

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ПРИОННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ – ФАТАЛЬНАЯ СЕМЕЙНАЯ БЕССОННИЦА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Сороковикова Т.В.^{1,2},
Морозов А.М.²,
Крюкова А.Н.²,
Наумова С.А.²,
Митропольская А.В.³

¹ Медицинский центр «Вита» (170026, г. Тверь, ул. Карпинского, 18, офис I, Россия)

² ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России (170100, г. Тверь, ул. Советская, 4, Россия)

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России (119034, г. Москва, Кропоткинский пер., 23, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Морозов Артём Михайлович,
e-mail: ammorozovv@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Фатальная семейная бессонница – редкое генетически детерминированное нейродегенеративное расстройство из группы прионных заболеваний. Основной причиной его возникновения является аутомомно-доминантная мутация D178N гена PRNP, приводящая к синтезу патологического прионного белка PrP.

Цель. На примере клинического случая описать пример раннего дебюта фатальной семейной бессонницы у подростка, клинический пример его ведения.

Материалы и методы. Пациентка В., 16 лет, гипостенического телосложения, пониженного питания, с отягощённой наследственностью (у бабушки по линии отца – рассеянный склероз) впервые обратилась к неврологу г. Тверь с жалобами на поверхностный, укороченный до 4–5 часов сон, боли неспецифического характера во всём теле, периодические онемения в верхних конечностях. Спустя полгода присоединились заторможенность в речи и движениях, изменение походки, интенционный тремор, сон укорочен до 2 часов. В дальнейшем подросток утратил способность к самостоятельному поддержанию вертикального положения тела, способность ходить без посторонней помощи, речь была сведена к односложным ответам на вопросы. С целью верификации диагноза и дифференциальной диагностики с иными формами нейродегенеративных заболеваний подростку проводились вспомогательные методы исследования: определение наличия антител к ядерным антигенам, магнитно-резонансная томография, компьютерная электроэнцефалография, полиэкзомное секвенирование генома.

Результаты. Учитывая анамнез, жалобы подростка, многообразие клинических проявлений заболевания, а также результаты полиэкзомного секвенирования генома, был поставлен окончательный диагноз фатальной семейной бессонницы. Ввиду отсутствия этиологической и патогенетической терапии больной в дальнейшем оказывалась паллиативная медицинская помощь. Летальный исход наступил через 19 месяцев после дебюта заболевания.

Выводы. Рассмотренный клинический случай отражает сложность ведения пациентов с редкими генетическими заболеваниями, подтверждает необходимость обязательного проведения полиэкзомного секвенирования генома с целью верификации диагноза, что позволяет своевременно оказывать паллиативную помощь.

Ключевые слова: фатальная семейная бессонница, прионные заболевания, белки-прионы, нейродегенерация

Для цитирования: Сороковикова Т.В., Морозов А.М., Крюкова А.Н., Наумова С.А., Митропольская А.В. Генетическое прионное заболевание – фатальная семейная бессонница (клинический случай). *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(3): 90-94. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.8

Статья поступила: 14.10.2023

Статья принята: 14.06.2024

Статья опубликована: 15.07.2024

GENETIC PRION DISEASE – FATAL FAMILIAL INSOMNIA (CLINICAL CASE)

Sorokovikova T.V.^{1,2},
Morozov A.M.²,
Kryukova A.N.²,
Naumova S.A.²,
Mitropolskaya A.V.³

¹ Vita Medical Center
(Karpinskogo str. 18, office I, Tver 170026,
Russian Federation)

² Tver State Medical University
(Sovetskaya str. 4, Tver 170100,
Russian Federation)

³ Serbsky National Medical Research
Centre for Psychiatry and Narcology
(Kropotkinsky lane 23, Moscow 119034,
Russian Federation)

Corresponding author:

Artem M. Morozov,

e-mail: ammorozovv@gmail.com

ABSTRACT

Background. Fatal familial insomnia is a rare genetically determined neurodegenerative disorder from the group of prion diseases. Its main cause is the autosomal dominant D178N mutation of the PRNP gene, which leads to the synthesis of the pathological prion protein PrP.

The aim. Using the example of a clinical case to describe an example of the early onset of fatal familial insomnia in a teenager, a clinical example of its management.

