

© ПЛЯСКИНА Е. В., ЛЕОНТЬЕВА Е. В., БАЙКОВА Г. Г.

УДК 616-008.64-053.36:616.853-07

DOI: 10.20333/2500136-2017-1-82-84

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ БИОТИНИДАЗЫ У БЛИЗНЕЦОВ

Пляскина Е. В., Леонтьева Е. В., Байкова Г. Г.

Читинская государственная медицинская академия, Чита, 672000, Российская Федерация

Резюме. В статье представлено клиническое наблюдение близнецов в возрасте двух месяцев с наследственной болезнью обмена – дефицитом биотинидазы, основным проявлением которой являлись фармакорезистентные эпилептические припадки. Показана быстрая и выраженная эффективность биотина с прекращением припадков и возможностью отмены антиконвульсантов.

Ключевые слова: дефицит биотинидазы, эпилептические синдромы, младенчество, диагностика.

Для цитирования: Е. В. Пляскина, Е. В. Леонтьева, Г. Г. Байкова. Редкий случай недостаточности биотинидазы у близнецов. Сибирское медицинское обозрение. 2017; (1): 82-84. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-82-84

A RARE CASE OF BIOTINIDASE DEFICIENCY IN TWINS

Plyaskina E. V., Leontjeva E. V., Bajkova G. G.

The Chita State Medical Academy, Chita

Abstract. The article presents the clinical observation of the twins at the age of two months with exchange genetic disease - deficiency of biotinidase, the main manifestation of which were pharmacoresistance epileptic seizures. It showed a rapid and pronounced efficacy of biotin with the cessation of seizures and the possibility of cancellation of anticonvulsants.

Key words: biotinidase deficiency, epileptic syndromes, childhood, diagnosis.

For citation: E. V. Plyaskina, E. V. Leontjeva, G. G. Bajkova. A rare case of biotinidase deficiency in twins. Siberian Medical Review. 2017; (1): 82-84. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-82-84

Среди наследственных болезней моногенной природы, выделяют большую группу заболеваний с нарушением обмена веществ. Группа включает около 600 нозологических форм и разделена на 22 подкласса в зависимости от пораженного метаболического пути. Для части таких заболеваний разработаны эффективные способы коррекции, позволяющие предотвратить развитие необратимых изменений в организме, либо способствующие уменьшению болезненных проявлений. Одним из условий успешного лечения является ранняя диагностика заболевания.

Ярким примером заболевания с нарушением обмена веществ является недостаточность биотинидазы (НБ). Это аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, которое приводит к неспособности перерабатывать витамин В7 – биотин. Заболевание встречается повсеместно с частотой приблизительно 1:60000 новорожденных детей. При отсутствии лечения истощение внутриклеточного биотина приводит к нарушению деятельности биотинзависимых карбоксилаз и может привести к кожным и неврологическим нарушениям [5]. Мутации в гене *VTD* изменяют ферментативную активность фермента биотинидазы. Ген *VTD* человека локализован на хромосоме 3p25 и состоит из четырех экзонов с общей длиной 1629 пар оснований. На сегодняшний день описано более 160 мутаций гена *VTD*. Чаще всего (65% случаев) у лиц с НБ встречаются четыре мутации: *c.98_104delinsTCC*, *p.Q456H*, *p.R538C* и комплексная мутация, *p.D444H; A171T* [8]. Различные генетические варианты коррелируют с разным уровнем активности фермента. Однако изменение активности биотинидазы может быть связано не только с генетическими мутациями, но и с преждевременными родами и гипербилирубинемией, что важно учитывать при проведении дифференциальной диагностики [7]. При дефекте биотинидазы особенно уязвима

центральная нервная система, так как активность биотинидазы в головном мозге человека крайне низка, и для нормального функционирования нейронов необходимо достаточное и постоянное поступление биотина через гематоэнцефалический барьер. Дефицит биотина является причиной неврологических нарушений, которые в течение определенного периода могут быть единственным признаком заболевания [1].

