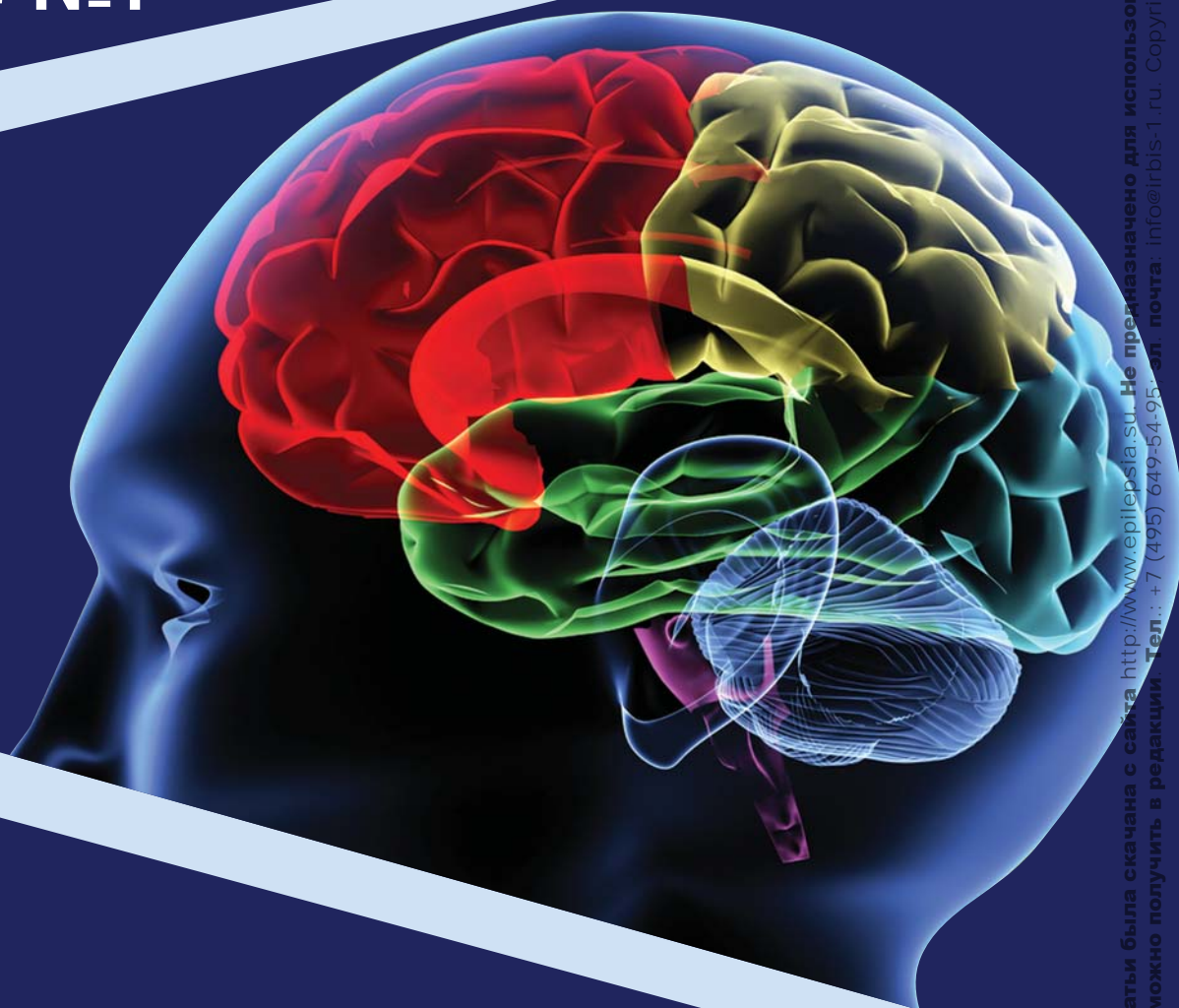


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН  
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2015 Том 7 №1



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2015 Vol. 7 №1

[www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su)

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95, эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru). Все права охраняются.

# СИНДРОМ АЛЬПЕРСА-ХУТТЕНЛОХЕРА

Батышева Т.Т., Трепилец В.М., Ахадова Л.Я., Голосная Г.С.

ГБУЗ ДЗМ «Научно-Практический Центр детской психоневрологии», Москва

## Резюме

Синдром Альперса-Хуттенлохера – редкое митохондриальное заболевание, связанное с мутациями в митохондриальной ДНК гамма полимеразы (POLG). Снижение активности митохондриальных ферментов связано со снижением уровня репликаций митохондриальной ДНК. Заболевание проявляется, когда уровень репликаций становится критическим. Отмечается вариабельность дебюта и прогрессирования заболевания даже у пациентов с одинаковым генотипом, нормальное развитие ребенка до момента дебюта клинических проявлений. Для данного заболевания характерна триада симптомов: эпилептические приступы, дистрофия печени и регресс развития. Эпилептические приступы обычно резистентны к лечению и часто имеют статусное течение. Дисфункция печени – одно из проявлений заболевания, неизбежное в терминальных стадиях. Заболевание является неуклонно прогрессирующим и приводит к гибели пациента в течение нескольких лет. Вальпроевая кислота вызывает токсический фатальный гепатит, развивающийся в течение нескольких месяцев и приводящий к быстрой гибели пациента. Своевременная диагностика заболевания с назначением поддерживающей терапии и исключение препаратов вальпроевой кислоты из терапии эпилептических приступов могут достоверно увеличить продолжительность жизни больного.

## Ключевые слова

Митохондриальное заболевание, синдром Альперса-Хуттенлохера, эпилепсия, вальпроаты.

Статья поступила: 10.01.2015 г.; в доработанном виде: 17.02.2015 г.; принята к печати: 03.03.2015 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

**Для цитирования:** Батышева Т.Т., Трепилец В.М., Ахадова Л.Я., Голосная Г.С. Синдром Альперса-Хуттенлохера. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 1: 46-55.

## ALPERS-HUTTENLOCHER SYNDROME

Batysheva T.T., Trepilets V.M., Akhadova L.Ya., Golosnaya G.S.

Scientific and Practical Center of Pediatric psychoneurology Moscow Health Department

## Summary

*Alpers-Huttenlocher syndrome is a rare mitochondrial disease connected with mutations in the mitochondrial DNA replicase, polymerase gamma (POLG). The reduction of the activity within mitochondrial enzymes is connected with the reduction of replications level within the mitochondrial DNA. The disease manifests itself once the replications level reaches a critical point. We can also observe the debut variability and disease progression even among patients with identical genotypes and normal children onset up to the moment of clinical presentations debut. Seizures, liver degeneration and progressive development regression are the classical clinical triad of the disease. Seizures are usually resistant to treatment and have a status flow. Liver disfunction is one of the manifestations of the disease inevitable in the terminal stages. The disease is steadily progressive and leads to the patient's death within several years. Valproic acid causes toxic fatal hepatitis developing within several months and leading to the loss of the patient. Timely diagnosis of the disease, prescription of maintenance therapy and elimination of medications containing valproic acid from the seizures therapy can certainly increase patient's lifetime.*

### Key words

Mitochondrial disease, Alpers-Huttenlocher syndrome, seizure, valproates.