Materials and methods. Female patient V., 16 years old, of hyposthenic constitution, undernourished, with negative family history (multiple sclerosis in her paternal grandmother) for the first time consulted a neurologist in Tver for the complaints of superficial sleep, shortened to 4–5 hours, unspecific pain all over the body, periodic numbness in the upper limbs. Six months later, retardation of speech and movements, changes in gait, and intentional tremor occurred; sleep was shortened to 2 hours. In the future, the teenager lost the ability to independently maintain the vertical body position, the ability to walk without assistance, speech was reduced to syllable answers to questions. In order to verify the diagnosis and to carry out differential diagnosis with other neurodegenerative diseases, the girl underwent auxiliary research methods: detection of antibodies to nuclear antigens, magnetic resonance imaging, computer electroencephalography, polyexomal genome sequencing.

Results. Based on the anamnesis, complaints, clinical picture and results of genetic research the final diagnosis of fatal familial insomnia was made. Due to the lack of etiological and pathogenetic therapy, the patient was subsequently provided with palliative medical care. The fatal outcome occurred 19 months after the onset of the disease.

Conclusions. The presented clinical case reflects the complexity of managing patients with rare genetic diseases, confirms the need for mandatory polyexomal genome sequencing in order to verify the diagnosis, which allows timely palliative care.

Key words: fatal familial insomnia, prion diseases, prion proteins, neurodegeneration

Received: 14.10.2023
Accepted: 14.06.2024
Published: 15.07.2024

For citation: Sorokovikova T.V., Morozov A.M., Kryukova A.N., Naumova S.A., Mitropolskaya A.V. Genetic prion disease – fatal familial insomnia (clinical case). *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(3): 90-94. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.8

ОБОСНОВАНИЕ

Прионные заболевания представляют собой группу нейродегенеративных заболеваний, возникающих в результате превращения нормального прионного белка PrP^C с преимущественно α -спиральной структурой в аномальную форму белка, называемую прионом PrP^{Sc}. Данная группа заболеваний человека встречается в большинстве развитых стран мира с частотой 1–1,5 случая на 1 млн в год. Из них выделяют фатальную семейную бессонницу с аутосомно-доминантным типом наследования, связанную с мутацией в кодоне 178 (D178N) гена *PRNP*, расположенного на коротком (p) плече хромосомы 20 в позиции p13 [1]. В результате миссенс-мутации происходит замена нормальной аспарагиновой кислоты (Asp) на аспарагин (Asn), что в свою очередь приводит к деградации нейронов, пролиферации астроцитов и клеток микроглии, накоплению аномального прионного белка преимущественно в передних вентральных и медиаторзальных ядрах таламуса, нижнем оливарном ядре, мозжечке и в энторинальной коре головного мозга [2, 3].

Пациенты с фатальной семейной инсомнией чаще встречаются в возрастной группе от 20 до 61 года, а также она одинаково распространена среди мужчин и женщин. Основолагающим симптомом данной патологии является бессонница, тяжесть которой коррелирует с прогрессированием заболевания. Вегетативная дисфункция может проявляться приступами повышения артериального давления, эпизодами тахипноэ, гипергидрозом, сексуальной дисфункцией, стойкой субфебрильной температурой тела. Со стороны двигательной системы наиболее часто встречаются атаксия походки и миоклонус. В сфере когнитивных нарушений преобладают заторможенность, снижение концентрации внимания и потеря кратковременной памяти. Дизартрия и бульбарные дисфункции могут проявляться на более поздней стадии. По мере нарастания неврологического дефицита присоединяются изменения в психическом статусе [4, 5].

Сложность ведения пациентов с фатальной семейной бессонницей связана с отсутствием специфических признаков заболевания при рутинных методах диагностики и международных стандартов клинико-диагностических критериев, недостаточностью научных данных для разработки этиологической и патогенетической терапии [6, 7].

