

залась неэффективность антиконвульсантов и синаптического депо.

На межприступной ЭЭГ в первом наблюдении сразу зарегистрирован типичный для ранней миоклонической энцефалопатии феномен «вспышка — подавление», а во втором — он никогда не выявлялся. Однако очаговая эпилептиформная активность отмечалась в обоих случаях.

Таким образом, течение эпилепсии при дефиците биотинидазы целиком зависит от ранней диагностики и проведения пожизненной заместительной терапии биотином в оптимальной дозе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wolf B. Biotinidase deficiency: new directions and practical concerns. *Curr Treat Options Neurol* 2003; 5: 321—328.
2. Горошко Л.В. Клиническое наблюдение недостаточности биотинидазы. *Рос вестн перинатол и педиат* 2013; 1: 29—30. (Goroshko L.V. Clinical case of biotinidase deficiency. *Ros vestn perinatol i pediat* 2013; 1: 29—30.)
3. Aicardi J. Early myoclonic encephalopathy (neonatal myoclonic encephalopathy). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London, 1992; 13—24.
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М 2011; 24—37. (Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. *Epileptic encephalopathies and related syndromes in children*. Moscow 2011; 24—37.)

Поступила 03.04.14