Received: 10.01.2015; in the revised form: 17.02.2015; accepted: 03.03.2015.

### Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

**For citation:** Batysheva T.T., Trepilets V.M., Akhadova L.Ya., Golosnaya G.S. Alpers-Huttenlocher syndrome. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya/Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2015; 1: 46-55 (in Russian).

### Corresponding author

Address: Michurinsky Prospect, 74, Moscow, 119602, Russia.

E-mail address: detb18@mail.ru (Batysheva T.T.).

Синдром Альперса-Хуттенлохера – прогрессирующая энцефалопатия с дегенеративными изменениями серого вещества головного мозга в сочетании с циррозом печени – редкое митохондриальное заболевание, связанное с мутациями в митохондриальной ДНК гамма-полимеразе (POLG), которая кодируется ядерными генами и является единственной эукариотической ДНК-полимеразой, участвующей в непрерывной репликации митохондриальной ДНК. Снижение активности митохондриальных ферментов связано со снижением уровня репликаций митохондриальной ДНК. Заболевание проявляется, когда уровень репликаций достигает критического.

Бернард Альперс в 1931 г. впервые описал историю болезни четырехмесячной девочки с нормальным развитием, у которой внезапно возникли резистентные к терапии эпилептические приступы, приведшие к быстрой гибели ребенка [3]. Альперс первым определил основные признаки заболевания: возраст дебюта от 3 мес. до 7 лет, резистентные эпилептические приступы, регресс развития и амавроз. В 1976 г. Петером Хуттенлохером был подтвержден аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания и описаны изменения печени при этом синдроме [17]. Вследствие снижения активности цитохром С-оксидазы митохондрий печени при синдроме Альперса-Хуттенлохера характерна прогрессирующая гепатомегалия, жировая дистрофия и фиброз печени. В 1992 г. в статье Бикнеса с соавт. было описано катастрофическое воздействие вальпроевой кислоты на печень у детей с синдромом Альперса-Хуттенлохера. Вальпроевая кислота вызывает апоптоз клеток печени, что приводит к фатальному токсическому гепатиту и быстрой смерти ребенка [5]. В 1995 г. Хардинг проанализировал истории болезни 32 пациентов с печеночной недостаточностью и патологией головного мозга, подтвердил нормальное психо-моторное развитие ребенка до дебюта заболевания с последующим регрессом развития в сочетании с метаболическими кризами, сопровождающи-

мися приступами рвоты и выраженной мышечной гипотонией, уточнил, что эпилептические приступы могут либо сочетаться с указанными выше симптомами, либо заболевание может дебютировать с эпилептических приступов, резистентных к терапии, часто со статусным течением [13].

Изучение ДНК гамма-полимеразы позволило выделить в современной классификации митохондриальных заболеваний целый раздел клинических состояний, вызванных мутациями в гене POLG [5]. В 2004 г. были выявлены биохимические и ферментные изменения при синдроме Альперса-Хуттенлохера, ответственные за клинические проявления болезни [21]. Полученные данные уточнили патофизиологию клинического фенотипа, подтвердили генетическую этиологию и главную причину возникновения заболевания – нарушение синтеза ДНК гамма-полимеразы, связанное с различными доминантными и рецессивными мутациями гена POLG [36].

### Клинические особенности синдрома Альперса-Хуттенлохера

В настоящее время известно около 180 митохондриальных заболеваний, связанных с мутациями в гене POLG (наиболее частые мутации – p.W748S, p.A467T, p.L304R, p.T914P, p.G848S, p.P587L [28]), которые различаются по возрасту начала заболеваний, типу наследования и клиническим проявлениям [8,7]. Синдром Альперса-Хуттенлохера относится к наследственным заболеваниям с аутосомно-рецессивным механизмом передачи (локус 15q25) и преобладает среди заболеваний, связанных с нарушением синтеза ДНК гамма-полимеразы [26,16].

Средний возраст начала заболевания – от 2 до 4 лет, с возможным диапазоном от 3 мес. до 8 лет [13,16,10]. Возраст дебюта имеет бимодальное распределение со вторым пиком от 17 до 24 лет, с диапазоном от 10 до 27 лет [13,31,33].

Для детей характерно нормальное развитие до момента дебюта заболевания. У 50% пациентов синдром дебютирует с эпилептических приступов, после

возникновения которых заболевание быстро прогрессирует. Могут встречаться фокальные моторные, миоклонические и генерализованные тонико-клонические приступы, иногда отмечается фебрильная провокация пароксизмов [1,2]. В редких случаях выявляется легкая задержка развития, шаткость походки, моторная неловкость, дискоординация движений [14,28,33].

При заболевании повреждаются наиболее энергетически зависимые ткани – центральная и периферическая нервная система, печень и ЖКТ. Ранним признаком заболевания является атаксия, связанная с повреждением мозжечка, проводников глубокой чувствительности, проходящих в задних столбах спинного мозга, либо с повреждением сенсорных волокон в периферических нервах [32,35]. Больные часто жалуются на преходящее нарушение зрения, которое становится постоянным в процессе прогрессирования заболевания и связано с повреждением нейронов в шпорной борозде и стриарной коре [10]. Мигренозные головные боли, в т.ч. связанные с галлюцинациями, отмечаются в рамках ауры эпилептиформной активности в затылочных областях мозга [33]. Нарушение чувствительности и парестезии в рамках сенсорной полинейропатии, связанные с поражением нейронов дорсальных ганглиев, являются одним из признаков заболевания [35].

По данным литературы, дети погибают в течение четырех лет после дебюта заболевания [4,10,20]. Использование вальпроевой кислоты для купирования эпилептических приступов катастрофически усиливает прогрессирование заболевания, вызывает быстрое развитие фатального токсического гепатита, с гибелью пациента в течение 2-4 мес. [22]. При атипичной эпилептической энцефалопатии у ребенка необходимо исключить синдром Альперса-Хуттенлохера, избежать назначения вальпроевой кислоты до уточнения диагноза с обязательным проведением генетического обследования гена POLG [25].

По мере прогрессирования болезни присоединяются фокальные клонические приступы по типу джексоновского марша и фокальные миоклонические приступы, резистентные к терапии, часто со статусным течением. Резистентные к лечению приступы могут вызывать склероз гиппокампа. Во многих случаях смерть ребенка обусловлена эпилептическим приступом, на фоне проявлений декортикационного синдрома [9]. Результаты ЭЭГ варьируют от характера приступов и могут меняться по мере прогрессирования заболевания. В начале заболевания преобладает замедление основной активности и эпилептиформные нарушения, преимущественно в затылочных областях головного мозга. Эпилептическая активность представлена биполярно или гомолатерально разрядами спайков и полиспайков в задних отделах мозга. Для развернутой картины заболевания характерна диффузная медленная активность с преобладанием в за-

тылочных областях, отсутствие альфа-ритма, региональные акценты эпилептиформной активности в височно-теменно-затылочных областях мозга (при такой локализации эпилептические приступы часто сопровождаются галлюцинациями, тошнотой, рвотой, вегетативной дисфункцией и головной болью) [12,30].

