

Ганглиозидоз GM2 у взрослых: первое российское наблюдение и обзор литературы

Руденская Г.Е.¹, Букина А.М.¹, Букина Т.М.¹, Иллариошкин С.Н.²,
Клюшников С.А.², Воскобоева Е.Ю.¹, Захарова Е.Ю.¹

¹ — Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр», 115478, Москва, ул. Москворечье, 1, e-mail: rudenskaya@med-gen.ru

² — Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д.80

Два клинически сходных генетических варианта ганглиозидоза GM2 (Г-GM2) — болезнь Тея—Сакса (БТС), распространенная у евреев-ашкенази, и болезнь Зандхофа, связанные с генами *HEXA* и *HEXB* соответственно, — наряду с частым младенческим фенотипом имеют редкие поздние формы: подострую и хроническую, различающиеся кроме возраста начала течения и симптомами. Описан хронический Г-GM2 (БТС) у 27-летней больной из этнически смешанной семьи (мать — русская, отец — татарин): первое верифицированное российское наблюдение хронического Г-GM2 и один из немногих случаев хронической БТС у не-ашкенази в мировой литературе. Диагноз, предположенный заочно через 14 лет после начала болезни по типичному сочетанию синдрома спинальной амиотрофии и спиноцеребеллярной атаксии, подтвержден биохимическими методами (снижение уровня гексозаминидазы А с остаточной активностью 4%) и анализом ДНК: найдена мутация *HEXA* с.805G>A (p.Gly269Ser) отцовского происхождения. Мутация типична для хронической БТС у ашкенази и найдена в нескольких нееврейских семьях, но в тюркских популяциях ранее не описана. Представлен обзор литературы о Г-GM2 у взрослых.

Ключевые слова: ганглиозидоз GM2, поздняя болезнь Тея—Сакса, ген *HEXA*, частая мутация ашкенази, поражение мотонейронов, атаксия

Введение

Ганглиозидоз GM2 (Г-GM2) — аутосомно-рецессивная лизосомная болезнь, имеющая три варианта, связанных с мутациями в разных генах: болезнь Тея—Сакса (БТС) или вариант В, OMIM 272800 (ген *HEXA* альфа-субъединицы гексозаминидазы А); болезнь Зандхофа (БЗ) или вариант 0, OMIM 268800 (ген *HEXB* бета-субъединицы гексозаминидаз А и В); вариант АВ, OMIM 272750 (ген *GM2A*, кодирующий белок-активатор GM2A). БТС — самая частая из трех форм и одна из «классических» нейрометаболических болезней: еще в 1881 г. британский офтальмолог W.Тай обнаружил у больных раннего возраста характерное пятно вишневого цвета на сетчатке, в 1887 г. американский невролог В.Sachs описал морфологическую картину и отметил накопление болезни у евреев-ашкенази (основной по численности группы евреев восточноевропейского происхождения), что в дальнейшем подтвердилось: частота в этой этнической группе 1:3000 чел., частота гетерозиготного носительства 1:27 [23]. БЗ, выделенная немецким биохимиком К.Sandhoff в 1968 г., встречается реже, без этнической неравномерности. Вариант АВ описан в единичных семьях. Фенотипически три варианта не различаются, в описаниях клинической картины Г-GM2 их объединяют. Это касается как «классической» младенческой формы, так и редких поздних БТС и БЗ (вариант АВ — только ранний).

Почти все случаи БТС у ашкенази связаны с тремя из многочисленных мутаций, найденных в гене *HEXA*. В целом, самой частой является мутация TATCins1278, но при поздних формах преобладает миссенс-мутация

с.805G>A (p.Gly269Ser) в состоянии компаунд-гетерозиготности с другими мутациями (чаще) или гомозиготности. При БЗ мажорных мутаций в гене *HEXB* нет, некоторые описаны неоднократно, в том числе ассоциированные с поздней формой.

ДНК-диагностика не вытеснила остающуюся первоочередной биохимическую диагностику БТС и БЗ (вариант АВ не выявляется методами энзимодиагностики). При БЗ в лейкоцитах и фибробластах снижена активность общей гексозаминидазы, включающей фракции А и В, за счет бета-субъединицы, при БТС — только гексозаминидазы А. Степень снижения активности фермента и фенотип взаимозависимы, при поздних формах чаще сохраняется остаточная активность 2—4%. Активность ферментов снижена у гетерозиготных носителей, до внедрения ДНК-диагностики на этом основывались индивидуальная диагностика носительства и скрининг носительства, ведущийся в ряде популяций ашкенази с 1970-х годов и ставший первым ярким примером успешного селективного скрининга. С 1990-х годов с этой целью используют анализ ДНК.

В лаборатории наследственных болезней обмена веществ (НБО) МГНЦ в течение многих лет проводится биохимическая и ДНК-диагностика Г-GM2, составившего значимую долю в структуре верифицированных случаев лизосомных болезней и НБО в целом [1].

Поздние формы Г-GM2, фенотипы которых кардинально отличаются от младенческой, гораздо меньше известны клиницистам и хуже выявляются на долабораторном этапе.

Поздний Г-GM2 подразделяют на подострый (ювенильный) и хронический (взрослый). Подострая форма начинается в 2—10 лет: развиваются дистония и другие гиперкинезы, атаксия, деменция с утратой речи и навыков, позже — эпилепсия и нарушение зрения; смерть наступает на 2-м десятилетии. Подострая БЗ, подтвержденная биохимическими методами, описана нами у 9-летней девочки из русско-латышской семьи [2].

