

ПЕДИАТРИЯ / PEDIATRICS

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.122.19>

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СУДОРОГ У РЕБЕНКА С МУЛЬТИОРГАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Научная статья

Стукалова А.Г.¹, Балакирева Е.А.^{2,*}, Кизилова И.В.³, Шальнева Т.В.⁴, Матвиенко Е.В.⁵, Попова В.С.⁶, Мендивелсо Каррено Э.Д.⁷, Родригес Барreto Д.Д.⁸

¹ ORCID : 0000-0002-1174-5441;

² ORCID : 0000-0002-3919-7045;

³ ORCID : 0000-0002-1744-2468;

⁴ ORCID : 0000-0003-2321-6843;

⁵ ORCID : 0000-0002-0609-6889;

⁶ ORCID : 0000-0001-8931-8880;

⁷ ORCID : 0000-0002-8839-1653;

⁸ ORCID : 0000-0002-2007-0378;

¹ Белгородский Государственный Национальный Исследовательский Университет, Белгород, Российская Федерация

² Белгородский Государственный Национальный Исследовательский Университет, Белгород, Российская Федерация

^{3, 4, 5, 6} Белгородский Государственный Национальный Исследовательский Университет, Белгород, Российская Федерация

^{7, 8} ФГАОУ «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» г.Белгород, Белгород, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (balakireva26[at]mail.ru)

Аннотация

В статье рассматривается актуальная тема полиэтиологичности судорожного синдрома у детей. Данный клинический синдром, характеризуется неспецифической реакцией центральной нервной системы на различные эндо- и экзогенные факторы, проявляющийся в виде повторяющихся судорог, и часто сопровождающийся нарушением уровня сознания. Уникальность представленной работы заключается в описании клинического случая появления судорожного приступа у ребёнка с множественными отклонениями и генетическим синдромом – Уолкота-Ралиссона, ассоциированного с мутациями в гене EIF2AK3. Это орфанное заболевание сопровождается неонатальным сахарным диабетом, нарушением функции почек и печени (вплоть до формирования цирроза), что создает дополнительные трудности в определении причин судорог. Данная ситуация требует от врача выполнения сложной задачи, заключающейся в проведении дифференциально-диагностического алгоритма верификации генеза судорожного синдрома., так как поводом для возникновения судорог у детей могут быть самые разные факторы: метаболические, генетические, инфекционные, врожденные аномалии, эпилептическая составляющая. Клинический случай демонстрирует междисциплинарные проблемы педиатрического, неврологического, инфекционного, эндокринологического профиля, имеющие абсолютно разные подходы к диагностике и лечению судорожных пароксизмов.

Ключевые слова: судорожный синдром, полиэтиологичность, синдром Уолкота-Ралиссона, орфанное заболевание.

DIFFICULTIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SEIZURES IN A CHILD WITH MULTI-ORGAN PATHOLOGY. CLINICAL CASE.

Research article

Stukalova A.G.¹, Balakireva Y.A.^{2,*}, Kizilova I.V.³, Shalneva T.V.⁴, Matvienko Y.V.⁵, Popova V.S.⁶, Mendivelso Karreno E.D.⁷, Rodrigues Barreto D.D.⁸

¹ ORCID : 0000-0002-1174-5441;

² ORCID : 0000-0002-3919-7045;

³ ORCID : 0000-0002-1744-2468;

⁴ ORCID : 0000-0003-2321-6843;

⁵ ORCID : 0000-0002-0609-6889;

⁶ ORCID : 0000-0001-8931-8880;

⁷ ORCID : 0000-0002-8839-1653;

⁸ ORCID : 0000-0002-2007-0378;

¹ Regional State budgetary healthcare Institution Children's Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russian Federation

² Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

^{3, 4, 5, 6} Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

^{7, 8} Belgorod National Research University Russia, Belgorod, Russian Federation

* Corresponding author (balakireva26[at]mail.ru)

