

Клинический случай фатальной семейной бессонницы с преходящим положительным ответом на терапию кортикостероидами

Ю.А. Шпилюкова, Ю.А. Селивёрстов, Е.П. Нужный

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Фатальная семейная бессонница (ФСБ) является редким генетически обусловленным прионным заболеванием человека с аутомно-доминантным типом наследования, связанным с мутацией D178N в гене PRNP. Оно характеризуется вариабельной клинической картиной и подострым развитием. В статье представлено клиническое наблюдение пациентки 26 лет с подостро дебютировавшей полиморфной неврологической симптоматикой, вегетативными и эндокринными нарушениями, которые первоначально, ввиду отсутствия четких указаний на отягощенность семейного анамнеза, были расценены как проявления аутоиммунного заболевания. На фоне проводимой иммунотерапии кортикостероидами отмечалась стабилизация состояния и даже некоторый положительный эффект в течение нескольких месяцев. В связи с последующим ухудшением состояния в виде развития психопродуктивной симптоматики и когнитивных нарушений, а также появлением дополнительной информации об отягощенности семейного анамнеза была выполнена ДНК-диагностика, выявившая мутацию D178N в гене PRNP.

Ключевые слова: фатальная семейная бессонница; кортикостероиды; ген PRNP; дифференциальный диагноз; аутоиммунный энцефалит.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: jshpilyukova@gmail.com. Шпилюкова Ю.А.

Для цитирования: Шпилюкова Ю.А., Селивёрстов Ю.А., Нужный Е.П. Клинический случай фатальной семейной бессонницы с преходящим положительным ответом на терапию кортикостероидами. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(4): 88–95.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.12

Поступила 28.10.2019 / Принята в печать 08.10.2020

A clinical case of fatal familial insomnia with a transient positive response to corticosteroids

Yulia A. Shpilyukova, Yury A. Seliverstov, Evgeniy P. Nuzhny

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Fatal familial insomnia (FFI) is a rare genetic human prion disease with an autosomal dominant pattern of inheritance caused by a D178N mutation in the PRNP gene. FFI is characterized by a variable clinical presentation and subacute manifestation. The latter prompts to consider autoimmune encephalitis as a differential diagnosis in the diagnostically challenging patients. Here, we present a clinical case of FFI that was initially misdiagnosed with autoimmune encephalitis. A 26-year-old woman presented with rapid development of diverse neurological features, autonomic and endocrine disturbances, which initially were considered as manifestations of an autoimmune disease due to the lack of clear indications of positive family history. She was started on corticosteroids with temporary stabilization and even with a mild improvement for several months. Progressive deterioration of her symptoms with development of the psychiatric and cognitive impairment, as well as subsequently received additional information regarding positive family history, prompted us to perform a PRNP gene test that revealed a D178N mutation and confirmed an FFI diagnosis.

Keywords: fatal familial insomnia; corticosteroids; PRNP gene; differential diagnosis; autoimmune encephalitis.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: jshpilyukova@gmail.com. Raskurazhev A.A.

For citation: Shpilyukova Yu.A., Seliverstov Yu.A., Nuzhny E.P. [A clinical case of fatal familial insomnia with a transient positive response to corticosteroids]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(4): 88–95. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.4.12

Received 28.10.2019 / Accepted 08.10.2020

Введение

Фатальная семейная бессонница (ФСБ) относится к группе генетически обусловленных прионных болезней — редким нейродегенеративным заболеваниям с аутосомно-доминантным типом наследования и высокой пенетрантностью. Они развиваются вследствие мутаций в гене *PRNP*, расположенном на 20-й хромосоме и кодирующем прионный белок (PrP). На наследственные прионные заболевания приходится около 10–15% случаев прионных болезней. В гене прионного белка описано более 40 патогенных мутаций. ФСБ развивается вследствие миссенс-мутации в кодоне 178 (D178N) гена *PRNP* в сочетании с метионином в полиморфном кодоне 129 на том же мутантном аллеле (т.е. в *цис-положении*) — так называемый гаплотип D178N-129M. Этот вариант прионного заболевания занимает по распространенности 3-е место среди всех генетически обусловленных прионных болезней человека.

Возраст дебюта ФСБ крайне вариабелен — от 20 до 70 лет, а средняя продолжительность заболевания составляет 13–15 мес. Течение ФСБ зависит от указанного выше полиморфизма в кодоне 129: при наличии метионина в *трансположении* по отношению к мутации (т.е. на немутантном аллеле) имеет место более быстрое течение, а при наличии валина отмечается более медленное прогрессирование [1]. Клинически ФСБ характеризуется как «*agrypnia excitata*» — бессонница с возбуждением, что сочетается с гиперактивностью симпатической нервной системы (тахикардия, гипергидроз, гиперпирексия и пр.), повышенной двигательной активностью и эпизодами онейроидного помрачения сознания [2]. Такая клиническая картина может сопровождаться иными когнитивными и психопатологическими расстройствами, пирамидными нарушениями, дисфагией, миоклониями и мозжечковыми симптомами. Заболевание неуклонно прогрессирует и заканчивается летально. Отягощенный семейный анамнез отмечается примерно в 2/3 случаев ФСБ.

Патоморфологически при ФСБ выявляются выраженная гибель нейронов и астроглиоз в области медиодорсальных и антеровентральных ядер таламусов и ядер нижних олив. Изолированный глиоз отмечается в среднем мозге и гипоталамусе [1]. В этих же областях наблюдается отложение патологического белка PrP^{Sc}. Кроме того, при длительности заболевания более 2 лет развиваются умеренная атрофия мозжечка и губчатые изменения коры больших полушарий.

В настоящей статье представлено первое, по нашим данным, описание клинического случая ФСБ в России с гаплотипом D178N-129MV. Описанный случай иллюстрирует ряд диагностических трудностей в процессе поиска верного диагноза.

Клинический случай

Пациентка А., 26 лет, впервые обратилась в октябре 2017 г. с жалобами на неустойчивость при ходьбе, периодическое дрожание рук, повышенную потливость, нарушение ночного сна, изменение четкости речи, изменение почерка.

