

Ювенильная форма болезни Краббе: описание клинического случая

Нужный Е.П.¹, Коновалов Р.Н.¹, Руденская Г.Е.², Захарова Е.Ю.², Иллариошкин С.Н.¹

¹ — ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, 125367, Волоколамское шоссе, д.80, e-mail: enuzhny@mail.ru

² — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, 115478, ул. Москворечье, д.1

В статье приводится первое в России клиническое наблюдение пациентки 23 лет с ювенильной формой болезни Краббе. Приведен краткий обзор современных представлений об этиологии, патогенезе и клинических проявлениях поздних форм болезни Краббе, рассмотрены современные способы лечения данного заболевания. Обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики и трудности, с которыми может столкнуться клиницист при постановке диагноза, особенно при манифестации болезни после года.

Ключевые слова: болезнь Краббе, ювенильная форма, клиническая картина, генетическая диагностика.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Krabbe disease with juvenile onset: A case report

Nuzhnyi E.P.¹, Konovalov R.N.¹, Rudenskaya G.E.², Zakharova E.Y.², Illarioshkin S.N.¹

¹ — Research Center of Neurology, Moscow, 125367, Volokolamskoye shosse, 80, e-mail: enuzhny@mail.ru

² — Research Centre for Medical Genetics, Moscow, 115478, Moskvorechie 1

We present the first clinical observation of a 23 years old patient with a juvenile form of Krabbe disease in Russia. We also review current knowledge on the etiology, pathogenesis, clinical manifestations, and management of the Krabbe disease with late onset in general. Challenges in differential diagnosis are discussed, particularly in the cases with Krabbe disease manifestation after one year of age.

Key words: Krabbe disease, juvenile onset, clinical presentation, genetic testing.

Болезнь Краббе (БК, глобоидно-клеточная лейкоцистрофия, OMIM #245200) является редким моногенным аутосомно-рецессивным заболеванием из группы лизосомных болезней накопления. В подавляющем большинстве случаев заболевание развивается вследствие мутаций в гене *GALC*, кодирующем лизосомный фермент галактоцереброзидазу (галактозилцерамидаза, EC 3.2.1.46). В норме данный фермент осуществляет гидролиз терминальной галактозы от галактоцереброзидов — гликолипидов, составляющих структуру миелина, тогда как при мутации происходит накопление галактоцереброзидов в центральной и периферической нервной системе, что приводит к токсическому действию на олигодендроциты с активацией апоптоза, распаду миелина и прогрессирующей демиелинизации [1]. Число лизосом в моноцитах резко увеличивается, происходит формирование «глобоидных клеток». Таким образом, по клинико-патоморфологическим признакам БК принадлежит к лейкоцистрофиям.

В 1916 г. датский невролог Кнуд Харальдсен Краббе в журнале *Brain* опубликовал пять случаев «нового наследственного инфантильного склероза головного мозга», описав клиническую и патоморфологическую картину данного заболевания. В своей работе он сделал акцент на относительной сохранности коры головного мозга, базальных и других ядер головного и спинного мозга при выраженном поражении миелиновых оболочек и осевых цилиндров белого вещества [2]. В 1970—1971 гг. К. Suzuki с соавт. обнаружил снижение активности галактоцереброзидазы в сыворотке крови, лейкоцитах и фибробластах пациентов с БК [3], а соответствующий ген *GALC* был идентифицирован N. Sakai с соавт. в 1994 г. [4].

Ген *GALC* картирован на 14-й хромосоме (локус 14q31.3) и содержит 19 экзонов; в настоящее время известно более 200 мутаций, приводящих к развитию БК [5]. Описаны единичные младенческие случаи атипичной формы БК, обусловленные недостаточностью белка сапозина А и связанные с мутациями в гене просапозина *PSAP* [6].

Частота БК составляет около 1 : 100 000 новорожденных. В зависимости от возраста дебюта заболевания выделяют четыре формы БК. Ранняя младенческая форма (дебют в 3—6 месяцев) составляет 62% случаев и характеризуется немотивированными подъемами температуры, задержкой психомоторного развития, гипертоничностью, слепотой, повышением мышечного тонуса по спастическому типу и децеребрационной ригидностью, кахексией и судорогами, смерть наступает между 1-м и 3-м годом жизни. При поздней младенческой (дебют в 7—12 месяцев) и ювенильной (дебют в 1—10 лет) формах чаще всего развиваются спастический тетрапарез, мозжечковая атаксия, атрофия зрительных нервов, прогрессирующие когнитивные нарушения до стадии деменции. Наконец, поздняя форма чаще дебютирует с нарушений походки вследствие развития нижнего спастического парапареза и атаксии, снижения остроты зрения с развитием атрофии зрительных нервов, а также полиневропатии [5].

