

Сложности диагностики эпилепсии, обусловленной дефицитом кофактора молибдена: клинический случай

А.Г. Малов¹, Ю.В. Каракулова¹, М. Северино², Ю.И. Кравцов¹

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России; Россия, 614990 Пермь, ул. Петропавловская, 26;

²Детская клиническая больница им. Дж. Газлини; Италия, 16147 Генуя, ул. Джероламо Газлини, 5

Контакты: Александр Германович Малов malovag1959@mail.ru

В статье впервые в отечественной литературе представлено клиническое наблюдение пациента младенческого возраста с редкой наследственной болезнью обмена — дефицитом кофактора молибдена. Заболевание дебютировало в раннем неонатальном периоде с синдрома угнетения и миоклонических приступов, сочетавшихся с паттерном «вспышка—подавление» на электроэнцефалограмме, с последующим появлением признаков нарушения психомоторного развития. Отмечались черепно-лицевые дизморфии, включая краниостеноз, и микроцефалия. В соматическом статусе выявлялись гепатоспленомегалия, дисметаболические изменения паренхимы почек по данным ультразвукового исследования и кристаллурия. При нейровизуализации получены противоречивые данные. По результатам нейросонографии диагностирован сочетанный врожденный порок развития головного мозга: истинная (сформированная внутриутробно) порэнцефалия больших полушарий мозга, полная форма агенезии мозолистого тела, mega cisterna magna. Однако при магнитно-резонансной томографии головного мозга, проведенной в возрасте 17 дней, выявлена картина диффузной лейкомаляции с образованием псевдоцист, расцененная как последствия перинатального поражения мозга, в сочетании с агенезией мозолистого тела и mega cisterna magna. Дифференциальный диагноз проводился между ранней младенческой эпилептической энцефалопатией (синдром Отахара) и ранней миоклонической энцефалопатией (синдром Айкарди). Однако этиология заболевания оставалась неясной. Для исключения наследственной болезни обмена, сопровождающейся эпилепсией, проведено секвенирование ДНК по панели «Наследственные эпилепсии». По результатам анализа выявлена гомозиготная мутация в экзоне 6 гена MOCS2, приводящая к делеции аминокислоты в позиции 158 белка, ранее описанная у пациентов с дефицитом кофактора молибдена (OMIM: 252160).

Ключевые слова: наследственная болезнь обмена, дефицит кофактора молибдена, неонатальные эпилептические приступы, дифференциальная диагностика перинатального поражения головного мозга

Для цитирования: Малов А.Г., Каракулова Ю.В., Северино М., Кравцов Ю.И. Сложности диагностики эпилепсии, обусловленной дефицитом кофактора молибдена: клинический случай. *Русский журнал детской неврологии* 2019;14(2):29–34.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-2-29-34

DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS OF EPILEPSY DUE TO MOLYBDENUM COFACTOR DEFICIENCY: A CASE REPORT

A.G. Malov¹, Yu.V. Karakulova¹, M. Severino², Yu.I. Kravtsov¹

¹Perm State Medical University named after E.A. Wagner; 26 Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia;

²G. Gaslini Children's Hospital; 5 Gerolamo Gaslini St., Genoa 16147, Italy

The article presents a clinical study of an infant with rare inherited metabolism disorder — molybdenum cofactor deficiency, for the first time in Russian literature. The onset of disorder — in early neonatal period with a suppression syndrome and myoclonic seizures combined with a burst-suppression electroencephalographic patterns, followed by a reveal of psychomotor delay. Craniofacial dystrophies were present, including craniostenosis and microcephaly. Somatic status was characterized by hepatolienomegaly, dysmetabolic changes of kidneys' parenchyma (suggested by ultrasound) and crystalluria. Neuroimaging data were contradictory. Neurosonography results allowed diagnosing concomitant inborn brain development defect: true porencephalia of large hemispheres. However, brain magnetic resonance imaging revealed a picture of diffuse leukomalacia with pseudocyst formation, which were considered a consequence of perinatal brain damage. Magnetic resonance imaging revealed a picture of diffuse leukomalacia with pseudocyst formation, which were considered a consequence of perinatal brain damage. Differential diagnosis was held between the early infantile epileptic encephalopathy (Ohtahara syndrome) and early myoclonic encephalopathy (Aicardi syndrome). However, etiology of the disease remained unclear. To eliminate inherited metabolic disease accompanied by epilepsy, Inherited Epilepsy Panel DNA sequencing was used. The results showed a homozygotic mutation on the exon 6 of MOCS2 gene, leading to deletion of amino acid in position 158 of the protein, which was described before in patients with molybdenum cofactor deficiency (OMIM: 252160).

