

Синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера с фенотипом ранней спиноцереbellарной атаксии

Нужный Е.П., Абрамычева Н.Ю., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

В статье приведено описание семейного случая редкого наследственного прионного заболевания — синдрома Герстманна–Штраусслера–Шейнкера с верифицированной мутацией p.P102L в гене прионного белка PRNP. Клиническая картина была представлена прогрессирующей мозжечковой атаксией, пирамидным синдромом, бульбарными нарушениями и полиневропатией, что позволило установить предварительный диагноз «аутосомно-доминантная спиноцереbellарная атаксия». В дальнейшем окончательный диагноз был верифицирован с использованием технологии массового параллельного секвенирования. Особенности данного наблюдения являются вариабельный возраст дебюта в пределах одной семьи, в том числе необычно ранний возраст начала заболевания у пробанда (25 лет), отсутствие когнитивных нарушений, а также патологических изменений при проведении электроэнцефалографии и магнитно-резонансной томографии головного мозга. Обсуждается возможная модифицирующая роль полиморфизма в кодоне 129 гена PRNP (129Val) в формировании фенотипа заболевания, анализируются особенности клинической картины и методов диагностики данного синдрома.

Ключевые слова: синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера; прионный белок; ген PRNP; спиноцереbellарная атаксия; мутация.

Контакты: Евгений Петрович Нужный; enuzhny@mail.ru

Для ссылки: Нужный ЕП, Абрамычева НЮ, Федотова ЕЮ, Иллариошкин СН. Синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера с фенотипом ранней спиноцереbellарной атаксии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):63–66.

DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-63-66

Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome with early-onset spinocerebellar ataxia phenotype

Nuzhnyi E.P., Abramychyeva N.Yu., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N.

Research Center of Neurology, Moscow

80, Volokolamskoe shosse, Moscow 125367, Russia

The article presents a description of the family case of rare hereditary prion disease — Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome with a verified p.P102L mutation in the PRNP gene. The clinical picture was represented by progressive cerebellar ataxia, pyramidal signs, bulbar syndrome, and neuropathy, which made it possible to establish a preliminary diagnosis of autosomal dominant spinocerebellar ataxia. Subsequently, the final diagnosis was verified using the massive parallel sequencing technology. The features of this observation are the variable age of onset within the family, with the unusually early age of the disease onset in the proband (age of 25 years), the absence of cognitive impairment, as well as the absence of pathological changes in the electroencephalography and brain MRI study. The possible modifying role of polymorphism in codon 129 of the PRNP gene (129Val) in the disease phenotype formation, as well as the clinical findings and diagnostic methods of this syndrome are discussed.

Keywords: Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome; prion protein; PRNP gene; spinocerebellar ataxia; mutation.

Contact: Evgenii Petrovich Nuzhnyi; enuzhny@mail.ru

For reference: Nuzhnyi EP, Abramychyeva NYu, Fedotova EYu, Illarioshkin SN. Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome with early-onset spinocerebellar ataxia phenotype. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(6):63–66. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-63-66

Синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера (СГШШ; OMIM 137440) — крайне редкое фатальное нейродегенеративное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, относящееся к группе наследственных прионных заболеваний. Расчетная распространенность составляет 1–10 случаев на 100 млн населения, среди других прионных болезней СГШШ занимает промежуточное место между более распространенной болезнью Крейтцфельда–Якоба (БКЯ) и более редкой фатальной семейной бессонницей [1, 2].

Причиной СГШШ являются мутации в гене прионного белка PRNP, наиболее частая мутация — замена пролина

на лейцин в 102-м положении полипептидной цепи (p.P102L) [3].

Клиническая картина СГШШ в классическом варианте представляет собой прогрессирующую мозжечковую атаксию с началом на четвертой-пятой декаде жизни, однако отмечается значительная вариабельность возраста дебюта и клинических проявлений даже в пределах одной семьи [4]. По мере развития заболевания присоединяются когнитивные нарушения (деменция), пирамидный синдром, полиневропатия (гипорефлексия, амиотрофии, невропатические боли), реже наблюдаются эпилептические приступы, хореоатетоз, миоклонус. Медиана продол-

жительности жизни после начала заболевания составляет 7 лет, что дольше, чем при других прионных болезнях [3]. Тем не менее прогноз при СГШШ крайне неблагоприятен, а патогенетическая терапия до настоящего времени не разработана.