Дисфункция печени является одним из важных симптомов данного заболевания. Степень поражения печени, как и повреждение других органов, варьируется у разных пациентов, однако выраженное токсическое воздействие вальпроевой кислоты с развитием токсического фатального гепатита обычно в течение 2-4 мес., не зависит от пациента, типа мутации или стадии заболевания [26]. В анализе крови определяется гипогликемия, гипокетонемия, снижение синтеза факторов свертывания, повышение уровня трансаминаз, что свидетельствует о начальной стадии печеночной недостаточности. Внутривенное введение левокарнитина может остановить вальпроатиндуцированную печеночную дисфункцию [6]. В редких случаях явления печеночной недостаточности, вызванные вальпроевой кислотой, могут быть купированы путем отмены препарата. В терминальных стадиях заболевания дисфункция печени неизбежна. Гипокликемия, связанная со снижением активности митохондриальной электролитно-транспортной системы вследствие мутации ядерной ДНК, может быть одним из ранних симптомов заболевания, особенно в первые два года жизни [20]. При этом могут выявляться нарушения системы гемостаза, дефицит витамина К-зависимых факторов свертывания крови II, VII, IX и X. В реанимационном отделении у больных с синдромом Альперса-Хуттенлохера нередко отмечается тромбоз глубоких вен (преимущественно подключичной или бедренной), что связано с недостаточностью синтеза антикоагулянтных протеинов С, S или анти-тромбина III. По мере прогрессирования заболевания у детей развивается дисфагия и нарушение перистальтики кишечника вплоть до необходимости введения постоянного желудочного зонда и перевода ребенка на парентеральное питание, что возможно, обусловлено нарушением функции мышечных стенок ЖКТ [18]. Иногда у пациентов развивается панкреатит [4]. Кардиомиопатия и сердечная недостаточность возникают у 10% детей с синдромом, в терминальных стадиях печеночная недостаточность может усугубляться в результате правосторонней сердечной недостаточности.

#### Диагностика синдрома Альперса-Хуттенлохера

Клинические симптомы варьируют по срокам манифестации, интенсивности и тяжести проявлений. Важно не пропустить первые признаки заболевания, быстро сориентироваться в проведении диагностических мероприятий.

Для заболевания характерны частые эпилептические приступы с развитием эпилептического статуса и эпилепсии Кожевникова в сочетании с регрессом



психомоторного развития и изменениями на ЭЭГ в виде мультифокальной региональной эпилептиформной активности с высокоамплитудными медленными волнами частотой 0,75–3,0 Гц и амплитудой 200–1000 мкВ в сочетании с асимметричными низкоамплитудными полиспайками частотой 12–25 Гц и амплитудой 10–100 мкВ, локализованными преимущественно в затылочных областях мозга [33,30]. Специфические эпилептиформные изменения и семиотика приступов обязывает врача обследовать ген POLG перед назначением вальпроевой кислоты [25]. В нашей стране обязательно определение концентрации лактата и пирувата, при повышении уровня которых необходимо исключить назначение вальпроевой кислоты до уточнения диагноза.

Дифференциальный диагноз проводится с затылочной эпилепсией, болезнью Лафора, синдромом целиакии/эпилепсии с церебральными кальцификатами, митохондриальной энцефаломиопатией с лактатацидозом, MELAS, MERRF-синдромами, мальформацией области головки хвостатого ядра [28].

На ранних стадиях изменения на МРТ могут отсутствовать. По мере прогрессирования заболевания на МРТ выявляются острые и хронические очаги в виде зон умеренного гиперинтенсивного сигнала на T2/FLAIR в затылочных долях, что характерно для митохондриальных заболеваний. Часто при резистентных приступах определяются зоны умеренного гиперинтенсивного сигнала в таламусе и продолговатом мозге, обнаруживается прогрессирующая атрофия в области базальных ганглиев и ствола мозга, реже – в области мозжечка, в терминальной стадии с истончением как серого, так и белого вещества мозга и развитием вторичной гидроцефалии [21,25].

Анализ электронно-транспортной цепи (ПЦР-ПДФ-анализ) не используется для диагностики синдрома, так как отрицательный результат не говорит об отсутствии заболевания, а может получаться вследствие гетероплазмии [9]. Тест на количественное измерение митохондриальной ДНК (мтДНК) неспецифичен при данном заболевании. Хотя число копий мтДНК при синдроме А-Х снижено от 3 до 40% от нормы, что проявляется преимущественно в клетках печени и не всегда отмечается в крови, количество мтДНК может быть нормальным на ранних стадиях заболевания, а синдром истощения мтДНК характерен для многих заболеваний с повреждением мышц и печени [11].

Всем детям с подозрением на синдром Альперса-Хуттенлохера должен быть проведен полный анализ гена POLG методом прямого автоматического секвенирования. Тест на частые мутации в гене митохондриальной полимеразы гаммы (POLG) является скринингом для наиболее распространенных случаев, но существует более 60 мутаций в ДНК полимеразе гамме. Большое количество мутаций и отсутствие специфических биохимических маркеров для полимеразы

гамма делает секвенирование генов самым информативным методом, подтверждающим диагноз [37].

### Лечение

Лечение симптоматическое. Положительный анаболический эффект наблюдается при применении левокарнитина. При попытке контролировать эпилептические приступы современные противосудорожные препараты (ламотриджин, топирамат, окскарбазепин или леветирацетам), как правило, неэффективны, в этих случаях приходится использовать лекарства старшего поколения (клоназепам, фенобарбитал, дифенин) [24]. Терапия метаболических кризов проводится в условиях отделения интенсивной терапии с применением метаболических препаратов (рибофлавин, L-карнитин). В терминальных стадиях заболевания помощь оказывается в условиях отделений паллиативной помощи.

### Клинический случай

Девочка Б., 4 года 5 мес. Родилась от третьей беременности. Первая беременность – мальчик, умер в возрасте 2 лет 9 мес. У ребенка с начала самостоятельной ходьбы отмечалась шаткость походки, с двух лет внезапно появились эпилептические приступы в виде атипичных абсансов, с 2 лет 5 мес. при введении препарата вальпроевой кислоты отмечалось нарастание слабости, утомляемости, в 2 года 9 мес. отмечалось резкое нарастание признаков токсического поражения печени, которое привело к летальному исходу. Вторая беременность – девочка 11 лет, здорова. Третья беременность протекала на фоне угрозы прерывания в первом триместре, с 22-й нед. – дексаметазон до конца беременности. Роды срочные, самостоятельные, масса при рождении 3600 г, длина тела 48 см, по шкале Апгар 8\9 баллов. Состояние при рождении удовлетворительное, ранний адаптационный период протекал без осложнений, желтухи не было, выписаны домой в срок. Формула развития по возрасту: голову держит с 2 мес., переворачивается с 4 мес., самостоятельно пошла с 1 года 1 мес. Речевое развитие: с 1 года говорила отдельные слова, фразовая речь – с 2 лет 9 мес.

Анамнез заболевания: с рождения ребенок плохо набирал вес, слабо сосал. В 1 мес. диагностирована лактазная недостаточность с положительным эффектом на фоне терапии. С начала самостоятельной ходьбы отмечалась шаткость походки, косолапость. С 4 лет 5 мес. внезапно дебют эпилептических приступов в виде атипичных абсансов. У ребенка отмечались фенотипические особенности (гипертрихоз, двузубец, длинные ресницы, высокий свод твердого неба). В неврологическом статусе со стороны черепных нервов глазные щели симметричны, объем движений глазных яблок не ограничен. Зрачки симметричны. Сглаженность носогубной складки справа. Нистагм горизонтальный мелкоамплитудный в крайних отведениях. Глотание, фонация не нарушены.