Key words: inherited metabolic disease, molybdenum cofactor deficiency, neonatal epileptic seizures, differential diagnosis of perinatal brain damage

For citation: Malov A.G., Karakulova Yu.V., Severino M., Kravtsov Yu.I. Difficulties of diagnostics of epilepsy due to molybdenum cofactor deficiency: a case report. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2019;14(2):29–34.

Дефицит кофактора молибдена является тяжелым наследственным аутосомно-рецессивным неонатальным метаболическим заболеванием, которое вызывает рефрактерные к терапии эпилептические приступы, черепные дизморфии, выраженное нервно-психическое недоразвитие и зачастую приводит к ранней смерти [1, 4]. Клинические симптомы и данные нейровизуализации могут напоминать признаки, характерные для гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных, что нередко приводит к диагностическим ошибкам [6, 7].

У людей кофактор молибдена необходим для нормальной работы 3 ферментов: сульфитоксидазы, ксантиноксидазы (или ксантиндегидрогеназы, ксантиноксидоредуктазы) и альдегидоксидазы (или альдегиддегидрогеназы). Кроме того, некоторые из компонентов синтеза кофактора молибдена нужны для функционирования амидоксимедуктазы [1]. Аномальное накопление в мозге сульфита из-за потери активности сульфитоксидазы приводит к эксайтотоксическому повреждению нейронов [8]. Вследствие дефицита ксантиноксидазы в сыворотке крови снижается уровень мочевой кислоты, уменьшающей эксайтотоксичность свободных радикалов, что считается классическим биохимическим признаком дефицита кофактора молибдена [4].

Основные этапы биосинтетического пути кофактора молибдена представлены на рис. 1 [6]. Основываясь на этих 3 основных стадиях, дефицит кофактора молибдена подразделяют на 3 типа: А, В и С, обусловленные соответственно мутациями генов *MOCS1*, *MOCS2* и *Gephyrin* (см. рис. 1).

Ранними (уже в 1-е сутки после рождения) особенностями нейровизуализации у пациентов с дефицитом кофактора молибдена являются подкорковые мультикистозные поражения при нейросонографии и неоднородное распространенное ограничение диффузии в коре на диффузионно-взвешенных изображениях магнитно-резонансной томографии (МРТ) [2]. В конечном итоге развивается тяжелая кистозная лейкомаляция, сходная с таковой при гипоксически-ишемическом перинатальном поражении мозга.

Этиотропная терапия разработана только для дефицита кофактора молибдена типа А. Заместительную терапию с помощью ежедневного внутривенного введения очищенного циклического пираноптерина монофосфата (сРМР) проводят пожизненно [3]. Учитывая проблематичность лечения таких детей, крайне важна своевременная диагностика заболевания, чтобы избежать рождения больных sibсов [2]. Разработана методика пренатальной диагностики дефицита кофактора молибдена [5].

Под нашим наблюдением в динамике находился ребенок с дефицитом кофактора молибдена типа В (ОМIM: 252160), обусловленным мутацией

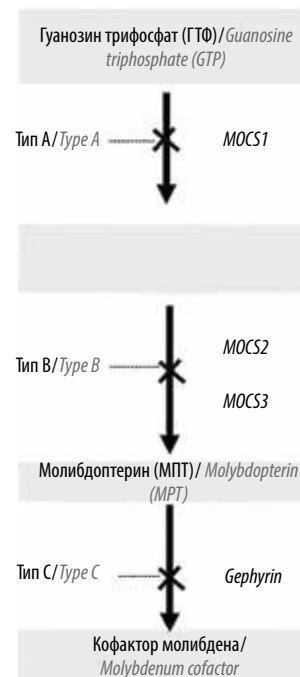


Рис. 1. Основные этапы биосинтетического пути кофактора молибдена

Fig. 1. Main steps of molybdenum cofactor biosynthesis

гена *MOCS 2* (Molybdenum Cofactor Synthesis Gene 2) (ОМIM: 603708). Мы не нашли описания случаев дефицита кофактора молибдена в отечественной литературе.

