

Боровкова Н.А.¹, Малов А.Г.², Калашникова Т.П.², Брохин Л.Ю.³

Ранняя эпилептическая энцефалопатия, ассоциированная с мутацией в гене SCN2A (клинический случай)

1 - ГБУЗ ПК «Детская клиническая больница им. П.И. Пичугина», г. Пермь, 2 - ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», г. Пермь, 3 - ГБУЗ ПК «Городская детская клиническая больница № 3», г. Пермь

Borovkova N.A., Malov A.G., Kalashnikova T.P., Brokhin L.Yu.

Early epileptic encephalopathy associated with SCN2A mutation (clinical case)

Резюме

Молекулярно-генетическое исследование становится неотъемлемым звеном в диагностике эпилепсий, особенно характеризующихся тяжелым течением, не поддающихся стандартной антиэпилептической терапии. Приведен случай пациентки с эпилепсией, обусловленной ранее не описанной гетерозиготной мутацией в 11 экзоне гена SCN2A. Основными клиническими проявлениями являлись фармакорезистентные эпилептические припадки и деменция. Заболевание дебютировало в возрасте 2 лет 9 месяцев с фебрильных судорог. В течение месяца присоединились спонтанные комплексные парциальные эпилептические припадки. Назначение антиконвульсантов в моно- и политерапии, а также глюкокортикоидов было не эффективно. Через 3 месяца, на фоне учащения припадков вплоть до эпилептического статуса, возник регресс психомоторного развития с утратой ранее приобретенных навыков. При динамическом наблюдении до возраста 10 лет выявлялись признаки эпилептической энцефалопатии в виде деменции: самостоятельно не ходит, не говорит и обращенную речь не понимает, навыки опрятности и самообслуживания не сформированы.

Ключевые слова: мутация в гене SCN2A, эпилептические припадки, ранняя эпилептическая энцефалопатия, деменция

Summary

Molecular genetic research is becoming an integral part in the diagnosis of epilepsy, especially those cases, characterized by a severe run and not responsive to standard antiepileptic therapy. The case of a patient with epilepsy due to a previously unknown heterozygous mutation in the 11 exon of the SCN2A gene is given. The main clinical manifestations were drug-resistant epileptic seizures and dementia. The diseases debuted at the age of 2 years 9 months with febrile seizures. Spontaneous complex partial epileptic seizures joined within a month. The appointment of glucocorticoids as well as anticonvulsants in mono- and polytherapy, was not effective. After 3 months, along with seizures frequency increase up to status epilepticus, the psychomotor development regressed with the loss of previously acquired skills. Dynamic observation up to the age of 10 years revealed signs of epileptic encephalopathy in the form of dementia: the patient does not walk without assistance, does not speak and does not understand spoken speech, neatness and self-care skills are not formed.

Key words: mutation in the SCN2A, epileptic seizures, early epileptic encephalopathy, dementia

В последнее время для установления генеза фармакорезистентной эпилепсии широко применяются молекулярно-генетические исследования [1]. Особую значимость имеет лабораторное подтверждение заболеваний, для которых разработана патогенетическая терапия [2]. К ним, в частности, относятся [3]:

1. пиридоксин зависимые судороги;
2. дефицит биотинидазы [4];
3. судороги, чувствительные к приёму фолиевой кислоты;

4. дефицит транспорта глюкозы тип I (болезнь Де Виво).

При эпилептических энцефалопатиях, для которых не разработана патогенетическая терапия, выявление конкретного генетического дефекта необходимо для прогнозирования течения заболевания, определения индивидуальных особенностей терапии, оценки риска развития заболевания для родственников [3], избавление семьи пациента от лишних дорогостоящих исследований.

Ген SCN2A (sodium channel, neuronal type II, alpha subunit-1 или sodium channel, voltage-gated, type II, alpha subunit), расположенный в локусе 2q24.3, кодирует альфа-субъединицу натриевых нейрональных каналов второго типа. Мутации SCN2A могут вызывать несколько различных заболеваний, сопровождающихся эпилепсией [5].

Одно из них – доброкачественная семейная эпилепсия младенчества 3-ого типа (OMIM 607745), при которой отмечаются фокальные афебрильные приступы и нарушение дыхания [6]. Другое – злокачественная эпилепсия младенчества с мигрирующими фокальными припадками – epilepsy of infancy with migrating focal seizures [7]. Наиболее часто при мутациях гена SCN2A возникает ранняя эпилептическая энцефалопатия 11-ого типа (OMIM 613721), которая сопровождается частыми тонико-клоническими судорогами и задержкой психоречевого развития [8].