При хронической форме диапазон возраста начала — от детского до пожилого, чаще 3—4-е десятилетия. Иногда она манифестирует на 1-м десятилетии, по возрасту начала частично перекрываясь с подострой, но симптоматика и последующее многолетнее течение кардинально различаются. Наиболее характерны поражение мотонейронов спинного мозга (преимущественно периферических, с синдромом спинальной амиотрофии) и спиноцеребеллярная атаксия с атрофией мозжечка. В представленном первом российском наблюдении хронического Г-GM2 диагноз предположен заочно, по медицинским документам, присланным в научно-консультативный отдел МГНЦ, и подтвержден в лаборатории НБО МГНЦ: диагностирована БТС; клинико-генеалогические данные приведены по выпискам и дополнительным сведениям, полученным от матери.

Наблюдение

Больная X. 27 лет происходит из этнически смешанной семьи (отец — татарин, мать — русская, уроженцы Приуралья); сестра 31 года здорова. Развивалась обычно до 13—14 лет, когда появились утомляемость ног, трудность подъема по лестнице; постепенно присоединились легкий тремор рук, негрубая дизартрия, эпизодическая дисфагия. В 17 лет проведены МРТ головного мозга, выявившая атрофические изменения мозжечка, и электронейромиография (ЭНМГ), обнаружившая генерализованное поражение мотонейронов в сочетании с аксональной полинейропатией. Болезнь медленно прогрессировала, больная не испытывала значительных ограничений в быту, училась.

В 22 года обследовалась и лечилась в отделении нейрогенетики НЦ неврологии, куда была направлена с подозрением на спиноцеребеллярную атаксию. В неврологическом статусе в тот период: легкий наружный офтальмопарез, легкое сходящееся косоглазие за счет OS, нистагма нет; умеренные дисфония, дизартрия, эпизодическое поперхивание твердой пищей; диффузная (больше дистальная) мышечная гипотрофия, деформация стоп по типу фридриховых, умеренное снижение силы в руках (диффузно) и проксимальных отделах ног, рефлексы с рук оживлены, в ногах арефлексия, брюшные рефлексы снижены, чувствительность не нарушена; негрубое промахивание при пальценосовой пробе, пяточно-коленную пробу не выполняет из-за

слабости, в позе Ромберга устойчива с небольшими осцилляциями туловища; походка миопатическая, не ходит на носках и пятках; высшие психические функции сохранены. Офтальмолог: миопия. Изменения ЭНМГ и МРТ головного мозга те же, что ранее. МРТ шейного и грудного отделов спинного мозга без патологии. ЭХО-КГ: пролапс митрального клапана. Мышечная биопсия (в лаборатории общей патологии НИКИ педиатрии): изменения соответствуют диагнозу спинальной амиотрофии. Анализ ДНК (в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ): не подтверждена спинальная амиотрофия III—IV типов, связанная с геном *SMN*. Был установлен клинический диагноз: спинальная амиотрофия в сочетании с гипоплазией мозжечка и соединительнотканной дисплазией. В дальнейшем больная наблюдалась по месту жительства, получала поддерживающее лечение: медикаментозное, санаторно-курортное, ЛФК. Состояние медленно ухудшается: в последнее время из-за неустойчивости и слабости не выходит без сопровождения, дома ходит без опоры; усилились дизартрия, дисфагия, трудности письма. В описании статуса 2015 г. отмечены нарастающая слабость рук и ног, кроме прежних симптомов адиадохокинез, интенция при пальценосовой пробе; данные ЭНМГ прежние, МРТ не повторяли. С 25 лет инвалид II гр. При этом девушка окончила университет и аспирантуру, защитила диссертацию, работает на дому с неполной занятостью; не замужем, живет с родителями.

Сочетанное поражение периферических мотонейронов и мозжечка позволили предположить хронический Г-GM2. По нашей рекомендации, были присланы образцы крови в лабораторию НБО. При энзимодиагностике обнаружены изменения в плазме, характерные для БТС: нормальный уровень общей гексозаминидазы (704,6 нм/мл/час, N 523,0—1865) с резким снижением процентного содержания фракции А (4,1%, N 30,9—72,0%); остаточная активность фермента соответствует поздней форме. При поиске частых мутаций гена *HEXA* выявлена типичная для поздней БТС мутация с.805G>A (p.Gly269Ser) в гомозиготном состоянии. Однако при анализе ДНК родителей мутация в гетерозиготном состоянии обнаружена у отца, но не найдена у матери. Возможен ряд объяснений: 1. мать — носительница крупной делеции *HEXA*, а генотип больной — ложная гомозиготность, маскирующая компаунд-гетерозиготность по отцовской мутации p.Gly269Ser и материнской делеции; 2. мутация p.Gly269Ser *de novo* у матери; 3. гонадный мозаицизм матери по мутации p.Gly269Ser. Первое предположение планируется проверить методом MLPA. Вне зависимости от происхождения материнской мутации диагноз хронической БТС у X. подтвержден. Срок между первыми симптомами и установлением диагноза составил 13—14 лет. Семья информирована о неспецифичном характере лечения и низком генетическом риске для возможного потомства больной.

