

Ювенильная болезнь Гентингтона

Г.Е. Руденская, Н.М. Галеева, Д.А. Саввин, В.П. Федотов, С.А. Курбатов, А.В. Поляков

Медико-генетический научный центр РАМН;

Российская детская клиническая больница (Москва);

Воронежская межобластная медико-генетическая консультация (Воронеж)

Ювенильная болезнь Гентингтона (ЮБГ) начинается на первом-втором десятилетиях жизни и составляет 2–9% всех случаев болезни Гентингтона. Механизмы ее формирования связаны с феноменами генетической антиципации и импринтинга. Для ЮБГ характерны преобладание акинетико-ригидного синдрома, наследование от больного отца и мутации гентингтина с особо большим числом тринуклеотидных повторов ЦАГ (> 60); вместе с тем нередки атипичные случаи, возможно материнское наследование. В исследовании представлены семь больных из шести семей, болезнь подтверждена анализом ДНК; четверо больных, включая двух братьев, обследованы клинически. У троих больных, в том числе одного из братьев, была акинетико-ригидная форма с началом в семь-восемь лет; второй брат заболел в 20 лет и имел гиперкинетическую форму болезни без деменции. Этот больной имел мутацию с числом ЦАГ-повторов 57, у остальных шести пациентов число повторов находилось в интервале 63–81. Все наблюдения носят семейный характер, в семьях выражена антиципация; у одного ребенка ЮБГ развилась за четыре–пять лет до начала болезни у отца, в другой семье дед заболел в 60 лет, спустя шесть лет после начала болезни у внуки. Такие случаи маскируют доминантное наследование и затрудняют диагностику. В трех семьях отмечено атипичное наследование ЮБГ от матерей: одна из них страдала ЮБГ, начавшейся в 19 лет, у двух других болезнь началась в 27–30 лет и длилась три-девять лет. У четырех клинически обследованных лиц ЮБГ была заподозрена на 7–18 лет позже появления первых симптомов, что указывает на недоучет ЮБГ на практике. Возможность ЮБГ надо иметь в виду даже в случаях без явной семейной отягощенности и шире включать ДНК-скрининг на болезнь Гентингтона в схему обследования больных.

Ключевые слова: ювенильная болезнь Гентингтона, гентингтин, ДНК-диагностика, ЦАГ-повторы, антиципация, клиническое разнообразие, медико-генетическое консультирование

Болезнь Гентингтона (БГ) — классический пример моногенной болезни с поздним началом: средний возраст манифестации этого аутосомно-доминантного заболевания составляет около 40 лет, в ряде случаев БГ начинается значительно позже, вплоть до 85 лет. Вместе с тем существует относительно редкая ювенильная БГ (ЮБГ), начинающаяся на первом-втором десятилетиях жизни (до 21 года). Помимо возраста начала ЮБГ отличается от БГ взрослых более тяжелым течением и характером неврологической симптоматики: в структуре экстрапирамидного синдрома преобладают акинезия и ригидность, а не хореические гиперкинезы. Кроме того, неврологические проявления ЮБГ более разнообразны: для нее характерны эпилепсия, атаксия, миоклонии, дистония и другие расстройства, нетипичные для «классической» БГ. Давно известны генеалогические особенности ЮБГ: она развивается преимущественно при наследовании болезни от отца. Раскрытие в начале 1990-х годов молекулярно-генетической природы БГ пролило свет на особые механизмы возникновения ЮБГ. В силу ряда причин семейная отягощенность при ЮБГ часто не очевидна, что, наряду с клиническим разнообразием и редкостью ЮБГ, затрудняет диагностику и задерживает молекулярно-генетическую верификацию.

В МГНЦ РАМН с 1993 г. проводится ДНК-диагностика БГ, включая доклиническую и дородовую диагностику. До 2007 г. это исследование констатировало только отсутствие или наличие мутации в гене гентингтина: соответственно нормальное (< 35) или увеличенное (> 36) число тринуклеотидных повторов «цитозин — аденин — гуанин» (ЦАГ). С 2007 г. мы определяем точное число ЦАГ-повторов в мутантном аллеле, что позволяет в определенной мере прогнозировать течение болезни; за это время мы диагностировали ряд случаев ЮБГ.

Характеристика больных и методов исследования

Основными наблюдениями стали три неродственные семьи: С. из Магнитогорска, Г. из Алтайского края и М. из Воронежа. Семьи Г. и С. клинически обследованы в отделении психоневрологии РДКБ и научно-консультативном отделе МГНЦ РАМН, семья М. — в Воронежской медико-генетической консультации. Молекулярно-генетическое обследование проведено в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ РАМН трем пробандам, больному брату пробанда М. и члену семьи С. из группы риска. Выделение геномной ДНК проводилось из лейкоцитов периферической крови с помощью готового набора реактивов для выделения DLAtoTM DNA Prer100 по протоколу производителя. Амплификацию необходимых фрагментов ДНК проводили методом ПЦР на программируемом термочикле MC2 фирмы «ДНК-технология» (Россия) в 25 мкл реакционной смеси следующего состава: 0,1–1 мкг геномной ДНК; 0,25 мкМ каждого оригинального олигопраймера; по 200 мкМ каждого нуклеозидтрифосфата; 1 единица активности ДНК-полимеразы Biotaq («Биомастер»); буфер для ПЦР (67 мМ Tris-HCl; 16,6 мМ (NH₄)₂SO₄; 0,01% Tween-20; pH 8,8); 20–30 мкл минерального масла; 1,6 М Betaine, 1 мМ MgCl₂. В реакции использовали праймеры: F- CCTTCGAGTCC-CTCAAGTCCTTC и R-CGGCTGAGGAAGCTGAGGAG-GC (последний праймер мечен красителем FAM). Температуру отжига праймеров 63 °С. Результаты амплификации оценивали методом фрагментного анализа на приборе 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Japan).