Возраст дебюта НБ составляет от 1 до 6 месяцев. Первыми проявлениями являются мышечная гипотония и эпилептические приступы, чаще это тяжелые фармакорезистентные миоклонические и/или тонические судороги [4]. Возможно развитие нарушений сознания, вплоть до летаргии, комы на фоне метаболического ацидоза, лактатацидоза, иногда сочетающегося с гипераммониемией. Диагностика симптоматической эпилепсии при наследственных нарушениях метаболизма с определением нозологической формы метаболических нарушений возможна лишь при проведении энзиматического и/или молекулярно-генетического исследования [2]. В литературе разные авторские коллективы представляют разные случаи возникновения НБ у детей, но все они касаются единичных наблюдений [1,2,3,4,5]. Мы же приводим наше клиническое наблюдение НБ сразу у двух детей – близнецов.

Клинический случай

В отделение неврологии Краевой детской клинической больницы (КДКБ) г. Читы (Забайкальский край) по направлению эпилептолога экстренно поступили девочки В.Н. и В.У., в возрасте 2 месяца из двойни. Со слов матери, у ребенка В.Н. появились ежедневные полиморфные приступы, сонливость, снизилась двигательная активность. Кроме этого, у сибса мать заметила негрубую задержку психомоторного развития и снижение двигательной активности.

Из анамнеза заболевания: впервые в возрасте 2 месяца дети проконсультированы epileптологом по поводу приступов у первой девочки. Судороги по типу тонических аксиальных, длительностью 4-5 секунд, до 5 раз в день, которые повторялись ежедневно в течение 6 дней. Ребенок был экстренно госпитализирован в отделение неврологии с подозрением на эпилепсию. В отделении на фоне противоэпилептической терапии (Депакина сироп 30 мг/кг/сут.) отмечена отрицательная динамика, учащение судорог до 6-13 раз в сутки. Приступы характеризовались как тонико-клонические, серийные, возникающие при засыпании. В то же время нарастали явления спастического тетрапареза, наблюдалось угнетение сознания до степени сопора. В дальнейшем частота приступов увеличилась до 15 раз в сутки, проводился подбор противоэпилептической терапии, но количество приступов не уменьшалось. Одновременно у сибса отмечалось ухудшение состояния до средней степени тяжести: нарушение сознания до степени сопора, вздрагивания, беспокойный дневной сон, генерализованные миоклонические приступы с частотой до трех раз в день. На фоне противоэпилептической терапии — отрицательная динамика.

Анамнез жизни: девочки В.Н. (первая) и В.У. (вторая) из бихориальной, биамниальной двойни, родились в Краевом перинатальном центре от 2-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза первой половины, субкомпенсированной хронической фетоплацентарной недостаточности, анемии легкой степени, резус-отрицательной крови без титра антител. Роды вторые на сроке гестации 37 недель.

Девочка В.Н. — вес при рождении 2500 г, рост 45 см, оценка по шкале Апгар 7-8 баллов, выписана из родильного дома на пятые сутки жизни. До начала приступов развивалась удовлетворительно.

Девочка В.У.: вес при рождении 2410 г, рост 47 см, оценка по шкале Апгар 7-8 баллов, состояние с рождения заслуживало внимания за счет неврологической симптоматики в виде синдрома снижения нервно-рефлекторной деятельности, желтуха с четвертых суток с нарастанием в динамике; на 12-е сутки переведена в отделение патологии новорожденных КДКБ, где получала лечение по поводу конъюгационной гипербилирубинемии, церебральной ишемии II степени, синдрома двигательных нарушений, тимомегалии I степени, околоногтевых паронихий II пальца правой кисти и V пальца левой стопы, задержки внутриутробного развития 1 степени по гипопластическому типу, кандидоза слизистых ротовой полости, острого гнойного конъюнктивита левого глаза. Выписалась домой в возрасте 27 дней. Наблюдалась участковым педиатром в поликлинике по месту жительства. В возрасте 1 месяц 8 дней проведена проба Манту и через 3 дня сделана прививка БЦЖ-М.

