



Межсемейный полиморфизм дистонии первого типа

Остапчук К.А. • Котов С.В. • Сидорова О.П. • Поляков А.В. • Галеева Н.М. • Мисиков В.К.

Остапчук Константин

Александрович – аспирант кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии факультета усовершенствования врачей¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–10, Российская Федерация.

Тел.: +7 (495) 631 73 62.

E-mail: kotovsv@yandex.ru

Сидорова Ольга Петровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. неврологического отделения, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Поляков Александр Владимирович – д-р биол. наук, профессор, руководитель лаборатории ДНК-диагностики²

Галеева Наиля Мансуровна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории ДНК-диагностики²

Мисиков Виктор Казбекович – канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей¹

Актуальность. Наиболее частой мутацией в гене TOR1A (DYT1) (9q34), обуславливающей дистонию 1-го типа (дофа-независимую форму торсионной дистонии), является делеция с.907-909delGAG в 5-м экзоне гена (303delGlu). В российской популяции у больных цервикальной дистонией этой мутации не обнаружено.

Цель – выявить наличие и клинические особенности межсемейного полиморфизма у больных дистонией 1-го типа в Московской области.

Материал и методы. У 21 пациента с дистонией проведено молекулярно-генетическое обследование с использованием метода секвенирования для выявления мутации в гене DYT1.

Результаты. У 16 из 21 больного была выявлена только цервикальная дистония, без мутации в гене DYT1. Среди 5 больных с торсионной дистонией в 2 случаях обнаружена наиболее часто встречающаяся мутация в гене DYT1 – делеция трех нуклеотидов (del1302/303, или с.907_909delGAG). У больных с выявленной

мутацией наблюдались различия в клинической картине и начале заболевания. У пациента 30 лет заболевание дебютировало в возрасте 14 лет, отмечалась торсионная дистония. У пациента 50 лет заболевание началось в 46 лет с дистонии мышц туловища, затем в 48 лет присоединилась цервикальная дистония (левосторонний тортиколлис), причем 2 курса ботулинотерапии (ботулинический токсин типа А в комплексе с гемагглютинином, 300 ЕД) оказали минимальный эффект.

Заключение. В популяции Московской области при цервикальной дистонии мутации в гене DYT1 не отмечено, что соответствует данным литературы, а при торсионной дистонии мутация в гене DYT1 обнаружена в 2 из 5 случаев (40%). Был выявлен межсемейный полиморфизм заболевания.

Ключевые слова: дистония, торсионная дистония, цервикальная дистония, мутация, DYT1, полиморфизм.

Торсионная дистония 1-го типа (DYT1) (128100 OMIM) – наследственное заболевание, обусловленное мутацией в гене TOR1A и характеризующееся тоническим сокращением мышц, которые приводят к медленным скручивающим и наклонным движениям и формированию патологических поз (спастическая кривошея, торсионная дистония) [1, 2]. Распространенность заболевания составляет 1:23 000 среди евреев-ашкенази и 1:160 000 по всему миру. Наиболее частой мутацией в гене TOR1A (DYT1) (9q34), свойственной дофа-независимой форме торсионной дистонии, является

делеция трех нуклеотидов с.907-909delGAG в 5-м экзоне гена TOR1A (303delGlu).

Известно, что при фокальных дистониях, в частности цервикальной дистонии, роль генетической отягощенности ниже, чем при генерализованных формах. Тем не менее исследования роли генетических нарушений при фокальных дистониях продолжаются, при этом наибольшее внимание уделяется гену DYT1. Следует отметить, что распространенность мутации в гене DYT1 меняется в зависимости от обследуемой популяции, достигая наибольших значений в еврейской, в которой в средние века преобладали процессы дрейфа

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; 115478, г. Москва, ул. Москворечье, 1, Российская Федерация



генов. В странах Восточной Европы проведены лишь единичные исследования, посвященные этому вопросу. При этом генетические исследования этих народов представляют особый интерес в связи с формированием их генофондов в условиях потока генов – активных миграционных процессов с Востока и менее выраженных с Запада [3, 4, 5, 6].

