

Алгоритм диагностики окулофарингеальных прогрессирующих мышечных дистрофий

*Е.Л. Дадали, И.В. Шаркова, П.Г. Цыганкова,
Н.М. Галеева, Е.Ю. Захарова, А.В. Поляков*

Прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД) – генетически гетерогенная группа заболеваний, классифицируемая в зависимости от преимущественной локализации мышечного поражения. К числу редких форм относятся окулофарингеальные ПМД (ОФПМД), частота встречаемости которых в различных европейских популяциях составляет 1 : 100 000–200 000 человек [1–3]. Клиническая картина ОФПМД характеризуется изолированным или преимущественным поражением глазодвигательных и глоточных мышц. В ряде случаев по мере прогрессирования заболевания отмечается генерализация патологического процесса с распространением его на мышцы поясов конечностей, а также с появлением очаговой неврологической симптоматики. Большинство ОФПМД манифестирует во взрослом возрасте.

К настоящему времени описано шесть основных генетических вариантов ОФПМД, для которых идентифицированы гены, ответственные за их возникновение [3–9]. Длительное время считалось, что большинство аутосомно-доминантных случаев ОФПМД обусловлено мутациями в гене *PABPN1* на хромосоме 14q11.2–q13 [10]. Продуктом гена является высококонсервативный ядерный белок, который участвует в полиаденилировании мРНК [4]. Основной тип мутаций в этом гене – короткая экспансия тринуклеотидного повтора GCG, кодирующего полиаланиновый участок белка. В последние годы идентифицировано еще несколько генетических вариантов изолированной или сочетанной

ОФПМД с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования и идентифицировано пять генов (*POLG1*, *POLG2*, *TWINKLE*, *RRM2B*, *ANT1*), ответственных за их возникновение [9, 11–16]. Эти гены кодируют белки, участвующие в биогенезе митохондриальной ДНК (мтДНК), угнетение их функции приводит к нарушению репликации мтДНК и, как следствие, к возникновению множественных ее делеций и сокращению копийности [5, 7–9, 14, 15].

Выраженная генетическая гетерогенность ОФПМД создает значительные проблемы при проведении медико-генетического консультированияотягощенных семей. Нами получен первый в стране опыт диагностики ОФПМД, и целью настоящей работы было создание соответствующих **алгоритмов** на основе анализа клинических проявлений этих заболеваний, обусловленных мутациями в генах *PABPN1* и *POLG1*, а также мутацией m.3243A>G в митохондриальном геноме.

Для демонстрации генетической гетерогенности и клинического полиморфизма ОФПМД приводим описание нескольких пациентов с мутациями в тестируемых генах ядерной и митохондриальной ДНК.

Больная А. осмотрена в возрасте 57 лет по поводу жалоб на опущение век и поперхивание при еде, которые появились в 35-летнем возрасте. Объективно выявлены птоз верхних век II–III степени, наружная и внутренняя офтальмоплегия, дисфония, слабость жевательной и мимической мускулатуры, резкое снижение небного и глоточного рефлексов. Объем движений и сила в дистальных и проксимальных мышцах конечностей не изменены. Расстройств координации и чувствительности не выявлено. Активность креатинфосфокиназы (КФК) была незначительно повышена (до 350 ЕД/л). При электромиографии у пациентки, как и у других больных этой группы, наблюдались признаки, характерные для первично-мышечного поражения: снижение амплитуды М-ответа, увеличение количества полифазных потенциалов действия двигательных единиц (ДЕ) и количества ДЕ. В результате проведенного ДНК-анализа у больной обнаружена мажорная мутация в гене *PABPN1* – увеличение числа копий GCG-повторов до 9 в одном из ал-

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва.

Елена Леонидовна Дадали – профессор, вед. науч. сотр. научно-консультативного отдела.

Инна Валентиновна Шаркова – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории генетической эпидемиологии.

Полина Георгиевна Цыганкова – науч. сотр. лаборатории наследственных болезней обмена.

Наиля Мансуровна Галеева – науч. сотр. лаборатории ДНК-диагностики.

Екатерина Юрьевна Захарова – канд. мед. наук, зав. лабораторией наследственных болезней обмена.

Александр Владимирович Поляков – профессор, зав. лабораторией ДНК-диагностики.

лелей гена. Сходная симптоматика отмечалась у отца и 26-летней дочери пробанда. Таким образом, данные генеалогического и молекулярно-генетического анализа позволили констатировать аутосомно-доминантный тип наследования.

