

Торсионная дистония 30-го типа. Клиническое наблюдение

А.Ш. Латыпов, С.В. Котов, Е.В. Проскурина, О.П. Сидорова[✉], Е.С. Новикова, И.А. Василенко, Д.В. Кассина
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Аннотация

Представлен клинический случай 58-летней пациентки с дистонией 30-го типа (OMIM619291), выявленной с помощью полногеномного секвенирования с исследованием ядерной и митохондриальной ДНК. Определен ранее не описанный в литературе вариант rs778751388 в гетерозиготном состоянии в экзоне 2 из 24 гена *VPS16*, приводящий к аминокислотной замене p.Cys36A4rg. Изменение ДНК (HG38) (изменение белка) – 20:g.2859771T>C ENST00000380445.8:c.106T>C ENSP00000369810.3:p.Cys36Arg. У пациентки заболевание началось достаточно поздно, на 4-м десятилетии жизни, со спастической кривошеи. В последующем отмечались распространение патологического процесса с вовлечением мышц шеи, правой верхней конечности, затем правой нижней конечности, миоклонии правой кисти и тремор правой нижней конечности. Выявлены вторичные митохондриальные нарушения в виде повышения уровня лактата в крови до и после нагрузки углеводами. Также выявлено снижение активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови: сукцинатдегидрогеназы, фермента II комплекса дыхательной цепи митохондрий, α-глицерофосфатдегидрогеназы, участвующей в жировом обмене митохондрий, глутаматдегидрогеназы (обмен аминокислот в митохондриях). Уровень лактатдегидрогеназы в лимфоцитах периферической крови у больной повышен. Выявленные вторичные митохондриальные нарушения могут быть показанием для назначения энерготропных препаратов наряду с препаратами леводопы и агонистами дофаминергических рецепторов. В представленном наблюдении можно утверждать аутосомно-доминантное наследование, так как у больной имеется характерная клиническая картина заболевания и выявлена мутация в гетерозиготном состоянии в гене *VPS16*.

Ключевые слова: дистония 30-го типа, митохондриальные нарушения, сукцинатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа, α-глицерофосфатдегидрогеназа, глутаматдегидрогеназа

Для цитирования: Латыпов А.Ш., Котов С.В., Проскурина Е.В., Сидорова О.П., Новикова Е.С., Василенко И.А., Кассина Д.В. Торсионная дистония 30-го типа. Клиническое наблюдение. Consilium Medicum. 2023;25(2):102–104. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202222

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Torsion dystonia type 30. Clinical observation. Case report

Artur Sh. Latypov, Sergey V. Kotov, Elena V. Proskurina, Olga P. Sidorova[✉], Ekateina S. Novikova, Irina A. Vasilenko, Darya V. Kassina

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

A 58-year-old patient with type 30 dystonia (OMIM619291) detected by genome-wide sequencing was described. A variant of rs778751388, not previously described in the literature, has been identified in the heterozygous state in exon 2 of 24 of the *VPS16* gene, leading to the amino acid substitution of P.Cys36A4rg. DNA change (HG38)(protein change) – 20:g.2859771T>C ENST00000380445.8:c.106T>C ENSP00000369810.3:p.Cys36Arg. The patient's disease began quite late, in the 4th decade of life, with spastic torticollis. Subsequently, the spread of the pathological process involving the muscles of the neck, the right upper limb, then the right lower limb, myoclonia of the right hand and tremor of the right lower limb was noted. Secondary mitochondrial disorders were revealed in the form of an increase in the level of lactate in the blood before and after loading with carbohydrates. A decrease in the activity of mitochondrial enzymes in peripheral blood lymphocytes was also revealed: succinate dehydrogenase, an enzyme of the mitochondrial respiratory chain complex II; α-glycerophosphate dehydrogenase involved in mitochondrial fat metabolism; glutamate dehydrogenase (amino acid metabolism in mitochondria). The level of lactate dehydrogenase in peripheral blood lymphocytes in the patient was elevated. The identified secondary mitochondrial disorders may be an indication for the appointment of energotropic medicines along with levodopa drugs and dopaminergic receptor agonists. In the presented observation, it can be argued about autosomal dominant inheritance, since the patient has a characteristic clinical picture of the disease and a mutation in the heterozygous state in the *VPS16* gene was detected.