Из анамнеза известно, что первые симптомы заболевания появились в декабре 2016 г., когда пациентка обратила внимание на ухудшение ночного сна, а при выполнении физических упражнений или при длительной ходьбе стали беспокоить эпизоды головокружения. В последующие несколько месяцев присоединились сильная потливость, эпизоды сердцебиения. В начале августа 2017 г. пациентка отметила изменение походки: исчезла плавность движений, а через несколько недель появились трудности при поворотах. При обследовании стандартные лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови) не выявили отклонений. Электронейромиографическое исследование нервов ног и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга от августа 2017 г. также не показали патологических изменений. Выраженность двигательных и координаторных нарушений довольно быстро прогрессировала, и с начала сентября 2017 г. пациентка стала нуждаться в постоянной посторонней поддержке при ходьбе, кроме того, появилась нечеткость речи. При сборе семейного анамнеза были указания на проблемы с ходьбой у отца во взрослом возрасте (подробной информации предоставлено не было, т.к. семья длительное время не поддерживала с ним контакт).

На момент первого обращения в ФГБНУ НЦН отмечалось пограничное значение индекса массы тела 18,6 (нижняя граница нормы — 18,5). Обращали на себя внимание распространенные по коже всего тела участки гипопигментации (ранее дерматологом был диагностирован отрубевидный лишай), акне на коже лица (с подросткового возраста) и влажность кожных покровов ладоней и стоп. Артериальное давление 130/90 мм рт. ст., пульс 124 в минуту, ритмичный. Из общего анамнеза известно, что у пациентки с подросткового возраста нерегулярные менструации (последняя — 3 мес назад). При осмотре в октябре 2017 г. обращали на себя внимание частые интрузии саккад. Выявлялись легкая дизартрия, мышечная гипотония, рефлекс Бабинского справа, кистевой аналог рефлекса Россоломо справа. В руках и туловище — редкие миоклонии. Легкий дисдиадохокinesis при выполнении проб в руках. Координаторные пробы выполняла с умеренной дисметрией и легким интенционным тремором (хуже слева). Самостоятельно стоять не могла. Походка атактическая с расширенной базой, передвигалась только с посторонней поддержкой. Нарушений со стороны чувствительной сферы не выявлено. Кроме того, у пациентки отмечался повышенный стартл-рефлекс. Оценка по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) 26/30 баллов (вариант нормы).

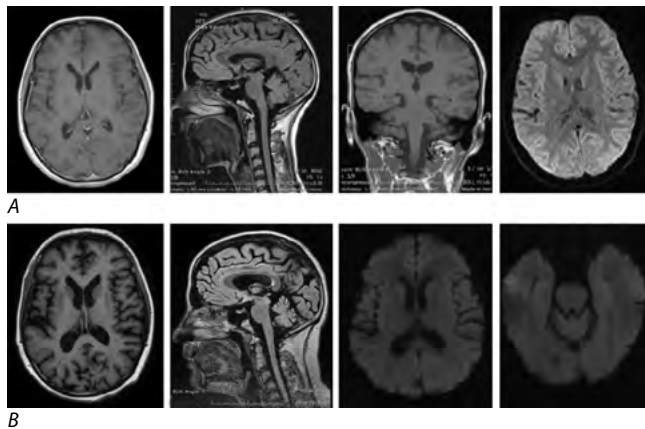


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки А.
А — при первичном обращении; В — спустя 9 мес.

Fig. 1. Brain MRI of the patient A.
A — at the initial assessment; B — 9 months later following the initial evaluation

Проведена люмбальная пункция, при которой в общем анализе цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) отклонений не выявлено. Анализ ЦСЖ и сыворотки на олигоклональные антитела показал 1-й тип синтеза. Через 5 дней после люмбальной пункции пациентка отметила появление двоения при взгляде вправо, вправо и вверх, вправо и вниз. Результаты анализов сыворотки на антитела к тиреопероксидазе, глутаматдекарбоксилазе, NMDA-рецепторам, глиадину и антинейрональные антитела (Hu [ANNA 1], Yo-1 [PCA1], CV2, Ma2, Ri [ANNA2], антитела к амфифизину) оказались отрицательными. Кровь на медь и церулоплазмин — без патологических изменений. В связи с наличием стволовой и мозжечковой симптоматики в сочетании с вегетативными проявлениями, подострым развитием нарушений нельзя было полностью исключить аутоиммунный характер заболевания, в связи с чем было принято решение о проведении пробной пульс-терапии метилпреднизолоном (5 г на курс), по завершении которой отмечена положительная динамика в виде полного регресса двоения, небольшого улучшения выполнения координаторных проб. В связи с тенденцией к снижению у пациентки массы тела было рекомендовано проведение онкопоиска.

При повторном осмотре через месяц вновь появилось описанное выше двоение, следящие движения глаз приобрели саккадический характер; в остальном неврологический статус оставался прежним. По результатам ультразвукового исследования молочных желез, компьютерной томографии органов грудной, брюшной полости и органов малого таза данных за онкологическую патологию не получено. Анализ крови на витамин В₁₂, фолиевую кислоту, витамин D — в норме. При проведении в декабре 2017 г. повторной МРТ головного мозга очаговых и атрофических изменений не определялось (рис. 1, А). Учитывая умеренный положительный ответ на пульс-терапию метилпреднизолоном в середине декабря 2017 г. принято решение о начале перорального приема кортикостероидов (преднизолон 40 мг/сут через день); также добавлен клоназепам в дозе 1 на ночь с целью коррекции миоклоний.

В последующие 2 недели состояние продолжало ухудшаться: появилась общая слабость, усилилась дискоординация движений (стало тяжело держать голову в положении сидя, очень тяжело передвигаться даже с поддержкой), появи-



Рис. 2. Образец выполнения пациенткой А. некоторых заданий из MoCA

Fig. 2. An example of several Montreal Cognitive Assessment tasks completed by the patient A.

