

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© ГЛУЩЕНКО Е.В, ШНАЙДЕР Н.А, ШУЛЬМИН А.В, ВОЕВОДА М.И,
МАКСИМОВ В.Н, АЛЛАХВЕРДЯН А.А, КОЗУЛИНА Е.А, ПИЛЮГИНА М.С.

УДК 616.833-056.7:577.23:575.191

СЛУЧАЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ МОТОРНО-СЕНСОРНОЙ НЕЙРОПАТИИ ШАРКО-МАРИ-ТУТА 1А ТИПА

Е.В. Глущенко, Н.А. Шнайдер, А.В. Шульмин, М.И. Воевода, В.Н.
Максимов, А.А. Аллахвердян, Е.А. Козулина, М.С. Пилюгина

Красноярский государственный университет им. проф. В.Ф. Войно-
Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра медицинской
генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, зав. – д.м.н., проф. Н.А.
Шнайдер; кафедра общественного здоровья и здравоохранения, зав. – к.м.н.,
доц. А.В. Шульмин; НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск, директор – член-
корр. РАМН М.И. Воевода.

Резюме. В настоящей статье рассматривается роль молекулярно-
генетического исследования в доклинической диагностики наследственной
нейропатии Шарко-Мари-Тута на клиническом примере ранней диагностики
заболевания у ребенка 7 лет.

Ключевые слова: наследственная нейропатия Шарко-Мари-Тута,
молекулярно-генетическое исследование, ДНК-диагностика.

Глущенко Елена Владимировна – ассистент каф. медицинской генетики и
клинической нейрофизиологии ИПО КрасГМУ; e-mail: glushenkoelena@mail.ru.

Шнайдер Наталья Алексеевна – д.м.н., проф., зав. каф. медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО КрасГМУ; e-mail: NASchnaider@yandex.ru.

Шульмин Андрей Владимирович – к.м.н. доцент, зав. каф. общественного здоровья и здравоохранения с курсом последипломного образования;

Наследственная нейропатия Шарко-Мари-Тута (син.: невральная амиотрофия, OMIM: 118200, 118210) – это наиболее распространенная форма (1:2500) среди всех наследственных нейропатий, характеризующаяся генетической гетерогенностью, выраженным клиническим полиморфизмом и хронически прогрессирующим течением [6, 8, 9, 11].

В России распространенность наследственной нейропатии Шарко-Мари-Тута (ННШМТ) составляет 5,7 на 100000 [11]. По данным Е.А. Козулиной (2006), распространенность ННШМТ в Красноярске составила 9,17 на 100 000 населения [11].

Наследственная нейропатия Шарко-Мари-Тута поражает все расы и национальности без возрастных и гендерных различий, но чаще страдают люди молодого, трудоспособного возраста (20-30 лет). Прогрессирующее течение заболевания с быстрым развитием осложнений и отсутствием эффективного лечения у больных с ННШМТ приводит к снижению качества жизни и ранней инвалидизации. Однако ННШМТ не влияет на фертильность и продолжительность жизни больных, что обуславливает их значительное накопление в семьях и в популяции в целом [1, 10, 14].

В соответствии с данными электрофизиологических и морфологических методов исследования, характера поражения периферических нервов можно четко дифференцировать два основных типа ННШМТ [3, 6]:

- первый тип – миелинопатии (ННШМТ типа 1), характеризующиеся по данным электронейромиографии (ЭНМГ), значительным снижением скорости проведения импульса (СПИ) по двигательным (менее 38 м/с) и чувствительным

волокам периферических нервов, а морфологически - сегментарной гипертрофической демиелинизацией нервов с формированием «луковичных головок»;

- второй тип – аксонопатии (ННШМТ типа 2), характеризующиеся первичным поражением аксонов периферических нервов, при этом скорость проведения импульса по периферическим нервам в пределах нормы или умеренно снижены, а на биопсии – структура миелина остается сохранной [5, 10, 13].