Keywords: type 30 dystonia, mitochondrial disorders, succinate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, α-glycerophosphate dehydrogenase, glutamate dehydrogenase

For citation: Latypov ASH, Kotov SV, Proskurina EV, Sidorova OP, Novikova ES, Vasilenko IA, Kassina DV. Torsion dystonia type 30. Clinical observation. Case report. Consilium Medicum. 2023;25(2):102–104. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202222

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Сидорова Ольга Петровна** – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии фак-та совершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: sidorovaop2019@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4113-5799; SPIN-код: 9828-2653

Латыпов Артур Шамилович – канд. мед. наук, зав. медико-генетическим центром ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: a.latypov@monikiweb.ru; ORCID: 0009-0006-0064-0448; SPIN-код: 8397-8862

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, зав. каф. неврологии фак-та совершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: kotovsv@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8706-7317; SPIN-код: 9828-2653

Проскурина Елена Валерьевна – зав. центром орфанных болезней ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: 0009-0002-4865-433X; SPIN-код: 8105-7528

[✉]**Olga P. Sidorova** – D. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: sidorovaop2019@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4113-5799; SPIN code: 9828-2653

Artur Sh. Latypov – Cand. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: a.latypov@monikiweb.ru; ORCID: 0009-0006-0064-0448; SPIN code: 8397-8862

Sergey V. Kotov – D. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. ORCID: 0000-0002-8706-7317; SPIN code: 9828-2653

Elena V. Proskurina – Head of the Orphan Diseases, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. ORCID: 0009-0002-4865-433X; SPIN code: 8105-7528

Введение

Дистония-30 (DYT30) является аутосомно-доминантным неврологическим заболеванием, начинающимся в первые десятилетия жизни. У пациентов наблюдается оромандибулярная, шейная, бульбарная дистония или дистония верхних конечностей и обычно – медленное прогрессирующее до генерализованной дистонии. Некоторые пациенты могут потерять способность передвигаться. У подгруппы пациентов также могут быть когнитивные нарушения, включая умеренную умственную отсталость или психиатрические проявления.

D. Steel и соавт. (2020 г.) [1] сообщили о 19 пациентах из 14 неродственных семей европейского происхождения с DYT30. У пациентов в возрасте от 17 до 69 лет наблюдалась прогрессирующая дистония с ранним началом в среднем возрасте 12 лет (от 3 до 50). Начальные признаки включали оромандибулярное, бульбарное, шейное и верхнее поражение конечностей, а также затруднение речи, дисфонию и писчий спазм. У большинства пациентов развилась генерализованная дистония, хотя только 16% потеряли способность к самостоятельному передвижению. Примерно у 1/3 пациентов отмечена легкая или умеренная умственная отсталость и/или психиатрические проявления, включая расстройства настроения, импульсивность. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, выполненной у 4 пациентов, выявлена генерализованная церебральная атрофия, изменение в базальных ганглиях и среднем мозге. Также обнаружены некоторые признаки отложения железа.

У 19 пациентов из 14 неродственных семей с DYT30 D. Steel и соавт. (2020 г.) выявили гетерозиготные мутации с нарушением функции в гене *VPS16*. Мутации, которые обнаружены с помощью секвенирования экзона, отсутствовали в базе данных gnomAD, за исключением 1 (R635X), которая обнаружена 1 раз (1 из 248 918 аллелей). Выявлено 4 мутации со сдвигом рамки, 3 нонсенс-мутации и 3 мутации в месте сплайсинга; у 1 пациента – микроделеция *de novo* в гене *VPS16*. Четыре мутации унаследованы от родителя с симптомами заболевания и 4 – от здорового родителя, что соответствует неполной пенетрантности. Характер наследования у остальных пациентов неизвестен.

H. Pott и соавт. (2021 г.) [2] сообщили о 42-летнем немецком мужчине с DYT30. В возрасте 16 лет у него развился правосторонний писчий спазм, который прогрессировал с вовлечением языка, глотки, шеи и туловища, сопровождаясь миоклоническими подергиваниями. Ноги не затронуты. У него отсутствовали когнитивные нарушения, и на МРТ головного мозга отмечен легкий неспецифический глиоз.

У пациента выявлена гетерозиготная мутация со сдвигом рамки считывания в гене *VPS16* (608550.0005). Мутация обнаружена путем прямого секвенирования по Сэнгеру.

