

## Клінічний випадок синдрому сімейних судом із пароксизмальним хореоатетозом, що зумовлений мутацією гена PRRT2

М. А. Тріщинська<sup>\*A,C,F</sup>, В. О. Свистільник<sup>B,D,E</sup>

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Діагностика та диференційна діагностика спадкових хвороб метаболізму в дітей залишається складною. Труднощі діагностики зумовлені тим, що ця категорія патології здебільшого є орфанною (рідкісною), та її виявлення, підтвердження не завжди бувають своєчасними.

**Мета роботи** – удосконалити діагностику синдрому сімейних судом із пароксизмальним хореоатетозом, що зумовлений мутацією гена PRRT2, на підставі порівняння з синдромом дефіциту транспортера глюкози I типу (Glut1 Deficiency).

**Матеріали та методи.** Наведений клінічний випадок власних спостережень синдрому сімейних судом із пароксизмальним хореоатетозом, що пов'язаний із мутацією гена PRRT2, який виявлений у процесі диференційної діагностики з синдромом Glut1 Deficiency. Пацієнт перебував на стаціонарному лікуванні в Київській міській дитячій клінічній лікарні № 1.

**Результати.** Основними клінічними симптомами синдрому сімейних судом із пароксизмальним хореоатетозом, що зумовлений мутацією PRRT2, і схожих із ним хвороб (зокрема синдрому Glut1 Deficiency) є напади судом, порушення руху: парези, паралічі, екстрапірамідна симптоматика, порушення координації. Показано, що напади судом, пароксизмальний хореоатетоз, епізоди гіпоглікемії та гіпоглікозахії спільні для цих синдромів. Встановлено, що правильне зіставлення анамнезу та результатів клінічного та медико-генетичного обстеження важливе для диференційної діагностики клінічно схожих спадкових синдромів.

**Висновки.** Диференційна діагностика порушень руху, що супроводжуються у хворих нападами судом, передбачає уточнення етіології, у зв'язку з чим після результатів клінічного обстеження дитини мають бути призначені додаткові параклінічні методи ідентифікації діагнозу. Виявлення гіпоглікемії та гіпоглікозахії диктує необхідність здійснення диференційної діагностики між синдромом сімейних судом із пароксизмальним хореоатетозом, що зумовлений мутацією гена PRRT2, та синдромом Glut1 Deficiency.

Аналіз даних анамнезу, оцінювання результатів клінічного обстеження, зіставлення їх з результатами медико-генетичного обстеження – вирішальні в підтвердженні правильного діагнозу.

### Ключові слова:

судоми, транспортер глюкози I типу, діти.

**Запорізький медичний журнал.** – 2019. – Т. 21, № 6(117). – С. 853–859

**DOI:**  
10.14739/2310-1210.2019.6.186722

**\*E-mail:**  
Docmarina99@gmail.com

## Клинический случай синдрома семейных судорог с пароксизмальным хореоатетозом, обусловленного мутацией гена PRRT2

М. А. Трещинская, В. А. Свистильник

Диагностика и дифференциальная диагностика наследственных болезней метаболизма у детей остается сложной. Трудности диагностики обусловлены тем, что данная категория патологии в значительной степени орфанна, и ее выявление и подтверждение не всегда бывает своевременным.

**Цель работы** – усовершенствовать диагностику синдрома семейных судорог с пароксизмальным хореоатетозом, обусловленного мутацией гена PRRT2, на основании сравнения с синдромом дефицита транспортера глюкозы I типа (Glut1 Deficiency).

**Материалы и методы.** Представлен клинический случай собственных наблюдений синдрома семейных судорог с пароксизмальным хореоатетозом, обусловленного мутацией PRRT2, который установлен в процессе дифференциальной диагностики с синдромом Glut1 Deficiency. Пациент находился на стационарном лечении в Киевской городской детской клинической больнице № 1.

**Результаты.** Основными клиническими симптомами синдрома семейных судорог с пароксизмальным хореоатетозом, обусловленного мутацией PRRT2, и схожих с ним синдромов (в частности, синдрома Glut1 Deficiency), являются судорожные припадки, нарушения движения: парезы, параличи, экстрапирамидная симптоматика, нарушения координации. Показано, что припадки судорог, пароксизмальное хореоатетоз, эпизоды гипогликемии и гипогликозахии – общие для данных синдромов. Установлена важность правильного анализа анамнестических данных, результатов клинического и медико-генетического обследования для проведения дифференциальной диагностики клинически похожих наследственных синдромов.

**Выводы.** Дифференциальная диагностика нарушений движения, которые сопровождаются у пациентов приступами судорог, предполагает уточнение этиологии, в связи с чем после получения результатов клинического обследования ребенка должны быть назначены дополнительные параклинические методы идентификации диагноза. Установление гипогликемии и гипогликозахии диктует необходимость дифференциальной диагностики синдрома семейных судорог с пароксизмальным хореоатетозом, обусловленного мутацией PRRT2, с синдромом Glut1 Deficiency. Анализ данных анамнеза, оценка результатов клинического обследования и сопоставление их с результатами медико-генетического обследования играет решающую роль в подтверждении правильного диагноза.

### Ключевые слова:

припадки, транспортер глюкозы I типа, дети.