Представляем описание семейного случая СГШШ с клинической картиной прогрессирующей аутосомно-доминантной спиноцеребеллярной атаксии (СЦА). Получено письменное согласие пациента на проведение исследования, обработку и представление полученных данных.

Пациент Е., 29 лет, ингуш, госпитализирован в Научный центр неврологии с жалобами на невозможность самостоятельно ходить, стоять и сидеть без опоры, дискоординацию в руках, похудание конечностей, слабость в ногах, нечеткость речи, поперхивание.

С 25 лет отмечаются неуклонно прогрессирующая неустойчивость при ходьбе, слабость и похудание мышц ног. С 27 лет передвигается в коляске, с 28 лет ухудшилась речь, появилось поперхивание при глотании жидкой пищи.

Семейный анамнез отягощен: аналогичные клинические проявления наблюдались у двух старших братьев (III:2 и III:3, заболели в 24 года и 25 лет, умерли в 35 и 36 лет соответственно), матери (II:2, заболела в 49 лет, умерла в 54 года), брата и сестры матери (II:4, II:5), а также у деда (I:2) по линии матери (см. рисунок).

Сопутствующие заболевания отрицает. В соматическом статусе — без особенностей.

В неврологическом статусе определялись двусторонний мидриаз, прерывистые медленные движения глаз с гиперметрией саккад, выраженная дизартрия и эпизодическая дисфагия с низким глоточным рефлексом. Язык по средней линии, с краевой гипотрофией. Умеренный проксимальный нижний парез; в руках и стопах сила сохранена. Мышечный тонус умеренно повышен в руках по смешанному типу (пластический, спастический), в ногах — грубый спастический гипертонус. Глубокие рефлексы оживлены, с расширением рефлексогенных зон, D=S, клonus стоп. Патологические стопные и кистевые знаки. Диффузные мышечные гипотрофии, преимущественно мышц ног. Грубая статико-локомоторная и динамическая

мозжечковая атаксия: координаторные пробы выполняет с выраженной дисметрией и интенционным тремором, титубация головы и туловища, самостоятельно не стоит, передвигается в кресле. Оценка по Шкале для обследования и оценки атаксии (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia, SARA) — 30/40 баллов. Снижение вибрационной чувствительности на уровне стоп и коленей до 4–5 с, поверхностная чувствительность не нарушена. При нейропсихологическом тестировании выявлены трудности серийного счета (образование — 9 классов школы) и при выполнении графических проб (выраженная атаксия), Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций пациент выполнил на 27/30 баллов.

Общеклинические анализы крови, мочи, электрокардиография — без патологии.

При проведении электроэнцефалографии (ЭЭГ) регистрируется регулярный, симметричный, организованный корковый ритм, локальных изменений и пароксизмальных форм активности не выявлено.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (режимы T1-ВИ, T2-ВИ, T2 FLAIR, ДВИ): патологии не выявлено.

Стимуляционная электромиография: выявлены признаки легко выраженного нарушения проводимости дистальных отделов сенсорных и моторных нервов ног. При исследовании иглоукальным электродом признаков первично-мышечной, нейрональной патологии не выявлено.

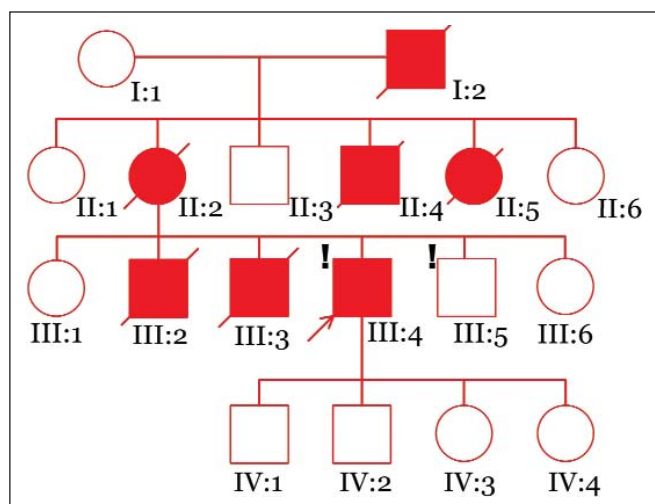
Таким образом, учитывая семейный анамнез (аутосомно-доминантный тип наследования), клиническую картину в виде прогрессирующей мозжечковой атаксии, пирамидного синдрома, бульбарных нарушений и невропатии, был установлен предварительный диагноз «аутосомно-доминантная СЦА». Складывалось впечатление о наличии в данной семье феномена антиципации (уменьшение возраста дебюта симптомов в ряду поколений), что обычно свойственно «болезням экспансий», поэтому было проведено генотипирование микросателлитных экспансий в генах, ответственных за развитие наиболее частых форм аутосомно-доминантных СЦА (СЦА1, СЦА2, СЦА3, СЦА6, СЦА8, СЦА17, дентаторубропаллидолюисова атрофия) — экспансии микросателлитных повторов не обнаружены.