L. Li и соавт. (2021 г.) [3] сообщили о 28-летней китайке с ранним началом мультифокальной дистонии. В 11 лет у нее развилась кривошея, но в 8 лет у нее уже отмечен тремор нижних конечностей. Дистония прогрессировала, развились орофациальная дискинезия, бульбарная дистония и дистония нижних конечностей. Отмечались дисфония и затруднение глотания. У пациентки выявили гетерозиготную мутацию со сдвигом рамки считывания в гене *VPS16*

(Arg643fsTer). Вариант, который обнаружен с помощью секвенирования всего экзона и подтвержден секвенированием Сэнгера, унаследован от ее здорового отца, что указывает на неполную пенетрантность.

Также описана семья с аутосомно-рецессивным типом наследования заболевания. У 5 членов многопоколенной китайской семьи с аутосомно-рецессивным наследованием дистонии 30-го типа X. Cai и соавт. (2016 г.) [4] идентифицировали гомозиготную миссенс-мутацию в гене *VPS16* (N52K; 608550.0006). Мутация обнаружена с помощью комбинации картирования гомозиготности и секвенирования всего экзона и подтверждена секвенированием по Сэнгеру.

Клинический случай

Больная Б. 59 лет обратилась с жалобами на дрожание в правой руке и ноге, головы, головную боль распирающего характера. Заболела в возрасте 39 лет, когда на фоне эмоционального стресса возникли насильственные движения головы по типу «нет-нет», через 1 мес – поворот головы вправо. Диагностирована спастическая кривошея. Постепенно развивалась скованность в правой половине тела, сначала в руке, потом в ноге. Затем развилось дрожание в правой руке, потом в ноге. При чрезмерном мышечном напряжении может тормозиться речь. Назначены препараты леводопы и агониста дофаминовых рецепторов.

В неврологическом статусе: черепно-мозговые нервы без очаговой симптоматики. Легкий поворот головы вправо. Мышечный тонус в правых конечностях повышен по экстрапирамидному типу. Тремор головы по типу «нет-нет». Крупноразмашистые насильственные движения по типу миоклоний в правой кисти, тремор правой нижней конечности. Сухожильные рефлексы живые, равномерные. Чувствительность не нарушена. В позе Ромберга устойчива. Пальцевосовую и пяточно-коленную пробы выполняла точно.

На МРТ головного мозга – в левой лобной доле имеется субкортикальный очаг демиелинизации дистрофического характера. Церулоплазмин – 58 мг/дл (в норме 22–60 мг/дл). Медь в суточной моче – 5,3 мкг/сут (в норме до 45 мкг/сут). Лактат в крови до еды – 2,5 ммоль/л (в норме до 2,2 ммоль/л). Проведено количественное цитохимическое определение активности ферментов в лимфоцитах периферической крови по методу A. Perse в модификации Р.П. Нарциссова [5]: активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) – 16 гранул/лимфоцит (в норме 18,5–19 гранул/лимфоцит), α-глицерофосфатдегидрогеназы (α-ГФДГ) – 6,1 гранул/лимфоцит (в норме 9–12 гранул/лимфоцит), глутаматдегидрогеназы – 5,9 гранул/лимфоцит (в норме 9–12 гранул/лимфоцит), лактатдегидрогеназы – 19,9 гранул/лимфоцит (в норме 10–17 гранул/лимфоцит).

Проведено полногеномное секвенирование с исследованием ядерной и митохондриальной ДНК. Выявлен ранее не описанный в литературе вариант rs778751388 в гетерозиготном состоянии в экзоне 2 из 24 гена *VPS16*, приводящий к аминокислотной замене p.Cys36A4rg. Изменение ДНК (HG38)(изменение белка) – 20:g.2859771T>C ENST00000380445.8:c.106T>C ENSP00000369810.3:p.Cys36Arg. Глубина прочтения не менее 30x. Патогенные варианты в гене

Новикова Екатерина Сергеевна – мл. науч. сотр. отд-ния неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: novikovaekserg@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6004-9111; SPIN-код: 7300-0301

Василенко Ирина Анатольевна – д-р мед. наук, зав. лаб. биомедицинских методов исследования ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: vasilenko0604@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6374-9786; SPIN-код: 6611-9990

Кассина Дарья Валерьевна – науч. сотр. научно-исследовательской лаб. фак-та усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: vertebra1496@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6759-9121; SPIN-код: 9361-0908

Ekateina S. Novikova – Res. Assist., Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: novikovaekserg@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6004-9111; SPIN code: 7300-0301

Irina A. Vasilenko – D. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: vasilenko0604@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6374-9786; SPIN code: 6611-9990

Darya V. Cassina – Res. Officer, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: vertebra1496@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6759-9121; SPIN code: 9361-0908

VPS16 приводят к развитию дистонии, тип 30 (OMIM619291). В митохондриальном геноме изменений не выявлено.