лась сонливость в дневные часы, ухудшились речь и глотание, усилились миоклонии. В связи с ухудшением состояния принято решение об увеличении дозы преднизолона до 40 мг ежедневно, в результате чего состояние стабилизировалось, а в течение последующих 2 мес отмечалась положительная динамика в виде улучшения координации (могла сама встать с подстраховкой из положения сидя, удерживать равновесие стоя, самостоятельно садиться и сидеть без поддержки, писать и рисовать), значительного уменьшения выраженности миоклоний (сохранялись лишь легкие редкие подергивания правой ногой), улучшения глотания и речи. Однако нарушение ночного сна, дневная сонливость и двоение при взгляде вправо сохранялись.

При повторном осмотре в марте 2018 г. в связи с сохранением нарушений сна и двоения, практически полным регрессом миоклоний принято решение об отмене клоназепама и увеличении дозы преднизолона до 60 мг/сут ежедневно. В течение 1,5 мес после увеличения дозы кортикостероидов вновь отмечалась временная положительная динамика в виде улучшения ночного сна и регресса дневной сонливости, некоторого уменьшения дизартрии и улучшения глотания, почерка и общей двигательной активности (со слов родственников, много занималась физически и могла сама встать с опорой на ходунки).

Тем не менее впоследствии снова постепенно стала нарастать утомляемость при физической нагрузке, появились поперхивания, сонливость и нечеткость речи. Кроме того, в начале июля 2018 г. при повторном осмотре у пациентки были выявлены когнитивные нарушения (рис. 2). Пациентке было рекомендовано проведение высокообъемного плазмафереза. В конце июля по месту жительства проведено 3 сеанса плазмафереза (650 мл за сеанс) без существенного эффекта. В последующие несколько недель после плазмафереза отмечена отрицательная динамика в виде ухудшения координации, глотания и речи, появились эпизоды зрительных галлюцинаций (разговаривала со своим несуществующим ребенком, принимала одних людей за других), выражено снизилась критика к своему состоянию — перестала понимать, что больна.

В связи с ухудшением состояния пациентке было рекомендовано повторить МРТ головного мозга, при которой выявлена диффузная атрофия вещества головного мозга (рис. 1, В); исследование с контрастным веществом не

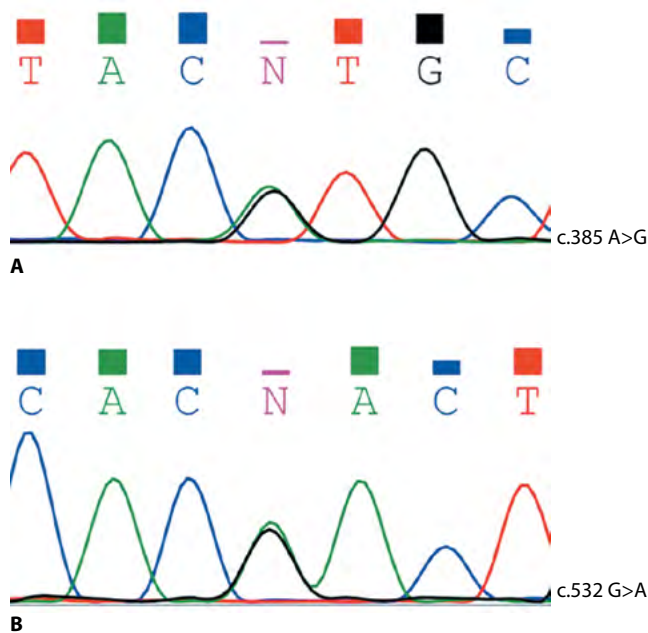


Рис. 3. Фрагмент сиквенса, содержащий мутацию D178N (с.532G>A) и вариант 129MV (с.385A>G)

Fig. 3. *PRNP* sequencing results showing D178N mutation (c.532G>A) and 129MV variant (c.385A>G)

показало накопления последнего. В это же время от родственников пациентки была получена дополнительная информация о причине смерти ее отца: примерно с 50 лет он стал плохо ходить, затем появились нарушения речи и глотания, отмечались зрительные галлюцинации; наблюдался с диагнозом «синдром Стила–Ричардсона–Ольшевского»

