

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-52-58



Ювенильный боковой амиотрофический склероз 4-го типа: клиническое наблюдение и обзор литературы

Г.Е. Руденская, С.С. Никитин, О.Л. Шатохина, О.А. Щагина

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Галина Евгеньевна Руденская rudenskaya@med-gen.ru

В структуре бокового амиотрофического склероза (БАС) небольшое, но важное место занимают моногенные ювенильные формы с началом в период от раннего детства до 25 лет и характеризующиеся гораздо более доброкачественным течением, чем многофакторный и поздний моногенный БАС. Одна из редких ювенильных форм – аутосомно-доминантный БАС 4-го типа (БАС-4), связанный с геном сенатаксина *SETX*. Несмотря на характерную картину (сочетанное поражение центральных и периферических мотонейронов), клиническая диагностика БАС-4 может вызывать трудности, особенно в атипичных и/или несемейных случаях, а также при недостаточном внимании к данным электронейромиографии (ЭНМГ). Высокопроизводительное экзомное секвенирование MPS позволяет диагностировать большинство случаев и проводить медико-генетическое консультирование в семьях.

Цель работы – описать случай БАС-4, диагностированный методом полноэкзомного секвенирования, и представить обзор литературы, посвященной этой малоизвестной болезни.

Обследована пациентка 21 года из инбредной семьи, использованы следующие методы: клинико-генеалогический, электронейромиография, ультразвуковое исследование периферических нервов, молекулярно-генетические методы (панельное и полноэкзомное секвенирование, биоинформатический анализ). Девушка – единственный ребенок и единственная больная в семье горских евреев – двоюродных сибсов. С начала ходьбы (1,5 года) отмечались спастический парапарез, ранняя деформация стоп; ходила без опоры; диагностировали детский церебральный паралич. В 12 лет регресс, утратила ходьбу; после ортопедических операций в 15 лет ходит с опорой; с того же возраста наблюдается амиотрофия дистальных отделов ног; прогрессирования нет. По данным ЭНМГ диагностировали полинейропатию. В 21 год при ЭНМГ нейропатия исключена, выявлено поражение сегментарных мотонейронов. В неврологическом статусе: выраженный нижний спастический парапарез в сочетании с периферическим парапарезом без расстройств чувствительности, походка спастико-паретическая с опорой, фасцикуляций нет. При полноэкзомном секвенировании найдена ранее не описанная гетерозиготная миссенс-мутация с.4442A>G (p.Lys1481Arg) в экзоне 10 гена *SETX*. Семейная валидация по Сэнгеру была невозможна, но соответствие ДНК-находки фенотипу позволило диагностировать БАС-4.

Ювенильный БАС-4 (ген *SETX*) – относительно доброкачественное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, имитирующее на разных этапах другие нервные болезни детского и юношеского возраста; семейный анамнез не всегда информативен. Наряду с типичными случаями (представленное наблюдение) выражено клиническое разнообразие. ЭНМГ – основное инструментальное исследование. Методы высокопроизводительного экзомного секвенирования оптимальны в ДНК-диагностике ювенильного БАС.

Ключевые слова: ювенильный боковой амиотрофический склероз 4-го типа, ген *SETX*, полноэкзомное секвенирование, новая мутация, электронейромиография, клиническое разнообразие

Для цитирования: Руденская Г.Е., Никитин С.С., Шатохина О.Л., Щагина О.А. Ювенильный боковой амиотрофический склероз 4-го типа: клиническое наблюдение и обзор литературы. Нервно-мышечные болезни 2022;12(3):52–8. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-52-58

Juvenile amyotrophic lateral sclerosis type 4: case report and review

G.E. Rudenskaya, S.S. Nikitin, O.L. Shatkhina, O.A. Shchagina

Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Galina Evgenyevna Rudenskaya rudenskaya@med-gen.ru

Juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS) presents a group of few rare monogenic disorders with onset from early childhood up to 25 years and much more benign course than “classic” ALS. Autosomal dominant ALS type 4 (ALS4) related to *SETX* gene is one of them. In spite of characteristic combined involvement of central and peripheral motor neurons, ALS4 clinical diagnostics may be difficult, particularly in atypical and/or non-familial cases and electroneuromyography underestimation. Massive parallel sequencing permits diagnosing majority of cases and performing genetic counselling in families.

Aim of this work: to describe non-familial ALS4 case detected by whole-exome sequencing and present a review on poorly known disorder.

A 21-year-old female patient in a consanguineous family was examined; methods: clinical, genealogical, electroneuromyography, peripheral nerves ultrasound; molecular: panel and whole-exome sequencing, bioinformatical analysis.

