

УДК:

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА

Молодан Л.В., Гречанина Ю.Б., Гречанина Е.Я., Алексеенко А.А.

Украинский институт клинической генетики ХНМУ

Харьковский национальный медицинский университет

Харьковский специализированный медико-генетический центр

Харьков, пр. Правды 13, e-mail: mgc@ukr.net

Введение: *Боковой амиотрофический склероз (БАС)* - хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы, обусловленное поражением сегментарно-ядерных мотонейронов спинного мозга и мозгового ствола, а также корковых двигательных клеток. Заболевание в подавляющем большинстве случаев регистрируется как спорадическое и встречается с одинаковой частотой в различных географических зонах (2-5 случаев на 100000). В 90% случаев БАС носит спорадический, а в 10% - семейный или наследственный характер как с аутосомно-доминантным (преимущественно), так и с аутосомно-рецессивным типами наследования. Клинические и патоморфологические характеристики семейного и спорадического БАС практически идентичны [1].

Частота:

- Из 100 000 населения БАС страдают около пяти человек;
- В среднем регистрируется один новый случай на 100 000 человек населения в год. Преобладающий возраст 40-60 лет;
- Средний возраст начала заболевания - 56 лет;
- Вероятность возникновения увеличивается с возрастом. Преобладающий пол - мужской (1,5-2:1) [7].

Классификация:

- Спорадический БАС, наиболее частая форма заболевания;
- Семейный БАС - заболевание, клинически подобное спорадическим формам БАС - 5-10% случаев;

- Комплекс острова Гуам (комплекс БАС-деменция-паркинсонизм) - редкий синдром, подобный БАС, как правило (но не всегда), связанный с паркинсонизмом и деменцией. Относительно часто встречается у коренного населения тихоокеанского острова Гуам.

По преимущественной локализации поражения различных мышечных групп выделяют следующие формы бокового амиотрофического склероза:

- шейно-грудная форма (50% случаев);
- бульбарная форма (25% случаев);
- пояснично-крестцовая форма (20 - 25% случаев);
- высокая (церебральная) форма (1 - 2%).

Спорадический БАС

1. Классический БАС

Дебюты:

- бульбарный
- шейный
- грудной
- поясничный
- диффузный
- респираторный

2. Прогрессирующий бульбарный паралич

3. Прогрессирующая мышечная атрофия

4. Первичный боковой склероз

Семейный БАС

1. Аутосомно-доминантный

- ассоциированный с мутациями супероксиддисмутазы (СОД-1)

- без мутации СОД-1 (мутации других генов, генетический дефект не известен)

2. Аутосомно-рецессивный

- ассоциированный с мутациями СОД-1
- другие формы (всего известно 10 локусов сцепления)

3. Западно-тихоокеанский комплекс БАС-паркинсонизм-деменция

Среди семейных форм БАС чаще встречается аутосомно-доминантный тип, клинически неотличимый от спорадических случаев. В настоящее время идентифицированы два гена: ген цитозольной супероксиддисмутазы (мутации этого гена выявлены примерно в 20% семейных случаев) и ген тяжелого белка нейрофиламентов, другие гены пока не установлены.

Заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования начинается в детстве и прогрессирует медленнее, чем при спорадических и аутосомно-доминантных формах БАС. Картированы два гена: в сегменте 2q33 и на длинном плече 15-й хромосомы.

С боковым амиотрофическим склерозом сходна еще одна наследственная болезнь мотонейронов с поздним началом - X-сцепленная бульбоспинальная амиотрофия (синдром Кеннеди), что требует дифференциальной диагностики.

Этиология спорадической формы БАС неизвестна. По ходу развития заболевания происходит дегенерация мотонейронов головного (в коре и стволе) и спинного (в передних рогах) мозга и их аксонов (в составе кортикобульбарных, кортикоспинальных трактов и периферических нервов). В патогенезе заболевания предполагают роль глутамата [2].