**Запорожский медицинский журнал.** – 2019. – Т. 21, № 6(117). – С. 853–859

## Key words:

seizures,  
glucose transporter  
type I,  
children.

Zaporozhye  
medical journal  
2019; 21 (6), 853–859

## A case report of PRRT2 mutation-associated familial convulsions with paroxysmal choreoathetosis syndrome

M. A. Trishchynska, V. O. Svytilnyk

Diagnostics and differential diagnostics of inherited metabolic diseases in children have still been complicated. The diagnostic difficulties are due to the fact that the diseases are orphan and their recognition is not always timely.

**Objective.** To improve the diagnosis of familial convulsions with paroxysmal choreoathetosis syndrome caused by the PRRT2 gene mutation based on a comparison with glucose transporter type I deficiency syndrome (Glut1 Deficiency Syndrome).

**Materials and methods.** The clinical case of PRRT2 mutation-associated familial convulsions with paroxysmal choreoathetosis syndrome was recognized based on own observations in the process of differential diagnostics with the Glut1 Deficiency syndrome. The patient received inpatient treatment in the Kyiv City Pediatric Clinical Hospital No 1.

**Results.** The main clinical symptoms of PRRT2 mutation-associated familial convulsions with paroxysmal choreoathetosis syndrome and clinically similar diseases, in particular Glut1 Deficiency syndrome, include attacks of seizures, movement disorders: paresis, plegia, paroxysmal dyskinesias, ballismus, tremor, athetosis, dystonia, and ataxia. It has been shown that attacks of seizures, paroxysmal choreoathetosis, hypoglycemia and hypoglycorrachia episodes are common for these syndromes. The importance of anamnestic data analysis, results of clinical and genetic testing for differential diagnostics between similar inherited syndromes has been established.

**Conclusions.** Differential diagnostics of movement disorders accompanied by attacks of seizures in patients includes clarifying the etiology. Therefore, additional paraclinical methods for diagnosis identification have to be prescribed after child's clinical examination. The differential diagnosis between PRRT2 mutation-associated familial convulsions with paroxysmal choreoathetosis syndrome and Glut1 Deficiency syndrome is particularly relevant in case of hypoglycemia and hypoglycorrachia. Anamnestic data analysis, clinic examination and genetic results assessment are necessary to confirm a correct diagnosis.

Питання диференційної діагностики спадкових хвороб метаболізму, зокрема таких, які виявляються руховими, когнітивними, поведінковими та іншими розладами, залишається складним [1,2]. Нові методики в генетиці, зокрема ДНК-діагностика, допомагають виявляти певні генетичні аномалії [3–5].

У патогенезі низки хвороб центральної нервової системи (ЦНС), які на перший погляд мають різну природу, наприклад дисметаболічну, спадкову [6] тощо, ключову роль відіграє судинний чинник, що зумовлений структурно-функціональними порушеннями внутрішнього шару судин – церебрального ендотелію.

Уздовж судинного дерева організму людини ендотелій виявляє структурну та функціональну гетерогенність високого рівня. У ЦНС є поняття про «нейросудинну одиницю» (НСО) – концептуальну структуру, котра пов'язує мікросудини головного мозку з функцією нейронів і зумовлює відповідь на uszkodження [7]. НСО складається з моношару ендотеліальних клітин, що з'єднані щільними контактами, які залягають на базальній мембрані, перичитів, гладеньком'язових клітин, ніжок астроцитів, мікроглії та нервових закінчень. Клітини, що циркулюють у крові: поліморфноядерні клітини, лімфоцити та моноцити, – також є частиною НСО завдяки щільній взаємодії з люмінальною поверхнею ендотеліальних клітин та їхньої ролі в імунному нагляді. Гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) є інтегрованою частиною НСО. ГЕБ утворений високоспеціалізованими ендотеліальними клітинами, ніжками астроцитів і перичитами, які разом становлять динамічний інтерфейс, що відокремлює мозок від системи кровообігу [8]. Церебральний ендотелій у більшій частині головного мозку з'єднаний за допомогою щільних контактів (tight junctions) та виконує функцію «фізичного бар'єра», який запобігає руху молекул між кров'ю та головним мозком [9]. ГЕБ також виступає в ролі «транспортного бар'єра» через специфічні транспортні системи, що регулюють трансцелюлярний рух малих гідрофільних молекул, а також як «метаболічний

бар'єр» в результаті комбінації внутрішньоклітинних та екстрацелюлярних ферментів [10].

Глюкоза – основне джерело енергії в головному мозку ссавців, а постійна наявність цього субстрату – необхідна умова для нормального функціонування мозку [11,12]. У головному мозку глюкоза швидко окислюється (катаболізується), що зумовлює зниження градієнта гексози в напрямі від крові до міжклітинної рідини мозку. Транспорт глюкози в мозок забезпечується білками полегшеного транспортування. Транспорт глюкози з крові відбувається через ендотеліоцити ГЕБ, плазматичні мембрани нейронів і глії.

Є кілька напрямів взаємодії між нейронами та астроцитами. Так, глюкоза, що використовується астроцитами, утилізується до лактату, який вивільняється в міжклітинний простір [13]. Лактат з інтерстиціального простору захоплюється нейронами та є додатковим джерелом енергії. Астроцити формують перший клітинний шлях глюкози до мозку, які ідеально розташовані для забезпечення зв'язку між активністю нейронів і захопленням глюкози.