Язык несколько девирует вправо. Дислалия. Походка атактико-параспастическая, с полиневропатическим компонентом. Мышечная гипотония D>S. Сухожильные рефлексы с рук оживлены S>D, с ног торпидные S>D. Мышечная сила снижена в ногах слева до 3 баллов, справа – до 4 баллов. Сомнительный рефлекс Бабинского с двух сторон. Поверхностная чувствительность снижена в дистальных отделах конечностей, больше в стопах. В позе Ромберга – сенситивная атаксия. Координаторные пробы выполняет без грубой интенции, дисметрии. Высшие корковые функции – ориентировочно по возрасту.

Электроэнцефалограмма: альфа-активность не выражена, отмечается продолженное, высокоамплитудное, биокципитальное замедление тета-дельта диапазонов, регистрируется региональная эпилептиформная активность независимо в правой центральной области (с непостоянным распространением на правую височную область) и правой затылочной области (в т.ч. с редким билатеральным распространением на гомологичные отделы противоположного полушария) (см. рис. 1) и генерализованная эпилептиформная активность с бифронтальным амплитудным акцентом в виде коротких разрядов острых волн и комплексов острая-медленная волна частотой до 2,5-3,0 Гц и амплитудой до 150-300 мкВ, нарастающих при гипервентиляции (см. рис. 2). Генерализованные разряды эпилептиформной активности сопровождались эпилептическими приступами в виде кратковременного замирания с приоткрыванием глаз (редко с заведением глаз вверх, ретропульсией, молниеносными клониями век, миоклониями в руках и плечевом поясе).

Заключение генетика: на основании сочетания симптомов патологии ЦНС эпилепсии, мышечной

слабости с повышенной физической утомляемостью, атаксии и регресса психических функций нельзя исключить наличие у ребенка наследственного дегенеративного заболевания нервной системы из группы митохондриальных заболеваний.

Общий анализ крови: без патологии.

Биохимия крови: повышен лактат 4,67 ед./л, повышена щелочной фосфатазы 152 ед./л, повышены желчные кислоты 11,8 мкмоль/л.

УЗИ брюшной полости: дискинезия желчевыводящих путей, печень не увеличена.

МРТ в начале заболевания – без патологии.

Обследование в лаборатории наследственных болезней обмена веществ методом MLPA – пациенту проведен тест на частые мутации в гене митохондриальной полимеразы гамма (POLG), обнаружена мутация W748S d 13 экзоне гена в гетерозиготном состоянии (унаследована от матери). Для поиска второго мутантного аллеля необходимо провести полный анализ гена POLG.

Методом прямого автоматического секвенирования пациенту проведен полный анализ гена POLG. Обнаружены мутации с.2542G>A (p.G848S) и с.2243G>C (p.W748S) в гетерозиготном состоянии.

При исследовании крови отца обнаружена мутация с.2542G>A (p.848S) в гетерозиготном состоянии.

Окончательный диагноз: Дегенеративное заболевание нервной системы. Митохондриальная энцефалопатия. Синдром Альперса-Хуттенлохера подтвержден молекулярно-генетическим методом. Симптоматическая эпилепсия с приступами атипичных абсансов. Левосторонний гемипарез. Атактический синдром.

На фоне противосудорожной терапии леветирацетамом и этосуксимидом, курсов метаболической терапии (левокарнитин, убидекаринон, рибофлавин,

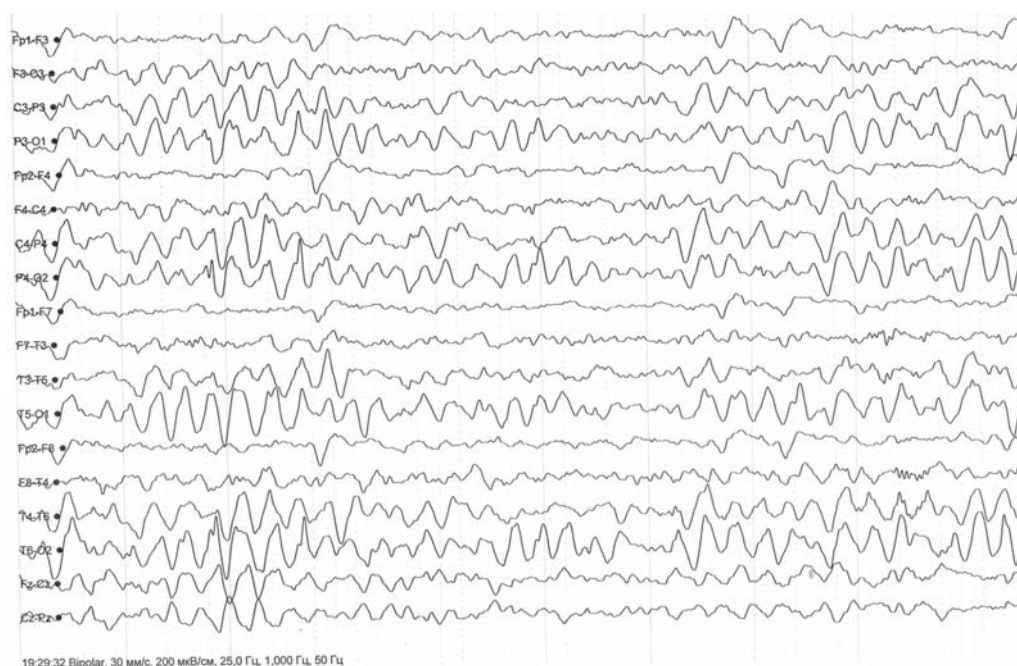
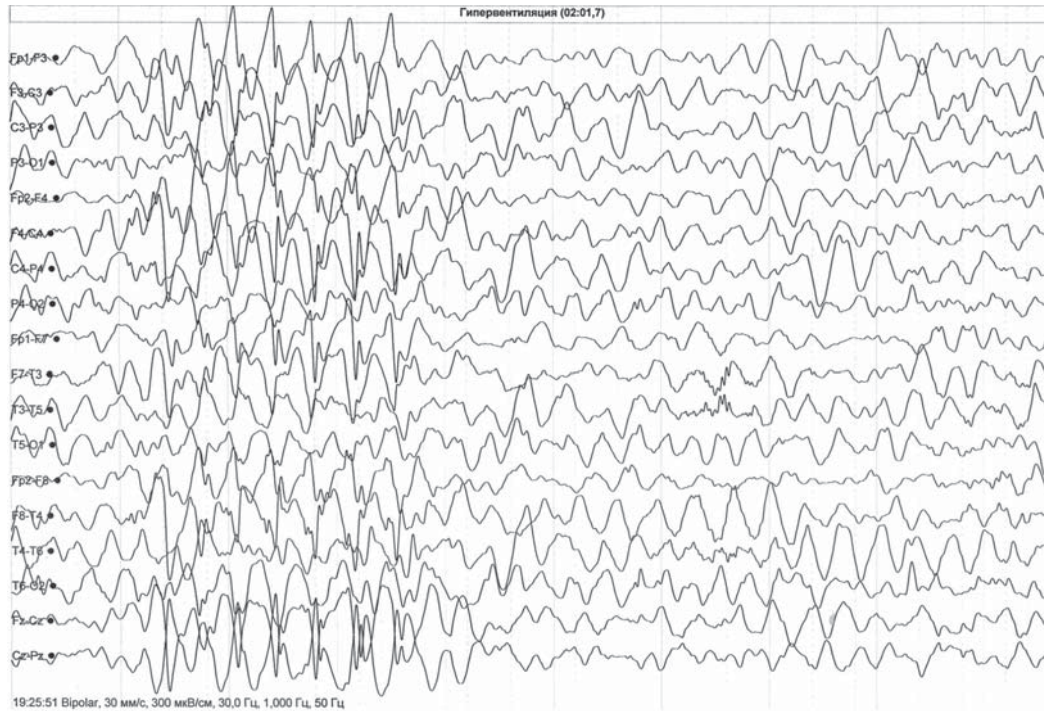


Рисунок 1. Биокципитальное замедление фоновой активности. Региональные острые волны в правой затылочной области.