Объективный статус при поступлении.

У девочки В.Н. состояние средней степени тяжести. Сознание — сопор. Девочка вялая, сонливая. Резко снижена двигательная активность. Не лихорадит, грудь матери сосет. Аппетит снижен. Соматический статус без патологических изменений. Неврологический статус: менингеальных симптомов нет; череп округлой формы; зрительное сосредоточение отсутствует; голову не держит; мышечный гипертонус, опора на «носочки» слабая, ноги перекрещивает на уровне голеней. Наблюдаются генерализованные тонико-клонические приступы, серийные до 6 раз в день, с тенденцией к увеличению. В связи с подозрением на менингоэнцефалит проведена антибактериальная, противовирусная и иммуномодулирующая терапия.

У девочки В.У. состояние удовлетворительное. Через 2 дня — ухудшение состояния до средней степени тяжести. Появились генерализованные миоклонические приступы с частотой до 3-х раз в день. Объективный статус аналогичен статусу сестры при поступлении. В связи с подозрением на менингоэнцефалит также проведена антибактериальная, противовирусная и иммуномодулирующая терапия.

Данные лабораторных и инструментальных методов обследования при поступлении: у обеих девочек в клинических анализах крови — небольшой лимфоцитоз; увеличен уровень лактата в крови — у В.Н. 7,5 ммоль/л и 6,3 ммоль/л у В.У. (норма 0,5-1,6). Исследования на внутриутробные инфекции (ВУИ), включая антитела к токсоплазме, цитомегаловирусу, вирусу герпеса, микоплазмам, методом иммуноферментного анализа (ИФА) — результат отрицательный у обеих девочек. Ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов — небольшое увеличение селезенки. По данным нейросонографии: расширение наружных ликворных пространств, в динамике с нарастанием у обоих детей. В цереброспинальной жидкости (полученной с примесью проводной крови у В.Н., а у В.У. без примесей) изменений не выявлено, но ликвор вытекал под повышенным давлением в обоих случаях. Исследование с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с целью поиска генетического материала вирусов герпеса, токсоплазмы, цитомегаловируса в ликворе — результат отрицательный. Компьютерная томография (КТ) головного мозга у В.Н. — увеличение плотности ликвора, субдуральные скопления; признаки атрофии головного мозга, прогрессирующие, смешанная гидроцефалия. У второго ребенка по КТ головного мозга увеличение плотности ликвора; признаки атрофии головного мозга; признаки менингоэнцефалита. Данные электроэнцефалографии (ЭЭГ) у первой девочки: над обоими полушариями регистрировался низкочастотный бетаритм частотой 14-20 Гц, патологической и эпилептиформной активности не зарегистрировано. У сибса регистрировались редкие комплексы острая-медленная волна в левой височной области. При осмотре генетика заподозрено наследственное заболевание с нарушением обмена, рекомендовано дообследование в лаборатории наследственных и обменных нарушений.

Больные заочно проконсультированы в лаборатории наследственных болезней обмена веществ медико-генетического научного центра (МГНЦ) г. Москва. Кровь детей отправлена в МГНЦ для исследования. В результате выявлено снижение активности биотинидазы. Проведен частичный анализ гена *BTD* методом ПЦР-ПДРФ — у пробанда и сибса обнаружена в гомозиготном состоянии мутация *del G98-G104: ins TCC (G98d7i3)*. Близнецам назначен биотин в дозе 10 мг/сут.

Через 3 дня после первого приема препарата эпилептические припадки прекратились. В течение нескольких дней девочки стали активнее, начали улыбаться, появилось зрительное и слуховое сосредоточение, комплекс оживления, приступы не повторялись. Учитывая, что вальпроаты не рекомендуются при ряде болезней нарушения обмена, в том числе при дефиците биотинидазы, начата постепенная отмена сиропа депакина. Дети отправлены на консультацию в Республиканскую детскую клиническую больницу (РДКБ) г. Москвы. Доза биотина увеличена.

