



Ювенильная форма болезни Гентингтона: клинический случай из практики педиатра

Э.Э. Алиева✉, П.А. Клишина, Б.О. Мацукатова, А.И. Аминова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
✉ilittleemi@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Болезнь Гентингтона (БГ) – это наследственное нейродегенеративное заболевание, имеющее аутомно-доминантный тип наследования и проявляющееся двигательными, поведенческими и психическими нарушениями. Сутью мутации является увеличение числа тринуклеотидных повторов «цитозин – аденин – гуанин» (ЦАГ) в первом экзоне гена *HTT*, кодирующего белок гентингтин, более 35.

Цель. Презентация редкого случая с рассмотрением особенностей клинической картины и течения заболевания ювенильной формы БГ. Помимо редкости заболевания, интерес вызывают зависимость дебюта и течения заболевания от количества ЦАГ-повторов в гене *HTT*, быстрая прогрессия и отсутствие этиопатогенетического лечения, что неизбежно приводит пациентов к инвалидизации, а в дальнейшем – к летальному исходу.

Результаты. В статье представлен клинический случай ювенильной формы заболевания у мальчика 11 лет с проявлением первых симптомов БГ в 4 года.

Выводы. Представленный нами клинический случай предоставляет возможность убедиться в трудности протекания ювенильной формы БГ и его диагностики, для которой порой единственным методом является генетический анализ.

Ключевые слова: болезнь Гентингтона, ювенильная форма заболевания, мутантный белок гентингтин, ранний дебют, клинический случай, тринуклеотидные ЦАГ-повторы, нейродегенерация.

Для цитирования: Алиева Э.Э., Клишина П.А., Мацукатова Б.О., Аминова А.И. Ювенильная форма болезни Гентингтона: клинический случай из практики педиатра. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (11): 22–25. DOI: 10.47407/kr2023.4.11.00298

Juvenile Huntington's disease: a clinical case from a pediatric's practice

Emilia E. Alieva✉, Polina A. Klishina, Bella O. Matsukatova, Alfiya I. Aminova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
✉ilittleemi@mail.ru

Abstract

Background. Huntington's disease (HD) is a hereditary neurodegenerative disease with an autosomal dominant type of inheritance and manifested by motor, behavioral and mental disorders. The essence of the mutation is an increase in the trinucleotide repeats of "cytosine – adenine – guanine" (CAG) in the first exon of the *HTT* gene encoding the huntingtin protein, more than 35.

Aim. The purpose of the presentation of this clinical case is to consider the features of the clinical picture and the course of the disease of the juvenile form of HD. In addition to the rarity of the disease, the dependence of the onset and course of the disease on the number of CAG repeats in the *HTT* gene, rapid progression and lack of etiopathogenetic treatment, which inevitably leads patients to disability, and later to death, is of interest.

Results. The article presents a clinical case of a juvenile form of the disease in an 11-year-old boy with the first symptoms of HD at the age of 4.

Conclusion. The presented clinical case provides an opportunity to verify the difficulty of the juvenile form of HD and its diagnosis, for which sometimes the only method is genetic analysis.

Key words: Huntington's disease, juvenile form of the disease, mutant huntingtin protein, early debut, clinical case, trinucleotide CAG repeats, neurodegeneration.

For citation: Alieva E.E., Klishina P.A., Matsukatova B.O., Aminova A.I. Juvenile Huntington's disease: a clinical case from a pediatric's practice. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (11): 22–25 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.11.00298

Болезнь Гентингтона (БГ) – это наследственное нейродегенеративное заболевание, имеющее аутомно-доминантный тип наследования и характеризующееся двигательными, поведенческими и психическими нарушениями. БГ развивается вследствие мутации в гене *HTT*, который расположен на коротком плече четвертой хромосомы (область 4p16.3) и кодирует белок гентингтин. Сутью мутации является увеличение числа тринуклеотидных повторов «цитозин – аденин – гуанин» (ЦАГ) в первом экзоне указанного гена более 35. Таким образом, наличие ЦАГ-повторов в количестве 36 и более даже на одном из аллелей гена

