Семейный случай наследственной атрофии зрительных нервов Лебера плюс

Короткова Д.Г.¹, Карпова М.И.¹, Буянова Г.В.², Кашко Т.Н.²

1 — Южно-Уральский государственный медицинский университет
454092, г. Челябинск, ул. Воровского 64

2 — Челябинская областная детская клиническая больница
454087, г. Челябинск, ул. Блюхера 42а,

Наследственная оптическая невропатия Лебера (LHON) – митохондриальное заболевание с атрофией зрительного нерва. Хотя в большинстве случаев LHON других ассоциированных неврологических отклонений нет, сообщалось о случаях LHON plus. В статье представлен анализ клинического случая с проявлением неврологических симптомов в подростковом возрасте.

Ключевые слова: наследственная оптическая невропатия Лебера, наследственная оптическая невропатия Лебера плюс.

Для цитирования: Короткова Д.Г., Карпова М.И., Буянова Г.В., Кашко Т.Н. Семейный случай наследственной атрофии зрительных нервов Лебера плюс. *Медицинская генетика* 2020; 19(7): 101-102.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.101-102

Автор для корреспонденции: Короткова Дарья Григорьевна; **e-mail:** superblame@gmail.com

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Leber's hereditary optic neuropathy plus, case report

Korotkova D.G.¹, Karpova M.I.¹, Buyanova G.V.², Kashko T.N.²

1 — South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia
64 Vorovskogo st., Chelyabinsk 454092, Russia

2 — Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital
42a Blyukhera st., Chelyabinsk 454087, Russia

Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) is a mitochondrial disorder with optic nerve atrophy. Although there are no other associated neurological abnormalities in most cases of LHON, cases of "LHON plus" have been reported. The article presents an analysis of clinical case with the manifestation of neurological symptoms in adolescence.

Keywords: Leber's hereditary optic neuropathy; Leber's hereditary optic neuropathy plus

For citation: Korotkova D.G., Karpova M.I., Buyanova G.V., Kashko T.N. Leber's hereditary optic neuropathy plus, case report. *Medical genetics*. 2020; 19(7): 101-102. (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.101-102

Corresponding author: Korotkova Daria Grigoryevna; **e-mail:** superblame@gmail.com

Funding. No funding.

Conflict of interest. The authors report no conflicts of interest in this work.

Accepted: 20.05.2020

Наследственная оптическая невропатия Лебера (атрофия зрительных нервов Лебера, АЗН Лебера, OMIM 535000) – одна из самых частых митохондриальных и распространенных нейроофтальмологических болезней. В ряде случаев АЗН Лебера ведущим симптомом выступает атакия [1].

Клинический случай

Пробанд: пациент Н., 16 лет. Жалобы: шаткость при ходьбе, ходит только с поддержкой, в темноте ходить не может; нарушение глотания, нечеткость

речи, задержка роста и недостаток веса, периодическое нарушение поведения (агрессия). Семейный анамнез: в семье по материнской линии – нарушение зрения, младшие дети наблюдаются психиатром. Анамнез заболевания: в 2015 г. (12 лет) появились непроизвольные движения в руках, затем мама отметила шаткость при ходьбе, которая постепенно усиливалась, ухудшение с июня 2017 г., стал часто падать. Обратились к педиатру в 2016 г. Рекомендована магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ ГМ) и гипотифиза, отправлен на консультацию невролога. Обследован в неврологическом от-

делении в 2017 г. с диагнозом: наследственная спиноцереbellарная атаксия.

На МРТ ГМ: атрофия ствола и средней ножки мозга, червя и полушария мозжечка. Электронейромиография стимуляционная (ЭНМГ): грубое аксональное поражение моторных волокон малоберцовых нервов с двух сторон. Аксонально-демиелинизирующее поражение сенсорных волокон нервов нижних конечностей с двух сторон. Проведено исследование на наиболее частые мутации в генах *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*; обнаружено нормальное количество повторов. С конца 2017 г., ребенок стал чаще поперхиваться, ухудшилась походка. Находился в отделении неврологии в 2019 году. Проведены ЭНМГ: преимущественно аксональное, грубое поражение моторных и сенсорных волокон нервов нижних конечностей. МРТ ГМ: минимальная кортикальная церебеллярная атрофия, атрофия червя мозжечка. Офтальмолог: гиперметропия обоих глаз. Скрытое косоглазие. Биохимический анализ крови: ЛДГ- 344 г/л; лактат — 3,83 ммоль/л