В крупном исследовании R. Debs с соавт. проведен анализ клинико-генетических характеристик 41 пациента с ювенильной и взрослой формами БК. Средний возраст начала заболевания составил 23 года (от 4 до 66 лет), возраст на момент осмотра — 35 лет (16—73). В 96% случаев БК дебютировала нижним спастическим парапарезом, что требовало дифференциальной диагностики с наследственными спастическими параплегиями. Наиболее частыми симптомами на момент осмотра были признаки пирамидной недостаточности, полиневропатия, дизартрия, мозжечковая атаксия, деформации стоп по типу «полой», атрофия зрительных нервов, редко выявлялись когнитивные нарушения (лишь у одного пациента со стажем заболевания 13 лет развилась деменция). Характерные для взрослой формы атрофия и фасцикуляции языка, нарушения мочеиспускания отсутствовали при ювенильной форме. Четких гено-фенотипических корреляций в данном исследовании выявлено не было [7].

Важная роль в диагностике БК принадлежит МРТ головного мозга: у пациентов обнаруживаются изменения МР-сигнала в пирамидных трактах, зрительной лучистости и перивентрикулярном белом веществе с относительной сохранностью U-образных волокон. Мозолистое тело, соединяющее пораженные зоны обоих полушарий, также вовлечено в процесс, особенно часто обнаруживаются изменения в валике мозолистого тела. При младенческих формах могут быть выявлены изменения в таламусе, белом веществе мозжечка, воротах зубчатых ядер, что нетипично для взрослых форм. По мере прогрессирования заболевания субкортикальные отделы белого вещества также вовлекаются в патологический процесс, отмечается диффузная атрофия головного мозга.

Стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) позволяет верифицировать поражение периферических нервов, типичное для взрослых форм. В 80% случаев вы-

является демиелинизирующая сенсомоторная (65%), чистая сенсорная (10%) или чистая моторная (5%) полиневропатия, при прогрессировании заболевания полиневропатия приобретает аксонально-демиелинизирующий характер; описан единичный случай выявления блоков проведения, что потребовало исключения хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии [7]. Имеются данные о манифестации у пациентов с БК фенокопий болезни Шарко-Мари-Тута, проявляющихся исключительно полиневропатией с деформациями стоп по типу «фридрейховских» [8].

Исследование цереброспинальной жидкости позволяет выявить незначительное повышение белка у большинства пациентов со взрослыми формами БК при нормальном цитозе и отсутствии интратекального синтеза олигоклональных антител [7].

Основными методами подтверждения диагноза являются энзимодиагностика (определение активности галактоцереброзидазы в лейкоцитах крови с использованием искусственного субстрата или анализ сухого пятна крови методом тандемной масс-спектрометрии) и ДНК-диагностика. В работах Медико-генетического научного центра были определены мажорные мутации для ранних и поздних младенческих форм БК: делеция 30 000 п.н. (del10-17ex) относится к числу частых мутаций при БК как в европейских странах, так и в России (37% всех мутантных аллелей), частота мутации 1177T составила в России 22% мутантных аллелей. Данная мутация в сочетании с любым другим аллелем приводит к формированию поздней младенческой формы болезни, заболевание манифестирует от 1 года до 2,5 лет и имеет более медленное прогрессирование [9]. Возможно проведение полного секвенирования гена *GALC* или использование технологий массового параллельного секвенирования (MPS), однако ключевым методом диагностики является биохимический.

На современном этапе единственным методом лечения БК является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Было показано, что проведение ТГСК пациентам с ранней младенческой формой увеличивает продолжительность жизни, моторные навыки, может стабилизировать или улучшить проявления лейкоэнцефалопатии по данным МРТ, в ряде случаев — улучшает проведение нервного импульса, регистрируемое при ЭНМГ (класс доказательности IV) [10]. В литературе имеется описание эффективности ТГСК только у одного взрослого пациента с БК: 4-летнее наблюдение за пациенткой 42 лет с 16-летним стажем болезни выявило нормализацию активности галактоцереброзидазы в лейкоцитах и стабилизацию состояния, отмечалось улучшение походки, уменьшились дизартрия и псевдобульбарные проявления. При анализе МРТ в режиме T2 за период наблюдения новых проявлений демиелинизации отмечено не было [11].

Приведено собственное клиническое наблюдение пациентки с ювенильной формой БК.