Обсуждение

Представленное наблюдение является редким, тем более, что речь идет о поздней БТС с типичной для ашкенази мутацией в нееврейской семье. Такие случаи немногочисленны. Найденная у X. мутация p.Gly269Ser описана при хронической БТС у ашкенази в 1989 г. [38, 44]. Почти сразу появились описания больных другой этнической принадлежности. При обследовании 6 больных из 4 нееврейских семей эта мутация была найдена в двух семьях в гомозиготном состоянии, в двух — в компаунд-гетерозиготном с другими мутациями; все семьи имели восточноевропейские корни (украинские, польские, чешские), то есть происходили из регионов исторического расселения ашкенази [37]. O.Neudorfer et al. [39] обследовали 18 семей с хронической БТС: 15 еврейских (одна с двумя больными сибсами) и 3 разного европейского происхождения (две — с двумя больными сибсами). Мутация p.Gly269Ser в гомозиготном состоянии найдена в одной нееврейской семье, в гетерозиготном — во всех еврейских и одной нееврейской; сибсы из третьей нееврейской семьи оказались компаунд-гетерозиготами по двум мутациям, в том числе, типичной для младенческой БТС у ашкенази TATCins1278. Таким образом, мутации в гене *HEXA*, характерные для ашкенази, обнаруживаются и у больных других национальностей, но описаний мутации p.Gly269Ser в семьях тюркского происхождения, мы не встретили; наше наблюдение, очевидно, является первым и свидетельствует о более широком распространении мутации, чем считалось. Вместе с тем, поздняя БТС у ашкенази не всегда связана с этой мутацией: так, в семейном случае была найдена компаунд-гетерозиготность по частой «младенческой» мутации TATCins1278 и описанной впервые p.Tyr180His [8]. В настоящее время описано около 180 мутаций в гене *HEXA*: более 100 миссенс- и нонсенс-мутаций, 35 — мутации сайта сплайсинга, 29 — небольшие делеции, одна крупная делеция [24]. Крупные перестройки гена нехарактерны, хотя, возможно, недоучитываются [23]; в нашем наблюдении вероятна крупная делеция материнского происхождения. Показаны различия структуры мутаций, связанных преимущественно с ранними и поздними фенотипами [41, 51]. Разнообразие мутаций наблюдается не только в нееврейских, но и в еврейских семьях, поэтому даже для этнического скрининга сейчас предлагают не ограничиваться поиском частых мутаций, а использовать секвенирование нового поколения [23]. Частота БТС повышена также в Квебеке — франкоязычной провинции Канады, до появления ДНК-диагностики предполагалась ее «завезенность» (гипотеза о «еврее-торговце мехами»), но оказалось, что БТС в Квебеке связана с другими мутациями в гене *HEXA*, самая частая — делеция 7,6 т.п.н., единственная известная крупная делеция гена [35]. Накопление младенческой БТС вследствие эффекта основателя имеет место у каджунов (франкоязычная популяция в штате Луизиана, США), причем

преобладает частая мутация ашкенази TATCins1278, хотя родители первого больного не были потомками французских евреев [31]. Проследить происхождение мутации в семье X. не представилось возможным. БЗ тоже имеет очаги накопления: в религиозном изоляте маронитов на Кипре [13], англоязычной канадской провинции Саскачеван [15], но они не связаны с поздней формой. БЗ с поздним началом описана в разных странах [5, 11, 17, 19, 21, 28, 32, 34, 48, 52], в частности, в Японии [20, 29, 57, 59, 60]. Относительно частыми при поздней БЗ являются мутации p.Arg505Gln и p.Pro417Leu [5, 11, 17, 19, 20, 48], причем мутация p.Arg505Gln обнаруживалась в основном при фенотипе атаксии [5, 11, 20, 48], что указывает на вероятную связь «генотип-фенотип».

Клиническая картина у X. типична для хронического Г-ГМ2: начало в юности, медленное прогрессирование, поражение периферических мотонейронов с синдромом спинальной амиотрофии и спиноцереbellарная атаксия с атрофией мозжечка, выявляемой МРТ. Как и в данном случае, чаще спинальная амиотрофия и атаксия сочетаются в разном соотношении по тяжести и с разной последовательностью появления, но могут быть изолированными на протяжении всей болезни. Поражение периферических мотонейронов, подтверждаемое ЭНМГ, проявляется проксимальной слабостью и амиотрофией конечностей (больше ног), фасцикуляциями, которые могут носить характер болезненных крампи; изменения рефлексов бывают разнонаправленными в зависимости от степени вовлечения центральных мотонейронов [12, 18, 26, 29, 33, 45, 46, 57, 59]. Преимущественное поражение центральных мотонейронов с развитием спастического пара-/тетрапареза наблюдается реже [18]. Признаки атаксии обычны: неустойчивость походки, нарушение координации в руках, дизартрия, нередко нистагм, расстройства глубокой чувствительности [11, 47]. При МРТ обычно обнаруживается атрофия мозжечка разной степени, часто выраженная. Она может отсутствовать на ранних стадиях болезни, но, как правило, присоединяется со временем, причем не обязательно проявляется атаксией [11, 56, 57]. В отдельных случаях отмечены глазодвигательные расстройства (легкие нарушения имеются у X.). Типичны вегетативные симптомы: расстройства тазовых функций, диарея и другие [11, 19, 34]. Аксональная полинейропатия, выявленная при ЭНМГ у X., не относится к типичным симптомам, но неоднократно описана; чаще она бывает легкой или субклинической [11, 32, 33, 53], но в некоторых случаях атипично выражена [6, 19, 52]. Слух и зрение не страдают, нет типичного для младенческой формы «вишневого пятна» на сетчатке; также нет костной патологии, поражения внутренних органов. Характерны психозы, которые наблюдаются у 30—50% больных и могут быть первым проявлением болезни, имитируя тяжелую шизофрению, параноидный или маниакально-депрессивный психоз [10, 25, 49, 50, 58]. Особенностью психозов является резистентность к классическим нейролептикам и возмож-

ность ранних осложнений на их фоне, что надо учитывать в выборе лечения. Более чем у четверти больных имеются аффективные расстройства. Повышена частота суицидов [50]. Когнитивные нарушения имеются в большинстве случаев, но чаще парциальные, негрубые, обнаруживающиеся лишь при нейропсихологическом обследовании [14, 16, 61]; тяжелая деменция редка, а у части больных когнитивные функции полностью сохранены даже при большом стаже болезни. Примером может служить известная в США 42-летняя Вера Песочинская (Pesotchinsky) из российской еврейской семьи, в детстве эмигрировавшая с родителями в США. Как у Х., первые симптомы появились в 14 лет, диагноз установлен в 27 лет; сейчас передвигается в кресле. Женщина окончила престижный колледж получила ученую степень, работала в семейном бизнесе, создала фонд поддержки исследований и семей с поздней БТС. Наша пациентка тоже сохраняет активную жизненную позицию.