Наследственная нейропатия Шарк-Мари-Тута типа 1 – наиболее частый вариант, на долю которого приходится более 80% случаев ННШМТ [7, 10]. В абсолютном большинстве случаев заболевания из группы ННШМТ типа 1 наследуется по аутосомно-доминантному типу. Клинически ННШМТ типа 1 характеризуется дебютом в возрасте 10-20 лет, сухожильной арефлексией, потерей глубокой и поверхностной чувствительности, периферическими дистальными парезами конечностей, деформацией стоп, кистей, позвоночника, тремором конечностей, вегетативными нарушениями [13].

Основной ген, ответственный за развитие большинства случаев ННШМТ типа 1, расположен на коротком плече 17 хромосомы (17p11.2-p12) и кодирует синтез структурного белка периферического миелина PMP22. Дупликация в гене PMP22 данного хромосомного локуса обуславливает развитие ННШМТ типа 1А [5, 9, 15].

Трудности диагностики ННШМТ связаны с клиническим полиморфизмом и генетической гетерогенностью.

Важной составляющей ранней диагностики ННШМТ является тщательно собранный семейный анамнез (анализ родословной) и, по возможности, обследование всех больных членов семьи первой и второй степени родства, включая клинически асимптомных («здоровых») носителей мутантного гена. Это важно для уточнения типа наследования и расчета генетического риска наследования ННШМТ в данной семье [2, 4, 9, 10].

У клинически симптомных больных основным методом диагностики является фенотипирование. На доклинической стадии заболевания, при отсутствии ЭНМГ-признаков демиелинизации или аксонопатии, молекулярно-генетическое исследование является единственно возможным методом ранней диагностики ННШМТ [3, 4, 6]. Но в связи с тем, что ДНК-диагностика является дорогостоящим методом диагностики в Российской Федерации, редко даже клинически поставленный диагноз подтверждается молекулярно-генетическим тестированием.

В отягощенных семьях профилактика ННШМТ основывается на медико-генетическом консультировании и пренатальной ДНК-диагностике [1, 4, 5, 12].

Важную роль молекулярно-генетического тестирования в ранней (доклинической) диагностике ННШМТ в отягощенных семьях демонстрирует представленный клинический пример.

Клинический пример. Пробанд А., 7 лет. (IV, 9), был активно осмотрен нами как родственник первой линии родства больного с наследственной нейропатией Шарко-Мари-Тута. На момент осмотра жалоб не предъявлял.

В неврологическом статусе у пробанда нарушений не выявлено. По данным компьютерной паллестезиометрии – высокочувствительного метода диагностики нарушений вибрационной чувствительности – показатели с дистальных отделов верхних и нижних конечностей находились в пределах возрастной нормы. По результатам ЭНМГ срединного, малоберцового и большеберцового нервов снижения скоростных и амплитудных показателей не зарегистрировано.

Семейный анамнез отягощен по материнской линии (наследственная сенсомоторная нейропатия Шарко-Мари-Тута у двоюродных бабушек (II,2; II,6) и двоюродного дяди пробанда (III,2) (рис. 1). Тип наследования заболевания из-за отсутствия сведений о состоянии здоровья других родственников пробанда на момент первичного осмотра ребенка уточнить не удалось.

Во всех впервые диагностированных нами случаях (исключая пробанда – асимптомного носителя мутации) клиническая картина заболевания

периферической нервной системы была однотипной и характеризовалась медленно прогрессирующим дистальным вялым тетрапарезом, формированием «полых» стоп, амиотрофиями, преимущественно мышц кистей и стоп, расстройством всех видов чувствительности на уровне дистальных отделов рук и ног, нарушением походки.

В ходе активного осмотра и дообследования членов родословной первой и второй линии родства на базе межкафедральной лаборатории медицинской генетики КрасГМУ нами впервые была выявлена наследственная нейропатия Шарко-Мари-Тута у мамы пробанда (III,21) и еще у 8 членов родословной: I,1; II,8; II,12; III,13; III,14; III,15; IV,1; IV,8 (рис. 2).