Катамнез через 2 месяца (в возрасте 5 месяцев): состояние детей с положительной динамикой; девочки активные, хорошо держат голову, улыбаются, переворачиваются, активно произносят слоги. Приступы не наблюдаются.

Противоэпилептическая терапия отменена. Девочки принимают биотин в дозе 30 мг/сут. На контрольной КТ головного мозга у обеих сестер выявлена небольшая асимметрия боковых желудочков, другой патологии не обнаружено.

Катамнез через 12 месяцев (в возрасте 1 года 4 мес.): девочки продолжают принимать биотин, приступы не повторяются. Дети развиваются с легкой задержкой моторного развития (ходят с поддержкой за одну руку). При анализе крови тандемной масс-спектрометрией концентрация метаболитов в пределах нормы.

Таким образом, в данном наблюдении клинко-анамнестическими данными, позволившими заподозрить наследственное заболевание с нарушением обмена на раннем этапе, стали: острое начало и быстрое прогрессирование фармакорезистентного эпилептического синдрома, нарастание симптомов интоксикации. В клинко-электроэнцефалографической характеристике судорожного синдрома при данном заболевании отмечаются некоторые особенности. Типичным является быстрая и выраженная эффективность биотина, характеризующаяся прекращением припадков. Клинические проявления судорожного синдрома у В.Н. в возрасте двух месяцев не проявляли себя электроэнцефалографическими изменениями. Это подтверждается и рядом исследований [6]. В катамнезе заболевания, в возрасте 1 года 4 месяца, несмотря на подключение специфической терапии, наблюдается нарастание индекса эпилептиформной активности с диффузным ее распространением на оба полушария с вовлечением неспецифических срединных структур мозга. Отметим, что с трех месяцев ребенок прекратил получать противоэпилептическую терапию. У сибса клинически судороги появились спустя 2 недели от начала заболевания у сестры, хотя по ЭЭГ регистрировались редкие комплексы острая-медленная волна в левой височной области. В катамнезе, в возрасте 1 года 4 месяца также регистрировалась диффузная эпилептиформная активность. В связи с вышеизложенным, целесообразно рассмотреть более длительный прием антиконвульсантов (исключая вальпроаты) на фоне назначения специфической терапии биотином, до нормализации ЭЭГ-картины. Ранняя диагностика и назначение заместительной терапии НБ позволяет избежать грубой инвалидизации или гибели пациентов. Заместительная терапия при НБ проводится пожизненно.

Литература

1. Зыков ВП, Заваденко АН, Милованова ОА. Недостаточность биотинидазы. Медицинский Совет, научно-практический журнал для врачей. 2009; 1: 39-44.
2. Малов АГ, Овчинникова ЕС, Серебренникова ЭБ. Проблемы нозологической диагностики эпилепсии при врожденных нарушениях метаболизма. Неврологический журнал. 2013; 5: 31-34.
3. Малов АГ, Васильева ЕС, Серебренникова ЭБ. Критерии ранней диагностики эпилепсии, обусловленной дефицитом биотинидазы. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2016; 116 (4): 66-69. Doi: 10.17116/jnevro20161164166-69
4. Милованова ОА, Степанищев ИЛ, Чернышева НВ, Тихомирова ОА, Вороненко ОА, Шакарова ЭА. Неврологический журнал. 2011; 1: 15-22.
5. Михайлова СВ, Захарова ЕЮ, Ильина ЕС, Петрухин АС. Диагностика и лечение недостаточности биотинидазы у детей раннего возраста. Лечащий врач. 2005; 6: 79-82.
6. Темин ПА, Никанорова МЮ. Эпилепсия и судорожные синдромы у детей. М.: Медицина, 1999: 458-463.

7. Borsatto T, Sperb-Ludwig F, Pinto LL, Luca GR, Carvalho FL, Souza CF, Medeiros PF, Lourenço CM, Lo Filho R, Neto EC, Bernardi P, Leistner-Segal S, Schwartz IV. Biotinidase deficiency: clinical and genetic studies of 38 Brazilian patients. BMC Med Genet. 2014; 15: 96. Doi: 10.1186/s12881-014-0096-3.

