



# Понтоцереbellарная гипоплазия типа 2А

Н.В. Чебаненко<sup>1, 2</sup>✉, В.П. Зыков<sup>1</sup>, М.Б. Миронов<sup>1</sup>, Л.Ю. Денисова<sup>3</sup>, П.Л. Соколов<sup>4</sup>, П.А. Романов<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ООО «Геномед»; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 143 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

<sup>4</sup> ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** показать значимость генетической диагностики у детей с двигательными нарушениями.

**Основные положения.** Понтоцереbellарные гипоплазии (ПЦГ) представляют собой гетерогенную группу аутосомно-рецессивных нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся пренатальным началом замедления роста мозжечка, лобных и затылочных областей коры больших полушарий, микроцефалией. Наиболее часто описывается тип ПЦГ2А, который клинически характеризуется появлением с рождения умеренных нарушений дыхания и вскармливания, дискинезиями покоя, хореическими гиперкинезами, мышечной спастичностью, резистентной эпилепсией, прогрессирующей микроцефалией. К настоящему моменту описаны около 80–100 случаев. Представлено собственное наблюдение пациентки с ПЦГ2А. В клинической картине отмечаются медленно прогрессирующее нарушение двигательного, речевого и психического развития тяжелой степени, эпилептические приступы и экстрапирамидные пароксизмы.

**Заключение.** Своевременная генетическая диагностика у детей с фенотипом микроцефалии и церебрального паралича позволяет выйти на этиологический диагноз, определить тактику лечения, реабилитационный прогноз и помогает в дальнейшем планировать рождение в семье здоровых детей.

**Ключевые слова:** понтоцереbellарная гипоплазия типа 2А, ген *TSEN54*, вторичная пароксизмальная дискинезия, церебральный паралич, эпилепсия, прогноз.

**Вклад авторов:** Чебаненко Н.В. — разработка концепции статьи, работа с пациенткой, написание клинической части статьи, утверждение рукописи для публикации; Зыков В.П. — разработка концепции статьи, утверждение рукописи к публикации; Миронов М.Б. — обзор литературы по теме статьи, редактирование текста рукописи, рекомендации; Денисова Л.Ю. — обзор литературы по теме статьи, работа с пациенткой, написание клинической части статьи; Соколов П.Л., Романов П.А. — редактирование текста рукописи, рекомендации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Чебаненко Н.В., Зыков В.П., Миронов М.Б., Денисова Л.Ю., Соколов П.Л., Романов П.А. Понтоцереbellарная гипоплазия типа 2А. Доктор.Ру. 2022; 21(7): 68–74. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-68-74



# Pontocerebellar Hypoplasia Type 2A

N.V. Chebanenko<sup>1, 2</sup>✉, V.P. Zыkov<sup>1</sup>, M.B. Mironov<sup>1</sup>, L.Yu. Denisova<sup>3</sup>, P.L. Sokolov<sup>4</sup>, P.A. Romanov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1 BARRIKADNAYA Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

<sup>2</sup> LLC Genomed; 8 Podolskoe Highway, build. 5, Moscow, Russian Federation 115093

<sup>3</sup> State Budgetary Healthcare Institution “Children’s City Polyclinic № 143 of the Moscow Department of Healthcare”; 5 Aviakonstruktorskaya Milya, build. 1, Moscow, Russian Federation 109156

<sup>4</sup> V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Spicalized Medical Care for Children; 38 Aviatorov Str., Moscow, Russian Federation 119619

## ABSTRACT

**Objective of the Paper:** Show the importance of genetic diagnosis in children with movement disorders.

**Key points.** Pontocerebellar hypoplasia (PCH) is a heterogeneous group of autosomal recessive neurodegenerative diseases. They are characterized by a beginning in the prenatal period, a slowdown in the growth of the cerebellum, frontal and occipital cortex of the cerebral hemispheres, and microcephaly. The disease manifests itself from birth and is steadily progressing. PCH2A is the most part of the described variant of the disease. It is characterized by moderate respiratory disorders, swallowing disorders, dyskinesia at rest, choreic hyperkinesias, muscle spasticity, pharmacoresistant epilepsy and progressive microcephaly. To date, about 80–100 cases have been described. An own observation of a patient with pontocerebellar hypoplasia of type 2A is presented. The girl noted a slowly progressive violation of motor, speech and mental development of a severe degree of severity, epileptic seizures and extrapyramidal paroxysms.

**Conclusion.** Timely genetic diagnosis in children with the phenotype of microcephaly and cerebral palsy allows reaching an etiological diagnosis, determining treatment tactics, rehabilitation prognosis and helps in the future to plan the birth of healthy children in the family.

**Keywords:** pontocerebellar hypoplasia type 2A, *TSEN54* gene, secondary paroxysmal dyskinesia, cerebral palsy, epilepsy, prognosis.