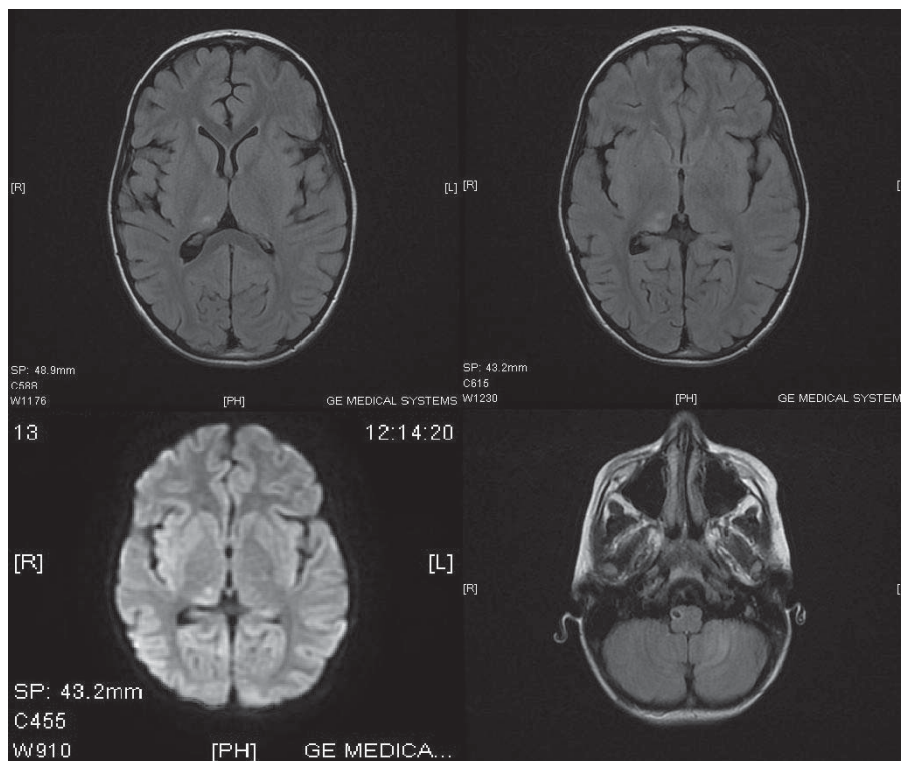


**Рисунок 2.** Короткие разряды острых волн и комплексов острая-медленная волна с бифронтальным акцентом.

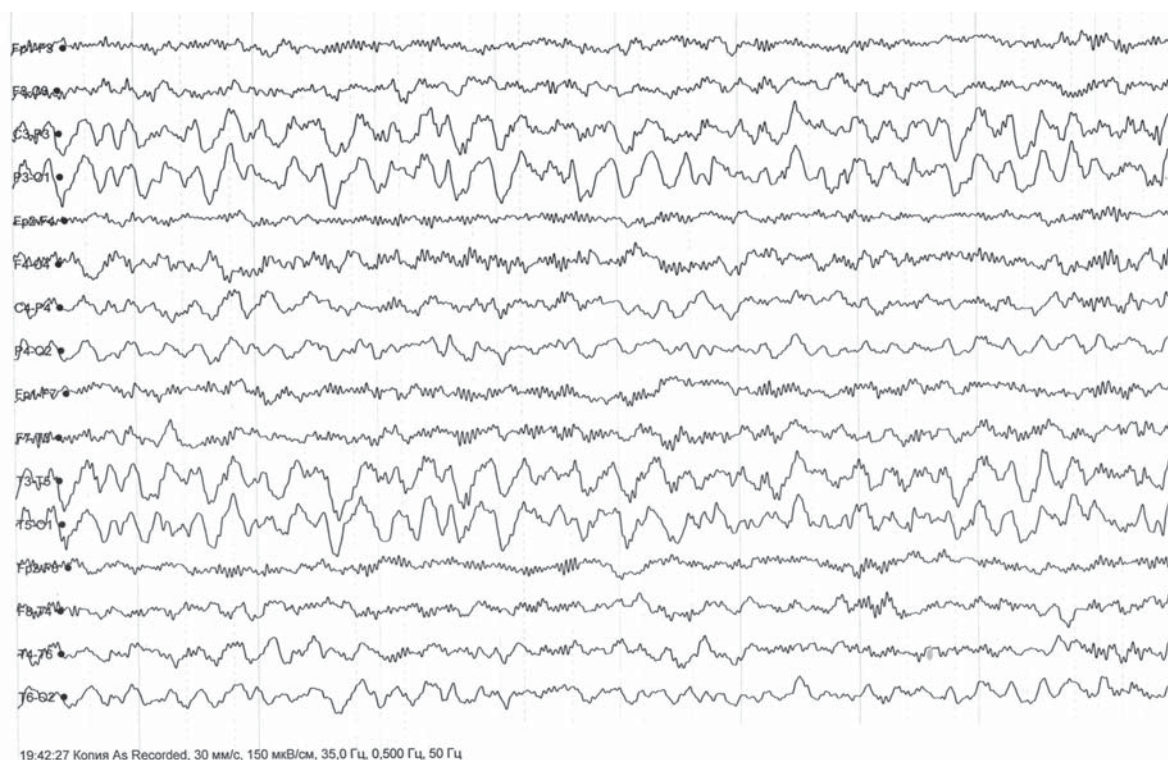
инозин, баклофен) отмечалось незначительное уменьшение частоты и выраженности эпилептических приступов, по мере прогрессирования заболевания присоединился эпилептический миоклонус в левой руке, отмечались повторные метаболические кризы (первый на фоне ОРВИ) с выраженным регрессом развития, моторной афазией, грубым спастиче-

ским тетрапарезом и дисфагией. Ребенок находился в отделении реанимации, противосудорожная терапия заменена на паглюферал и клоназепам.