HTT будет означать носительство мутации. Это приводит к тому, что синтезируется белок гентингтин с патологической структурой – избыточным содержанием остатков аминокислоты глутамина [1, 2]. Имеется обратная пропорциональная зависимость между количеством ЦАГ-повторов и возрастом дебюта: чем больше ЦАГ-повторов, тем раньше проявляются симптомы. Например, у людей с количеством ЦАГ-повторов более 60 развивается ювенильная форма заболевания. Однако величина ЦАГ-экспансии определяет возраст начала заболевания лишь на 50–60%, на остающуюся вариабельность могут влиять как иные генетические фак-

торы, так и факторы окружающей среды [1, 2]. Также для БГ характерно уменьшение возраста дебюта в последующих поколениях, особенно при передаче мутантного гена по отцовской линии. Это связано с повышенным риском экспансии ЦАГ-повторов во время митоза в сперматогенезе, если сравнивать с оогенезом [3].

В настоящее время известно большое количество функций, которые выполняет белок гентингтин. Он контролирует клеточное деление в эмбриональном развитии и необходим для нейрогенеза, модулирует процессы апоптоза и аксонального транспорта, участвует в регуляции транскрипции, а также играет важную роль в работе синапса [1, 4]. Но гентингтин, содержащий полиглутаминовый фрагмент, токсичен для клеток мозга и приводит к их прогрессирующей гибели. Это связано с его широкой экспрессией в головном мозге: наибольшее количество белка обнаруживается в нейронах полосатого тела, таламусе, коре головного мозга. Установлено, что в первую очередь при БГ наблюдаются селективная гибель ГАМКергических нейронов головки хвостатого ядра и реактивный глиоз в полосатом теле. Однако повреждение нейронов обнаруживается также в бледном шаре, коре больших полушарий, коре и зубчатом ядре мозжечка, ретикулярной части черной субстанции. Белок гентингтин можно обнаружить и в других органах, таких как яички, сердце, печень, легкие, чем можно объяснить экстрацеребральные проявления БГ.

Одним из важнейших механизмов повреждения клеток является нарушение конформации белка гентингтина из-за избыточного количества глутаминна на конце аномальной молекулы с образованием внутриклеточных амилоидоподобных включений. В ядре нейронов обнаруживаются комплексы, образованные мутантным гентингтином и убиквитином, что свидетельствует о включении системы убиквитин-протеасомной деградации. Однако этот механизм очень быстро истощается, что приводит к увеличению дальнейшей агрегации гентингтина с измененной конформацией. Стоит упомянуть, что агрегирующий мутантный гентингтин нарушает систему цитоскелета и микротрубочек. Гентингтин, содержащий полиглутаминовый фрагмент, утрачивает свои нормальные функции. Одними из таких являются обеспечение ретро- и anterogradного транспорта и энергетическое обеспечение быстрого аксонального транспорта. Утрата данных механизмов приводит к нарушению синаптической передачи и внутриклеточного транспорта и прогрессии нейродегенерации.

Для БГ характерен феномен эксайтотоксичности. Из-за гиперактивации NMDA-рецепторов глутаматом происходит избыточное поступление ионов кальция в клетку, что активирует ряд ферментов, разрушающих органеллы и запускающих механизмы апоптоза. Повреждение в первую очередь митохондрий приводит к развитию энергетического дефицита клетки и активации свободнорадикального окисления, что усиливает повреждение клеточных мембран и органелл. В норме

белок гентингтин модулирует процессы апоптоза путем супрессии белков-индукторов (каспаз). Однако полиглутаминовый гентингтин, напротив, индуцирует действие каспаз, что приводит к запуску процессов апоптоза.

Важнейшую роль в поддержании жизнедеятельности нейронов, в особенности клеток полосатого тела, играет мозговой нейротрофический фактор BDNF, синтез которого регулируется белком гентингтином. Следовательно, нарушение синтеза BDNF при БГ может быть одним из ключевых механизмов повреждения нейронов полосатого тела. Стриатум собирает импульсы от разных отделов коры головного мозга и, обрабатывая их, обеспечивает нормальные двигательные, когнитивные и эмоциональные функции. Отсюда можно выявить происхождение клинической картины при БГ. Моторные нарушения характеризуются гиперкинезами. К ним относятся баллизм, миоклонус, атетоз, дистония. Но наиболее ярким и распространенным примером является хорей, для которой характерны неритмичные, отрывистые, кажущиеся произвольными движения.