**Contributions:** Chebanenko, N.V. — work with the patient, writing the clinical part of the article, review concept, approval of the manuscript for publication; Zыkov, V.P. — review concept, approval of the manuscript for publication; Mironov, M.B. — review of thematic publications, editing

✉ Чебаненко Наталья Владимировна / Chebanenko, N.V. — E-mail: nataqwe@yandex.ru

the text of the manuscript, recommendations; Denisova, L.Yu. — review of thematic publications, work with the patient, writing the clinical part of the article; Sokolov, P.L., Romanov, P.A. — editing the text of the manuscript, recommendations.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Chebanenko N.V., Zykov V.P., Mironov M.B., Denisova L.Yu., Sokolov P.L., Romanov P.A. Pontocerebellar Hypoplasia Type 2A. Doctor.Ru. 2022; 21(7): 68–74. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-68-74

## ВВЕДЕНИЕ

Понтоцереbellарные гипоплазии (ПЦГ) представляют собой гетерогенную группу аутосомно-рецессивных нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся пренатальным началом замедления роста мозжечка, лобных и затылочных областей коры больших полушарий, гипоплазией варолиева моста и ядра олив, микроцефалией, нарушением двигательного и психического развития тяжелой степени и эпилептическими приступами [1].

Термин ПЦГ был впервые предложен R. Brun в 1917 году при описании пороков развития головного мозга [2]. Клиническая картина впервые подробно описана в 1926 году S. Koster [3]. В настоящее время, исходя из особенностей клинической картины и наследования, выделяются одиннадцать подтипов заболевания [4]. При всех наблюдаются прогрессирующая микроцефалия, выраженные нарушения моторного, психического и речевого развития. Распространенность, по данным I.H. Rascheva и соавт., составляет 1 : 200 тыс. новорожденных [5].

Характерные для заболевания дыхательные нарушения, дискинезия, хорея, эпилепсия, тяжелые нарушения развития на фоне прогрессирующей микроцефалии обуславливают неблагоприятный прогноз, в том числе высокую вероятность смерти в позднем младенчестве или в раннем детстве [4, 6, 7]. Плохой прогноз при прогрессивном течении имеет и ПЦГ типа 2А (ПЦГ2А) [8].

Три варианта ПЦГ — типы 2А, 4 и 5 — являются аллельными, обусловленными различными мутациями в гене *TSEN54* (здесь и далее — данные в формате международной баз данных OMIM). Выделение этих трех генетических вариантов основано на различии в тяжести клинических проявлений и типах мутаций в гене *TSEN54* [4, 8].

Наибольшей злокачественностью отличается течение ПЦГ5. Показано, что на долю этой группы приходится около половины всех случаев аутосомно-рецессивных вариантов заболевания [9].

Чаще других подтипов встречается ПЦГ2А, характеризующаяся экстрапирамидными расстройствами и развитием генерализованных дискинезий и хореоатетоидных движений. К настоящему моменту описаны около 80–100 случаев [5].

В исследованиях последних лет показано, что наследуется ПЦГ2А чаще по аутосомно-рецессивному типу [8, 10, 11]; 90% пациентов несут миссенс-мутацию с.919G>T (р.А307S) в гене *TSEN54*, локализованном на 17-й хромосоме, определяющем клиническую форму заболевания (OMIM 608755). Другие типы ПЦГ2 (ПЦГ2В, ПЦГ2С и ПЦГ2D) вызваны мутациями в разных генах, таких как *TSEN2*, *TSEN34* и *SEPSECS* соответственно [10, 11].

Ген *TSEN54* кодирует субъединицу эндонуклеазного комплекса сплайсинга транспортной РНК, который катализирует удаление интронов из предшественников транспортной РНК [8]. Молекулы РНК имеют большое значение для нормального функционирования нейронов. Ген *TSEN54* участвует в синтезе и обработке молекул РНК и является «строителем» нейронов мозжечка, варолиева моста и оливарного комплекса.

Механизмы развития фенотипа ПЦГ в настоящее время активно изучаются. По мнению R. Battini и соавт. и I.L. Rudaks и соавт., в основе развития фенотипа ПЦГ лежит, вероятно, аномальный синтез РНК [12, 13].

Наиболее распространенный и относительно менее злокачественный вариант ПЦГ — ПЦГ2А. Он манифестирует с рождения, но характеризуется умеренными нарушениями дыхания и вскармливания, дискинезиями, хореическими гиперкинезами, мышечной гипотонией, спастичностью, эпилептическими приступами, прогрессирующей микроцефалией и отсутствием структурных изменений в спинном мозге. Показано, что на долю этого генетического варианта приходится около половины всех случаев аутосомно-рецессивных ПЦГ [12–14].

Клинические проявления могут фиксироваться внутриутробно, обычно же заболевание проявляет себя уже в 1-е сутки после рождения видимой микроцефалией, неонатальными эпилептическими приступами, спастическим тетрапарезом и выраженными дыхательными нарушениями, как правило, требующими ИВЛ [11]. Часто дети рождаются с контрактурами конечностей и погибают в период новорожденности или в грудном возрасте, но в ряде случаев доживают до пубертата. По мере развития заболевания микроцефалия усугубляется, и все более прогрессируют нарушения моторного, психического и речевого развития вплоть до тяжелой степени выраженности [11].

Эпилептические припадки отмечаются в большинстве случаев ПЦГ2 (81,5%, по данным Y. Namavag и соавт.), и вероятность их развития увеличивается с возрастом [8]. В некоторых случаях обилие дистонического компонента в картине припадка затрудняет его дифференцировку с дискинезиями экстрапирамидной природы.

Упомянутые выше нарушения структуры головного мозга выявляются при проведении МРТ в виде гипоплазии мозжечка (наиболее выраженной в области гемисфер) и ствола мозга. В 40% случаев они сочетаются с атрофией коры больших полушарий и истончением мозолистого тела [15].