В семейных случаях поздних форм описаны как сходство [11, 47], в том числе, по редким симптомам [6, 52], так и внутрисемейные различия [11, 36, 50]. Например, у одного из больных сибсов к 20 годам была выраженная деменция, у двух других — негрубая даже после 50—60 лет [36]. Возраст начала и тяжесть болезни в целом обратно зависимы, но не в каждом случае: при относительно раннем начале возможно длительное, мягкое течение.

В группе наблюдений поздней БТС, включившей 21 больного 20—57 лет, возраст начала варьировал от 8 до 36 лет (в среднем 18 лет), первыми симптомами у большинства были неустойчивость, трудность подъема по лестнице, у пяти в юношеском возрасте возникали психотические состояния. Средний возраст установления диагноза составил 27 лет. МРТ, проведенная 18 больными, у всех выявила атрофию мозжечка вне зависимости от стажа болезни. У больного не-ашкенази — гомозиготы по мутации p.Gly269Ser начало было самым поздним, а течение особенно медленным. У сибсов не-ашкенази — компаунд-гетерозигот по мутациям TATC1278 и p.Trp474Cys преобладали нарушения психики [39].

Отдельные описания иллюстрируют варианты течения БТС и БЗ у взрослых.

Представляет интерес БЗ у 6 больных в трех семьях разной этнической принадлежности [11]. У трех сибсов из инбредной марокканской семьи болезнь началась в 22—28 лет и проявлялась прогрессирующей проксимальной слабостью, амиотрофией и крампи; атаксии, нарушений чувствительности не было; при ЭНМГ кроме поражения мотонейронов выявлена аксональная полинейропатия; МРТ при первом обследовании была нормальной, через 4 года имелась легкая атрофия мозжечка. Братья 37 и 35 лет из неинбредной голландской семьи значительно различались по возрасту начала болезни (18 и 30 лет), наряду с общими симптомами (атак-

сия, дизартрия, крампи без других признаков поражения мотонейронов) были различия: расстройства чувствительности и тазовых функций у старшего брата, глазодвигательные нарушения и дизартрия у младшего; у обоих МРТ выявила выраженную атрофию мозжечка, ЭНМГ — преимущественно сенсорную аксональную полинейропатию. У 64-летней турчанки из инбредной семьи в 47 лет появились трудности ходьбы, нарушения чувствительности, недержание мочи; отмечены спастико-атактическая походка, снижение болевой и вибрационной чувствительности в ногах, при МРТ — атрофия мозжечка и неспецифичные изменения белого вещества, при ЭНМГ — аксональная полинейропатия. Во всех случаях найдено значительное снижение активности общей гексозаминидазы в лейкоцитах, причем показатели у больных и у родственников-гетерозиготных носителей частично перекрывались. Секвенирование 2—14 экзонов и фланкирующих интронных областей гена *HEXB* выявило у больных в голландской семье гомозиготность по мутации p.Arg505Gln, в марокканской и турецкой семьях — гомозиготность по мутации сайта сплайсинга c.1509-26G>A, ранее описанной у японских больных с ювенильной формой. Наблюдения иллюстрируют оба основных фенотипа: ведущее поражение мотонейронов в марокканской семье, атаксия в двух других. При этом атрофия мозжечка была и у больных без мозжечковых симптомов, а фасцикуляции у братьев с атаксией указывали на субклиническое поражение мотонейронов. ЭНМГ-признаки нейропатии были во всех случаях, но клинические симптомы — лишь в двух [11]. У нескольких неродственных японцев с поздней БЗ преобладало поражение мотонейронов [29, 57, 59, 60]. У больных 46 и 35 лет, заболевших в 42 и 15 лет, ранее диагностировали боковой амиотрофический склероз; БЗ была подтверждена энзимодиагностикой [29, 57]. Больной, ощущавший слабость ног после 50 лет, не ходил с 65 лет; кроме выраженной слабости и амиотрофии рук и ног имелись легкие когнитивные нарушения; умер в 68 лет. При секционном исследовании отмечена гибель нейронов, резко выраженная в передних рогах спинного мозга и умеренно — в других отделах нервной системы, отложение липидов; наличие мембранных цитоплазматических включений и накопление ганглиозида GM2 в тканях соответствовали позднему Г-GM2. Это одно из немногих патоморфологических описаний [59]. У кореянки 55 лет с БЗ имелось атипичное поражение мотонейронов: брахиальная амиотрофическая диплегия: избирательное вовлечение проксимальных отделов рук [28].

Описаны семейные случаи с необычно выраженной сенсорной нейропатией. У братьев с БЗ была тяжелая болезненная дизестезия с хорошим эффектом амитриптилина и габапентина [6]. У сибсов 69, 66, 65 и 59 лет из неинбредной швейцарской семьи БЗ началась на 3-м десятилетии. Кроме поражения мотонейрона и атаксии имелись ранние выраженные расстройства всех видов чувствительности: болевой, температурной, вибрацион-

ной, мышечно-суставного чувства; у троих наблюдалась механоаллодиния (особый вид дизестезии: болевое ощущение при неболевом механическом раздражении), причем она была первым симптомом. БЗ верифицировали энзимодиагностикой [52].