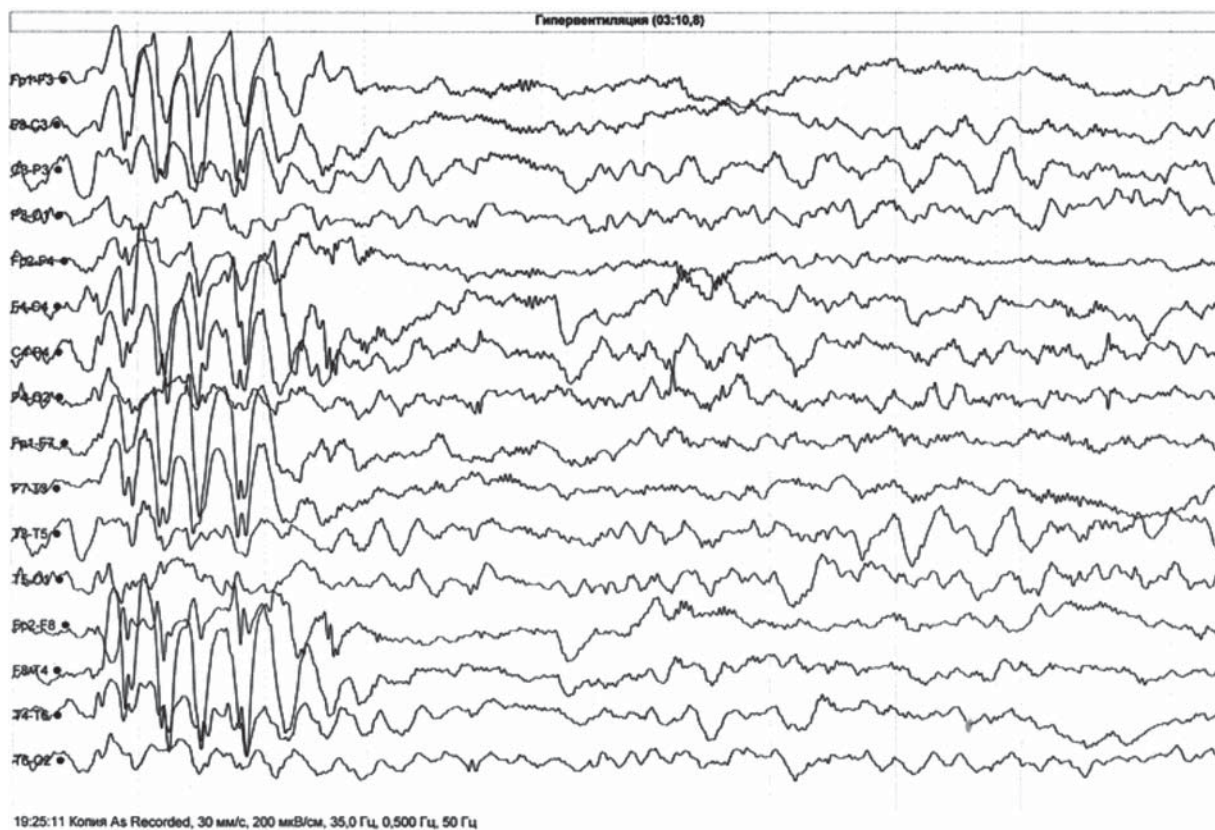
MPT после первого метаболического криза (см. рис. 3) – появились очаговые изменения в задних отделах правого таламуса в виде неоднородной зоны умеренного гиперинтенсивного сигнала в T2ВИ и



**Рисунок 3.** Очаговые изменения в задних отделах правого таламуса. Участок изменений с характеристиками ликворной кисты в проекции правого латерального канатика продолговатого мозга.

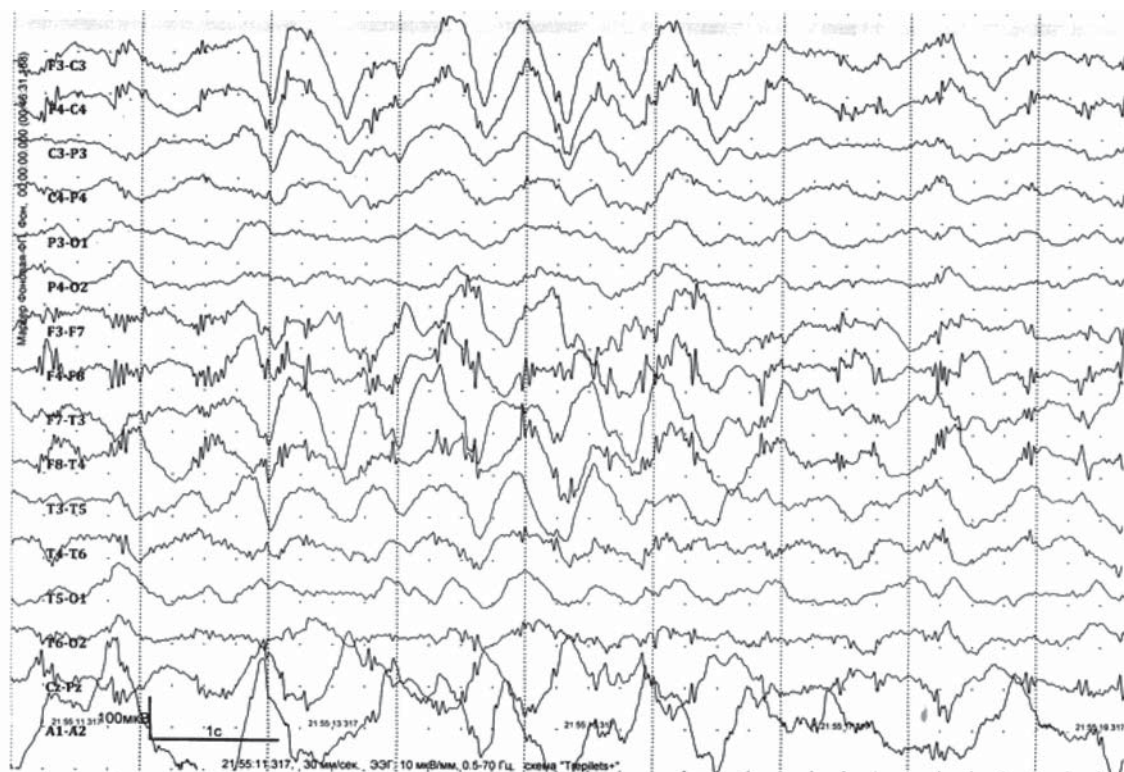


**Рисунок 4.** Региональное замедление в левой задневисочно-теменно-затылочной области с включением отдельных, заостренных потенциалов.