В связи с редкостью и малоизвестностью заболевания приводим клиническое наблюдение, вызвавшее значительные диагностические затруднения.

Клинический случай

Пациент Э.У., впервые поступил в неврологическое отделение ГБУЗ ПК «ДКБ им. П.И. Пичугина» г. Перми в апреле 2017 г. в возрасте 4 мес с жалобами на ежедневные полиморфные фокальные эпилептические приступы. Наблюдались миоклонические подергивания головы влево длительностью до 5–10 с, а также тонические эпилептические спазмы: как асимметричные с разгибанием правой руки, сгибанием левой и поворотом головы вправо по типу «позы фехтовальщика», так и симметричные с напряжением конечностей и девиацией глазных яблок и головы вверх.

Из анамнеза известно, что симптомы заболевания появились с 3-го дня жизни. Родился от 2-й беременности, протекавшей с острой респираторно-вирусной инфекцией на 10–11-й неделе, а также лейкомоидной реакцией крови и подозрением на плацентит по данным ультразвукового исследования (УЗИ) на 23-й неделе. Роды 2-е, срочные, на 39-й неделе. *Herpes labialis* у матери. Родоусиление окситоцином. Безводный период 10 мин. Масса тела при рождении 3950 г, длина тела 55 см, окружность головы 35 см, окружность груди 35 см,

оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. С 3-х суток отмечено ухудшение состояния: ребенок стал вялым, перестал сосать грудь матери. Двигательная активность и реакция на осмотр были снижены, отмечены скованность, мышечный гипертонус, тремор конечностей.

Был переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей №1 ГБУЗ ПК «ДКБ №13», где находился в течение месяца с основным диагнозом «врожденный порок развития головного мозга, симптоматическая эпилепсия, миоклонические приступы». В отделении у ребенка отметили ежедневно возникающие во сне массивные билатеральные миоклонии в виде общего вздрагивания с последующим пробуждением и плачем, повторяющиеся сериями до 3 раз. Иногда после вздрагивания отмечались застывание взгляда и подергивания мышц лица, больше справа. Назначение антиэпилептических препаратов не привело к прекращению приступов.

Из соматических симптомов отмечены малый прирост окружности головы (1 см за месяц) с неразвитостью лобной части черепа, а также признаки краниостеноза: кости плотные, швы сомкнуты, большой родничок закрылся к месячному возрасту. Выявлена гепатомегалия как клинически (увеличение печени на 3 см), так и по данным УЗИ, но показатели билирубина и ферментов печени были нормальными.

При нейровизуализации получены противоречивые данные. По результатам нейросонографии диагностирован сочетанный врожденный порок развития головного мозга: истинная (сформированная внутриутробно) порэнцефалия больших полушарий мозга, полная форма агенезии мозолистого тела, *mega cisterna magna*. Однако при МРТ головного мозга, проведенной в возрасте 17 дней (рис. 2), выявлена картина диффузной лейкомаляции с образованием псевдокист, расцененная как последствия перинатального поражения мозга, в сочетании с агенезией мозолистого тела и *mega cisterna magna*. При повторном проведении компьютерной амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (ЭЭГ) выявлялась диффузная эпилептиформная активность с паттерном «вспышка-подавление», сходная с изменениями, характерными для ранней миоклонической энцефалопатии (синдрома Айкарди).

Общий анализ ликвора — без патологии. После консультации генетика проведена тандемная масс-спектрометрия сухих пятен крови: данных, указывающих на наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления, не выявлено.