У 46-летнего пробанда и 52-летней сестры болезнь началась в 16 лет и после 20 лет соответственно со снижения чувствительности кистей и стоп; у пробанда были выявлены выраженная слабость рук и ног с дистальной амиотрофией, гиперрефлексия в руках и гипорефлексия в ногах, дистальная гипестезия, вегетативные расстройства, при ЭНМГ преобладала сенсорная полинейропатия. Предположили наследственную моторно-сенсорную нейропатию, ряд форм исключили анализом ДНК. Затем было проведено полноэкзомное секвенирование, обнаружившее мутации двух генов в гетерозиготном состоянии: частую мутацию p.Pro417Leu в гене *HEXB* и ранее описанную мутацию p.Arg954Stop в гене *SH3TC2*, вызывающую аутосомно-рецессивную моторно-сенсорную нейропатию 4С; находки подтвердили секвенированием по Сэнгеру. Методом МЛРА выявили вторую мутацию в гене *HEXB*: крупную делецию, захватывающую экзоны 1—5. Большая сестра имела такой же генотип, у двух здоровых сестер найдена только мутация в гене *SH3TC2*. БЗ дополнительно подтвердили энзимодиагностикой. В биоптате икроножного нерва у пробанда найдены признаки нейропатии и снижение иммунореактивности белка SH3TC2. Не исключено модифицирующее влияние мутации в гене *SH3TC2* на фенотип поздней БЗ [19]. Это пример неожиданного диагноза и возможностей современных методов ДНК-анализа.

«Психиатрический» фенотип позднего ганглиозидоза GM2 (в данном случае БТС) иллюстрирует 17-летний больной не-ашкенази, имевший картину кататонической шизофрении с резистентностью к нейролептикам и быстрым развитием злокачественного нейролептического синдрома. После отмены нейролептиков и назначения препаратов бензодиазепинового ряда кататония быстро исчезла, проявились неврологические и когнитивные нарушения, маскировавшиеся состоянием психики; БТС подтвердили энзимодиагностикой. При дальнейшем лечении бензодиазепинами уменьшились не только психические, но неожиданно и неврологические проявления [49]. Описана поздняя БТС, манифестировавшая заиканием [54].

БТС у 53-летней больной из неинбредной семьи ашкенази демонстрирует многолетнее течение болезни и менявшиеся диагностические подходы. С детства были эпизодические мышечные подергивания в ногах, затруднения при беге; после 20 лет с усилием вставала со стула, в 28 лет с трудом поднималась по лестнице, появилась миопатическая походка. Были выявлены проксимальная слабость рук и ног, поражение мотонейронов при ЭНМГ, отсутствие признаков миопатии в мышечном биоптате, нормальная МРТ мозга. Слабость нарастала, больная начала падать. В 35 лет диагностировали

болезнь мотонейрона, предположительно спинальную амиотрофию III—IV типов (без ДНК-диагностики). После 40 лет появились тремор рук, неловкость тонких движений, нечеткость речи. В 52 года при МРТ выявлена выраженная атрофия мозжечка, при ЭНМГ — генерализованное поражение мотонейронов и аксонопатия. Диагностировали спиноцеребеллярную атаксию; ряд наследственных атаксий исключили лабораторно. В 53 года отмечены умеренно выраженный проксимальный миопатический синдром, атаксия в руках и ногах, атактическая походка, умеренный тремор рук, немодулированная речь (без дизартрии), сохранность интеллекта и других психических функций. Впервые была предположена БТС, подтвержденная биохимически и анализом ДНК (компаунд-гетерозиготность по мутациям TATCins1278 и p.Gly269Ser гена *HEXA*). Авторы подчеркивают недостатки обследования: показания к диагностике БТС были уже при первом обращении, когда предполагали спинальную амиотрофию, и особенно — после появления атаксии [9]. Интересна история поздней БТС в неинбредной семье ашкенази из Бразилии. У брата 37 лет и сестер 35 и 32 лет, заболевших в 6—10 лет, имелись значительные различия. Брат не ходил с 27 лет из-за мышечной слабости, беспокоили фасцикуляции, были выражены дизартрия и тремор. У старшей сестры с менее выраженной слабостью преобладала медленно прогрессирующая атаксия, наблюдались психотические эпизоды. У младшей сестры единственным симптомом в 32 года была легкая проксимальная слабость ног. Вначале с учетом фенотипа брата диагностировали спинальную амиотрофию, затем спиноцеребеллярную атаксию, позже предположили БТС. Были обнаружены снижение активности гексозаминидазы А и компаунд-гетерозиготность по частым мутациям в гене *HEXA* p.Gly269Ser (отцовского происхождения) и TATCins1278 (материнская). Двоюродный брат со сходной болезнью и неустановленным диагнозом покончил с собой в 24 года; ретроспективно у его родителей (отец — дядя больных сибсов, мать из другой семьи ашкенази) было обнаружено гетерозиготное носительство разных мутаций в гене *HEXA*. Как выяснилось, у другого члена семьи ранее при скрининге выявили носительство мутации TATCins1278, но информация не была сообщена родственникам. Наблюдение помимо диагностики затрагивает этические проблемы медико-генетического консультирования [50].

Дифференциальный диагноз Г-GM2 взрослых проводят с широким кругом болезней, как видно из приведенных описаний. При картине поражения мотонейронов это атипичный боковой амиотрофический склероз, первичный боковой склероз, спинальная амиотрофия типов III—IV, бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди и другие (подчеркнем, что МРТ головного мозга может быть полезна даже при, казалось бы, «чистой» поздней нервно-мышечной болезни). В случаях с преобладанием атаксии дифференциальная диагностика включает мно-

гочисленные атаксии. Сочетание атаксии и нейронопатии, не будучи частым, не патогномонично для позднего Г-GM2. Оно характерно для аутосомно-рецессивной понтоцереbellарной гипоплазии типов 1А и 1В (гены *VRK1* и *EXOSC3* соответственно), редкой врожденной/очень ранней и тяжелой болезни. Сопутствующее поражение периферических мотонейронов описано при ряде поздних аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных атаксий [4, 27, 40, 42], поздней спорадической оливопунктоцереbellарной дегенерации [30]. Есть даже наблюдение поздней атаксии-телеангиэктазии с фенотипом дистальной спинальной амиотрофии без атаксии [22]. Поражение спинальных или бульбоспинальных мотонейронов, атаксия и полинейропатия входят в число поздних неврологических симптомов синдрома Олгрова (синдрома трех А) [3]. При психических расстройствах в дифференциальной диагностике с эндогенным психозом подсказку могут дать сопутствующие неврологические симптомы и когнитивные нарушения (их надо искать целенаправленно), данные МРТ, атипичные особенности самого психоза. Это относится и к другим поздним нейрометаболическим болезням с «психиатрическими» фенотипами [10, 58]. Надо учитывать родословную, соответствующую аутосомно-рецессивному наследованию, и этническую принадлежность больных.