ЦЕЛЬ

На примере клинического случая описать пример раннего дебюта фатальной семейной бессонницы у подростка и клинический пример ведения такого пациента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациентка В., 16 лет, гипостенического телосложения, пониженного питания, с отягощённой наследствен-

ностью (у бабушки по линии отца – рассеянный склероз) впервые обратилась к неврологу по месту жительства в марте 2019 г. с жалобами на расстройства сна, периодическое чувство онемения в верхних конечностях, навязчивый сухой кашель, боль неспецифического характера во всём теле. Из анамнеза известно, что первые симптомы появились в январе 2019 г. Со слов матери, на фоне стрессовой ситуации в семье у подростка сократилась продолжительность сна до 4–5 ч, появились парасомнии, ассоциированные с фазой быстрого сна, по типу кошмарных сновидений, дисфория. К концу февраля больная стала предъявлять жалобы на расстройства чувствительности, проявляющиеся эпизодами онемения в верхних конечностях, боль неспецифического характера во всём теле, не имеющую связи с физическими нагрузками, стрессом, приёмом лекарственных препаратов, навязчивый сухой кашель.

При осмотре: больная гипостенического телосложения, пониженного питания, кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, умеренной влажности. Дыхание везикулярное, проводится по всем отделам лёгких. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление 110/75 мм рт. ст. Пульс симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения, 96 уд/мин. Костно-мышечная система без патологии. Мочеиспускание и стул не нарушены. Неврологический статус: в сфере черепных нервов – установочный горизонтальный нистагм в крайних отведениях. Мышечный тонус незначительно снижен в верхних конечностях. Сухожильные рефлексы оживлены. В позе Ромберга лёгкая статическая атаксия.

Назначена нейрометаболическая терапия (гамма-амино-бета-фенилбутировой кислотой гидрохлорида 250 мг) и внутримышечные инъекции витаминного комплекса, содержащего тиамин дисульфид, пиридоксин гидрохлорид, цианкобаламин.

В марте пациентка поступает в отделение неврологии региональной больницы с целью уточнения диагноза и лечения. К описанному ранее симптомокомплексу присоединяются боли в области задней поверхности шеи неспецифического постоянного характера, несистемное головокружение, сохраняющееся повышение температуры тела до 37,5 °С. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) мощностью 1,5 Тл патология головного мозга не обнаружена. Обследование на системные заболевания показало наличие антител к ядерным антигенам – 0,2 ед. (при норме 0 ед.); остальные показатели были без особенностей. Принято решение о продолжении курса нейрометаболической терапии в комплексе с лечебной физкультурой и магнитотерапией на область шеи. Проведена консультация психотерапевта, в ходе которой установлено наличие депрессивного расстройства, в связи с чем в схему лечения добавлен антидепрессант (эсциталопрам оксалат 5 мг) – без положительного клинического эффекта. Неврологом пациентка переведена на транквилизатор (медазепам 10 мг) и ноотроп (гопантеповая кислота 250 мг), однако состояние оставалось без положительной динамики.

Спустя 5 месяцев после дебюта заболевания сон у подростка укорачивается до 2 ч, отмечаются заторможенность в речи и движениях, изменение походки по типу навязчивых коротких шаговых движений при остановке, интенционный тремор. Назначен повторный курс медазепам (15 мг), что привело к удлинению сна до 12 ч, но при пробуждении возник приступ дереализации: ребёнок не понимал, где находился, какой сегодня день и время суток, не узнавал окружающую обстановку и говорил не связанные с окружением фразы. В неврологическом статусе отмечаются тремор как покоя, так и движения (способность к самостоятельной ходьбе сохранена), тики век, атаксия, шумные вздохи и вокализмы, диплопия, скудная, бедная на окраску речь, в основном односложными предложениями. Вся применяемая терапия отменена. Пациентка направлена на консультацию психиатра, в ходе которой было установлено: пограничное состояние по диссоциативному расстройству личности. Назначена терапия нейролептиком – кветиапина фумаратом 25 мг.

Спустя 6 месяцев после дебюта заболевания клинические проявления дополняются навязчивыми движениями головой, неспецифической болью в области поясницы, острой задержкой мочи. Больная госпитализирована, проведено повторное МРТ-исследование с внутривенным контрастированием, но конкретных данных, позволяющих определить причину заболевания, не выявлено. Поставлен диагноз: наследственно-дегенеративное заболевание центральной нервной системы не дифференцированное. Во время нахождения больной на стационарном лечении отмечался эпизод спутанности сознания, появилась симптоматика остроуго психоза с приступами деперсонализации и дереализации, аутоагрессии, хаотичными движениями, эхолалией, отсутствием критики к своему состоянию. Проводилась психокоррекция без фармакологической поддержки. Выписана под амбулаторное наблюдение.