Описано более 50 мутаций, вызывающих семейные формы БАС, в гене, кодирующем образование фермента Cu/Zn супероксиддисмутазы (СОД-1, локус 21q22.1-q22.2). В норме СОД-1 ингибирует

конвертирующий фермент. Под действием последнего образуется ИЛ-1р, инициирующий гибель нейронов после связывания со своим мембранным рецептором. Продукт дефектного гена СОД-1 не способен к ингибированию ИЛ-1р-конвертирующего фермента, образующийся ИЛ-1р индуцирует гибель мотонейронов на различных уровнях нервной системы [8].

Большинство мутаций доминантные и относятся к миссенс мутациям и только 4 - к мутациям со сдвигом рамки считывания и мутациям сплайсинга. В основном все мутации являются редкими и найдены только в нескольких семьях. Исключение составляет мутация с заменой в 4 положении аланина на валин - она найдена примерно у трети больных БАС с мутациями в гене СОД-1. При этом распределение мутаций по длине гена СОД-1 неравномерно - так, только две мутации найдены в экзоне III. В остальных экзонах кластерирования мутаций не выявлено.

Учитывая наличие рецессивной формы, семейный БАС имеет более чем 1 локус в геноме. Рецессивная форма встречается редко и больше распространена в Тунисе (205100), характеризуется ранним началом (средний возраст - 12 лет) [6].

Отдельные из выявленных при БАС мутаций были протестированы на активность СОД-1 путем экспрессии мутантных вариантов гена СОД-1 в бакуловирусах и, по крайней мере для двух мутаций - глицин-41-аспарагин, гистидин-43-аргинин, было показано снижение активности до 50-60% от нормы. В то же время еще одна, вызывающая БАС, мутация - глицин-85-аргинин - не приводит к изменению активности СОД-1.

С другой стороны, мутация аланин-4-валин при анализе СОД-1 указывает на повышенную активность мутантного фермента в отношении модельного субстрата. Таким образом, и в этом случае прямой анализ активности мутантных вариантов СОД-1 не позволяет сделать определенного вывода о том, что является

причиной БАС - активация или инактивация СОД-1 в результате мутации.

Однако независимо от этого очевидно, что мутации в гене СОД-1 являются одной из важной причин семейного БАС.

Этиология комплекса острова Гуам неизвестна. В качестве причин заболевания рассматривают генетические факторы и факторы внешней среды (употребление плодов сагового дерева). В типичных случаях синдром характеризуется сочетанием БАС, паркинсонизма и деменции у представителей одной семьи.

Патогенез. На сегодня не существует общепризнанной гипотезы патогенеза бокового амиотрофического склероза. Согласно современным представлениям, развитие БАС обусловлено взаимодействием наследственных и экзогенных провоцирующих факторов. Множество патологических изменений в нейронах приводит к предположению, о многовариантном этиологическом факторе [5].

Расстройства на клеточном уровне при болезни двигательного нейрона обширны и включают:

- изменения в цитоскелете: структурную дезорганизацию нейрофиламентов, что ведет к нарушению аксонального транспорта;
- токсичное действие внутриклеточных белковых агрегатов, влияющих на функционирование митохондриального аппарата и нарушение вторичной сборки цитоплазматических белков;
- микроглиальную активацию и изменения метаболизма свободных радикалов и глутамата.

В норме СОД-1 ингибирует ИЛ-1 β -конвертирующий фермент. Под действием последнего образуется ИЛ-1 β , инициирующий гибель нейронов после связывания со своим мембранным рецептором. Продукт дефектного гена СОД-1 не способен к ингибированию ИЛ-

1 β -конвертирующего фермента, образующийся ИЛ-1 β индуцирует гибель мотонейронов на различных уровнях нервной системы [4].

Современные взгляды на патогенез бокового амиотрофического склероза включают в себя представление о ведущей роли окислительного стресса в развитии этой патологии.

