

Клинический случай болезни Тея–Сакса с поздним началом

О.В. Семенова, С.А. Ключников, Э.В. Павлов, Г.Е. Руденская, Е.Ю. Захарова, С.Л. Тимербаева, С.Н. Иллариошкин

В статье описан редкий клинический случай GM2-ганглиозидоза – болезни Тея–Сакса с поздним началом у пациентки 27 лет. Приведен краткий обзор современных представлений об этиологии, патогенезе и клинической картине заболевания. Обсуждаются вопросы диагностики и тактики обследования пациентов с болезнью Тея–Сакса.

Ключевые слова: GM2-ганглиозидоз, болезнь Тея–Сакса с поздним началом, лизосомные болезни накопления, ферментопатия, энзимодиагностика, ДНК-диагностика.

GM2-ганглиозидоз – лизосомная болезнь накопления, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу, представленная тремя различными вариантами в зависимости от мутантного гена. Выделяют следующие генетические варианты GM2-ганглиозидоза:

- болезнь Тея–Сакса (БТС), или вариант В (OMIM 272800 (OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man (электронная база данных “Менделевское наследование у человека”)), – мутация гена *HEXA* α -субъединицы гексозаминидазы А в локусе 15q23–24;
- болезнь Сандхоффа, или вариант О (OMIM 268800), – мутация гена *HEXB* β -субъединиц гексозаминидазы А и В в локусе 5q13.3;
- GM2-ганглиозидоз, или вариант АВ (OMIM 272750), – мутация гена *GM2A*, кодирующего белок GM2-активатор в локусе 5q33.1 [1, 2].

По возрасту манифестации заболевания выделяют младенческую форму, при которой первые клинические симптомы появляются в первые месяцы жизни, ювениль-

ную форму с дебютом в возрасте от 3 до 6 лет и форму с поздним началом [3, 4].

Наиболее часто встречающимся вариантом GM2-ганглиозидоза является БТС [5]. Это заболевание было описано более века назад независимо друг от друга британским офтальмологом У. Теем (1881 г.) и американским неврологом Б. Саксом (1887 г.) [6]. У. Тей впервые выявил у пациентов с БТС вишнево-красное макулярное пятно, которое на сегодняшний день является одним из главных диагностических признаков заболевания, Б. Сакс, в свою очередь, описал неврологические проявления болезни.

Болезнь Тея–Сакса чаще всего встречается у евреев ашкенази, среди которых примерно 3% являются носителями мутации в гене *HEXA*, частота встречаемости БТС в этой популяционной группе среди детей составляет 1 : 3000. Также болезнь распространена у франкофонов Квебека в Канаде и штата Луизианы в США [6, 7].

Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу наследования, вызывается мутацией в гене *HEXA*, расположенном на длинном плече 15-й хромосомы, состоящем из 14 экзонов, кодирующем синтез α -субъединицы гексозаминидазы А. В настоящее время известно более 120 различных мутаций этого гена – как делеций, так и миссенс- и нонсенс-мутаций [8]. Наиболее распространенной мутацией является добавление ТАТС-последовательности в 11-м экзоне гена, которое приводит к преждевременной остановке транскрипции, однако при поздних формах БТС преобладает миссенс-мутация с.805G>A (p.Gly269Ser) в состоянии компаунд-гетерозиготности или гомозиготности [9]. Эти мутации вызывают полное отсутствие (младенческая и ювенильная формы) или недостаточность (БТС с поздним началом) гексозаминидазы А и дефицит белка GM2-активатора. В норме белок GM2-активатор и гексозаминидаза А, взаимодействуя между собой, участвуют в элиминации ганглиозидов из нервных клеток. Соответственно, дефицит или отсутствие гексозаминидазы А и дефицит белка GM2-активатора приводят к накоплению ганглиозидов в нейронах, вызывая развитие клинических манифестаций БТС.

Ольга Владимировна Семенова – аспирант 5-го неврологического отделения ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Сергей Анатольевич Ключников – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. 5-го неврологического отделения ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Эдуард Викторович Павлов – врач лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Галина Евгеньевна Руденская – докт. мед. наук, гл. науч. сотр. научно-консультативного отдела ФГБНУ “Медико-генетический научный центр”, Москва.

Екатерина Юрьевна Захарова – докт. мед. наук, зав. лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ “Медико-генетический научный центр”, Москва.

София Леонидовна Тимербаева – докт. мед. наук, зав. 5-м неврологическим отделением ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Сергей Николаевич Иллариошкин – член-корреспондент РАН, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Контактная информация: Семенова Ольга Владимировна, semenovaov@me.com

Клинические проявления БТС отличаются крайней степенью вариабельности. Как и все генетические варианты GM2-ганглиозидоза, БТС классифицируют в зависимости от возраста манифестации заболевания и возраста смерти [10].