В последнее время описывают клинические случаи пациентов с двойной мутацией в генах, ответственных за развитие ранних форм эпилепсий и когнитивно-поведенческих расстройств. Так в статье отечественных авторов сообщается о случае ребенка с мутацией в генах SCN2A и PCDH19, проявляющейся мультифокальной эпилепсией, вторичной микроцефалией, задержкой психоречевого развития [9]. Описан случай мутации de novo SCN2A у пациента с фармакорезистентными судорогами, тяжелой умственной отсталостью, атрофией дисков зрительных нервов и мышечной гипотонией [10]. Наиболее подробно клинико-генетические характеристики ранней эпилептической энцефалопатии, ассоциированной с мутациями в гене SCN2A, описаны в статье Е. Л. Дадали и соавт. на примере 8 пациентов [11].

Мы представляем клиническое наблюдение пациентки с ранее не описанной мутацией гена SCN2A. Пациентка К., 10 лет, последний раз поступала в неврологическое отделение ГБУЗ ПК ДКБ им. Пичугина П.И. г. Перми в марте 2018 г. Диагноз: эпилептическая энцефалопатия 11 типа (мутация в гене SCN2A), полиморфные припадки с преобладанием вторично-генерализованных тонико-клонических, апраксия развития, сенсомоторная алалия.

Жалобы родителей на сохраняющиеся вторично-генерализованные тонико-клонические эпилептические припадки, возникающие с частотой от нескольких приступов в неделю до одного раза в 2-3 месяца. Ранее отмечались приступы внезапного падения, а также адверсивные припадки. Кроме этого, отмечаются перманентные психоневрологические расстройства: самостоятельно не ходит после начала припадков, не говорит и обращенную речь не понимает, навыки опрятности и самообслуживания не сформированы, функции тазовых органов не контролирует.

Дебют заболевания в сентябре 2010 г. - в возрасте 2 лет 9 месяцев. На фоне аденовирусной инфекции возникли фебрильные судороги, а затем присоединились спонтанные эпилептические припадки. На ЭЭГ, проведенной дважды с интервалом в неделю, эпилептиформ-

ной активности не зарегистрировано. При компьютерной томографии головного мозга макроструктурных патологических изменений вещества мозга не выявлено. В неврологическом отделении по месту жительства проводился подбор антиэпилептической терапии. К первоначальной монотерапии вальпроевой кислотой в дозе 33 мг/кг/сут последовательно добавлялись карбамазепин (20 мг/кг/сут), леветирацетам (44 мг/кг/сут), топирамат (5 мг/кг/сут), топирамат и клоназепам. Лечение не привело к положительной динамике – припадки сохранялись. Курс глюкокортикоидной терапии (дексаметазон) также оказался без эффекта.

В конце 2010 г отмечалось учащение комплексных парциальных припадков с вторичной генерализацией до статусного течения, регресс психомоторного развития с утратой ранее приобретенных навыков. На ЭЭГ от 16.11.2010 выявлена региональная эпилептиформная активность в левой лобно-височной области. При описании магниторезонансной томографии (МРТ) головного мозга от 13.01.2011 высказано подозрение на фокальные атрофические изменения левой височной доли.

В июле 2011 г обследована в МЦ детской неврологии и эпилепсии (г. Москва). На МРТ головного мозга выявлена диффузная подкорковая субатрофия больших полушарий, усугубившаяся относительно МРТ головного мозга от 13.01.2011. При ночном видео-ЭЭГ мониторинге на фоне замедления основной активности выявлена мультирегиональная эпилептиформная активность пик-волна и острая-медленная волна (ОМВ) с преобладанием в центральных отделах, низкосинхронизированные диффузные разряды; дважды зарегистрированы миоклонические приступы в виде вздрагивания всем телом. Установлен диагноз: криптогенная фокальная эпилепсия, эпилептическая энцефалопатия.

Осуществлялась попытка введения в терапию ламотриджина, леветирацетама, что вызвало аггравацию припадков. На фоне приема окскарбазепина в дозе 40 мг/кг/сут приступы стали реже, однако ремиссии достичь не удалось.

ЭЭГ от 10.04.2015: диффузные изменения корковой ритмики по типу замедления, больше выраженные в лобных отделах. Регистрируется эпилептиформная активность в виде билатеральных комплексов ОМВ замедленного типа в лобных областях с распространением по полушариям и непостоянным акцентом в левой височной области. Доза окскарбазепина была повышена до 54 мг/кг/сут без значимого эффекта. В течение последних двух лет родители самостоятельно отменили противосудорожный препарат, но частота и тяжесть припадков не увеличились.

В 2016 году проведено молекулярно-генетическое исследование – таргетное секвенирование набора генов, объединенных в панель «Наследственные эпилепсии». Заключение: выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в 11 экзоне гена SCN2A, приводящая к появлению сайта преждевременной термации трансляции в 607 кодоне. Гетерозиготные мутации в гене SCN2A описаны у пациентов с доброкачественными семейны-

ми младенческими судорогами и с ранней младенческой эпилептической энцефалопатией, тип 11; мутации *de novo* в гене *SCN2A*, приводящие к нарушению синтеза белка описаны также у пациентов с аутизмом. Поскольку мутация нарушает синтез полноразмерного белка, ее следует расценивать как вероятно патогенную.

В настоящее время эпилептические приступы у пациентки возникают в среднем 1 раз в 1-2 месяца. Доминируют выраженные когнитивные и поведенческие нарушения, наблюдаются инсомния, преждевременное половое созревание, вторичная ортопедическая патология.

Таким образом, представленное клиническое наблюдение является одним из вариантов проявлений мутации гена *SCN2A*, идентификация которой является неотъемлемым звеном в верификации диагноза, а

также в определении прогноза заболевания и тактики лечения. ■

Боровкова Наталья Анатольевна - врач – невролог неврологического отделения ГБУЗ ПК ДКБ им. Пичугина П.И., г. Пермь. **Малов Александр Германович** – д.м.н., доцент кафедры неврологии им. В.П. Первушина ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. **Калашникова Татьяна Павловна** – д.м.н., профессор кафедры неврологии им. В.П. Первушина ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. **Брахин Леонид Юрьевич** - врач функциональной диагностики ГБУЗ ПК ГДКБ №3, г. Пермь. Автор, ответственный за переписку: Малов Александр Германович, ул. Петропавловская, 26, Пермь, Пермский край, 614990. E-mail: malovag1959@mail.ru, +7-950-44-504-13

Литература:

1. Малов А.Г. Предложения по оптимизации диагностики наследственных форм эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017; 9 (4): 31-4.
2. Roger J, Bureau M, Dravet C. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 3.ed. Eastleigh, UK: John Libbly, 2006; 81-103.
3. Браханова Н.О., Жилина С.С., Беленикин М.С., Мухомов Г.Р., Айвазян С.О., Притыко А.Г. Возможности генетического тестирования при резистентных формах эпилепсии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015; 5: 77-80.
4. Малов А.Г., Васильева Е.С., Серебренникова Э.Б. Критерии ранней диагностики эпилепсии, обусловленной дефицитом биотинидазы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 4: 71-74.
5. Shi X, Yasumoto S, Kurahashi H, et al. Clinical spectrum of *SCN2A* mutations. *Brain Dev*. 2012; 34: 541-545.
6. Berkovic SF, Heron SE, Giordano L, et al. Benign familial neonatal- infantile seizures: characterization of a new sodium channelopathy. *Ann Neurol*. 2004; 55: 550-557.
7. Howell KB, McMahon JM, Carvill GL, et al. *SCN2A* encephalopathy a major cause of epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Neurology*. 2015; 85: 958-966.
8. Ogiwara Y, Yto K, Sowaishi Y, et al. De novo mutations of voltage-gated sodium channel α -2 gene *SCN2A* in intractable epilepsies. *Neurology*. 2009; 73: 1046-1053.
9. Миронов М.Б., Бобылова Н.Ю., Бурд С.Г. и др. Клинический случай эпилепсии у пациентки с двойной мутацией в генах *SCN2A* и *PCDH19*. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017; Спецвыпуск 1: 74-77.
10. Vausch AL, Hüning I, Gilissen C, et al. Exome sequencing identifies a de novo *SCN2A* mutation in a patient with intractable seizures, severe intellectual disability, optic atrophy, muscular hypotonia, and brain abnormalities. *Epilepsia*. 2014; 55(4): 25-29.
11. Дадали Е. Л., Коновалов Ф. А., Акимова И. А. и др. Клинико-генетические характеристики ранней эпилептической энцефалопатии 11 типа, обусловленной мутациями в гене *SCN2A*. Нервно-мышечные болезни. 2018; 8(2): 42-52.