В возрасте 1,5 мес консультирован заочно по документам двумя эпилептологами в г. Москва. В обоих случаях диагностирован синдром Отахара на фоне врожденного порока развития головного мозга: поликистоза или порэнцефалии. Дополнительное обследование не рекомендовано. Принимал вальпроат натрия в дозе

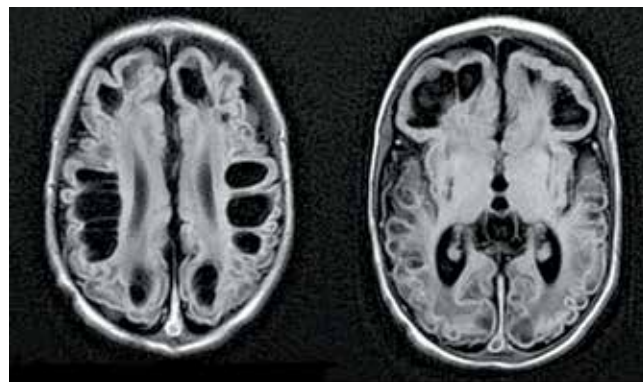


Рис. 2. Пациент Э.У., 17 дней, магнитно-резонансная томография головного мозга: картина диффузной лейкомаляции с образованием псевдокист, расцененная как последствия перинатального поражения мозга

Fig. 2. Patient E. U., 17 days, magnetic resonance imaging of the brain: a picture of diffuse leukomalacia with the formation of a pseudocyst, regarded as the consequences of perinatal brain damage

25 мг/кг/сут и леветирацетам в дозе 29 мг/кг/сут с незначительным эффектом. В возрасте 1,5 и 3 мес был осмотрен нейрохирургом, показаний к оперативному лечению не выявлено. Наследственность: мочекаменная болезнь по линии отца, у двоюродного брата отца по материнской линии — эпилепсия с продолжением приступов с 5 до 30 лет.

При объективном исследовании в неврологическом отделении (рис. 3а): голова микроцефальной формы, 37 см в окружности. Черепно-лицевые дизморфии. Большой родничок закрыт. В неврологическом статусе — выраженная задержка психомоторного развития: зрительного и слухового сосредоточения нет, голову не держит, не переворачивается. Мышечный тонус повышен по спастическому типу.

Наиболее значимые результаты параклинического обследования: при проведении УЗИ органов брюшной полости выявлены признаки гепатоспленомегалии, при УЗИ мочевыделительной системы — явления нефропатии в виде выраженных диффузных (дисметаболических?) изменений паренхимы почек. Кроме этого, обращено внимание на желтые кристаллики (вероятно, сульфаты и ураты), остающиеся на памперсе ребенка после мочеиспускания, на которые мать неоднократно указывала врачам, но информация о них ранее игнорировалась. В общем анализе мочи выявлены ураты (+++), но при специальном анализе в осадке мочи соли не обнаружены. Мочевая кислота (213 мкмоль/л) и лактат (2,1 ммоль/л) в крови — в пределах возрастной нормы.

На краниограмме швы черепа не прослеживались. При повторной МРТ головного мозга (рис. 4) отмечена картина атрофии мозга с участками кистозной перестройки белого вещества как проявления перинатального поражения в сочетании с признаками аномалии развития головного мозга (агенезия мозолистого тела). Результаты МРТ были консультированы в отде-



Рис. 3. Пациент Э.У.: черепно-лицевые дизморфии и проявления задержки психомоторного развития в возрасте 4 мес (а) и 11 мес (б)
Fig. 3. Patient E.U.: craniofacial dysmorphism and manifestations of delayed psychomotor development at the age of 4 months (a) and 11 months (б)

лени нейрорадиологии Детской клинической больницы им. Дж. Газлини (Генуя, Италия). Высказано предположение о неизвестном в нашей стране заболевании — дефиците кофактора молибдена.

При ЭЭГ, проведенной 11.04.2017 на фоне приема вальпроата натрия в дозе 14 мг/кг/сут и леветирacetам 25 мг/кг/сут, зарегистрирована региональная эпилептиформная активность в виде высокоамплитудных острых волн и комплексов острая—медленная волна в правой лобной области (рис. 5).