Психические нарушения проявляются депрессией, тревогой, раздражительностью. У больного начинают страдать исполнительные функции, способность воспринимать услышанную ранее информацию, планировать и оценивать действия, что является следствием когнитивных нарушений [4].

Выделяют две клинические формы заболевания: гиперкинетическую и акинетико-ригидную. Гиперкинетическая, как правило, возникает в достаточно зрелом возрасте и характеризуется генерализованными хореическими гиперкинезами, сочетающимися с когнитивными и, реже, психическими расстройствами. Акинетико-ригидная форма бывает ювенильной (вариант Вестфала) и поздней. Ювенильная форма характеризуется ранним дебютом и проявляется мышечной ригидностью, изменениями психики и поведения, эпилептическими приступами и различными моторными расстройствами. Данная форма имеет злокачественное течение и относительно высокую летальность [4, 5].

БГ распространена повсеместно, но неравномерно. Частота встречаемости в странах Европы – примерно 3–7 случаев на 100 тыс., тогда как в странах Азии и Африки – 1 случай на 1 млн [6, 7]. Поэтому БГ относят к орфанным заболеваниям (распространенность заболевания менее 10 случаев на 100 тыс.). На долю ювенильной формы БГ приходится около 2–9% случаев [8].

Для подтверждения или опровержения диагноза БГ рекомендуется проведение генетического тестирования – прямой ДНК-диагностики методом фрагментного анализа [9]. Очень важно определить максимально точное значение ЦАГ-повторов, так как от этого будут зависеть дебют, течение и прогноз заболевания.

На данный момент этиопатогенетическое лечение БГ отсутствует, применяется только симптоматическое. Например, для уменьшения выраженности хореической гиперкинезии целесообразно принимать препа-

раты тетрабеназина, однако он будет противопоказан при поздней акинетико-ригидной форме БГ. Для снижения акинезии и ригидности рекомендуется назначать противопаркинсонические препараты (комбинацию предшественника дофамина и ингибитора периферической допа-декарбоксилазы) и препараты трициклического симметричного адамантанамина. Также бензодиазепиновый анксиолиотик может быть полезен для коррекции миоклоний, дистоний, нарушений сна и повышенной тревожности [4].

Клинический случай

Больной П., мальчик 11 лет, рост 122 см, масса тела 16 кг, индекс массы тела 10,7 кг/м² (выраженный дефицит массы тела). Со слов мамы, рос и развивался до 4 лет по возрасту. С 2017 г. стали замечать, что сначала ребенок стал прихрамывать, возникли боли в ногах, появились проблемы с речью (не мог выговаривать «р» и «л»). Хромота прогрессировала, ребенку стало тяжело выполнять простые физические нагрузки. При ультразвуковом исследовании и рентгенографии коленных суставов патологии не выявлено. Ребенок начал заниматься с дефектологами, логопедами, но это не дало никаких улучшений. В 2017 г. из-за прогрессирования состояния мальчика положили в больницу, где по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) не было никаких отклонений. Ребенок получал курсами массаж, физиотерапию, лечебную физкультуру и ноотропную терапию с небольшим эффектом.

В 2019 г. мальчик пошел в 1-й класс. Ребенок отказывался работать на уроках, отмечалось нарушение внимания, не мог запомнить материал. С января 2020 г. в поликлинике не удалось сделать ЭЭГ и реоэнцефалографию, ребенок не выполнял инструкции, вертелся. Сохранялись нарушения речи, трудности обучения, отмечались поперхивания во время приема пищи, моторная неловкость, задержка физического развития. В 2020 г. вновь получил курс средства для коррекции метаболических процессов и ноотропов.