Специфическое лечение ПЦГ2 в настоящее время не разработано. Существенные сложности вызывает подбор противосудорожной терапии. Причиной тому является сочетание в патогенезе элементов нарушений нейрональной миграции в пренатальном онтогенезе с прогрессирующей атрофией коры головного мозга в постнатальном периоде. Это определяет высокую частоту фармакорезистентных случаев эпилептического процесса при данной патологии.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представляем описание клинического случая ПЦГ2А пациентки 4 лет 5 месяцев с тяжелым, медленно прогрессирующим нарушением двигательного и психического развития, с эпилептическими и экстрапирамидными пароксизмами. Девочка обследована на базе ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 143 ДЗМ», период наблюдения — 2017–2021 гг.

При обращении основные жалобы матери были на длительные приступы напряжения мышц рук, ног, туловища девочки и вычурные движения пальцами, возникающие как в покое, так и при перемене положения тела, длительностью

от 20–30 минут до 5 часов с частотой 2–3 раза в неделю. Ее также беспокоили практически недоступный контакт с ребенком, почти полное отсутствие произвольных движений, сходящееся косоглазие, нарушение глотания твердой пищи, девочка плохо следила глазами за движущейся игрушкой, не переворачивалась, плохо держала голову в положении на животе, у нее практически отсутствовала речь.

Перинатальный анамнез не отягощен. Ребенок от 1-й беременности, в третьем триместре выявлены признаки преждевременного старения плаценты, на сроке 28 недель — вагинальный гарднереллез. Роды срочные, самопроизвольные, с эпидуральной анестезией. Масса тела — 3480 г, оценка по шкале Апгар — 9/9 баллов. Состояние при рождении оценивалось как удовлетворительное.

Однако в динамике состояние ребенка ухудшилось. С первых суток жизни возникли признаки угнетения ЦНС, нарушение дыхания (апноэ), пневмопатия, тонико-клонические эпилептические приступы. Переведена в ОРИТ, назначена вальпроевая кислота в каплях. Затем девочку направили на второй этап выхаживания с диагнозом синдрома угнетения ЦНС, неонатальных тонико-клонических приступов, пневмопатии, где она находилась до 1,5 месяцев.

На МРТ головного мозга в возрасте 4 дней — гипоплазия мозжечка. Нейросонографически — существенное расширение большой мозговой цистерны (до 13 мм).

На МРТ головного мозга от 17.11.2014 г. (в возрасте 2 недель жизни): умеренная наружная регионарная гидроцефалия (транзиторная?). Гипогенезия мозжечка.

МРТ всех отделов позвоночника и спинного мозга от 17.11.2014 г. (в возрасте 2 недель) не позволила выявить структурную патологию.

До 3 месяцев пациентку кормили через назогастральный зонд. С 3 месяцев гипотония постепенно трансформировалась в гипертонус. Присоединились ежедневные приступы напряжения мышц рук и ног с элементами торсионной дистонии с хореоатетозными движениями длительностью до 5 часов, возникавшими в покое и при изменении положения тела. Получала плановое стационарное лечение с диагнозом: *Последствия перинатального поражения ЦНС, спастический тетрапарез тяжелой степени выраженности, вторичная пароксизмальная дискинезия, врожденная гипоплазия мозжечка, ретроцеребеллярная киста, задержка психомоторного развития.*

После самостоятельной отмены матерью вальпроевой кислоты в каплях у девочки в 4 месяца появились эпилептические спазмы. Прием вальпроевой кислоты был возобновлен. С 6 месяцев на фоне применения вальпроевой кислоты в дозе 400 мг в сутки (50 мг/кг/сут) отмечались тонические эпилептические пароксизмы, серийные, до 20 раз в серию, до 3–6 серий в сутки.

Тандемная масс-спектрометрия от 26.05.2015 г. (в возрасте 6 месяцев): данные о наследственных аминокислотах, органических ацидуриях, дефектах митохондриального β-окисления не выявлены.

Цитогенетическое исследование от 06.06.2015 г. (в возрасте 7 месяцев): 46 XX.

С 8-месячного возраста видимые припадки не фиксировались.

В 10 месяцев поставлен диагноз: *Церебральный паралич, спастико-гиперкинетическая форма, мультифокальная эпилепсия, клиническая ремиссия. Вторичная пароксизмальная дискинезия. Псевдобульбарный синдром. Частичная атрофия зрительных нервов. Гипоплазия мозжечка. Нарушения психического и речевого развития тяжелой степени.*

МРТ головного мозга в динамике от 07.07.2015 г. (в возрасте 10 месяцев): на T2-взвешенных изображениях гиперинтенсивные участки в перивентрикулярном белом веществе с распространением в подкорковые структуры с обеих сторон (задние бедра внутренних капсул и подушки зрительных бугров), наводящие на мысль о гипомиелинизации. В трех проекциях отчетливо прослеживаются признаки диффузной атрофии вещества больших полушарий конечного мозга (рис. 1); заместительная наружно-внутренняя сообщающаяся гидроцефалия, расширение субарахноидальных пространств по конвексу лобно-теменных областей, увеличение боковых желудочков (рис. 2). Сагиттальные и фронтальные срезы демонстрируют истончение мозолистого тела, истончение ствола головного мозга и гипоплазию моста (рис. 3), гипоплазию мозжечка с преобладанием поражения его полушарий и относительной сохранностью червя — феномен «стрекозы» (рис. 4). Заместительно увеличена церебелломуллярная цистерна (рис. 5). В сравнении с МРТ от 17.11.2014 г. — отрицательная динамика.