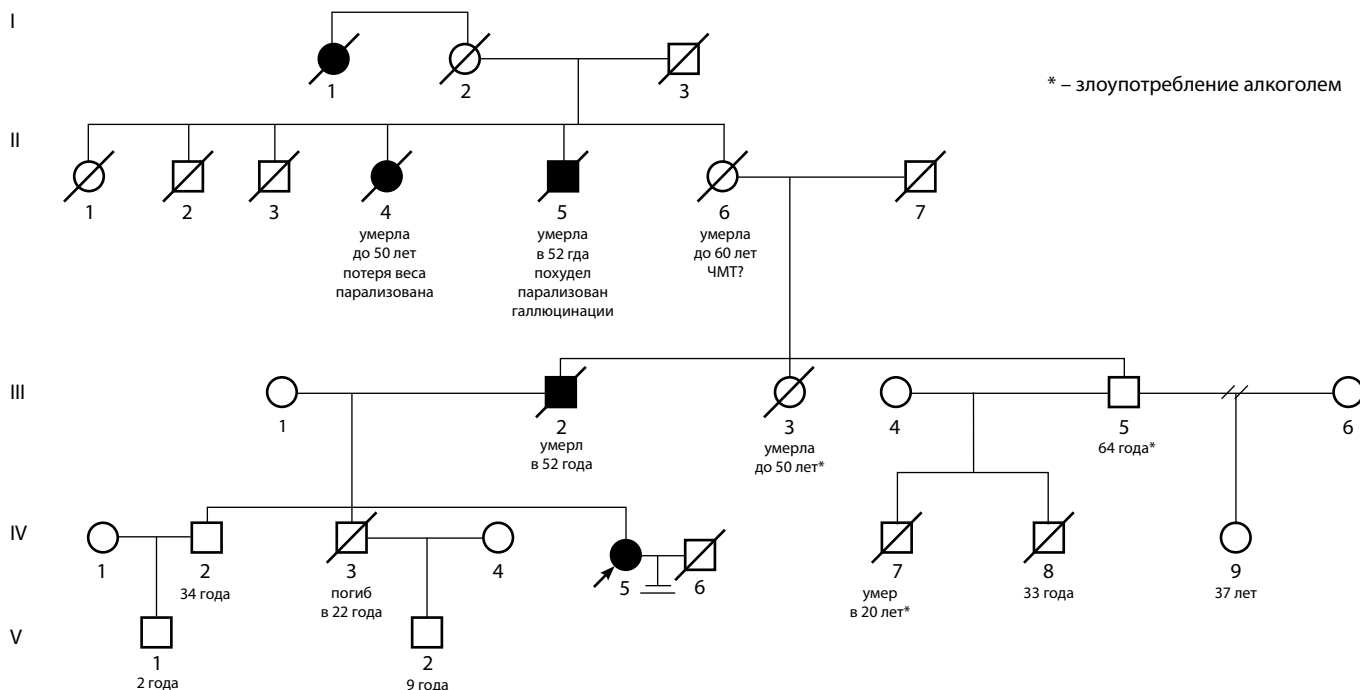


Рис. 4. Родословная пациентки А. I-1 — нет точной информации, IV-3 — смерть вследствие несчастного случая (обстоятельства неизвестны)

Fig. 4. Pedigree of patient A. I-1 — no clear information, IV-3 — death due to an accident (circumstances unknown)

и скончался примерно в течение 2 лет от момента начала заболевания. В связи с полученной информацией о семейном анамнезе, быстрым нарастанием атрофии головного мозга пациентке было рекомендовано выполнение электроэнцефалографии (ЭЭГ) и молекулярно-генетической диагностики с целью поиска мутаций в гене прионного белка *PRNP*. При ЭЭГ выявлено замедление биоэлектрической активности головного мозга, преобладание медленноволновой активности и полиморфных потенциалов [3] в лобно-центрально-височных областях, больше слева. В начале сентября 2018 г. получен результат молекулярно-генетической диагностики: выявлена мутация D178N (с.532G>A) в гене *PRNP* в гетерозиготном состоянии (рис. 3). Подробное уточнение семейного анамнеза среди родственников со стороны отца выявило четкий аутосомно-доминантный паттерн наследования (рис. 4). Таким образом, нами было подтверждено наследственное прионное заболевание.

Особенности фенотипа, ассоциированного с вариантом D178N

Первая публикация, посвященная наследственным прионным заболеваниям человека, датирована 1930 г. и принадлежит Meggendorfer. Он описал немецкую семью, некоторые члены которой страдали от быстро прогрессирующей деменции. Патоморфологическое исследование умерших от этой болезни выявило губчатые изменения в головном мозге [4]. Много десятилетий спустя было показано, что заболевшие потомки этой семьи являлись носителями мутации D178N с кодоном 129V в гене *PRNP* [5]. Вышеуказанная семья является одним из первых случаев описания наследственной формы болезни Якоба–Крейтцфельда (БЯК; именно такое написание этого эпонима рекомендуется использовать в настоящее время). Термин «семейная фатальная бессонница» был введен в 1986 г. Luagresi

и соавт., которые описали итальянскую семью с прогрессирующей бессонницей, вегетативными нарушениями, двигательными расстройствами и дегенеративными изменениями в области таламусов [6]. В 1992 г. у больных членов этой семьи была выявлена мутация D178N (кодон 129M) в гене *PRNP* [7], что стало подтверждением того, что данное заболевание относится к генетически обусловленным прионным заболеваниям человека. В последующем было описано большое количество мутаций в гене *PRNP*, которые включают в себя миссенс-варианты, инсерции, нонсенс-варианты и делеции [8].

Таким образом, одна и та же мутация D178N может проявляться двумя различными фенотипами — наследственной формой БЯК и ФСБ, что, как оказалось позже, в большинстве случаев зависит от наличия полиморфизма в кодоне 129 в цис-положении по отношению к основной мутации. Если 129-й кодон в цис-положении кодирует метионин, то развивается фенотип ФСБ, если валин — фенотип наследственной формы БЯК [9]. Тем не менее имеются описания случаев, когда гаплотип D178N-129M проявлялся как БЯК, а гаплотип D178N-129V — как ФСБ; кроме того, описаны семьи, в которых встречаются оба фенотипа [10, 11].

Средний возраст дебюта наследственной БЯК при наличии гаплотипа D178N-129V составляет 46 лет, однако заболевание может манифестировать в диапазоне 20–80 лет [9, 12]. Средняя продолжительность этой болезни составляет 23 мес (7–60 мес), что больше средней длительности спорадической формы БЯК [9, 12]. Также было показано, что генотип D178N с кодоном 129VV ассоциирован с более ранним началом заболевания и более быстрым его течением по сравнению с генотипом 129MV [9]. Это стало основой для предположения, что гомозиготность по кодону 129 не только является фактором риска развития заболевания, но, кроме того, может модифицировать течение заболевания.

Наиболее убедительные клинические данные относительно фенотипа пациентов с мутацией D178N получены из описания серии 43 случаев в 1992 г. [12]. Вместе с тем эти данные были опубликованы до того, как стал известен факт влияния цис-кодона 129 на экспрессию мутации D178N, поэтому не известно, все ли из этих случаев имели генотип D178N-129V. Первым симптомом в 95% случаев были когнитивные нарушения (в особенности нарушения памяти), практически у всех пациентов развивалась деменция. В начале заболевания в 30% случаев отмечались поведенческие нарушения, в 21% случаев — мозжечковые расстройства. По ходу прогрессирования заболевания мозжечковые симптомы развивались в 86% случаев, миоклонии — в 74%, экстрапирамидные расстройства — в 6%, пирамидные симптомы — примерно в 50%, а эпилептические приступы — только в 12%. Лишь некоторые из этих пациентов имели характерные трехфазные волны на ЭЭГ.