**Рисунок 5.** Разряды эпилептиформной активности с бифронтальным акцентом при гипервентиляции.





**Рисунок 6.** Билатеральные вспышки высокоамплитудных волн дельта-диапазона в лобно-центральных областях.

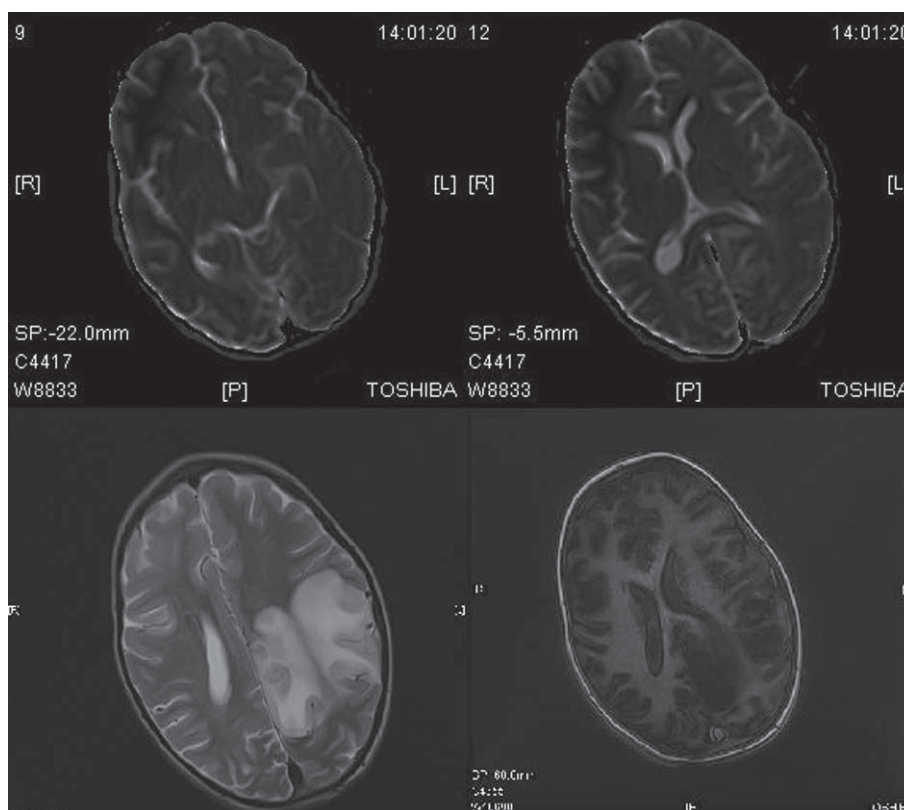
FLAIR, умеренно повышенного в DWI, неправильной формы (наличие двух сливающихся очагов), общими размерами до  $1 \times 1,2 \times 1,3$  см, без признаков объемного эффекта. В продолговатом мозге в проекции правого латерального канатика определяется участок изменений с характеристиками ликворной кисты (T2ВИ-гиперинтенсивный, FLAIR-гипоинтенсивный, DWI-умеренно сниженный), размером до  $4,5 \times 3 \times 12$  мм. Схожий участок отмечается контралатерально слева, без признаков формирования ликворной кисты, размером до  $3 \times 2,8 \times 2$  мм. Заключение: выявленные изменения в задних отделах правого таламуса и левых боковых отделах продолговатого мозга могут соответствовать участкам миелопатии, в правых отделах продолговатого мозга с ликворно-кистозной трансформацией.

ЭЭГ после первого метаболического криза: отмечается нарастание выраженности диффузной бета-активности (следствие терапии клоназепамом и паглюфералом), регистрируется периодическое региональное замедление тета-дельта диапазонов в левой задневисочно-теменно-затылочной области (см. рис. 4), на фоне периодического биоципитального замедления сохраняется региональная эпилептиформная активность, независимо в правом и левом затылочных отведениях и генерализованная эпилептиформная активность, нарастающая при гипервентиляции (см. рис. 5). В процессе записи регистрируются единичные, молниеносные эпилептические приступы в виде замираний с приоткрыванием глаз.

Значимого восстановления утраченных функций после последнего криза не произошло. На фоне присоединения к терапии дексаметазона отмечено умеренное уменьшение частоты эпилептических приступов. Ребенок переведен в отделение паллиативной помощи.

По результатам обследования, после второго метаболического криза со стороны печени отмечались явления гепатоза, очаговые уплотнения в паренхиме печени, начальные признаки холестаза.

ЭЭГ после второго метаболического криза: на фоне артефактов движения и мышечного напряжения, преобладающих в лобных отведениях, доминирует диффузная, относительно низкоамплитудная, медленная активность преимущественно дельта-диапазона, периодически отмечаются короткие, билатеральные вспышки высокоамплитудных волн дельта-диапазона в лобно-центральных отведениях (FIRDA) с непостоянным акцентом в левых лобно-височных отведениях (см. рис. 6), регистрируется чаще билатеральная, эпилептиформная активность в виде пиков, полипиков, острых волн и комплексов пик-медленная волна и полипик-медленная волна с бифронтальным акцентом и непостоянным преобладанием справа. На всем протяжении записи регистрируются постоянные, диффузные миоклонии с преобладанием в левой руке (с периодическим распространением на левую половину тела) и правой половине лица с выраженными миоклониями век, не коррелирующие с эпилептиформными паттернами на ЭЭГ.



**Рисунок 7.** Зона ишемии в области правой лобной доли. Старая зона патологического МР-сигнала в левой теменно-затылочной области.

МРТ после второго метаболического криза: изменения в рамках мультифокальной прогрессирующей лейкопатии (см. рис. 7): отрицательная динамика в виде обширной зоны ишемии в области правой лобной доли с распространением на область островка и полюсные отделы правой височной доли и в области правой затылочной доли. В левой теменно-затылочной области – обширная старая зона патологического МР-сигнала.

### Заключение

Синдром Альперса-Хуттенлохера – редкое генетическое заболевание с тяжелым прогнозом и гибелью пациента в течение нескольких лет с момента появления клинических симптомов болезни.

Специфические изменения ЭЭГ в сочетании с осо-

бенностями эпилептических приступов помогают заподозрить заболевание.

Проведение полного анализа гена POLG-методом прямого автоматического секвенирования позволяют подтвердить заболевание на ранних стадиях.

Вальпровая кислота вызывает токсический фатальный гетатит, развивающийся в течение нескольких месяцев и приводящий к быстрой гибели пациента. Отмена терапии и внутривенное введение левокарнитина могут остановить вальпроат-индуцированные нарушения печени.

Своевременная диагностика заболевания с назначением поддерживающей терапии и исключение препаратов вальпроовой кислоты из терапии эпилептических приступов могут достоверно увеличить продолжительность жизни больного.

### Литература / References:

1. Заваденко Н.Н., Холин А.А. Эпилепсия у детей с митохондриальными заболеваниями: особенности диагностики и лечения. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012; 4 (2): 21-27. / Zavadenko N.N., Kholin A.A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2012; 4 (2): 21-27.
2. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. Генетически обусловленные митохондриальные болезни. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012; 4. / Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012; 4.
3. Alpers B.J. Diffuse progressive degeneration of the gray matter of the cerebrum. *Arch Neurol Psychiatry*. 1931; 25: 469-505.
4. Bai H.X., MA M.H. et al. Novel characterization of drug-associated pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53: 423-428.
5. Bicknese A.R. et al. Early childhood hepatocerebral degeneration misdiagnosed as valproate hepatotoxicity. *Ann Neurol*. 1992; 8: 65-8
6. Bohan T.P., Helton E. et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology*. 2001; 56: 1405-1409.
7. Blok M.J., van den Bosch B.J. et al. The unfolding clinical spectrum of POLG mutations. *J Med Genet*. 2009; 46: 776-785.
8. Cohen B.H., Naviaux R.K. The clinical diagnosis of POLG disease and other mitochondrial DNA depletions disorders. *Methods*. 2010; 51: 364-373.
9. Davidzon G., Mancuso M. et al. POLG mutations and Alpers syndrome. *Ann Neurol*. 2005; 57: 921-923.
10. De Vries M.C., Rodenburg R.J. et al. Multiple oxidative phosphorylation deficiencies in severe childhood multi-system disorders due to polymerase gamma