Рис. 1. Диффузная атрофия вещества больших полушарий конечного мозга. Здесь и далее в статье иллюстрации авторов

Fig. 1. Diffuse atrophy of the substance of the cerebral hemispheres. All photos in the paper courtesy of the authors

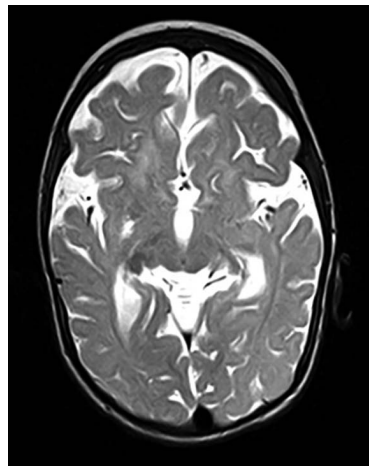
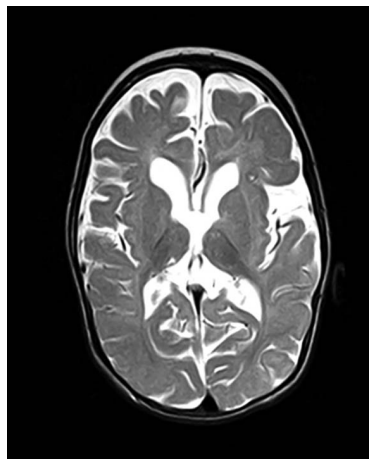


Рис. 2. Расширение субарахноидальных пространств по конвексу лобно-теменных областей, увеличение боковых желудочков

Fig. 2. The expansion of subarachnoid spaces in the frontoparietal areas is revealed



С 10 до 14 месяцев жизни не регистрировалась эпилептиформная активность на ЭЭГ. В возрасте 14 месяцев у пациентки усилились приступы напряжения мышц рук и ног с элементами торсионной дистонии с хореоатетозными движениями длительностью до 6 часов в сутки, ежедневно воз-

Рис. 3. Истончение ствола головного мозга и гипоплазия моста

Fig. 3. Thinning of the brain stem and hypoplasia of the bridge

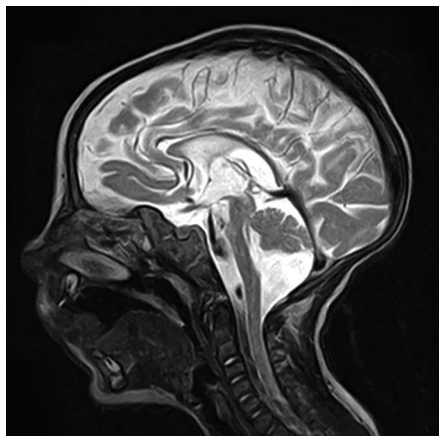


Рис. 4. Феномен «стрекозы»

Fig. 4. The “dragonfly” phenomenon

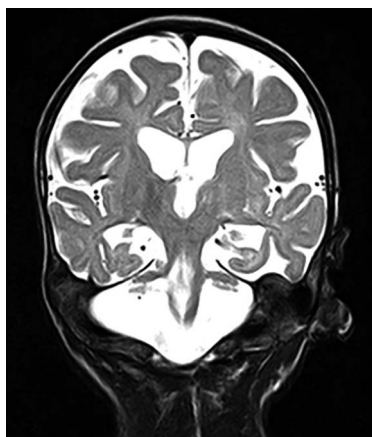
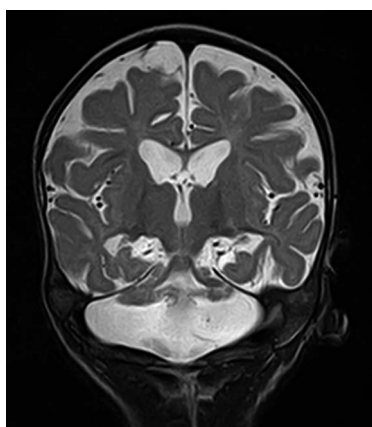


Рис. 5. Заместительно увеличенная церебелломедулярная цистерна

Fig. 5. Substitutive enlarged cerebellomedullary cistern



никавшими в покое. При проведении ЭЭГ-видеомониторинга в 14 месяцев выявлены два вида пароксизмов: дистонические пароксизмы и эпилептические приступы субклинического характера.

С этого времени девочка последовательно получала в возрастных дозировках зонисамид (отменен из-за вялости, снижения массы), леветирацетам (на фоне приема отмечено улучшение в эмоциональном статусе при нарастании эпилептиформной активности на ЭЭГ), клоназепам и вигабатрин — без эффекта. Ламотриджин вызвал повышение тонуса, тромбоцитопению, увеличение шейных лимфатических узлов. Дистонические пароксизмы сохранились.

Зрительные вызванные потенциалы 15.04.2016 г. (в возрасте 1,5 года): признаки деафферентации по зрительным путям на исследованных уровнях.

Зрительные вызванные потенциалы от 26.05.2017 г. (в возрасте 2,5 года): данные о признаках деафферентации по зрительным путям на исследованных уровнях. Острота зрения на уровне 0,01–0,03. По сравнению с предыдущим исследованием от 15.04.2016 г. отмечена положительная динамика. Прогноз для улучшения функции проводящих путей зрительного анализатора благоприятный.