Специфического лечения нет. Пробная терапия 20 больных 18–56 лет миглустатом (препарат, разработанный для лечения болезни Гоше и успешно применяемый также при болезни Нимана–Пика С) не дала результата [55]. Отмечен эффект на биохимическом уровне (нестойкое повышение активности фермента) антипротозойного препарата пириметамин, но клинической динамики у больных с поздним Г-GM2 не было [7, 43], кроме того, препарат обладает побочным действием. Как отмечено, при психозе не рекомендуются типичные нейролептики.

Медико-генетическое консультирование при позднем Г-GM2 проводится по общим принципам. В зависимости от задач в каждом случае (доклиническая диагностика у sibсов, диагностика носительства, пренатальная диагностика у родителей детородного возраста) используют биохимические и/или молекулярно-генетические методы. При оценке риска для потомства больных в многоэтнических семьях ашкенази следует проводить ДНК-диагностику носительства у супругов, в прочих случаях риск для потомства низкий.

Список литературы

1. Захарова Е.Ю. Оценка относительных частот и оптимизация методов биохимической и молекулярно-генетической диагностики наследственных болезней обмена веществ: Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — М.: 2012. — 43 с.
2. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Букина А.М. и др. Нейроглипидозы с поздним началом // Медицинская генетика. — 2006. — № 5. — С. 12–19.

3. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Карева М.А. Неврологические проявления синдрома Олгрова (синдром «трех А») // Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2013. — № 4. — С. 70–74.
4. Bettencourt C., Lima M. Machado-Joseph disease: from first descriptions to new perspectives // Orphanet J. Rare Dis. — 2011. — Vol. 6. — P. 35.
5. Bolhuis P., Ponne N., Bikker H. et al. Molecular basis of an adult form of Sandhoff disease: substitution of glutamine for arginine at position 505 of the beta-chain of beta-hexosaminidase results in a labile enzyme // Biochim. Biophys. Acta. — 1993. — Vol. 1182. — P. 142–146.
6. Chow G., Clarke J., Banwell B. Late-onset GM2 gangliosidosis presenting as burning dysesthesias // Pediatr. Neurol. — 2001. — Vol. 25. — P. 59–61.
7. Clarke J., Mahuran D., Sathe S. et al. An open-label Phase I/II clinical trial of pyrimethamine for the treatment of patients affected with chronic GM2 gangliosidosis (Tay-Sachs or Sandhoff variants) // Mol. Genet. Metab. — 2011. — Vol. 102. — P. 6–12.
8. De Gasperi R., Gama Sosa M., Battistini S. et al. Late-onset GM2 gangliosidosis: Ashkenazi Jewish family with an exon 5 mutation (Tyr180→His) in the Hex A alpha-chain gene // Neurology. — 1996. — Vol. 47. — P. 547–552.
9. Deik A., Saunders-Pullman R. Atypical presentation of late-onset Tay-Sachs disease // Muscle Nerve. — 2014. — Vol. 49. — P. 768–771.
10. Demily C., Sedel F. Psychiatric manifestations of treatable hereditary metabolic disorders in adults // Ann. Gen. Psychiatry. — 2014. — Vol. 13. — P. 27–35.
11. Delnooz C., Lefeber D., Langemeijer S. et al. New cases of adult-onset Sandhoff disease with a cerebellar or lower motor neuron phenotype // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2010. — Vol. 81. — P. 968–972.
12. Drory V., Birnbaum M., Peleg L. et al. Hexosaminidase A deficiency is an uncommon cause of a syndrome mimicking amyotrophic lateral sclerosis // Muscle Nerve. — 2003. — Vol. 28. — P. 109–112.
13. Drousiotou A., Stylianidou G., Anastasiadou V. et al. Sandhoff disease in Cyprus: population screening by biochemical and DNA analysis indicates a high frequency of carriers in the Maronite community // Hum. Genet. — 2000. — Vol. 107. — P. 12–17.
14. Elstein D., Doniger G., Simon E. et al. Neurocognitive testing in late-onset Tay-Sachs disease: a pilot study // J. Inher. Metab. Dis. — 2008. — Vol. 31. — P. 518–523.
15. Fitterer B., Hall P., Antonishyn N. et al. Incidence and carrier frequency of Sandhoff disease in Saskatchewan determined using a novel substrate with detection by tandem mass spectrometry and molecular genetic analysis // Mol. Genet. Metab. — 2014. — Vol. 111. — P. 382–389.
16. Frey L., Ringel S., Filley C. The natural history of cognitive dysfunction in late-onset GM2 gangliosidosis // Arch. Neurol. — 2005. — Vol. 62. — P. 989–994.
17. Gomez-Lira M., Sangalli A., Mottes M. et al. A common beta hexosaminidase mutation in adult Sandhoff disease patients // Hum. Genet. — 1995. — Vol. 96. — P. 417–422.
18. Godeiro-Junior C., Felicio A., Benites V. et al. Late-onset hexosaminidase A deficiency mimicking primary lateral sclerosis // Arq. Neuropsiquiatr. — 2009. — Vol. 67. — P. 105–106.
19. Grunseich C., Schindler A., Chen K. et al. Peripheral neuropathy in a family with Sandhoff disease and SH3TC2 deficiency // J. Neurol. — 2015. — Vol. 262. — P. 1066–1068.
20. Hara A., Uyama E., Uchino M. et al. Adult Sandhoff's disease: R505Q and I207V substitutions in the HEXB gene of the first Japanese case // J. Neurol. Sci. — 1998. — Vol. 155. — P. 86–91.