8. Procter M, Wolf B, Crockett DK, and Mao R. The biotinidase gene variants registry: a paradigm public database. G3 (Bethesda). 2013; 3(4): 727-731.

References

1. Zykov VP, Zavadenko AN, Milovanova OA. Biotinidase deficiency. Medical Council, the scientific journal for doctors. 2009; 1: 39-44. (In Russ)
2. Malov AG, Ovchinnikova ES, Serebrennikova EB. Problems of nosological diagnosis of epilepsy at inborn errors of metabolism. Neurology journal. 2013; 5: 31-34. (In Russ)
3. Malov AG, Vasilyeva ES, Serebrennikova EB. The criteria of early detection of biotinidase deficiency-based epilepsy. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2016; 116 (4): 66-69. doi: 10.17116/jnevro20161164166-69 (In Russ)
4. Mилованова ОА, Степанисhev ИЛ, Чернышева НВ, Тихомирова ОА, Вороненко ОА, Шакарова ЭА. Neonatal form of the carboxylase deficiency. Biotinidase insufficiency. Neurology journal. 2011; 1: 15-22. (In Russ)
5. Mikhailova SV, Zakharova EYu, Ilina ES, Petrukhin AS. Diagnosis and treatment of biotinidase deficiency of infants. Lechashchiy vrach. 2005; 6: 79-72. (In Russ)
6. Temin PA, Nikanorova MYu. Epilepsy and convulsive disorders in children. M.: Medicine, 1999: 458-463. (In Russ)
7. Borsatto T, Sperb-Ludwig F, Pinto LL, Luca GR, Carvalho FL, Souza CF, Medeiros PF, Lourenço CM, Lo Filho R, Neto EC, Bernardi P, Leistner-Segal S, Schwartz IV. Biotinidase deficiency: clinical and genetic studies of 38 Brazilian patients. BMC Med Genet. 2014; 15: 96. Doi: 10.1186/s12881-014-0096-3.
8. Procter M, Wolf B, Crockett DK, and Mao R. The biotinidase gene variants registry: a paradigm public database. G3 (Bethesda). 2013; 3(4): 727-731.

Сведения об авторах

Пляскина Елена Владимировна – ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Читинская государственная медицинская академия.

Адрес: 672000, г. Чита, ул. Горького, г. 39а; тел.: 8(3022)354324; e-mail: alena.plyaskina@mail.ru.

Леонтьева Елена Викторовна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением неврологии, ГУЗ Краевая детская клиническая больница г. Читы.

Адрес: 672000, г. Чита, ул. Новобульварная, 20; тел.: 8(3022)210441; e-mail: netmail_leo1372@mail.ru.

Байкова Галина Георгиевна – кандидат медицинских наук, главный внештатный детский невролог Забайкальского края, ГУЗ Краевая детская клиническая больница г. Читы.

Адрес: 672000, г. Чита, ул. Новобульварная, 20; тел.: 8 (3022)210441; e-mail: baikovagg@mail.ru.

Authors

Plyaskina Elena Vladimirovna – Neurologist, Assistant of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: The Russian Federation, 672000 Chita, Gorkogo Street, 39a; phone: 8(3022)354324, email: alena.plyaskina@mail.ru.

Leontieva Elena Viktorovna – Neurologist, Cand. Med. Sci., Head of the Department of Neurology, Regional Children Clinical Hospital of the city of Chita.

Address: The Russian Federation, 672000 Chita, Novobulvarnaya Street, 20; phone: 8(3022)210441, email: netmail_leo1372@mail.ru.

Baykova Galina Georgyevna – Neurologist, Cand. Med. Sci., Chief Part-time Children's Neurologist of Zabaikalsk Region, Regional Children Clinical Hospital of the city of Chita.

Address: The Russian Federation, 672000, Chita, Novobulvarnaya Street, 20; phone: 8 (3022) 210441; email: baikovagg@mail.ru.

Поступила 21.11.2016
Принята к печати 27.12.2016