В настоящее время отсутствуют крупные когортные исследования с данными МРТ и анализа ЦСЖ по пациентам с гаплотипом D178N-129V [8]. Согласно патоморфологическим данным, для случаев D178N-129V характерна картина, подобная спорадическим случаям БЯК — губчатые изменения головного мозга и гибель нейронов, более выраженная в неокортексе, а также умеренное поражение таламусов при сохранным мозжечке.

Генетический вариант D178N-129M является третьим по распространенности среди всех описанных патогенных му-

таций в гене *PRNP* [8], а в Германии данный вариант является одним из самых распространенных [13]. В настоящее время описано около 30 семей с ФСБ, ассоциированной с вариантом D178N-129M [8]. Как указывалось выше, длительность ФСБ зависит от варианта кодона 129: пациенты, гомозиготные по 129 кодону (MM), имеют более короткую продолжительность заболевания (около 12 ± 4 мес) по сравнению с гетерозиготным вариантом MV (21 ± 15 мес) [14].

Характерными проявлениями ФСБ являются нарушение нормального цикла сна и бодрствования (дезорганизация паттернов сна по данным ЭЭГ), гиперфункция симпатической нервной системы в сочетании с разнообразными двигательными и координаторными нарушениями [13]. Однако не всегда симптомы так отчетливо выражены: некоторые носители мутации имеют умеренно выраженную бессонницу и нормальные паттерны сна по данным ЭЭГ, несмотря на характерный глиоз в области таламусов по данным патоморфологического исследования [10]. Нарушение функции вегетативной нервной системы является наиболее ранним клиническим признаком, однако, например, среди пациентов в Стране Басков наиболее характерными клиническими проявлениями являются психопатологические симптомы и нарушение ходьбы [11]. В одном из недавних исследований когорты пациентов с ФСБ в Германии показано, что галлюцинации более распространены именно среди этих пациентов по сравнению с другими генетическими вариантами прионных заболеваний человека [13]. В некоторых случаях ФСБ генетический вариант D178N-129M на ранних этапах может иметь фенотип, подобный ранней стадии болезни Альцгеймера, что следует иметь в виду при проведении дифференциального диагноза [15].

Диагноз ФСБ может быть поставлен на основании вышеперечисленных признаков, полисомнографии и по данным генетического тестирования. Также могут быть полезны такие методы, как позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой, при которой можно обнаружить гипометаболизм в области таламусов как у симптомных пациентов, так и у асимптомных носителей мутации за много месяцев до клинического начала заболевания. По мере развития заболевания гипометаболизм начинает выявляться также в поясной извилине, а в последующем — и в других областях коры больших полушарий [16]. При выполнении ЭЭГ во время сна обычно обнаруживается уменьшение сонных веретен и К-комплексов; периодические трехфазные острые волны возникают редко и, как правило, отмечаются на поздних стадиях заболевания [11, 17]. Кроме того, при ФСБ могут отмечаться эндокринные нарушения, такие как повышение содержания кортизола, изменение содержания гормонов шитовидной железы и гонадотропинов [18]. Примерно в 16% случаев при МРТ можно обнаружить картину, характерную для классической БЯК [13]. Неспецифические маркеры в ЦСЖ — белок 14-3-3 и содержание общего тау-белка — имеют крайне низкую чувствительность [13].

Обсуждение

Выявленная у пациентки А. мутация D178N (с.532G>A) в гене *PRNP* является ранее описанным патогенным вариантом генетически обусловленных прионных заболеваний человека и ассоциирована с двумя клиническими вариантами: наследственной формой БЯК и ФСБ. Наша пациентка является гетерозиготной по полиморфизму в кодоне 129: D178N-129MV (рис. 3). Установить, какой кодон находит-

Таблица 1. Критерии клинической диагностики фатальной семейной бессонницы [16]

Table 1. Clinical diagnostic criteria for fatal familial insomnia [16]

A) Обязательное наличие **органических нарушений сна**. Если нет клинических данных следует выполнить полисомнографию
 Obligatory **organic sleep disturbances**. If not yet clinically apparent, a polysomnography has to be performed.

B) Не менее **двух** из перечисленных **симптомов, характерных для болезни Якоба-Крейтцфельда**

At least **two** of the following “**CJD-like symptoms/signs**”

1. Психиатрические нарушения* / Psychiatric*
2. Атаксия / Ataxia
3. Зрительные нарушения (двоение, нечеткость зрения) / Visual
4. Миоклонии / Myoclonus
5. Когнитивные/мнестические нарушения / Cognitive/amnestic deficits

C) Не менее **одного** из перечисленных «**относительно специфичных для заболевания симптомов/признаков**»

- At least **one** of the following “**relatively disease-specific symptoms/signs**”
1. Снижение массы тела более 10 кг за последние 6 месяцев / Loss of weight with a cutoff point >10 kg during the last 6 months
 2. Вегетативные нарушения** / Autonomic**
 3. Осиплость голоса / Husky voice

Примечание. *Зрительные галлюцинации, личностные нарушения, депрессия, агрессивность, расторможенность, апатия.

**Гипергидроз, впервые диагностированная артериальная гипертензия, тахикардия, запор, гипертермия.

Note. *Visual hallucinations, personality change, depression, anxiety, aggressiveness, disinhibition, listlessness.

**Hyperhidrosis, newly diagnosed arterial hypertension, tachycardia, obstipation, hyperthermia

ся в cis-положении, не удалось (мать пациентки не сдала кровь для исследования).

В 2014 г. А. Krasnianski и соавт. были предложены диагностические критерии для раннего клинического выявления случаев ФСБ (табл. 1), когда по различным причинам невозможно проведение ДНК-диагностики (специфичность 80%, чувствительность — 81,3–91,0%) [16].

В данной работе также проведен анализ клинических особенностей пациентов с MM- и MV-генотипами: миоклонии, дезориентация в пространстве и галлюцинации чаще встречаются при MM-варианте, а бульбарные и вегетативные нарушения более характерны для MV-варианта. Фенотипические различия между MV- и MM-генотипами при ФСБ объясняются различной степенью превращения нормального белка PrP^C в его патологическую изоформу PrP^{Sc}.