Клинический диагноз был подтвержден нами нейрофизиологически и генетически. Компьютерная паллестезиометрия и ЭНМГ проводилась всем выявленным нами больным, а также клинически асимптомным (здоровым) членам родословной в условиях кабинета нейро-мышечной патологии межкафедральной научно-исследовательской лаборатории медицинской генетики КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Молекулярно-генетические исследования проводились совместно с лабораторией молекулярно-генетических исследований НИИ терапии СО РАМН (Новосибирск). Для выявления причинной мутации, характерной для ННШМТ типа 1А, использовались реагенты набора «СМТ-dup» (ООО «Центр молекулярной генетики», Москва).

У пробанда также была выявлена дупликация в гене PMP22 на хромосоме 17p11.2, по двум маркерам 17dup5 и 17dup4.

Учитывая клинико-генеалогический анамнез и результаты ДНК-диагностики у пробанда, нами была впервые на доклинической стадии диагностирована *Наследственная нейропатия Шарко-Мари-Тута типа 1А, семейная форма, с аутосомно-доминантным типом наследования.*

Даны рекомендации по диспансерному наблюдению ребенка у врача-генетика, выбору спортивных нагрузок, питанию, особенностям подбора обуви,

лечебной физкультуре, санаторно-курортному лечению для снижения темпов прогрессирования заболевания (стабилизации патологического процесса).

Таким образом, на клиническом примере убедительно показано, что молекулярно-генетическое исследование лежит в основе доклинической диагностики носителей мутантного гена и является основным и пока единственно возможным подходом к профилактике прогрессирования наследственной нейропатии Шарко-Мари-Тута ННШМТ типа 1А вотягощенных семьях.

THE CASE OF HEREDITARY MOTOR-SENSORY NEUROPATHY CHARCOT-MARIE-TOOTH TYPE 1A

E. V. Glushenko, N. A. Shnayder, V. A. Shulmin, M. I. Voevoda, V.N. Maksimov,
A. A. Allachverdyn, E. A. Kozulina, M. S. Pilyugina

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Vojno-Yasenetsky

Abstract. This article regards the role of molecular genetic studies in the preclinical diagnosis of hereditary neuropathy Charcot-Marie-Tooth on the clinical case of early diagnosis of disease in a child of 7 years old.

Key words: hereditary neuropathy Charcot-Marie-Tooth, molecular genetic testing, DNA diagnosis.

Литература

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика: учебник. — М.: ГЭОТАР, 2002. — 448 с.
2. Гинтер Е.К. Медицинская генетика: учебник. — М: Медицина, 2003. — 446 с.
3. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. — М: МИА, 2002. — 591 с.
4. Левин О.С. Полиневропатии. — М.: МИА, 2006. — 496 с.

5. Мальмберг, С.А. Нервно-мышечные заболевания. // Болезни нервной системы. Т. I. / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. – М., 2001. – С. 627 -632.

6. Шнайдер Н.А., Глущенко Е.В., Кантимирова Е.А. и др. Наследственная нейропатия: эпидемиология, классификация, особенности течения // Вестн. НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2009. – Т. 7, № 4. – С. 152-159.

7. Bernard R., Boyer A., Negre P. et al. Prenatal detection of the 17p11.2 duplication in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A: necessity of a multidisciplinary approach for heterogeneous disorders // Human Genetics. – 2002. – Vol. 10, №5. – P.297-305.

8. Gallardo E., García A., Combarros O. et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication: spectrum of clinical and magnetic resonance imaging features in leg and foot muscles // Brain. – 2006. – Vol. 129, №2. – P. 426-437.

9. Lee Y.C., Lee T.C, Lin K.P. et al. Clinical characterization and genetic analysis of a possible novel type of dominant Charcot-Marie-Tooth disease // Neuromuscul. Disord. – 2010. – Vol. 20, №8. – P. 534-539.

10. Marrosu M. G, Vaccargiu S, Marrosu G. et al. A novel point mutation in the peripheral myelin protein 22 (PMP22) gene associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A // Neurology. – 1997. – Vol. 48, №2. – P. 489-493.