Розрізняють кілька ізоформ транспортних систем глюкози GLUT, що регулюють рівень глюкози у головному мозку: GLUT 1 (Human Genome Organization, HUGO, складає SLC2A1), 3 (SLC2A3) і 8 (SLC2A8) [14]. GLUT 1 – універсальний переносник глюкози, який рясно представлений у мозку; він експресується ексклюзивно в мозкових бар'єрах, особливо на люмінальній мембрані ендотеліальних клітин паренхіматозних судин мозку та хоріоїдального сплетіння. Експресія на мембрані GLUT 1 контролюється гіпоксія-регулювальним фактором 1 (hypoxia-inducible factor 1 – HIF-1), який є ключовим регулятором адаптації клітин до зниженого парціального тиску кисню [15]. Білок HIF-1α нестабільний при фізіологічному рівні кисню і постійно руйнується під впливом проліл гідроксилаз [16]. Під час гіпоксії білок HIF-1α стабілізується в результаті зниження активності проліл гідроксилаз, зв'язується з білком HIF-1β, переміщується

в ядро, в результаті чого активується гіпоксія-опосередковані cis-елементи (зони ДНК, які не кодують, але регулюють транскрипцію розташованих поряд генів) [17]. Отже, білок HIF-1 активує кілька генів, які залучені у процес ангиогенезу та регуляції метаболізму, включно з генами, які регулюють захоплення та утилізацію глюкози. Так, є дані, що транзиторна ішемія мозку супроводжується підвищенням рівня HIF-1 та експресією GLUT 1 [18].

Експресія GLUT 1 у ГЕБ перебуває під впливом астроцитів і гліальних клітин. Іншими словами, коли мозок потребує підвищеного вмісту глюкози, експресія GLUT 1 на поверхні ендотеліальних клітин мозку збільшується. Виявили, що астроцити в умовах гіпоксії вивільняють гуморальний фактор, який підвищує експресію GLUT 1 на поверхні ендотеліальних клітин мозку [19].

Рівень глюкози у спинномозковій рідині становить 50–60 % від рівня глюкози у плазмі крові, що створює від'ємний градієнт концентрації глюкози в лікворі. Встановлено, що існує Na<sup>+</sup>-незалежна система переносу глюкози з капілярів хоріоїдального сплетіння в цереброспинальну рідину [20].

Синдром сімейних судом із пароксизмальним хореоатетозом, що зумовлений мутацією PRRT2, характеризується повторними нападами фокальних судом у періоді немовляти, однак їхньою особливістю є сімейний характер і відносно доброякісний перебіг. Рухові порушення: формування парезів і паралічів, гіперкінези за типом дискінезій – доповнюють клінічну картину цього синдрому. Синдром дефіциту транспортера глюкози типу 1 (в англійській мові літературі – Glut1 Deficiency Syndrome) є генетичною хворобою, під час якої порушується транспорт глюкози через ГЕБ і виникають розлади церебрального метаболізму [11]. Однак питання диференційної діагностики синдрому сімейних судом із пароксизмальним хореоатетозом, що зумовлений мутацією гена PRRT2, та синдрому Glut1 Deficiency в англійській літературі висвітлено недостатньо.

## Мета роботи

Удосконалити діагностику синдрому сімейних судом із пароксизмальним хореоатетозом, що зумовлений мутацією гена PRRT2, на підставі порівняння з синдромом дефіциту транспортера глюкози I типу (Glut1 Deficiency).

## Матеріали і методи дослідження

Виявлення мутації гена SLC2A1 на підставі сучасних генетичних методів підтверджує діагноз синдрому Glut1 Deficiency. Але в 10–15 % таких хворих, за даними наукової літератури, відзначена мутація залишається неідентифікованою [21]. Синтез Glut1 протеїну забезпечує ген SLC2A1, який знаходиться на першій парі хромосом. Мутації цього гена призводять до синтезу Glut1 протеїну в недостатній кількості та передусім до порушення транспорту глюкози через ГЕБ.

У зв'язку з цим, у хворих із синдромом дефіциту транспортера глюкози типу 1 розвиваються чималі метаболічні розлади, як-от недостатнє постачання глюкози до головного мозку, що призводить до порушень його нормального росту та функціонування. Наслідком церебрального дефіциту глюкози в пацієнтів є напади судом,

альтернувальна геміплегія, головний біль, дизартрія, опосклонус, мікроцефалія, порушення контролю рухової активності, зокрема атаксія, гіперкінези, труднощі навчання та комунікацій.

Спектр проявів синдрому дефіциту транспортера глюкози типу 1 за фенотипом включає класичний синдром, пароксизмальну форму (дискінезія, що викликана фізичним навантаженням), епілепсію (первинно відома як дистонія 18 DYT18), пароксизмальний хореоатетоз зі спастичністю (раніше відомий як дистонія 9 DYT9), атипичну дитячу форму без епілепсії, пароксизмальні неепілептичні явища, включаючи тимчасову атаксію, хореоатетоз, дистонію та переміжну геміплегію.

