

Ю.Б. Гречанина¹, А.А. Майстренко², С.В. Лесняк²

¹Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

²Харьковский межобластной специализированный медико-генетический Центр – Центр редких (орфанных) заболеваний, Харьков, Украина

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ОРФАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ – БОЛЕЗНЬ КАНАВАНА. ПУТИ ЭФФЕКТИВНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Резюме. В статье описаны примеры клинического полиморфизма наследственного метаболического заболевания – болезни Канавана; представлены 4 случая заболевания с различными сопутствующими неспецифическим обменными нарушениями, коррекция которых дала возможность улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: болезнь Канавана; клинический полиморфизм; метаболизм.

Вступление

Болезнь Канавана ван Богарта-Бертра (спонгиозная младенческая дегенерация, спонгиозная дегенерация белого вещества мозга, болезнь Кэнэвэн ван Богарта-Бертра, губчатая дегенерация ЦНС) – относится к группе лейкодистрофий (прогрессирующим наследственным нейродегенеративным заболеваниям) с аутосомно-рецессивным типом наследования. Как и все заболевания данной группы, клинически отмечается тяжелое, прогрессирующее течение за счёт, в первую очередь, выраженной неврологической симптоматики. Болезнь Канавана была описана Миртелем Канаваном в 1931 году [1, 3-5, 13]. А в 1991 году Рубеном Маталоном был выделен ген, отвечающий за это заболевание. Спустя несколько лет разработана и внедрена пренатальная диагностика патологии [6, 9, 14]. Болезнь встречается у людей любой национальности, однако частота выше в популяции евреев ашкенази (каждый 40 представитель является носителем патологического гена) [2].

Заболевание обусловлено мутацией гена ASPA, который локализован на коротком плече 17 хромосомы (локус 17p13.2) и отвечает за синтез аспартоацилазы – этот фермент обеспечивает расщепление N-ацетиласпартата, который синтезируется митохондриями нейронов и содержится в тканях мозга в большом количестве.

В настоящее время известно около 12 мутаций данного гена, которые встречаются с различной частотой. Чаще всего встречаются точечные мутации, при которых происходит замена одних нуклеотидов другими [16, 17]. Для представителей популяции евреев ашкенази характерны мутации p.Glu285Ala и p.Tyr231X, у представителей европейских наций часто наблюдается самая древняя мутация гена ASPA – p.Ala305Glu. Частичная утрата (делеция) экзонов и нуклеотидов и сплайсинговые мутации встречаются относительно редко [10, 15].

Основные проявления затрагивают нервную систему: прогрессирующая задержка психомоторного развития, гидроцефальный и судорожный синдром, симптомокомплекс вялого ребенка. Также при поражении черепно-мозговых нервов возможна слепота, глухота, нарушение акта глотания. Заболевание диагностируется при наличии клинических проявлений, повышении уровне N-ацетиласпартата в моче. Подтверждающей диагностикой является молекулярное исследование гена ASPA [7, 8, 11].

В зависимости от типа мутации болезнь Канавана подразделяется на несколько форм:

- типичная форма, для которой характерна классическая картина заболевания;
- атипичная форма, при которой увеличивается продолжительность жизни, отсутствуют грубые двигательные нарушения и тяжелая задержка развития; возникает при наличии компаунд-гетерозиготности (на гомологичных хромосомах присутствуют в одном и том же локусе 2 разных мутантных аллеля).

Поскольку начало заболевания наблюдается в различных возрастных периодах, также клинически выделяют:

- неонатальная форма (манифестация с 1-го месяца жизни)
- инфантильная форма, которая является самой распространенной (дебют приходится на 3-5 месяцев жизни)
- поздняя форма.

В настоящее время нет эффективной терапии болезни Канавана. Описаны лишь методики, которые могут «замедлять» течение заболевания, но не излечивать. В США используется подбор терапевтических средств, таких как цитрат лития, ацетат кальция, сукцинат натрия [12]. В настоящее время внедрена генная терапия (апробирована и внедрена в штате Нью-Джерси (США)). Её принцип заключается в клонировании и внедре-

нии в организм здорового гена с помощью непатогенных адено-ассоциированных вирусов, которые в растворе вводятся в головной мозг.

Исследуется и эффективность заместительной терапии, при которой N-ацетиласпартат замещается глицерилацетатом. При использовании данного метода лечения наблюдаются:

- появление новых моторных навыков;
- увеличение количества галактоцереброзидов;
- уменьшение в белом веществе ЦНС спонгиозной вакуолизации.

Данное исследование продолжается, поскольку необходимо выяснить переносимость и безопасность такой заместительной терапии, адекватную дозировку и способ введения препарата.

Целью нашего исследования явилось изучение клинического полиморфизма болезни Канавана, поиски путей эффективной метаболической реабилитации.