В сентябре 2019 г. состояние ребёнка ухудшилось: пациентка похудела до 47 кг, появились тазовые нарушения в виде дневного и ночного энуреза, энкопреза. В связи с прогрессирующей дегенеративной симптоматикой направлена в неврологическое отделение больницы федерального уровня. В сфере черепной иннервации – среднеразмашистый горизонтальный нистагм в крайних отведениях. Положительные симптомы орального автоматизма (хоботковый и назолабиальный). В двигательнорефлекторной сфере: походка нарушена, астазии-абазия, ходит только с поддержкой или опорой, передвигается мелкими шажками, во время осмотра произвольно перебирает верхними и нижними конечностями. Наблюдается выраженная мышечная гипотрофия. Сила мышц снижена в нижних конечностях до 4 баллов. Мышечный тонус изменён по пластическому типу, в верхних конечностях отмечен симптом «зубчатого колеса». Сухожильные рефлексы с верхних конечностей высокие, с расширением зон без чёткой разницы сторон, с нижних конечностей – не вызываются. Непостоянный симптом Бабинского справа. В позе Ромберга не стоит, сидит с опорой. Интенция с двух сторон при проведении

пальце-молоточковой пробы. Отмечаются нарушения функций тазовых органов в виде периодических задержек и недержаний мочи, запоры. Наблюдается гипергидроз, мимическая экспрессия обеднена, на вопросы отвечает пассивно, ответы даёт скудные. Речь тихая, гиперлалия с назальным оттенком. Назначена фармакологическая терапия, включающая поливитаминовый комплекс, вальпроевую кислоту (300 мг), левокарнитин (1 мл), фенобарбитал (25 мг). Выписана для продолжения лечения по месту жительства.

Спустя 12 месяцев после дебюта заболевания состояние ребёнка оставалось тяжёлым. Вес больной составлял 35 кг, индекс массы тела – 14 кг/м². При осмотре: сознание спутанное, отмечается вынужденное положение в постели, сопровождающееся навязчивыми, вычурными движениями конечностей и туловища. Кожные покровы бледно-серые, чистые, на лице – периорбитально тёмные круги. Речь по-прежнему нарушена, отвечает на поставленные вопросы с трудом, односложными предложениями. Наблюдается общий гипергидроз с присоединившейся дистальной гипертермией. Самостоятельно не может сидеть или ходить, передвижение возможно только с поддержкой. Функции тазовых органов также нарушены: стул со склонностью к запорам, дизурические явления в виде задержки мочи.

С целью верификации диагноза ребёнка выполнены диагностические исследования. Так, электроэнцефалографический мониторинг показал медленные формы активности тета-диапазона 6 Гц, регистрирующиеся по всем отделам полушарий, без региональных различий.

В общем анализе крови и мочи патологии обнаружено не было. При проведении полиэкзомного секвенирования генома обнаружена мутация во втором экзоне гена *PRNP*, приводящая к замене pAsp178Asn, ассоциированная с фатальной семейной бессонницей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая анамнез, жалобы подростка, многообразие клинических проявлений заболевания, а также результаты полиэкзомного секвенирования генома, был поставлен окончательный диагноз: фатальная семейная бессонница. Ввиду отсутствия этиологической и патогенетической терапии данного заболевания больной в дальнейшем оказывалась паллиативная медицинская помощь. Летальный исход наступил через 19 месяцев после дебюта заболевания.

Согласно данным литературы, пациенты с фатальной семейной инсомнией чаще встречаются в возрастной группе от 20 до 61 года, а продолжительность жизни варьирует от 7 до 72 месяцев [8]. В описанном клиническом случае дебют диагностирован у девушки 16 лет; о пациентах с фатальной семейной бессонницей в подростковом возрасте ранее не сообщалось.