Класична форма характеризується раннім початком судом (до 6 місяців), затримкою неврологічного розвитку, набутими мікроцефаліями та важкими руховими розладами. При цій формі розрізняють кілька типів судом: генералізовані тонічні або клонічні, фокальні, міоклонічні, атипичні абсанси, атонічні та такі, що не класифікуються. Напади найчастіше виявляються як кивки і стрімкі рухи тулуба та кінцівок, міоклонус. Частота, тяжкість і тип судом відрізняються у хворих і не пов'язані з тяжкістю захворювання. Відомо, що для епілептичних нападів при синдромі Glut1 Deficiency характерна фармакорезистентність до антиепілептичних препаратів [22].

Тяжкі розлади руху, що характеризуються атаксією, дистонією, хореєю, можуть виникати в будь-якій комбінації та можуть бути безперервними, пароксизмальними або постійними з коливаннями тяжкості, на які впливають фактори довкілля (голодування або інфекції).

Порушення рухової функції в дітей із синдромом Glut1 Deficiency спостерігають у формі розладів функцій екстрапірамідної системи (пароксизмальні дискінезії, балізм, тремор, атетоз, дистонія), порушень координації рухів (атаксія), які впливають на якість моторних функцій. Тяжкість і ступінь виразності названих симптомів коливається протягом доби і залежить від часу приймання їжі дитиною, зокрема найбільшу обмеженість рухової активності пацієнтів із синдромом Glut1 Deficiency спостерігають вранці натще після пробудження [21].

Клінічно представлений симптомокомплекс обґрунтовує необхідність диференціальної діагностики синдрому Glut1 Deficiency з іншою патологією.

Синдром сімейних судом із пароксизмальним хореоатетозом, що зумовлений мутацією гена PRRT2, має аутосомно-домінантний тип успадкування. Для цього синдрому характерні клінічні прояви: епізоди кінезіогенної дискінезії (ЕКД), сімейні доброякісні судоми в періоді немовляти та сімейні судоми з пароксизмальним хореоатетозом [23]. ЕКД характеризуються раптовими мимовільними рухами у відповідь на раптові довільні рухи. Такі гіперкінези виявляються переважно як дистонії або пароксизмальний хореоатетоз, частота яких буває чималою. Їхній дебют відбувається найчастіше в дитячому віці. Сімейні доброякісні судоми в періоді немовляти і сімейні судоми з пароксизмальним хореоатетозом мають, як правило, сприятливий перебіг і позитивну відповідь на протиепілептичну терапію з ремісією нападів до 2-річного віку. Однак особливості клінічного прояву, вік дебюту та ступінь виразності симптомів можуть суттєво варіювати в різних сім'ях. Батьки дітей нерідко є носіями мутантного гена [23].

Діагностика синдрому Glut1 Deficiency передбачає оцінювання рівня глюкози в лікворі: зниження рівня співвідношення глюкози ліквор/кров менше ніж 0,4 є типовим для цього діагнозу. Діагноз Glut1Deficiency встановлюють у пробандів із відповідними клінічними симптомами, нормальною концентрацією глюкози у крові, концентрацією глюкози у лікворі <60 мг/дл та ідентифікацією гетерозиготного варіанта (або, рідше, двоалельних патогенних варіантів) у SLC2A1 шляхом молекулярного генетичного тестування. Протиепілептичні препарати часто неефективні при лікуванні епілептичних нападів, що зумовлені нейродегенеративними хворобами [21,22]. Своєчасне призначення кетогенної дієти при синдромі Glut1 Deficiency запобігає затримкам розвитку, розладам поведінки, забезпечує поліпшення рухової активності та пізнавальних функцій дітей, сприяє досягненню контролю епілептичних нападів.

Диференціальна діагностика синдрому сімейних судом із пароксизмальним хореоатетозом, що зумовлений мутацією PRRT2, та клінічно схожого з ним синдрому Glut1 Deficiency включає:

- виявлення інших причин гіпоглікозахії, зокрема умов, що викликають хронічну або переривчасту гіпоглікемію (наприклад, сімейний гіперінсулінізм);
  - усі причини виникнення новоутворень у новонароджених і набутої мікроцефалії; ранній розвиток синдрому Ретта, синдрому Ангельмана та інфантильних форм нейронального цероїд-ліпофусцинозу;
  - синдром опсоклонус-міоклонус [24,25];
  - криптогенні епілептичні енцефалопатії з затримками розвитку;
  - сімейні епілепсії та неепілептичні пароксизми з аутосомно-домінантним типом успадкування [6];
  - порушення рухової функції, включаючи дистонію.
- Наведено клінічний випадок власних спостережень синдрому сімейних судом із пароксизмальним хорео-

атетозом, що зумовлений мутацією гена PRRT2, виявленого у процесі диференційної діагностики з синдромом Glut1Deficiency. Пацієнт перебував на стаціонарному лікуванні в Київській міській дитячій клінічній лікарні № 1 – клінічній базі кафедри дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації НМАПО імені П. Л. Шупика. Батьки дитини дали інформовану згоду на здійснення обстежень і лікування, що зафіксовано в історії хвороби. Всі обстеження пацієнту виконали згідно з етичними нормами.

## Результати

Дитина, хлопчик К., віком 4,5 місяця, надійшов у відділення анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії з частими парціальними нападами з адверсією очей і голови вправо. Напади супроводжувалися втратою свідомості, ціанозом шкіри, тахікардією. В ургентному порядку епілептичні напади припинено внутрішньовенним введенням бензодіазепінів (сібазону) в дозі 0,5 мг/кг; після введення препарату вони відновлювалися через кожні 4–5 годин.