Материалы и методы

За последние 8 лет в ХМСМГЦ-ЦР(О)З за-

регистрировано 4 первично выявленных случая болезни Канавана у детей: в 2010 г. – 2 случая, в 2012 г. – 1 случай, в 2017 г. – 1 случай.

В настоящее время в Центре состоят на диспансерном учете 5 детей с подтвержденным диагнозом болезни Канавана. Несмотря на схожесть клинической симптоматики в плане тяжести заболевания, выраженных проявлений демиелинизации при проведении ЯМРТ головного мозга, быстрое прогрессирование, имелись и различия, прежде всего, это нарушения мышечного тонуса – отмечалась как гипотония, так и гипертония, а также дистония. Эпиприступы отмечались у всех пациентов. Фенотипически у всех пациентов определялись клинические проявления соединительнотканной дисплазии (гиперэластичность кожных покровов, голубые склеры, гипермобильность суставов, выраженная подкожная венозная сеть), гидроцефальный синдром (табл.1). При обследовании были использованы как методы классической генетики, так и современные биохимические и молекулярно-генетические методы.

Таблица 1

Клинический полиморфизм болезни Канавана у пациентов, состоящих на диспансерном учете в ХМСМГЦ — ЦР(О)З

	Ч., ж	К., ж	П., м	К., м	К., м
Задержка психо-речевого	+	+	+	+	+
ЗФР	+	+	+	+	+
Эписиндром	+	+	+	+	+
Гипотония	+	+	+		
Гипертонус				+	+
Рвота	+		+		
Гомоцистеин (μmol/l)	7.99	6.0	7.8	10.59é	9.50
Витамин В12 (pg/ml)	195.0	328		1104é	320
Фолиевая кислота (ng/ml)	19.0é	16.2	20.8	3.7é	19.16é
Гомоцистеин (μmol/l)	7.99	6.0	7.8	10.59é	11.19é
Магний (mmol/l)	1.05é	1.02	0.96é	1.05é	1.04é
Натрий (mmol/l)	124é	137.6	142	141	147é
Калий (mmol/l)	4.9	6.4é	4.20	5.0é	6.33 é
Кальций (mmol/l)	2.75	2.80é	2.68	2.35	2.746é
Кальций ион.		1.28é		1.35é	1.36é
Фосфор (mmol/l)	1.82	2.32é	2.16	1.90é	2.04é
Хлориды (mmol/l)	107.83é	111é	108é	108é	116é
Цинк (μmol/l)	16.3	1086 мкг\л		8.60é	18.90é
Медь (μmol/l)	22.64	1429.0 мкг\л		19.2	18.7
Железо (μmol/l)	6.8	19.2é	8.27	4.5é	7.4é
Ферритин				11.70é	16.86é
АЛТ (Ед/л)		76é	36.0	33é	79é
АСТ (Ед/л)		111é	39.0	52é	67é
Альфа-амилаза (Ед/л)		13.0	23.0é		
Креатинин		28.0	38.80é	44	37

	Ч., ж	К., ж	П., м	К., м	К., м
Щелочная фосфатаза (Ед/л)		358é	710é	137.0	181.6
Общий белок (g/l)		57			
Холестерин (mmol/l)		2.79	4.39	3.45	3.94
Триглицериды (mmol/l)			1.01	1.53é	2.16é
Коэффициент атерогенности				3.3é	4.3é
С-реактивный белок мг/л		8.0é			
Глюкоза (mmol/l)		4.8	5.9é	4.34	4.45
25-ОН-Витамин D (ng/ml)	89.55	28.08é		14.9é	4é
Витамин А		0.36		0.33	0.46é
Витамин Е		2.83		6.5	8.4
Витамин С		8.3		7.2	12.5
Триптофан (mmol/l)				é	
Серин(mmol/l)					é
CMV Ig G		+			
anti-RubellaIgG		+			
Вирус ТТ (ТТV)	+				
Вирус гепатита С (HCV)	+				
N-ацетил-L-аспарагиновая кислота	é	é		é	é
ЛДГ		645é	311.0		
Лактазная недостаточность	С/Т				
Инсулин (мкМЕ/мл)		2.30			
Литий (mmol/l)		é	0.02é		
Серотонин (нг/мл)		410.57é	316.3é		

Так как нашей задачей была оценка особенностей клинического полиморфизма и поиск путей возможной биохимической коррекции метаболического фона, на основании проведенного полного биохимического исследования была назначена индивидуальная терапия, которая позволила нормализовать значимые показатели обмена, что отразилось на более благоприятном течении заболевания. Практически у всех детей уменьшились судорожные проявления, улучшился тонус, улучшились когнитивные функции.

Выводы

Таким образом, представленные данные позволяют прийти к заключению, что при любом моногенном заболевании необходимо проведение поиска путей биохимической коррекции, что помогает улучшить качество жизни пациента и течение основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Banker b. Q., Robertson j. T., Victor m. Spongy degeneration of the central nervous system in infancy // Neurology. — 1964. — Vol.14. — P.981—1001. — PMID 14239091.
2. Feigenbaum A., Moore R., Clarke J., Hewson S., Chitayat D., Ray P. N., Stockley T.L. Canavan disease: carrier-frequency determination in the Ashkenazi Jewish population and development of a novel molecular diagnostic assay. (англ.) // American journal of medical genetics. Part A. — 2004. — Vol. 124A, no. 2. — P. 142—147. — DOI:10.1002/ajmg.a.20334. — PMID 14699612.
3. Van Passel-Clark L, Pearl PL. Leukodystrophy (Canavan Disease). *NORD Guide to Rare Disorders*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003: 550-1.
4. Rowland LP. Ed. *Merritt's Neurology*. 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:555-6.
5. Janson CG, McPhee SW, Francis J, et al., Natural history of Canavan disease revealed by proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) and diffusion-weighted MRI. *Neuropediatrics*. 2006; 37:209-21.
6. Surendran S, Michals-Matalon K, Quast MJ, et al. Canavan disease: a monogenic trait with complex genomic interaction. *Mol Genet Metab*. 2003; 80:74-80.
7. Olsen TR, Tranebjaerg L, Kvittingen EA, et al., Two novel aspartoacylase gene (ASPA) missense

- mutations specific to Norwegian and Swedish patients with Canavan disease. *J Med Genet.* 2002; 39:55-8.
8. Janson C, McPhee S, Bilaniuk L, et al. Clinical protocol. Gene therapy of Canavan disease: AAV-2 vector for neurosurgical delivery of aspartoacylase gene (ASPA) to the human brain. *Hum Gene Ther.* 2002;20:1391-412.
 9. Matalon R, Matalon KM. Canavan disease prenatal diagnosis and genetic counseling. *ObstetGynecolClin North Am.* 2002;29:297-304.
 10. Sugarman EA Allitto BA. Carrier testing for seven diseases common in the ashkenazijewish population: implications for counseling and testing. *Obstet Gynecol.* 2001;97:S38-S39.
 11. Gordon N. Canavan disease: a review of recent developments *Eur J Paediatr Neurol.* 2001;5:65-69.
 12. Leone P, Janson CG, Bilaniuk L, et al. Aspartoacylase gene transfer to the mammalian central nervous system with therapeutic implications for Canavan disease. *Ann Neurol.* 2000;48-9-10.
 13. Traeger EC, Rapin I. The clinical course of Canavan disease. *Pediatr Neurol.* 1998;18:207-12.
 14. Matalon R. Canavan disease: diagnosis and molecular analysis. *Genet Test.* 1997;1:21-25.
 15. Kaul R, Gao GP, Balamurugan K, et al. Spectrum of Canavan mutations among Jewish and non-Jewish patients. *Am J Hum Genet.* 1994;55:A212.
 16. National Institute of Neurological Disorders and Stoke. NINDS Canavan Disease Information Page. <http://www.ninds.nih.gov/disorders/canavan/canavan.htm> Last Updated June 13, 2013. Accessed May 12, 2015.
 17. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). The Johns Hopkins University. Canavan Disease. Entry No: 271900. Last Edited May 13, 2008. Available at: <http://omim.org/entry/271900> Accessed May 12, 2015.

Ю.Б. Гречанина, А.А. Майстренко, С.В. Лісняк

**КЛІНІЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ОРФАННОГО ЗАХВОРЮВАННЯ – ХВОРОБА
КАНАВАНА.
ШЛЯХИ ЕФЕКТИВНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ**

Резюме

У статті описані приклади клінічного поліморфізму спадкового метаболічного захворювання – хвороби Канавана; представлені 4 випадки захворювання з різними супутніми неспецифічним обмінними порушеннями, корекція яких дала можливість поліпшити якість життя пацієнтів.

Ключові слова: хвороба Канавана; клінічний поліморфізм; метаболізм.

Yu.B. Grechanina, A.A. Maystrenko, S.V. Lisniak

**CLINICAL POLYMORPHISM OF ORPHAN DISEASES –
DISEASE OF CANAVAN.
WAYS OF EFFICIENT REHABILITATION**

Summary

The article describes examples of clinical polymorphism of a hereditary metabolic disease – Canavan disease; 4 cases of the disease with various concomitant nonspecific metabolic disorders are presented, the correction of which made it possible to improve the quality of life of patients.

Key words: Canavan's disease; clinical polymorphism; metabolism.

Надійшло до редакції 01.10.2018р.

Підписано до друку 22.11.2018р.