По результатам секвенирования ДНК (панель «Наследственные эпилепсии»), проведенного в медико-генетическом центре «Геномед» 01.02.2017 г. (в возрасте 2 лет 3 месяца), найдена ранее описанная гомозиготная мутация в экзоне 8 гена *TSEN54* (chr17:73518081G>T, rs113994152), приводящая к замене аминокислоты в 307 позиции белка (p.Ala307Ser, NM\_207346.2). Мутация описана в гомозиготной форме и компаунд-гетерозиготной форме вместе с другими мутациями у пациентов с ПЦГ типов 2А, 4 и 5 (OMIM: 608755#0001). Частота мутации в контрольной выборке ExAC составляет 0,1229%. По совокупности сведений, мутацию следует расценивать как патогенную.

Анализ жалоб (медленное прогрессирующее ухудшение моторного, психического и речевого развития, приступы торсионной дистонии с хореическими гиперкинезами, возникающими в покое), анамнеза (неотягощенный перинатальный анамнез, доношенный ребенок с оценкой по шкале Апгар 9/9 баллов, рожденный в удовлетворительном состоянии с нормальной массой и длиной тела), клинической картины и данных параклинического обследования (отрицательная динамика на МРТ головного мозга, гомозиготная мутация в экзоне 8 гена *TSEN54*) позволили выставить диагноз: *Понтоцеребеллярная гипоплазия 2А типа. Спазмический тетрапарез. V уровень по Gross Motor Function Classification System. Псевдобульбарный синдром. Вторичная пароксизмальная дискинезия. Мультифокальная эпилепсия, клиническая ремиссия. Выраженное нарушение психического развития тяжелой степени. Отсутствие экспрессивной и импрессивной речи.*

Результаты ЭЭГ-видеомониторинга от 06.12.2018 г. (возраст — 4 года 1 месяц): во время бодрствования и во сне зарегистрирована мультифокальная эпилептиформная активность, в проекции левой лобной доли — с выраженной тенденцией к распространению на прилежащие отделы полушария, контралатерально, с формированием разрядов комплексов «пик — медленная волна». Эпилептиформная активность регистрировалась в структуре устойчивого продолженного дельта-замедления корковой ритмики; в проекции левой задневисочно-затылочной области (T5-01) и, независимо, в правой затылочно-задневисочной области (T6-02) — с тенденцией к диффузному распространению

в виде биокципитальных разрядов, сгруппированных комплексов «пик — медленная волна» различной степени синхронизации с выраженной тенденцией к диффузному распространению.

Множественно в состоянии бодрствования — короткие эпизоды быстроволновой ритмической активности (fast activity) на фоне диффузного электродекремента серийного характера.

Указанные ЭЭГ-паттерны не ассоциировались с убедительными отчетливо видимыми клиническими проявлениями и расценены как субклинические паттерны. Индекс представленности эпиактивности во время бодрствования в пределах средних, на отдельных эпохах — ближе к высоким значениям. Во сне отмечено нарастание индекса до высоких значений.

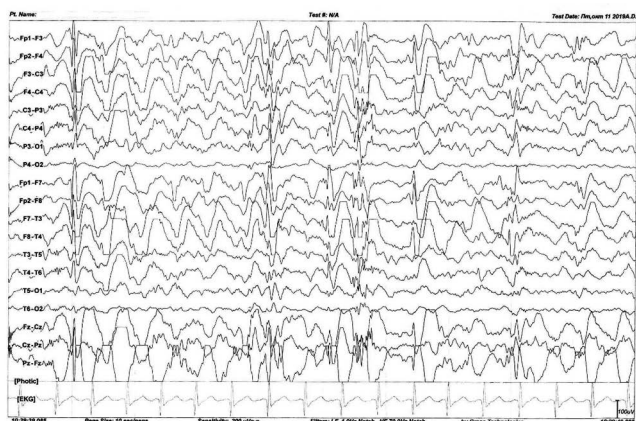
На рисунках 6–8 представлены эпохи видео-ЭЭГ-мониторинга пациентки с ПЦГ2А в возрасте 4 лет 1 месяца.

Объективно: ребенок 4 лет 5 месяцев, пониженного питания (гипотрофия II), масса — 15 кг. В сознании, но дезориентирована, контакту мало доступна. Менингеальной симптоматики нет. Грубое отставание в психическом и речевом развитии. В речи — элементы гуления. Интеллект существенно снижен. Дифференцирует близких, иногда улыбается.

Микроцефалия (окружность головы — 44 см), «плавающие» движения глазных яблок, двустороннее сходящееся косоглазие. Гиперсаливация. Гипомимия. Проявления псевдобульбарного синдрома. В двигательной-рефлекторной сфере — спастический тетрапарез с акцентом в верхних конечностях.

Оценка тонуса мышц по шкале Ashworth — 3 балла симметрично в руках и ногах. Контрактур нет. Гипотрофии мышц средней степени выраженности. Отмечались кратковременные приступы напряжения мышц рук и ног с элементами торсионной дистонии с хореоатетозными движениями, которые провоцировались изменением положения тела. Контроль за тазовыми функциями отсутствует. В положении лежа голову удерживает кратковременно. Не переворачивается.

Рис. 6. В ходе видео-ЭЭГ-мониторинга регистрируются продолженные бифронтальные, бифронтно-центро-темпоральные и диффузные разряды различной степени билатеральной синхронизации комплексов «острая — медленная волна», «полипик — волна» на фоне фронтальной периодической ритмической дельта-активности Fig. 6. Bilateral synchronously acute-slow waves and polyspike-waves in frontal, central and temporal cortex projections. FIRDA phenomenon (frontal intermitted delta-activity) is also present



Будучи посаженной, сидит с поддержкой «с круглой спиной» непродолжительное время.

На основании полученных данных осмотра и в соответствии с диагнозом, верифицированным генетически в 2 года 3 месяца, терапия была дополнена перампанелом в дозировке 4 мг/кг/сут. При длительных (более 2 часов) пароксизмальных дискинезиях был рекомендован диазепам *per rectum* в возрастной дозе.

После установления диагноза девочка наблюдалась у нас еще 3 года. На фоне терапии отмечена положительная

Рис. 7. В период проведения видео-ЭЭГ-мониторинга регистрируются короткие диффузные разряды низкоамплитудной быстроволновой активности, возникающие на фоне кратковременной супрессии корковой ритмики — ЭЭГ-паттерн тонического спазма. Указанные паттерны протекали субклинически Fig. 7. Short periods of low-amplitude fast-wave activity on the background of short-term suppression of cortical activity. These changes are similar to the tonic spasm pattern. There are no motor equivalents of these discharges

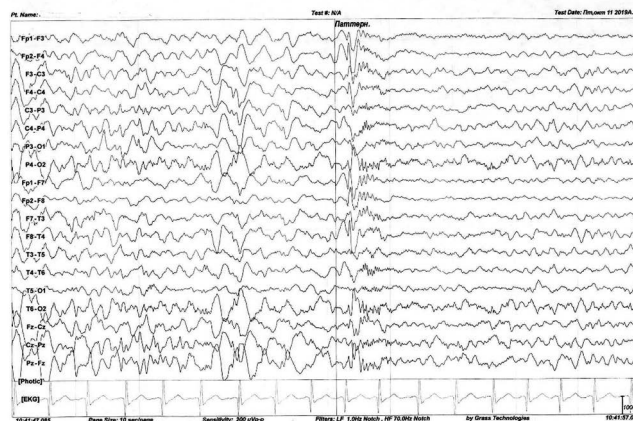
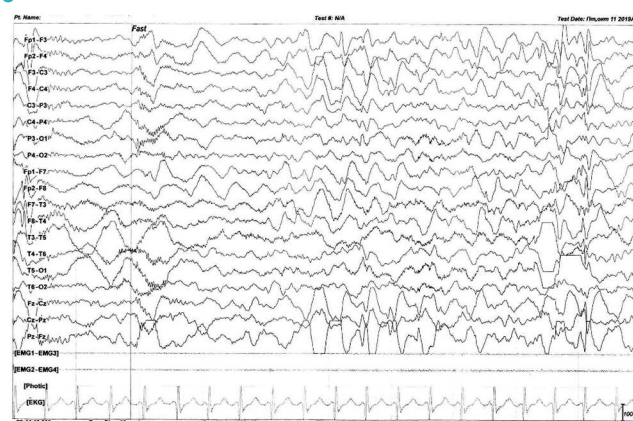


Рис. 8. В ходе видео-ЭЭГ-мониторинга выявляются диффузное и бифронтальное дельта-замедление, короткие диффузные разряды низкоамплитудной быстроволновой активности, мультирегиональная и диффузная эпилептиформная активность Fig. 8. Diffuse and bifrontal delta slowdown and short diffuse periods of LAFA-activity, Diffuse and multi-regional epileptic activity



динамика в виде уменьшения частоты и продолжительности вторичных пароксизмальных дискинезий с 2 раз до 1 раза в неделю, длительностью от нескольких минут (купирующихся самостоятельно) до нескольких часов (купирующихся диазепамом). Однако медленно прогрессировало нарушение психического развития тяжелой степени. Экспрессивная и импрессивная речь по-прежнему отсутствовала.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя представленный клинический случай, мы выделили клинические и нейровизуализационные признаки, по которым можно заподозрить ПЦГ2А на первом году жизни. Нормально протекающая беременность, доношенность, росто-весовые показатели в норме, высокий балл по шкале Апгар, однако фенотип первичной микроцефалии, в первые сутки жизни — дыхательные расстройства в виде эпизодов апноэ, судороги, двигательные нарушения, вторичные дистонии, задержка психомоторного развития, при нейровизуализации определяется гипоплазия мозжечка.

Названные клинические и нейровизуализационные отличия согласуются с описанием отечественных авторов клинической картины и результатов нейровизуализации у пяти пациентов с ПЦГ2А [16].

Мутация *TSEN54* p.Ala307Ser является самой частой при ПЦГ2А. В статье авторы предлагают при подозрении на любую ПЦГ применять следующий диагностический алгоритм: «... диагностика начинается с анализа мутации с.919G>T (p.Ala307Ser). При ее обнаружении в гомозиготном состоянии диагноз считается уточненным. При обнаружении мутации в гетерозиготном состоянии поиск этиологического фактора необходимо продолжить с помощью секвенирования экзона нового поколения» [16].