Результаты

Приводим клинические описания.

1. **Больная С.** впервые обследована в возрасте 14 лет. Поступила с жалобами на нарушение походки и движений рук, снижение интеллекта и памяти, нарушения поведе-

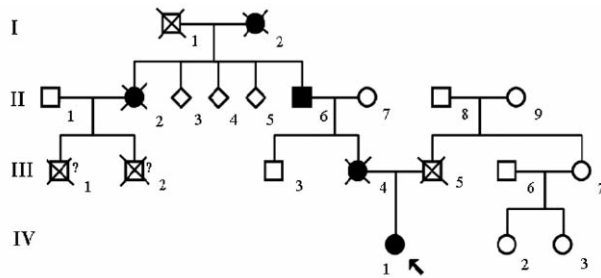


рис. 1: Родословная семьи С.

ния. Диагноз при обращении: акинетико-ригидный синдром неясного генеза. Родословная представлена на рис. 1. Отец (III-5) умер в 33 года от септического эндокардита, осложненного генерализованным сепсисом и абсцессом мозга; его родственники здоровы. Мать (III-4) умерла в 30 лет от болезни, расценивавшейся как рассеянный склероз; заболела в 19 лет (после родов): изменилась походка, нарушилась речь, развилась общая скованность; явной деменции не было; в конце жизни была почти обездвижена, истощена, непосредственная причина смерти — отек легких. Девочка воспитывается бабушкой и дедом по линии матери. Дед 60 лет (II-6) считается здоровым, но при целенаправленном расспросе бабушки выяснено, что в последние месяцы он менее уверенно ходит, «заторможен», стал хуже справляться с работой и уволился с нее сразу по достижении пенсионного возраста. Сестра деда (II-2) с 42–43 лет страдала прогрессирующим неврологическим заболеванием с гиперкинезами, умерла в 50 лет; ее дети (III-1, 2) страдали наркотической зависимостью и умерли молодыми, подробных сведений нет. Прабабка (I-2) умерла в 62 года от рака, в последние годы жизни у нее наблюдались гиперкинезы.

Девочка родилась недоношенной, развивалась нормально, в шесть лет перенесла сотрясение мозга. В восемь лет в школе обратили внимание на снижение памяти, медлительность, трудности письма; позже появился насильственный смех. Болезнь прогрессировала. Лечилась по месту жительства, получала наком, который вначале дал явный эффект, но в дальнейшем не оказывал действия, и его отмена не вызвала ухудшения. В 11 лет, после смерти матери, у ребенка развились психомоторное возбуждение и агрессивность; в течение 1,5 мес. находилась в психиатрическом стационаре, где эти явления были купированы. В дальнейшем нарастали неврологические расстройства и снижение интеллекта; до 13 лет посещала школу, затем училась на дому, с учебой не справлялась. Соматически здорова. Ранее исключена гепатолентикулярная дегенерация.

Объективно: больная астенического телосложения, пониженного питания; оценка неврологического статуса затруднена из-за поведения: расторможена, плохо выполняет инструкции, немотивированно смеется, не критична к своему состоянию. В статусе: гипомимия, дизартрия; мышечный тонус повышен по экстрапирамидному типу, сухожильные рефлексы высокие, с ног $S > D$, симптом Бабинского и клонус стопы слева, брадикинезия, походка паркинсоническая с элементами атактической, в руках атаксии нет; непостоянный торсионно-дистонический гиперкинез в мышцах плечевого пояса $D > S$; гипергидроз кистей и стоп; брадифрения, деменция.

На ЭЭГ выявлены значительные общемозговые изменения в виде снижения уровня биоэлектрической активности,

доминирования по всем отделам медленноволновой активности дельта- и тета-диапазона частотой 4–6 Гц, отсутствия альфа-ритма, сглаженности региональных различий; эпилептическая активность не зарегистрирована, фотостимуляция не вызывает изменений, гипервентиляционная проба не проводилась (больная не выполняет инструкций).

МРТ: повышение МР-сигнала в режимах T2 и режиме FLAIR билатерально от скорлупы, форма подкорковых ядер сохранена; также имеется зона повышения МР-сигнала в перивентрикулярном белом веществе правой теменной доли; желудочковая система вторично расширена.

С учетом семейного анамнеза была предположена ЮБГ, подтвержденная анализом ДНК: число ЦАГ-повторов в одном из аллелей гена гентингтина составило 78 (норма ≤ 35).

Больная получала тиапридаль, коэнзим Q10, церебролизин, антиспастические, сосудистые, витаминные препараты; проводились ЛФК, кинезитерапия; пробное назначение накома явно усилило гиперкинезы. В дальнейшем девочка поступала в РДКБ в 15 и 15,5 года: выросли психические расстройства, появились гиперкинезы в виде частого запрокидывания головы (назначенный по этому поводу клоназепам вызвал побочные явления). Лечение дает частичный, но нестойкий эффект. Картина МРТ без динамики.

У деда за это время усилились психические расстройства и нарушения походки, заметных гиперкинезов нет. ДНК-диагностика у деда не проводилась (по морально-этическим соображениям: чтобы не подчеркнуть его «ответственность» за болезнь дочери и внуки). У 26-летнего дяди (III-3) мутации не найдено.

2. Больная Г. впервые поступила в РДКБ в 13 лет с диагнозом: прогрессирующее дегенеративное заболевание ЦНС. Жалобы на неустойчивость и замедленность ходьбы, неловкость движений рук, эпизодические подергивания рук и ног, нечеткость речи, трудности учебы, ухудшение памяти, эмоциональную лабильность.

Родословная выглядела неотягощенной: девочка — единственный ребенок в семье; родители развелись, когда 28-летний отец был здоров, в последующие десять лет не поддерживал связи с семьей, сведений о его здоровье не имеется; дед по линии отца умер до 40 лет от неизвестной причины; другие родственники здоровы.



рис. 2: Больная Г., 14 лет. Диагноз: ювенильная болезнь Гентингтона

У ребенка с раннего возраста отмечались умеренная дизартрия и легкий логоневроз (с положительной динамикой при логопедической коррекции), в остальном была здорова, в семь лет пошла в школу. Тогда же изменилась походка (спотыкалась, падала), ухудшилась речь, позже возникли непостоянные подергивания конечностей, особенно по ночам; стала медлительной; нарастали трудности учебы, с 11 лет училась на дому; появились плаксивость, немотивированная обидчивость. Соматически здорова. Ранее исключена гепатолентикулярная дегенерация.

Больная высокого роста, астенического телосложения, пониженного питания; распространенная угревая сыпь на лице и туловище (рис. 2). Изменения в неврологическом статусе: гипомимия, дизартрия, гиперсаливация, олигобрадикинезия, мышечный тонус повышен по экстрапирамидному типу, сухожильные рефлексы оживлены, при разговоре появляются гиперкинезы мимических мышц (блефароспазм, насильственное моргание), при выполнении координаторных проб возникает торсионно-дистонический и атетодный гиперкинез в руках. Снижены интеллект, память, критика к своему состоянию, бытовые навыки сохранены, поведение упорядоченное, психотических явлений нет.

Существенное снижение интеллекта подтверждено психологическим тестированием (тест Векслера). Картина ЭЭГ сходна с таковой у больной С.; при гипервентиляционной пробе в затылочных областях регистрируются редкие низкоамплитудные (20 мкВ) колебания альфа-диапазона частотой 8–9 Гц.

МРТ: повышение МР-сигнала в режимах T2 и FLAIR билатерально от оград, вторичная ventрикуломегалия, умеренно выраженные атрофические изменения коры (рис. 3).

Назначались коэнзим Q10, L-карнитин, цитохром С в/в, церебролизин, витаминные препараты, мидокалм; проводилась ЛФК. Как и у С., назначение накома усилило гиперкинезы, по той же причине был отменен баклофен.

Проводился дифференциальный диагноз с рядом наследственных болезней, в частности, лабораторно исключены

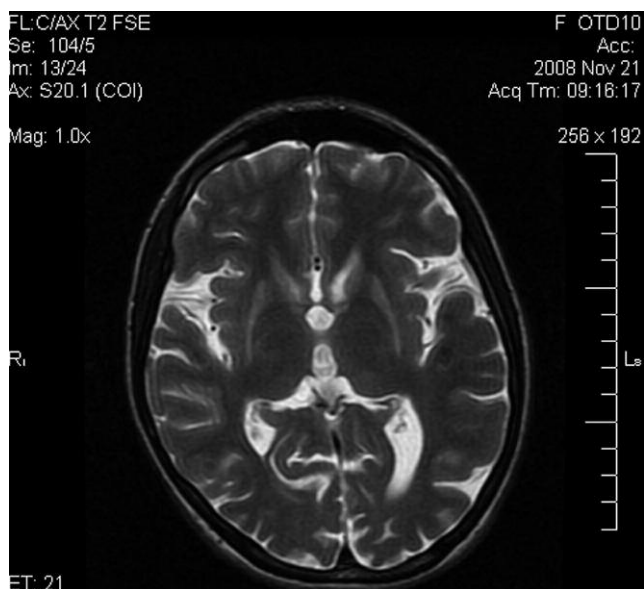


рис. 3: МРТ больной Г. Описание в тексте

ганглиозидозы GM1 и GM2 (атипичные ювенильные формы с экстрапирамидной симптоматикой). ДНК-диагностика БГ проведена при повторном обращении через год. За это время симптоматика выросла, девочка перестала учиться на дому. По нашей рекомендации мать получила сведения о состоянии здоровья отца: выяснилось, что на протяжении четырех–пяти лет он страдает выраженными психическими расстройствами и гиперкинезами, т. е. имеет типичную БГ, очевидно унаследованную по линии рано умершего отца.

Уже не вызывающий сомнений диагноз ЮБГ у ребенка подтвержден анализом ДНК: в одном аллеле гентингина обнаружена 81 копия ЦАГ-повторов. Мать получила информацию о низком риске БГ для потомства в новом браке.

3. В семье М. четверо больных: 28-летний пробанд, 30-летний брат, умершие мать и бабушка. Бабушка заболела в 36 и умерла в 50 лет, мать — в 30 и 39 лет соответственно; в 32 года у матери диагностирована БГ с типичной картиной.

Пробанд, Ал-р М., обследован в 25 лет. Анамнестические данные неполные (получены от отца, давно не живущего с семьей). Раннее развитие без отклонений; в анамнезе два генерализованных эпилептических припадка: в шесть и 12 лет. С начала учебы испытывал выраженные трудности, дублировал 1-й класс. В старшем школьном возрасте стали заметны замедленность движений, дрожание головы. Окончил девять классов формально, получил специальность слесаря, но не работал. Наблюдался с диагнозом: последствия раннего органического поражения ЦНС с гидроцефалией, эпилепсией. Был признан негодным для службы в армии. Направлен в медико-генетическую консультацию с учетом семейного анамнеза.

При осмотре: акинетико-ригидный синдром (олигобрадикинезия, повышение тонуса по экстрапирамидному типу с феноменом «зубчатого колеса»), редкие хореические гиперкинезы, выраженные интеллектуально-мнестические расстройства.

МРТ: выраженное симметричное расширение боковых желудочков и конвексительных субарахноидальных пространств, очаговых изменений вещества мозга нет.

При анализе ДНК найдена мутация гентингина с 63 копиями ЦАГ-повторов.

Одновременно обследован 27-летний брат, Ал-й М. В детстве и юности был здоров. В 20 лет в период службы в армии появились гиперкинезы, которые медленно нарастают. Больной женат, работает столяром. При осмотре: умеренные хореические гиперкинезы на фоне мышечной гипотонии, интеллект сохранен. МРТ: умеренное асимметричное расширение боковых желудочков, очаговых изменений вещества мозга нет. При анализе ДНК найдена мутация в гене гентингина с числом ЦАГ-повторов 57. Больному сообщено о 50%-м риске БГ для потомства и о возможности пренатальной ДНК-диагностики. В последние два года его состояние относительно стабильно, с 29 лет — инвалид III гр.

Таким образом, клиническая картина у трех пробандов сходна (начало в 7–8 лет, выраженные интеллектуально-мнестические расстройства, преобладание акинетико-

ригидного синдрома над гиперкинезами), но у пациенток Г. и С. болезнь течет быстрее, чем у Ал-ра М. У обеих девочек особенно велико число ЦАГ-повторов (81 и 78). Выражены различия между братьями М.: Ал-й М., заболевший в пограничном возрасте начала ЮБГ, имеет картину гиперкинетической БГ с довольно медленным течением и сохранным интеллектом; число ЦАГ-повторов у него (57) меньше, чем у брата (63). Все случаи имеют семейный характер, однако в семьях С. и Г. диагноз БГ впервые был установлен у пробандов: больные родственники имели ошибочный диагноз (мать С.) либо заболели позже (отец Г., дед С.) ЮБГ у всех больных диагностирована спустя годы после начала болезни: даже в семье М. с ранее диагностированной БГ у матери подозрение на ЮБГ у пробанда возникло лишь почти через 20 лет после появления первых симптомов. Больная Г. имеет типичное отцовское наследование, тогда как С. и М. унаследовали ЮБГ от матерей: мать С. страдала нераспознанной ЮБГ, унаследованной от отца; мать братьев М. имела весьма тяжелую «классическую» БГ, унаследованную по материнской линии. Антиципация по возрасту начала («омоложение» болезни в нисходящих поколениях) прослеживается во всех семьях, особенно у С.: дед заболел в 60 лет, через семь лет после начала болезни у внуки.

Накопленный в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ РАМН материал по тестированию на мутации гентингтина не позволяет проанализировать все случаи ЮБГ, поскольку ряд проходящих ДНК-диагностику семей не обследуются в центре клинически, а пробы крови могут поступать без клинических сведений о больных. Ориентируясь на характер мутации, мы обнаружили в архиве лаборатории еще пять дополнительных случаев с типичным для ЮБГ числом ЦАГ-повторов более 60. Эти больные из разных регионов не обследованы нами клинически, но о трех из них есть генеалогические данные:

- 1) у 10-летнего пациента Т. с типичной картиной ЮБГ и 77 копиями ЦАГ-повторов больны отец (с 20 лет) и дед (с 30 лет);
- 2) у 15-летней девочки Мр. число ЦАГ-повторов составило 63, у 40-летнего отца — 45, больной дед умер в 60 лет;
- 3) у 17-летней пациентки Р. с 67 копиями ЦАГ-повторов были больны мать (заболела в 27, умерла в 30 лет), дед (в 30 и 38 лет соответственно) и прадед. В этих семьях также имеется антиципация, есть случай наследования ЮБГ от матери.

Обсуждение

ЮБГ описана J. Hoffmann еще в 1888 г., через 16 лет после публикации J. Huntington, причем в силу клинических отличий ее нозологическая общность с «классической» БГ была установлена не сразу. В дальнейшем ЮБГ, называемая также акинетико-ригидным вариантом БГ или формой Вестфалия, многократно диагностировалась и описывалась. Еще в 1960-х годах отмечено избирательное наследование ЮБГ от больных отцов. В 1993 г. был идентифицирован ген БГ — *IT-15*, или гентингтин, содержащий у больных аномально увеличенное число тринуклеотидных повторов ЦАГ в кодирующей области. По характеру мутации БГ относится к полиглютаминовым болезням, а с точки зрения тонких патогенетических механизмов входит в группу конформационных болезней мозга [1]. Фенотип БГ тесно свя-

зан с числом ЦАГ-повторов в мутантном аллеле: чем их больше, тем раньше начинается и тяжелее течет болезнь. Если при БГ взрослых в 90% случаев это число колеблется в интервале 40–50, то при ЮБГ обычно превышает 60, достигая 100, а изредка 200 и более. Размер вставки повторов нестабилен и при передаче мутантного аллеля в последующие поколения может меняться, как правило, увеличиваться. Этим объясняется антиципация по возрасту начала и течению болезни, отмеченная и во всех наших семьях. Оценить антиципацию на молекулярно-генетическом уровне можно в семье Мр.: вставка у девочки на 18 повторов больше, чем у отца (в других семьях родители не обследованы). Как и при некоторых других болезнях, характер передаваемой ребенку мутации зависит от пола родителя — носителя мутации (генетический импринтинг). При БГ мейотическая нестабильность ЦАГ-повтора типична для мужского гаметогенеза, поэтому антиципация особенно выражена при наследовании от отца (в отличие, например, от миотонической дистрофии, где преобладает антиципация при наследовании от матери). Нестабильность вставки ЦАГ-повторов наблюдается и в женском гаметогенезе, но при передаче от отца вставка увеличивается гораздо больше, в частности, до размеров, характерных для ЮБГ. Так, в наблюдении A. Rasmussen et al. [21] число повторов у ребенка с ЮБГ было в три раза больше, чем у еще не заболевшего отца.

Формирование фенотипа при БГ зависит и от других факторов. В качестве возможных модификаторов фенотипа, прежде всего возраста начала, активно изучают различные гены-кандидаты и их продукты [8, 14, 16, 29, 33, 34]. Игрет роль фактор пола [6, 28, 34]. S. Siesling et al. [28] по данным о 53 больных ЮБГ из голландского регистра показали более ранний дебют и более быстрое течение у больных мужского пола. V. Wheeler et al. [34] показали, что нестабильность мутации, прежде всего, зависит от пола и числа повторов у родителя, но в случаях материнской передачи имеет значение также пол потомка: для потомства мужского пола отмечена тенденция к увеличению вставки повторов, женского — к уменьшению. Уменьшение может быть значительным: описана семья, где передача мутантного аллеля от больной матери ребенку сопровождалась уменьшением вставки повторов с 48 до 34 [30].

Доля ЮБГ в структуре БГ, по разным данным, колеблется, не превышая 10%: в венесуэльской популяции с самой высокой в мире частотой БГ (вследствие эффекта родоналичника) она составила 9% [33], у бразильских больных — 8% [23], по результатам наших исследований российских популяций — от 4,7 до 6,4% [4, 5], у больных из Научного центра неврологии РАМН и Франции — 2% [2, 22], а в мексиканской выборке только 2% пришлось на случаи с началом до десяти лет [21]. ЮБГ встречается всюду параллельно с БГ взрослых. Исключением является популяция Крита, где преобладает особая поздняя форма БГ с небольшой экспансией ЦАГ-повторов до 36–42 копий [11].

Основной патоморфологический субстрат при ЮБГ тот же, что при БГ взрослых — гибель нейронов стриопаллидарного комплекса, но при ЮБГ эти изменения особенно выражены и сопровождаются массивным глиозом [1, 26]. Клиническая картина имеет качественные отличия. Типичная ЮБГ включает акинетико-ригидный синдром, деменцию и поведенческие расстройства (как у наших пробандов). Гиперкинезы — хореические, торсионно-дистонические, миоклонические — выражены меньше или совсем отсутствуют. Значительно чаще, чем при БГ взрослых,

наблюдаются эпилепсия и (или) изменения ЭЭГ эпилептического характера, причем эпилепсия может быть первым признаком болезни, особенно в ранних случаях [7, 13, 29, 31]. Эпилептический припадок, очевидно, был первым симптомом у Ал-ра М., хотя эпилепсия у него не стала стойкой. Нередки также атаксия, пирамидные симптомы.

ЮБГ течет быстрее, чем БГ взрослых, продолжительность жизни больных меньше. Дифференциальная диагностика акинетико-ригидной формы проводится с другими экстрапирамидными болезнями детского и юношеского возраста: гепатолентикулярной дегенерацией, ювенильным паркинсонизмом, болезнями Галлервордена—Шпатца, Нимана—Пика типа С, Фара, Ли, первичной торсионной дистонией, ювенильными формами метахроматической лейкодистрофии, болезни Краббе, ганглиозидозов GM1 и GM2. В атипичных случаях дифференциально-диагностический круг может быть шире.

Как и в наших наблюдениях, ЮБГ часто диагностируется спустя годы после начала болезни, особенно в семьях без явной отягощенности БГ (а порой даже при ее наличии, как в семье М.) По данным P. Ribaï et al. [22], средний срок между дебютом и установлением диагноза составил 9 ± 6 лет (от 0 до 21 года).

Клинико-молекулярно-генетические сопоставления и данные МРТ расширили представления о характеристиках ЮБГ. Это касается, в частности, первых проявлений, оказавшихся более разнообразными и неспецифичными, чем считалось. В группе 29 больных ЮБГ, обследованной P. Ribaï et al. [22], самым частым (66%) было начало с психических и когнитивных расстройств (как у наших пробандов С. и М.). У отдельных больных этой группы первыми признаками были атаксия, миоклонический тремор головы, психоз, тяжелая алкогольная или наркотическая зависимость (возможно, наркомания у двух членов семьи С. была дебютом БГ), а хореические гиперкинезы были начальным симптомом только в трех случаях с дебютом болезни в 18–20 лет (как у Ал-я М.).

G. Yoon et al. [37] описали трех больных с ранней ЮБГ (число ЦАГ-повторов 120, 100 и 93), у которых первым признаком была задержка речевого развития, предшествовавшая двигательным симптомам по меньшей мере на два года; затем развились дизартрия, поведенческие расстройства, а первым двигательным нарушением была атаксия. Описана ранняя ЮБГ с числом ЦАГ-повторов 108, при которой первым признаком было учащенное моргание, а типичные симптомы присоединились лишь два года спустя [36]. Манифестацию ЮБГ могут спровоцировать медикаментозные препараты: у ребенка восьми лет с синдромом гиперактивности и дефицита внимания после назначения психостимулятора неамфетаминового ряда метилфенидата за четыре недели утратились тонкие двигательные навыки, развились дизартрия, интенционный тремор, гипотония, сохранившиеся после отмены препарата; тогда же стало известно о БГ у отца. У ребенка обнаружили мутацию гентингина с 75 повторами. Такой эффект агонистов дофамина надо учитывать при их назначении лицам с риском БГ [32].

A. Gambardella et al. [7] наблюдали девятилетнюю больную, с шести лет страдавшую прогрессирующей миоклонус-эпилепсией; родители были здоровы, но тетки отца предположительно страдали БГ, в связи с чем ребенку про-

вели ДНК-диагностику БГ и обнаружили мутацию со 115 повторами. Известны и другие ранние случаи с очень большим числом повторов [9, 25, 35].

Атипичная картина и наибольшее число повторов описаны при наиболее ранних случаях ЮБГ. J. Milunsky et al. [17] диагностировали ЮБГ у пятилетней девочки, с рождения воспитывавшейся в приемной семье. В полтора года у нее появилась «косолапость» (дистония), быстро утратилась ходьба, развились дизартрия, затем атаксия, миоклонии, расстройства глотания. МРТ в два года была нормальной, в три года отмечены выраженная атрофия мозжечка и расширенный IV желудочек. К 3,5 годам девочка была на зондовом питании, в четыре года появились хореоформные гиперкинезы. Выявленная мутация гентингина содержала 265 (!) ЦАГ-повторов. После установления диагноза стало известно о БГ у биологического отца. У другой девочки, имевшей мутацию с 214 повторами, болезнь проявилась в три года эпилепсией и регрессом развития; при МРТ выявлены корково-подкорковая атрофия, атрофия мозжечка и базальных ганглиев [27].

S. Sakazume et al. [24] наблюдали девочку, у которой ЮБГ манифестировала в два года неустойчивостью ходьбы и дизартрией; при МРТ помимо поражения базальных ганглиев выявлена грубая атрофия червя и полушарий мозжечка; мутация содержала 160 повторов, причем была унаследована от матери, имевшей мутацию с 60 повторами.

Сходное наблюдение принадлежит F. Nahhas et al. [18]: девочка заболела в 3,5 года (первыми симптомами были расстройства координации и дизартрия) и умерла в семь лет; число повторов у ребенка 130, у заболевшей в 18 лет матери — 70. В двух последних описаниях сами матери страдали ЮБГ, как в нашей семье С.

ЮБГ может развиваться и при числе ЦАГ-повторов менее 60 [15, 22, 23, 33], но БГ взрослых с числом повторов более 60 не описана. В выборке P. Ribaï et al. [22] доля ЮБГ с 45–58 повторами оказалась неожиданно большой — 46%, однако это были только больные с дебютом в 15–20 лет (как наш пациент Ал-й М., имевший мутацию с 57 повторами).

Наследование ЮБГ от больных матерей, имеющее место в семьях С., М. и Р., считается редким, особенно при начале болезни в течение первого десятилетия жизни. Доля случаев с материнским наследованием необычно высока в выборке P. Ribaï et al. — 25% [22], но это тоже только случаи с дебютом на втором десятилетии (14–20 лет); антиципация по возрасту начала в этой выборке составила при наследовании от матери 18 ± 9 лет, от отца — 25 ± 11 лет. В семье, описанной F. Laccone и W. Christian [12], было пять здоровых сибсов и две больные сестры с числом повторов 66 и 57 и началом болезни в 16 лет и 23 года соответственно; мутантный аллель унаследован от здоровой матери с пограничным числом повторов 36, других случаев БГ в семье нет. Авторы объясняют эту ситуацию гонадным мозаицизмом у матери. Случаи материнского наследования мутаций с числом повторов больше 100 единичны [18–20, 24]. В наблюдении M. Nance et al. [19] унаследованная от матери мутация содержала 250 повторов (!), ее выявление потребовало особых методических подходов.

Разнообразие ЮБГ, особенно ранней, прослеживается и в изменениях МРТ, которые часто не ограничиваются пора-

жением базальных ганглиев [17, 23, 24, 27]. Вместе с тем иногда поражение базальных ганглиев не визуализируется, как у братьев М. С.А. Ключников и соавт. [3] описали больного с дебютом в 20 лет, у которого единственным изменением МРТ была агенезия мозолистого тела, не связанная с БГ.

Что касается отсутствия БГ в семье, теоретически это может быть связано с мутацией *de novo*; описана также неполная пенетрантность гена, связанная с аллелями пограничной длины. Однако такие ситуации крайне редки, и на практике несемейный характер БГ обычно является кажущимся, связанным с неполными сведениями о родственниках, ошибочными диагнозами, а также с нередкой при ЮБГ ситуацией, когда болезнь ребенка опережает начало болезни у родителя. Большое значение имеет

детальный сбор генеалогических данных с учетом возраста смерти родственников, случаев других болезней ЦНС, суицидов и т.д. При ЮБГ особую роль приобретают психологические и морально-этические аспекты, связанные с диагностикой БГ и медико-генетическим консультированием семей. В силу тяжести ЮБГ для большинства больных вопрос планирования потомства не имеет практического значения, многие не доживают до детородного возраста, но если БГ в семье не была диагностирована ранее, возникают вопросы клинического и генетического статуса родителей, сибсов и других родственников. Надо подчеркнуть, что в соответствии с международными рекомендациями [10] и общемировой практикой ДНК-диагностику БГ детям и подросткам проводят лишь при клинических признаках болезни, а доклиническое ДНК-тестирование — только совершеннолетним лицам по их желанию.

Список литературы

1. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К, 2003.
2. Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Молекулярный анализ полиглутаминовых заболеваний в России. В кн.: Иллариошкин С.Н., Яхно Н.Н. (ред.). Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по матер. I Национального конгр. М., 2008: 69–75.
3. Ключников С.А., Иллариошкин С.Н., Устюжанина Е.К. и др. Агенезия мозолистого тела у пациента с хореей Гентингтона. Атмосфера. Нервные болезни, 2006: 4 (www.atmosphere-ph.ru).
4. Руденская Г.Е. Наследственные болезни нервной системы в российских и среднеазиатских популяциях: клиничко-генетико-эпидемиологическое исследование: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1998.
5. Юдина Г.К., Соловых Н.Н., Шоломов И.И. Клиничко-генетическая характеристика наследственных экстрапирамидных заболеваний в Саратовской области. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005; 5: 52–55.
6. Cannella M., Gellera C., Maglione V. et al. The gender effect in juvenile Huntington disease patients of Italian origin. Am. J. Med. Genet. 2004; 125: 92–98.
7. Gambardella A., Muglia M., Labate A. et al. Juvenile Huntington's disease presenting as progressive myoclonic epilepsy. Neurol. 2001; 57: 708–711.
8. Gayán J., Brocklebank D., Andresen J. et al. Genomewide linkage scan reveals novel loci modifying age of onset of Huntington's disease in the Venezuelan HD kindreds. Genet. Epidemiol. 2008; 32: 445–453.
9. Gencik M., Hammans C., Strehl H. et al. Chorea Huntington: a rare case with childhood onset. Neuroped. 2002; 33: 90–92.
10. Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human Genetics (ESHG). Eur. J. Hum. Genet. 2009; 17: 720–721.
11. Kartsaki E., Spanaki C., Tzagourissakis M. et al. Late-onset and typical Huntington disease families from Crete have distinct genetic origins. Int. J. Mol. Med. 2006; 17: 335–346.
12. Laccone F., Christian W. A recurrent expansion of a maternal allele with 36 CAG repeats causes Huntington disease in two sisters. Am. J. Hum. Genet. 2000; 66: 1145–1148.
13. Landau M., Cannard K. EEG characteristics in juvenile Huntington's disease: a case report and review of the literature. Epileptic Disord. 2003; 5: 145–148.
14. Li J., Hayden M., Almqvist E. et al. A genome scan for modifiers of age at onset in Huntington disease: The HD MAPS study. Am. J. Hum. Genet. 2003; 73: 682–687.
15. Liu Y., Shen Y., Li H. et al. Intergeneration CAG expansion in a Wuhan juvenile-onset Huntington disease family. Neurosci. Bull. 2007; 23: 198–202.
16. Metzger S., Rong J., Nguyen H. et al. Huntingtin-associated protein-1 is a modifier of the age-at-onset of Huntington's disease. Hum. Mol. Genet. 2008; 17: 1137–1146.
17. Milunsky J., Maher T., Loose B. et al. XL PCR for the detection of large trinucleotide expansions in juvenile Huntington's disease. Clin. Genet. 2003; 64: 70–73.
18. Nahhas F., Garbern J., Krajewski K. et al. Juvenile onset Huntington disease resulting from a very large maternal expansion. Am. J. Med. Genet. A. 2005; 137A: 328–331.
19. Nance M., Mathias-Hagen V., Brenningstall G. et al. Analysis of a very large trinucleotide repeat in a patient with juvenile Huntington's disease. Neurol. 1999; 52: 392–394.
20. Papapetropoulos S., Lopez-Alberola R., Baumbach L. et al. Case of maternally transmitted juvenile Huntington's disease with a very large trinucleotide repeat. Mov. Disord. 2005; 20: 1380–1383.
21. Rasmussen A., Macias R., Yescas P. et al. Huntington disease in children: genotype-phenotype correlation. Neuroped. 2000; 31: 190–194.
22. Ribai P., Nguyen K., Hahn-Barma V. et al. Psychiatric and cognitive difficulties as indicators of juvenile Huntington disease onset in 29 patients. Arch. Neurol. 2007; 64: 813–819.
23. Ruocco H., Lopes-Cendes I., Laurito T. et al. Clinical presentation of juvenile Huntington disease. Arq. Neuropsiquiatr. 2006; 64: 5–9.
24. Sakazume S., Yoshinari S., Oguma E. et al. A patient with early onset Huntington disease and severe cerebellar atrophy. Am. J. Med. Genet. 2009; 149A: 598–601.
25. Sathasivam K., Amaechi I., Mangiarini L., Bates G. Identification of an HD patient with a (CAG)180 repeat expansion and the propagation of highly expanded CGA-repeats in lambda phage. Hum. Genet. 1997; 99: 692–695.
26. Schapiro M., Cecil K., Doescher J. et al. MR imaging and spectroscopy in juvenile Huntington disease. Pediatr. Radiol. 2004; 34: 640–643.
27. Seneca S., Fagnart D., Keymolen K. et al. Early onset Huntington disease: a neuronal degeneration syndrome. Eur. J. Pediatr. 2004; 163: 717–721.
28. Siesling S., Vegter-van der Vlis M., Roos R. Juvenile Huntington disease in the Netherlands. Pediatr. Neurol. 1997; 17: 37–43.
29. Taherzadeh-Fard E., Saft C., Andrich J. et al. PGC-1alpha as modifier of onset age in Huntington disease. Mol. Neurodegener. 2009; 4: 10–16.

