

МОНОГЕННІ ТА ЕПІГЕНЕТИЧНІ ХВОРОБИ

ДИСТОНІЇ-ПЛЮС.
КЛІНІКА, ГЕНЕТИКА,
ДІАГНОСТИКА
МІОКЛОНІЧНОЇ ДИСТОНІЇ
ТА СИНДРОМУ СЕГАВИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет
Харківське функціональне об'єднання "ГЕНОМІКА"

МОНОГЕННІ ТА ЕПІГЕНЕТИЧНІ ХВОРОБИ.
ДИСТОНІЇ-ПЛЮС. КЛІНІКА, ГЕНЕТИКА,
ДІАГНОСТИКА МІОКЛОНІЧНОЇ ДИСТОНІЇ
ТА СИНДРОМУ СЕГАВИ

*Альбом-презентація для здобувачів вищої медичної освіти,
лікарів-інтернів, лікарів – слухачів циклів післядипломної освіти*

Затверджено Вченою радою ХНМУ.
Протокол № 9 від 29.05.2025.

Харків
ХНМУ
2025

Моногенні та епігенетичні хвороби. Дистонії-плюс. Клініка, генетика, діагностика міоклонічної дистонії та синдрому Сегави: альбом-презентація для здобувачів вищої медичної освіти, лікарів-інтернів, лікарів – слухачів циклів післядипломної освіти / упоряд. О. Я. Гречаніна, Л. В. Молодан О. Ю. Вернігор та Д. В. Шкільнікова. Харків : ХНМУ, 2025. 83 слайди.

Упорядники О. Я. Гречаніна
Л. В. Молодан
О. Ю. Вернігор
Д. В. Шкільнікова

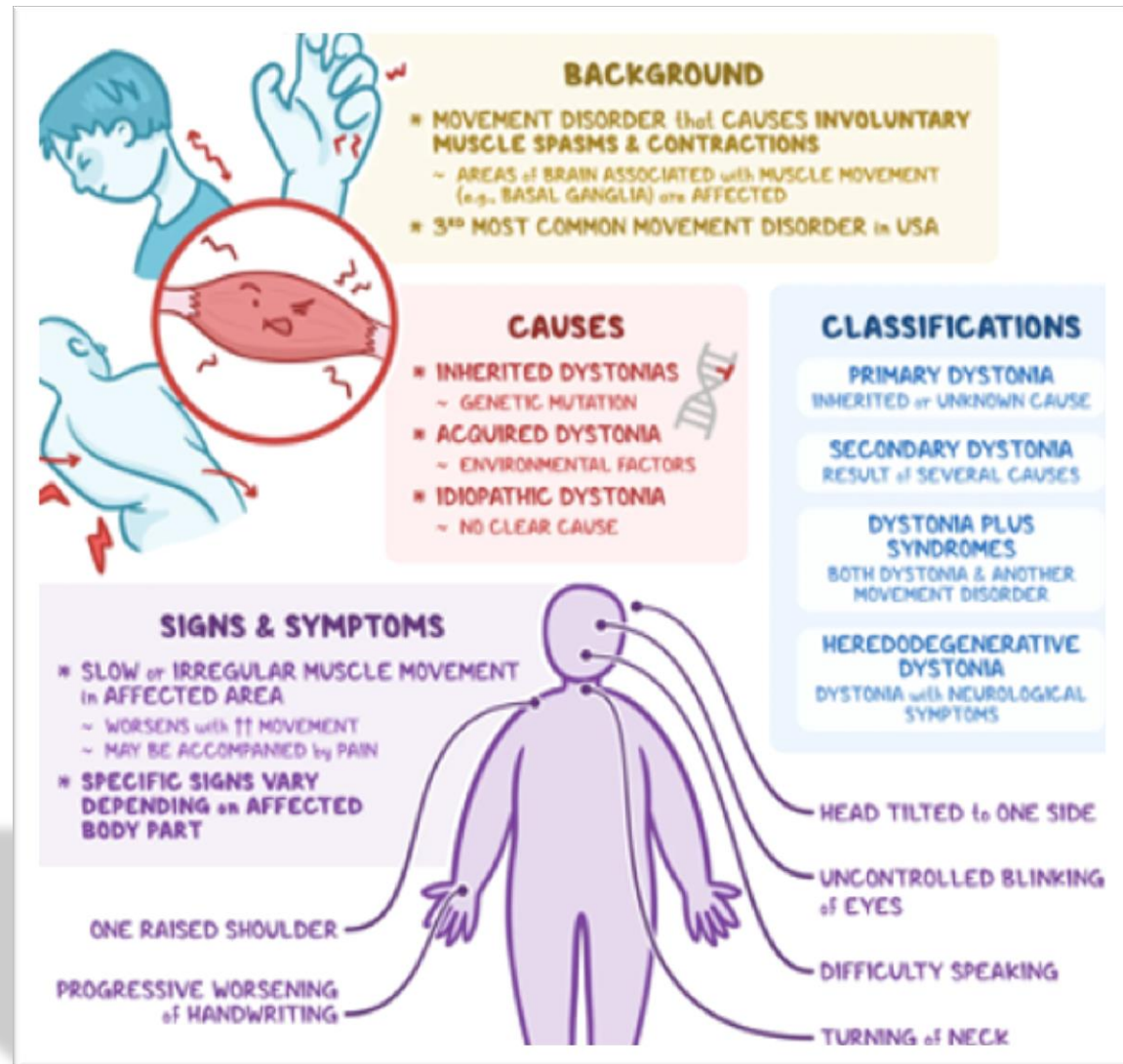


DYSTONIA

Дистонії – генетично гетерогенна і клінічно поліморфна група захворювань, які відносяться до екстрапірамідних порушень і характеризуються неритмічними, часто повільними, обертальними насильницькими рухами в різних частинах тіла з формуванням патологічних поз.