Нарушения сна у нашей пациентки были одним из самых первых симптомов: сначала они представляли собой трудности при засыпании и частые пробуждения в течение ночи, далее появилась дневная сонливость, а впоследствии нарушился нормальный цикл сна и бодрствования. Кроме того, у описанной нами пациентки имелись все признаки из группы симптомов, характерных для прионных заболеваний человека, которые развивались последовательно по мере прогрессирования заболевания: начало болезни с атаксии и миоклоний, последующее присоединение зрительных нарушений (двоение), когнитивные и психопатологические расстройства. У нашей пациентки наблюдалось

Таблица 2. Критерии диагностики фатальной семейной бессонницы (ФСБ) [19]

Table 2. Clinical diagnostic criteria for fatal familial insomnia [19]

Возможный диагноз ФСБ

Core clinical features and possible fatal familial insomnia

Для диагностики возможной ФСБ необходимо выявление **ключевых симптомов, связанных с нарушением сна (а) и одного из двух других ключевых признаков (b/c)**

The **organic sleep-related abnormalities (a) in addition to one or two other core features (b/c) are essential for a diagnosis of possible FFI**

a. Симптомы, связанные с нарушением сна: бессонница, отсутствие фазы глубокого сна, фрагментация сна, укорочение или потеря REM-фазы сна, ларингеальный стридор, нарушения дыхания во сне, произвольные движения

a. Organic sleep-related symptoms: Insomnia, lack of deep sleep, sleep fragmentation and reduction or loss of REM sleep, laryngeal stridor, sleep breath disturbance, and involuntary movements

b. Быстро прогрессирующая деменция: атаксия, пирамидные и экстрапирамидные симптомы, психиатрические нарушения могут выявляться или отсутствовать

b. Rapidly progressive dementia (RPD): The presence or absence of ataxia, pyramidal or extrapyramidal symptoms or signs, and psychiatric symptoms

c. Прогрессирующие нарушения симпатической нервной системы: артериальная гипертензия, повышенная потливость, тахикардия, нерегулярное дыхание

c. Progressive sympathetic symptoms: Hypertension, sweating, tachycardia, and irregular breathing

Вероятный диагноз ФСБ

Suggestive features and probable fatal familial insomnia

Для диагностики вероятной ФСБ необходимы **≥ 1 поддерживающего признака и ≥ 2 ключевых признака**

If **one or more of these suggestive features and two or more core features above are present, a diagnosis of probable FFI can be made**

a. Положительный семейный анамнез быстро прогрессирующей деменции или бессонницы

a. Positive family history of RPD and insomnia

b. Органическая бессонница, апноэ во сне, ларингеальный стридор и произвольные движения во сне, выявленные с помощью полисомнографии

b. Organic insomnia, sleep-related apnea, laryngeal stridor, and involuntary movements revealed by PSG

c. Гипометаболизм глюкозы в области таламусов, выявленный с помощью ОФЭКТ или ПЭТ

c. Low glucose uptake in the thalamus demonstrated by SPECT or PET imaging

Достоверный диагноз ФСБ

Diagnostic features and definitive fatal familial insomnia

Для диагностики достоверной ФСБ необходимо выявление мутации в гене *PRNP*

If the *PRNP* gene test is positive, a diagnosis of definitive FFI can be confirmed

Необходимо выявление мутации D178N с метионином в положении 129 (D178N-129M гаплотип) в гене *PRNP* / *PRNP* gene sequencing revealed D178N mutation with methionine polymorphism at codon 129

и характерное для ФСБ снижение массы тела, что впоследствии несколько стабилизировалось и, возможно, было связано с длительным пероральным приемом кортикостероидов (на его фоне отмечалось даже некоторое увеличение массы тела). Тем не менее с самого начала заболевания отмечались вегетативные нарушения (тахикардия, гипергидроз) и эндокринные расстройства (нарушение менструального цикла). Таким образом, наша пациентка удовлетворяла приведенным клиническим критериям ФСБ.

В 2018 г. L.Y. Wu и соавт. были предложены другие диагностические критерии ФСБ [19], основанные на принципе диагностической иерархии, в которые включено генетическое подтверждение заболевания (табл. 2).

На основании этих критериев нашей пациентке можно установить достоверный диагноз ФСБ.

В процессе гормональной терапии в связи с первоначально предполагаемым диагнозом аутоиммунного стволового энцефалита у пациентки был отмечен положительный эффект в виде значительного улучшения координации, уменьшения бульбарных нарушений и нормализации сна. Резкое ухудшение состояния пациентки после проведения плазмафереза сложно трактовать однозначно.

По опубликованным данным, проведение плазмафереза крайне незначительно влияет на концентрацию принимаемых кортикостероидов [20]. Описания применения кортикостероидов при прионных заболеваниях в литературе единичны и чаще связаны с первоначально ошибочным диагнозом или сопутствующим диагнозом

энцефалопатии Хашимото. Так, в июле 2018 г. было опубликовано описание клинического случая лечения пациентки с ФСБ с первоначально ошибочно установленным диагнозом энцефалопатии Хашимото и положительным ответом на лечение кортикостероидами [21]. Пациентка из данной публикации тоже являлась носителем мутации D178N с отягощенным семейным анамнезом. В 2014 г. опубликовано описание клинического случая пациента с диагнозом спорадической БЯК (повышен уровень белка 14-3-3 в ЦСЖ, периодические острые волны на ЭЭГ, повышение МР-сигнала от коры, хвостатых ядер и скорлупы, отрицательная ДНК-диагностика), сопровождавшейся энцефалопатией Хашимото (повышенный титр антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину) [22]. На фоне пульс-терапии метилпреднизолоном отмечалась отрицательная динамика, а патоморфологическое исследование подтвердило БЯК. Есть отдельные работы, изучающие роль кортикостероидов при прионных заболеваниях [23]. Данные об ухудшении состояния при гормональной терапии БЯК и его улучшении при ФСБ могут указывать на патофизиологические различия между этими заболеваниями.