Предполагается, что перекись водорода, может служить аномальным субстратом для конформированной молекулы СОД-1. В результате происходит усиление пероксидантных реакций и возрастает продукция токсичных гидроксильных радикалов. Существенная роль окислительного стресса в патогенезе БАС подтверждается биохимическими исследованиями, при которых обнаружилось наличие у больных недостаточности ряда систем антиоксидантной защиты, дисфункции митохондрий, дисметаболизма глутатиона, эксайтотоксина глутамата и механизмов глутаматного транспорта. Возможно, окислительное повреждение белковых мишеней (СОД-1, нейрофиламентных белков, альфа-синукленина и т.д.) может облегчать и ускорять их совместную агрегацию, формирование цитоплазматических включений, которые служат субстратом для дальнейших патохимических окислительных реакций [3].

Цель: изучить клинико-генетическую характеристику при семейной форме БАС, клинические особенности, динамику возникновения симптомов и течения заболевания для разработки подходов к адекватной терапии.

Материалы и методы: Под нашим наблюдением находилось 3 больных с БАС. В одном случае диагностирована семейная форма БАС у пациентки 34 лет.

Использованы:

- Сомато-генетическое исследование с синдромологическим и клинико-генеалогическим анализом;

- Оценка соматического, офтальмологического, неврологического статуса;
- Биохимические методы;
- Молекулярно-генетический (исследование полиморфизмов в генах системы фолатного цикла и свертывающей системы крови);
- Электрофизиологические методы;
- УЗ-методы;
- КТ и ЯМРТ.

Результаты и их обсуждение:

В связи с раритетностью семейной формы БАС приводим наше наблюдение.

Больная Е., 34 лет, была направлена в ХСМГЦ 16.10.2009 года из ЦКБ№5 для уточнения диагноза. Диагноз при направлении: Спинальная амиотрофия Арана-Дюшена. БАС, семейная форма?

На момент осмотра предъявляла жалобы на мышечную слабость, слабость в конечностях, быструю утомляемость, невозможность подниматься по лестнице, испытывает трудности при мелкой моторике, не может присесть, самостоятельно встать, отмечает похудание дистальных отделов рук, в меньшей степени ног.

Из анамнеза болезни известно, что впервые в 2003 году во время второй беременности обратила внимание на слабость в левой ноге (за несколько месяцев до беременности был эпизод, когда подкосилась нога). К врачам не обращалась. Слабость прогрессировала, изменилась походка. Обратилась к врачу через год, так как испытывала дискомфорт при ходьбе. Проведена рентгенография тазобедренных суставов - патологии не выявлено. При МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника: протрузия дисков L4-L5. Остеохондроз. Остеоартроз.

В последующем неоднократно обращалась к невропатологам, проходила стационарное лечение в неврологическом отделении областной больницы г. Днепропетровска. Получала витаминотерапию, АТФ. Эффекта от лечения не отмечает. Была изменена походка, прихрамывала. Заболевание

протекало прогрессирующе. Через 2,5 года присоединилась слабость в руках.

В течение последнего года стала отмечать фибриллярные подергивания в мышцах, зябкость рук, ног, крампии.

В июне 2008г. – обследована в НИИ г. Москвы. При ЯМРТ головного мозга выявлена аномалия Арнольда-Киари.

В ноябре-декабре 2008г.- стационарное обследование и лечение в условиях неврологического отделения ОКБ г.Днепропетровска. Выписана с диагнозом: Спинальная амиотрофия с комбинированным тетрапарезом, с преимущественным поражением проксимальных отделов верхних конечностей, с центральным парезом нижних конечностей, более выраженным в правой ноге, с грубым нарушением функции конечностей и выраженным нарушением функции ходьбы. Получала: поливитамины, ЛФК, массаж, нейромедин. Эффекта от лечения не отмечала.

Последнее ухудшение состояния отмечает с августа-сентября 2009г., когда стала отмечать нарастание слабости в конечностях, спине. Была госпитализирована в неврологическое отделение ЦКБ №5 г. Харькова.

При электромиографии (07.10.2009): Генерализованный процесс с поражением двигательных нейронов передних рогов спинного мозга и дистальной аксональной полинейропатией.