Проведение видео-ЭЭГ-мониторинга позволило в нашем случае дифференцировать эпилептический и экстрапирамидный генез пароксизмов и вывести на первый план неэпилептические моторные расстройства. Согласно литературным данным, эффективным для лечения экстрапирамидных расстройств было применение препаратов леводопы [11], однако в нашем случае удалось добиться значимого клини-

ческого эффекта назначением перампанела, подавляющего глутаматергическую передачу импульсов на постсинаптическом уровне, селективно связывающегося с ионотропными  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионат глутаматными рецепторами на постсинаптических нейронах. Данный факт может указывать на своеобразие патогенеза двигательных расстройств при рассматриваемой патологии за счет участия в нем глутаматергической системы мозга.

Важна своевременная дифференциальная диагностика церебрального паралича с клинически сходными генетическими заболеваниями [17, 18]. Верификация диагноза в 2 года у нашей пациентки позволила внести ясность в течение и прогноз болезни [15]. Родители информированы о клиническом прогнозе ПЦГ2А, что улучшило комплаенс.

Реабилитация не была противопоказана. Родители проводили реабилитацию в полном объеме, что позволило избежать формирования контрактур и облегчить уход. Мать пациентки владеет приемами Войт-терапии.

Данный клинический случай демонстрирует важность своевременного генетического обследования для назначения адекватной медикаментозной терапии и своевременной физической реабилитации.

В нашем случае родители обратились к генетику и верифицировали генетический диагноз у ребенка в 2 года, так как планировали деторождение и хотели определить риск болезни у будущих детей. Семье был разъяснен 25% риск повторного рождения больного ребенка с ПЦГ вне зависимости от пола [19]. Родителей информировали о возможности проведения доимплантационной (с ЭКО) или дородовой (на сроке беременности 10–11 недель) ДНК-диагностики [20–22]. Родители учли наши рекомендации, в настоящее время проходят ЭКО.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная генетическая диагностика у детей с фенотипом микроцефалии и церебрального паралича позволяет выйти на этиологический диагноз, определить тактику лечения, реабилитационный прогноз и помогает в дальнейшем планировать рождение в семье здоровых детей.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bierhals T., Korenke G.C., Uyanik G., Kutsche K. Pontocerebellar hypoplasia type 2 and *TSEN2*: review of the literature and two novel mutations. *Eur. J. Med. Genet.* 2013; 56(6): 325–30. DOI: 10.1016/j.ejmg.2013.03.009
- Brun R. Zur Kenntnis der Bildungsfehler des Kleinhirns. *Epikritische Bemerkungen zur Entwicklungspathologie, Morphologie und Klinik der umschriebenen Entwicklungshemmungen des Neozerebellums.* *Schweiz Arch. Neurol. Psychiatr.* 1917; 1: 48–105.
- Koster S. Two cases of hypoplasia ponto-neocerebellaris. *Acta Psychiatr. (Københ).* 1926; 1: 47–76.
- Dijk T., Baas F., Barth P.G., Poll-The B.T. What's new in pontocerebellar hypoplasia? An update on genes and subtypes. *Orphanet J. Rare Dis.* 2018; 13(1): 92. DOI: 10.1186/s13023-018-0826-2
- Pacheva I.H., Todorov T., Ivanov I., Tartova D. et al. *TSEN54* Gene-related pontocerebellar hypoplasia type 2 could mimic dyskinetic cerebral palsy with severe psychomotor retardation. *Front. Pediatr.* 2018; 6: 1. DOI: 10.3389/fped.2018.00001
- Coolen M., Altin N., Rajamani K., Pereira E. et al. Recessive *PRDM13* mutations cause fatal perinatal brainstem dysfunction with cerebellar hypoplasia and disrupt Purkinje cell differentiation. *Am. J. Hum. Genet.* 2022; 109(5): 909–27. DOI: 10.1016/j.ajhg.2022.03.010
- Steinlin M., Klein A., Haas-Lude K., Zafeiriou D. et al. Pontocerebellar hypoplasia type 2: variability in clinical and imaging findings. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2007; 11(3): 146–52. DOI: 10.1016/j.ejpn.2006.11.012
- Sekulovski S., Devant P., Panizza S. et al. Assembly defects of human tRNA splicing endonuclease contribute to impaired pre-tRNA processing in pontocerebellar hypoplasia. *Trowitzsch S. Nat. Commun.* 2021; 12(1): 5610. doi: 10.1038/s41467-021-25870-3.
- Cassandrini D., Biancheri R., Tessa A., Di Rocco M. et al. Pontocerebellar hypoplasia: clinical, pathologic, and genetic studies. *Neurology.* 2010; 75(16): 1459–64. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f88173
- Laugwitz L., Buchert R., Groeschel S., Riess A. et al. Pontocerebellar hypoplasia type 11: Does the genetic defect determine timing of cerebellar pathology? *Eur. J. Med. Genet.* 2020; 63(7): 103938. DOI: 10.1016/j.ejmg.2020.103938
- Sánchez-Albisua I., Frölich S., Barth G.P., Steinlin M. et al. Natural course of pontocerebellar hypoplasia type 2A. *Orphanet J. Rare Dis.* 2014; 9: 70. DOI: 10.1186/1750-1172-9-70
- Battini R., D'Arrigo S., Cassandrini D., Guzzetta A. et al. Novel mutations in *TSEN54* in pontocerebellar hypoplasia type 2. *J. Child Neurol.* 2014; 29(4): 520–5. DOI: 10.1177/0883073812470002
- Rudaks I.L., Moore L., Shand K.L., Wilkinson C. et al. Novel *TSEN54* mutation causing pontocerebellar hypoplasia type 4. *Pediatr. Neurol.* 2011; 45(3): 185–8. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.05.009
- Ermakova O., Orsini T., Fruscoloni P., Chiani F. et al. Three-dimensional X-ray imaging of  $\beta$ -galactosidase reporter activity by micro-CT: implication for quantitative analysis of gene expression. *Brain Sci.* 2021; 11(6): 746. DOI: 10.3390/brainsci11060746