З анамнезу життя відомо, що дитина народилася доношеною, перебіг перинатального періоду – без ускладнень. До дебюту хвороби руховий, передмовленевий, пізнавальний розвиток хлопчика відповідав віку.

**Неврологічний статус.** З боку черепно-мозкової інервації: симетричні середнього розміру зіниці зі зниженою реакцією на світло, мімична мускулатура симетрична, рефлекс із піднебіння та глотковий рефлекс живі. Визначили знижену рухову активність, м'язову гіпотонію, високі сухожилльні та періостальні рефлекси; симптом Бабінського не виявили. Рефлекс Россолімо позитивний. Періодично в руках – гіперкінези в формі хореоатетозу. Шкіра бліда, серцева діяльність ритмічна, тахікардія.



Рис. 1. Електроенцефалограма.



Результати люмбальної пункції у спинномозковій рідині: 3 клітини – лімфоцити – в полі зору, білок – 0,2 г/л, глюкоза – 1,26 ммоль/л. Під час біохімічного обстеження крові в той самий час рівень глюкози становив 4,1 ммоль/л. Інші біохімічні показники крові (загальний білок, білірубін, трансаміназа, амілаза, креатинфосфокіназа, лактатдегідрогеназа, лактат, лужна фосфатаза) відповідали нормі. Патологічні зміни показників коагулограми не виявили.

При щоденному моніторингу рівня глюкози крові двічі на день протягом 2 тижнів двічі зафіксували епізоди гіпоглікемії (зниження рівня глюкози у крові до 1,5 ммоль/л), які корегували внутрішньовенним веденням 40 % розчину глюкози.

У невідкладному порядку виконали СКТ головного мозку, структурні порушення не зафіксували.

Електроенцефалографічне обстеження: визначена пік-хвильова активність у лобних, центральнотім'яних і скроневих відведеннях (рис. 1).

Результати обстежень крові на інфекції TORCH-комплексу – негативні.

УЗД органів черевної порожнини та нирок: патологічні зміни не виявили.

На МРТ ідентифікували помірні кірково-підкіркові атрофії головного мозку переважно в лобних і скроневих частках мозку.

*Клінічне спостереження за пацієнтом у неврологічному відділенні.* Виявлена загальмованість, зниження м'язового тону, знижена рухова активність, які спостерігали переважно до приймання натще їжі. З дебютом нападів судом дитина втратила навички рухового розвитку: можливість самостійно перевертатися, брати в руки іграшки, навички передмовленневого розвитку (гуління).

Виконали ДНК-діагностику в лабораторії Invitae 1400 16<sup>th</sup> Street San Francisco, CA 94103. Під час медико-генетичного обстеження використали методику Next Generation Sequences (NGS-тест). Таке обстеження у зразку крові пацієнта передбачало аналіз 187 генів, зокрема і SLC2A1 та PRRT2 гени.

За результатами медико-генетичного обстеження, мутації гена SLC2A1 не визначили. Однак метод NGS показав єдину мутацію: патогенний варіант c.649dup (p.Arg217Profs\*8), ідентифікований у PRRT2 гені.

Пацієнту призначена базова протиепілептична терапія (препарат вальпроат натрію в дозі 15 мг/кг per os), протягом 5 діб при поступовому підвищенні дози вальпроату до 20 мг/кг отримано повний контроль нападів. Дитина виписана додому в задовільному стані.

## Обговорення

Дебют хвороби в пацієнта з частих парціальних нападів, втрата дитиною навичок рухового та пізнавального розвитку, зафіксовані гіперкінези у вигляді хореоатетозу, нерівномірність рухової активності протягом доби, що пов'язана з періодами харчування, результати лабораторних обстежень (епізод гіпоглікозахії, низький рівень співвідношення глюкози ліквор/кров – 0,31; двічі виявлена гіпоглікемія), а також структурні зміни головного мозку на МРТ диктували необхідність здійснення

диференційної діагностики клінічно схожих синдромів, зокрема синдрому сімейних судом із пароксизмальним хореоатетозом, що пов'язаний із мутацією PRRT2, та синдрому Glut1 Deficiency.

У результаті медико-генетичного обстеження (ДНК-діагностика) виявили патогенний варіант мутації гена PRRT2, що пояснювало описаний спектр неврологічних симптомів у пацієнта, включаючи напади судом у формі фокальних, гіперкінези у вигляді хореоатетозу, зміни рухової активності дитини, зміни м'язового тону, втрату навичок рухового та передмовленневого розвитку на тлі частих нападів судом [23].

Отже, вирішальним критерієм диференційної діагностики наведених клінічно схожих синдромів виявився метод медико-генетичного обстеження. Для генетичного синдрому PRRT2 типовим є ранній дебют і висока частота нападів судом, однак характерною є і висока ефективність протиепілептичної терапії.

Нині катамнез спостереження за пацієнтом становить 4 місяці: напади судом відсутні, епізоди хореоатетозу істотно зменшилися, їх спостерігають рідше. У хлопчика відновлюється руховий і пізнавальний розвиток.