Abstract

The article considers a topical issue of polyetiology of convulsive syndrome in children. This clinical syndrome is characterized by a non-specific response of the CNS to various endo- and exogenous factors, manifested in the form of recurrent seizures, and often accompanied by an impairment of consciousness level. The uniqueness of this work lies in the presentation of a clinical case of a seizure in a child with multiple abnormalities and genetic syndrome - Walkot-Ralisson, associated with mutations in the EIF2AK3 gene. Orphan disease is accompanied by neonatal diabetes mellitus, kidney and liver dysfunction (up to cirrhosis), which creates even more difficulties in establishing the origin of seizures. Upon the admission of such a child, the doctor is faced with a difficult task to understand what exactly the cause of convulsive syndrome is: metabolic, genetic, congenital, infectious or epileptic. The clinical case demonstrates interdisciplinary problems of the pediatric, neurological, infectious endocrinological profile, having completely different approaches to diagnosis and treatment.

Keywords: Convulsive syndrome, polyetiology, Walkot-Ralisson syndrome, orphan disease.

Введение

Одной из актуальных проблем современной педиатрии являются пароксизмальные судорожные состояния, как эпилептического, так и неэпилептического генеза [1]. Это приоритетная проблема именно педиатрии, так как дебют судорожных пароксизмов чаще всего приходится на возраст до 12 лет. Согласно литературным данным, такие уникальные пароксизмальные реакции как неонатальные судороги, фебрильные судороги, симптоматические судороги на фоне острой инфекции, аффективно-респираторные приступы наблюдаются в ограниченном возрастном диапазоне от 1 до 5 лет и отличаются значительным полиморфизмом клинических проявлений [2]. Стоит отметить, что появление судорожных приступов в раннем детском возрасте может сопровождаться развитием нейробиологических, когнитивных, психологических последствий с ухудшением качества жизни ребенка и нарушением его социальной адаптации [3].

Судорожный синдром - это неотложное состояние в неврологической, педиатрической и общеврачебной практике, которое относится к потенциально жизнеугрожающим состояниям у детей и требует незамедлительной помощи. Именно судорогами обусловлено около 10% вызовов скорой педиатрической помощи [4].

За последние десятилетия произошел пересмотр дефиниции судорожного синдрома, также расширился арсенал лекарственных препаратов для купирования судорожной активности у детей и взрослых [5], [6], [7].

Доктор, столкнувшийся с пациентом с судорожными пароксизмами, должен решить одну из важнейших задач – проведение дифференциальной диагностики, так как полиэтиологичность судорог диктует выбор тактики оказания неотложной медицинской помощи. Сложность диагностического поиска обусловлена также многообразием клинических форм судорожных пароксизмальных состояний, которые являются серьезным фактором риска для нарушений психомоторного развития ребенка.

Приводим описание клинического наблюдения ребенка с судорожным синдромом на фоне мультиорганной патологии.

Пациентка З., 3 лет 10 месяцев, доставлена в ОГБУЗ «ДОКБ» г.Белгорода в связи с повторяющимися тонико-клиническими судорогами.

Акушерский анамнез: девочка от 4 беременности, протекавшей на фоне анемии, нефропатии, TORCH-инфекции (анамнестические АТ к хламидиям, пролечена на сроке 36-37 недель), транзиторной гипергликемии (уровень глюкозы 11,2ммоль/л). Роды на сроке 39 недель, воды светлые, вес при рождении 3600 гр., рост 53 см, окружность головы 36 см, окружность груди 35 см, оценка по шкале Апгар 8/8б.

В возрасте 6 дней переведена на 2-й этап выхаживания в отделение патологии новорожденных с диагнозом: ранняя анемия новорожденного, сочетанное поражение центральной нервной системы подострый период, синдром тонусных и вегето-висцеральных нарушений, синдром возбудимости, перелом правой ключицы, малые отклонения развития сердца: открытое овальное окно. В возрасте 2 недель в удовлетворительном состоянии выписана. Вес ребенка при выписке- 3940 гр.

Наследственный анамнез: родители пациентки состоят в родственном браке, являясь родственниками в 5 поколении (троюродные брат и сестра), здоровы.

В данном браке у матери было 4 беременности: первая беременность - ребенок умер, вторая беременность – ребёнок здоров, третья – ребёнок умер, данная беременность четвёртая. Таким образом в семье погибло два ребёнка.