15. Accogli A., Addour-Boudrahem N., Srour M. *Diagnostic approach to cerebellar hypoplasia. Cerebellum.* 2021; 20(4): 631–58. DOI: 10.1007/s12311-020-01224-5
16. Дадали Е.Л., Акимова И.А., Семенова Н.А., Гусева Д.М. и др. Клинико-генетические характеристики понтоцереbellарной гипоплазии, обусловленной мутациями в гене TSEN54 (OMIM: 277470). Нервно-мышечные болезни. 2019; 9(2): 30–6. [Dadali E.L., Akimova I.A., Semenova N.A., Guseva D.M. et al. *Clinical and genetic characteristics of ponto-cerebellar hypoplasia caused by mutations in the TSEN54 gene (OMIM: 277470). Neuromuscular Diseases.* 2019; 9(2): 30–6. (in Russian)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-2-30-36
17. Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Зыков В.П., Канивец И.В. и др. Врожденные церебральные параличи: генетическая природа и нозологическая целостность. Русский журнал детской неврологии. 2020; 15(3–4): 65–77. [Sokolov P.L., Chebanenko N.V., Zykov V.P., Kanivets I.V. et al. *Congenital cerebral palsy: genetic cause and nosological integrity. Russian Journal of Child Neurology.* 2020; 15(3–4): 65–77. (in Russian)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-65-77
18. Притыко А.Г., Чебаненко Н.В., Соколов П.Л., Зыков В.П. и др. Врожденный спастический церебральный паралич: генетические аспекты патогенеза. Acta Biomedica Scientifica. 2019; 4(3): 28–39. [Prityko A.G., Chebanenko N.V., Sokolov P.L., Zykov V.P. et al. *Genetic aspects of pathogenesis of congenital spastic cerebral paralysis. Acta Biomedica Scientifica.* 2019; 4(3): 28–39. (in Russian)]. DOI: 10.29413/ABS.2019-4.3.4
19. Greenbaum L., Maya I., Sagi-Dain L., Sukenik-Halevy R. et al. *Chromosomal microarray analysis in pregnancies with corpus callosum or posterior fossa anomalies. Neurol. Genet.* 2021; 7(3): e585. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000585
20. Xia M., Yang X., Fu J., Teng Z. et al. *Application of chromosome microarray analysis in prenatal diagnosis. BMC Pregnancy Childbirth.* 2020; 20(1): 696. DOI: 10.1186/s12884-020-03368-y
21. Zou Z., Huang L., Lin S., He Z. et al. *Prenatal diagnosis of posterior fossa anomalies: additional value of chromosomal microarray analysis in fetuses with cerebellar hypoplasia. Prenat. Diagn.* 2018; 38(2): 91–8. DOI: 10.1002/pd.5190
22. Mastromoro G., Guadagnolo D., Khaleghi Hashemian N., Marchionni E. et al. *Molecular approaches in fetal malformations, dynamic anomalies and soft markers: diagnostic rates and challenges-systematic review of the literature and meta-analysis. Diagnostics (Basel).* 2022; 12(3): 575. DOI: 10.3390/diagnostics12030575

Поступила / Received: 19.03.2022

Принята к публикации / Accepted: 04.07.2022

### Об авторах / About the authors

Чебаненко Наталья Владимировна / Chebanenko, N.V. — к. м. н., доцент кафедры неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-невролог ООО «Геномед». 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4615-1423. <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>. E-mail: nataqwe@yandex.ru

Зыков Валерий Петрович / Zykov, V.P. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 2588-4349. <https://orcid.org/0000-0002-1401-5479>. E-mail: zykov\_vp@mail.ru

Миронов Михаил Борисович / Mironov, M.V. — к. м. н., доцент кафедры неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1144-7120. <https://orcid.org/0000-0003-4844-8042>. E-mail: mironovmb@mail.ru

Денисова Лариса Юрьевна / Denisova, L.Yu. — врач-невролог ГБУЗ «ДГП № 143 ДЗМ». 109156, Россия, г. Москва, ул. Авиастроителя Миля, д. 5, корп. 1. <https://orcid.org/0000-0001-7143-1439>. E-mail: larissa.71@list.ru

Соколов Павел Леонидович / Sokolov, P.L. — д. м. н., ведущий научный сотрудник группы лучевой диагностики ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ». 119619, Россия, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38. eLIBRARY.RU SPIN: 6579-9234. <https://orcid.org/0000-0002-0625-1404>. E-mail: psok.sci@gmail.com

Романов Павел Анатольевич / Romanov, P.A. — заведующий отделом лучевой диагностики ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ». 119619, Россия, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38. eLIBRARY.RU SPIN: 5383-2770. <https://orcid.org/0000-0002-0625-1404>. E-mail: npc\_romanov@mail.ru