Мутация в гене DYT1 влияет, вероятно, на метаболизм медиаторов в подкорковых ядрах. Предполагаемый механизм заключается в утрате глутаминовой кислоты в карбоксильной части белка торсина А, который экспрессируется

в дофаминергических нейронах компактной части черной субстанции, обладает аденозинтрифосфат-связывающей активностью и участвует в высвобождении нейромедиаторов и функционировании митохондрий. Делеция GAG в гене DYT1 обнаруживается не только у больных с типичной генерализованной формой дофа-независимой дистонии, но и у пациентов с фокальными, мультифокальными и сегментарными формами дофа-независимой дистонии, а также у лиц с атипичными клиническими проявлениями болезни (постуральный тремор рук, заикание вследствие

Демографические показатели, данные генетического исследования и результаты ботулинотерапии у обследованных больных с дистонией

№ п/п	Пол	Возраст	Возраст дебюта	Клинический диагноз	Мутация в гене DYT1	Количество введений ботулотоксина	Показатели TWSTRS, баллы		Показатели ВАШ, баллы	
							до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1	Ж	30	26	ЦД, ТК	–	2	51,75	38	3	0
2	Ж	35	32	ЦД, ТК	–	1	24	22	0	0
3	Ж	41	38	ЦД, ТК	–	2	42,5	35,5	2	1
4	Ж	28	27	ЦД, ТК	–	3	40,75	21	6	3
5	Ж	40	35	ЦД, ТК	–	7	50	39	6	3
6	Ж	50	44	ЦД, ЛК	–	5	37,25	16,25	4	1
7	Ж	29	17	ЦД, ЛК	–	11	49,5	36	7	5
8	Ж	42	26	ЦД, ЛК	–	8	44,75	26	3	1
9	Ж	31	26	ЦД, ТК	–	3	13,25	12	1	0
10	Ж	49	38	ЦД, ТК	–	4	36,5	27,75	5	2
11	М	40	33	ЦД, ТК	–	11	41,75	31	7	0
12	М	38	32	ЦД, ТК	–	3	22,25	19	1	0
13	М	42	38	ЦД, ТК	–	3	39	29	0	0
14	М	33	31	ЦД, РК	–	2	27,5	2	3	1
15	М	35	28	ЦД, ТК	–	4	59	32	6	2
16	М	37	35	ЦД, ТК	–	4	40	26	0	0
17	Ж	50	41	ТД, ЦД, ТК	–	13	62,75	56	5	4
18	М	39	36	ТД, ЦД, ТК	–	6	17,75	5	3	0
19	М	49	47	ТД, ЦД, ТК	Del 302/303	2	55	53	1	0
20	М	43	40	ТД, ЦД, ТК	–	1	28	27	3	0
21	М	30	14	ТД	Del 302/303	–	–	–	–	–

TWSTRS – оценочная шкала спастической кривошеи Западного Торонто (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale), ВАШ – визуальная аналоговая шкала, Ж – женский, М – мужской, ЦД – цервикальная дистония, ТК – тортиколлис, ЛК – латероколлис, РК – ретроколлис, ТД – торсионная дистония



дистонии оральной мускулатуры). Данная мутация обладает сравнительно низким уровнем пенетрантности – до 40% [7, 8, 9].

Дистония 1-го типа является дофа-независимой гиперкинетической формой дистонии. Начало заболевания обычно приходится на первое десятилетие жизни. Отмечаются вычурные, «скручивающие» движения конечностей, туловища, шеи, которые усиливаются при ходьбе и приводят к инвалидизации пациентов. В российской популяции при исследовании 668 больных цервикальной дистонией не было выявлено делеции 302/303 в 5-м экзоне гена TOR1A. Обнаружена ассоциация фокальной/сегментарной дистонии у российских пациентов с микросателлитным полиморфизмом (CT/GT/GA)_n, локализованным в 5'-нетранслируемой области гена дофаминавого рецептора DYT5 [10].

Цель исследования – выявить наличие и клинические особенности межсемейного полиморфизма у больных дистонией 1-го типа в Московской области.

Материал и методы

Для выявления мутации в гене DYT1 в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» у 21 пациента с дистонией в Московской области проведено молекулярно-генетическое обследование с использованием метода секвенирования.

Результаты

Из 21 обследованного у 16 выявлена только цервикальная дистония, без мутации в гене DYT1 (таблица). Торсионная дистония диагностирована у 5 пациентов, в том числе у 4 с цервикальной дистонией. У 2 обнаружена наиболее часто встречающаяся мутация в гене DYT1 – делеция 3 нуклеотидов (del1302/303, или c.907_909delGAG). Таким образом, в популяции Московской области удельный вес больных с мутацией del1302/303 среди пациентов с дистонией 1-го типа составил 40%. В клинической картине и начале заболевания у больных с выявленной мутацией были различия, что объясняется межсемейным полиморфизмом.