Первый ребёнок умер в 3 месяца (генерализованная энтеровирусная инфекция, осложнившаяся гемолитико-уремическим синдромом, развитием острой почечной недостаточности; нейробластома). Второго ребенка здоров, 13 лет. Третий ребенок умер в возрасте 2 лет (сахарный диабет I типа с 3 месяцев, гемолитико-уремический синдром, острая почечная недостаточность; острый гепатит; вторичная миокардиодистрофия, ангиопатия сетчатки, хронический ВЭБ).

У данной пациентки диагноз «Неонатальный сахарный диабет» верифицирован в возрасте одного месяца, назначен препарат инсулин гларгин («Лантус»), через два месяца терапии добавлен инсулин аспаргат («Новорапид»). В 6 месяцев пациентка была обследована в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии МЗ РФ», где ребенок переведен на помповую инсулинотерапию аппаратом AccuChekCombo, установлен электронный дистанционный анализатор гликемии. При комплексном обследовании выявлена пахигирия, которая является структурной патологией центральной нервной системы, приводящая к нарушениям нервно-психического развития и структурной эпилепсии.

На первом году было проведено молекулярно-диагностическое исследование и выявлена гомозиготная мутация в гене EIF2AK3, подтверждающая синдром Уолкота-Ралиссона. Исходя из описания данного синдрома именно он мог стать причиной предыдущих смертей двух детей в семье, так как при этой патологии высок риск развития печеночной и полиорганной недостаточности на фоне инфекционного процесса, а также характерна редкая форма неонатального сахарного диабета.

Литературная справка:

Синдром Уолкота-Ралиссона является аутосомно-рецессивным заболеванием, характеризующимся неонатальным сахарным диабетом в сочетании с остеодисплазией и печеночной недостаточностью. Данное заболевание является наиболее частой причиной неонатального сахарного диабета у детей, родившихся от близкородственных браков. Синдром Уолкота-Ралиссона ассоциирован с мутациями в гене EIF2AK3, кодирующем трансмембранный белок PERK (pancreatic endoplasmic reticulum kinase – панкреатическая киназа эндоплазматического ретикула), подавляющий синтез белков в случае нарушения фолдинга в эндоплазматическом ретикуле. Помимо основных симптомов, у пациентов возможно развитие полиорганной патологии в виде острой печеночно-почечной недостаточности, низкорослости, эндокринной недостаточности поджелудочной железы, неврологических нарушений, судорожного синдрома, гипотиреоза, анемии, нейтропении, рецидивирующей гипокалиемии. Возможно лечение только сопутствующих проявлений, но не коррекция самого генетического отклонения. Заболевание характеризуется высокой летальностью, более 50% пациентов погибают в результате фульминантной печеночной недостаточности. Частота встречаемости неизвестна, ввиду малого количества пациентов с данной патологией, предполагаемая распространенность составляет 1 на 215 000 новорожденных [8].

Диагноз WRS обычно ставится на основании сочетания типичного фенотипа и подтверждается генетическим тестированием, но отмечены случаи отсутствия фенотипических проявлений и проведения генетического тестирования младшим детям при наличии ребенка с установленным синдромом в данной семье. Геномную ДНК выделяют из периферических лейкоцитов с использованием стандартных процедур [9]. Опубликованные ранее данные иностранных источников показывают различия в количестве зарегистрированных семей в разных странах, причем больше случаев приходится на группы населения, где кровное родство является частью культуры, лидирует в этом списке ОАЭ, где уровень кровных браков составляет 56%.

Авторы развернутого исследования большой группы детей с данным синдромом выдвинули предложение по антенатальной диагностике с прерыванием беременности и предгестационной диагностике, которые позволяют отбирать незатронутые зиготы, особенно для семей с более чем одним пораженным ребенком [10].

В возрасте 1 года и 10 мес. в ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им.Шумакова МЗ РФ» ребенку была проведена ортотопическая трансплантация левого латерального сегмента печени от матери. Назначена иммуносупрессивная терапия препаратами «Такролимус», «Эверолимус» и «Метилпреднизалон».