Описание случая

Пациентка 23 лет поступила в 5-е неврологическое отделение Научного центра неврологии с жалобами на снижение зрения (до уровня силуэтов), косоглазие, дрожание рук и головы, неустойчивость при ходьбе, скованность в ногах (больше по утрам).

Анамнез заболевания. Ребенок от II беременности, затяжные роды в заднем виде затылочного предлежания, по шкале Апгар 7/8 баллов. Ранний неонатальный период без особенностей, до 5 лет росла и развивалась соответственно возрасту. В августе 2001 г. (в возрасте 5 лет) получила ушиб мягкой тканей головы без потери сознания. Примерно через полгода перенесла ветряную оспу, спустя 2 месяца стала отмечать снижение остроты зрения, легкое дрожание в руках, изменился почерк. Окулистом диагностирована восходящая атрофия зрительных нервов. Зрение продолжало ухудшаться, периодически возникали головные боли, стала быстро утомляться. При МРТ головного мозга (2002 г.) были выявлены билатеральные симметричные участки повышения сигнала в T2-ВИ в перивентрикулярных отделах боковых желудочков. Проводилась нейрометаболическая терапия, короткие курсы дексаметазона (подозревался демиелинизирующий процесс) — с некоторым улучшением зрения. Наблюдалась в различных медицинских учреждениях с диагнозами «рассеянный склероз», «резидуальная энцефалопатия», «последствия перенесенной нейроинфекции». Была исключена болезнь Вильсона (церулоплазмин в пределах нормы), в Медико-генетическом научном центре проведена ДНК-диагностика атрофии зрительных нервов Лебера (12 мутаций) и атрофии зрительных нервов-плюс (ген *OPA1*) — мутации не обнаружены. С 21 года — значительное усиление дрожания рук (больше правой) и головы, сильно изменился почерк. На момент поступления в Научный центр неврологии пациентка является студенткой ВУЗа, трудно-

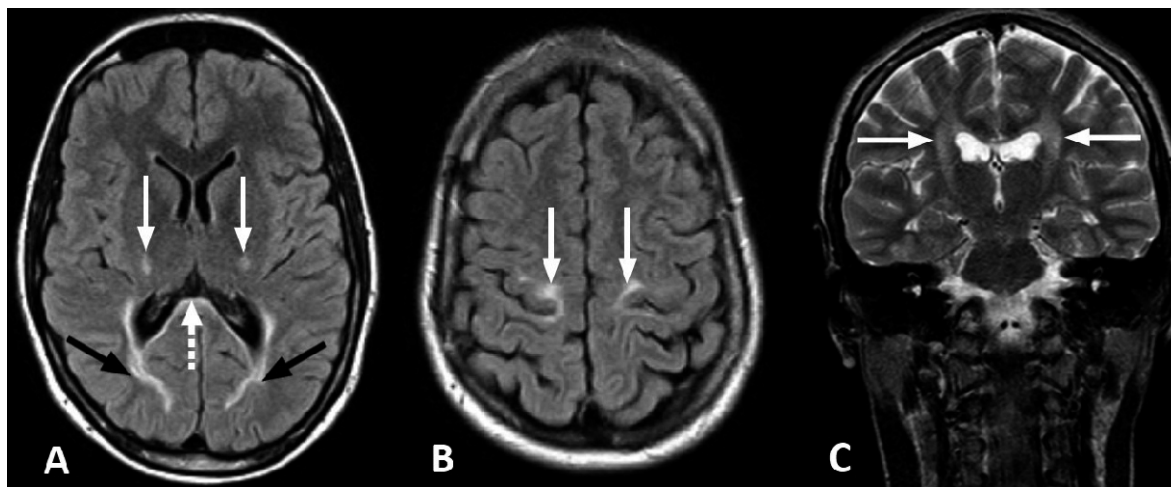
стей при обучении нет (для записи лекций использует диктофон), ведет активный образ жизни, проблемы со зрением не препятствуют занятиям спортом (футбол).

Сопутствующие заболевания: резекция яичника (киста).

Семейный анамнез не отягощен, больная — единственный ребенок в русской неинбредной семье.

Соматический статус. Состояние относительно удовлетворительное, телосложение астеническое. АД 110/70 мм рт. ст., пульс 63 уд. в мин, ритм правильный. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Дизурических расстройств нет.