В 2021 г. заболевание начало прогрессировать: начались приступы эпилепсии и дистонические атаки посреди ночи. В одну из таких ночей мальчик сломал плечо, после чего была проведена операция и состоялась консультация у невролога. КТ-диагностика головного мозга не выявила структурной патологии в веществе головного мозга, а на ЭЭГ определены вторично-генерализованные эпилептиформные разряды с началом в затылочно-задневисочных отделах, амплитудным максимумом в лобно-центральных отделах. На основании данных инструментальных исследований был поставлен диагноз: «Резидуальная энцефалопатия. Псевдобульбарный синдром. Задержка психоречевого развития. Субклиническая эпилептиформная активность. Низкорослость. Хроническая белково-энергетическая недостаточность». Неврологом назначались миорелаксанты центрального действия и противоэпилептические препараты. На их фоне дистонические атаки усиливались, ребенок перестал спать, разговари-

вать и ходить, была большая потеря массы тела. Вскоре мальчику стали постепенно снижать дозировку противоэпилептического препарата, но у него развился синдром отмены, который проявился произвольными эпилептическими припадками. Примерно в это время выяснилось, что у отца мальчика БГ. После состоялась консультация с генетиком, однако диагноз не был подтвержден.

В 2022 г. проведена повторная МРТ-диагностика головного мозга, на которой были обнаружены МР-признаки симметричных умеренно выраженных участков структурных изменений вдоль зон базальных ядер обоих полушарий вытянутой формы и расширение третьего и боковых желудочков. После был поставлен диагноз: «Нейродегенеративное заболевание. Псевдобульбарный синдром. Идиопатическая генерализованная эпилепсия с эпилептическими миоклонусами век. Выраженная задержка психоречевого развития. Дефицит соматотропного гормона? Низкорослость. Хроническая белково-энергетическая недостаточность». На ЭЭГ: глубинная эпилептиформная активность на фоне выраженного диффузного нарушения коркового ритма по ирритативному типу.

В 2023 г. из-за нарушения глотания и потери массы тела была поставлена гастростома. Состоялась очередная консультация с генетиком, где мать настояла на проведении прямой ДНК-диагностики БГ. На основании результатов данного исследования диагноз подтвердился. Ребенок получает дополнительное белковое питание (специальную смесь Пептамен Юниор), противоэпилептические препараты, миорелаксанты центрального действия.

Выводы и обсуждение

Представленный нами клинический случай представляет возможность убедиться в раннем дебюте, тяжелом течении ювенильной формы БГ и сложности его диагностики. У больного П. первые признаки стали проявляться в 4 года и, как уже было сказано ранее, дебют заболевания в достаточной мере зависит от количества ЦАГ-повторов в мутантном гене, что дает нам возможность предположить значения свыше 60. Усугубляет ситуацию отягощенная наследственность по отцовской линии, что также укорачивает время проявления первых симптомов.

Разделение БГ на две формы главным образом связано с различием двигательных расстройств в зависимости от возраста: ювенильная форма проявляется гипокинезией, ригидностью и нередко постуральной неустойчивостью. Также стоит упомянуть эпилепсию и изменения ЭЭГ эпилептического характера, которые встречаются при БГ детей значительно чаще, чем при классической форме заболевания [4, 8]. Прогрессия заболевания у больного П. началась с эпилептических приступов и дистонических атак, одна из которых привела к перелому плечевой кости. Дистония, являясь существенным инвалидизирующим фактором, наиболее характерна для ювенильной формы БГ.

Развившиеся дизартрия и дисфагия у пациента являются типичными проявлениями заболевания любой формы БГ. Это нередко может стать причиной необходимости постановки гастростомы из-за нарушения акта глотания и значительной потери массы тела [4].

Акинетико-ригидная форма БГ протекает быстрее и тяжелее, чем БГ взрослых, а продолжительность жизни больных значительно меньше. Как и в нашем наблюдении, данную форму заболевания чаще всего диагностируют спустя годы после дебюта заболевания. По дан-

ным Р. Ribaï и соавт., средний срок между началом заболевания и установлением диагноза 9 ± 6 лет [10].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Финансирование. Финансирование данной работы не проводилось.
Information about financing. This work has not been funded.