В возрасте 3 лет и 10 месяцев у ребенка зафиксировано ухудшение состояния – многократная рвота, жидкий стул, подъем температуры до 38.5 °С, назначался приём симптоматической терапии на фоне подозрения на кишечную инфекцию. В последующие дни однократно отмечались рвота, жидкий стул, уровень глюкозы оставался в норме – 2.5-2.7 ммоль/л. Через неделю от начала лечения ночью в домашних условиях зафиксирован приступ тонико-клонических судорог с закатыванием глазных яблок, продолжительностью около 5 минут, купировался самостоятельно. Родители с ребенком обратились в ЦРБ по месту жительства, где в приёмном отделении приступ повторился и был купирован введением 2 мл 0.5% «Сибазона», уровень глюкозы на момент поступления в больницу – 20 ммоль/л. Пациентка была доставлена в ОГБУЗ ДОКБ со следующими симптомами: вялость, сонливость, слабость, ригидность затылочных мышц, гримаса боли при пассивных движениях головы.

В отделении, в связи с гликемией 7-10 ммоль/л, назначена инсулинотерапия через линеомат 0,25-0,5 ед/кг/час под лабораторным контролем. Также проводилась инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами в объеме 1-1.5 л/сут. Отменены препараты «Такролимус», «Эверолимус» и «Метилпреднизалон». Добавлены в терапию «Ацикловир», «Самеликс», «Октагам», «Мерексид», «Уродезоксихолева кислота», «Фамотидин».

Через 5 дней на фоне стабильного состояния и отсутствия судорог, пациентка была переведена в ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. Академика В.И.Шумакова МЗ РФ», где было рекомендовано возобновление приема препаратов «Эверолимус» и «Метилпреднизалон», также назначен курс парентеральной антибиотикотерапии и курс «Ацикловира».

Обсуждение

Сложностью диагностического поиска этиологии судорожного синдрома у данной пациентки является совокупность имеющихся отклонений и патологий. Генез приступов может быть обусловлен рядом причин, каждая из которых может служить как самостоятельным провоцирующим фактором судорог, так и их сочетанным воздействием. Обязательным компонентом синдрома Уолкота-Ралиссона является инсулинопотребный перманентный неонатальный сахарный диабет, с возможным развитием кетоацидоза, который сопровождается, в том числе и клиникой судорожных пароксизмов. Необходимо помнить и о том, что у детей с данным генетическим синдромом возможны гипогликемические состояния, связанные с нарушением глюконеогенеза вследствие развития печеночной недостаточности, которые также сопровождаются судорожным синдромом. В связи с этим, принимая во внимание риск развития гипогликемических состояний, пациенты с синдромом Уолкота-Ралиссона должны, по возможности, находиться на помповой инсулинотерапии. Нельзя исключить наличие судорог у пациентки, обусловленных инфекционным процессом, а также возможным дебютом структурной эпилепсии при пахигирии, диагноз которой установлен девочке еще в 6 месячном возрасте.

Заключение

Таким образом, представленный клинический случай подчеркивает важность комплексного междисциплинарного подхода и трудности дифференциальной диагностики судорожного синдрома у детей, так как неправильная трактовка генеза пароксизмальных состояний ведет к неадекватному лечению. Например, неверная постановка диагноза эпилепсии приводит к длительной антиэпилептической терапии препаратами, которые могут оказывать токсическое воздействие на печень и поджелудочную железу, что в данном случае может иметь фатальные для пациентки последствия. В обратной ситуации несвоевременное назначение противосудорожных препаратов в результате ошибки

диагностики может повлечь за собой жизнеугрожающую ситуацию, например серийное или статусное течение судорожных приступов.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Горячева О.Г., Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.122.19.1>

Conflict of Interest

None declared.