Следующим этапом диагностики было проведение массового параллельного секвенирования на секвенаторе Illumina MiSeq с использованием оригинальной таргетной панели, состоящей из 240 генов наиболее значимых нейродегенеративных заболеваний.

В результате панельного секвенирования была выявлена миссенс-мутация с.305C>T (p.P102L) во 2-м экзоне гена прионного белка PRNP (транскрипт NM_183079). Наличие мутации у пробанд подтверждено секвенированием по Сэнгеру. Данная мутация является мажорной и ранее неоднократно была описана в семьях с СГШШ [4]. Также был выявлен известный ранее полиморфизм гена PRNP с.385A>G (p.M129V) в гетерозиготном состоянии, однако его цис- или транс-положение определить не удалось ввиду недоступности для исследования ДНК других родственников.

Обсуждение

Впервые СГШШ был описан в 1936 г. в австрийской семье с медленно прогрессирующей мозжечковой атаксией и когнитивными нарушениями [5]. Молекулярная основа заболевания была определена в 1989 г., когда в двух семьях



Родословная пациента Е. (указан стрелкой)
Family tree of patient E. (arrow)

была обнаружена мутация p.P102L в гене *PRNP*, этот же вариант впоследствии был идентифицирован в исходной австрийской семье [6].

Морфологическим субстратом СГШШ являются прион-иммунореактивные амилоидные включения, реактивный астроглиоз и, в большинстве случаев, губчатая энцефалопатия в различных отделах головного мозга (кора больших полушарий и мозжечка, базальные ядра) [7]. Мутация p.P102L является наиболее частой при СГШШ, другими, более редкими, вариантами являются миссенс- и нонсенс-замены, расположенные в кодонах 105, 117, 131, 187, 198, 202, 212, 217 и 232, а также изменение числа копий октапептидных повторов гена *PRNP* [8].

Выявленная нами семья является третьим описанием СГШШ в России, два других случая верифицированы сотрудниками Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова. В 2008 г. Е.Л. Дадали и соавт. опубликовали описание семейного случая СГШШ, обусловленного мутацией p.A117V со сходной клинической картиной [9]. В 2017 г. Г.Е. Руденская и соавт. описали семью с мутацией p.P102L, однако в клинической картине пирамидный синдром превалировал над атаксией, дифференциальная диагностика проводилась с наследственными спастическими параплегиями [10].

Клинический фенотип СГШШ, связанный с мутацией p.P102L, также является весьма полиморфным. А. Tesar и соавт. [4] проанализировали 94 опубликованных случая СГШШ, ассоциированных с мутацией p.P102L, и выделили четыре основных варианта: 1) классический СГШШ; 2) СГШШ с арефлексией и парестезиями, поздним присоединением атаксии и деменции; 3) СГШШ с фенотипом БКЯ, быстрым прогрессированием атаксии и деменции; 4) СГШШ с «чистой» деменцией, ранним началом и поздним присоединением атаксии.

Кроме того, в литературе описаны варианты СГШШ с клинической картиной ДОФА-чувствительного паркинсонизма [11], мультисистемной атрофии [12], прогрессирующего надъядерного паралича и кортикобазального синдрома [13], с атрофией зрительных нервов и глухотой [14].