Согласие на публикацию. Законный представитель ребенка дал согласие на публикацию в журнале.

Information about approval to publication. The child's legal representative has agreed to the publication of photographic materials in this issue of the journal.

Литература / References

- Jimenez-Sanchez M, Licitra F, Underwood BR, Rubinsztein DC. Huntington's Disease: Mechanisms of Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017; 7 (7): a024240. DOI: 10.1101/cshperspect.a024240
- Hensman Moss DJ, Pardin AF, Langbehn D et al. Identification of genetic variants associated with Huntington's disease progression: A genome-wide association study. *Lancet Neurol* 2017; 16 (9): 701–11. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30161-8
- Jurcau A. Molecular Pathophysiological Mechanisms in Huntington's Disease. *Biomedicine* 2022; 10 (6): 1432. DOI: 10.3390/biomedicine10061432
- Клюшников С.А. Болезнь Гентингтона. Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. 2020; 1 (3): 139–58. DOI: 10.46563/2686-8997-2020-1-3-139-158
Kljushnikov S.A. Bolezn' Gentingtona. *Nevrologicheskij zhurnal imeni L.O. Badaljana*. 2020; 1 (3): 139–58. DOI: 10.46563/2686-8997-2020-1-3-139-158 (in Russian).
- Благинных Е.С., Раздорская В.В. Клинический случай болезни Гентингтона. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2015; 5 (4): 275–6.
Blaginyh E.S., Razdorskaja V.V. Klinicheskij sluchaj bolezni Gentingtona. *Bjulleten' medicinskih internet-konferencij*. 2015; 5 (4): 275–6 (in Russian).
- Bonelli RM, Beal MF. Huntington's disease. *Handb Clin Neurol* 2012; 106: 507–26. DOI: B978-0-444-52002-9.00030-9
- Копишинская С.В., Антонова В.А., Густов А.В. Болезнь Гентингтона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (1): 74–9.
Kopishinskaja S.V., Antonova V.A., Gustov A.V. Bolezn' Gentingtona. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014; 114 (1): 74–9 (in Russian).
- Руденская Г.Е., Галеева Н.М., Саввин Д.А. и др. Ювенильная болезнь Гентингтона. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2010; 4 (2): 52–8.
Rudenskaja G.E., Galeeva N.M., Savvin D.A. et al. Juvenil'naja bolezni' Gentingtona. *Annaly klinicheskoj i jeksperimental'noj nevrologii*. 2010; 4 (2): 52–8 (in Russian).
- Smedley RM, Coulson NS. Genetic testing for Huntington's disease: A thematic analysis of online support community messages. *J Health Psychol* 2021; 26 (4): 580–94. DOI: 10.1177/1359105319826340
- Ribaï P, Nguyen K, Hahn-Barma V et al. Psychiatric and cognitive difficulties as indicators of juvenile Huntington disease onset in 29 patients. *Arch Neurol* 2007; 64: 813–9. DOI: 10.1001/archneur.64.6.813

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Алиева Эмилия Эльмановна – студентка 3-го курса Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ilittleemi@mail.ru; ORCID: 0009-0003-3611-7059

Клишина Полина Алексеевна – студентка 3-го курса Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: klishina.p@bk.ru; ORCID: 0009-0008-9854-6322

Мацукатова Белла Одиссеевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: matsukatova_b_o@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-0876-6548

Аминова Альфия Иршадовна – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: aminova_a_i@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-1951-6424

Поступила в редакцию: 30.10.2023

Поступила после рецензирования: 09.11.2023

Принята к публикации: 16.11.2023

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Emilia E. Alieva – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ilittleemi@mail.ru; ORCID: 0009-0003-3611-7059

Polina A. Klishina – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: klishina.p@bk.ru; ORCID: 0009-0008-9854-6322

Bella O. Matsukatova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: matsukatova_b_o@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-0876-6548

Alfiya I. Aminova – D. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: aminova_a_i@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-1951-6424

Received: 30.10.2023

Revised: 09.11.2023

Accepted: 16.11.2023