The girl is an only child and an only patient in a family of Mountain Jews – first cousins. She had spastic paraparesis since age of independent walking (1.5 y.o.) and early feet deformation, her first diagnosis was cerebral palsy. In 12 years spasticity progressed, walking was lost. After orthopedic surgery in 15 years supported walking restored, at that age leg distal amyotrophy developed with no further progressing. Due to electroneuromyography results polyneuropathy was misdiagnosed. In 21 years repeated electroneuromyography excluded polyneuropathy and detected generalized motor neuron impairment and juvenile ALS was suggested. On neurological examination pronounced spastic paraparesis together with peripheral leg paraparesis without sensory impairment were detected; her supported gait was of mixed spastic and paretic types; there were no fasciculations or fibrillations.

Whole-exome sequencing detected a novel heterozygous missense mutation c.4442A>G (p.Lys1481Arg) in *SETX* exon 10. Sanger familial sequencing was not possible, but DNA finding matching the phenotype supported ALS4 diagnosis.

Juvenile ALS4 (*SETX* gene) is a relatively benign autosomal dominant disease, imitating in different stages other nervous disorders of early and young age; genealogy is not always informative. Along with typical cases (like our patient) clinical variability exists. Electroneuromyography is the main instrumental tool. Methods of massive parallel sequencing are optimal in DNA testing of juvenile ALS.

Keywords: juvenile amyotrophic lateral sclerosis type 4, *SETX* gene, whole-exome sequencing, novel mutation, electroneuromyography, clinical variability

For citation: Rudenskaya G.E., Nikitin S.S., Shatokhina O.L., Shchagina O.A. Juvenile amyotrophic lateral sclerosis type 4: case report and review. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(3):52–8. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-3-52-58

«Классический» боковой амиотрофический склероз (БАС) — нейродегенеративное заболевание с поражением центральных и периферических мотонейронов, наследственной предрасположенностью и подавляющим большинством спорадических случаев. Вместе с тем в последние десятилетия, и особенно в последние годы, с развитием методов высокопроизводительного экзомного секвенирования (MPS) появляется все больше данных о моногенных формах БАС, преимущественно ауtosомно-доминантных (АД) [1, 2]. Моногенные формы обозначают как БАС (в международной номенклатуре ALS: amyotrophic lateral sclerosis) с нумерацией по хронологии выделения форм: БАС-1, БАС-2 и т.д. Особую подгруппу с нумерацией по тому же принципу составляет лобно-височная деменция с БАС или без него. Известно большое число генов БАС, но суммарный вклад связанных с ними форм в общую структуру болезни невелик — 5–15 % [2]. Среди моногенных форм большинство, как и многофакторный БАС, манифестируют в среднем и даже пожилом возрасте. Описано несколько крайне редких ювенильных форм с диапазоном начала в раннем детстве и до 25 лет (верхняя возрастная граница). Это ауtosомно-рецессивные (АР) БАС-2 (ген *ALS2*) и БАС-5 (ген *SPG11*), АД БАС-4 (ген *SETX*), часть случаев БАС-6 (ген *FUS*), имеющего АД и АР варианты, а также несколько форм, описанных в единичных семьях: АР БАС-16 (ген *SIGMAR1*) и др. [2].

В отличие от большинства наследственных болезней, при которых раннее начало сочетается с большей тяжестью, основные формы ювенильного БАС имеют гораздо более доброкачественное течение, чем поздние.

Поражение центральных и периферических мотонейронов, типичное для БАС, редко встречается при других болезнях, однако клиническая диагностика малоизвестного ювенильного БАС может быть сложной, а определение его формы возможно только молекулярно-генетическими методами. В ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России (МГНЦ) диагностированы 3 случая моногенного БАС: 2 — самого частого БАС-1 (ген *SOD1*) и 1 — ювенильного, а именно БАС-4 (ген *SETX*).

Цель настоящей работы — представить клиническое наблюдение БАС-4 в сопоставлении с данными литературы.

Клинический случай

Пациентка К., 21 год, обратилась в консультативный отдел МГНЦ с жалобами на выраженные трудности ходьбы, похудание ног. Девушка — единственный ребенок в браке горских евреев — двоюродных сибсов. По неуточненным данным, двоюродная сестра по линии отца «плохо ходит», других указаний на семейную отягощенность нет. Пре- и перинатальный периоды протекали без особенностей. Пошла в 15 мес, всегда быстро уставала, ходила

«на прямых ногах»; рано сформировались асимметричная эквиноварусная деформация стоп ($S > D$) и контрактура правого коленного сустава. В последующем явного прогрессирования симптомов не было, ходила без опоры; диагностировали спастическую форму детского церебрального паралича. В 12 лет резко вырос мышечный тонус в ногах, что совпало с физической перегрузкой (?), не могла ходить даже с опорой. В 15 лет проведены операции по поводу удлинения сгибателей голени, ахиллопластика справа, трехсуставной артрорез стопы слева, после чего стала ходить с опорой, но развилась резкая амиотрофия голени. С 15 лет ухудшения нет, амиотрофия с годами несколько уменьшилась; ходит с костылем, реже с двумя, носит ортопедическую обувь, фиксирующую голеностопные суставы, передвигается по городу без сопровождения; отмечает характерный для спастического парализа феномен «расхаживания» (максимальное напряжение мышц ног в начале ходьбы после периода покоя с дальнейшим относительным расслаблением), но «когда уходит спастика, нарастает слабость, со спастикой идти легче». Пациентка имеет университетское филологическое образование, учится в магистратуре; не замужем. Обследована в ряде медицинских учреждений, с учетом данных электронейромиографии (ЭНМГ) диагностировали полинейропатию, предположительно аутоиммунную. В 2021 г. консультирована проф. С.С. Никитиным: по данным ЭНМГ и ультразвукового исследования периферических нервов полинейропатия не подтверждена, ЭНМГ выявила генерализованное поражение периферических мотонейронов, что поставило вопрос о пересмотре диагноза. Предварительные диагнозы при обращении в консультативный отдел МГНЦ: осложненная наследственная спастическая параплегия (НСП) с вовлечением периферических мотонейронов или ювенильный БАС.

При осмотре: черепно-мозговая иннервация в норме; сила мышц рук и мышечный тонус не изменены, рефлексы симметричные, оживлены; сила мышц ног снижена в дистальных отделах, амиотрофия голени, умеренно высокий свод стоп $S > D$, полусогнуты пальцы, мышечный тонус повышен по пирамидному типу, коленные рефлексы резко повышены, поликинетичны, с расширением зон вызывания; послеоперационные рубцы. Ахилловы рефлексы отсутствуют. Патологические рефлексы Россолимо, Бехтерева—Менделя, неполный рефлекс Бабинского (веерообразное разведение пальцев стоп без экстензии I пальца). Субъективно не ощущает произвольных мышечных подергиваний (фасцикуляций), при осмотре они не визуализируются. Чувствительных нарушений нет, тазовые функции, координация не нарушены; интеллект высокий. Ходит с опорой, походка спастико-паретическая.

Генетическая природа болезни не вызвала сомнений, а кровное родство родителей предполагало АР наследование. Сочетанное поражение центральных и периферических мотонейронов с высокой вероятностью указывало на ювенильный БАС. Что касается НСП, сопутствующее поражение периферических мотонейронов характерно для НСП 17-го типа (SPG17), но при этой АД форме

нейропатия затрагивает только руки, чего не отмечалось в данном случае. Однако мы начали ДНК-диагностику с MPS-панели «Спастические параплегии», так как в инбредной семье более вероятным представлялся АР БАС-5, связанный с тем же геном SPG11, что и НСП 11-го типа, а панельное секвенирование — менее затратное и более быстрое исследование, чем полноэкзомное. Диагностически значимые варианты в гене SPG11 и других генах НСП не были найдены. Затем было проведено полноэкзомное MPS, выявившее ранее не описанный гетерозиготный вариант с.4442A>G (p.Lys1481Arg) в экзоне 10 гена SETX. По совокупности молекулярно-генетических данных вариант имеет неопределенную клиническую значимость и может быть связан с фенотипом при наличии подтверждающих данных. Валидация секвенированием по Сэнгеру «трио» (пробанд и родители) оказалась невозможной по семейным обстоятельствам, но с учетом клинической картины, согласующейся с ДНК-находкой, мы диагностировали БАС-4 — через 20 лет после начала. Несемейный характер случая может быть обусловлен мутацией *de novo* либо неполной пенетрантностью (мутацией без клинических проявлений у одного из родителей). Пациентке разъяснены неспецифичный характер лечения, 50 % риск для потомства и возможность дородовой или доимплантационной ДНК-диагностики в случае планирования деторождения (пока не планирует).

Боковой амиотрофический склероз 4-го типа является относительно редким среди моногенных и даже среди только ювенильных форм болезни. Так, при поиске мутаций основных генов БАС у 45 неродственных китайских больных (24 семейных случая и 21 ювенильный спорадический) из значительного числа находок (24 мутации 11 генов у 21 больного) БАС-4 диагностирован только в 1 случае: ранее описанная мутация SETX p.Arg502Trp найдена у 18-летнего юноши с типичной клинической картиной [3]. Однако болезнь описана неоднократно.

Первой стала семья, наблюдавшаяся в течение нескольких десятилетий. Эта 11-поколенная семья из США (штат Мэриленд и соседние), англо-ирландские корни которой прослежены до XVII в., впервые была описана в 1964 г.: болезнь, сегрегировавшую в 8 поколениях, ошибочно расценили как наследственную моторно-сенсорную нейропатию [4]. В конце 1990-х годов при повторном обследовании семьи картировали ген в локусе 9q34 и пересмотрели диагноз в пользу АД ювенильного БАС, получившего обозначение БАС-4 [5, 6]. На этом этапе обследовали 49 больных 12–85 лет и 34 члена семьи с риском болезни по родословной. Средний возраст дебюта составил 17 лет, самой ранней была манифестация в 1 год, в большинстве остальных случаев — до 25 лет. В первую очередь появлялись трудности ходьбы из-за спастичности, затем присоединялись дистальная слабость и атрофия мышц, к 4–5-му десятилетиям жизни слабость распространялась на проксимальные отделы

ног, утрачивалась ходьба; к 6-му десятилетию также утрачивались движения кистей; бульбарные симптомы и дыхательные расстройства отсутствовали. У нескольких больных старшего возраста выявлено минимальное повышение порога вибрационного чувства при отсутствии изменений со стороны всех остальных видов чувствительности. Клинико-электрофизиологическая картина раннего сочетанного поражения центральных и периферических мотонейронов соответствовала ювенильному БАС. У 16 % пациентов (чаще у женщин) болезнь протекала субклинически, без жалоб, легкие симптомы выявлены лишь при обследовании, причем среди этих членов семьи были лица старшего возраста (вплоть до 63 лет), что указывало на неполную пенетрантность.

Вскоре сцепление с локусом 9q34 выявили еще в 3 семьях, имевших диагноз АД дистальной моторной нейронопатии с пирамидными симптомами: 5 больных в бельгийской семье, 7 – в австрийской и 6 – в английской семье из Австралии [7]. Клинически семьи были сходны с семьей из США за исключением более ранней манифестации в австрийской и бельгийской семьях (средний возраст начала – 8 лет и менее 6 лет соответственно); в английской семье имелись субклинические случаи. Авторы объединили наблюдения как БАС-4, расценив этот и прежний диагнозы как синонимы.

Наконец в 2004 г. идентифицировали ген: в 3 семьях с доказанным сцеплением тестировали ряд генов в критической области БАС-4 и выявили 3 разные миссенс-мутации в гене *SETX*: с.1166 T>C (p.Leu389Ser) в семье из США, к тому времени насчитывавшей 55 больных, с.6407G>A (p.Arg2136His) – в бельгийской и с.8C>T (p.Thr31le) – в австрийской семьях [8].

Ген кодирует белок сенатаксин из группы ДНК/РНК-геликаз, предположительно он участвует в процессинге и биосинтезе мРНК, показано участие сенатаксина в регуляции транскрипции, вероятно роль в дифференцировке нейронов [9–11]. Патогенез БАС-4 изучается на экспериментальных моделях у животных [9]. Ген содержит 26 экзонов в каноническом транскрипте *SETX(NM_015046.7)*. В настоящее время известно более 300 мутаций *SETX* разных типов [12]. Кроме БАС-4, ген *SETX* вызывает АР атаксию с окулomotorной апраксией 2-го типа (АОА2) – болезнь со средним возрастом начала 15–20 лет, встречающуюся в нашей практике [13]. Типы мутаций при БАС-4 и АОА2 различаются: при БАС-4 описаны исключительно миссенс-мутации, при АОА2 – как миссенс-, так и мутации, ведущие к потере функций белка (loss-of-function mutations) [12].

Типичные характеристики БАС-4: начало до 25 лет, нижний спастический парез в сочетании с преимущественно дистальной слабостью и амиотрофией, сохранная чувствительность, медленное прогрессирование, отсутствие бульбарных и дыхательных расстройств. Клиническая картина нашей пациентки согласуется

с представленными данными. Продолжительность жизни больных не снижена. Преобладают семейные случаи [14–18].

Наряду со сходством описано и клиническое разнообразие, межсемейное (даже при идентичной мутации) и внутрисемейное. Одно из различий, наблюдавшееся еще в первой семье из США, – возраст начала.

В китайской семье с мутацией p.Met386Thr у сына 11 лет и 36-летней матери болезнь началась в 9 и 19 лет соответственно, преобладало поражение периферических мотонейронов, а вовлечение центральных мотонейронов проявлялось только оживленными рефлексами и симптомом Гофмана [17].

В другой китайской семье с 11 больными в 4 поколениях и той же мутацией p.Leu389Ser, что в первой семье из США, у 9 обследованных 8–62 лет возраст начала варьировал от 7 до 22 лет; 2 случая у женщин 56 и 43 лет были субклиническими [18].

Внутрисемейные различия демонстрирует итальянская семья, в которой 4 больных (мужчина-пробанд, сестра, отец и умерший дед) жили в Германии [15], 2 (тетя и двоюродный брат пробанда) – в Италии [14]. В длительно наблюдавшейся немецкой ветви диагностировали АД проксимальную спинальную амиотрофию, затем с учетом сохранности рефлексов предположили ювенильный БАС. Возраст начала болезни различался: 10 лет – у пробанда, 15 – у сестры, 35 – у отца (клинических данных о деде нет). У пробанда наблюдались проксимальный и дистальный тетрапарез (больше ног) и оживленные рефлексы без других пирамидных симптомов, при последнем осмотре в 37 лет он мог пройти без опоры до 500 м (больше – с тростью), с трудом вставал из положения сидя, коленные рефлексы снизились, ахилловы угасли. У сестры отмечены диффузная слабость ног, фасцикуляции в мышцах бедер, оживленные рефлексы с расширенными зонами вызывания; незначительная слабость рук выявлена только при последнем осмотре в 31 год. У отца преобладала проксимальная слабость ног, до 55 лет ходил без опоры, до 66 лет – с ходунками, при осмотре в 70 лет передвигался в кресле, имелись распространенные фасцикуляции. Клинические особенности: поздняя манифестация (но длительное течение) у отца, значительная проксимальная слабость, даже преобладающая над слабостью в дистальных отделах, и малая выраженность пирамидных симптомов [15]. У родственника из Италии в 23 года появилась односторонняя слабость кисти и ноги с живыми рефлексами, без фасцикуляций, болезнь прогрессировала, развился тетрапарез с гиперрефлексией, патологическими стопными знаками; возраст начала болезни и симптоматика у матери этого больного не указаны [14]. Бульбарные симптомы у всех отсутствовали, ЭНМГ демонстрировала нейрональный уровень поражения. Таргетная ДНК-диагностика БАС-4 в обеих ветвях семьи выявила мутацию *SETX* p.Leu389Ser, ранее описанную в семье из США [8]

и позже — в китайской [18]. Кроме того, у сибсов в немецкой ветви найден ранее не описанный вариант *SETX* p.Val891A1a в транс-положении, отсутствующий у отца (здоровую мать в этом плане не обследовали). Патогенность варианта не доказана, но не исключена его модифицирующая роль (более раннее начало у сибсов, чем у отца) [15].

В японской семье с мутацией *SETX* p.Thr3Ile, напротив, на 1-м этапе преобладал спастический парапарез. У 44-летнего пробанда трудности ходьбы появились на 2-м десятилетии жизни, диагностировали НСП (то же диагнозы с юности имели его отец и дядя), позже присоединилась прогрессирующая атрофия мышц рук и ног, больше дистальная. Таким образом, БАС-4 в начале болезни может быть сходен с НСП, и его необходимо учитывать в молекулярно неподтвержденных случаях НСП. В биоптате икроножного нерва у пробанда выявлена сенсорная аксональная нейропатия, а у отца, утратившего ходьбу после 60 лет, имелись необычные для БАС-4 выраженные нарушения температурной, вибрационной и проприоцептивной чувствительности [16].

Трансформирующаяся со временем клиническая картина может менять диагнозы. Так, наша пациентка с очень ранним непрогрессирующим спастическим парапарезом на 1-м десятилетии имела диагноз детского церебрального паралича; на фоне быстрого развития дистальной амиотрофии и слабости ног диагностировали полинейропатию (хотя пирамидные симптомы сохранялись); выраженность спастичности позволяла предполагать НСП с полинейропатией; наконец, ЭНМГ-картина поражения мотонейронов передних рогов спинного мозга правомерно указала на ювенильный БАС. Что касается типа наследования, предположенное в связи с инбредным браком здоровых родителей АР наследование не подтвердилось. Действительно, в инбредных семьях повышен риск АР патологии, но вероятность болезней с другими типами наследования (в нашем случае АД) не снижена.

Полинейропатию у нашей больной исключили, но во многих случаях БАС-4 были найдены клинические, ЭНМГ- и/или патоморфологические признаки полинейропатии разной степени [16, 17, 19–24], причем показано, что сенсативный экспрессируется не только в аксонах, но и в миелиновых оболочках периферических нервов [17].

В нескольких наблюдениях выявлено умеренное повышение активности креатинфосфокиназы (КФК): у 3 больных в итальянской семье [15], в первой семье из США, обследование которой продолжили в 2020 г. [25]. В семье из США активность КФК была выше у больных мужчин, нежели у женщин, что соответствовало большей тяжести заболевания у мужчин; также выявлен сниженный уровень креатинина. Прогностическая роль КФК и креатинина при БАС известна [26]; вероятно, это относится и к БАС-4. У нашей пациентки КФК и креатинин не определяли.

Атипичную картину болезни с очень ранним началом, тяжелым течением и рядом необычных симптомов имеют 3 больных с идентичной мутацией *SETX* c.23C>T (p.Thr8Met) *de novo*: 20-летний японец и мальчики 10 и 14 лет из западноевропейских семей разного этнического происхождения [19, 20]. Больной-японец начал ходить в 2,5 года, ходьба ухудшалась и в 12 лет утратилась; слабость и атрофия затрагивали преимущественно дистальные, а также мимические мышцы, имелись расстройства чувствительности, был выражен сколиоз; в 20 лет развилась дыхательная недостаточность, наложена трахеостома, проводилась инвазивная вентиляция с положительным давлением [19]. Один из мальчиков-европейцев пошел после года, но утратил способность ходить в 12 лет, 2-й ребенок до 9 лет мог ходить только с опорой; у обоих отмечены дизартрия, слабость мышц нижней половины лица, фасцикуляции языка (у одного — с атрофией), генерализованная атрофия мышц (особенно кистей) и слабость, больше дистальная, аксиальная гипотония, спастичность ног (у одного умеренная, у другого легкая), арефлексия, при этом с наличием разгибательных стопных знаков; у одного ребенка отмечено минимальное снижение проприоцептивной, а у другого — и вибрационной чувствительности; имеется множественная костно-суставная патология: выраженный сколиоз, грубая контрактура кистей с резким ограничением движений, у одного ребенка также наблюдается контрактура коленных и голеностопных суставов, у другого — врожденная косолапость [20]. У всех троих при ЭНМГ выявлена моторно-сенсорная полинейропатия (у мальчиков — тяжелая, преимущественно аксональная), при магнитно-резонансной томографии головного и спинного мозга не найдено значимых изменений. Наблюдения свидетельствуют о гено-фенотипической взаимосвязи и расширяют представления о клиническом спектре *SETX*-связанной патологии.

Наряду с ювенильным (ранним и очень ранним) БАС-4 имеется ряд наблюдений с мутациями *SETX*, но с началом в среднем и даже пожилом возрасте. Это отдельные больные из семей с ранней манифестацией у других родственников [15] и преимущественно спорадические случаи (доказать происхождение мутаций *de novo* в этих случаях чаще невозможно, так как многих родителей уже нет в живых).

Поздние случаи неодинаковы по симптоматике и течению.

У 2 японских больных с неотягощенными родословными и ранее не описанными мутациями *SETX* болезнь, манифестировавшая в 30 и 35 лет, имела особенности: признаки моторно-сенсорной нейропатии в одном случае и сопутствующую атаксию с тремором в другом [21]. Аксональная полинейропатия наряду с поражением мотонейронов выявлена также в несемейном случае у 67-летнего японца с новой мутацией *SETX* и поздним началом; дыхательных и бульбарных

расстройств у него не было [24]. Напротив, у больного-китайца БАС, манифестировавший в 42 года, протекал как «классический»: с бульбарными и дыхательными расстройствами; найденная новая мутация *SETX* р.Thrl118Ile отсутствовала у обследованных родственников [27]. Случай БАС-4 у 41-летнего японца с ранее не описанной мутацией р.Arg2136Cys *de novo* можно считать промежуточным между ранним и поздним: больной начал ходить с легкой задержкой (в 1,5 года), часто падал, с детства имел «полые» стопы, но только в 35 лет ощутил трудности ходьбы, затем трудность разгибания пальцев; появились боли, расстройства чувствительности, недержание мочи. Данные обследования указывали на сопутствующую воспалительную радикулонейропатию, что подтвердил эффект противовоспалительных препаратов и иммуномодуляторов [22].

Очень позднее начало с быстрым течением имела больная-венгерка с новой мутацией *SETX* р.Asn264Ser: в 65 лет появились трудности ходьбы, выявлена аксональная полинейропатия, пирамидных симптомов не было; через год наблюдались дисфагия, дизартрия, атрофия мышц кистей; умерла в 69 лет от дыхательной недостаточности [23]. У итальянки с неотягощенной родословной и ранее не описанной мутацией *SETX* р.Met1948Val болезнь началась в 71 год: трудности ходьбы, частые падения (цеплялась стопой); при обследовании в 73 года выявлены гипотония, дистальная мышечная слабость и гипотрофия мышц ног D>S, «полые» стопы, сохранность (но не повышение) рефлексов, отсутствие пирамидных знаков, нейрональное поражение по данным ЭНМГ; больная не ходила; присоединилась дисфагия жидкостью [28]. Два последних наблюдения [23, 28] демонстрируют редкий вариант позднего БАС-4 без вовлечения центральных мотонейронов.

Целая группа поздних случаев с мутациями *SETX* выявлена в ирландском популяционном исследовании БАС [29]. У 444 неродственных больных (394 спорадических случая и 50 семейных) провели MPS с панелью 10 генов моногенного БАС, включая *SETX*, и 23 генов предрасположенности к болезни. У 7 больных найдены ранее не описанные миссенс-мутации *SETX*; только 2 случая были семейными, все 7 – с поздним началом в 47–78 лет, у 3 больных имелись бульбарные симптомы, у 1 – лобно-височная деменция, у 2 – другие когнитивные нарушения; стаж болезни на момент обследования только у 1 больного был длительным (9 лет), у 6 – небольшим (14–33 мес), что не позволило оценить продолжительность жизни. Выявив также накопление мутаций ряда других генов БАС, авторы считают это особенностями ирландской популяции.

Таким образом, ген *SETX* может вызывать не только ювенильный, но и поздний, преимущественно спорадический БАС с «классической» картиной.

Ювенильный БАС-4, связанный с геном *SETX*, – редкое, относительно доброкачественное АД заболевание, имитирующее на разных этапах ряд других наследственных и ненаследственных нервных болезней детского и юношеского возраста; семейный анамнез не всегда информативен. ЭНМГ – основной метод инструментальной диагностики БАС. Наряду с типичным БАС-4 существует значительное клиническое разнообразие. Генетическая гетерогенность моногенного БАС, в том числе ювенильного, делает методы MPS оптимальными в ДНК-диагностике. Кроме ювенильной формы ген *SETX* вызывает поздний БАС, в основном спорадический. Хотя вклад моногенных форм в общую структуру БАС невелик, его необходимо учитывать и проводить ДНК-диагностику, особенно в ранних и/или семейных случаях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
2. Washington University Neuromuscular Disease Center. Available at: <https://neuromuscular.wustl.edu/>.
3. Liu Z., Lin H., Wei Q. et al. Genetic spectrum and variability in Chinese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Aging Dis* 2019;10(6):1199–206. DOI: 10.14336/AD.2019.0215
4. Myriantopoulos N.C., Lane M.H., Silberberg D.H., Vincent B.L. Nerve conduction and other studies in families with Charcot–Marie–Tooth disease. *Brain* 1964;87:589–608. DOI: 10.1093/brain/87.4.589
5. Chance P.F., Rabin B.A., Ryan S.G. et al. Linkage of the gene for an autosomal dominant form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 9q34. *Am J Hum Genet* 1998;62:633–40. DOI: 10.1086/301769
6. Rabin B.A., Griffin J.W., Crain B.J. et al. Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 1999;122:1539–50. DOI: 10.1093/brain/122.8.1539
7. De Jonghe P., Auer-Grumbach M., Irobi J. et al. Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis and distal hereditary motor neuronopathy with pyramidal tract signs: synonyms for the same disorder? *Brain* 2002;125(Pt 6):1320–5. DOI: 10.1093/brain/awf127
8. Chen Y.-Z., Bennett C.L., Huynh H.M. et al. DNA/RNA helicase gene mutations in a form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS4). *Am J Hum Genet* 2004;74:1128–35. DOI: 10.1086/421054
9. Bennett C., Dastidar S., Ling S. et al. Senataxin mutations elicit motor neuron degeneration phenotypes and yield TDP-43 mislocalization in ALS4 mice and human patients. *Acta Neuropathol* 2018;136(3):425–43. DOI: 10.1007/s00401-018-1852-9
10. Connolly O., Le Gal L., McCluskey G. et al. A systematic review of genotype-phenotype correlation across cohorts having causal mutations of different genes in ALS. *J Pers Med* 2020;10(3):58. DOI: 10.3390/jpm10030058

11. Kannan A., Cuartas J., Gangwani P. et al. Mutation in senataxin alters the mechanism of R-loop resolution in amyotrophic lateral sclerosis 4. *Brain* 2022;awab464. DOI: 10.1093/brain/awab464
12. HGMD (The Human Gene Mutation Database). Available at: <https://portal.biobaseinternational.com/>.
13. Руденская Г.Е., Куркина М.В., Захарова Е.Ю. Атаксии с окуломоторной апраксией: клинико-генетические характеристики и ДНК-диагностика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012;112(10):58–63. Rudenskaia G.E., Kurkina M.V., Zakharova E.Yu. Ataxia with oculomotor apraxia: clinical-genetic characteristics and DNA-diagnostics. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov* 2012;112(10):58–63. (In Russ.)
14. Avemaria F., Lunetta C., Tarlarini C. et al. Mutation in the senataxin gene found in a patient affected by familial ALS with juvenile onset and slow progression. *Amyotroph Lateral Scler* 2011;12(3):228–30. DOI: 0.3109/17482968.2011.566930
15. Rudnik-Schöneborn S., Arning L., Epplen J.T., Zerres K. *SETX* gene mutation in a family diagnosed autosomal dominant proximal spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2012;22(3):258–62. DOI: 10.1016/j.nmd.2011.09.00
16. Taniguchi T., Hokezu Y., Okada T. et al. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) 4 family misdiagnosed as hereditary spastic paraplegia: a case report. *Rinsho Shinkeigaku* 2017;57(11):685–90. DOI: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000996
17. Ma L., Shi Y., Chen Z. et al. A novel *SETX* gene mutation associated with juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Behav* 2018;8:e01066. DOI: 10.1002/brb3.1066
18. Lei L., Chen H., Lu Y. et al. Unusual electrophysiological findings in a Chinese ALS 4 family with *SETX*-L389S mutation: a three-year follow-up. *J Neurol* 2021;268(3):1050–8. DOI: 10.1007/s00415-020-10246-2
19. Kitao R., Honma Y., Hashiguchi A. et al. A case of motor and sensory polyneuropathy and respiratory failure with novel heterozygous mutation of the senataxin gene. *Rinsho Shinkeigaku* 2020;60(7):466–72. DOI: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001415
20. Hadjinicolaou A., Ngo K.J., Conway D.Y. et al. *De novo* pathogenic variant in *SETX* causes a rapidly progressive neurodegenerative disorder of early childhood-onset with severe axonal polyneuropathy. *Acta Neuropathol Commun* 2021;9(1):194. DOI: 10.1186/s40478-021-01277-5
21. Hirano M., Quinzii C., Mitsumoto H. et al. Senataxin mutations and amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2011;12(3):223–7. DOI: 10.3109/17482968.2010.545952
22. Saiga T., Tateishi T., Torii T. et al. Inflammatory radiculoneuropathy in an ALS4 patient with a novel *SETX* mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(7):763, 764. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302281
23. Tripolszki K., Török D., Goudenège D. et al. High-throughput sequencing revealed a novel *SETX* mutation in a Hungarian patient with amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Behav* 2017;7(4):e00669. DOI: 10.1002/brb3.669
24. Beppu S., Ikenaka K., Yabumoto T. et al. A case of sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS) with senataxin (*SETX*) gene variant. *Rinsho Shinkeigaku* 2022;62(3):205–10. DOI: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001675
25. Grunseich C., Patankar A., Amaya J. et al. Clinical and molecular aspects of senataxin mutations in amyotrophic lateral sclerosis 4. *Ann Neurol* 2020;87(4):547–55. DOI: 10.1002/ana.25681
26. Rafiq M.K., Lee E., Bradburn M. et al. Creatine kinase enzyme level correlates positively with serum creatinine and lean body mass, and is a prognostic factor for survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2016;23:1071–8. DOI: 10.1111/ene.12995
27. Zhao Z., Chen W., Wu Z. et al. A novel mutation in the senataxin gene identified in a Chinese patient with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10(2):118–22. DOI: 10.1080/17482960802572673
28. Andreini I., Moro F., Africa L.M. et al. Rare phenotype of ALS4 associated with heterozygous missense mutation c.5842A>G/p. M1948V in helicase domain of *SETX* gene. *Amyotroph Lateral Scler* 2020;21(3–4):312, 313. DOI: 10.1080/21678421.2020.1740271
29. Kenna K.P., McLaughlin R.L., Byrne S. et al. Delineating the genetic heterogeneity of ALS using targeted high-throughput sequencing. *J Med Genet* 2013;50(11):776–83. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-101795

Вклад авторов

Г.Е. Руденская: сбор материала, обзор литературы, написание текста статьи, окончательное утверждение версии перед сдачей в печать;
 С.С. Никитин: сбор материала, окончательное утверждение версии перед сдачей в печать;
 О.Л. Шатохина: сбор материала, анализ и интерпретация данных;
 О.А. Шагина: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

G.E. Rudenskaya: material collecting, literature review, article writing, final text approval;
 S.S. Nikitin: material collecting, final text approval;
 O.L. Shatokhina: material collection, data analysis and interpretation;
 O.A. Shchagina: data analysis and interpretation, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.Е. Руденская / G.E. Rudenskaya: <https://orcid.org/0000-0002-8244-9367>
 С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>
 О.Л. Шатохина / O.L. Shatokhina: <https://orcid.org/0000-0003-0351-1271>
 О.А. Шагина / O.A. Shchagina: <https://orcid.org/0000-0003-4905-1303>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» с применением оборудования Центра коллективного пользования «Геном» ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова».

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of Russia for Research Centre for Medical Genetics with usage of RCMG “Genome” NGS Core Unit.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient signed written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 04.07.2022. **Принята к публикации:** 05.08.2022.

Article submitted: 04.07.2022. **Accepted for publication:** 05.08.2022.