У фаховій літературі описаний сприятливий перебіг синдрому, що пов'язаний із мутацією гена PRRT2 [23]. Це збігається з даними власного спостереження. Доцільне здійснення медико-генетичного обстеження батьків пацієнта та інших членів його сім'ї.

Отже, ідентифікація генетичної мутації при متابолічних хворобах дає можливість не тільки чітко визначити синдром, але й уточнити особливості перебігу й очікувану відповідь на призначену протисудомну терапію.

## Висновки

1. Диференційна діагностика порушень руху, що супроводжуються у хворих нападами судом, передбачає уточнення етіології, в зв'язку з чим після результатів клінічного обстеження дитини мають бути призначені додаткові параклінічні методи ідентифікації діагнозу.

2. Виявлення поруч із клінічними симптомами гіпоглікемії та гіпоглікозахії диктує необхідність здійснення диференційної діагностики між синдромом сімейних судом із пароксизмальним хореоатетозом, що зумовлений мутацією PRRT2, і синдромом Glut1 Deficiency.

3. Аналіз даних анамнезу, оцінювання результатів клінічного обстеження, зіставлення їх із результатами медико-генетичного обстеження є вирішальними в підтвердженні правильного діагнозу.

**Перспективи подальших досліджень** полягають в аналізі та вивченні клінічних випадків, провідною симптоматикою яких є порушення руху та мовленнєві розлади.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 11.03.2019

Після доопрацювання / Revised: 12.05.2019

Прийнято до друку / Accepted: 24.05.2019

## Відомості про авторів:

Тришинська М. А., д-р мед. наук, доцент каф. неврології № 1, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1022-0635

Свистильник В. О., канд. мед. наук, доцент каф. дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8547-8182

## Сведения об авторах:

Тришинская М. А., д-р мед. наук, доцент каф. неврологии № 1, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Свистильник В. А., канд. мед. наук, доцент каф. детской неврологии и медико-социальной реабилитации, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

## Information about authors:

Trishchynska M. A., MD, PhD, DSc, Associate Professor of Neurology Department No 1, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Svystilnyk V. O., MD, PhD, Associate Professor of Pediatric Neurology and Medical and Social Rehabilitation Department, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Айкарди Ж., Ганефельд Ф. Наследственные дегенеративные заболевания. *Заболевания нервной системы у детей* / под ред. Ж. Айкарди, М. Бакса, К. Гиллберга. 3 изд. Т. 1. Москва : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. С. 360-420.
- [2] Emily de los Reyes. Neurodevelopmental disorders. *Manual of Pediatric Neurology* / ed. by P. Weisleder. New Jersey : World scientific Publishing Co. Pte. Ltd, 2012. pp. 81-87. doi: <https://doi.org/10.1142/7914>
- [3] Cognitive decline in classic infantile Pompe disease: An underacknowledged challenge / Ebbink B. et al. *Neurology*. 2016. Vol. 86. Issue 13. P. 1260-1261. doi: [10.1212/wnl.0000000000002523](https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002523)
- [4] Crosiers D., Blaumeiser B., Van Goethem G. Spectrum of Movement Disorders in 18p Deletion Syndrome. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2018. Vol. 6. Issue 1. P. 70-73. doi: [10.1002/mdc3.12707](https://doi.org/10.1002/mdc3.12707)
- [5] Marques Matos C., Alonso I., Leão M. Diagnostic yield of next-generation sequencing applied to neurological disorders. *Journal Of Clinical Neuroscience*. 2019. Vol. 67. P. 14-18. doi: [10.1016/j.jocn.2019.06.041](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.06.041)
- [6] Свистильник В.О., Коноплянко Т.В. Пароксизмальний кінезіогенний хореоатетоз у дитячому віці. *Сучасна педіатрія*. 2015. № 6. С. 119-120.
- [7] Engaging neuroscience to advance translational research in brain barrier biology / Neuwelt E. et al. *Nature Reviews Neuroscience*. 2011. Vol. 12. Issue 3. P. 169-182. doi: [10.1038/nrn2995](https://doi.org/10.1038/nrn2995)
- [8] Del Zoppo G. Aging and the neurovascular unit. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*. 2012. Vol. 1268. Issue 1. P. 127-133. doi: [10.1111/j.1749-6632.2012.06686.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06686.x)
- [9] Iadecola C. The Pathobiology of Vascular Dementia. *Neuron*. 2013. Vol. 80. Issue 4. P. 844-866. doi: [10.1016/j.neuron.2013.10.008](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.008)
- [10] Abbott N., Rönnbäck L., Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nature Reviews Neuroscience*. 2006. Vol. 7. P. 41-53. doi: [10.1038/nrn1824](https://doi.org/10.1038/nrn1824)
- [11] Тришинська М. А., Дзяк Л. А., Глумчер Ф. С. Инфузионная терапия при неврологических заболеваниях. *Инфузионно-трансфузионная терапия* / под ред. Ф. С. Глумчера, Е. Н. Клигуненко. Киев : Издательство Заславский А, 2018. С. 366-400.
- [12] Simpson I., Carruthers A., Vannucci S. Supply and demand in cerebral energy metabolism: the role of nutrient transporters. *Journal Of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2007. Vol. 27. P. 1766-1791. doi: [10.1038/sj.jcbfm.9600521](https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600521)
- [13] Striking differences in glucose and lactate levels between brain extracellular fluid and plasma in conscious human subjects: effects of hyperglycemia and hypoglycemia / Abi-Saab W. et al. *Journal Of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2002. Vol. 22. P. 271-279. doi: [10.1097/00004647-200203000-00004](https://doi.org/10.1097/00004647-200203000-00004)
- [14] GLUT8, a Novel Member of the Sugar Transport Facilitator Family with Glucose Transport Activity / Doege H. et al. *Journal Of Biological Chemistry*. 2000. Vol. 275. P. 16275-16280. doi: [10.1074/jbc.275.21.16275](https://doi.org/10.1074/jbc.275.21.16275)