Представленное описание клинического случая ФСБ в России и процесса диагностического поиска хорошо иллюстрирует возможные сложности, с которыми могут столкнуться практикующие врачи при обследовании подобных пациентов. Тем не менее, несмотря на отсутствие в настоящее время методов патогенетической терапии наследственных прионных заболеваний человека, своевременная правильная их диагностика остается важной с позиций медико-генетического консультирования и планирования семьи.

Список литературы

1. Takada L.T., Kim M., Metcalf S. et al. Prion disease. In: Geschwind D.H., Paulson H.L., Klein C. (ed.) Handbook of Clinical Neurology, Vol. 148 (3rd series), Neurogenetics, Part II. 1st ed. Elsevier B.V., 2018: 441-464. DOI: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00029-6
2. Cortelli P., Fabbri M., Calandra-Buonaura G. et al. Gait disorders in fatal familial insomnia. *Mov Disord* 2014; 29: 420-424. DOI: 10.1002/mds.25786. PMID: 24375448.
3. Брутян А.Г., Корепина О.С., Абрамова А.А., Белякова-Бодина А.И. Роль электроэнцефалографии в диагностике болезни Крейтцфельда-Якоба. *Нервные болезни* 2019; (4): 24-31. DOI: 10.24411/2226-0757-2019-12133.
4. Meggendorfer F. Klinische und genealogische Beobachtungen bei einem Fall von spastischer Pseudosklerose Jakobs. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1930; 128 (1): 337-341.
5. Kretschmar H.A., Neumann M., Stavrou D. Codon 178 mutation of the human prion protein gene in a German family (Backer family): sequencing data from 72-year-old celloidin-embedded brain tissue. *Acta Neuropathol* 1995; 89: 96-98. DOI: 10.1007/bf00294264. PMID: 7709737.
6. Lugaesi E., Medori R., Montagna P. et al. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med* 1986; 315: 997-1003. DOI: 10.1056/NEJM198610163151605. PMID: 3762620.
7. Medori R., Tritschler H.J., LeBlanc A. et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 1992; 326: 444-449. DOI: 10.1056/NEJM199202133260704. PMID: 1346338.
8. Kim M.O., Takada L., Wong K. et al. Genetic PrP prion diseases. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 2018; 10: a033134. DOI: 10.1101/cshperspect.a033134. PMID: 28778873.
9. Goldfarb L.G., Petersen R.B., Tabaton M. et al. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by DNA polymorphism. *Science* 1992; 258: 806-808. DOI: 10.1126/science.1439789. PMID: 1439789.
10. Zerr I., Giese A., Windl O. et al. Phenotypic variability in fatal familial insomnia (D178N-129M) genotype. *Neurology* 1998; 51: 1398-1405. DOI: 10.1212/wnl.51.5.1398. PMID: 9818868.
11. Zarranz J.J., Digon A., Atares B. et al. Phenotypic variability in familial prion diseases due to the D178N mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1491-1496. DOI: 10.1136/jnnp.2004.056606. PMID: 16227536.

References

1. Takada L.T., Kim M., Metcalf S. et al. Prion disease. In: Geschwind D.H., Paulson H.L., Klein C. (ed.) Handbook of Clinical Neurology, Vol. 148 (3rd series), Neurogenetics, Part II. 1st ed. Elsevier B.V., 2018: 441-464. DOI: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00029-6
2. Cortelli P., Fabbri M., Calandra-Buonaura G. et al. Gait disorders in fatal familial insomnia. *Mov Disord* 2014; 29: 420-424. DOI: 10.1002/mds.25786. PMID: 24375448.
3. Brutyan A.G., Korepina O.S., Abramova A.A., Belyakova-Bodina A.I. [The role of electroencephalography in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease]. *Nervnyye bolezni* 2019; (4): 24-31. DOI: 10.24411/2226-0757-2019-12133. (In Russ.)
4. Meggendorfer F. Klinische und genealogische Beobachtungen bei einem Fall von spastischer Pseudosklerose Jakobs. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1930; 128 (1): 337-341.
5. Kretschmar H.A., Neumann M., Stavrou D. Codon 178 mutation of the human prion protein gene in a German family (Backer family): sequencing data from 72-year-old celloidin-embedded brain tissue. *Acta Neuropathol* 1995; 89: 96-98. DOI: 10.1007/bf00294264. PMID: 7709737.
6. Lugaesi E., Medori R., Montagna P. et al. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med* 1986; 315: 997-1003. DOI: 10.1056/NEJM198610163151605. PMID: 3762620.
7. Medori R., Tritschler H.J., LeBlanc A. et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 1992; 326: 444-449. DOI: 10.1056/NEJM199202133260704. PMID: 1346338.
8. Kim M.O., Takada L., Wong K. et al. Genetic PrP prion diseases. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 2018; 10: a033134. DOI: 10.1101/cshperspect.a033134. PMID: 28778873.
9. Goldfarb L.G., Petersen R.B., Tabaton M. et al. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by DNA polymorphism. *Science* 1992; 258: 806-808. DOI: 10.1126/science.1439789. PMID: 1439789.
10. Zerr I., Giese A., Windl O. et al. Phenotypic variability in fatal familial insomnia (D178N-129M) genotype. *Neurology* 1998; 51: 1398-1405. DOI: 10.1212/wnl.51.5.1398. PMID: 9818868.
11. Zarranz J.J., Digon A., Atares B. et al. Phenotypic variability in familial prion diseases due to the D178N mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1491-1496. DOI: 10.1136/jnnp.2004.056606. PMID: 16227536.