Неврологический статус: при осмотре — низкорослость. Брадифрения, память снижена, ограничены школьные знания. Речь замедленная, дизартрия. Ограничено медленное и быстрое слежение больше по горизонтали. Диплопия, горизонтальный нистагм при взгляде в стороны. Поперхивание при глотании. Рефлексы орального автоматизма. Мышечная сила в кистях, стопах снижена до 4 баллов. Мышечный тонус D = S, низкий. Сухожильные рефлексы с рук низкие D=S, с ног не вызываются. Гиперкинез по типу хорического в кистях. Походка на широкой базе атактической, тандемная ходьба невозможна. В позе Ромберга пошатывается, хуже с закрытыми глазами. Координаторные пробы с интенционным дрожанием; мимопаданием, хуже с закрытыми глазами.

Осмотрены сибсы пациента: пациентка Е., 14 лет. Жалобы. Задержка роста и веса, периодически агрессивность, сложности при обучении, снохождение, нарушение зрения. Анамнез: наблюдается офтальмологом, сложный гиперметропический астигматизм средней степени, прогрессирующая частичная атрофия зрительных нервов (ЧАЗН) обоих глаз. Неврологический статус: эмоционально лабильна, легкое ограничение при взгляде вверх. Тандемная ходьба — легкое пошатывание. В позе Ромберга легкая атаксия.

Пациент К., 11 лет. Жалобы: недержание мочи и кала, агрессивность, нарушение поведения, трудности при обучении. Непроизвольные движения — моргания, запрокидывает голову назад. Анамнез: наблюдается офтальмологом, гиперметропия средней степени с астигматизмом, ЧАЗН обоих глаз. Неврологический статус: агрессивен, эмоционален. Движения глазных

яблок ограничены по вертикали, хуже вверх. Нистагма нет. Тандемная ходьба с атаксией. В позе Ромберга пошатывается. Координаторные пробы выполняет с небольшой интенцией.

Пациентка А, 5 лет. Жалобы: снижение зрения. Анамнез: Наблюдается офтальмологом: Гиперметропия высокой степени. Амблиопия высокой степени правого глаза, подозрение на ЧАЗН обоих глаз Неврологический статус: фотореакции снижены. Сходящееся косоглазие. Нистагм при взгляде в стороны. Координаторных нарушений нет.

С учетом семейного анамнеза пробанду проведено секвенирование митохондриального генома — выявлен миссенс-вариант *m.14484T>C* в состоянии гомоплазии в гене *MT-ND6*. Мутация ассоциирована с АЗН Лебера. Поставлен диагноз: АЗН Лебера плюс. Проведено секвенирование гена по Сэнгеру у пациента и родственников, мутация подтверждена у пробанда, сибсов и матери.

Обсуждение

АЗН Лебера может сопровождаться неврологическими расстройствами, такими как дистония, паркинсонизм, мозжечковая атаксия и миоклонус, и обычно в таких случаях упоминается как «АЗН Лебера-плюс». Установлена связь большинства случаев АЗН Лебера с тремя мутациями митохондриальной ДНК (мтДНК) дыхательного комплекса I: *m.11778G>A*, *m.3460G>A*, *m.14484T>C*. [1,2,3]. Для постановки диагноза необходимо учитывать семейный анамнез: наличие АЗН у родственников, изменения на МРТ. Для подтверждения диагноза используется генетический анализ — поиск частых мутаций мтДНК либо секвенирование митохондриального генома.

Литература

1. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. Наследственные нейрометаболические болезни юношеского и взрослого возраста. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2018. 364 с.
2. Nakaso K. et al. Leber's Hereditary Optic Neuropathy with Olivocerebellar Degeneration J Clin Neurol. 2012 Sep; 8(3): 230–234.
3. Fazzi E. et al. Towards Improved Clinical Characterization of Leber Congenital Amaurosis: Neurological and Systemic Findings. American J. of Med. Gen. 2005;132A:13-19.

References

1. Rudenskaya G.E., Zakharova E.Yu. Nasledstvennyye neyrometabolicheskiye bolezni yunosheskogo i vzroslogo vozrasta [Hereditary neurometabolic diseases of adolescence and adulthood]. M.: GEOTAR-Media, 2018. p.364. (In Russ.)
2. Nakaso K. et al. Leber's Hereditary Optic Neuropathy with Olivocerebellar Degeneration J Clin Neurol. 2012 Sep; 8(3): 230–234.
3. Fazzi E. et al. Towards Improved Clinical Characterization of Leber Congenital Amaurosis: Neurological and Systemic Findings. American J. of Med. Gen. 2005;132A:13-19.