- [15] Semenza G. Oxygen-dependent regulation of mitochondrial respiration by hypoxia-inducible factor 1. *Biochemical Journal*. 2007. Vol. 405. Issue 1. P. 1-9. doi: [10.1042/bj20070389](https://doi.org/10.1042/bj20070389)
- [16] Semenza G. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *Journal Of Applied Physiology*. 2000. Vol. 88. Issue 4. P. 1474-1480. doi: [10.1152/jappl.2000.88.4.1474](https://doi.org/10.1152/jappl.2000.88.4.1474)
- [17] Bruick R. A conserved family of prolyl-4-hydroxylases that modify HIF. *Science*. 2001. Vol. 294. Issue 5545. P. 1337-1340. doi: [10.1126/science.1066373](https://doi.org/10.1126/science.1066373)
- [18] Chavez J., LaManna J. Activation of hypoxia-inducible factor-1 in the rat cerebral cortex after transient global ischemia: potential role of insulin-like growth factor-1. *The Journal Of Neuroscience*. 2002. Vol. 22. Issue 20. P. 8922-8931. doi: [10.1523/jneurosci.22-20-08922.2002](https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-20-08922.2002)
- [19] Factor(s) released by glucose-deprived astrocytes enhance glucose transporter expression and activity in rat brain endothelial cells / Régina A. et al. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*, 2001. Vol. 1540. Issue 3. P. 233-242. doi: [10.1016/s0167-4889\(01\)00133-1](https://doi.org/10.1016/s0167-4889(01)00133-1)
- [20] Deane R., Segal M. The transport of sugars across the perfused choroid plexus of the sheep. *The Journal Of Physiology*. 1985. Vol. 362. Issue 1. P. 245-260. doi: [10.1113/jphysiol.1985.sp015674](https://doi.org/10.1113/jphysiol.1985.sp015674)
- [21] Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies / Arsov T. et al. *Annals Of Neurology*. 2012. Vol. 72. Issue 5. P. 807-815. doi: [10.1002/ana.23702](https://doi.org/10.1002/ana.23702)
- [22] Dudzinska M. Dieta w chorobach neurologicznych. *Postepy w diagnostyce i leczeniu chorob układu nerwowego u dzieci* / pod red. S. Jozwiaka. Lublin : Wydawnictwo Bifolium, 2017. P. 143-159.
- [23] Ebrahimi-Fakhari D., Moufawad El Achkar C., Klein C. PRRT2-Associated Paroxysmal Movement Disorders. *GeneReviews*, 2018. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK475803/>.
- [24] Pike M. Opsoclonus-myooclonus syndrome. *Handbook of Clinical Neurology. Pediatric Neurology Part II*. 2013. Vol. 112. P. 1209-1211. doi: [10.1016/b978-0-444-52910-7.00042-8](https://doi.org/10.1016/b978-0-444-52910-7.00042-8)
- [25] Paroxysmal eye-head movements in Glut1 deficiency syndrome / Pearson T. et al. *Neurology*. 2017. Vol. 88. Issue 17. P. 1666-1673. doi: [10.1212/wnl.0000000000003867](https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003867)

