

Левитина Е. В., Рахманина О.А., Мокина А.В., Лебедев И.А.

Эпилепсия на фоне редкой хромосомной патологии в детском возрасте

1 - ФГБОУ ВО ТюмГМУ МЗ России, г. Тюмень; 2- ГБУЗ ТО "ОКБ №1", г. Тюмень

Levitina E.V., Rakhmanina O.A., Mokina A.V., Lebedev I.A.

Epilepsy on the background of rare chromosomal abnormalities in childhood

Резюме

Эпилепсия при хромосомных аномалиях не является облигатным проявлением патологии, однако в публикациях последних лет выделен ряд хромосомопатий для которых данное клиническое проявление весьма специфично. В статью представлены редкие клинические случаи эпилепсии у детей с выявленными при кариотипировании множественными хромосомными аномалиями: двойная анеуплоидия - трисомия по 21 хромосоме, дисомия по X-хромосоме (синдром Дауна и синдром Клайнфельтера); микроделеция короткого плеча 4 хромосомы (синдром Вольфа – Хиршхорна) в сочетании с микродупликацией участка короткого плеча 5 хромосомы.

Ключевые слова: эпилепсия, синдром Дауна, синдром Клайнфельтера, синдром Вольфа-Хиршхорна

Summary

Epilepsy is not an obligate manifestation of the chromosomal abnormalities; however, recent publications highlight a number of chromosomopathy for which present clinical manifestation is very specific. This article presents rare clinical cases of epilepsy in children with identified during the karyotyping of multiple chromosomal abnormalities: a double aneuploidy - trisomy of 21 chromosome, dysomia of the X-chromosome (Down syndrome and Klinefelter syndrome); microdevice of short arm of 4th chromosome (Wolf – Hirschhorn syndrome), associated with microduplication of the plot of the short arm of 5th chromosome.

Key words: epilepsy, Down syndrome, Klinefelter syndrome, Wolf – Hirschhorn syndrome

Введение

Эпилепсия является не редким проявлением хромосомных аномалий. Данная патология описана при частичной моносомии 15 хромосомы (15q-), кольцевой 14 и 20 хромосоме, трисомии по 21 и 12p хромосоме, частичной моносомии 4 хромосомы (4p-), дисомии X при мужском кариотипе [1]. Однако случаи комбинации нескольких хромосомных аномалий у одного ребенка с эпилепсией – описаны в единичных публикациях.

Цель: Представить клинические наблюдения течения эпилепсии у детей, имеющих редкие формы комбинации нескольких хромосомных аномалий, выявленных при кариотипировании.

Результаты и обсуждение

Клиническое наблюдение 1. Нами наблюдался ребенок 3 лет с фенотипическими проявлениями болезни Дауна: плоское лицо, монголоидный разрез глаз, эпикант, открытый рот, короткий нос, плоская переносица, страбизм, плоский затылок, диспластичные уши, острые зубы, короткая шея, макроглоссия, гиперсаливация, короткие конечности, поперечная ладонная складка. Ребенок отставал в психомоторном развитии: голову удерживает

неуверенно, может самостоятельно садиться, переворачивается, не ползает, не встает, не ходит, часто яктация (раскачивания), постоянно сосет пальцы. Выявляется диффузная мышечная гипотония, сходящееся косоглазие, плоско-вальгусная установка стоп. Речь отсутствует, На первом году жизни хирургическая коррекция ВПС (перевязка ОАП). С 2-х летнего возраста беспокоят приступы в виде «складываний», частые (практически не подлежащие подсчету), каждые 3-5 минут. Кроме того, при пробуждении единичные тонические аксиальные приступы с потерей сознания, продолжительностью около 2 минут, с последующим сном. На ЭЭГ – синхронизированный вариант гипсаритмии. Постоянная диффузная билатерально-синхронная эпилептиформная активность в виде медленных комплексов острая-медленная волна с частотой 2-2,5 Гц. При проведении нейровизуализации на КТ головного мозга очаговых изменений плотности вещества мозга не определяется, желудочковая система без признаков гидроцефалии и дислокации; отмечается асимметрия боковых желудочков. При проведении ЭКГ-ХМ зарегистрировано: - 2 предсердные экстрасистолы, на фоне синусового ритма - выпадения синусового импульса и связанного с ним желудочкового комплекса,

внезапные переходы от нормального по частоте ритма к ритму с частотой в 2 раза ниже и наоборот, ЭКГ признаки СА - блокады 2 степени 2 типа. Регистрировалась миграция водителя ритма по предсердиям. Синусовая брадиаритмия. Преходящая АВ блокада 1 ст. Всего за счет МВР, СА - блокады зафиксировано: 1396 эпизодов брадикардии с мин. ЧСС 46 в мин, 6248 пауз до 1,58 сек. Динамика сегмента ST не зарегистрировано. На Эхо - КГ выявляется незначительное повышение скорости и градиента давления в нисходящей аорте, клапаны сердца не изменены, полости сердца не увеличены, сократительная способность миокарда ЛЖ в покое удовлетворительная. При кариотипировании: числовая аномалия хромосом, кариотип 48 XXУ, трисомия по 21 хромосоме, дисомия по X-хромосоме. Был установлен диагноз: Эпилептическая энцефалопатия, эпилептические спазмы. Сопутствующий диагноз: Синдром Дауна. Синдром Клайнфельтера. Атонически-астатический синдром. Задержка психомоторного развития. Стереотипии. Моторная дисфазия развития. Сходящееся косоглазие. Дисфункция синусового узла: вагозависимая брадиаритмия, миграция водителя по предсердиям с преходящими эпизодами синусоватриальной блокады. Оперированное сердце: эндоваскулярная окклюзия открытого артериального протока. Малая аномалия развития сердца: дополнительная хорда в левом желудочке. НК 0 ст. Плосковальгусная установка стоп. Врожденная миопия обоих глаз. Ребенку был проведен курс гормональной терапии (дексаметазон) с назначением противосудорожной терапии вальпроатами (38 мг/кг) и топираматом (2 мг/кг). На фоне проведенного лечения отмечалась положительная динамика в виде снижения частоты эпилептических спазмов, трансформации приступов в фокальные моторные (в виде заведения глазных яблок в сторону с прищелкивающими движениями рта и высыванием языка, длительностью около 20-30 секунд). На ЭЭГ в динамике гипсаритмия купирована, на фоне задержки организации корковой ритмики зарегистрирована субклиническая эпилептиформная активность в виде комплексов «острая-медленная» волна с локализацией патологических форм в лобно - височной области, с правосторонней акцентуацией. Пациенту увеличена доза топирамата до 4 мг/кг/сутки, приступы купированы.

Синдром Дауна - наиболее изученная и одна из самых частых хромосомных аномалий. Частота встречаемости среди новорожденных равна 1:800-1:1000 здоровых детей. Цитогенетические варианты данного синдрома разнообразны, однако, основную долю (более 95%) составляют случаи простой полной трисомии 21 хромосомы с кариотипом 47, в 1,2 - 3,5% случаев встречается транслокационная форма, в 1 - 2% мозаичная форма. При синдроме Дауна частота встречаемости эпилепсии составляет 5 - 10% [2, 3]. В исследовании Poeschel S.M. [4] у пациентов с синдромом Дауна эпилепсия встречалась в 8,1% случаев, из них у 40% пациентов приступы дебютировали до 1 года, а еще у 40% впервые появились в третьем десятилетии жизни. У детей преимущественно наблюдались эпилептические спазмы (среди этой кате-