Виділяють дистонії:

- первинні
- вторинні
- дистонії-плюс
- дистонії при мультисистемних нейродегенеративних захворюваннях



**Відповідно до рекомендацій Європейської федерації
неврологічних товариств була прийнята наступна класифікація дистоній
(за Albanese et al. 2011):**

За етіологією:

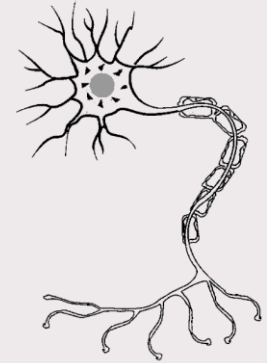
- **Первинна ідеопатична або "чиста" дистонія:** дистонія є єдиним клінічним симптомом (крім тремору). Визначена екзогенна причина, а також інші вроджені або дегенеративні захворювання при цьому відсутні.

Форми: DYT1, DYT2, DYT4, DYT6, DYT7, DYT13, DYT17, DYT21, DYT23, DYT24, DYT25.

- **Первинна дистонія-плюс:** дистонія є вираженим симптомом, але поєднується з іншими руховими розладами (міоклонус, паркінсонізм). Ознаки нейродегенерації відсутні.

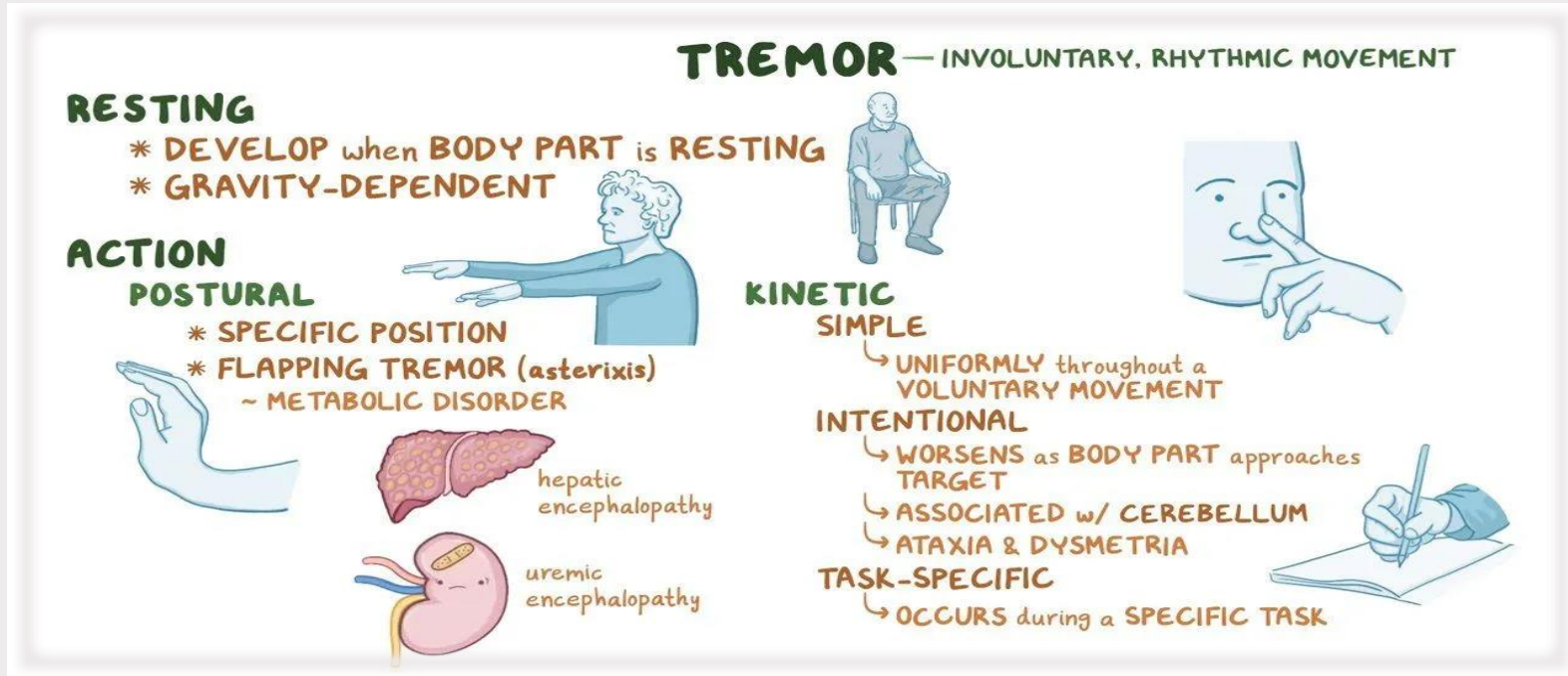
Форми: DYT5, TH, SPR, DYT11, DYT12, DYT15, DYT16.