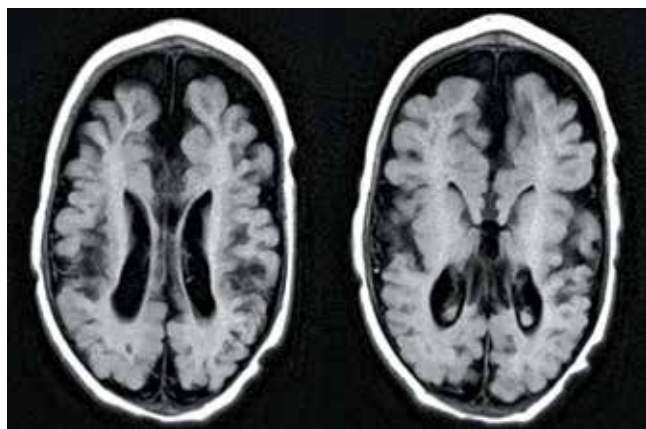


Рис. 4. Пациент Э.У., 5 мес, магнитно-резонансная томография головного мозга: картина атрофии мозга, расцененная как последствия перинатального поражения мозга
Fig. 4. Patient E.U., 5 months, magnetic resonance imaging of the brain: a picture of brain atrophy, regarded as consequences of perinatal brain damage

Выписан из отделения с диагнозом «симптоматическая эпилепсия на фоне врожденного порока развития головного мозга» и рекомендацией приема окскарбазепина в дозе 54 мг/кг/сут и леветирacetам 25 мг/кг/сут, однако дебют заболевания в ранний неонатальный период с синдрома угнетения и миоклонических приступов, гепатоспленомегалия и дисметаболические изменения в мочевыводящей системе, а также противоречивые данные МРТ указывали на необходимость исключения наследственной болезни обмена. В связи с этим родителям было настойчиво рекомендовано продолжить генетическое обследование ребенка амбулаторно.

Через месяц после выписки пациент поступил в неврологическое отделение экстренно в связи с учащением приступов до 50–70 в сутки на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Наблюдались в течение 10–15 с фокальные миоклонии в мышцах лица справа, сопровождавшиеся криком ребенка, с дальнейшим присоединением тонического напряжения конечностей и единичных миоклоний в кистях длительностью до 20–30 с. В связи с нарушением сосания и глотания переведен на зондовое питание. Глоточные и небные рефлексы очень низкие. После пребывания в течение суток в реанимационном отделении и увеличения дозы антиконвульсантов (окскарбазепин 64 мг/кг/сут, леветирacetам 61 мг/кг/сут) частоту приступов удалось уменьшить до единичных в сутки.

По рекомендации неврологов 20.04.2017 консультирован генетиком в г. Москве («Геномед») по видеосвязи.