гории детей синдром Дауна встречается в 1% случаев) и генерализованные тонико-клонические приступы. Синдром Клайнфельтера также крайне распространённая патология. Частота его встречаемости в популяции 1,2 на 1000 новорожденных с частотой встречаемости 1:500-1:750 [5]. Данный синдром включает в себя полисомии по половым хромосомам, при которых имеется не менее одной Y-хромосомы, и не менее двух X-хромосом. Генетический дисбаланс в связи с добавочной X-хромосомой проявляется клинически в период полового созревания в виде недоразвития семенников и вторичных мужских половых признаков. Несмотря на высокую частоту встречаемости данных синдромов, вероятность двойной анеуплоидии крайне мала. Эпидемиологических данных о патологии собрано недостаточно, хотя первый подобный случай был описан в 1959 году [6]. Далее в литературе имеются описания единичных случаев данных синдромов, сопровождающихся врожденными пороками сердца [7, 8]. При синдроме Клайнфельтера (дисомия X при мужском кариотипе) признаки гипогонадизма и высокорослости проявляются ближе к пубертатному периоду, а в раннем возрасте, помимо нарушений психологического развития и поведения, наблюдаются эпилепсия, пороки сердца, брадикардия, крипторхизм, микроаномалии (поперечная борозда, радиоульнарный синостоз, катаракта и другие), частые респираторные инфекции, ХОБЛ, сахарный диабет, лейкоз.

Клиническое наблюдение 2. Нами наблюдался ребенок в возрасте одного года, у которого с рождения отмечались множественные стигмы дизэмбриогенеза. Ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне эрозии шейки матки, дефицит массы тела, расширение ТВП с 13 недель, кистозная гигрома шеи (?), в 18 недель - гипоплазия кости носа, ВПР ЦНС: киста ЗЧЯ, 19 недель - дисфункция плаценты, 23 недели - маловодие, 31 неделя - недостаточный рост плода, 32 нед. - чрезмерная прибавка веса, 33 нед. - анемия легкой степени. Роды 1, в сроке 39 недель, оперативные (тазовое предлежание). Вес при рождении 2060 грамм, окружность головы 32 см, рост 48 см., оценка по Апгар 7/8 баллов. Грудное вскармливание до 2 месяцев. Ранее психомоторное развитие с задержкой. Из перенесенных операций - незаращение ухауса, пулочная грыжа. На диспансерном учете: состоит у невролога, окулиста, хирурга, уролога. Наследственность по неврологическим заболеваниям не отягощена. Был консультирован генетиком в возрасте 1 месяца - кариотип мужской 46ХУ. Выявлен врожденный порок органа зрения: колобома обоих глаз, подозрение на частичную атрофию зрительного нерва обоих глаз, расходящееся альтернирующее косоглазие. Диагностирован также врожденный порок сердца: множественные дефекты межпредсердной перегородки, умеренная дилатация правого предсердия, стеноз клапана легочной артерии минимальный, недостаточность трикуспидального клапана 1-2 ст., легочная гипертензия 1ст., малая аномалия развития сердца: аневризма межпредсердной перегородки R-тип, НК 1ст., функциональная кардиопатия. Гипоспадия. В психо-неврологическом статусе - за-

держка психо-моторного развития, бульбарная недостаточность. В 8 месяцев приступы в виде вздрагиваний. На МСКТ головного мозга выявлена агенезия мозолистого тела. При ЭЭГ – эпилептиформная активность в виде комплексов острая - медленная волна с локализацией патологических форм в височно-центрально-теменной области, с правосторонней акцентуацией со склонностью к вторичной билатеральной синхронизации. Амбулаторно выставлен диагноз: Эпилепсия. Назначена вальпроевая кислота в дозе 23 мг/кг/сут. На фоне терапии приступы купированы к 10 месяцам. В возрасте 1 года экстренно был доставлен в стационар в тяжелом состоянии, без сознания в связи с длительным приступом в виде тонического напряжения в конечностях, заведения глазных яблок вверх и вправо и запрокидыванием головы назад, причмокивающими движения губами. Приступ случился утром, после проведения сеанса массажа. В состоянии рефрактерного эпилептического статуса был переведен в отделение реанимации. Статус купирован в течение суток. В связи с бульбарной недостаточностью и наличием синдрома хронической микроаспирации, развился бронхообструктивный синдром, аспирационная пневмония слева. Приступ со статусным течением повторился через 2 недели – длительный (более 30 минут), тонический с потерей сознания на фоне присоединившейся ОРВИ. На МРТ головного мозга - внутренняя открытая гидроцефалия 1ст. Киста промежуточного паруса; На ЭЭГ - фоновая запись с задержкой организации корковой ритмики. При выполнении функциональных нагрузок патологических форм активности не регистрировалось. Значимой межполушарной асимметрии нет. Специфических форм активности не выявлено. Выписан с диагнозом: Симптоматическая фокальная эпилепсия, фокальные моторные приступы с переходом в билатеральные тонико-клонические, рефрактерный эпилептический статус. Рекомендован регулярный прием антиконвульсантов (вальпроаты). В возрасте 1 года 1 месяца проведено молекулярно-цитогенетическое исследование (хромосомный микроматричный анализ расширенный). При кариотипировании выявлены микроделеция короткого плеча 4 хромосомы (синдром Вольфа – Хиршхорна) и микродупликация участка короткого плеча 5 хромосомы. Имеется вероятность несбалансированной транслокации между этими хромосомами.