Неврологический статус. Сознание ясное, контактна, ориентирована правильно. Когнитивные нарушения отсутствуют, оценка по Монреальской шкале когнитивных функций — 27 баллов. Зрение снижено на оба глаза до уровня силуэтов (однако пациентка может различать лица, писать, пользоваться компьютером). Глазные щели, зрачки равные, реакция зрачков на свет отсутствует. Расходящееся косоглазие за счет правого глаза при взгляде прямо, при взгляде вверх — расходящееся косоглазие за счет обоих глаз. Парез взора кнутри (оба глаза). Конвергенция значительно снижена. Горизонтальный нистагм с ротаторным компонентом при взгляде в стороны. Лицо симметрично. Бульбарных нарушений нет. Язык по средней линии, признаков атрофии и фасцикуляции нет. Объем движений и мышечная сила в конечностях достаточные. Легкое повышение мышечного тонуса по спастическому типу в ногах, D>S. Глубокие рефлексы в руках живые, D>S, в ногах оживлены, равномерные; клонусы стоп, рефлекс Россолимо с двух сторон. Среднеамплитудный постурально-кинетический тремор рук, D>S. Дистонический тремор головы с легким левосторонним тортиколлизом. Пальце-носовую пробу выполняет с дисметрией и выраженным ин-



МРТ головного мозга: А, В — аксиальные срезы в режиме T2-FLAIR; С — коронарный срез в режиме T2-ВИ. Выявляется симметричное повышение МР-сигнала по ходу пирамидных трактов (белые стрелки), в зрительной лучистости (черные стрелки) и валике мозолистого тела (пунктирная стрелка).

тенционным тремором справа, с легким тремором — слева; пяточно-коленную пробу — с легким интенционным тремором. Дисдиадохокинез, D>S, диссинергия Бабинского. В пробе Ромберга пошатывается. Походка негрубо изменена по атактическому типу, неустойчивость при тандемной ходьбе. Нарушений поверхностной, проприоцептивной и вибрационной чувствительности не выявлено. Функции тазовых органов не нарушены.

Данные дополнительных методов обследования

Общий и биохимический анализы крови, анализ мочи, ЭКГ — без отклонений. При проведении стимуляционной ЭНМГ признаков невральной патологии не выявлено.

Зрительные вызванные потенциалы: при стимуляции каждого глаза на шахматный паттерн (средняя, мелкая, крупная клетка) — регистрируются недифференцируемые волны, основные пики четко не видны. При стимуляции каждого глаза на вспышку — выделяются слабые ранние и поздние компоненты со снижением амплитудой, латентность пиков в пределах нормы.

Оптическая когерентная томография: истончение нервных волокон дисков зрительного нерва обоих глаз, в макулярной зоне — без видимой патологии.

МРТ головного мозга: выявлено двустороннее симметричное поражение зрительной лучистости, валика мозолистого тела, симметричное двустороннее поражение кортикоспинальных трактов, прослеживающееся от прецентральных извилин и семиовальных центров до моста мозга, без признаков накопления контрастного вещества в пораженных структурах и без признаков перифокального отека (рисунок).

Клиническое заключение: учитывая клиническую картину заболевания в виде медленно прогрессирующего снижения зрения с развитием атрофии зрительных нервов, нижнего спастического парапареза и статико-локомоторной атаксии, а также данные нейровизуализации, свидетельствующие о наличии лейкодистрофии с преимущественным поражением кортикоспинальных трактов и зрительной лучистости, было сделано предположение о наличии у пациентки ювенильной формы БК.

Подтверждающая диагностика проведена в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра. При биохимической диагностике выявлено снижение активности фермента галактоцереброзидазы в лейкоцитах крови до 1,3 нМ/мг/час (норма 2,5–12,4) и в сухом пятне методом масс-спектрометрии — до 0,13 мкМ/л/ч (норма 0,7–10). При частичном анализе гена *GALC* (исследование мажорной мутации del10-17ex, секвенирование экзонов 5, 6, 7, 8, 15 и 16) мутаций обнаружено не было. На следующем этапе молекулярного скрининга с применением таргетной MPS-панели «наследственные лейкодистрофии/лейкоэнцефалопатии» выявлены две мутации в гене *GALC* в компаунд-гетерозиготном состоя-

нии: с.А199С (р.Т67Р) во 2-м экзоне и миссенс-мутация с.А956G (р.У319С) в 9-м экзоне. Мутация р.У319С была ранее описана как патогенная у пациента с ювенильной формой БК [12]. Замена р.Т67Р не была описана ранее, однако в базе по мутациям человека (HGMD) в этой же нуклеотидной позиции описана другая патогенная мутация, а проверка в программах предсказания SIFT и PolyPhen2 показала высокую вероятность патогенности данной замены.