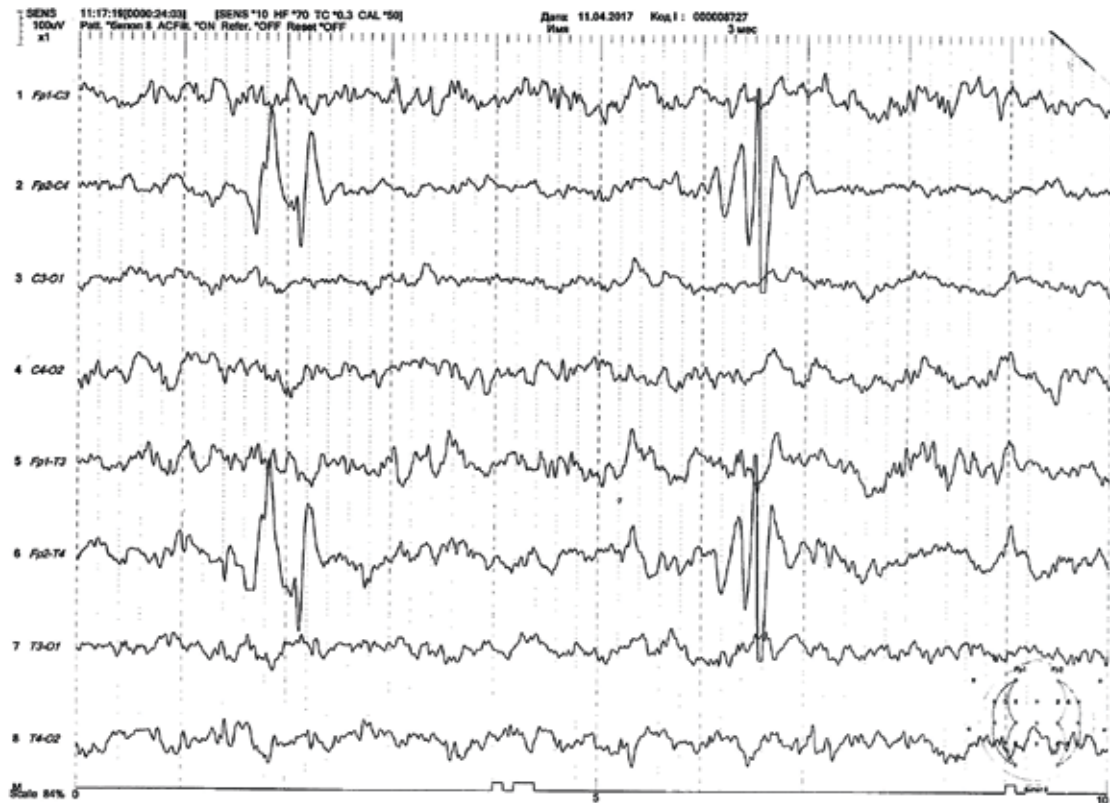


Рис. 5. Пациент Э.У., 5 мес, электроэнцефалография: регистрируется региональная эпилептиформная активность в правой лобной области
 Fig. 5. Patient E.U., 5 months, electroencephalography: regional epileptiform activity is recorded in the right frontal region

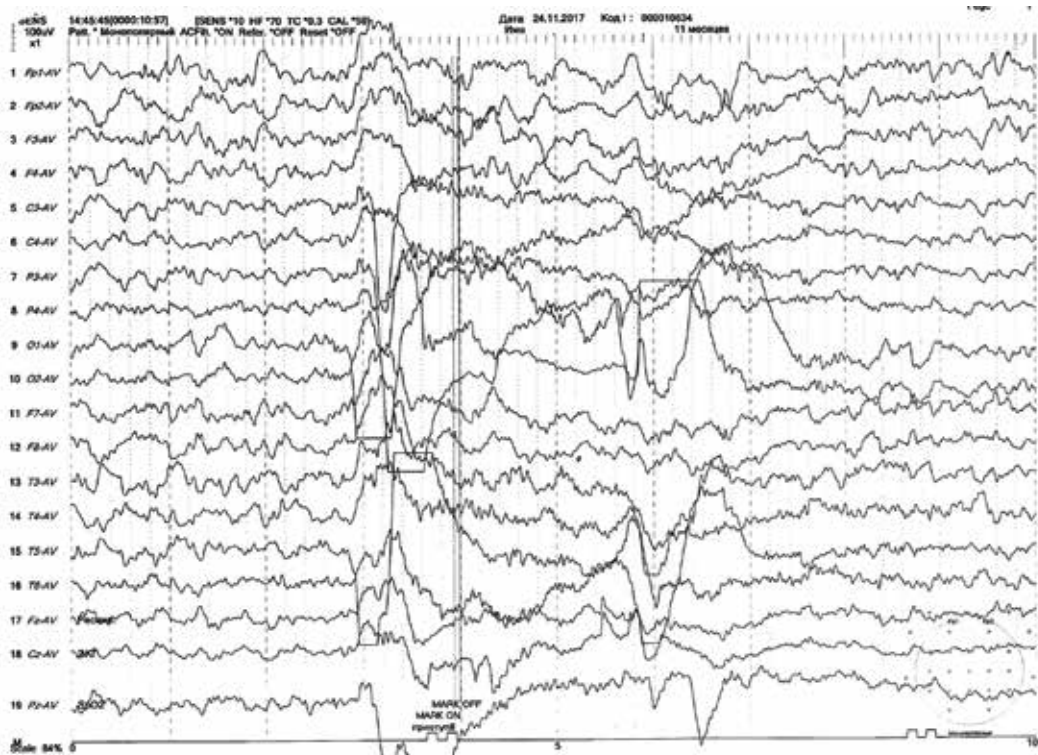


Рис. 6. Пациент Э.У., 11 мес, электроэнцефалография: паттерн тонического сгибательного спазма с парциальным компонентом (адверсия головы вправо)
 Fig. 6. Patient E.U., 11 months, electroencephalography: a pattern of tonic flexion spasm with a partial component (adversion of the head to right)

Дифференциальный диагноз проводился между моногенной формой врожденного порока развития головного мозга и наследственной болезнью, сопровождающимся эпилепсией. 31.05.2017 сдана кровь для проведения секвенирования ДНК с использованием панели «Наследственные эпилепсии». По результатам анализа в лаборатории молекулярной патологии «Геномед» 22.09.2017 выявлена гомозиготная мутация в экзоне 6 гена *MOCOS2*, приводящая к делеции аминокислоты в позиции 158 белка, ранее описанная у пациентов с дефицитом кофактора молибдена (OMIM: 252160).