Среди аномалий хромосомы 4, наиболее изучена моносомия короткого плеча (4p-) – синдром Вольфа-

Хиршхорна. Частота встречаемости в популяции 1 на 100 000 [9]. Дети рождаются обычно в срок с гипотрофией, отмечается задержка психомоторного и физического развития, микроцефалия, гипертелоризм, клювовидный нос с выступающим надпереносьем («маска греческого воина»), маленький рот с опущенными углами, микрогензия, гипоспадия, преаурикулярные складки, врожденный порок сердца, почек, гемангиомы. Из неврологических синдромов наиболее типичны мышечная гипотония и эпилепсия. При нейровизуализации нередко находят гипоплазию мозолистого тела, мозжечка или другие аномалии. Для дупликации дистального отдела короткого плеча 5 хромосомы характерными признаками являются задержка психомоторного развития, мышечная гипотония, избыточный вес, лицевые дисморфии (монголоидный разрез глаз, эпикант, запавшая спинка носа), дисплазии ушных раковин, патология органа зрения (колобома, микрофтальм и другие), врожденные пороки сердца, пилоростеноз, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, пороки почек, гипоплазию мозолистого тела и мозжечка.

Заключение

Представленные наблюдения являются редкими из хромосомных аномалий. Их описание может представлять большой интерес для клиницистов и направлено на повышение информированности врачей. ■

Левитина Елена Владиславовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный детский невролог Департамента здравоохранения Тюменской области, г. Тюмень. Рахманина Ольга Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-невролог ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», г. Тюмень. Мокина Анна Викторовна – врач-невролог Детского психоневрологического отделения ГБУЗ ТО «ОКБ №1», г. Тюмень. Лебедев Илья Аркадьевич – доктор медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень. Автор, ответственный за переписку – Левитина Елена Владиславовна, 65048, г. Тюмень, ул. Малыгина, д.5, кв. 314. Телефон 8 9044 96 35 68, e-mail: 401261@mail.ru

Литература:

1. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Холин А. А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей: М.: 2011; 680.
2. Мухин К. Ю., Миронов М.Б., Петрухин А. С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей: М.: Системные решения; 2014; 376.
3. Заваденко Н. Н., Мутовин Г. Р. Эпилепсия при наследственной патологии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; (4): 35-36.
4. Puschel S. M., Louis S., McKnight P. Seizure disorders in Down syndrome. Arch. Neurol. 1991; 48 (3): 318-320.
5. Бочков Н. П. Клиническая генетика. Учебник. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2002: 448.
6. Kovaleva, N. V., Mutton, D. E. Epidemiology of double

- aneuploidies involving chromosome 21 and the sex chromosomes. Am. J. Med. Genet.*; 2005; (134): 24–32.
7. Rodrigues MA, Morgade LF, Dias LFA, Moreira RV, Maia PD, Sales AFH, Ribeiro PD. Down-Klinefelter syndrome (48,XXY,+21) in a neonate associated with congenital heart disease. *Genet Mol Res.* 2017; 16 (3).
 8. Shu X, Zou C, Shen Z. Double aneuploidy 48,XXY,+21 associated with a Congenital Heart Defect in a Neonate. *Balkan J Med Genet.* 2013; 16 (2): 85-90.
 9. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Хромосомные синдромы и аномалии. Классификация и номенклатура. М: Издательство «Молот». 1999: 191.