30. Tang Y., Wang Y., Yang P. *et al.* Intergeneration CAG expansion and contraction in a Chinese HD family. *Am. J. Med. Genet.* 2006; 141B: 242–244.
31. Ulrich N., Riviello J., Darras B., Donner E. Electroencephalographic correlate of juvenile Huntington disease. *J. Child Neurol.* 2004; 19: 431–443.
32. Waugh J., Miller V., Chudnow R., Dowling M. Juvenile Huntington disease exacerbated by methylphenidate: case report. *J. Child Neurol.* 2008; 23: 807–809.
33. Wexler N., Lorimer J., Porter J. *et al.* Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age of onset. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101.
34. Wheeler V., Persichetti F., McNeil S. *et al.* Factors associated with HD CAG repeat instability in Huntington disease. *J. Med. Genet.* 2007; 44: 695–701.
35. Wojaczyńska-Stanek K., Adamek D., Marszał E., Hoffman-Zacharska D. Huntington disease in a 9-year-old boy: clinical course and neuropathologic examination. *J. Child Neurol.* 2006; 21: 1068–1073.
36. Xing S., Chen L., Chen X. *et al.* Excessive blinking as an initial manifestation of juvenile Huntington's disease. *Neurol. Sci.* 2008; 29: 275–277.
37. Yoon G., Kramer J., Zanko A. *et al.* Speech and language delay are early manifestations of juvenile-onset Huntington disease. *Neurol.* 2006; 67: 1265–1267.

Juvenile Huntington's disease

G.E. Rudenskaya, N.M. Galeeva, D.A. Savvin, V.P. Fedotov, S.A. Kurbatov, A.V. Polyakov

*Research Center for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences;
Russian State Pediatrics Hospital (Moscow);
Voronezh Genetic Counseling Department (Voronezh)*

Key words: juvenile Huntington's disease, huntingtin, DNA testing, CAG repeats, anticipation, clinical variability, genetic counseling

Juvenile Huntington's disease (JHD) manifests in 1st–2nd decades of life and accounts for 2–9% of all cases of Huntington's disease; its pathogenic mechanisms are related to genetic anticipation and imprinting. Typical features of JHD are akinesia and rigidity, and paternal inheritance and huntingtin mutations with particularly large number of CAG repeats (> 60); however, atypical cases exist, and maternal inheritance is possible. We report 6 families with 7 JHD cases confirmed by DNA testing; 4 patients, including two brothers, were clinically examined. Three patients, one of the brothers among them, had an akinetic-rigid form with onset at 7–8 years; in the second brother the disease manifested at 20 years as a hyperkinetic form of the disease without dementia. This patient had mutation with 57 CAG repeats, while in the rest six patients the number of

repeat copies varied from 63 to 81. All cases were familial, and anticipation in families was evident; in one child with JHD the disease manifested 4–5 years earlier than in the father, and in another family grandfather first noticed symptoms at 60 years, 6 years after the JHD onset in his granddaughter. Such cases 'mask' dominant inheritance and complicate the diagnosis. Three families showed rare maternal transmission of JHD: one of the affected mothers had JHD, and in two mothers the disease developed at 27–30 years and lasted for 3–9 years. In 4 clinically examined patients, JHD was supposed 7–18 years after its onset which shows underestimation of the disease in practice. JHD should be considered even in seemingly non-familial cases, and DNA testing for huntingtin mutations should be used more widely.

Контактный адрес: Руденская Галина Евгеньевна – докт. мед. наук, вед. науч. сотр. научно-консультативного отдела Медико-генетического научного центра РАМН. Москва 115478, ул. Москворечье, д. 1. Тел.: +7 (499) 324-87-72; e-mail: gerud@ihome.ru

Н.М. Галеева – науч. сотр. лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ РАМН;
Д.А. Саввин – врач отделения психоневрологии Российской детской клинической больницы (Москва);
В.П. Федотов – канд. мед. наук, зав. Воронежской межобластной медико-генетической консультацией;
С.А. Курбатов – врач Воронежской межобластной медико-генетической консультации (Воронеж);
А.В. Поляков – докт. мед. наук, проф., зав. лабораторией ДНК-диагностики МГНЦ РАМН (Москва)