- **Первинна пароксизмальна дистонія:** дистонія проявляється короткими епізодами, у проміжках між ними клінічні прояви відсутні. Можлива наявність тригерного фактора. Форми: DYT8, DYT9/DYT18, DYT10/DYT19, DYT20.



- **Дистонії при нейродегенеративних (зокрема спадкових) захворюваннях:** дистонія може бути одним із клінічних проявів. Описані аутосомно-домінантні (спинноцеребелярні атаксії, дентаторубро-паллідолоюісова атрофія), аутосомно-рецесивні (хвороба Вільсона–Коновалова, ювенільний паркінсонізм, хвороба Німана–Піка), Х-зчеплені, мітохондріальні, а також спорадичні (прогресуючий над'ядерний параліч, мультисистемна атрофія, кортикобазальна дегенерація, деменція з тільцями Леві) нейродегенеративні захворювання.

Вторинні дистонії: індуковані ліками дистонії; дистонії, зумовлені набутими причинами та зовнішніми факторами. Пов'язані з приймання леводопи, нейролептиків та ін.; дистонії при нейроінфекціях, демієлінізуючих захворюваннях та ін.



Класифікація дистоній (за Albanese et al. 2011)

За віком початку захворювання:

- *Ранній початок* (≤ 20 – 30 років).

Зазвичай починається у нозі чи руці;
часто поширюється на інші кінцівки та тулуб.

- *Пізній початок.*

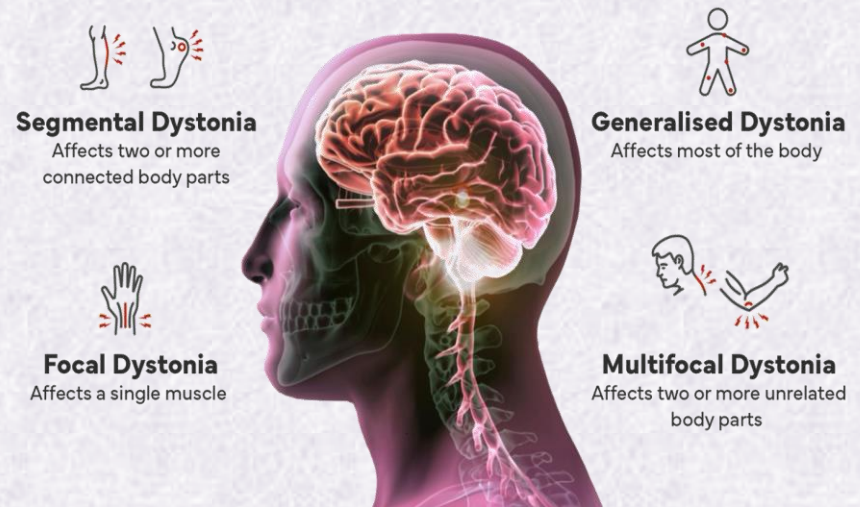
Зазвичай починається з шиї (включаючи гортань),
краніальних м'язів або в одній руці.

Генералізується рідко.

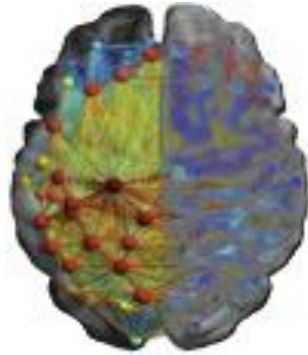


Класифікація дистоній за локалізацією (за Albanese et al. 2011) :