Review

Goryacheva O.G., Perm State Medical University named academician E. A. Wagner, Perm, Russian Federation
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.122.19.1>

Список литературы / References

1. Москалева П.В. Судорожный синдром. / П.В. Москалева // Сибирское медицинское обозрение . – 2021. – № 4. – с. 98.
2. Bollerslev J European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults.. / J Bollerslev // Eur J Endocrinol. – 2015. – № 173.
3. Habeb A.M. Frequency and spectrum of Wolcott-Rallison syndrome in Saudi Arabia: a systematic review. / A.M. Habeb // Libyan J Med.. – 2013. – № 8.
4. Bilezikian J.P. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and chal. / J.P. Bilezikian // lenges for future research. – 2011. – № 10.
5. Khan A.A. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: A Canadian and international consensus.. / A.A. Khan // Eur J Endocrinol. – 2019. – № 180.
6. Rubio-Cabezas O. Wolcott–Rallison syndrome is the most common genetic cause of permanent neonatal diabetes in consanguineous families.. / O. Rubio-Cabezas // J Clin Endocrinol Metab. – 2009. – № 1.
7. Серикова И.Ю. Основные аспекты актуальных форм эпилепсии детского возраста в клинической практике. / И.Ю. Серикова // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – № 2.
8. Шкуренкова Л.П. Судорожный синдром у детей. Неотложная помощь на догоспитальном этапе. / Л.П. Шкуренкова // Вестник КазНМУ. – 2017. – № 4.
9. Губаева Д.Н. Тяжелое течение неонатального сахарного диабета (синдрома Уолкотта-Раллисона), обусловленного нонсенс-мутацией в первом экзоне гена EIF2AK3. / Д.Н. Губаева // Сахарный диабет. – 2018. – № 21.
10. Алексеева Л.А. Цитокины и нейроспецифические белки при вирусных энцефалитах и судорожном синдроме у детей. / Л.А. Алексеева // Инфекция и иммунитет. – 2020. – № 4.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Moskaleva P.V. Sudorozhny'j sindrom [Convulsive syndrome]. / P.V. Moskaleva // Sibirskoe medicinskoe obozrenie [Siberian Medical Review]. – 2021. – № 4. – p. 98. [in Russian]
2. Bollerslev J European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults.. / J Bollerslev // Eur J Endocrinol. – 2015. – № 173.
3. Habeb A.M. Frequency and spectrum of Wolcott-Rallison syndrome in Saudi Arabia: a systematic review. / A.M. Habeb // Libyan J Med.. – 2013. – № 8.
4. Bilezikian J.P. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and chal. / J.P. Bilezikian // lenges for future research. – 2011. – № 10.
5. Khan A.A. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: A Canadian and international consensus.. / A.A. Khan // Eur J Endocrinol. – 2019. – № 180.
6. Rubio-Cabezas O. Wolcott–Rallison syndrome is the most common genetic cause of permanent neonatal diabetes in consanguineous families.. / O. Rubio-Cabezas // J Clin Endocrinol Metab. – 2009. – № 1.
7. Serikova I.Yu. Osnovny'e aspekty' aktual'ny'x form e'pilepsii detskogo vozrasta v klinicheskoy praktike [The main aspects of actual forms of childhood epilepsy in clinical practice]. / I.Yu. Serikova // Vestnik novy'x medicinskix texnologij [Bulletin of New Medical Technologies]. – 2021. – № 2. [in Russian]
8. Shkurenkova L.P. Sudorozhny'j sindrom u detej. Neotlozhnaya pomoshh' na dogospital'nom e'tape [Convulsive syndrome in children. Emergency care at the pre-hospital stage]. / L.P. Shkurenkova // Vestnik KazNMU [Bulletin of KazNMU]. – 2017. – № 4. [in Russian]
9. Gubaeva D.N. Tyazheloe techenie neonatal'nogo saxarnogo diabeta (sindroma Uolkotta-Rallisona), obuslovlennogo nonsens-mutaciej v pervom e'kzone gena EIF2AK3 [Severe course of neonatal diabetes mellitus (Walcott-Rallison syndrome) caused by nonsense mutation in the first exon of the EIF2AK3 gene]. / D.N. Gubaeva // Saxarnyj diabet [Diabetes mellitus]. – 2018. – № 21. [in Russian]
10. Alekseeva L.A. Citokiny' i nejrospecificheskie belki pri virusny'x e'ncefalitax i sudorozhnom sindrome u detej [Cytokines and neurospecific proteins in viral encephalitis and convulsive syndrome in children]. / L.A. Alekseeva // Infekciya i immunitet [Infection and immunity]. – 2020. – № 4. [in Russian]