В настоящий момент обсуждается вопрос дальнейшей тактики лечения пациентки. Как известно, в ряде случаев для взрослых форм БК характерно относительно стационарное течение заболевания с незначительным ухудшением состояния в течение многих лет. С данной точки зрения, риски развития осложнений (в том числе летальных), с которыми сопряжено проведение ТГСК, могут превышать ожидаемый клинический эффект. С целью симптоматической коррекции тремора как наиболее инвалидизирующего симптома обсуждается вопрос о проведении операции глубокой стимуляции мозга (DBS) с имплантацией электродов в вентральное промежуточное ядро таламуса (Vim).

В доступной отечественной литературе имеются описания клинических случаев и серий случаев пациентов исключительно с младенческими формами БК, однако публикаций, посвященных описанию пациентов с ювенильной формой данного заболевания, мы не обнаружили. Представленное наблюдение является первым случаем ювенильной формы БК в России, подтвержденным биохимическими и современными молекулярно-генетическими методами. Диагноз был установлен спустя 18 лет после дебюта заболевания. Трудности диагностики, вероятнее всего, были связаны с неверным анализом МРТ-данных — проявления лейкодистрофии трактовались как очаги демиелинизации при рассеянном склерозе либо как резидуальные проявления гипоксически-ишемического поражения или нейроинфекции, несмотря на прогрессирующий характер заболевания. Особенности данного клинического случая являются также минимальные проявления нижнего спастического парапареза, отсутствие дизартрии, полиневропатии и когнитивных нарушений. На первый план здесь выступают выраженное снижение зрения (что потребовало проведения дифференциального диагноза с наследственными формами атрофии зрительных нервов), мозжечковая атаксия и экстрапирамидный синдром в виде сложного дрожательного гиперкинеза и дистонии. Учитывая выраженность статико-локомоторной атаксии в представленном случае и в других описанных в литературе наблюдениях, ряд авторов [13, 14] включает БК в список заболеваний, которые необходимо рассматривать при проведении дифференциальной диагностики в группе аутоосомно-рецессивных мозжечковых атаксий. Данные нейровизуализации позволяют правильно выстроить диагностический путь и своевременно распознать БК.

Список литературы

1. Михайлова СВ, Захарова ЕЮ, Петрухин АС. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. 2-е изд. М.: Литтерра, 2017.
2. Krabbe K. A new familial infantile form of diffuse brain-sclerosis. *Brain*. 1916;39:74-114.
3. Suzuki K, Suzuki Y. Globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease): deficiency of galactocerebroside β -galactosidase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1970;66:302-309.
4. Sakai N, Inui K, Fujii N, Fukushima H. Krabbe disease: isolation and characterization of a full-length cDNA for human galactocerebroside. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994;198:485-491.
5. Руденская ГЕ, Захарова ЕЮ. Наследственные нейрометаболические болезни юношеского и взрослого возраста. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
6. Spiegel R, Bach G, Sury V et al. A mutation in the saposin A coding region of the prosaposin gene in an infant presenting as Krabbe disease: report of saposin A deficiency in humans. *Molec. Genet. Metab.* 2005;84:160-166.
7. Debs R, Froissart R, Aubourg P et al. Krabbe disease in adults: phenotypic and genotypic update from a series of 11 cases and a review. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2013;36:859-868.
8. Marks HG, Scavina MT, Kolodny EH et al. Krabbe's disease presenting as a peripheral neuropathy. *Muscle Nerve*. 1997;20:1024-1028.
9. Михайлова СВ. Дифференциальная диагностика наследственных нейрометаболических заболеваний у детей: дис. д-ра мед. наук. М., 2010.
10. Wright MD, Poe MD., DeRenzo A et al. Developmental outcomes of cord blood transplantation for Krabbe disease. *Neurology*. 2017;89(13):1365-1372
11. Laule C, Vavasour IM, Shahinfard E et al. Hematopoietic stem cell transplantation in late-onset Krabbe disease: no evidence of worsening demyelination and axonal loss 4 years post-allograft. *J. Neuroimaging*. 2018;28(3):252-255.
12. Duffner PC, Barczykowski A, Kay DM et al. Later onset phenotypes of Krabbe disease: results of the world-wide registry. *Pediatric Neurology*. 2012;46:298e306.
13. Ключников СА, Иллариошкин СН. Алгоритм диагностики наследственных атаксий. *Нервные болезни*. 2012;1:7-12.
14. Yi-Hong S, Choquet K, La Piana R et al. Mutations in GALC cause late-onset Krabbe disease with predominant cerebellar ataxia. *Neurogenetics*. 2016;17:137-141.