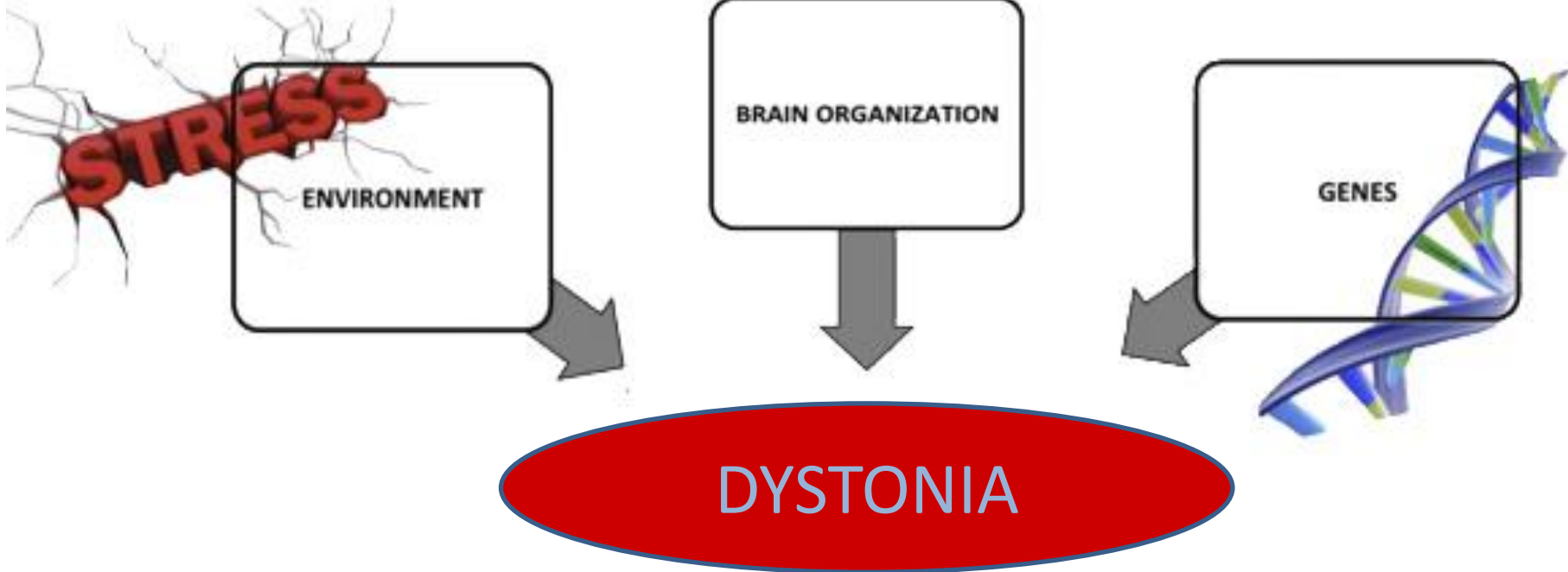
- **Фокальна:** одна ділянка тіла. Письмовий спазм, блефароспазм.
- **Сегментарна:** суміжні ділянки тіла. Краніоцервікальна дистонія.
- **Мультифокальна:** дві та більше віддалених ділянок тіла.
Блефароспазм + дистонія стопи.
- **Генералізована:** обидві ноги та як мінімум ще одна ділянка тіла (зазвичай одна або дві руки).
- **Гемідистонія:** половина тіла.



Співвідношення первинної і вторинної дистоній складає 2:1.



Дистонії-плюс відносяться до раритетних форм, що значно ускладнює їх своєчасну діагностику.



DISTONI



Алкогoль-чутлива міоклонус-дистонія – DYT11

Синдрoм Сегави – дофа-чутлива дистонія – DYT5/DYT14

Дофа-чутливі дистонії, що зумовлені генами TH та SPR

Дистонія-паркінсонізм зі швидким початком – DYT12

Алкогoль-чутлива міоклонус-дистонія – DYT15

Дистонія-паркінсонізм – DYT16

A doctor in a white lab coat is holding a blue clipboard and talking to a patient. The doctor is on the left, and the patient's arm is visible on the right. The background is a blurred clinical setting.

**Розробка підходів до ранньої діагностики
міоклонічної дистонії та синдрому Сегави
демонструється наведеними
особистими випадками.**



Діагностика

міоклонічної дистонії

на прикладі особистого спостереження

Міоклонус-дистонія SGCE (SGCE-MD) –

рідкісне спадкове захворювання, що характеризується

поєднанням швидких, коротких скорочень м'язів-міоклонусів

та/або тривалих скручувань і повторюваних рухів, які призводять

до ненормальних патологічних поз (дистонія) ОРФА: 36899

Найбільш часта локалізація міоклонусів:

- шия, тулуб і верхні кінцівки
- рідше – ноги.

Приблизно 50 % пацієнтів мають:
додаткову осередкову або сегментарну дистонію у вигляді цервікальної дистонії
та/або судом, які виникають при письмі – писальний спазм.
Маніфестація захворювання трапляється на 1–2 десятиріччя життя

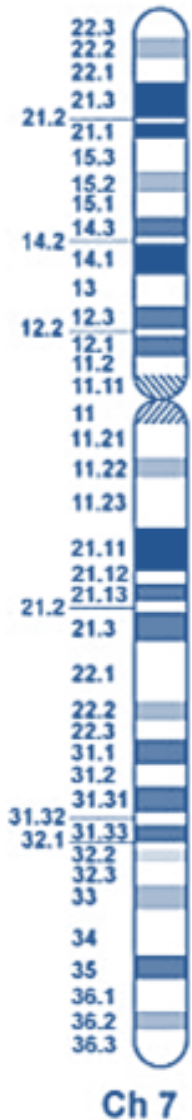


ЗАХВОРЮВАННЯ, ОБУМОВЛЕНЕ МУТАЦІЄЮ ГЕНА SGCE

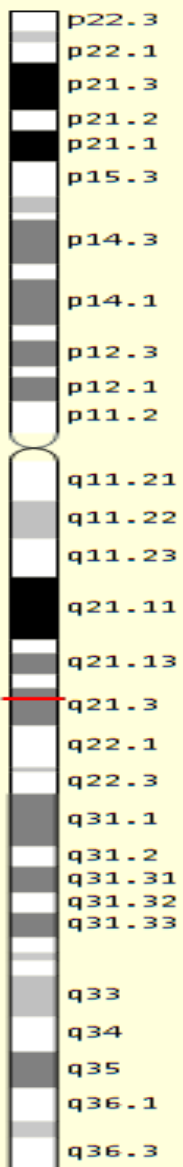
Ген епсилон-саркоглікану (7q21.3) кодує трансмембранний білок, який є частиною дистрофін-асоційованого глікопротеїнового комплексу, що міститься у скелетному та серцевому м'язах і зв'язує цитоскелет із позаклітинним матриксом. Білок епсилон-саркоглікан також міститься в нейронах, клітинах Пуркінє мозочка та гіпокампа.