На момент обращения в ХСМГЦ находилась на стационарном лечении в ЦКБ №5 с диагнозом: Спинальная амиотрофия Арана-Дюшена? БАС. Семейная форма? Направлена в Центр для уточнения диагноза.

Из анамнеза жизни известно, что родилась от первой беременности. Роды физиологические. Вес при рождении 3600г, рост 50см. Возраст родителей на момент рождения пробанда: матери- 25 лет, отцу- 24 года. Единственный ребенок в семье. Росла и развивалась соответственно возрасту. Из перенесенных заболеваний отмечает фурункулез.

В фенотипе обращают на себя внимание: вес 73кг, рост 170см, Невусы, пигментное пятно на коже, ломкие ногти,

широкое лицо, уменьшенные ушные раковины, монголоидный разрез глаз, миопия (-1,75Д), длинный нос, короткий фильтр, кариес зубов, короткая шея, амиотрофии, которые более выражены в дистальных отделах рук, в меньшей степени ног; фибриллярные подергивания мышц, мраморный рисунок кожи кистей, кисти и стопы холодные на ощупь.

Клинико-генеалогический анализ выявил отягощенность родословной по аналогичной патологии у родственников по материнской линии - у матери, дяди, двоюродной сестры и бабушки. При этом пациентка отмечает, что клиническая картина у всех была сходной, но у одних диагностирован БАС, а у других - спинальная амиотрофия.

В неврологическом статусе (16.10.2009г.) - черепно-мозговая иннервация без особенностей. Выраженные амиотрофии в дистальных отделах рук. Снижена сила в дистальных отделах рук до 3 баллов, ног - до 3,5 - 4 баллов. В проксимальных отделах дает снижение силы до 4баллов. Сухожильные рефлексы с рук высокие, с расширенными зонами, коленные - без четкой разницы сторон, ахилловы снижены, симптом Бабинского с двух сторон. Шаткость в усложненной позе Ромберга. Чувствительных нарушений не дает, фибриллярные подергивания в мышцах рук, ног, туловища, крампии. Походка паретическая.

16.10.2009 года пациентка консультирована директором ХСМГЦ, чл.-корр. АМНУ, д.мед.н., профессором Гречаниной Е.Я. Основной клинический диагноз: Боковой амиотрофический склероз, семейная форма. Клинически полиморфную картину можно связать с вовлеченностью в патологический процесс энергетического обмена, а также эпигенетических механизмов, учитывая наличие феномена антиципации. Патология относится к категории заболеваний с экспансией тринуклеотидных повторов, которая может быть связана с нарушением регуляторных систем генной экспрессии, а поэтому для поиска путей рациональной реабилитации

целесообразно исследовать гены предрасположенности в системе фолатного цикла, определить уровень лактата, исследовать уровни органических кислот с помощью газовой хроматографии масс-спектрометрии. По получении результатов обследований, проводимая в стационаре терапия будет дополнена кофакторной коррекцией в соответствии с выявленными изменениями.

Данные обследования.

- Лактат крови (23.10.2009) - 1,77 ммоль/л (норма 0,2-2,2).
- Исследованы полиморфизмы в генах системы фолатного цикла. Обнаружен гетерозиготный комплаунд 677 С/Т МТНFR / 66А/Г МТRR.
- Биохимический анализ крови от 19.10.2009: глюкоза ↓ 3,68 ммоль/л (норма 4.22 - 6.11), креатинин ↓ 51,49 мкм/л (норма 53-97), креатининкиназа ↑ 483,55 (норма до 167 г/л).
- ВЭЖХ аминокислот крови от 10.10.2009: цистин ↑ 0.058 мкмоль/л (норма 0,016- 0,056).

Консультация директора ХСМГЦ, чл.-корр. АМНУ, д.мед.н., профессора Гречаниной Е.Я. 10.11.2009г.

На основании жалоб, анамнеза, особенностей фенотипа, данных клинико-генеалогического анализа, неврологического статуса, дополнительных методов обследования выставлен диагноз: Боковой амиотрофический склероз, семейная форма. Дефицит фолатного цикла.