У данной пациентки заболевание началось достаточно поздно, на 4-м десятилетии жизни, со спастической криповоши. В последующем отмечалось распространение патологического процесса с вовлечением мышц шеи, правой верхней конечности, затем правой нижней конечности. В течение 20 лет заболевание медленно прогрессировало.

Течение болезни у описанной нами пациентки напоминает случай, описанный L. Li и соавт. (2021 г.) [3]. В то же время у нашей пациентки отмечены гиперкинезы – крупноразмашистые движения в правой кисти по типу миоклоний, как у больного, описанного H. Pott и соавт. (2021 г.) [2].

У больной выявлены вторичные митохондриальные нарушения в виде повышения уровня лактата в крови до и после нагрузки углеводами. Также определено снижение активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови. Снижена активность СДГ, фермента II комплекса дыхательной цепи митохондрий, а также активность α -ГФДГ, участвующей в жировом обмене митохондрий. Снижена активность глутаматдегидрогеназы (обмен аминокислот в митохондриях). Уровень лактатдегидрогеназы в лимфоцитах периферической крови у больной повышен. Изменение активности СДГ является показанием для назначения энерготропного препарата идебенона, который является аналогом природного вещества коэнзима Q_{10} , но в отличие от него легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Также может быть назначен препарат карнитина, учитывая снижение активности α -ГФДГ.

В представленном наблюдении можно утверждать аутосомно-доминантное наследование, так как у больной имеется характерная клиническая картина заболевания и выявлена мутация в гетерозиготном состоянии в гене VPS16.

Заключение

Таким образом, представлено новое наблюдение пациентки с дистонией 30-го типа, обусловленной ранее не описанной мутацией в гене VPS16, которую удалось выявить с помощью секвенирования генома. Заболевание дебютировало сравнительно поздно (в 39 лет) для данной формы дистонии. В клинической картине сочетаются дистония, миоклонии, экстрапирамидное повышение мышечного тонуса в правых конечностях. Заболевание медленно прогрессирует. Выявлены вторичные митохондриальные нарушения, что может быть показанием для назначения энерготроп-

ных препаратов наряду с препаратами леводопы и агонистами дофаминергических рецепторов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information.

Литература/References

1. Steel D, Zech M, Zhao C, et al. Loss-of-function variants in HOPS complex genes VPS16 and VPS41 cause early onset dystonia associated with lysosomal abnormalities. *Ann Neurol.* 2020;88:867-77. DOI:10.1002/ana.25879
2. Pott H, Bruggemann N, Reese R, et al. Truncating VPS16 mutations are rare in early onset dystonia. *Ann Neurol.* 2021;89:625-6. DOI:10.1002/ana.25990
3. Li LX, Jiang LT, Liu Y, et al. Mutation screening of VPS16 gene in patients with isolated dystonia. *Parkinsonism Relat Dis.* 2021;83:63-5. DOI:10.1016/j.parkreldis.2020.12.014
4. Cai X, Chen X, Wu S, et al. Homozygous mutation of VPS16 gene is responsible for an autosomal recessive adolescent-onset primary dystonia. *Sci Rep.* 2016;6:25834. DOI:10.1038/srep25834
5. Котов С.В., Сидорова О.П., Бородатая Е.В. Митохондриальные нарушения при нервно-мышечной патологии. *Нервно-мышечные болезни.* 2019;9(3):22-31 [Kotov SV, Sidorova OP, Borodataya EV. Mitochondrial disorders in neuromuscular pathology. *Neuromuscular Diseases.* 2019;9(3):22-31 (in Russian)]. DOI:10.17650/2222-8721-2019-9-3-22-31

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2023



OMNIDOCOR.RU