## References

- [1] Ajkardi, Zh., & Ganefeld, F. (2013). Nasledstvennyye degenerativnyye zabolovaniya [Hereditary degenerative diseases]. Ajkardi, Zh., Baks, M., Gillberg, K. (Eds). *Diseases of the Nervous System in Childhood*. (3rd ed.). Moscow, pp. 360-420. [in Russian].
- [2] Emily de los Reyes. (2012). Neurodevelopmental disorders. *Manual of Pediatric Neurology*. P. Weisleder. (Ed). New Jersey, pp. 81-87. doi: <https://doi.org/10.1142/7914>
- [3] Ebbink, B., Poelman, E., Plug, I., Lequin, M., van Doorn, P., & Aarsen, F. et al. (2016). Cognitive decline in classic infantile Pompe disease: An underacknowledged challenge. *Neurology*, 86(13), 1260-1261. doi: [10.1212/wnl.0000000000002523](https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002523)
- [4] Crosiers, D., Blaumeiser, B., & Van Goethem, G. (2018). Spectrum of Movement Disorders in 18p Deletion Syndrome. *Movement Disorders Clinical Practice*, 6(1), 70-73. doi: [10.1002/mdc3.12707](https://doi.org/10.1002/mdc3.12707)
- [5] Marques Matos, C., Alonso, I., & Leão, M. (2019). Diagnostic yield of next-generation sequencing applied to neurological disorders. *Journal Of Clinical Neuroscience*, 67, 14-18. doi: [10.1016/j.jocn.2019.06.041](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.06.041)
- [6] Svystilnyk, V. O., & Konoplianko, T. V. (2015). Parokszymalniy kinезіогенний khoreoatetoz u dytiachomu viysi [Paroxysmal kinesigenic choreoatetosis in children's age]. *Sovremennaya pediatriya*, 6, 119-120. [in Ukrainian].
- [7] Neuwelt, E., Bauer, B., Fahlke, C., Fricker, G., Iadecola, C., & Jani-gro, D. et al. (2011). Engaging neuroscience to advance translational research in brain barrier biology. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(3), 169-182. doi: [10.1038/nrn2995](https://doi.org/10.1038/nrn2995)
- [8] del Zoppo, G. (2012). Aging and the neurovascular unit. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, 1268(1), 127-133. doi: [10.1111/j.1749-6632.2012.06686.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06686.x)
- [9] Iadecola, C. (2013). The Pathobiology of Vascular Dementia. *Neuron*, 80(4), 844-866. doi: [10.1016/j.neuron.2013.10.008](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.008)
- [10] Abbott, N., Rönnbäck, L., & Hansson, E. (2006). Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 41-53. doi: [10.1038/nrn1824](https://doi.org/10.1038/nrn1824)
- [11] Treshhinskaja, M. A., Dzjak, L. A., & Glumcher, F. S. Infuzionnaja terapija pri nevrologicheskix zabolovaniyah [Infusion therapy for neurological diseases]. Glumchera, F. S., Kligunenko, E. N. (Eds). *Infusion-transfusion therapy*. Kiev. pp. 366-400. [in Russian].
- [12] Simpson, I., Carruthers, A., & Vannucci, S. (2007). Supply and demand in cerebral energy metabolism: the role of nutrient transporters. *Journal Of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 27, 1766-1791. doi: [10.1038/sj.jcbfm.9600521](https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600521)
- [13] Abi-Saab, W., Maggs, D., Jones, T., Jacob, R., Srihari, V., & Thompson, J. et al. (2002). Striking differences in glucose and lactate levels between brain extracellular fluid and plasma in conscious human

- subjects: effects of hyperglycemia and hypoglycemia. *Journal Of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 22, 271-279. doi: 10.1097/00004647-200203000-00004
- [14] Doege, H., Schürmann, A., Bahrenberg, G., Brauers, A., & Joost, H. (2000). GLUT8, a Novel Member of the Sugar Transport Facilitator Family with Glucose Transport Activity. *Journal Of Biological Chemistry*, 275, 16275-16280. doi: 10.1074/jbc.275.21.16275
- [15] Semenza, G. (2007). Oxygen-dependent regulation of mitochondrial respiration by hypoxia-inducible factor 1. *Biochemical Journal*, 405(1), 1-9. doi: 10.1042/bj20070389
- [16] Semenza, G. (2000). HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *Journal Of Applied Physiology*, 88(4), 1474-1480. doi: 10.1152/jappl.2000.88.4.1474
- [17] Bruick, R. (2001). A conserved family of prolyl-4-hydroxylases that modify HIF. *Science*, 294(5545), 1337-1340. doi: 10.1126/science.1066373
- [18] Chavez, J., & LaManna, J. (2002). Activation of hypoxia-inducible factor-1 in the rat cerebral cortex after transient global ischemia: potential role of insulin-like growth factor-1. *The Journal Of Neuroscience*, 22(20), 8922-8931. doi: 10.1523/jneurosci.22-20-08922.2002
- [19] Régina, A., Morchoisne, S., Borson, N., McCall, A., Drewes, L., & Roux, F. (2001). Factor(s) released by glucose-deprived astrocytes enhance glucose transporter expression and activity in rat brain endothelial cells. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*, 1540(3), 233-242. doi: 10.1016/s0167-4889(01)00133-1
- [20] Deane, R., & Segal, M. (1985). The transport of sugars across the perfused choroid plexus of the sheep. *The Journal Of Physiology*, 362(1), 245-260. doi: 10.1113/jphysiol.1985.sp015674
- [21] Arsov, T., Mullen, S., Rogers, S., Phillips, A., Lawrence, K., & Damiano, J. et al. (2012). Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Annals Of Neurology*, 72(5), 807-815. doi: 10.1002/ana.23702
- [22] Dudzinska, M. (2017). Dieta w chorobach neurologicznych. *Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób układu nerwowego u dzieci [Progress in the diagnosis and treatment of nervous system disorders in children]* Jozwiaka, S. (Ed). Lublin, pp. 143-159. [in Polish].
- [23] Ebrahimi-Fakhari, D., Moufawad El Achkar, C., & Klein, C. (2018). PRRT2-Associated Paroxysmal Movement Disorders. *GeneReviews*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK475803/>.
- [24] Pike, M. (2013). Opsoclonus-myoclonus syndrome. *Handbook of Clinical Neurology. Pediatric Neurology Part II*, 112, 1209-1211. doi: 10.1016/b978-0-444-52910-7.00042-8
- [25] Pearson, T., Pons, R., Engelstad, K., Kane, S., Goldberg, M., & De Vivo, D. (2017). Paroxysmal eye-head movements in Glut1 deficiency syndrome. *Neurology*, 88(17), 1666-1673. doi: 10.1212/wnl.0000000000003867