Ген імпринтується з переважною експресією від батьківського алеля.

[RefSeq, 2016 p.]



Chr 7

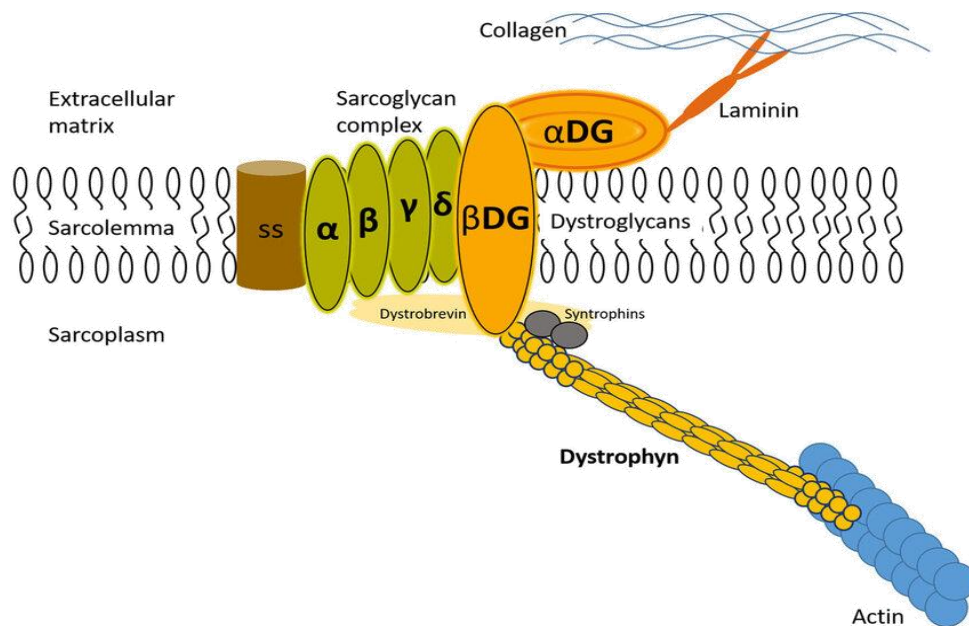


Молекулярна функція гена – зв'язування іонів кальцію (<https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#go>)

Біологічні процеси (<https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#go>):

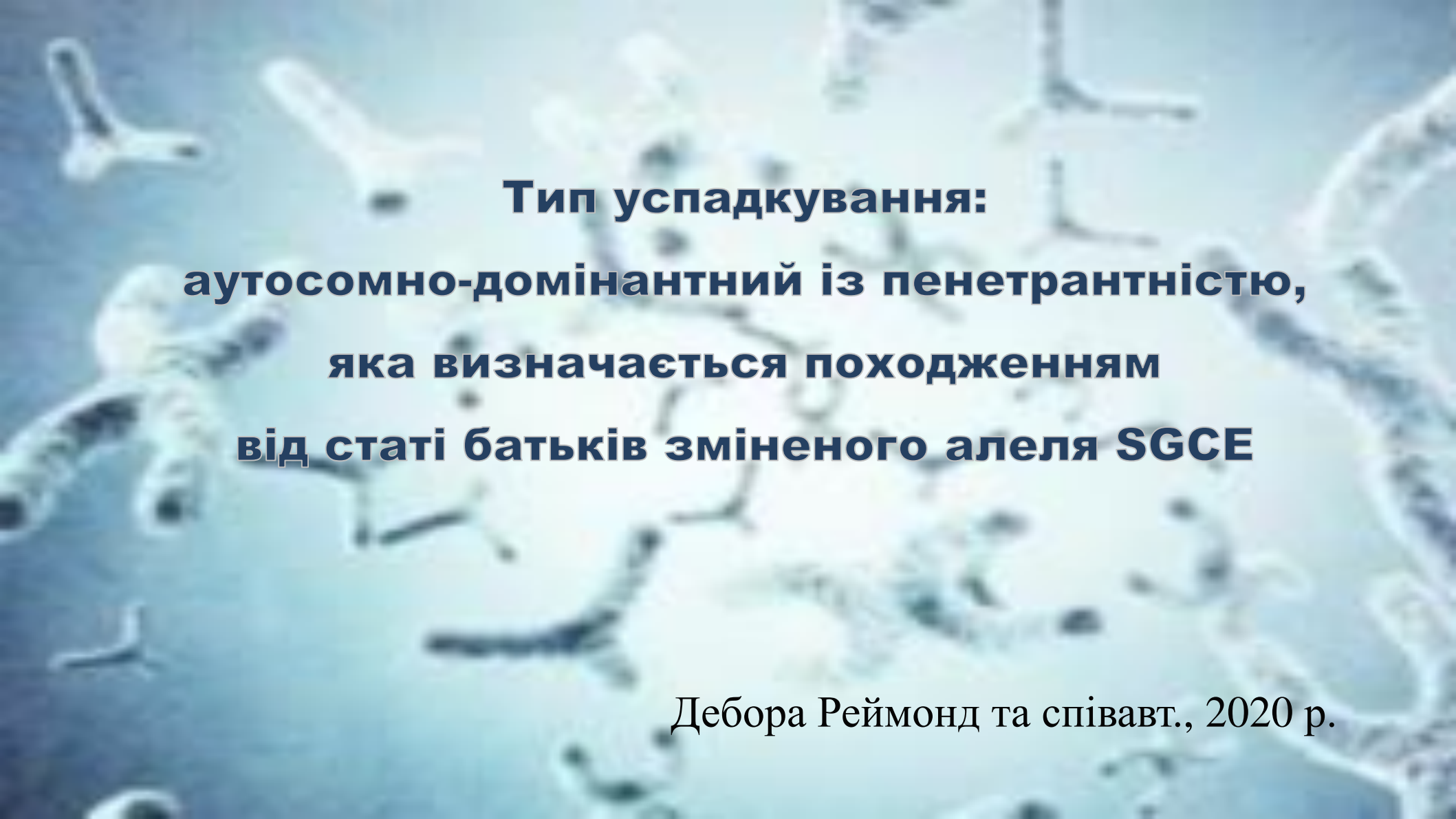
- участь в адгезії клітинного матриксу
- бере участь у розвитку м'язових органів

**Згідно з каталогом GWAS (<https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#GWA>)
біомаркерами для цього гена є:**



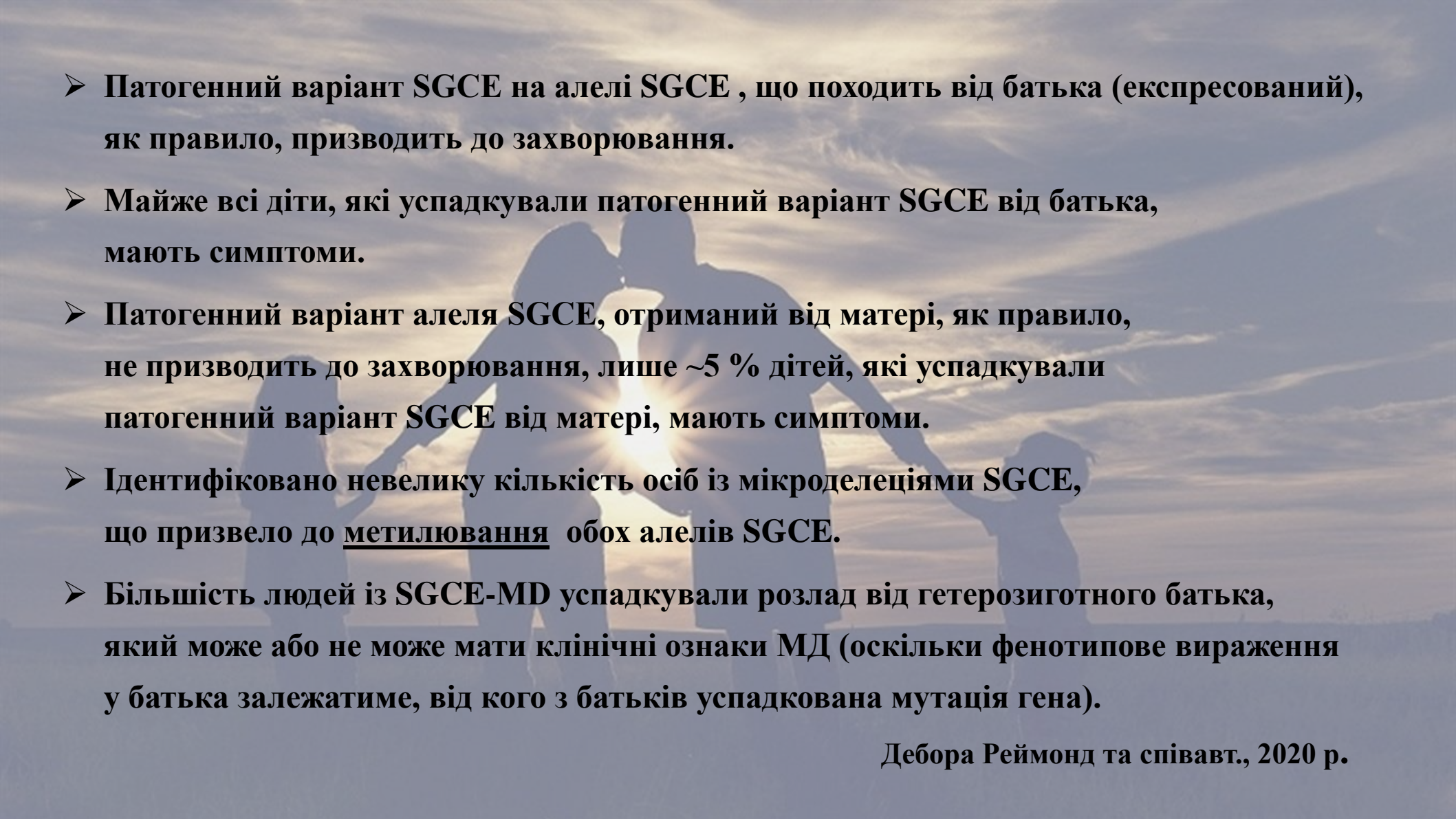
- Карцинома молочної залози
- Безсоння
- Шизофренія
- Рівень тригліцеридів
- COVID 19

Дистрофін-саркоглікановий комплекс. Цей комплекс, що охоплює мембрану, з'єднує м'язовий цитоскелет із позаклітинним матриксом. Білок дистрофін є невід'ємним компонентом цієї ланки, необхідної для підтримки належної структури, функції та цілісності м'язів.