Пациент вновь поступил в отделение в ноябре 2017 г. в возрасте 11 мес в связи с учащением эпилептических приступов до десятков в сутки. Наблюдались одиночные тонические сгибательные спазмы с вытягиванием головы и конечностей вперед и иногда адверсией глаз влево или вправо, а также импульсивные вздрагивания.

Объективный статус (рис. 3б): голова микроцефальной формы, 41 см в окружности. За предметами не следит. Периодическое сходящееся косоглазие. При тракции за руки не подтягивается, голову не держит, не переворачивается. Тонус мышц повышен по спастическому типу. Сухожильные рефлексы высокие, патологические рефлексы с двух сторон. Кормление через зонд.

При проведении ЭЭГ 24.11.2017 на фоне приема окскарбазепина в дозе 51,4 мг/кг/сут и леветирацетам 57 мг/кг/сут в состоянии бодрствования 10 раз зарегистрирована иктальная эпилептическая активность в виде паттерна эпилептического спазма (рис. 6), клинически сопровождавшаяся тоническими флексорными спазмами, преимущественно симметричными, но дважды с адверсией головы вправо. При увеличении дозы антиконвульсантов удалось добиться урежения приступов. Выписан с рекомендацией принимать окскарбазепин в дозе 60 мг/кг/сут и леветирацетам 76 мг/кг/сут, при учащении приступов рассмотреть вопрос о назначении нитразепама.

Данное наблюдение демонстрирует сложность правильной диагностики редкой наследственной болезни обмена — дефицита кофактора молибдена. Клиническая картина и данные нейровизуализации в целом не противоречили диагнозу врожденного порока или перинатального поражения головного мозга, и только «генетическая настороженность» неврологов и лабораторное подтверждение с помощью секвенирования ДНК дали возможность установить правильный диагноз и избежать повторного рождения больного сибса в данной семье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Edwards M., Roeper J., Allgood C. et al. Investigation of molybdenum cofactor deficiency due to *MOCOS2* deficiency in a newborn baby. *Meta Gene* 2015;3:43–9. DOI: 10.1016/j.mgene.2014.12.003.
2. Higuchi R., Sugimoto T., Tamura A. et al. Early features in neuroimaging of two siblings with molybdenum cofactor deficiency. *Pediatrics* 2014;133:e267–71. DOI: 10.1542/peds.2013-0935.
3. Hitzert M.M., Bos A.F., Bergman K.A. et al. Favorable outcome in a newborn with molybdenum cofactor type A deficiency treated with cPMP. *Pediatrics* 2012;130:e1005–10. DOI: 10.1542/peds.2011-3330.
4. Johnson J.L., Duran M. Molybdenum cofactor deficiency and isolated sulfite oxidase deficiency. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Vol. II. Eds.: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. New York: McGraw-Hill, 2001. Pp. 3163–3177. DOI: 10.1036/ommbid.157.
5. Johnson J.L. Prenatal diagnosis of molybdenum cofactor deficiency and isolated sulfite oxidase deficiency. *Prenatal Diagn* 2003;23:6–8. DOI: 10.1002/pd.505.
6. Nagappa M., Bindu P.S., Taly A.B. et al. Child Neurology: Molybdenum cofactor deficiency. *Neurology* 2015;85(8):e175–8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002194.
7. Topcu M., Coskun T., Haliloglu G. et al. Molybdenum cofactor deficiency: report of three cases presenting as hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Child Neurol* 2001;16(4):264–70. DOI: 10.1177/088307380101600406.
8. Vijayakumar K., Gunny R., Grunewald S. et al. Clinical neuroimaging features and outcome in molybdenum cofactor deficiency. *Pediatr Neurol* 2011;45:246–52. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.06.006.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.Г. Малов/A.G. Malov: <https://orcid.org/0000-0002-2946-9158>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информированное согласие. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Статья поступила: 11.03.2018. Принята к публикации: 20.03.2019.

Article received: 11.03.2018. Accepted for publication: 20.03.2019.