Младенческая форма. До 3-месячного, иногда до 6-месячного возраста ребенок развивается нормально, и патологию заподозрить, как правило, не удается. В возрасте от 3 до 6 мес у ребенка возникает слабое зрительное реагирование на происходящие вокруг него события, появляются трудности фокусировки взгляда на предмете. В возрасте 6–10 мес угнетается двигательная активность, ребенок не может самостоятельно сидеть или переворачиваться, в некоторых случаях не способен улыбаться, возникают проблемы со слухом и зрением, развивается апатия. После 10 мес заболевание стремительно прогрессирует, ребенок утрачивает полученные навыки, усиливаются мышечные атрофии, становится выраженной задержка психомоторного развития. Развивается практически полная потеря слуха и зрения. Периодически возникают эпилептические приступы и развивается тетрапарез.

В 18 мес ребенок полностью утрачивает слух и зрение, появляются судорожные подергивания в мышцах, развиваются генерализованные параличи. Зрачковые реакции на свет отсутствуют. Спустя некоторое время развивается децеребрационная ригидность. Ребенок становится полностью обездвиженным, в связи с чем развиваются интеркуррентные инфекции, вследствие которых младенцы чаще всего и погибают на 1–2-м году жизни [6, 11].

При офтальмологическом обследовании младенцев практически в 100% случаев выявляется вишнево-красное макулярное пятно. При энзимодиагностике определяется практически полное отсутствие гексозаминидазы А.

Ювенильная форма манифестирует в возрасте от 3 до 6 лет и характеризуется более медленным прогрессированием заболевания, чем при младенческой форме.

Как правило, первые признаки заболевания проявляются в виде дизартрии, которая в дальнейшем переходит в мутизм. Развивается спастический парапарез, позднее сменяющийся параплегией с пирамидными знаками, в редких случаях с арефлексией. Спустя некоторое время развивается мозжечковая атаксия, способствующая нарушениям походки, которые в итоге приводят к обездвиженности. На более поздних стадиях отмечаются судороги, недержание мочи, психоэмоциональные нарушения в виде повышенной раздражительности и психозов. Деменция развивается практически в 100% случаев. При электронейромиографии (ЭНМГ) у больных выявляется денервация и атрофия мышц. Вишнево-красное макулярное пятно при офтальмологическом исследовании обнаруживается также практически в 100% случаев.

Сочетание клинических признаков и этапность их возникновения весьма вариабельны у разных пациентов с ювенильной формой БТС, включая сибсов.

Прогноз неблагоприятный, так же, как и при младенческой форме, больные погибают в возрасте до 15 лет, чаще всего от интеркуррентных заболеваний, возникающих вследствие обездвиженности пациента [11, 12].

Болезнь Тея–Сакса с поздним началом. Редкие описания этой формы заболевания в литературе встречаются только в последние 4–5 лет, поэтому отсутствуют точные данные о среднем возрасте ее манифестации. Болезнь Тея–Сакса с поздним началом клинически проявляется симптомами болезни двигательного нейрона, мозжечковой атаксии или их сочетанием. У пациентов также отмечаются различной степени выраженности аффективные и психиатрические нарушения, вплоть до выраженных психозов [5].

При ЭНМГ выявляются денервация и атрофия мышц. При офтальмологическом исследовании вишнево-красное макулярное пятно в большом проценте случаев не обнаруживается, из чего следует, что при данной форме заболевания ганглиозиды не накапливаются в сетчатке глаза. Предполагается, что с этим связана сохранность зрения у больных. Практически не развиваются когнитивные нарушения, либо они имеют легкую степень выраженности.

Прогноз жизни при этой форме заболевания благоприятный, обычно пациенты доживают до возраста 70–80 лет [3, 11].

Диагностика БТС. Первым этапом диагностики БТС является офтальмологическое исследование, которое позволяет выявить вишнево-красное макулярное пятно, представляющее собой скопление ганглиозидов в сетчатке глаза.

Самым важным методом диагностики и определения прогноза течения заболевания является энзимодиагностика – оценка количественного уровня гексозаминидазы А. При проведении энзимодиагностики в диагностических ситуациях и в профилактических скрининговых программах БТС используют количественную оценку гексозаминидазы А [4, 6]. У пациентов с БТС фракция гексозаминидазы типа А либо полностью отсутствует (при младенческой и ювенильной формах), либо отмечается сниженный уровень фракции фермента при нормальном уровне общей гексозаминидазы (в случае позднего начала заболевания) [9]. Степень активности гексозаминидазы прямо коррелирует с клиническими проявлениями болезни [8, 9].

Следующим этапом диагностического алгоритма является ДНК-диагностика, при которой наиболее часто выявляют мутацию TATCins1278, однако при формах с поздним началом, как указано выше, выявляют миссенс-мутацию с.805G>A (p.Gly269Ser) в состоянии компаунд-гетерозиготности или гомозиготности с другими мутациями.

Нейровизуализация головного мозга не играет существенной роли в характеристике БТС и других GM2-ганглиозидозов, но в финальной стадии заболевания может обнаруживаться атрофия мозжечка, а также гиперинтенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях в стволе головного мозга и белом веществе [6, 13].

Таким образом, диагноз БТС базируется на сочетании данных клинической картины, отсутствии гексозаминидазы типа А или снижении ее уровня и выявлении мутаций в гене *HEXA* α -субъединицы гексозаминидазы А.

В настоящее время для этого заболевания не существует эффективной патогенетической терапии. Проводят поддерживающие курсы физиолечения, нейрометаболической терапии, занятия с психологом и логопедом [12].

Приводим собственное клиническое наблюдение БТС с поздним началом.

Пациентка Х., 27 лет, поступила в 5-е неврологическое отделение Научного центра неврологии (НЦН) с жалобами на слабость ног, преимущественно мышц бедер, нарушение речи, периодические поперхивания. Из *анамнеза заболевания* известно, что росла и развивалась соответственно возрасту до 9 лет, когда впервые возникли затруднения в речи по типу заиканий, проводились регулярные занятия с логопедом с положительным эффектом. В 13–14 лет появились неуверенность при ходьбе и слабость в ногах. Заболевание постепенно прогрессировало, через несколько лет присоединились нарушения речи и глотания, тремор рук. С 2006 г. наблюдалась в медико-генетической консультации по месту жительства (г. Уфа) с диагнозом “спинocereбеллярная атаксия”. На магнитно-резонансных томограммах головного и спинного мозга от 2006 г. – гипоплазия мозжечка, атрофия спинного мозга. На ЭНМГ от 2007 г. – поражение мотонейронов спинного мозга на уровне исследуемых сегментов C_5 – C_8 , L_2 – L_4 , признаки невропатии моторных волокон локтевого нерва по типу аксонопатии, преимущественно справа, снижение амплитуды М-ответов. В 2009 г. впервые обратилась в НЦН, были выполнены акустические стволовые вызванные потенциалы, выявлено нарушение проведения на уровне моста мозга. Был поставлен диагноз: “Врожденная гипоплазия мозжечка. Синдром спинальной амиотрофии. Дифференциальный диагноз с митохондриальной патологией”. Проводилась терапия препаратами амантадина, идебенона, мельдония. При исследовании уровня лактата, пирувата, кетоновых тел в Медико-генетическом научном центре (МГНЦ) содержание метаболитов в крови до и после еды было в пределах нормы. На фоне постоянного приема препаратов отмечалась некоторая стабилизация клинической симптоматики.

В ноябре 2011 г. пациентка прошла курс стационарного лечения в 5-м неврологическом отделении НЦН. Проведена ДНК-диагностика, при которой не была подтверждена спинальная амиотрофия III–IV типа, связанная с мутациями гена *SMN*. Также была проведена мышечная биопсия, при которой выявлены изменения, характерные для спинальных амиотрофий. Учитывая наличие дизэмбриогенетического синдрома с признаками соединительнотканной дисплазии, проявляющимися врожденными аномалиями строения клапанного аппарата сердца (пролапс митрального клапана I степени с миксоматозной дегенерацией створок и регургитацией I степени, дополнительная хорда в полости левого желудочка, трикуспидальная регурги-

тация I степени) и хрусталиков глаз (уплотнение капсулы, минимальное кортикальное помутнение), пациентке был поставлен клинический диагноз: “Синдром спинальной амиотрофии. Гипоплазия мозжечка. Синдром дисплазии соединительной ткани”. Состояние пациентки в дальнейшем постепенно ухудшалось, нарастали дизартрия, дисфагия, трудности при письме, она перестала выходить на улицу без сопровождения, однако в пределах помещения себя обслуживала. В 2015 г. мать пациентки обратилась повторно за консультативной помощью в НЦН, было рекомендовано дополнительно проконсультироваться в МГНЦ, где было сделано предположение о наличии у пациентки одной из форм лизосомных болезней накопления. При энзимодиагностике активности гексозаминидазы определялся нормальный уровень общей фракции фермента с резким снижением процентного содержания фракции А (до 4,1% при норме 30,9–72,0%), что соответствовало поздней форме GM2-ганглиозидоза. При проведении ДНК-диагностики (поиске частых мутаций) в гене *HEXA* выявлена типичная для поздней формы БТС мутация.

Семейный анамнез: со слов матери пациентки, у бабушки были амиотрофии ног, ставился диагноз сирингомиелии. Родная сестра пациентки (1984 г.р.) здорова.

Личный анамнез: закончила среднюю школу и университет с хорошей успеваемостью. Является инвалидом II группы, не работает. До дебюта заболевания практически ничем не болела, аллергоанамнез не отягощен.

Неврологический статус: сознание ясное, менингеальных знаков нет, ориентирована, контактна, когнитивно сохранна. Запахи различает (со слов пациентки). Глазные щели и зрачки OD=OS, объем движений глаз ограничен к наружным спайкам, легкое сходящееся косоглазие за счет левого глаза. Фотореакции живые, конвергенция снижена. Сглажена левая носогубная складка, слабость мышц лица. Слух сохранен, нистагма при осмотре нет. Дизартрия по типу скандирования, дисфония. Периодически поперхивается (больше твердой пищей), небо при фонации сокращается симметрично, глоточный рефлекс отсутствует. Язык девирует вправо. Патологические рефлексы с рук: кистевой аналог Россолимо, рефлекс Жуковского, Бехтерева, Маринеску–Радовичи с двух сторон; с ног рефлекс Бабинского с двух сторон. Повороты головы в стороны и пожимание плечами сохранены. Снижение мышечной силы: в руках – диффузно до 4 баллов, в ногах – в проксимальных отделах передних групп мышц бедер и голени до 2 баллов, в стопах до 3 баллов, в задних группах мышц ног до 4 баллов. Диффузная мышечная гипотония. Гипотрофии рук и ног, мышц плечевого пояса. Двигательное беспокойство пальцев рук в постуральном положении. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук повышены с расширением рефлексогенных зон, с ног – отсутствуют. Брюшные рефлексы живые. Пальценосовая проба – с дисметрией, дисдиадохокinezом, мимоподпаданием с двух сторон, пяточно-коленную пробу не выполняет из-за слабости ног. Элементы сенситивной атаксии. Постуральный и статости-

нетический тремор рук. В позе Ромберга неустойчива. Походка переваливающаяся, “утиная”, на широкой базе, на носках и пятках ходить не может. Деформация стоп по типу “фридрейховских”. При перемене положения тела использует приемы Говерса. Чувствительных нарушений не выявлено. Функции тазовых органов не нарушены.

Данные лабораторно-инструментальных методов обследования. Общие анализы крови и мочи без значимых отклонений от референсных значений. Биохимический анализ крови: креатинфосфокиназа общая 241 ЕД/л (норма 0–195 ЕД/л), билирубин общий 23,39 мкмоль/л (норма 2,0–17,4 мкмоль/л), билирубин прямой 5,2 мкмоль/л (норма 0–4,3 мкмоль/л), креатинин 47 мкмоль/л (норма 53–97 мкмоль/л), альбумин 50 г/л (норма 38–44 г/л), общий белок 90,46 г/л (норма 64,0–83,0 г/л).

При проведении игольчатой и стимуляционной ЭНМГ (2016 г.) признаков поражения малоберцового нерва не выявлено. При исследовании игольчатым электродом в мышцах, иннервируемых из сегментов шейного и поясничного утолщений спинного мозга, регистрировалась текущая денервационная активность, наиболее выраженная в мышцах нижних конечностей. Наблюдались компенсаторные нейрогенные изменения потенциалов двигательных единиц, характерные для выраженного реиннервационного процесса. Результаты анализа данных ЭНМГ позволили предположить длительное, сопровождающееся выраженными реиннервационными компенсаторными изменениями в мышцах, генерализованное поражение периферических мотонейронов. По сравнению с данными обследования от 2011 г. наблюдались увеличение выраженности реиннервационного процесса во всех исследованных мышцах и уменьшение числа двигательных единиц в дистальных мышцах нижних конечностей.

Пациентке проводилась терапия препаратами липоевой кислоты, витаминами группы В, препаратами амантадинов, физиотерапия: массаж, электростимуляция мышц, занятия на велотренажере.

В представленном клиническом наблюдении описана впервые выявленная и подтвержденная лабораторными методами диагностики БТС с поздним началом в российской популяции [9]. Диагноз пациентке был поставлен спустя практически 20 лет с момента дебюта заболевания. Основные трудности в диагностике БТС обусловлены схожестью ее клинической картины и нейровизуализационных данных со спиноцеребеллярной атаксией, болезнью двигательного нейрона, а также редкой встречаемостью в клинической практике поздних форм заболевания. Отличительными клиническими особенностями БТС с поздним на-

чалом, позволяющими заподозрить ее у пациента, являются сочетание симптомов болезни двигательного нейрона, мозжечковой атаксии и, нередко, когнитивных нарушений. Диагноз подтверждается данными дополнительных методов обследования, такими как денервация и атрофии мышц при ЭНМГ, снижение уровня гексозаминидазы А при энзимодиагностике, выявление мутаций при ДНК-диагностике. Энзимодиагностика в настоящее время служит ключевым методом, подтверждающим наличие БТС. Учитывая возможные многочисленные мутации при этом заболевании, ДНК-диагностика не является основополагающим методом при определении БТС [6, 9, 11].

На сегодняшний день не существует патогенетических методов терапии БТС, поэтому лечение носит симптоматический и поддерживающий характер. Ферментозаместительная терапия, трансплантация костного мозга не дали положительных результатов при младенческой форме БТС [11, 12]. В ближайшем будущем планируется проведение клинических исследований таргетной генной терапии.

Список литературы

1. Tanaka A. Tay–Sachs disease. *Nihon Rinsho* 1993; 51(9): 2281–2285.
2. Rapola J. Lysosomal storage diseases in adults. *Path Res Pract* 1994; 190(8): 759–766.
3. Sandhoff K., Harzer K. Gangliosides and gangliosidoses: principles of molecular and metabolic pathogenesis. *J Neurosci* 2013; 33(25): 10195–10208.
4. Cordeiro P., Hechtman P., Kaplan F. The GM2 gangliosidoses databases: allelic variation at the *HEXA*, *HEXB*, and *GM2A* gene loci. *Genet Med* 2000; 2(6): 319–327.
5. Patterson M.C. Gangliosidoses. *Handb Clin Neurol* 2013; 113: 1707–1708.
6. Hechtman P., Kaplan F. Tay–Sachs disease screening and diagnosis: evolving technologies. *DNA Cell Biol* 1993; 12(8): 651–665.
7. Lew R.M., Burnett L., Proos A.L., Delatycki M.B. Tay–Sachs disease: current perspectives from Australia. *Appl Clin Genet* 2015; 8: 19–25.
8. Myerowitz R. Tay–Sachs disease-causing mutations and neutral polymorphisms in the *Hex A* gene. *Hum Mutat* 1997; 9(3): 195–228.
9. Руденская Г.Е., Букина А.М., Букина Т.М., Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Воскобоева Е.Ю., Захарова Е.Ю. Ганглиозидоз GM2 у взрослых: первое российское наблюдение и обзор литературы. *Медицинская генетика* 2015; 14(12): 39–46.
10. Mahuran D.J., Triggs-Raine B.L., Feigenbaum A.J., Gravel R.A. The molecular basis of Tay–Sachs disease: mutation identification and diagnosis. *Clin Biochem* 1990; 23(5): 409–415.
11. Fernandes Filho J.A., Shapiro B.E. Tay–Sachs disease. *Arch Neurol* 2004; 61(9): 1466–1468.
12. MacQueen G.M., Rosebush P.I., Mazurek M.F. Neuropsychiatric aspects of the adult variant of Tay–Sachs disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10(1): 10–19.
13. Lew R.M., Burnett L., Proos A.L., Barlow-Stewart K., Delatycki M.B., Bankier A., Aizenberg H., Field M.J., Berman Y., Fleischer R., Fietz M. Ashkenazi Jewish population screening for Tay–Sachs disease: the international and Australian experience. *J Paediatr Child Health*. 2015; 51(3): 271–279.

Late Onset Tay–Sachs Disease

O.V. Semenova, S.A. Klyushnikov, E.V. Pavlov, G.E. Rudenskaya, E.Yu. Zakharova, S.L. Timerbaeva, and S.N. Illarioshkin

Rare clinical case of the GM2 gangliosidosis – late onset Tay–Sachs disease – in a 27 y.o. lady is presented. The authors give a brief review on the current knowledge regarding etiology, pathogenesis, and clinical features of that disorder. Approaches to diagnostics and workup in a patient with Tay–Sachs disease are discussed.

Key words: GM2 gangliosidosis, late onset Tay–Sachs disease, inherited lysosomal storage disorders, enzymopathy, enzyme assays, DNA testing.