Клинически полиморфную картину можно связать с вовлеченностью в патологический процесс эпигенетических механизмов.

Рекомендована госпитализация в неврологическое отделение ЦКБ №5 для проведения кофакторной терапии под контролем биохимических показателей крови (гомоцистеин, ВЭЖХ аминокислот крови).

Пациентке к проводимой терапии добавить:

- В6 по 50 мг/сут на 2 недели;

- Фолиевая кислота по 5 мг/сут на 2 недели;
- В12 внутримышечно 1 раз в неделю №5;
- Цитрагринин по 1 ампуле в день-2 недели;
- Продолжать диетотерапию.

Данные дообследования:

- уровень гомоцистеина крови 13.13 ммоль/л (норма 5-15)
- ВЭЖХ аминокислот крови от 16.11.2009: валин ↓ 0.121 ммоль/л (норма 0.141-0.317, остальные показатели в пределах нормы).

На фоне проводимой в стационаре терапии эффекта от лечения не отмечает – остается выраженная слабость в конечностях, затруднения при ходьбе, амиотрофия, однако, уменьшились фибриллярные подергивания.

Консультация директора ХСМГЦ, чл.-корр. АМНУ, д.мед.н., профессора Гречаниной Е.Я. 09.12.2009г.

На основании жалоб, анамнеза, особенностей фенотипа, данных клинико-генеалогического анализа, неврологического статуса, дополнительных методов обследования выставлен диагноз: Боковой амиотрофический склероз, семейная

форма. Дефицит ферментов фолатного цикла.

Заболевание носит наследственный характер, имеет прогрессивное течение. Тип наследования: аутосомно-доминантный.

Рекомендовано:

- Наблюдение в ХСМГЦ.
- Наблюдение и лечение у невропатолога.
- Продолжить рекомендованную ранее кофакторную диетотерапию.
- Продолжить прием цитрагрина по 1 ампуле в день (длительность курса- 1 месяц).
- Контроль биохимических показателей.

Выводы:

Таким образом в нашем наблюдении имеет место семейная форма БАС в сочетании с дефицитом фолатного цикла, клинически полиморфную картину можно связать с вовлеченностью эпигенетических механизмов. Необходимо дальнейшее изучение полиморфизмов в генах системы фолатного цикла у больных БАС, для изучения патогенетических механизмов развития патологии и путей коррекции, выработки адекватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боковой амиотрофический склероз, под ред. Завалишин, И. А. - ГЭОТАР-Медиа, 2009 г.
2. Захарова, М. Н. Боковой амиотрофический склероз и окислительный стресс: автореф. дис. М., 2001
3. Столяров И. Д., Головкин, В. И., Петров, А. М. Современные взгляды и подходы к лечению бокового амиотрофического склероза // Невролог. журнал. 1999. № 3. С. 43-48.
4. Kunst, CB. Complex genetics of amyotrophic lateral sclerosis. Am J Hum Genet. 2004;75:933-947.
5. Mazzini, L, Fagioli, F, Boccaletti, R, et al. Stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a methodological approach in humans. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2003;4:158-161.
6. Norris, FN J. Neurol Sci 1993; 118:48-55.
7. Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Available at: <http://www.wfnals.org/guidelines/1998elescorial/elescorial1998.htm>. Accessed November 8, 2005.
8. Vedlink, JH, Van den Berg, LN, Wokke, JHJ, J. Neurol 2004; 251:491-500.

РЕЗЮМЕ

В статье приведено наблюдение семейной формы бокового амиотрофического склероза в сочетании с дефицитом ферментов фолатного цикла.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, дефицит ферментов фолатного цикла.

РЕЗЮМЕ

В статті наведено спостереження сімейної форми бокового аміотрофічного склерозу в поєднанні з дефіцитом ферментів фолатного циклу.

Ключові слова: боковий амітрофічний склероз, дефіцит ферментів фолатного циклу.

SUMMARY

In the article the observation of familial forms of amyotrophic lateral sclerosis in combination with deficiency of folate cycle enzymes.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, folate cycle enzyme deficiency.