21. Hendriksz C., Corry P., Wraith J. et al. Juvenile Sandhoff disease — nine new cases and a review of the literature // *J. Inher. Metab. Disord.* — 2004. — Vol. 27. — P. 241–249.
22. Hiel J., van Engelen B., Weemaes C. et al. Distal spinal muscular atrophy as a major feature in adult-onset ataxia telangiectasia // *Neurology.* — 2006. — Vol. 67. — P. 346–349.
23. Hoffman J., Greger V., Strovel E. et al. Next-generation DNA sequencing of HEXA: a step in the right direction for carrier screening // *Mol. Genet. Genomic Med.* — 2013. — Vol. 1. — P. 260–268.
24. Human Gene Mutation Database (HGMD) <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/>
25. Hurowitz G., Silver J., Brin M. et al. Neuropsychiatric aspects of adult-onset Tay-Sachs disease: two case reports with several new findings // *J. Neuropsych. Clin. Neurosci.* — 1993. — Vol. 5. — P. 30–36.
26. Jamrozik Z., Lugowska A., Golebiowski M. et al. Late onset GM2 gangliosidosis mimicking spinal muscular atrophy // *Gene.* — 2013. — Vol. 527. — P. 679–682.
27. Izumi Y., Miyamoto R., Morino H. et al. Cerebellar ataxia with SYNE1 mutation accompanying motor neuron disease // *Neurology.* — 2013. — Vol. 80. — P. 600–601.
28. Kang S., Song S., Lee J. et al. Adult Sandhoff disease with 2 mutations in the HEXB gene presenting as brachial amyotrophic diplegia // *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* — 2013. — Vol. 15. — P. 47–51.
29. Kohno Y., Yoshizawa T., Ohkoshi N. et al. Adult Sandhoff disease presented as a motor neuron disease phenotype with slow progression // *Rinsho Shinkeigaku.* — 2001. — Vol. 41. — P. 36–39.
30. Luo W., Ouyang Z., Guo Y. et al. Spinal muscular atrophy combined with sporadic olivopontocerebellar atrophy // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2008. — Vol. 110. — P. 855–858.
31. McDowell G., Mules E., Fabacher P. et al. The presence of two different infantile Tay-Sachs disease mutations in a Cajun population // *Am. J. Hum. Genet.* — 1992. — Vol. 51. — P. 1071–1077.
32. McInnes B., Potier M., Wakamatsu N. et al. An unusual splicing mutation in the HEXB gene is associated with dramatically different phenotypes in patients from different racial backgrounds // *J. Clin. Invest.* — 1992. — Vol. 90. — P. 306–314.
33. Mitsumoto H., Sliman R., Schafer I. et al. Motor neuron disease and adult hexosaminidase A deficiency in two families: evidence for multisystem degeneration // *Ann. Neurol.* — 1985. — Vol. 17. — P. 378–385.
34. Modigliani R., Lemann M., Melancon S. et al. Diarrhea and autonomic dysfunction in a patient with hexosaminidase B deficiency (Sandhoff disease) // *Gastroenterology.* — 1994. — Vol. 106. — P. 775–781.
35. Myerowitz R., Hogikyan N. A deletion involving Alu sequences in the beta-hexosaminidase alpha-chain gene of French Canadians with Tay-Sachs disease // *J. Biol. Chem.* 1987. — Vol. 262. — P. 15396–15399.
36. Navon R., Argov Z., Brand N., Sandbank U. Adult GM2 gangliosidosis in association with Tay-Sachs disease: a new phenotype // *Neurology.* — 1981. — Vol. 31. — P. 1397–1401.
37. Navon R., Kolodny E., Mitsumoto H. et al. Ashkenazi-Jewish and non-Jewish adult GM2 gangliosidosis patients share a common genetic defect // *Am. J. Hum. Genet.* — 1990. — Vol. 46. — P. 817–821.
38. Navon R., Proia R. The mutations in Ashkenazi Jews with adult GM2 gangliosidosis, the adult form of Tay-Sachs disease // *Science.* — 1989. — Vol. 243. — P. 1471–1474.
39. Neudorfer O., Pastores G., Zeng B. et al. Late-onset Tay-Sachs disease: phenotypic characterization and genotypic correlations in 21 affected patients // *Genet. Med.* — 2005. — Vol. 7. — P. 119–123.
40. Nishikawa N., Nagai M., Tsujii T. et al. Three spinocerebellar ataxia type 2 siblings with ataxia, parkinsonism, and motor neuropathy // *Intern. Med.* — 2011. — Vol. 50. — P. 1429–1432.
41. Ohno K., Saito S., Sugawara K., Sakuraba H. Structural consequences of amino acid substitution causing Tay-Sachs disease // *Molec. Genet. Metab.* — 2008. — Vol. 94. — P. 462–468.
42. Ohta Y., Hayashi T., Nagai M. et al. Two cases of spinocerebellar ataxia accompanied by involvement of the skeletal motor neuron system and bulbar palsy // *Intern. Med.* — 2007. — Vol. 46. — P. 751–755.
43. Osher E., Fattal-Valevski A., Sagie L. et al. Effect of cyclic, low dose pyrimethamine treatment in patients with Late Onset Tay Sachs: an open label, extended pilot study // *Orphanet J. Rare Dis.* — 2015. — Vol. 10. — P. 45.
44. Paw B., Kaback M., Neufeld E. et al. Molecular basis of adult-onset and chronic GM2 gangliosidosis in patients of Ashkenazi Jewish origin: substitution of serine for glycine at position 269 of the alpha-subunit of beta-hexosaminidase // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 1989. — Vol. 86. — P. 2413–2417.
45. Pierson T., Torres P., Zeng B. et al. Juvenile-onset motor neuron disease caused by novel mutations in β -hexosaminidase // *Mol. Genet. Metab.* — 2013. — Vol. 108. — P. 65–69.
46. Praline J., Guennoc A., Vourc'h P. et al. Late onset Tay-Sachs disease may mimic adult SMA // *Rev. Neurol. (Paris).* — 2011. — Vol. 167. — P. 549–550.
47. Rapin I., Suzuki K., Suzuki K., Valsamis M. Adult (chronic) GM2-gangliosidosis. Atypical spinocerebellar degeneration in a Jewish sibship // *Arch. Neurol.* — 1976. — Vol. 33. — P. 120–130.
48. Redonnet-Vernhet I., Mahuran D., Salvayre R. et al. Significance of two point mutations present in each HEXB allele of patients with adult GM2 gangliosidosis (Sandhoff disease) homozygosity for the Ile207→Val substitution is not associated with a clinical or biochemical phenotype // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1996. — Vol. 1317. — P. 127–133.
49. Rosebush P., McQueen G., Clarke J. Late-onset Tay-Sachs disease presenting as catatonic schizophrenia: diagnostic and treatment issues // *J. Clin. Psychiat.* — 1995. — Vol. 56. — P. 347–353.
50. Rozenberg R., Kok F., Burin M. et al. Diagnosis and molecular characterization of non-classic forms of Tay-Sachs disease in Brazil // *J. Child Neurol.* — 2006. — Vol. 21. — P. 540–544.
51. Sandhoff K., Harzer K. Gangliosides and gangliosidoses: principles of molecular and metabolic pathogenesis // *J. Neurosci.* — 2013. — Vol. 33. — P. 10195–10208.
52. Schnorf H., Bosshard N., Gitzelmann R. et al. Adult form of GM2-gangliosidosis: a man and 2 sisters with hexosaminidase-A and -B deficiency (Sandhoff disease) and literature review // *Schweiz. Med. Wochenschr.* — 1996. — Vol. 126. — P. 757–764.
53. Shapiro B., Logigian E., Kolodny E., Pastores G. Late-onset Tay-Sachs disease: the spectrum of peripheral neuropathy in 30 affected patients // *Muscle Nerve.* — 2008. — Vol. 38. — P. 1012–1015.
54. Shapiro B., Natowicz M. Late-onset Tay-Sachs disease presenting as a childhood stutter // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2009. — Vol. 80. — P. 94–95.
55. Shapiro B., Pastores G., Gianutsos J. et al. Miglustat in late-onset Tay-Sachs disease: a 12-month, randomized, controlled clinical study with 24 months of extended treatment // *Genet. Med.* — 2009. — Vol. 11. — P. 425–433.
56. Streifler J., Gornish M., Hadar H., Gadoth N. Brain imaging in late-onset GM2 gangliosidosis // *Neurology.* — 1993. — Vol. 43. — P. 2055–2058.
57. Takado Y., Koide T., Yoshikawa K. et al. A patient with GM2 gangliosidosis presenting with motor neuron disease symptom in his forties // *Rinsho Shinkeigaku.* — 2007. — Vol. 47. — P. 37–41.