Представленный клинический случай демонстрирует неоднозначность и многогранность клинических проявлений фатальной семейной бессонницы, что под-

тверждает необходимость использования единых диагностических критериев. Так, была установлена чёткая диагностическая иерархия, которая включала: органические симптомы, связанные со сном в виде неподдающейся лечению инсомнии; снижение когнитивных способностей в виде прогрессирующего слабоумия; появление галлюцинаций, бредовых расстройств, депрессии; изменение личности по диссоциативному типу; потеря веса более 10 кг за последние 6 месяцев. Определяющими диагностическими критериями оставались положительный семейный анамнез с имеющейся инсомнией и данные полиэкзомного секвенирования генома с выявленной мутацией гена *PRNP* [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренный клинический случай отражает сложность ведения пациентов с редкими генетическими заболеваниями, в частности с фатальной семейной бессонницей, связанную с отсутствием специфических изменений при проведении типичных диагностических мероприятий (МРТ, ЭЭГ) и стандартов этиопатогенетической терапии, что подтверждает необходимость обязательного проведения полиэкзомного секвенирования генома и выявления мутации D178N с целью верификации диагноза, позволяющего своевременно оказывать паллиативную помощь.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Сороковикова Татьяна Викторовна – кандидат медицинских наук, врач-невролог, Медицинский центр «Вита»; доцент кафедры неврологии, реабилитации и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ssaphir@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9238-8270>

Морозов Артём Михайлович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ammorozov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4213-5379>

Крюкова Анастасия Николаевна – студентка 5-го курса, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: kryukova.nastya8a@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0007-5289-6856>

Наумова София Александровна – студентка 5-го курса, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: sofya_naumova_2017@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-5460-0716>

Митропольская Александра Викторовна – клинический ординатор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, e-mail: A.mitropolskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-6665-2808>

Information about the authors

Tatiana V. Sorokovikova – Cand. Sc. (Med.), Neurologist, Vita Medical Center; Associate Professor at the Department of Neurology, Rehabilitation and Neurosurgery, Tver State Medical University, e-mail: ssaphir@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9238-8270>

Artem M. Morozov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of General Surgery, Tver State Medical University, e-mail: ammorozov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4213-5379>

Anastasia N. Kryukova – 5th year Student, Tver State Medical University, e-mail: kryukova.nastya8a@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0007-5289-6856>

Sofia A. Naumova – 5th year Student, Tver State Medical University, e-mail: sofya_naumova_2017@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0006-5460-0716>

Alexandra V. Mitropolskaya – Clinical Resident, Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, e-mail: A.mitropolskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-6665-2808>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Geschwind MD. Prion diseases. *Continuum (Minneapolis)*. 2015; 21: 1612-1638. doi: 10.1212/CON.0000000000000251
2. Appleby BS, Shetty S, Elkasaby M. Genetic aspects of human prion diseases. *Front Neurol*. 2022; 13: 1003056. doi: 10.3389/fneur.2022.1003056
3. Crocco L, Appleby BS, Gambetti P. Fatal familial insomnia and sporadic insomnia with fatal outcome. *Handb Clin Neurol*. 2018; (153): 271-299. doi: 10.1016/B978-0-444-63945-5.00015-5
4. Rodriguez-Porcel F, Ciarlariello VB, Dwivedi AK, Lovera L, Da Prat G, Lopez-Castellanos R, et al. Movement disorders in prionopathies: A systematic review. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*. 2019; 9. doi: 10.5334/tohm.512
5. Baldelli L, Provini F. Fatal familial insomnia and agrypnia excitata: Autonomic dysfunctions and pathophysiological implications. *Auton Neurosci*. 2019; 218: 68-86. doi: 10.1016/j.autneu.2019.02.007
6. Xie K, Chen Y, Chu M, Cui Y, Chen Z, Zhang J, et al. Specific structuro-metabolic pattern of thalamic subnuclei in fatal familial insomnia: A PET/MRI imaging study. *Neuroimage Clin*. 2022; 34: 103026. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103026
7. Goldman JS, Vallabh SM. Genetic counseling for prion disease: Updates and best practices. *Genet Med*. 2022; 24(10): 1993-2003. doi: 10.1016/j.gim.2022.06.003
8. Wu L, Lu H, Wang X, Liu J, Huang C, Ye J, et al. Clinical features and sleep analysis of Chinese patients with fatal familial insomnia. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 36-25. doi: 10.1038/s41598-017-03817-3
9. Chu M, Xie K, Zhang J, Chen Z, Gorayeb I, Ruprecht S, et al. Proposal of new diagnostic criteria for fatal familial insomnia. *J Neurol*. 2022; 269(9): 4909-4919. doi: 10.1007/s00415-022-11135-6