- (POLG1) mutations. *Eur J Pediatr.* 2007; 166: 229-234.
11. Dimmock D., Tang L-Y. et al. Quantitative evaluation of the mitochondrial DNA depletion syndrome. *Clin.Chem.* 2010; 56: 1119-1127.
  12. Engelsen B.A., Tzoulis C. et al. POLG1 mutations cause syndromic epilepsy with occipital lobe predilection. *Brain.* 2008; 131: 818-828.
  13. Harding B.N. Progressive neuronal degeneration of childhood with liver disease (Alpers-Huttenlocher syndrome): A personal review. *J Child Neurol.* 1990; 5: 273-287.
  14. Hakonen A.H., Heiskanen S. et al. Mitochondrial DNA polymerase W748S mutation: a common cause of autosomal recessive ataxia with ancient European origin. *Am J Hum Genet.* 2005; 77: 430-441.
  16. Horvath R., Hudson G. et al. Phenotypic spectrum associated with mutation of the mitochondrial polymerase gamma gene. *Brain.* 2006; 129: 1674-1684.
  17. Huttenlocher P.R., Solitare GB, Adams G. Infantile diffuse cerebral degeneration with hepatic cirrhosis. *Arch Neurol.* 1976; 33: 186-192.
  18. Giordano C., Powell H. Fatal congenital myopathy and gastrointestinal pseudo-obstruction due to POLG1 mutations. *Neurology.* 2009; 72: 11103-1105.
  19. Lax N.Z., Whittaker R.G. et al. Sensory neuronopathy in patients harboring recessive polymerase gamma mutation. *Brain.* 2012; 135: 62-71.
  20. Mochel F., Slama A. Respiratory chain defects may present only with hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 3780-3785.
  21. Naviaux R.K., Nguyen KV. POLG mutation associated with Alpers syndrome and mitochondrial DNA depletion. *Ann Neurol.* 2004; 55: 706-712.
  22. Naviaux R.K., Nyhan W.J. Mitochondrial DNA polymerase gamma deficiency and mt DNA depletion in child with Alpers syndrome. *Ann Neurol.* 1999; 25: 54-58.
  23. Ropp PA, Copeland WC. Cloning and characterization of the human mitochondrial DNA polymerase gamma. *Genomics.* 1996; 35: 449-458.
  24. Russell P., Saneto. Alpers-Huttenlocher syndrome. *Pediatr. Neurol.* 2013; 167-178.
  25. Saneto R.P., Friedman S., Shaw DWW. Neuroimaging in mitochondrial disease. *Mitochondrion.* 2008; 8: 396-413.
  26. Simonati A., Filosto M. et al. Features of cell death in brain and liver, the target tissues of progressive neuronal degeneration of childhood with liver disease (Alpers-Huttenlocher disease). *Acta Neuropathol.* 2003; 106: 57-65.
  27. Spinazzola A, Zeviani M. Disorders from perturbation of nuclear-mitochondrial intergenomic cross-talk. *J Intern Med.* 2009; 2009265: 174-192.
  28. Taylor I., Sheffer I.E., Berkovic S.F. Occipital epilepsies: identification of specific and newly recognized syndromes. *Brain.* 2003; 126: 753769.
  29. Tzoulis C., Engelsen B.A. et al. The spectrum of clinical disease caused by the A467T and W748S POLG mutation: a study of 26 cases. *Brain.* 2006; 129: 1685-1692.
  30. Tulinius M.H., Hagne I. EEG findings in children and adolescents with mitochondrial encephalomyopathies: a study of 25 cases. *Brain and Develop.* 1991; 13: 167-173.
  31. Uusimaa J., Hinttala R. et al. Homozygous W748S mutation in the POLG1 gene in patients with juvenile-onset Alpers syndrome. *Epilepsia.* 2008; 49: 1038-1045.
  32. Van Goethem G., Luoma P. et al. POLG mutations in neurodegenerative disorders with ataxia but no muscle involvement. *Neurology.* 2004; 63: 1251-1257.
  33. Wiltshire E., Davidzon G. et al. Juvenile Alpers Disease. *Arch Neurol.* 2008; 65: 121-124.
  34. Winterhun S., Ferrara G. et al. Autosomal recessive mitochondrial ataxia syndrome due to mitochondrial polymerase gamma mutation. *Neurology.* 2005; 64: 1204-1208.
  35. Wolf N.I., Rahman S. et al. Status epilepticus in children with Alpers disease caused by POLG1 mutations: EEG and MRI finding. *Epilepsia.* 2009; 50: 1596-1607.
  36. Wong L-J.C., Naviaux R.K. et al. Molecular and clinical genetics of mitochondrial diseases due to POLG mutations. *Hum Mut.* 2008; 29: E150-E172.
  37. Wortmann S.B., Rodenburg R.J.T. Biochemical and genetic analysis of 3-methylglutaconic aciduria type IV: a diagnostic strategy. *Brain.* 2009; 132: 136-146.
  38. Van Goethem G., Luoma P. et al. POLG mutations in neurodegenerative disorders with ataxia but no muscle involvement. *Neurology.* 2004; 63: 1251-1257.

## Сведения об авторах:

Батышева Татьяна Тимофеевна – директор ГБУЗ ДЗМ «Научно-Практический Центр детской психоневрологии», д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ. Адрес: Мичуринский проспект, д. 74, Москва, 119602, Россия. Тел.: +749543093 78. E-mail: detb18@mail.ru.

Трепилец Виктория Михайловна – врач высшей категории, ГБУЗ ДЗМ «Научно-Практический Центр детской психоневрологии». Адрес: Мичуринский проспект, д. 74, Москва, 119602, Россия. Тел.: +79164468492. E-mail: trepilets@gmail.com.

Голосная Галина Станиславовна – ГКБ № 13 филиал № 1, д.м.н., врач-невролог высшей категории. Адрес: ул. Шарикоподшипниковская, д. 3, Москва, 115088, Россия. E-mail: gkb13@zdrav.mos.ru.

Ахадова Лейла Ядуллаевна – к.м.н., врач невролог, главный специалист ГБУЗ ДЗМ «Научно-Практический Центр детской психоневрологии». Адрес: Мичуринский проспект, д. 74, Москва, 119602, Россия. Тел.: +74954308040.

## About the authors:

Batysheva Tat'yana Timofeevna – director of the Center for Pediatric psychoneurology, Ph.D., Professor, Honored Doctor of the Russian Federation. Address: Michurinsky Prospect, 74, Moscow, 119602, Russia. Tel.: +749543093 78. E-mail: detb18@mail.ru.

Trepilets Viktoriya Mikhailovna – the highest category doctor, Center for Pediatric psychoneurology. Address: Michurinsky Prospect, 74, Moscow, 119602, Russia. Tel.: 79164468492. E-mail: trepilets@gmail.com.

Golosnaya Galina Stanislavovna – City Clinical Hospital # 13 branch # 1, MD, neurologist highest category. Address: Sharikopodshipnikovskaya str., Moscow, 115088, Russia.

Akhadova Leila Yadullaevna – MD, neurologist, chief specialist of the Center for Pediatric psychoneurology. Address: Michurinsky Prospect, 74, Moscow, 119602, Russia. Tel.: +74954308040.