Распространенный полиморфизм в положении 129 [метионин (М) или валин (V)] прионного белка (PrP) рассматривается как модификатор течения и клинической картины прионных болезней, но сам по себе не является причиной их развития. Ранее сообщалось о значительной фенотипической гетерогенности среди пациентов с одной и той же мутацией в гене *PRNP*, и основным модифицирующим фактором в настоящий момент считается как раз генотип в 129-м кодоне [15]. Практически во всех случаях СГШШ выявляется генотип 102L-129M [4]. В представленном нами случае выявлен крайне редкий генотип 102L-129V, что могло привести к формированию атипичного фенотипа с ранним началом заболевания, отсутствием когнитивных нарушений, а также нормальными результатами ЭЭГ и МРТ го-

лового мозга. Кроме того, возможны разные комбинации мутантного аллеля 102L и полиморфизмов 129M/129V в данной семье, что привело к различиям в возрасте дебюта у больных родственников и ложному представлению о наличии феномена антиципации.

Основным методом диагностики СГШШ является секвенирование гена *PRNP* (по Сэнгеру или методами массового параллельного секвенирования). МРТ головного мозга, ЭЭГ и биомаркеры цереброспинальной жидкости обычно не обладают такой же чувствительностью и специфичностью, как при БКЯ. На ЭЭГ у больных с СГШШ обычно выявляется неспецифическое замедление коркового ритма, а биомаркеры цереброспинальной жидкости (белок 14-3-3, нейронспецифическая энолаза и тау-протеин) чаще всего находятся в пределах референсных значений [16, 17]. При проведении МРТ головного мозга у некоторых пациентов с СГШШ могут выявляться типичные нейровизуализационные признаки, свойственные обычно БКЯ (гиперинтенсивность базальных ядер, таламусов, реже — коры больших полушарий в режиме T2-FLAIR и на диффузионно-взвешенных изображениях), однако в большинстве случаев по мере прогрессирования заболевания обнаруживают неспецифические атрофические изменения головного мозга [15]. В настоящее время считается, что только новый тест RT-QuIC (индуцированная вибрацией конверсия в реальном времени) может иметь относительно высокую чувствительность (около 90%) для диагностики СГШШ, обусловленного мутацией p.P102L [18]. Данный тест позволяет проводить детекцию накопления амилоидной формы PrP в биологических образцах в режиме реального времени. В настоящее время RT-QuIC считается наиболее адекватной диагностической процедурой для выявления сверхмалых концентраций мутантного PrP в биологических образцах [19], однако в реальной клинической практике он пока малодоступен.

На сегодняшний день не существует методов лечения СГШШ с доказанной эффективностью — все случаи данного заболевания являются фатальными. Проводятся необходимые паллиативные и симптоматические мероприятия, а также медико-генетическое консультирование в отягощенных семьях.

Таким образом, диагностика СГШШ основывается на анализе семейного анамнеза, клинической картины и инструментальных методов (ЭЭГ, МРТ головного мозга). «Золотым стандартом» верификации диагноза является обнаружение мутации в гене прионного белка *PRNP* с использованием методов прямого секвенирования по Сэнгеру или технологий массового параллельного секвенирования. Своевременная постановка диагноза позволяет определить прогноз заболевания и проводить медико-генетическое консультирование в отягощенных семьях (включая профилактику повторных случаев у родственников путем пренатальной и преимплантационной диагностики).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kovacs GG, Puopolo M, Ladogana A, et al; EUROCD. Genetic prion disease: the EUROCD experience. *Hum Genet.* 2005 Nov;118(2):166-74. doi: 10.1007/s00439-005-0020-1. Epub 2005 Nov 15.
- Шпилюкова ЮА, Селиверстов ЮА, Нужный ЕП. Клинический случай фатальной семейной бессонницы с преходящим положительным ответом на терапию кортикостероидами. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2020;14(4):88-95. doi: 10.25692/ACEN.2020.4.12 [Shpilyukova YuA, Seliverstov YuA, Nuzhny EP. A clinical case of fatal familial insomnia with a transient positive response to corticosteroids.