Один случай мутации был выявлен у больного 50 лет. Заболевание дебютировало в 46 лет с торсионной дистонией туловища, затем в 48 лет присоединилась цервикальная дистония (лево-сторонний тортиколлис). Среди родственников пациента экстрапирамидной патологии не выявлено. Ботулинотерапия у данного пациента оказала минимальный эффект, оцененный по шкале спастической кривошеи Западного Торонто (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale – TWSTRS) как 60 баллов до лечения и 59 – после лечения. В другом случае у больного 30 лет заболевание началось в возрасте 14 лет. Наблюдалась торсионная дистония без наличия клинических признаков цервикальной дистонии. Обследование родителей пациента выявило наличие делеции в гене DYT1 у отца, не имеющего симптомов заболевания, что свидетельствует о неполной пенетрантности данной мутации.

Заключение

В популяции Московской области среди обследованных больных с изолированной цервикальной дистонией не обнаружено мутации в гене DYT1, в то время как при генерализованной дистонии (в том числе с проявлениями цервикальной дистонии) частота выявления мутации составила 40%, что совпадает с данными, полученными другими авторами [10]. При дистонии 1-го типа с наличием мутации Del 302/303 в подмосковной популяции выявлен межсемейный полиморфизм заболевания, характеризующийся как вариабельностью возраста дебюта заболевания (разница в дебюте составила 32 года), так и различием клинической картины (при раннем дебюте – торсионная дистония без признаков цервикальной дистонии, при позднем дебюте к торсионной дистонии присоединилась цервикальная дистония).

Полученные данные подчеркивают важность клинического наблюдения за пациентами с фокальной дистонией для своевременного выявления вовлечения других групп мышц в гиперкинез, что позволяет уточнить диагноз и тактику лечения, в том числе ботулинотерапии. ☺

Литература

1. Котов СВ. Основы клинической неврологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 671 с.
2. Мельничук ПВ, ред. Болезни нервной системы. Т. 2. М.: Медицина; 1982. с. 115.
3. Маркова ЕД, Лимборская СА, Иллариошкин СН, Миклина НИ, Шадрин МИ, Сломинский ПА, Иванова ИА, Попова СН. Молекулярно-генетический анализ торсионной дистонии в России. Генетика. 2000;36(7):952–8.
4. Bressman SB. Genetics of dystonia: an overview. Parkinsonism Relat Disord. 2007;13 Suppl 3:S347–55.
5. Petrucci S, Valente EM. Genetic issues in the diagnosis of dystonias. Front Neurol. 2013;4:34.
6. Иллариошкин СН, Маркова ЕД, Миклина НИ, Иванова-Смоленская ИА. Молекулярная генетика наследственных дистонических синдромов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000;100(8):60–6.
7. Дадали ЕЛ, Гинтер ЕК, Поляков АВ. Генетическая гетерогенность и некоторые другие проблемы, осложняющие диагностику на-



следственных болезней нервной системы. Нервно-мышечные болезни. 2012;(1):11–9.

8. Gambarin M, Valente EM, Liberini P, Barrano G, Bonizzato A, Padovani A, Moretto G, Fiorio M, Dallapiccola B, Smania N, Fiaschi A, Tinazzi M. Atypical phenotypes and clinical variability

in a large Italian family with DYT1-primary torsion dystonia. *Mov Disord.* 2006;21(10):1782–4.

9. Bressman SB, Raymond D, Wendt K, Saunders-Pullman R, De Leon D, Fahn S, Ozelius L, Risch N. Diagnostic criteria for dystonia

in DYT1 families. *Neurology.* 2002;59(11):1780–2.

10. Краснов МЮ, Тимербаева СЛ, Иллариошкин СН. Генетика наследственных форм дистонии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2013;7(2):55–62.

References

1. Kotov SV. *Osnovy klinicheskoy neurologii* [Basics of clinical neurology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 671 p. (in Russian).
2. Mel'nichuk PV, editor. *Bolezni nervnoy sistemy* [The disorders of the nervous system]. Vol. 2. Moscow: Meditsina; 1982. p. 115 (in Russian).
3. Markova ED, Limborskaya SA, Illarioshkin SN, Miklina NI, Shadrina MI, Slominskiy PA, Ivanova IA, Popova SN. Molekulyarno-geneticheskiy analiz torsionnoy distonii v Rossii [Molecular genetic testing in torsion dystonia in Russia]. *Genetika.* 2000;36(7):952–8 (in Russian).
4. Bressman SB. Genetics of dystonia: an overview. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13 Suppl 3:S347–55.

5. Petrucci S, Valente EM. Genetic issues in the diagnosis of dystonias. *Front Neurol.* 2013;4:34.
6. Illarioshkin SN, Markova ED, Miklina NI, Ivanova-Smolenskaya IA. Molekulyarnaya genetika nasledstvennykh distonicheskikh sindromov [Molecular genetics of the hereditary dystonic syndromes]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2000;100(8):60–6 (in Russian).
7. Dadali EL, Ginter EK, Polyakov AV. Geneticheskaya geterogennost' i nekotorye drugie problemy, oslozhnyayushchie diagnostiku nasledstvennykh bolezney nervnoy sistemy [Genetic heterogeneity of hereditary diseases of nervous system: problems and solutions]. *Nervno-myshechnye bolezni.* 2012;(1):11–9 (in Russian).

8. Gambarin M, Valente EM, Liberini P, Barrano G, Bonizzato A, Padovani A, Moretto G, Fiorio M, Dallapiccola B, Smania N, Fiaschi A, Tinazzi M. A typical phenotypes and clinical variability in a large Italian family with DYT1-primary torsion dystonia. *Mov Disord.* 2006;21(10):1782–4.
9. Bressman SB, Raymond D, Wendt K, Saunders-Pullman R, De Leon D, Fahn S, Ozelius L, Risch N. Diagnostic criteria for dystonia in DYT1 families. *Neurology.* 2002;59(11):1780–2.
10. Krasnov MYu, Timerbaeva SL, Illarioshkin SN. Genetika nasledstvennykh form distonii [Genetics of hereditary forms of dystonia]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii.* 2013;7(2):55–62 (in Russian).

Interfamilial polymorphism of type 1 dystonia

Ostapchuk K.A. • Kotov S.V. • Sidorova O.P. • Polyakov A.V. • Galeeva N.M. • Misikov V.K.

Background: The most frequent mutation of the gene TOR1A (DYT1) (9q34), that causes type 1 dystonia (DOPA-unresponsive torsion dystonia) is the deletion c.907-909delGAG in the 5th exon of the gene (303delGlu). This mutation has not been found in the Russian population of patients with cervical dystonia.

Aim: To elucidate the existence and clinical characteristics of interfamilial polymorphisms in type 1 dystonia patients in the Moscow Region.

Materials and methods: Twenty one patients with dystonia underwent molecular genetic tests with DNA sequencing aimed at identification of the DYT1 gene mutation.

Results: Sixteen of 21 patients had only cervical dystonia without the DYT1 gene mutation. Among 5 patients with torsion dystonia, 2 cases demonstrated the most frequent mutation of the DYT1 gene, i.e., the deletion of three nucleotides (del1302/303, orc.907_909delGAG). There were

specific characteristics in clinical manifestation and onset of the disease in the patients with the mutation. In a 30-year old patient the disease manifested at the age of 14 with torsion dystonia. In a 50-year old patient the disease manifested at the age of 46 from trunk dystonia, which at the age of 48 was followed by cervical dystonia (left-side torticollis), where two courses of botulin treatment (type A botulinic toxin complexed with hemagglutinin, 300 U) were minimally effective.

Conclusion: No mutation in the DYT1 gene was found in the population of patients with cervical dystonia in the Moscow Region, which agrees with the literature data. In those with torsion dystonia, the DYT1 gene mutation was found in 2 of 5 (40%) cases. Interfamilial polymorphism of the disease was identified.

Key words: dystonia, torsion dystonia, cervical dystonia, mutation, DYT1, polymorphism.

Ostapchuk Konstantin Aleksandrovich – Post-graduate Student, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

Kotov Sergey Viktorovich – MD, PhD, Professor; Head of Department of Neurology; Head of Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹
✉ 61/2–10 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 631 73 62. E-mail: kotovsv@yandex.ru

Sidorova Olga Petrovna – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Neurology; Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

Polyakov Aleksandr Vladimirovich – Doctor of Biol. Sci., Professor, Head of Laboratory for DNA diagnostics²

Galeeva Nailya Mansurovna – PhD, Research Fellow, Laboratory for DNA diagnostics²

Misikov Viktor Kazbekovich – PhD, Assistant, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Research Centre of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e ul., Moscow, 115478, Russian Federation