Под нашим наблюдением находились также трое больных из неродственных семей (2 женщины и 1 мужчина в возрасте 53, 45 и 36 лет соответственно) с клиническими проявлениями ОФПМД, обусловленными мутациями в гене *POLG1*. В двух случаях отмечалась сегрегация заболевания в нескольких поколениях, а в одном пациент был единственным больным в семье. Первые признаки заболевания были сходны у наблюдаемых нами пробандов: возникали в возрастном интервале от 30 до 35 лет и характеризовались наружной и внутренней офтальмоплегией, к которой по мере прогрессирования заболевания присоединялись симптомы поражения мышц глотки в виде дисфагии и дизартрии. Спустя 2–3 года больные начинали отмечать слабость и гипотрофию мышц проксимальных отделов верхних конечностей и плечевого пояса. При объективном осмотре у всех обследуемых в клинической картине доминировали симптомы окулофарингеальной миопатии в сочетании с сухожильной гипорефлексией и сенситивно-мозжечковой атаксией.

Особый интерес представляет случай 22-летней **пациентки С.**, которая предъявляла жалобы на трудности при глотании пищи, опущение век, слабость и повышенную мышечную утомляемость при незначительной физической нагрузке, возникшие в возрасте 15 лет. В последние 3 года больная резко потеряла в массе тела при нормальном питании и аппетите. При объективном осмотре выявлена наружная и внутренняя офтальмоплегия, птоз верхних век I–II степени, резкое снижение небного и глоточного рефлексов, назолалия. Слабости мимической и жевательной мускулатуры, а также проксимальных и дистальных отделов верхних и нижних конечностей, сухожильной гипорефлексии не выявлено. Чувствительных и координационных расстройств также не отмечено. Пациентка с 3 лет наблюдается у офтальмолога по поводу врожденной миопии высокой степени и миопической дегенерации сетчатки. Со слов больной, она не страдает обморочными состояниями, головными болями, у нее никогда не было судорог и инсультоподобных эпизодов. Уровень лактата в крови, определенный после нагрузки глюкозой, был повышен до 2,5 ммоль/л. Активность КФК не превышала нормальных значений. При проведении электромиографии выявлены нерезко выраженные признаки первично-мышечного поражения. При ДНК-анализе в ядерном геноме мутаций в генах *PABPN1*, *POLG1*, *TWINKLE* не обнаружено, а при исследовании мтДНК выявлена частая мутация м.3243А>G в гетероплазмическом состоянии (~50% мутантных мтДНК), что позволило установить в данном случае материнский тип наследования ОФПМД.

Таким образом, к настоящему времени клиническая картина первого описанного аутосомно-доминантного ва-

рианта ОФПМД достаточно хорошо изучена [1]. Заболевание дебютирует на 4–5-м десятилетии жизни и характеризуется сочетанием дисфагии с прогрессирующим птозом верхних век. По мере развития заболевания патологический процесс может распространяться на мышцы плечевого и тазового поясов. Показатели активности КФК повышаются незначительно или не превышают нормальных значений. Несмотря на длительное течение заболевания, нами не отмечено вовлечения в процесс проксимальных групп мышц конечностей, а также иной неврологической симптоматики, которая с разной частотой отмечалась в других популяциях.

В последние годы увеличилось количество описаний изолированной или сочетанной ОФПМД, обусловленной мутациями в гене *POLG1* в гомозиготном или гетерозиготном состоянии [13, 17]. Наибольшее количество случаев, описанных в литературе, наследовались по аутосомно-рецессивному типу, манифестировали в детском и юношеском возрасте и характеризовались прогрессирующей офтальмоплегией в сочетании с рассеянной неврологической симптоматикой (невропатией, атаксией, дизартрией, нейросенсорной тугоухостью, паркинсонизмом, миоклонус-эпилепсией) [6, 18–20]. Для заболеваний, наследующихся по аутосомно-доминантному типу, характерно начало во взрослом возрасте и меньшая генерализация патологического процесса [8]. В ряде случаев различия в тяжести клинических проявлений удается объяснить локализацией мутации в гене *POLG1*, нарушающей функцию трех доменов полимеразы γ I типа – экзонуклеазного, связывающего и полимеразного [13, 15, 16, 20–25].