12. Brown P, Goldfarb L.G., Kovanen J. et al. Phenotypic characteristics of familial Creutzfeldt-Jakob disease associated with the codon 178Asn PRNP mutation. *Ann Neurol* 1992; 31: 282–285. DOI: 10.1002/ana.410310309. PMID: 1353342.
13. Krasnianski A., Heinemann U., Ponto C. et al. Clinical findings and diagnosis in genetic prion diseases in Germany. *Eur J Epidemiol* 2016; 31: 187–196. DOI: 10.1007/s10654-015-0049-y. PMID: 26076917.
14. Gambetti P., Parchi P., Chen S.G. Hereditary Creutzfeldt-Jakob disease and fatal familial insomnia. *Clin Lab Med* 2003; 23: 43–64. DOI: 10.1016/S0272-2712(02)00065-3. PMID: 12733424.
15. Guerreiro R.J., Vaskov T., Crews C. et al. A case of dementia with PRNP D178Ncis-129M and no insomnia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010; 23: 415–417. DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181ae3a76. PMID: 19571725.
16. Krasnianski A., Juan P.S., Ponto C. et al. A proposal of new diagnostic pathway for fatal familial insomnia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 5: 654–659. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305978. PMID: 24249784.
17. Krasnianski A., Bartl M., Sanchez Juan P. et al. Fatal familial insomnia: clinical features and early identification. *Ann Neurol* 2008; 63: 658–661. DOI: 10.1002/ana.21358. PMID: 18360821.
18. Collins S., McLean C.A., Masters C.L. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru: a review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies. *J Clin Neurosci* 2001; 8: 387–397. DOI: 10.1054/jocn.2001.0919. PMID: 11535002.
19. Wu L.-Y., Zhan S.-Q., Huang Z.-Y. et al. Expert consensus on clinical diagnostic criteria for fatal familial insomnia. *Chin Med J* 2018; 131: 1613–1617. DOI: 10.4103/0366-6999.235115. PMID: 29941716.
20. Ibrahim R.B., Liu C., Cronin S.M. et al. Drug removal by plasmapheresis: an evidence-based review. *Pharmacotherapy* 2007; 11: 1529–1549. DOI: 10.1592/phco.27.11.1529. PMID: 17963462.
21. Stevens J.M., Levine M.R., Constantino A.E., Motamedi G.K. Case of fatal familial insomnia caused by a d178n mutation with phenotypic similarity to Hashimoto's encephalopathy. *BMJ Case Rep* 2018; 2018: bcr-2018-225155. DOI: 10.1136/bcr-2018-225155. PMID: 30012679.
22. Jang J.W., Park S.Y., Park Y.H. et al. Symptomatic aggravation after corticosteroid pulse therapy in definite sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with the feature of Hashimoto's encephalopathy. *BMC Neurol* 2014; 14: 179. DOI: 10.1186/s12883-014-0179-y. PMID: 25196053.
23. Voigtländer T., Unterberger U., Touma C. et al. Prominent corticosteroid disturbance in experimental prion disease. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 2723–2730. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.04801.x. PMID: 16817875.
12. Brown P, Goldfarb L.G., Kovanen J. et al. Phenotypic characteristics of familial Creutzfeldt-Jakob disease associated with the codon 178Asn PRNP mutation. *Ann Neurol* 1992; 31: 282–285. DOI: 10.1002/ana.410310309. PMID: 1353342.
13. Krasnianski A., Heinemann U., Ponto C. et al. Clinical findings and diagnosis in genetic prion diseases in Germany. *Eur J Epidemiol* 2016; 31: 187–196. DOI: 10.1007/s10654-015-0049-y. PMID: 26076917.
14. Gambetti P., Parchi P., Chen S.G. Hereditary Creutzfeldt-Jakob disease and fatal familial insomnia. *Clin Lab Med* 2003; 23: 43–64. DOI: 10.1016/S0272-2712(02)00065-3. PMID: 12733424.
15. Guerreiro R.J., Vaskov T., Crews C. et al. A case of dementia with PRNP D178Ncis-129M and no insomnia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010; 23: 415–417. DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181ae3a76. PMID: 19571725.
16. Krasnianski A., Juan P.S., Ponto C. et al. A proposal of new diagnostic pathway for fatal familial insomnia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 5: 654–659. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305978. PMID: 24249784.
17. Krasnianski A., Bartl M., Sanchez Juan P. et al. Fatal familial insomnia: clinical features and early identification. *Ann Neurol* 2008; 63: 658–661. DOI: 10.1002/ana.21358. PMID: 18360821.
18. Collins S., McLean C.A., Masters C.L. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru: a review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies. *J Clin Neurosci* 2001; 8: 387–397. DOI: 10.1054/jocn.2001.0919. PMID: 11535002.
19. Wu L.-Y., Zhan S.-Q., Huang Z.-Y. et al. Expert consensus on clinical diagnostic criteria for fatal familial insomnia. *Chin Med J* 2018; 131: 1613–1617. DOI: 10.4103/0366-6999.235115. PMID: 29941716.
20. Ibrahim R.B., Liu C., Cronin S.M. et al. Drug removal by plasmapheresis: an evidence-based review. *Pharmacotherapy* 2007; 11: 1529–1549. DOI: 10.1592/phco.27.11.1529. PMID: 17963462.
21. Stevens J.M., Levine M.R., Constantino A.E., Motamedi G.K. Case of fatal familial insomnia caused by a d178n mutation with phenotypic similarity to Hashimoto's encephalopathy. *BMJ Case Rep* 2018; 2018: bcr-2018-225155. DOI: 10.1136/bcr-2018-225155. PMID: 30012679.
22. Jang J.W., Park S.Y., Park Y.H. et al. Symptomatic aggravation after corticosteroid pulse therapy in definite sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with the feature of Hashimoto's encephalopathy. *BMC Neurol* 2014; 14: 179. DOI: 10.1186/s12883-014-0179-y. PMID: 25196053.
23. Voigtländer T., Unterberger U., Touma C. et al. Prominent corticosteroid disturbance in experimental prion disease. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 2723–2730. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.04801.x. PMID: 16817875.

Информация об авторах

Шпилукова Юлия Александровна — врач-невролог, аспирант 5-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
Селивёрстов Юрий Александрович — к.м.н., н.с., врач-невролог научно-консультативного отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
Нужный Евгений Петрович — м.н.с. 5-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Information about the authors

Yulia A. Shpiluykova — neurologist, postgraduate student, 5th Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Yury A. Seliverstov — PhD (Med.), researcher, Scientific and outpatient department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia
Evgeniy P. Nuzhny — junior researcher, 5th Neurological department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia