

Случай наследственной моторной сенсорной нейропатии IVA типа с необычной родословной

С.А. Курбатов^{1,2}, Т.Б. Миловидова³, В.П. Федотов⁴, А.Ф. Муртазина²,
Г.Е. Руденская³, О.А. Щагина³, А.В. Поляков³

¹АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр»;
Россия, 394018 Воронеж, пл. Ленина, 5А;

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

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1;

⁴БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»; Россия, 394066 Воронеж, Московский проспект, 151

Контакты: Айсылу Фанзирова Муртазина aysylumurtazina@gmail.com

Введение. Наследственные моторные сенсорные нейропатии (НМСН) – генетически гетерогенная группа заболеваний периферических нервов, характеризующихся постепенным развитием слабости, гипо-/атрофии мышц, чувствительных нарушений в дистальных отделах конечностей. Среди рецессивных форм в настоящее время наиболее распространенной является НМСН, ассоциированная с изменениями в гене *GDAP1* (*GDAP1*-НМСН).

Цель исследования – представить наблюдение семейного случая аксональной *GDAP1*-НМСН с необычной родословной.

Материалы и методы. Проведены клинические, электрофизиологические и молекулярно-генетические исследования больных *GDAP1*-НМСН и здоровых членов семьи.

Результаты. Представлено описание семьи с аутосомно-рецессивной *GDAP1*-НМСН с больными в двух не следующих друг за другом поколениях, мутациями как в гомозиготном, так и в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Заключение. Особенностью случая является обнаружение больных не только в одном поколении, что характерно для рецессивных форм, а в двух не следующих друг за другом поколениях. Такой тип наследования обусловлен наличием у внука пробанда мутаций в компаунд-гетерозиготном состоянии, что подтверждено молекулярно-генетическим анализом. Описанное наблюдение показывает необходимость проведения полного анализа гена *GDAP1* или выявления 2 мутаций в транс-положении независимо от предполагаемого типа наследования для корректного медико-генетического консультирования и профилактики повторных случаев заболевания в отягощенных семьях. Интересно отметить многократно возникавшие инсультоподобные эпизоды у 2 больных членов семьи, что при *GDAP1*-НМСН ранее не было описано. Известны случаи нарушения мозгового кровообращения при изменениях в гене *MFN2*, ответственном за развитие НМСН и так же, как и *GDAP1*, влияющем на функцию митохондрий в нервных клетках.

Ключевые слова: наследственная моторная сенсорная нейропатия, ген *GDAP1*, рецессивный тип наследования, острое нарушение мозгового кровообращения

Для цитирования: Курбатов С.А., Миловидова Т.Б., Федотов В.П. и др. Случай наследственной моторной сенсорной нейропатии IVA типа с необычной родословной. *Нервно-мышечные болезни* 2018;8(2):75–83.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-75-83

A case of hereditary motor and sensory neuropathy type IVA with unusual genealogy

S.A. Kurbatov^{1,2}, T.B. Milovidova³, V.P. Fedotov⁴, A.F. Murtazina², G.E. Rudenskaya³, O.A. Shchagina³, A.V. Polyakov³

¹Voronezh Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center; 5A Lenina Ploshchad', Voronezh 394018, Russia;

²Association of Neuromuscular Disorders Specialists, Medical Center "Practical Neurology";
Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia;

³Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia;

⁴Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1; 151 Moskovskiy Prospekt, Voronezh 394066, Russia

Background. Hereditary motor and sensory neuropathies (HMSN) are a genetically diverse group of disorders of the peripheral nerves characterized by gradual development of weakness, muscular hypo-/atrophy, sensory disturbances in distal areas of the extremities. Currently among the recessive forms, the most prevalent HMSN is associated with the ganglioside-induced differentiation associated-protein 1 (*GDAP1*) gene (*GDAP1*-HMSN).

The objective is to present an observation of a family case of HMSN type IVA with unusual genealogy.

Materials and methods. Clinical, electrophysiological, and genetic characteristics of a Russian family with *GDAP1*-HMSN were examined.

Results. We describe a family with autosomal recessive HMSN and unusual genealogy due to homozygous and compound heterozygous mutations of *GDAP1*.

Conclusion. The particularity of the described family case is the unusual genealogy with the patients in two non-consecutive generations. This type of inheritance is caused by presence of mutations in compound heterozygous state in the proband's grandson which was confirmed by genetic analysis. The presented case demonstrates the importance and necessity of full analysis of the *GDAP1* gene or identification of 2 mutations in trans-position in the proband and subsequent assessment of possible risks for future generations. Multiple stroke-like episodes in the 2 affected members of the family are described that have not been previously reported for *GDAP1*-HMSN. Stroke has been presented in HMSN associated with mitofusin-2 gene which also as *GDAP1*, affects mitochondrial function in the neurons.

Key words: hereditary motor and sensory neuropathy, *GDAP1* gene, recessive inheritance, cerebral accident

For citation: Kurbatov S.A., Milovidova T.B., Fedotov V.P. et al. A case of hereditary motor and sensory neuropathy type IVA with unusual genealogy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(2):75–83.

Введение

Наследственные моторные сенсорные нейропатии (НМСН) — генетически гетерогенная группа заболеваний периферических нервов, характеризующихся постепенным развитием слабости, гипо-/атрофии мышц, чувствительных нарушений в дистальных отделах конечностей [1]. НМСН, обусловленные мутациями более 80 генов, составляют наиболее распространенную группу наследственных нервно-мышечных заболеваний с суммарной частотой 1 на ~1000 населения [2]. В основе классификации НМСН более 50 лет лежит электрофизиологический критерий — скорость распространения возбуждения (СРВ) по моторным волокнам срединного нерва [3]. По СРВ выделяют миелинопатию, или НМСН I типа (~80 % НМСН), аксонопатию, или НМСН II типа (~15 % НМСН), и промежуточный тип (~4 % НМСН) [4].

Для НМСН описаны как аутосомные, так и X-сцепленные формы болезни. Большинство НМСН имеют аутосомно-доминантный тип наследования, однако аутосомно-рецессивные формы являются не столь редкими, как считалось ранее [5]. Установлено, что на долю мутаций гена *GDAP1*, ответственного за аксональную форму НМСН IVA типа, приходится до 7 % НМСН II типа [6], а на долю НМСН IVA и IVC типов — не менее 2 % всех случаев НМСН у больных, проживающих на территории России [7]. В исследованиях, проведенных в Италии и Финляндии, показано, что мутации в гене *GDAP1* являются самой частой молекулярной причиной НМСН II типа [8, 9].

С появлением полногеномных методов исследования стало очевидно, что мутации многих генов, ответственных за НМСН (*PO*, *MFN2*, *MME*, *NEFL*, *JPH1*, *GDAP1*, *LRSAM1*, *PMP22*, *PRX*), могут быть причиной как доминантных, так и рецессивных форм болезни [10].

Даже в семейных случаях НМСН родословная не всегда позволяет верно установить тип наследования. Известны случаи псевдоминантного типа наследования, обусловленные накоплением в родословной рецессивных мутаций одного и того же гена [11]. Как правило, в таких случаях один из родителей болен

и имеет 2 рецессивные мутации в *транс*-положении, другой является гетерозиготным носителем. Коварность заключается в ошибочном предположении доминантного наследования и прекращении молекулярно-генетического исследования после выявления одной мутации. Сегодня описано более 80 мутаций гена *GDAP1* [12]. НМСН, ассоциированная с геном *GDAP1* (*GDAP1*-НМСН), может иметь любую электрофизиологическую картину, хотя до сих пор ведутся споры по поводу существования демиелинизирующей формы. Результаты биопсии икроножного нерва пациентов с *GDAP1*-НМСН показали изолированное поражение осевого стержня нерва [13]. Однако другая исследовательская группа обнаружила экспрессию гена *GDAP1* и в шванновских клетках, что теоретически не исключает первичное поражение миелинной оболочки при *GDAP1*-НМСН [14]. Рецессивные формы НМСН, причиной которых являются гомоили компаунд-/гетерозиготные мутации гена *GDAP1*, впервые были описаны в 2002 г. [15, 16]. Через 3 года появились публикации, продемонстрировавшие возможность доминантного наследования при этой нейропатии [17].

Для генетически гетерогенных наследственных болезней, таких как НМСН, точно установить тип наследования возможно только после выявления причины болезни — патогенный вариант/варианты конкретного гена. Установление типа наследования болезни является критически важным в медико-генетическом консультировании, так как определяет риск рождения больных детей в отягощенных семьях, и только на основании этих сведений возможно планирование профилактических мероприятий.

Ниже представлено описание семейного случая аксональной формы *GDAP1*-НМСН, особенностями которого является родословная с необычным типом наследования с наличием больных в двух не следующих друг за другом поколениях, а также эпизоды нарушения мозгового кровообращения у 2 больных старшего поколения с полным восстановлением неврологического дефицита.

Материалы и методы

Исследованы клинические, электрофизиологические и молекулярно-генетические характеристики больных *GDAP1*-НМСН и здоровых членов семьи. (рис. 1).

Клинический диагноз НМСН был поставлен на основании критериев Европейского консорциума по изучению НМСН [1].

Электромиография (ЭМГ) включала оценку проведения по моторным и сенсорным волокнам нервов рук и ног с соблюдением температурного режима и регистрацию потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) в мышцах рук и ног стандартными методами на 4-канальном электромиографе «Нейро-МВП» (Нейрософт, Россия).

Всем доступным больным и здоровым членам семьи был проведен поиск частых мутаций генов НМСН с аутосомно-рецессивным типом наследования с использованием метода мультиплексной лигазозависимой полимеразной цепной реакции (ПЦР) по протоколу и с применением реагентов, приведенных в статье О.А. Шагиной и соавт. в 2016 г. [7].

Определение нуклеотидной последовательности гена *GDAP1* выполняли методом прямого секвенирования продукта ПЦР как с прямого, так и с обратного праймера. В качестве матрицы для проведения сиквенса использовали фрагменты, полученные после ПЦР. Автоматическое секвенирование выполняли согласно протоколу фирмы-производителя на приборе ABI Prism 3100 (Applied Biosystems, США). Дизайн

олигонуклеотидных праймеров и проб осуществляли в лаборатории ДНК диагностики Медико-генетического научного центра, синтез — в ЗАО «Евроген» (Москва). Последовательности праймеров выбирали согласно базе данных GeneBank.

Для названия выявленных вариантов использовали номенклатуру, представленную на сайте <http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA> (версия 2.15.11).

Оценку патогенности ранее не описанных миссенс-мутаций выполняли с применением ресурсов SIFT (<http://sift.jcvi.org/>), PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org>) и UMD-predictor (<http://umd-predictor.eu/>). Для оценки влияния изменений нуклеотидной последовательности на структуру белка, замены аминокислот были отображены на трехмерной модели с использованием программы CMBI (<http://www.cmbi.ru.nl/hope/>). Патогенность выявленных вариантов определяли согласно принятым критериям [18].

Результаты

Результаты молекулярно-генетического анализа и клинико-электрофизиологические характеристики пациентов обобщены в таблице.

Впервые члены семьи обратились в медико-генетическую консультацию г. Воронежа в 1985 г. На тот момент в семье у здоровых родителей (I:1 и I:2) 4 из 6 детей имели признаки нервно-мышечного заболевания (II:4; II:5; II:7; II:10). Родители родом из одной деревни с населением 80 человек. При обследовании родителей в возрасте 64 лет признаков периферической полинейропатии не выявлено. Отец больных (I:1) умер в возрасте 65 лет от рака легкого, мать (I:2) умерла в возрасте 87 лет от неустановленной причины.

У обследованных больных членов семьи II:4; II:5; II:7; II:10 клинические проявления моторной сенсорной полинейропатии на момент 1-го обращения в 1985 г. были однотипны. Первыми симптомами, проявлявшимися в возрасте 6–7 лет как у девочек, так и у мальчиков, были нарастающая слабость в ногах, подворачивание стоп, невозможность долго ходить. К 10–12 годам сформировалась ступня походка, нарастала слабость в сгибательных и разгибательных группах мышц голени. Через несколько лет больные отмечали деформацию кистей по типу «когтистой лапы», связанную с атрофией мышц (рис. 2).

Пробанд II:10, 1957 года рождения, с 38 лет инвалид 2-й группы по основному заболеванию. Ходьба возможна только в ортопедической обуви. При повторных осмотрах в 38 и 40 лет выявлены типичные неврологические нарушения: снижение бицепитальных и коленных сухожильных рефлексов, отсутствие карпорадиальных и ахилловых рефлексов, грубые атрофии мышц кистей, стоп, голени, гипотрофии мышц предплечий

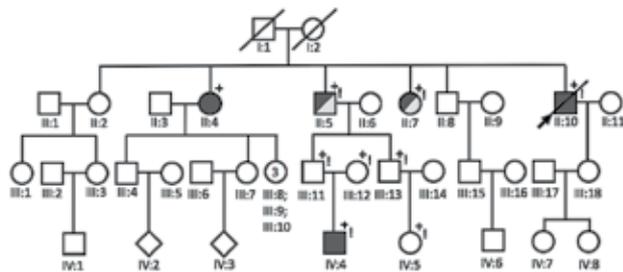


Рис. 1. Родословная семьи с аксональной формой наследственной моторной сенсорной нейропатии, ассоциированной с геном *GDAP1*. Родословная семьи построена на клинических данных. «+» — клинически осмотренные члены семьи; «G» — генотипированные члены семьи; закрашенная фигура со стрелкой — больной пробанд; закрашенные фигуры — больные члены семьи с наследственной моторной сенсорной нейропатией; двухцветные фигуры — больные члены семьи с наследственной моторной сенсорной нейропатией и острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе; незакрашенные фигуры — здоровые члены семьи; зачеркнутые фигуры — умершие члены семьи

Fig. 1. Genealogy of the family with the axonal form of hereditary motor and sensory neuropathy associated with the *GDAP1* gene. The genealogy is based on clinical data. «+» indicates clinically examined members of the family; «G» — genotyped members of the family; filled figure with an arrow — proband patient; filled figures — affected members of the family with hereditary motor and sensory neuropathy; two-color figures — affected members of the family with hereditary motor and sensory neuropathy and a history of cerebrovascular accidents; empty figures — healthy members of the family; crossed figures — deceased members of the family



Рис. 2. Фотография больной А., 66 лет (II:7): отмечаются грубые атрофии дистальных мышц рук по типу «когтистой лапы» и ног, отек нижних конечностей, деформация стоп (состояние после оперативного лечения)

Fig. 2. Photo of patient A., 66 years old (II:7): «bird arm» gross atrophy of the distal arm muscles, atrophy of the distal leg muscles, edema of the lower extremities, feet deformity (state after surgical treatment)

и нижней трети бедер, ступня походка, выраженная деформация стоп по типу стопы Фридрейха, сила методом кистевой динамометрии 10 кг, нарушение поверхностной и глубокой чувствительности по полиневритическому типу, легко выраженная сенситивная атаксия, тремор пальцев вытянутых рук. В 41 год больной погиб в дорожно-транспортном происшествии.

Больной II:5, 1952 года рождения, в 18 лет оперирован по поводу эквиноварусной деформации стоп. В 22 года перенес менингит. Язвенная болезнь 12-перстной кишки с 30 лет. Обращает внимание повторное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в возрасте 49, 52 и 61 года с нарушением речи, выпадением полей зрения и с последующим полным восстановлением. При осмотре в 35 лет бицепитальные и коленные рефлексы живые, карпорадиальные рефлексы снижены, ахилловы рефлексы отсутствуют, выявлены грубые атрофии мышц кистей, стоп, голеней, гипотрофии мышц предплечий, ступня походка, фасцикуляции в мышцах бедер, сила методом кистевой динамометрии 7 кг, невыраженная поверхностная гипестезия, незначительное нарушение глубокой чувствительности, умеренно выраженная сенситивная атаксия, тремор пальцев вытянутых рук. В 35 лет установлена 2-я группа инвалидности, в 50 лет — 1-я группа инвалидности. С 58 лет больной передвигается с помощью инвалидной коляски.

Больная II:7, 1954 года рождения (см. рис. 2), в 5 лет перенесла полиомиелит. Асимметричная эквиноварусная деформация стоп с 6 лет, в 11 лет

проведены реконструкция стоп и удлинение ахилловых сухожилий. Больная работала портной до 36 лет. При повторных осмотрах в 33 и 63 года выявлены типичные неврологические нарушения: снижение бицепитальных рефлексов, отсутствие карпорадиальных, коленных и ахилловых рефлексов, грубые атрофии мышц кистей, стоп, голеней, гипотрофии мышц предплечий и нижней трети бедер с асимметрией (более выражены слева), деформация стоп по типу стопы Фридрейха, выраженная поверхностная гипестезия по полиневритическому типу, нарушение глубокой чувствительности, умеренно выраженная сенситивная атаксия, тремор пальцев вытянутых рук. С 33 лет больная ходит с опорой, после перелома костей голеней в 51 год передвигается с помощью инвалидной коляски. В 36 лет установлена 2-я группа инвалидности, в 51 — 1-я группа инвалидности по основному заболеванию. В возрасте 64 лет перенесла ОНМК в вертебробазилярном бассейне с нарушением речи, снижением слуха и с последующим полным восстановлением.

Больная II:4, 1950 года рождения, до 55 лет работала контролером на элеваторе. С 59 лет ходит с опорой на костыли. При осмотре в возрасте 62 лет выявлены типичные неврологические нарушения: арефлексия, грубые атрофии мышц кистей и стоп, деформация стопы по типу стопы Фридрейха, нарушение поверхностной и глубокой чувствительности.

Дети всех больных и здоровых sibсов не имели признаков периферической полинейропатии (поколение III на рис. 1).

Результаты ЭМГ представлены в таблице. У всех больных выявлено грубое снижение и/или отсутствие амплитуды моторного ответа (М-ответа) при тестировании нервов рук и ног. Сенсорные волокна нервов рук и ног были исследованы только у больной II:7, потенциал действия срединного нерва был снижен при малоизмененной СРВ, потенциал действия икроножного нерва отсутствовал. СРВ по моторным волокнам срединного нерва находились в пределах 48–58 м/с. Результаты исследования мышц игольчатыми электродами показали однотипные изменения ПДЕ по нейрогенному типу с увеличением амплитуды и средней длительности ПДЕ, с максимальной амплитудой ПДЕ в мышцах рук до 10–15 мВ, в подбородочной мышце до 3,8 мВ, в дистальных мышцах ног ПДЕ не рекрутированы или представлены единичными гигантскими ПДЕ. В латеральной мышце бедра и большеберцовой мышце зарегистрирована спонтанная активность мышечных волокон в виде единичных положительных острых волн и фасцикуляций, редко регистрировались комплексные разряды высокой частоты.

На основании генеалогического анализа, неврологического осмотра и электрофизиологического обследования был поставлен клинический диагноз: НМСН II типа с аутосомно-рецессивным типом наследования. При проведении молекулярно-генетического

анализа в 2008 г. — поиска частых мутаций при ауто-сомно-рецессивных нейропатиях — у больных II:5 и II:7 был выявлен ранее описанный, эндемичный для славянских народов и самый частый у больных, проживающих на территории России, патогенный вариант с.715C>T (Leu289Phe) гена *GDAP1* в гомозиготном состоянии. Диагноз аксональной НМСН с ауто-сомно-рецессивным типом наследования был подтвержден молекулярно-генетическими методами.

В 2010 г. в Медико-генетический научный центр обратился здоровый сын одного из больных (II:5) по поводу нарушения походки у своего сына 6 лет (IV:4 на рис. 1). Мальчик начал ходить в 11 мес. В возрасте

2 лет заметили, что мальчик стал быстро уставать, часто спотыкаться. НМСН диагностировали в 4 года. При неврологическом осмотре отмечены негрубый перонеальный парез (не ходит на пятках), арефлексия в ногах, трофика мышц не нарушена, деформации стоп и четких расстройств чувствительности не выявлено. У отца мальчика (III:11) клинических признаков НМСН не найдено.

Результаты проведенной мальчику ЭМГ показали снижение амплитуды моторных и сенсорных ответов при сохранной СРВ по всем исследованным нервам (см. таблицу). При исследовании игольчатым электродом передней большеберцовой мышцы выявлены денервационная активность в виде потенциалов

Результаты молекулярно-генетического анализа и клинико-электрофизиологические характеристики членов семьи с мутациями гена *GDAP1*
Results of genetic analysis and clinical electrophysiological characteristics of the family members with *GDAP1* gene mutations

№ члена семьи в родословной No of the family member in the genealogy	Клинический статус Clinical status	Возраст, лет Age, years	Генотип по гену <i>GDAP1</i> <i>GDAP1</i> genotype	Амплитуда моторного или сенсорного ответа, СРВ дистальная Amplitude of motor or sensory response, NCV distal			
				<i>n. Medianus</i> (M); <i>n. Ulnaris</i> (U)		<i>n. Tibialis</i> (T); <i>n. Peroneus</i> (P) (AH; EDB)	<i>n. Suralis</i>
				моторный ответ (APB; ADM) СМАР (APB; ADM)	сенсорный ответ SNAP		
II:7	Болен Affected	33	с.[715C>T]; [715C>T]	(M) 1,5 мВ, 48,8 м/с (U) 0,5 мВ, 51,2 м/с (M) 1,5 mV, 48,8 m/s (U) 0,5 mV, 51,2 m/s	Нет данных No data	(T) Нет ответа (T) No response	Нет данных No data
		63		(M) 0,02 мВ, 48,8 м/с (U) 0,1 мВ, 43,8 м/с (M) 0,02 mV, 48,8 m/s (U) 0,1 mV, 43,8 m/s	(M) 5,6 мкВ, 44,8 м/с (M) 5,6 μV, 44,8 m/s	(T) Нет ответа (T) No response	Нет ответа No response
II:10	Болен Affected	38	с.[715C>T]; [715C>T]	(U) 3,5 мВ, 56,6 м/с (U) 3,5 mV, 56,6 m/s	Нет данных No data	(T) 0,1 мВ, 40,5 м/с (T) 0,1 mV, 40,5 m/s	Нет данных No data
II:5	Болен Affected	35	с.[715C>T]; [715C>T]	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
IV:4	Болен Affected	4	с.[715C>T]; [221C>T]	(M) 6,2 мВ, 52,0 м/с (U) 3,5 мВ, 56,0 м/с (M) 6,2 mV, 52,0 m/s (U) 3,5 mV, 56,0 m/s	(M) 8,0 мкВ, 48,0 м/с (M) 8,0 μV, 48,0 m/s	(P) 0,1 мВ (T) 2,2 мВ 43,0 м/с (P) 0,1 mV (T) 2,2 mV 43,0 m/s	1,0 мкВ, 37,0 м/с 1,0 μV, 37,0 m/s
III:13	Здоров Healthy	32	с.[715C>T]; [=]	(M) 8,4 мВ, 57,9 м/с (M) 8,4 mV, 57,9 m/s	(M) 19,6 мкВ, 58,1 м/с (M) 19,6 μV, 58,1 m/s	(P) 8,0 мВ, 42,6 м/с (P) 8,0 mV, 42,6 m/s	20,9 мкВ, 50,0 м/с 20,9 μV, 50,0 m/s
IV:5	Здоров Healthy	4	с.[715C>T]; [=]	(M) 5,9 мВ, 60,3 м/с (M) 5,9 mV, 60,3 m/s	(M) 36,8 мкВ, 54,0 м/с (M) 36,8 μV, 54,0 m/s	Нет данных No data	Нет данных No data

Примечание. СРВ — скорость распространения возбуждения; AH — *Abductor hallucis*; EDB — *Extensor digitorum brevis*; APB — *Abductor pollicis brevis*; ADM — *Abductor digiti minimi*.

Note. NCV stands for nerve conduction velocity; AH — *Abductor hallucis*; EDB — *Extensor digitorum brevis*; APB — *Abductor pollicis brevis*; ADM — *Abductor digiti minimi*.

фибрилляций и изменение параметров ПДЕ по нейрогенному типу.

При поиске частых мутаций аутосомно-рецессивных НМСН обнаружен патогенный вариант с.715C>T (p.Leu289Phe) гена *GDAP1* в гетерозиготном состоянии, как и у клинически здоровых отца (III:11), дяди (III:13) и двоюродной сестры мальчика (IV:5). В целях поиска минимальных проявлений периферической нейропатии клинически здоровым родственникам — дяде (III:13), двоюродной сестре мальчика (IV:5) — проведена ЭМГ. Электрофизиологических признаков заинтересованности периферических нервов не выявлено (см. таблицу).

Для поиска причины НМСН у внука (IV:4) было проведено исследование всей кодирующей последовательности гена *GDAP1* и прилежащих интронных областей. В результате исследования в экзоне 2 был обнаружен миссенс-вариант с.221C>T, приводящий к замене треонина в положении 74 на изолейцин (p.Thr74Ile). Эта же мутация в гетерозиготном состоянии выявлена у его матери (III:12), со слов которой среди известных ей родственников случаев периферических нейропатий не было.

Обсуждение

Нами представлено описание семьи с аутосомно-рецессивной НМСН с больными в двух не следующих друг за другом поколениях, обусловленной мутациями в гене *GDAP1* как в гомозиготном, так и в компаунд-гетерозиготном состоянии.

В гене *GDAP1* описаны мутации, при которых НМСН наследуется по аутосомно-доминантному типу. В работе D. Kabzińska и соавт. продемонстрирована возможность разного типа наследования одной и той же мутации [19]. Однако этот факт остался недоказанным, так как у гетерозиготных носителей мутации с очень поздним дебютом полинейропатии не исключены другие причины ее возникновения. В 2011 г. в работе M. Zimoń и соавт. описаны несколько родословных с аутосомно-доминантным типом наследования НМСН: при проведении анализа сцепления было доказано сцепление с локусом 8q21 по полиморфным STR-маркерам и выявлены мутации гена *GDAP1* в гетерозиготном состоянии [20]. Для патогенного варианта с.715C>T (Leu289Phe) гена *GDAP1* неоднократно подтвержден аутосомно-рецессивный тип наследования. При сравнении мутаций с одним и тем же типом наследования можно выявить лишь минимальные клинико-генетические корреляции. В целом тяжесть болезни не зависит от типа мутации: миссенс-мутации, как и нонсенс-мутации, при рецессивных формах приводят к ранней инвалидизации [21].

В группе *GDAP1*-НМСН с рецессивным типом наследования можно выделить мутации, приводящие к менее выраженным нарушениям ходьбы.

D. Kabzińska с соавт. в 2010 г. сравнили фенотипы при разных мажорных мутациях у пациентов из Центральной и Восточной Европы [22]. Работа показала более мягкое течение болезни у пациентов с мутацией Leu239Phe, самой частой на территории Восточной Европы. Пациенты с мутацией Leu239Phe в гомозиготном состоянии из описываемой нами семьи самостоятельно передвигались до 5–6-й декады жизни.

Выявленный у внука пробанда (IV:4) вариант нуклеотидной последовательности с.221C>T, приводящий к замене треонина в положении 74 на изолейцин (p.Thr74Ile), ранее не описан, не зарегистрирован в контрольной выборке gnomAD, находится в *транс*-положении с ранее описанным патогенным вариантом с.715C>T (Leu289Phe). Вариант с.221C>T находится в гене, для которого точно установлена связь с фенотипом НМСН, миссенс-варианты гена *GDAP1* являются обычным и наиболее частым механизмом возникновения заболевания. Алгоритмы предсказания патогенности дают противоречивую оценку MutationTaster и UMD-Predictor расценивают замену как патогенную, а SIFT, PolyPhen², как нейтральную. Аминокислотный остаток в положении 74 находится на поверхности белковой молекулы *GDAP1* в области контакта белка с другими молекулами. Кроме того, непосредственно этот аминокислотный остаток взаимодействует с аминокислотным остатком в другом домене, ответственном за взаимодействие протеинов. Таким образом, согласно критериям патогенности, приведенным в Руководстве по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) [Рыжкова и др. 2017] вариант с.221C>T (p.Thr74Ile) вероятно-патогенный и в компаунд-гетерозиготном состоянии с вариантом с.715C>T (p.Leu289Phe) гена *GDAP1* является причиной НМСН у больного IV:4.

Полученные нами электрофизиологические результаты соответствуют данным литературы [13, 23]. У пациентов с рецессивной аксональной формой, как и у описанных нами больных, отмечается выраженное аксональное поражение моторных волокон нервов рук и ног: М-ответы при тестировании нервов ног не регистрируются, с нервов рук М-ответы с резко сниженной амплитудой. При этом признаки поражения сенсорных волокон, как правило, менее выражены. При проведении игольчатой электромиографии мышц конечностей выявляются признаки денервационного и выраженного реиннервационного процесса.

У 2 больных, гомозиготных по патогенному варианту с.715C>T (Leu289Phe) гена *GDAP1*, наблюдались инсультподобные состояния с полным восстановлением неврологического дефицита в течение 2–4 нед. У больной II:7 в анамнезе однократное ОНМК в возрасте 64 лет и повторное ОНМК начиная с 49 лет у больного II:5. Все пациенты имели минимальные (<5 %) риски развития инсульта по Фрамингемской

шкале [24]: больные II:5 и II:7 в качестве факторов риска имели ограничение двигательной активности ввиду основного заболевания, больной II:5 — вредные привычки (курение и злоупотребление алкоголем).

Белковые продукты генов *MFN2* и *GDAP1* вносят существенный вклад в формирование структуры и функционирование хондриома — разветвленных митохондриальных сетей аксонов периферических нервов и центральной нервной системы. Инсультподобные эпизоды входят в симптомокомплекс синдрома MELAS, причиной которого являются мутации разных генов митохондриального генома [25]. Нарушение структуры функций митохондрий лежит в основе патогенеза ряда распространенных наследственных нейродегенеративных заболеваний, что связано с повышенной чувствительностью нервной ткани к дисбалансу энергетических процессов. Ранее на моделях мышей было показано, что фрагментация митохондрий — один из ключевых механизмов патогенеза поражения нервной ткани при ишемическом инсульте [26]. Мутация гена *MFN2* может быть причиной инсультподобных состояний с полным восстановлением неврологического дефицита [27]. Исключение известных провоцирующих факторов и применение препаратов, направленных на улучшение митохондриального биогенеза, перспективны в вопросах предупреждения развития ОНМК у больных НМСН

и другими заболеваниями, связанными с дисфункцией митохондрий [28]. Мы не нашли в литературе наблюдения инсультподобных состояний у пациентов с *GDAP1*-НМСН. Однако инсульты в анамнезе 2 описанных нами больных при минимальных рисках развития ОНМК и полное восстановление неврологического дефицита могут говорить об их ассоциации с изменениями в гене *GDAP1*, которая требует дальнейшего изучения и большего количества наблюдений.

Заключение

Нами описано наблюдение семьи с аксональной *GDAP1*-НМСН, представляющее интерес с точки зрения обсуждения типа наследования болезни. Больные члены семьи обнаружены не только в одном поколении, что характерно для рецессивных форм, а в двух, причем с пропуском одного поколения. Такой тип наследования обусловлен наличием у пациента 4-го поколения мутаций в компаунд-гетерозиготном состоянии, что было подтверждено молекулярно-генетическим анализом. Наше наблюдение показало важность и необходимость проведения полного анализа гена *GDAP1* или выявления 2 мутаций в *транс*-положении в постановке генетического диагноза у больных независимо от поколения с проведением корректного медико-генетического консультирования и профилактикой повторных случаев заболевания в отягощенных семьях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 2nd Workshop of the European CMT Consortium: 53rd ENMC International Workshop on Classification and Diagnostic Guidelines for Charcot–Marie–Tooth Type 2 (CMT2–HMSN II) and Distal Hereditary Motor Neuropathy (Distal HMN–Spinal CMT). *Neuromuscular Disorders* 1998(8):426–31. PMID: 9713862.
- Braathen G.J. Genetic epidemiology of Charcot–Marie–Tooth disease. *Acta Neurol Scand Suppl* 2012;(193):iv–22. DOI: 10.1111/ane.12013. PMID: 23106488.
- Dyck P.J., Lambert E.H. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol* 1968;18(6):603–18. PMID: 4297451.
- Nicholson G., Myers S. Intermediate forms of Charcot–Marie–Tooth neuropathy: a review. *Neuromolecular Med* 2006;8(1–2):123–30. DOI: 10.1385/NMM:9:1. PMID: 16775371.
- Tazir M., Bellatache M., Nouioua S., Vallat J.M. Autosomal recessive Charcot–Marie–Tooth disease: from genes to phenotypes. *J Peripher Nerv Syst* 2013;18(2):113–29. DOI: 10.1111/jns5.12026. PMID: 23781959.
- Щагина О.А., Дадали Е.Л., Федотов В.П. и др. Наследственная моторно-сенсорная полинейропатия типа 4А. Журнал неврологии и психиатрии 2010;110(5):13–6. [Shchagina O.A., Dadali E.L., Fedotov V.P. et al. Hereditary motor and sensory neuropathy type 4A. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry* 2010;110(5):13–6. (In Russ)].
- Щагина О.А., Миловидова Т.Б., Булах М.В., Поляков А.В. Исследование рецессивных форм НМСН у российских больных с использованием новой медицинской технологии «Система детекции в одной пробирке частых мутаций при рецессивных наследственных моторно-сенсорных нейропатиях». *Медицинская генетика* 2016;15(3):35–9. [Shchagina O.A., Milovidova T.B., Bulakh M.V., Polyakov A.V. The study of autosomal recessive CMT-disease with using a new medical technologies “One tube detection system for most common recessive CMT-mutation”. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics* 2016;15(3):35–9. (In Russ)].
- Pezzini I., Geroldi A., Capponi S. et al. *GDAP1* mutations in Italian axonal Charcot–Marie–Tooth patients: phenotypic features and clinical course. *Neuromuscul Disord* 2016;26(1):26–32. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.09.008. PMID: 26525999.
- Marttila M., Kytövuori L., Helisalmi S. et al. Molecular epidemiology of Charcot–Marie–Tooth disease in Northern Ostrobothnia, Finland: a population-based study. *Neuroepidemiology* 2017;49(1–2):34–9. DOI: 10.1159/000478860. PMID: 28810241.
- Eggemann K., Gess B., Häusler M. et al. Hereditary neuropathies: clinical presentation and genetic panel diagnosis. *Deutsches Ärzteblatt Int* 2018;115(6):91–7. DOI:10.3238/arztebl.2018.0091.
- van Paassen B.W., Bronk M., Verhamme C. et al. Pseudodominant inheritance pattern in a family with CMT2 caused by *GDAP1* mutations. *J Peripher Nerv Syst* 2017;22(4):464–7. DOI: 10.1111/jns.12236. PMID: 28837237.
- Bird T.D. *GDAP1*-related hereditary motor and sensory neuropathy. *Gene Reviews*. University of Washington, Seattle; 1993–2018.
- Moroni I., Morbin M., Milani M. et al. Novel mutations in the *GDAP1* gene in patients affected with early-onset axonal Charcot–Marie–Tooth type 4A. *Neuromuscul Disord* 2009;19(7):476–80.

- DOI: 10.1016/j.nmd.2009.04.014.
PMID: 19500985.
14. Niemann A., Ruegg M., La Padula V. et al. Ganglioside-induced differentiation associated protein 1 is a regulator of the mitochondrial network: new implications for Charcot–Marie–Tooth disease. *J Cell Biol* 2005;170(7):1067–78. DOI: 10.1083/jcb.200507087. PMID: 16172208.
 15. Baxter R.V., Ben Othmane K., Rochelle J.M. et al. Ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 is mutant in Charcot–Marie–Tooth disease type 4A/8q21. *Nature Genet* 2002;30(1):21–2. DOI: 10.1038/ng796. PMID: 11743579.
 16. Cuesta A., Pedrola L., Sevilla T. et al. The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot–Marie–Tooth type 4A disease. *Nature Genet* 2002;30(1):22–4. DOI: 10.1038/ng798. PMID: 11743580.
 17. Claramunt R., Pedrola L., Sevilla T. et al. Genetics of Charcot–Marie–Tooth disease type 4A: mutations, inheritance, phenotypic variability, and founder effect. *J Med Gene* 2005;42(4):358–65. DOI: 10.1136/jmg.2004.022178. PMID: 15805163.
 18. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). Медицинская генетика 2017;(7):4–17. [Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B. et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics* 2017;(7):4–17. (In Russ)].
 19. Kabzińska D., Kotruchow K., Cegielska J. et al. A severe recessive and a mild dominant form of Charcot–Marie–Tooth disease associated with a newly identified Glu222Lys *GDAP1* gene mutation. *Acta Biochim Pol* 2014;61(4):739–44. PMID: 25337607.
 20. Zimoń M., Baets J., Fabrizi G.M. et al. Dominant *GDAP1* mutations cause predominantly mild CMT phenotypes. *Neurology* 2011;77(6):540–8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318228fc70. PMID: 21753178.
 21. Sivera R., Espinós C., Vilchez J.J. et al. Phenotypical features of the p.R120W mutation in the *GDAP1* gene causing autosomal dominant Charcot–Marie–Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15(4):334–44. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2010.00286.x. PMID: 21199105.
 22. Kabzińska D., Strugalska-Cynowska H., Kostera-Pruszczyk A. et al. L239F founder mutation in *GDAP1* is associated with a mild Charcot–Marie–Tooth type 4C4 (CMT4C4) phenotype. *Neurogenetics* 2010;11(3):357–66. DOI: 10.1007/s10048-010-0237-6. PMID: 20232219.
 23. Sevilla T., Cuesta A., Chumillas M.J. et al. Clinical, electrophysiological and morphological findings of Charcot–Marie–Tooth neuropathy with vocal cord palsy and mutations in the *GDAP1* gene. *Brain* 2003;126(Pt 9):2023–33. DOI: 10.1093/brain/awg202. PMID: 12821518.
 24. Rodondi N., Locatelli I., Aujesky D. et al. Framingham risk score and alternatives for prediction of coronary heart disease in older adults. 2012;7(3):e34287. DOI: 10.1371/journal.pone.0034287.
 25. DiMauro S., Hirano M. MELAS. 2001 GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2018. PMID: 20301411.
 26. Jahani-Asl A., Cheung E.C., Neuspiel M. et al. Mitofusin 2 protects cerebellar granule neurons against injury induced cell death. *J Biol Chem* 2007;282(33):23788–98. DOI: 10.1074/jbc.M703812200. PMID: 17537722.
 27. Chung K.W., Cho S.Y., Hwang S.J. et al. Early-onset stroke associated with a mutation in mitofusin 2. *Neurology* 2008;70(21):2010–1. DOI: 10.1212/01.wnl.0000312513.96457.7a. PMID: 18490623.
 28. Procaccio V., Bris C., Chao de la Barca J.M. et al. Perspectives of drug-based neuroprotection targeting mitochondria. *Rev Neurol (Paris)* 2014;170(5):390–400. DOI: 10.1016/j.neurol.2014.03.005. PMID: 24792485.

Вклад авторов

С.А. Курбатов: сбор материала, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
Т.Б. Миловидова, В.П. Федотов, Г.Е. Руденская: сбор материала;
А.Ф. Муртазина: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
О.А. Шагина: сбор материала, написание текста рукописи, окончательное утверждение версии статьи перед сдачей в печать;
А.В. Поляков: проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение версии статьи перед сдачей в печать.

Authors' contributions

S.A. Kurbatov: obtaining data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;
T.B. Milovidova, V.P. Fedotov, G.E. Rudenskaya: obtaining data;
A.F. Murtazina: article writing, reviewing of publications of the article's theme;
O.A. Shchagina: obtaining data, article writing, final approval of the article before publication;
A.V. Polyakov: verification of critically important intellectual content, final approval of the article before publication.

ORCID авторов

С.А. Курбатов: <https://orcid.org/0000-0002-8886-5222>
Т.Б. Миловидова: <https://orcid.org/0000-0002-0050-6947>
В.П. Федотов: <https://orcid.org/0000-0003-4903-7886>
А.Ф. Муртазина: <https://orcid.org/0000-0001-7023-7378>
Г.Е. Руденская: <https://orcid.org/0000-0002-8949-0581>
О.А. Шагина: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>
А.В. Поляков: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

ORCID of authors

S.A. Kurbatov: <https://orcid.org/0000-0002-8886-5222>
T.B. Milovidova: <https://orcid.org/0000-0002-0050-6947>

V.P. Fedotov: <https://orcid.org/0000-0003-4903-7886>
A.F. Murtazina: <https://orcid.org/0000-0001-7023-7378>
G.E. Rudenskaya: <https://orcid.org/0000-0002-8949-0581>
O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>
A.V. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Федерального агентства научных организаций России.
Financing. The study was performed with the support of the state task of the Federal Agency of Scientific Organizations of Russia.

Информированное согласие. Все пациенты (или их законные представители) подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients (or their legal representatives) gave written informed consent to participate in the study.