Выявленная нами частая мутация митохондриального генома м.3243А>G локализовалась в районе, кодирующем транспортную РНК для лейцина. Данная однонуклеотидная замена в большинстве случаев приводит к возникновению синдрома MELAS – митохондриальной энцефалопатии с инсультоподобными эпизодами и лактат-ацидозом [17]. Первые проявления этого синдрома обычно отмечаются в возрасте от 5 до 20 лет и характеризуются мигренозными приступами, судорогами, нарушением координации, нейросенсорной тугоухостью, кардиомиопатией, лактат-ацидозом [17–19, 26, 27]. Нуклеотидная замена м.3243А>G обнаруживается более чем у 80% больных с синдромом MELAS [28, 29]. Процент гетероплазмы при этой мутации коррелирует с тяжестью клинических проявлений. Однако у наблюдаемой нами больной с данной мутацией на момент осмотра установлен изолированный вариант ОФПМД с умеренно выраженными клиническими проявлениями и темпом прогрессирования заболевания.

Таким образом, результаты анализа данных литературы и клинико-генетического обследования наблюдаемых нами больных позволили предложить алгоритм диагностики конкретных генетических вариантов ОФПМД (рис. 1, 2). Проведение такой диагностики не только позволяет установить тип наследования заболевания, определить прогноз его течения и осуществить профилактику возникнове-

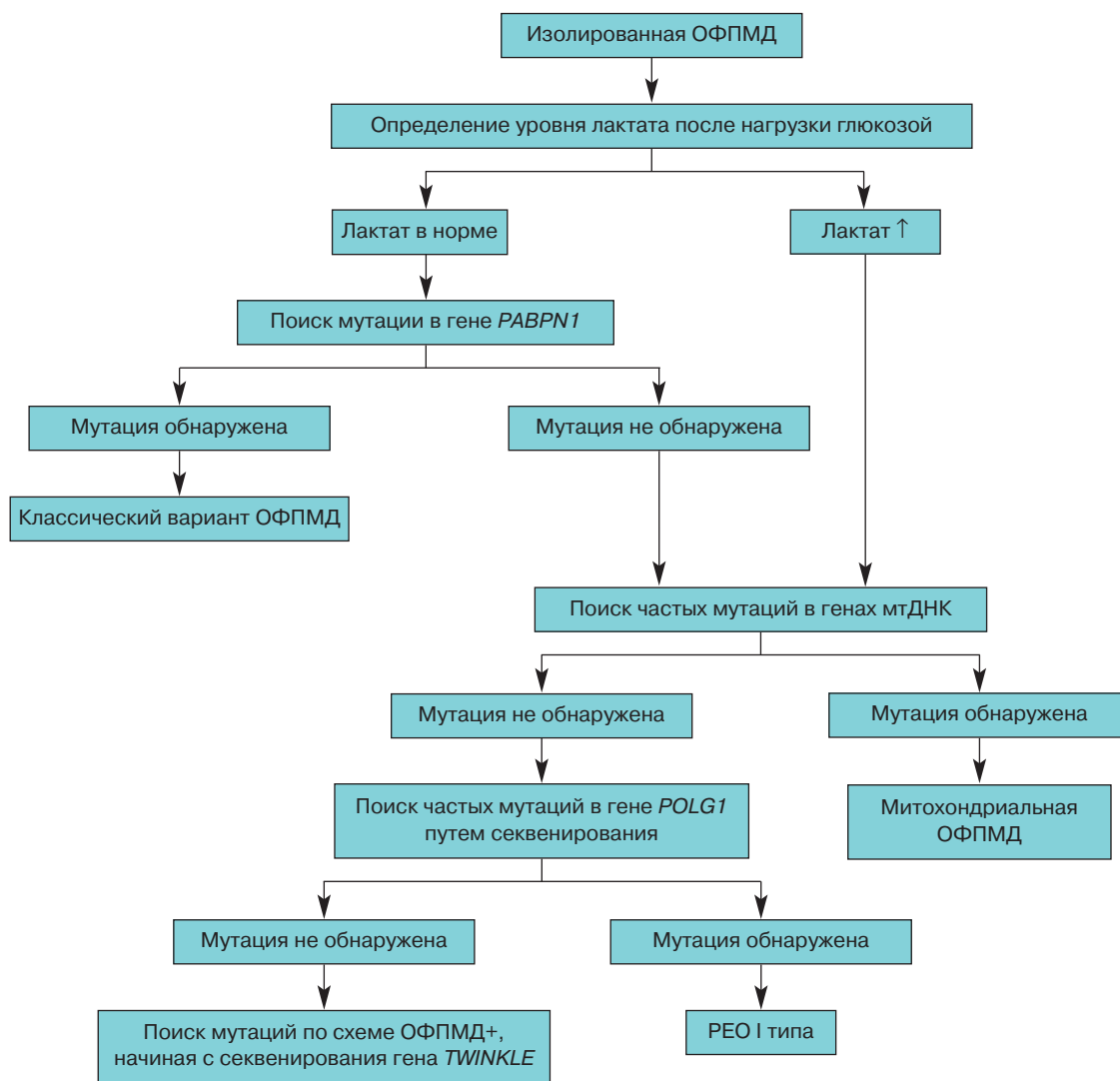


Рис. 1. Алгоритм диагностики генетических вариантов изолированной ОФПМД.

ния повторных случаев заболевания в отягощенных семьях, но и дает возможность назначить корректирующую терапию. Показано, что в случае митохондриальной патологии, обусловленной мутациями ядерной и митохондриальной ДНК, определенный терапевтический эффект можно ожидать от назначения энерготропных и антиоксидантных препаратов. Необходим исключительно индивидуальный подход к лечению. Дозы, а также комбинации препаратов широко варьируют в различных клиниках мира, однако большинство врачей используют рекомендации, размещенные в открытом доступе на сайте международного союза по митохондриальным заболеваниям UMDF (www.umdf.org, раздел "Treatments and Therapies").

К настоящему времени идентифицировано шесть генетических вариантов ОФПМД. Пять из них, которые обусловлены мутациями в генах *POLG1*, *POLG2*, *TWINKLE*, *RRM2B*, *ANT1* и приводят к возникновению множественных делеций в мтДНК, в зарубежной литературе обозначаются как синдромы прогрессирующей наружной офтальмоплегии (PEO I–V типа). Однако у абсолютного большинства описанных в

литературе больных с мутациями в этих генах помимо наружной офтальмоплегии выявлялись симптомы поражения различных мышечных групп, а также очаговая неврологическая симптоматика. Показано, что от 40 до 60% случаев синдрома PEO с клиническими проявлениями ОФПМД обусловлено мутациями в гене *POLG1* на хромосоме 15q26.1 (PEO I типа), 20–25% – мутациями в гене *TWINKLE* на хромосоме 10q24.3 (PEO III типа), около 10% – мутациями в гене *RRM2B* на хромосоме 8q22.3 (PEO V типа) [7, 14, 16, 30]. К настоящему времени описано несколько семей с клиническими проявлениями ОФПМД и мутациями в гене *ANT1* на хромосоме 4q35.1 (PEO II типа), и только у одной больной симптоматика была обусловлена мутациями в гене *POLG2* на хромосоме 17q23.1 (PEO IV типа) [8]. Кроме того, возникновение клинических симптомов ОФПМД может быть связано с мутациями в самом митохондриальном геноме (прежде всего в генах мтРНК), приводящими к возникновению материнского типа наследования [31].

Как видно на рис. 1 и 2, планируя ДНК-анализ, следует в первую очередь учитывать распространенность патоло-

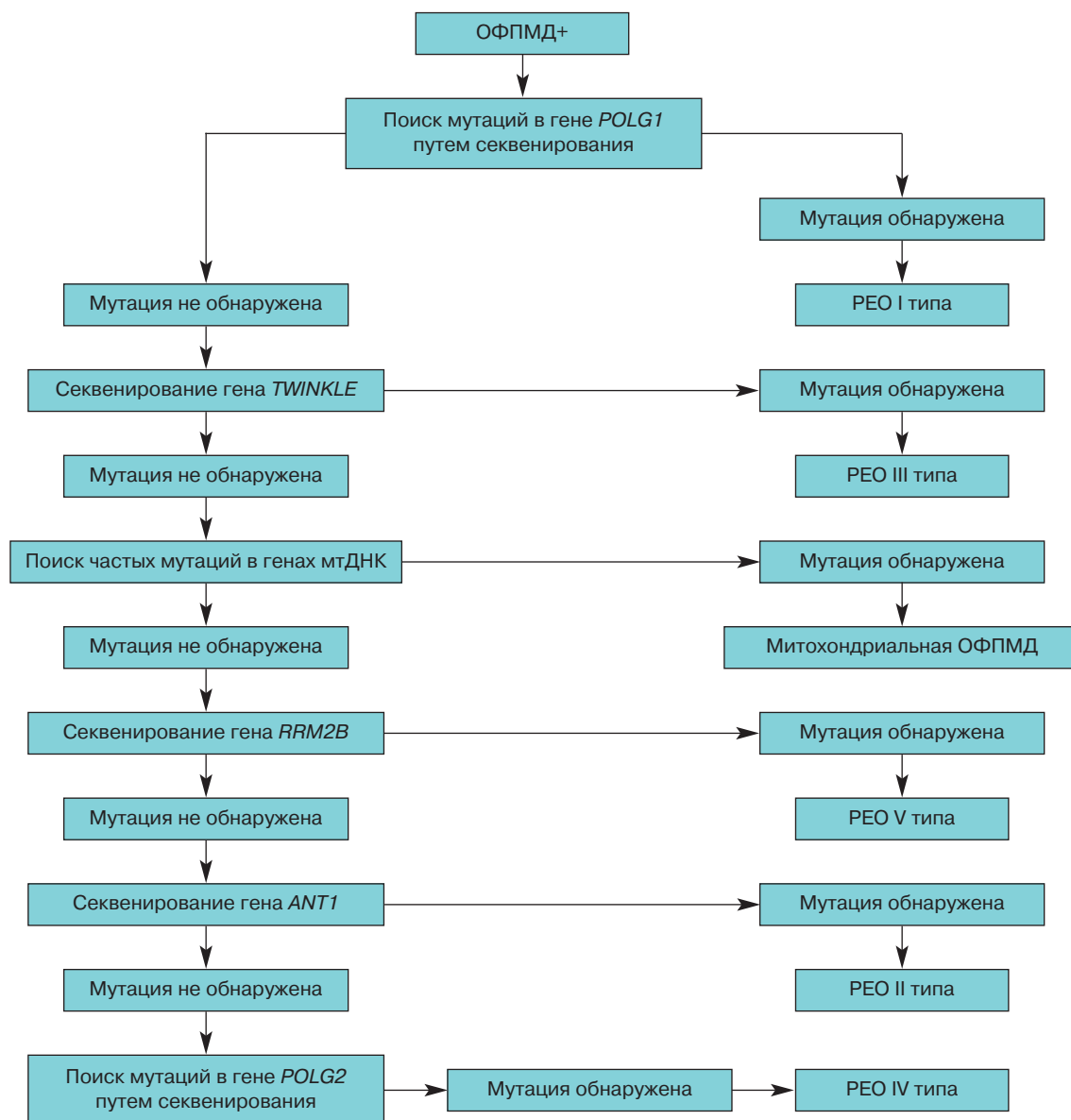


Рис. 2. Алгоритм диагностики генетических вариантов ОФПМД в сочетании с другими симптомами поражения центральной нервной системы (ОФПМД+).

гического процесса, уровень лактата в крови больного после нагрузки глюкозой, а также частоту встречаемости различных генетических вариантов и возраст манифестации заболевания. При изолированной ОФПМД, манифестирующей во взрослом возрасте, на первом этапе диагностики следует определить уровень лактата в крови после нагрузки глюкозой. Нормальные значения этого показателя диктуют необходимость тестирования экспансии GCG-повторов в гене *PABPN1*. В случае обнаружения этой мутации диагностируется классический вариант изолированной ОФПМД. При отсутствии мутаций в указанном гене на следующем этапе надо провести анализ частых мутаций в мтДНК. С поиска мутаций в митохондриальном геноме следует начинать диагностику генетического варианта ОФПМД при повышении уровня лактата в крови больного. Анализ данных литературы показал, что наиболее часто к

возникновению ОФПМД с материнским типом наследования приводят мутации в генах транспортных РНК митохондрий для лейцина, глицина, аланина, тирозина, лизина, пролина и изолейцина. В настоящее время в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического центра РАМН разработана методика, позволяющая одновременно тестировать 12 наиболее частых точковых мутаций мтДНК.

Выявление мутаций в мтДНК позволяет установить диагноз митохондриальной ОФПМД. Если мутации не обнаружены, переходят к следующему этапу – поиску мутации в гене *POLG1* путем секвенирования. Обнаружение мутации при гетерозиготном состоянии и позднем возрасте манифестации ОФПМД позволяет с высокой вероятностью установить аутомно-доминантный тип наследования заболевания и прогнозировать умеренное его про-

грессирование (PEO I типа). В этом случае рекомендовано выполнять ДНК-анализ родственникам больного первой степени родства с целью определения их генетического статуса. При отсутствии мутаций в гене *POLG1* следует проводить тестирование других генов, продукты которых участвуют в матричных процессах мтДНК.

У больных с манифестацией заболевания в юношеском и взрослом возрасте, при сочетании офтальмоплегии с вовлечением в процесс мышц поясов конечностей и симптомами поражения центральной нервной системы (ОФПМД+) диагностический поиск следует начинать с анализа мутаций в гене *POLG1* путем его секвенирования. Целесообразность проведения секвенирования гена обусловлена отсутствием в нем хотя бы нескольких мажорных мутаций. Анализ данных литературы показал, что к настоящему времени описано более 150 мутаций в этом гене, однако лишь одна из них, Ala467Thr, является частой и обнаруживается в среднем у 1/3 больных. Остальные встречаются с различной частотой, не превышающей 9% [32]. При отсутствии мутаций в этом гене диагностический поиск продолжается путем секвенирования гена *TWINKLE*. При обнаружении мутаций в этом гене диагностируется PEO III типа. Если мутаций в гене *TWINKLE* не обнаружено, то на следующем этапе целесообразно проводить анализ 12 частых мутаций мтДНК. При отсутствии мутаций в тестируемых генах можно продолжать поиск мутации последовательно в генах *RRM2B*, *ANT1* и *POLG2*, однако в нашей стране ДНК-диагностика обусловленных ими генетических вариантов не проводится.

Список литературы

- Victor M. et al. // N. Engl. J. Med. 1962. V. 267. P. 1267.
- <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/oculopharyngeal-muscular-dystrophy>
- <http://neuromuscular.wustl.edu/>
- Brais B. et al. // Nat. Genet. 1998. V. 18. P. 164.
- Brais B. // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2009. V. 1. P. 76.
- Cohen B., Naviaux R. // Methods. 2010. V. 51. P. 364.
- Fratter C. et al. // Neurology. 2011. V. 76. P. 2032.
- Longley M. et al. // Am. J. Hum. Genet. 2006. V. 78. P. 1026.
- Takata A. et al. // Genome Biol. 2011. V. 28. P. R92.
- Brais B. et al. // Hum. Mol. Genet. 1995. V. 4. P. 429.
- Fried K. et al. // J. Med. Genet. 1975. V. 12. P. 416.
- Kaukonen J. et al. // Science. 2000. V. 289. P. 782.
- Lamantea E. et al. // Ann. Neurol. 2002. V. 52. P. 211.
- Sarzi E. et al. // Ann. Neurol. 2007. V. 62. P. 579.
- Van Goethem G. et al. // Nat. Genet. 2001. V. 28. P. 211.
- Wong L.-J. et al. // Hum. Mutat. 2008. V. 29. P. E150.
- Pavakis S. et al. // Ann. Neurol. 1984. V. 16. P. 481.
- Hirano M. et al. // Neuromusc. Disord. 1992. V. 2. P. 125.
- Hirano M., Pavakis S. // J. Child Neurol. 1994. V. 9. P. 4.
- Van Goethem G. et al. // Neuromusc. Disord. 2003. V. 13. P. 133.
- Chan S. et al. // J. Biol. Chem. 2005. V. 280. P. 31341.
- Petri T. et al. // Hum. Mol. Genet. 2005. V. 14. P. 1907.
- Ponamarev M. et al. // J. Biol. Chem. 2002. V. 277. P. 15225.
- Santoro L. et al. // J. Neurol. 2006. V. 253. P. 869.
- Van Goethem G. et al. // Neurology. 2004. V. 63. P. 1251.
- Finsterer J. // Eur. J. Neurol. 2009. V. 16. P. 1178.
- Lam C. et al. // Eur. J. Pediatr. 1997. V. 156. P. 562.
- Majamaa K. et al. // Am. J. Hum. Genet. 1984. V. 63. P. 447.
- Manwaring N. et al. // Mitochondrion. 2007. V. 7. P. 230.
- Tang S. et al. // J. Med. Genet. 2011. V. 48. P. 669.
- Jeppesen T. et al. // Ann. Neurol. 2003. V. 54. P. 86.
- Stumpf J., Copeland W. // Cell. Mol. Life Sci. 2011. V. 68. P. 219.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб.

Подписной индекс 81610



Читайте “Нервы” – приложение к журналу “Нервные болезни”

Выпускается издательством “Атмосфера” при научной поддержке
НЦ неврологии РАМН и 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова
(гл. ред. — проф. С.Н. Иллариошкин, зам. гл. ред. — проф. В.А. Парфенов).

Издание предназначено для врачей, проводящих занятия в школах для пациентов с неврологическими и кардионеврологическими расстройствами, среднего медицинского персонала, неврологов, кардионеврологов, кардиологов, терапевтов.