

Клинико-генетические характеристики аутосомно-рецессивной аксональной нейропатии с нейромиотонией у больных из России

Е.Л. Дадали¹, С.С. Никитин², С.А. Курбагов³, А.Ф. Муртазина², И.В. Шаркова¹,
О.А. Щагина¹, Ф.А. Коновалов⁴

¹ФБГНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1;

²Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117258 Москва, ул. Кржижановского, 17/2

³АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр»; Россия, 394036 Воронеж, пл. Ленина, 5а;

⁴ООО «Геномед»; Россия, 115093 Москва, Подольское шоссе, 8, корп. 5

Контакты: Сергей Сергеевич Никитин nikitin-s@bk.ru

Введение. Наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН) – группа генетически гетерогенных болезней, характеризующихся прогрессирующей дистальной слабостью, гипо-/атрофией мышц стоп, кистей с последующей их деформацией, расстройствами чувствительности. Аксональная нейропатия в сочетании с нейромиотонией (АР-АНМ) считается одним из редких аутосомно-рецессивных вариантов НМСН.

Материалы и методы. Клинически, нейрофизиологически и посредством ДНК-анализа обследованы 6 больных (4 мужчины, 2 женщины) в возрасте 14–40 лет из неродственных семей с предположительным диагнозом НМСН.

Результаты. Нейрофизиологическое исследование у пациентов выявило моторную и сенсорную нейропатию в сочетании с нейромиотонией при исследовании мышц игольчатыми электродами. Молекулярно-генетическое исследование у всех пациентов обнаружило мутацию с.110G>C (p.Arg37Pro) в гомозиготном состоянии в гене HINT1.

Заключение. Представлено первое в России описание клинических, нейрофизиологических и генетических особенностей 6 больных АР-АНМ.

Ключевые слова: дистальная наследственная моторная нейропатия, аксональная нейропатия, нейромиотония, HINT1

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-47-55

Clinical and genetic characteristics of autosomal recessive axonal neuropathy with neuromyotonia in Russian patients

E.L. Dadali¹, S.S. Nikitin², S.A. Kurbatov³, A.F. Murtagina², I.V. Sharkova¹, O.A. Shchagina¹, F.A. Kononov⁴

¹Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia;

²Medical Center "Practical Neurology", Association of Neuromuscular Disorders Specialists;

Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia;

³Voronezh Regional Clinical Consultative and Diagnostic Centre; 5a Ploshchad' Lenina, Voronezh 394036, Russia;

⁴ООО "Genomed"; Build. 5, 8 Podol'skoye Shosse, Moscow 115093, Russia

Introduction. Hereditary motor and sensory neuropathies are genetically heterogeneous group of disorders characterized by a progressive muscle weakness, atrophy of hand and leg muscles often associated with deformations, and mild to moderate sensory loss. Axonal neuropathy with neuromyotonia (AR-ANM) is one of the rarest autosomal recessive hereditary neuropathies.

Materials and methods. Six (6) patients (4 men, 2 women) aged 14–40 years from unrelated families with suspicion of HMSN were examined clinically, neurophysiologically and using DNA analysis.

Results. Neurophysiological examination revealed motor and sensory neuropathy with neuromyotonia signs in all patients. In all cases homozygous variant of recessive mutations c.110G/C (p.Arg37Pro) in the gene encoding the histidine triad nucleotide binding protein 1 (HINT1) has been revealed.

Conclusion. There is the first description of the clinical and neurophysiological features of six patients with AR-ANM in Russia.

Key words: distal hereditary motor neuropathy, axonal neuropathy, neuromyotonia, HINT1

Введение

Наследственные моторно-сенсорные нейропатии (НМСН) – группа генетически гетерогенных болезней, характеризующихся прогрессирующей слабостью и гипо-/атрофией мышц стоп, кистей с последующей их деформацией и расстройствами чувствительности.

Сегодня идентифицированы более 80 генов, ответственных за возникновение НМСН. В зависимости от скорости распространения возбуждения (СРВ) по срединному нерву НМСН подразделяют на группы демиелинизирующих (СРВ <38 м/с) и аксональных (СРВ >38 м/с) нейропатий. Каждая из групп включает

несколько генетических вариантов с разным типом наследования. Большинство случаев НМСН наследуется аутосомно-доминантно и X-сцепленно доминантно, значительно реже наблюдается аутосомно-рецессивный (АР) тип наследования. Одним из редких АР-вариантов НМСН является аксональная нейропатия, сочетающаяся с нейромиотонией (ОММ: 137200). Первое описание больных со столь необычным сочетанием симптомов опубликовано J.W. Lance и соавт. в 1979 г. [1]. Предположение о генетической АР-природе болезни высказано А.Ф. Nahh и соавт. в 1991 г. при описании 2 больных сибсов у здоровых родителей [2], а подтверждение самостоятельности нозологической формы было доказано М. Zimoj и соавт. в 2012 г. при обнаружении мутации в гене *HINT1* на хромосоме 5q31.1 в компаунд-гетерозиготном состоянии [3]. Продукт гена – гомодимер массой 13,7 кД, фермент семейства фосфорилаз, осуществляющих гидролиз пуриновых нуклеотидов [4]. Считается, что фермент также выполняет функции супрессора опухолевого роста, участвуя в разных механизмах апоптоза [5]. Описаны более 60 семей с АР-аксональной нейропатией и нейромиотонией (АР-АНМ), обусловленными мутациями в гене *HINT1*. Показано, что мутации в этом гене обнаруживаются у 80 % всех больных с обсуждаемой комбинацией симптомов [6]. Большинство семей с АР-АНМ выявлено в странах Восточной Европы и Турции [7, 8]. В таких странах, как Великобритания и Испания, больных с АР-АНМ и наследственными нейропатиями, обусловленными мутациями в гене *HINT1*, до настоящего времени не обнаружено [9].

Нами представлено первое в России описание клинических, нейрофизиологических особенностей 6 генотипированных больных с АР-АНМ и краткий обзор литературы.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 6 больных в возрасте 14–40 лет (4 мужчины, 2 женщины) из неродственных семей, проживающих на территории России, с признаками аксональной полинейропатии и нейромиотонии. Два пациента были единственными детьми в семье здоровых родителей, 4 – имели здоровых сибсов.

Диагноз устанавливали на основании данных неврологического осмотра, электромиографии (ЭМГ) и результатов молекулярно-генетического анализа мутаций в гене *HINT1*.

ЭМГ-исследование включало анализ СРВ по моторным и сенсорным волокнам нервов рук и ног с соблюдением температурного режима, а также регистрацию потенциалов двигательных единиц и спонтанной активности мышечных волокон в мышцах конечностей стандартными методами на электромиографах Keypoint (Дания) и Нейрософт (Россия) тремя независимыми исследователями.

У 2 больных образцы ДНК исследованы при проведении секвенирования экзома нового поколения на секвенаторе IlluminaNextSeq 500 со средним покрытием не менее 70–100х с использованием панели, включающей 260 генов, мутации в которых ответственны за возникновение нервно-мышечных болезней и синдромов. Для подтверждения патогенности выявленной мутации в гене *HINT1* больным и их родителям выполняли секвенирование по Сенгеру. В 4 случаях проведено секвенирование по Сенгеру гена *HINT1*, ответственного за возникновение АР-АНМ.

Результаты

Клинико-нейрофизиологические характеристики 6 пациентов с верифицированной АР-АНМ представлены в таблице.

У всех пациентов заболевание манифестировало в возрасте 7–14 лет (средний возраст дебюта 10 лет). Клинические проявления и изменения ЭМГ-показателей у больных были однотипными и не отличались от данных литературы [3, 6, 8]. В основном присутствовали жалобы на изменение формы стопы, неустойчивость походки, невозможность стоять и ходить на пятках и носках, слабость и атрофию мышц дистальных отделов рук и ног, затруднение при попытке быстро разжать кисть, скованность в кистях, контрактуры пальцев кисти (рис. 1). У всех пациентов отсутствовали сухожильные рефлексы с ног при сохраненных рефлексах с рук. Гипестезия стоп отмечена только в 1 случае. Уровень креатинфосфокиназы (КФК) был повышен по данным обследования, но не более чем в 2,5 раза от верхней границы нормы.

При ЭМГ-исследовании в большинстве случаев по срединному и большеберцовому нервам выявлены нормальные или пограничные значения дистальной латентности и СРВ. Амплитуды М-ответов при стимуляции срединного нерва были снижены у 2 пациентов, при стимуляции большеберцового нерва отсутствовали в 2 и снижены в остальных случаях. М-ответ при тестировании малоберцового нерва зарегистрирован только у 1 пациента. Сенсорные ответы при стимуляции срединного нерва не отличались от нормы у всех обследованных, а при стимуляции икроножного нерва регистрировались с разной степенью снижения потенциала действия нерва у 4 пациентов. Ни в одном из случаев не обнаружено временной дисперсии М-ответа и блоков проведения исследованных нервов.

Исследование мышц игольчатыми электродами во всех случаях выявило однотипные изменения потенциала двигательных единиц по нейрогенному типу, спонтанную активность мышечных волокон малой и умеренной выраженности (потенциалы фибрилляций и положительные острые волны) в дистальных мышцах рук и ног. В мышцах кисти и предплечья во всех случаях отмечены спонтанные нейромиотонические феномены, миохимические разряды, усиливающиеся при минимальном произвольном сокращении (рис. 2).

Клинико-электрофизиологические характеристики больных с аутосомно-рецессивной аксональной нейропатией и нейромиотонией
Clinical and electrophysiological characteristics of patients with autosomal recessive axonal neuropathy and neuromyotonia

Характеристика Characteristic	Пациент № 1 Patient No. 1	Пациент № 2 Patient No. 2	Пациент № 3 Patient No. 3	Пациент № 4 Patient No. 4	Пациент № 5 Patient No. 5	Пациент № 6 Patient No. 6
Пол Sex	Женский Female	Мужской Male	Мужской Male	Мужской Male	Мужской Male	Женский Female
Возраст при осмотре, лет Age at examination, years	15	14	22	29	25	40
Возраст дебюта заболевания, лет Age at disease onset, years	8,5	11	14	10	7	11
Креатинфосфокиназа, Ед/л (норма <180 Ед/л) Creatine phosphokinase, U/l (norm <180 U/l)	245	484	395	271	—	286
Неустойчивая походка/степпаж Unstable gait/steppage gait	+	+	+	+	+	+
Ходьба на носках Toe walking	—	+	—	—	—	—
Ходьба на пятках Heel walking	—	—	—	—	—	—
Деформация стоп Foot deformities	ЭквинОВА- русная Equinovarus	ЭквинОВА- русная Equinovarus	Плоская стопа Pes planus	Плоская стопа Pes planus	ЭквинОВА- русная Equinovarus	Плоская стопа Pes planus
Гипо-/атрофия мышц кисти Hypo/atrophy of hand muscles	+	+	+	+	+	+
Гипо-/атрофия мышц стоп Hypo/atrophy of foot muscles	+	+	+	+	+	+
Гипо-/атрофия мышц предплечья Hypo/atrophy of forearm muscles	+	+	+	+	+	+
Гипо-/атрофия мышц голени Hypo/atrophy of shin muscles	+	+	+	+	+	+
Контрактура суставов пальцев рук Contracture of finger joints	+	+	+	+	+	+
Контрактура голеностопного сустава Contracture of the ankle joint	—	+	+	—	+	+
Трудность расслабления кисти Difficulty relaxing the hand	+	+	+	+	+	+
Гипестезия стоп и кистей Hypesthesia of feet and hands	—	—	—	+	—	—
Сухожильные рефлексы: Tendon reflex: с рук from arms с ног from legs	—	Снижены Decreased	Снижены Decreased	Снижены Decreased	Снижены Decreased	Снижены Decreased
Неустойчивость в положении стоя Unstable standing	+	+	+	+	+	+
Тремор пальцев вытянутых рук Tremor of the fingers of extended arms	+	+	+	—	+	+
Результаты стимуляционной электромиографии / Results of stimulating electromyography						
<i>n. medianus</i> (двигательные волокна): <i>n. medianus</i> (motor fibers):						
латентность М-ответа, мс CMAP latency, ms	4,2	3,9	4,7	4,0	4,8	4,3
амплитуда М-ответа, мВ CMAP amplitude, mV	1,5	7,3	6,7	7,6	3,4	6,9
СРВ дистальная, м/с distal NCV, m/s	51,0	50,0	51,0	52,0	46,0	51,3

Окончание таблицы

End of table

Характеристика Characteristic	Пациент № 1 Patient No. 1	Пациент № 2 Patient No. 2	Пациент № 3 Patient No. 3	Пациент № 4 Patient No. 4	Пациент № 5 Patient No. 5	Пациент № 6 Patient No. 6
<i>n. medianus</i> (чувствительные волокна): <i>n. medianus</i> (sensory fibers):						
латентность S-ответа, мс SNAP latency, ms	2,2	3,7	3,1	3,0	3,1	3,1
амплитуда S-ответа, мкВ SNAP amplitude, mcV	43,0	10,0	20,2	20,2	15,4	54,0
СРВ дистальная, м/с distal NCV, m/s	65,0	46,0	54,0	46,0	51,0	57,1
<i>n. peroneus (m. extensor digitorum brevis)</i> :						
латентность М-ответа, мс СМАР latency, ms	Нет ответа No response	4,0	Нет ответа No response	Нет ответа No response	Нет ответа No response	Нет ответа No response
амплитуда М-ответа, мВ СМАР amplitude, mV		1,4				
СРВ дистальная, м/с distal NCV, m/s		38,0				
<i>n. tibialis (m. abductor hallucis)</i> :						
латентность М-ответа, мс СМАР latency, ms	4,4	5,1	5,5	4,8	Нет ответа No response	Нет ответа No response
амплитуда М-ответа, мВ СМАР amplitude, mV	0,6	2,6	0,3	0,1		
СРВ дистальная, м/с distal NCV, m/s	41,8	38,0	42,0	38,0		
<i>n. suralis</i> :						
латентность S-ответа, мс SNAP latency, ms	2,9	2,4	2,5	Нет ответа No response	Нет ответа No response	3,2
амплитуда S-ответа, мкВ SNAP amplitude, mcV	3,7	3,7	3,0			2,3
СРВ дистальная, м/с distal NCV, m/s	44,8	38,0	37,0			48,4
Результаты игольчатой электромиографии (mm. extensor digitorum communis, vastus lateralis, tibialis anterior) <i>Results of needle electromyography (mm. extensor digitorum communis, vastus lateralis, tibialis anterior)</i>						
Изменение потенциалов двигательных единиц по нейрогенному типу Neurogenic changes in motor unit potential	+	+	+	+	+	+
Снижение рекрутирования потенциала двигательных единиц Decreased motor unit recruitment	+	+	+	+	+	+
Спонтанная активность мышечных волокон (потенциалы фибрилляций, положительные острые волны) Spontaneous activity of motor fibers (fibrillation potentials, positive sharp waves)	+	–	+	–	+	+
Разряды: Discharges:						
нейромиотонические neuromyotonic	+	+	+	+	+	+
миокимические myokymic	+	+	+	+	+	+

Примечание. СРВ – скорость распространения возбуждения.

Note. NCV – nerve conduction velocity; СМАР – compound muscle action potential; SNAP – sensory nerve action potential.

При проведении молекулярно-генетических исследований у всех пациентов выявлена мутация с.110G/C (p.Arg37Pro) в гомозиготном состоянии в гене *HINT1*. При исследовании ДНК родителей 4 пациентов данная мутация была обнаружена в гетерозиготном состоянии, что подтверждает АР-тип наследования болезни.

Обсуждение

Анализ клинических проявлений у наблюдаемых нами и представленных в литературе пациентов показал, что манифестация болезни в большинстве случаев наступает в первые 10 лет после рождения. Имеются сведения о более позднем дебюте на II и даже

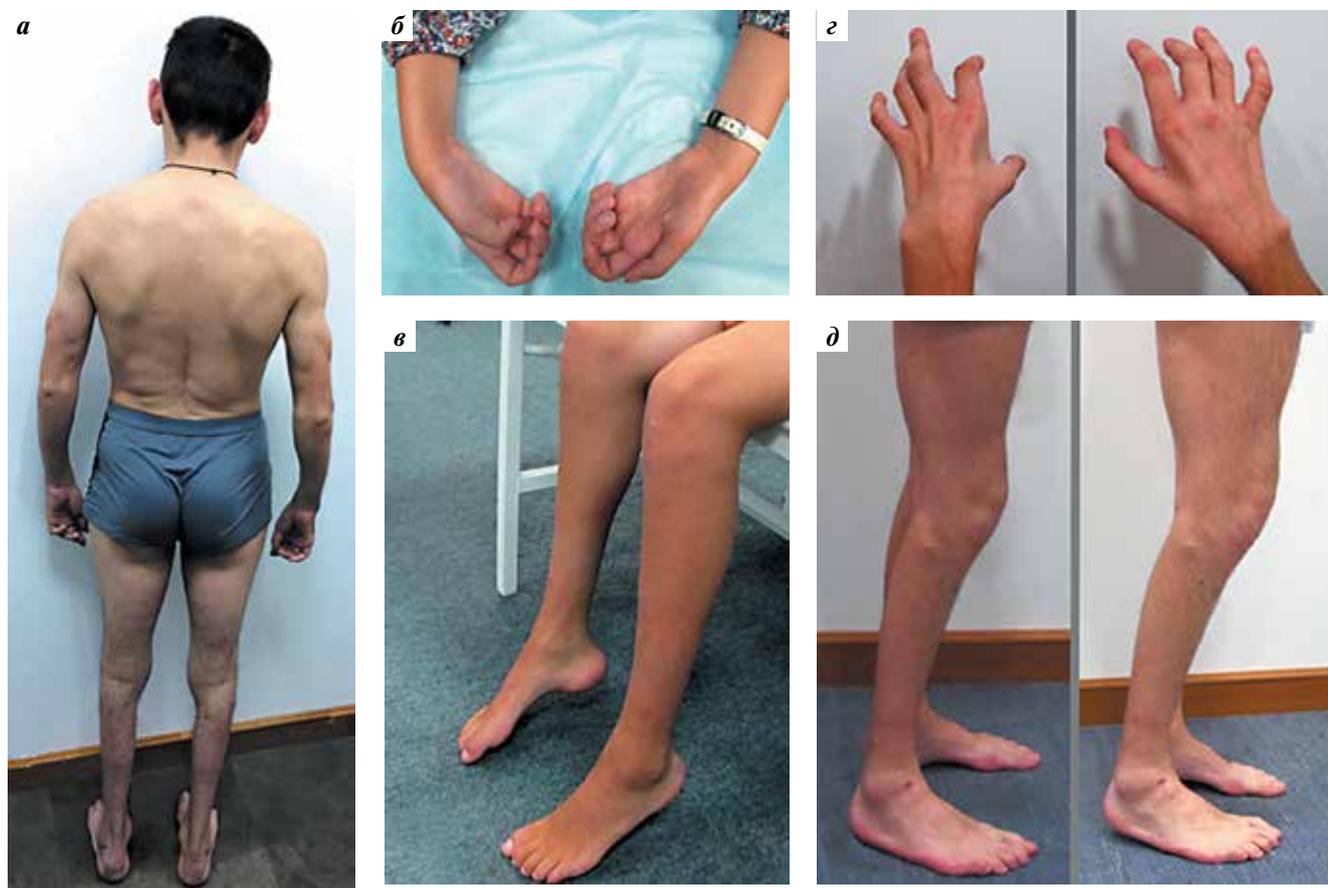


Рис. 1. Общий вид и характерные особенности пациентов с аутосомно-рецессивной аксональной нейропатией и нейромиотонией: а – дистальные атрофии мышц ног, предплечий при относительной сохранности проксимальных мышц и мышц туловища у пациента № 4, 29 лет; б – характерная поза и атрофия мышц кистей; в – изменение формы стопы, атрофия голени (больше выраженная в нижней трети) у пациентки № 1, 15 лет; г – атрофия мышц и контрактуры суставов пальцев кистей; д – атрофия мышц голени, невозможность стоять на пятках и носках (минимальный отрыв пятки от пола) у пациента № 5, 25 лет

Fig. 1. General appearance and characteristics of patients with autosomal recessive axonal neuropathy and neuromyotonia: а – distal atrophy of leg muscles and forearms with relative preservation of proximal muscles and muscles of the torso in male patient No. 4, 29 years; б – characteristic pose and hand muscles atrophy; в – changes in the shape of the foot, shin atrophy (mostly in the lower third) in female patient No. 1, 15 years; г – muscle atrophy in hands and joint contracture in fingers; д – shin muscles atrophy, inability to stand on toes and heels (minimal heel lift from the ground) in male patient No. 5, 25 years

III декадах жизни [6, 7, 10]. Слабость перонеальных мышц и появление ступня походки обычно являются первыми признаками неблагополучия. По мере прогрессирования болезни изменяется форма стопы (полая стопа или эквиноварусная деформация), ахилловы сухожилия укорачиваются, обычно появляются гипотония и атрофия мышц кистей с их последующей деформацией [3, 6, 8, 11]. В большинстве случаев отмечается симметричное поражение мышц кистей и стоп, однако М. Rauchenzauner и соавт. описали девочку с асимметричным поражением мышц и мутацией p.Glu34Lys в гомозиготном состоянии в гене *HINT1* [11].

Умеренное повышение уровня КФК при АР-АНМ – частая находка [3]. У 5 пациентов в российской популяции увеличение активности этого фермента также было незначительным. Между тем в ряде случаев уровень КФК не отличается от нормы или может достигать высоких значений – до 1000–2000 Ед/л [3, 11]. Причину повышения уровня КФК связывают с актив-

но протекающим денервационно-атрофическим процессом скелетных мышц.

У представленных нами пациентов и многих больных, описанных в литературе, в большинстве случаев не отмечено нарушений чувствительности по полиневритическому типу. Данное обстоятельство всегда затрудняет диагностику и приводит к тому, что больные длительное время наблюдаются по поводу спинальной мышечной атрофии (СМА) или дистрофической миотонии 1-го типа. Отсутствие чувствительных нарушений и снижения СРВ при ЭМГ-исследовании моторных волокон всегда смущает относительно правомерности диагноза полинейропатии. Однако пациенты с мутацией в гене *HINT1* рассматриваются как имеющие нейропатию на основании подтверждения аксонопатии при морфологическом исследовании икроножного нерва у 5 генетически верифицированных больных даже при отсутствии сенсорных нарушений [3]. По данным некоторых авторов, при проведении

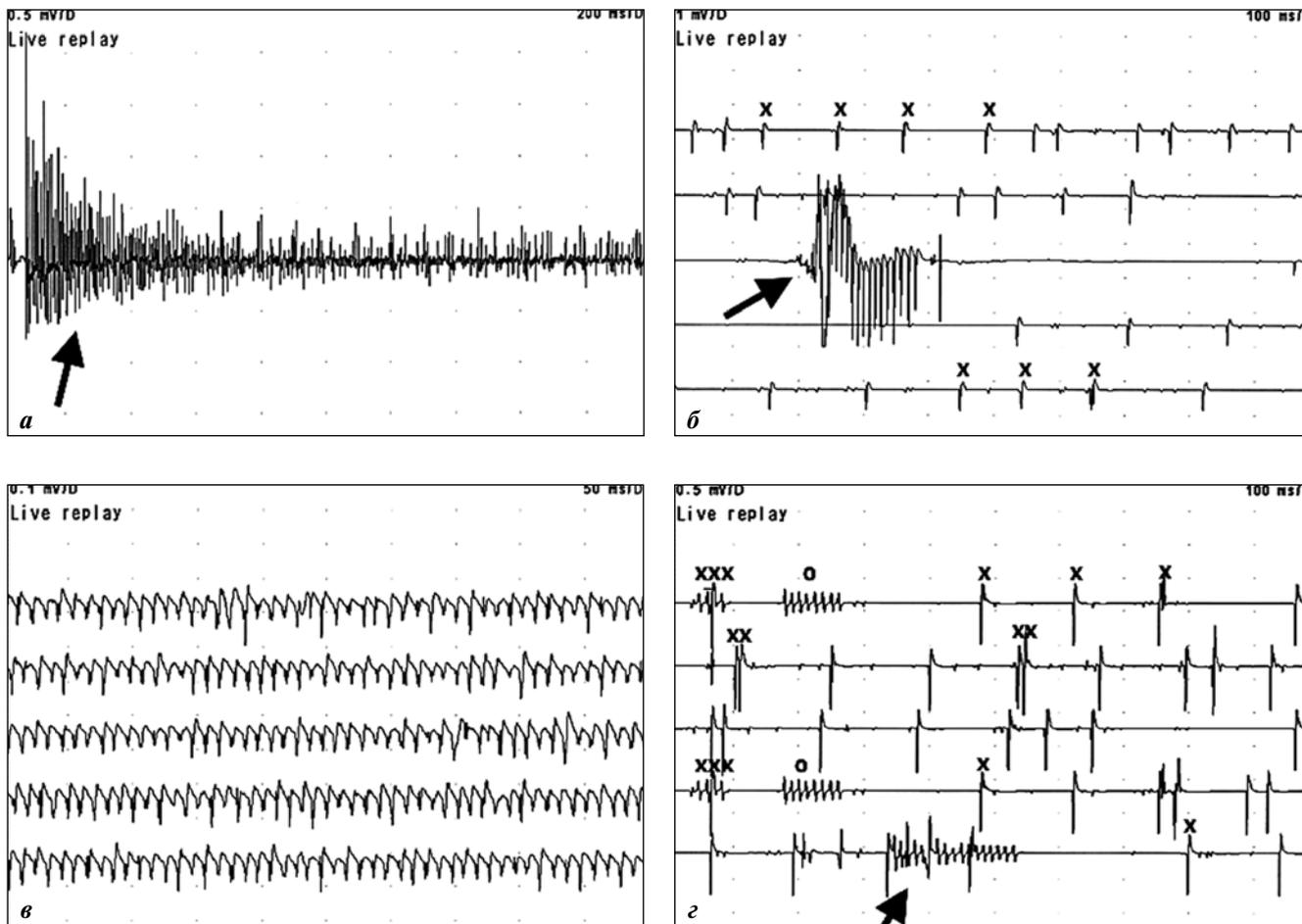


Рис. 2. Нейромиотонические и миокимические разряды у пациентов с аутосомно-рецессивной аксональной нейропатией и нейромиотонией: а–г – варианты спонтанных нейромиотонических разрядов (стрелки), зарегистрированных в мышцах конечностей у пациентов № 1, 2 и 6; б, г – спонтанная активность повторных отдельных двигательных единиц (x) и миокимические разряды в виде дуплетов (xx), триплетов (xxx) и мультиплетов (o) у пациента № 4

Fig. 2. Neuromyotonic and myokymic discharges in patients with autosomal recessive axonal neuropathy and neuromyotonia: a–z – varying spontaneous neuromyotonic discharges (arrows) detected in limb muscles of patients No. 1, 2 and 6; б, г – spontaneous repeated activity of individual motor units (x) and double (xx), triple (xxx), and multiple (o) myokymic discharges in male patient No. 4

ЭМГ-исследования у 66 % больных с АР-АНМ выявляются признаки аксональной моторной и сенсорной полинейропатии, а у 34 % может отмечаться изолированное поражение только моторных волокон [8, 10].

Клинически феномены гипервозбудимости периферических нервов в мышцах кистей характеризовались задержкой расслабления после произвольного сокращения и обнаружены в развернутой стадии болезни у всех больных. В отличие от истинной миотонии при АР-АНМ не происходит вработывания, и задержка расслабления кисти сохраняется на том же уровне или даже нарастает по мере повторения произвольного движения (рис. 3).

Дифференциальная диагностика АР-АНМ представляет определенные сложности, так как нейрофизиологические и клинические проявления нейромиотонии и миокимии не имеют нозологической специфичности. В основе обсуждаемых феноменов в конечном итоге лежит нарушение функции ионных

каналов периферических нервов независимо от того, является ли заболевание наследственным или аутоиммунным. При таких приобретенных состояниях, как синдром Исаакса, синдромы Морвана и крампифасцикуляции, паранеопластический синдром, при которых наблюдается нейромиотония, в большинстве случаев иммунологические исследования обнаруживают те или иные антитела, меняющие функцию ионных каналов [8, 11, 12]. При наследственных болезнях, сопровождающихся нейромиотонией и миокимией, гипервозбудимость периферических нервов происходит в результате генетических причин, точные механизмы которых до сих пор до конца не ясны [12]. Дифференциальный диагноз также следует проводить с другими наследственными болезнями: миотонической дистрофией 1-го типа, недистрофическими миотониями, дистальными СМА, аксональными моторными и сенсорными нейропатиями, наследственной парамиотонией, эпизодической атаксией 1-го типа,

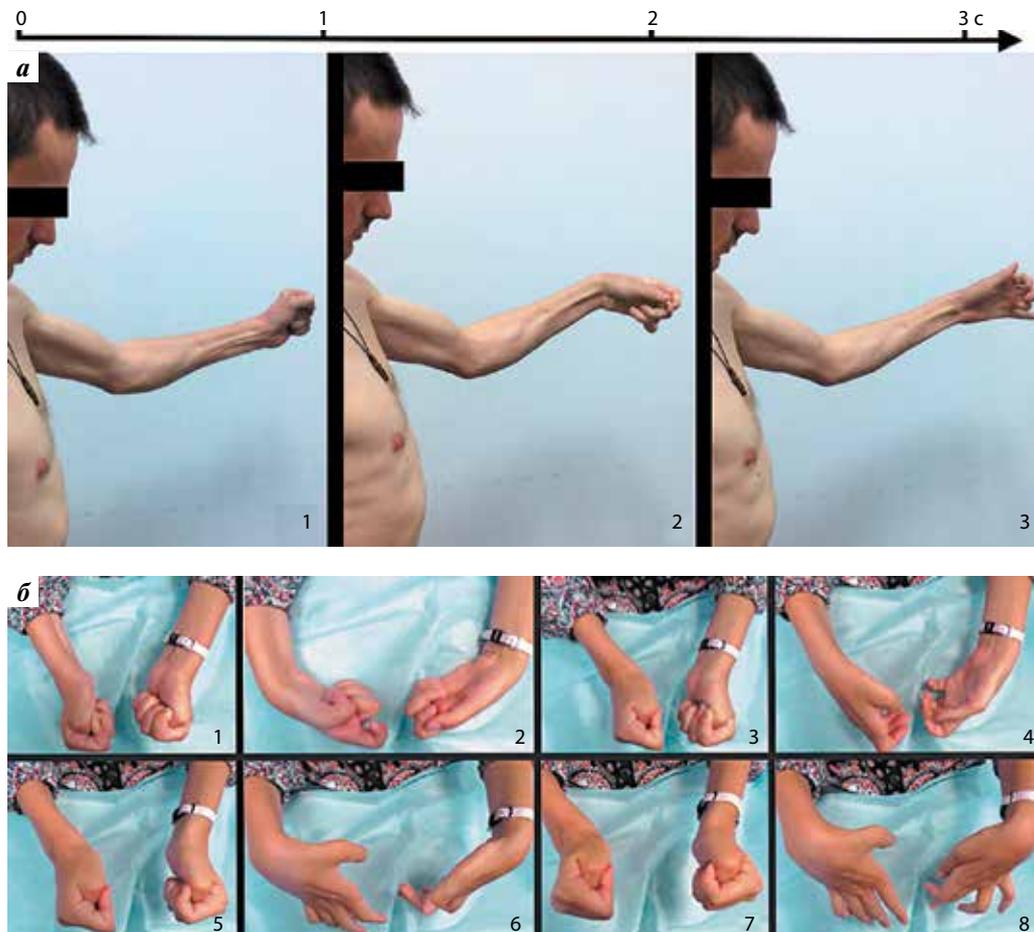


Рис. 3. Клиническая оценка нейромиотонических феноменов у больных с аутосомно-рецессивной аксональной нейропатией и нейромиотонией: *a* – пациент № 4, 29 лет: 1 – максимальное сжатие кисти; 2, 3 – затруднение разжимания кисти; атрофия мышц предплечья и кисти, контрактура пальцев; *б* – пациентка № 1, 15 лет: 1–2 – скованность и задержка разгибания пальцев кисти, напоминающие «миотоническую задержку»; 3–8 – отсутствие вработывания, характерного для истинной миотонии при повторных произвольных сокращениях кисти; контрактура пальцев

Fig. 3. Clinical assessment of neuromyotonic phenomena in patients with autosomal recessive axonal neuropathy and neuromyotonia: *a* – male patient No. 4, 29 years: 1 – maximal hand grip; 2, 3 – difficulty in hand unclenching; atrophy of forearm and hand muscles, finger contracture; *б* – female patient No. 1, 15 years: 1–2 – stiffness and delayed straightening of fingers similar to “myotonic delay”; 3–8 – absence of the warm-up phenomenon characteristic of true myotonia during repeated voluntary hand contractions; finger contracture

болезнью Шварца–Джампела, болезнью периодических мышечных спазмов, при которых имеются фенотипически схожие проявления.

Нейромиотония – важный диагностический признак, но при этом регистрируется далеко не во всех случаях АР-АНМ [13]. Это может быть связано с тем, что на самых ранних стадиях болезни возбудимость нервов может не отличаться от нормы. Так, нейрофизиологически в 1 случае нейромиотония была подтверждена только через 10 лет после дебюта АР-АНМ [13]. Большую роль играет осторожность специалиста. При обследовании пациентов с неясными формами аксональных полинейропатий надо обязательно искать и оценивать спонтанные разряды несмотря на дискомфорт пациента. Так, у 19 больных в чешской популяции АР-АНМ до проведения генетического исследования только в 3 случаях выявлена нейромиотония при игольчатой ЭМГ, и только при повторном

обследовании после положительного ДНК-теста нейромиотония была обнаружена уже у 17 пациентов [7]. Элекрофизиологически нейромиотония характеризуется спонтанными и повторяющимися сериями потенциалов двигательных единиц из дуплетов, триплетов и мультиплетов 2–60 Гц, а также нейромиотоническими разрядами 40–300 Гц [12]. У наших пациентов изменения регистрировались в мышцах как рук, так и ног, а у пациентки № 6 даже в подбородочной мышце. Связь генерализованной гипервозбудимости с функционально-структурной патологией мембраны аксонов периферических нервов доказана снижением нейромиотонии в ответ на региональную блокаду нерва лидокаином, блоком нервно-мышечной передачи при введении кураре, а также уменьшением мышечных симптомов при назначении карбамазепина или дифенилгидантоина (фенитоина), патологическая гипервозбудимость усиливалась при ишемии нерва [2].

Каким образом мутация в гене *HINT1* приводит к развитию аксональной нейропатии неизвестно. У нокаутных по *HINT1* гомозиготных и гетерозиготных мышей повышен риск развития индуцированной карциномы и спонтанной опухоли, но при этом не ясно, сопровождается ли это состояние развитием аксональной моторной нейропатии [10, 14]. Морфологический и нейрофизиологический анализы периферических нервов у мышей разного возраста не выявили дегенерации аксонов и нейромиотонии [15]. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что у млекопитающих *HINT1* является «несущественным геном», что говорит о существовании альтернативных путей, определяющих недостаточность функции этого гена [8].

Результаты исследований последних лет продемонстрировали, что наследственная АР-АНМ — одна из наиболее распространенных форм АР-НМСН. Показано, что мутации в гене *HINT1* обнаруживаются у 10 % больных с АР-вариантами НМСН [7, 8].

Сегодня выявлены 12 разных мутаций в гене *HINT1*, приводящих к замене аминокислотной последовательности: р.Glu34Lys, р.Arg37Pro, р.His51Arg, р.His51Ffs*18, р.Gln62*, р.Cys84Arg, р.Gly89Val, р.Gly93Asp, р.Gln106*, р.His112Asn, р.His114Arg, р.Trp123*, у больных с сочетанием аксональной нейропатии и нейромиотонии. Кроме того, 4 мутации в гене *HINT1* (р.Cys84Arg, р.His51Arg, р.His51Ffs*18 и р.His114Arg) обнаружены у больных дистальной СМА без признаков нейромиотонии [10, 16]. По мнению исследователей, наличие изолированных симптомов дистальной моторной нейропатии может определяться как существованием разных вариантов болезни с мутациями в гене *HINT1*, так и возможностью более позднего возникновения симптомов нейромиотонии.

Больные с АР-АНМ обнаружены в 7 европейских странах: Греции, Болгарии, Сербии, Хорватии, Австрии, Бельгии и Италии. Наиболее распространенными мутациями *HINT1* в странах Центральной и Юго-Восточной Европы являются р.Arg37Pro, р.Cys84Arg и р.His112Asn [3, 6, 7]. В частности, исследование чешской популяции показало, что мутация р.Arg37Pro — самая частая у пациентов с наследственной нейропатией [7]. У большинства пациентов из Италии, Турции и Болгарии выявлена мутация р.His112Asn [6, 7]. В семье этнических китайцев из Канады обнаружены 2 ранее не описанные мутации в компаунд-гетеро-

зиготном состоянии — р.[Gln62*] + [Gly93Asp] [6–8, 10, 16].

У большинства больных из Юго-Восточной Европы и Турции мажорной мутацией является миссенс-мутация с.110G>C (р.Arg37Pro), приводящая к замене аргинина на пролин в положении 37-й белковой молекулы [6, 7, 17]. В Греции обнаружено наибольшее число больных с этой мутацией, у которых она зарегистрирована в 95 % аллелей гена [7]. Несмотря на то, что нуклеотидная замена не нарушает сплайсинг, а аминокислотная замена находится в неконсервативной области белка, имеет значение возможное влияние данной мажорной мутации на функцию белкового продукта [18]. Показано, что в основе возникновения симптомов лежит нарушение посттрансляционного процессинга *HINT1*, что обуславливает нарушение функции других аминоксил-тРНК-синтетаз и накопление метаболитов, токсичных для периферической нервной системы [14].

Заключение

У всех 6 наблюдаемых нами неродственных пациентов впервые в России обнаружена и подтверждена редкая форма АР-АНМ. Заболевание характеризуется дебютом в I декаде жизни с развития дистальной, преимущественно моторной нейропатии с атрофией мышц стопы и голени, неуклонным прогрессирующим и вовлечением в атрофический процесс мышц кисти и развитием контрактур пальцев, задержкой расслабления мышц кисти и нейромиотонией по результатам ЭМГ-исследования. Описанные симптомы совпадали с данными литературы и были расценены как характерные для АР-АНМ. При молекулярно-генетическом исследовании у всех больных обнаружена мутация р.Arg37Pro в гене *HINT1* в гомозиготном состоянии, что косвенно свидетельствует о том, что мутация является мажорной в российской популяции. Для подтверждения этого предположения необходимы дальнейшие исследования мутаций в гене *HINT1* в группе больных с аксональными нейропатиями, у которых не обнаружено мутаций в известных генах, ответственных за возникновение АР-НМСН, и с дистальными СМА. Представленные данные требуют повышения настороженности неврологов, клинических нейрофизиологов и генетиков относительно возможного наличия мутации в гене *HINT1* для расширения представлений о механизмах болезни как основы поиска возможного лечения в будущем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lance J.W., Durke D., Pollard J. Neuro-myotonia in the spinal form of Charcot – Marie – Tooth disease. *Clin Exp Neurol* 1979;16:49–56. PMID: 550956.
- Hahn A.F., Parkes A.W., Bolton C.F., Stewart S.A. Neuromyotonia in hereditary motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(3):230–5. DOI: 10.1136/jnnp.54.3.230. PMID: 1851512.
- Zimoń M., Baets J., Almeida-Souza L. et al. Loss-of-function mutations in *HINT1* cause axonal neuropathy with neuromyotonia. *Nat Genet* 2012;44(10):1080–3. DOI: 10.1038/ng.2406. PMID: 22961002.
- Gilmour J., Liang N., Lowenstein J.M. Isolation, cloning and characterization of a low-molecular-mass purine nucleoside- and nucleotide-binding protein. *Biochem J* 1997;326(Pt 2):471–7. PMID: 9291120.
- Weiske J., Huber O. The histidine triad protein Hint1 triggers apoptosis independent of its enzymatic activity. *J Biol Chem* 2006;281(37):27356–66. DOI: 10.1074/jbc.M513452200. PMID: 16835243.
- Zimoń M., Battaloglu E., Parman Y. et al. Unraveling the genetic landscape of autosomal recessive Charcot–Marie–Tooth neuropathies using a homozygosity mapping approach. *Neurogenetics* 2015;16(1):33–42. DOI: 10.1007/s10048-014-0422-0. PMID: 25231362.
- Lassuthova P., Brozkova D.S., Krutova M. et al. Mutations in *HINT1* are one of the most frequent causes of hereditary neuropathy among Czech patients and neuromyotonia is rather an underdiagnosed symptom. *Neurogenetics* 2015;16(1):43–54. DOI: 10.1007/s10048-014-0427-8. PMID: 25342199.
- Peeters K., Chamova T., Tournev I., Jordanova A. Axonal neuropathy with neuromyotonia: there is a *HINT*. *Brain* 2017;140(4):868–77. DOI: 10.1093/brain/aww301. PMID: 28007994.
- Horga A., Cottenie E., Tomaselli P.J. et al. Absence of *HINT1* mutations in a UK and Spanish cohort of patients with inherited neuropathies. *J Neurol* 2015;262(8):1984–6. DOI: 10.1007/s00415-015-7851-z. PMID: 26194197.
- Zhao H., Race V., Matthijs G. et al. Exome sequencing reveals *HINT1* mutations as a cause of distal hereditary motor neuropathy. *Eur J Hum Genet* 2014;22(6):847–50. DOI: 10.1038/ejhg.2013.231. PMID: 24105373.
- Jerath N.U., Shy M.E., Grider T., Gutmann L. A case of neuromyotonia and axonalmotor neuropathy: a report of a *HINT1* mutation in the United States. *Muscle Nerve* 2015;52(6):1110–3. DOI: 10.1002/mus.24774. PMID: 26182879.
- Kucukali C.I., Kurtuncu M., Akcay H.I. et al. Peripheral nerve hyperexcitability syndromes. *Rev Neurosci* 2015;26(2):239–51. PMID: 25719304. DOI:10.1515/revneuro-2014-0066.
- Caetano J.S., Costa C., Baets J. et al. Autosomal recessive axonal neuropathy with neuromyotonia: a rare entity. *Pediatr Neurol* 2014;50(1):104–7. DOI: 10.1016/j.pediatrneuol.2013.08.028. PMID: 24131582.
- Su T., Suzui M., Wang L. et al. Deletion of histidine triad nucleotide-binding protein 1/PKC-interacting protein in mice enhances cell growth and carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(13):7824–9. DOI: 10.1073/pnas.1332160100. PMID: 12810953.
- Seburn K.L., Morelli K.H., Jordanova A., Burgess R.W. Lack of neuropathy related phenotypes in *HINT1* knockout mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014;73(7):693–701. DOI:10.1097/NEN.000000000000085. PMID: 24918641.
- Rauchenzauner M., Frühwirth M., Hecht M. et al. A novel variant in the *HINT1* gene in a girl with autosomal recessive axonal neuropathy with neuromyotonia: thorough neurological examination gives the clue. *Neuropediatrics* 2016;47(2):119–22. DOI: 10.1055/s-0035-1570493. PMID: 26760849.
- Boaretto F., Cacciavillani M., Mostacciolo M.L. et al. Novel loss-of-function mutation of the *HINT1* gene in a patient with distal motor axonal neuropathy without neuromyotonia. *Muscle Nerve* 2015;52(4):688–9. DOI: 10.1002/mus.24720. PMID: 26059562.
- Chou T.F., Sham Y.Y., Wagner C.R. Impact of the C-terminal loop of histidine triad nucleotide binding protein1 (Hint1) on substrate specificity. *Biochemistry* 2007;46(45):13074–9. DOI: 10.1021/bi701244h. PMID: 17939685.

Статья поступила: 05.06.2017. Принята в печать: 06.09.2017.

Article received: 05.06.2017. Accepted for publication: 06.09.2017.