- Annaly klinicheskoy i experimental'noy nevrologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2020;14(4):88-95. doi: 10.25692/ACEN.2020.4.12 (In Russ.)].
3. Smid J, Studart A Neto, Landemberger MC, et al. High phenotypic variability in Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(6):331-8. doi: 10.1590/0004-282X20170049
 4. Tesar A, Matej R, Kukul J, et al. Clinical variability in P102L Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome. *Ann Neurol*. 2019;86(5):643-52. doi: 10.1002/ana.25579
 5. Gerstmann J, Sträussler E, Scheinker J. Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z Neurol*. 1936;154:736-62.
 6. Hsiao K, Baker HF, Crow TJ, et al. Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann–Sträussler syndrome. *Nature*. 1989;338(6213):342-5. doi: 10.1038/338342a0
 7. Baldwin KJ, Correll CM. Prion Disease. *Semin Neurol*. 2019;39(4):428-39. doi: 10.1055/s-0039-1687841
 8. Collins S, McLean CA, Masters CL. Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru: a review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies. *J Clin Neurosci*. 2001;8(5):387-97. doi: 10.1054/jocn.2001.0919
 9. Дадали ЕЛ, Шагина ОА, Поляков АВ. Прионная болезнь Герстмана–Штрасслера: описание семейного случая. *Медицинская генетика*. 2008;9(75):45-8. [Dadali EL, Schagina OA, Polyakov AV. Prion Gerstmann–Sträussler disease: a description of a family case. *Medicinskaya genetika* = *Medical Genetics*. 2008;9(75):45-8 (In Russ.)].
 10. Руденская ГЕ, Кадникова ВА, Коновалов ФА и др. Наследственные спастические параличи и генокопии: современные возможности диагностики. В кн.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса*. Москва; 2017. С. 263-6. [Rudenskaya GE, Kadnikova VA, Konovalov FA, et al. Hereditary spastic paraplegias and genocopies: up-to-date diagnostic possibilities. In: *Bolezni' Parkinsona i rasstroystva dvizheniy. Rukovodstvo dlya vrachey po materialam IV Natsional'nogo kongressa* [Parkinson disease and movement disorders: guide for doctors on VI National Congress materials]. Moscow; 2017. P. 263-6 (In Russ.)].
 11. Plate A, Benninghoff J, Jansen GH, et al. Atypical parkinsonism due to a D202N Gerstmann–Sträussler–Scheinker prion protein mutation: first *in vivo* diagnosed case. *Mov Disord*. 2013 Feb;28(2):241-4. doi: 10.1002/mds.25188
 12. Baiardi S, Rizzi R, Capellari S, et al. Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease (PRNP p.D202N) presenting with atypical parkinsonism. *Neurol Genet*. 2020;6(2):e400. doi: 10.1212/NXG.0000000000000400
 13. Ribosa-Nogue R, Pagonabarraga J, Gomez-Anson B, et al. Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease presenting with atypical parkinsonism, but typical magnetic resonance imaging findings of prion disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2015;3(1):93-5. doi: 10.1002/mdc3.12228
 14. Keuss SE, Ironside JW, O'Riordan J. Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease with atypical presentation. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2017220907. doi: 10.1136/bcr-2017-220907
 15. Webb TE, Poulter M, Beck J, et al. Phenotypic heterogeneity and genetic modification of P102L inherited prion disease in an international series. *Brain*. 2008;131(10):2632-46. doi: 10.1093/brain/awn202
 16. Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, et al. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt–Jakob disease. *Neurology*. 2006;67(4):637-43. doi: 10.1212/01.wnl.0000230159.67128.00
 17. Брутян АГ, Корепина ОС, Абрамова АА, Белякова-Бодина АИ. Роль электроэнцефалографии в диагностике болезни Крейтцфельда–Якоба. *Нервные болезни*. 2019;(4):24-31. doi: 10.24411/2226-0757-2019-12133 [Brutyay AG, Korepina OS, Abramova AA, Belyakova-Bodina AI. The role of electroencephalography in the diagnosis of Creutzfeldt–Jakob disease. *Nervnyye bolezni* = *Nervous Diseases*. 2019;(4):24-31. doi: 10.24411/2226-0757-2019-12133 (In Russ.)].
 18. Sano K, Satoh K, Atarashi R, et al. Early detection of abnormal prion protein in genetic human prion diseases now possible using real-time QUIC assay. *PLoS One*. 2013;8(1):e54915. doi: 10.1371/journal.pone.0054915
 19. Кальнов СЛ, Верховский ОА, Цибезов ВВ и др. Прижизненная диагностика прионных болезней. *Вопросы вирусологии*. 2020;65(6):326-34. doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-6-3 [Kal'nov SL, Verkhovsky OA, Tsibezov VV, et al. Problems of ante mortem diagnostics of prion diseases. *Voprosy virusologii* = *Problems of Virology*. 2020;65(6):326-34. doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-6-3 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
06.08.2022/07.10.2022/15.10.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Нужный Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>
Абрамычева Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-9419-115>
Федотова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-8070-7644>
Иллариошкин С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>