58. Turpin J., Baumann N. Presenting psychiatric and cognitive disorders in adult neuropilidoses // *Rev. Neurol. (Paris)*. — 2003. — Vol. 159. — P. 637—647.

59. Yokoyama T., Nakamura S., Horiuchi E. et al. Late onset GM2 gangliosidosis presenting with motor neuron disease: an autopsy case // *Neuropathology*. — 2014. — Vol. 34. — P. 304—308.

60. Yoshizawa T., Kohno Y., Nissato S., Shoji S. Compound heterozygosity with two novel mutations in the *HEXB* gene produces adult Sandhoff disease presenting as a motor neuron disease phenotype // *J. Neurol. Sci.* — 2002. — Vol. 195. — P. 129—138.

61. Zaroff C., Neudorfer O., Morrison C. et al. Neuropsychological assessment of patients with late onset GM2 gangliosidosis // *Neurology*. — 2004. — Vol. 62. — P. 2283—2286.

GM2 gangliosidosis in adults: first Russian case report and literature review

Rudenskaya G.E.¹, Bukina A.M.¹, Bukina T.M.¹, Illarionov S.N.²,
Kluyshnikov S.A.², Voskoboeva E.Yu.¹, Zakharova E.Yu.¹

¹ — FSBI «Research Centre for Medical Genetics», Moscow 115478, Moskvorechie 1; e-mail: rudenskayay@med-gen.ru

² — FSBI «Research Centre for Neurology», Moscow, 125367, Volokolamskoye shosse, 80

Two genetic variants of GM2 gangliosidosis, Tay—Sachs disease (TS) common in Ashkenazi Jews (gene *HEXA*) and Sandhoff disease (gene *HEXB*), have rare late-onset forms: subacute or juvenile and chronic or adult. A case of chronic TS in a 27-year-old female of mixed ethnicity (Russian mother and Tatar father) with typical combination of spinal amyotrophy and spinocerebellar ataxia is presented. The diagnosis was suspected by correspondence 14 years after disease onset and confirmed by decreased hexosaminidase A level with residual activity 4% and detection of *HEXA* mutation c.805G>A (p.Gly269Ser) of paternal origin. The mutation is common in chronic TS in Ashkenazi and was also found in few non-Ashkenazi patients, but not in Turkic populations as in our case. This is a first chronic GM2 case in Russia and one of few late-onset TS non-Ashkenazi cases with common Ashkenazi mutation in world literature.

Key words: gangliosidosis GM2, late-onset Tay—Sachs disease (LOTS), gene *HEXA*, common Ashkenazi mutation, neuropathy, ataxia