**Тип успадкування:
аутосомно-домінантний із пенетрантністю,
яка визначається походженням
від статі батьків зміненого алеля SGCE**


Дебора Реймонд та співавт., 2020 р.

- 
- Патогенний варіант SGCE на алелі SGCE , що походить від батька (експресований), як правило, призводить до захворювання.
 - Майже всі діти, які успадкували патогенний варіант SGCE від батька, мають симптоми.
 - Патогенний варіант алеля SGCE, отриманий від матері, як правило, не призводить до захворювання, лише ~5 % дітей, які успадкували патогенний варіант SGCE від матері, мають симптоми.
 - Ідентифіковано невелику кількість осіб із мікрделеціями SGCE, що призвело до метилування обох алелів SGCE.
 - Більшість людей із SGCE-MD успадкували розлад від гетерозиготного батька, який може або не може мати клінічні ознаки МД (оскільки фенотипове вираження у батька залежатиме, від кого з батьків успадкована мутація гена).

ДІАГНОСТИКА

У кого підозрювати?

- В осіб із міоклонусом окремо або з дистонією, яка починається в першому або другому десятилітті життя
- Рідше проявляється ізольованою дистонією



**ВИДІЛЯЮТЬ
НАСТУПНІ
КРИТЕРІЇ
ДІАГНОСТИКИ
ЗАХВОРЮВАННЯ:**

- Основні
- Другорядні
- Критерії виключення

Дебора Реймонд та співавт., 2020 р.



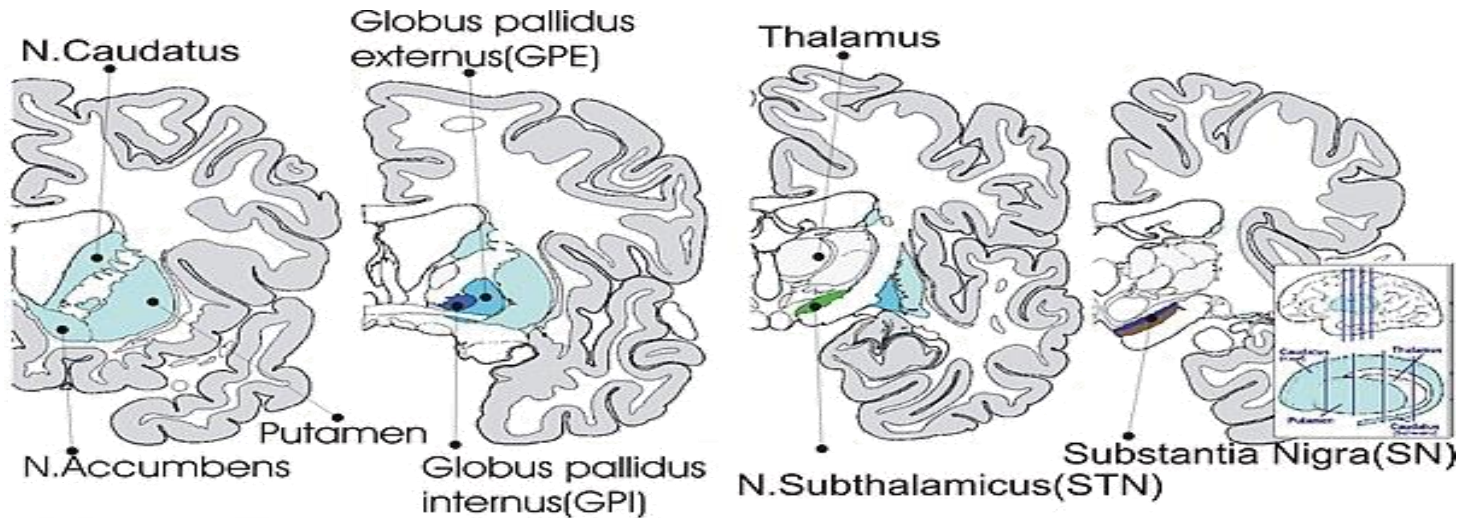
Критерії для діагностики МД вимагають:

- наявність чотирьох основних критеріїв і жодних критеріїв виключення
- або трьох основних критеріїв, двох другорядних критеріїв і жодних критеріїв виключення

Roze et al. 2018

ОСНОВНІ КРИТЕРІЇ:

- Міоклонія ізольована або така, яка переважає над дистонією
- Вираженість рухових проявів у верхній частині тіла
- Відсутність тулубової дистонії
- Позитивний сімейний анамнез
- Початок у віці до 18 років



ДРУГОРЯДНІ КРИТЕРІЇ:

- **Обсесивно-компульсивний розлад, тривожний розлад або алкогольна залежність**
- **Спонтанна ремісія дистонії кінцівок у дитинстві або підлітковому віці**
- **Позитивна реакція на алкоголь**

КРИТЕРІЇ ВИКЛЮЧЕННЯ:

- Інші неврологічні прояви на додаток до міоклонії та/або дистонії (за винятком судом, які можуть бути присутніми у деяких осіб із SGCE-MD)
- Патологічні зміни при МРТ-обстеженні головного мозку
- Нейрофізіологічні дані, які не підтверджують діагноз

Критерії для діагностики МД вимагають:

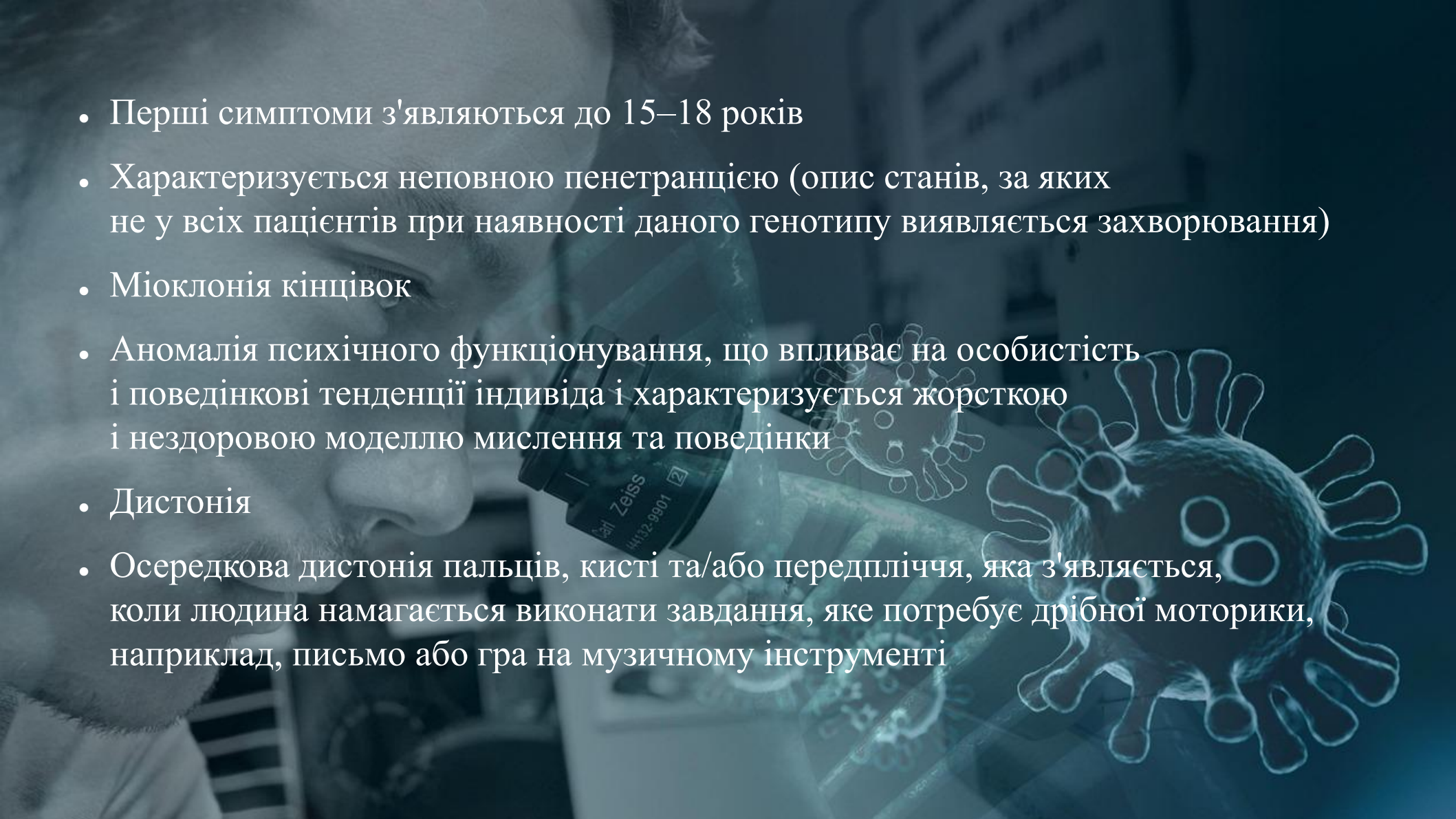
- чотирьох основних критеріїв і жодних критеріїв виключення
- або трьох основних критеріїв, двох другорядних критеріїв і жодних критеріїв виключення

Roze et al. 2018



ДІАГНОЗ

- **Діагноз SGCE-MD встановлюють у пробанда з міоклонусом та/або дистонією шляхом ідентифікації гетерозиготного патогенного варіанту гена SGCE**
- **SGCE експресується переважно лише з батьківського алеля ідентифіковано невелику кількість осіб з мікрделеціями SGCE або однобатьківською дисомією матері, що призвело до метилування обох алелів SGCE**

- 
- Перші симптоми з'являються до 15–18 років
 - Характеризується неповною пенетранцією (опис станів, за яких не у всіх пацієнтів при наявності даного генотипу виявляється захворювання)
 - Міоклонія кінцівок
 - Аномалія психічного функціонування, що впливає на особистість і поведінкові тенденції індивіда і характеризується жорсткою і нездоровою моделлю мислення та поведінки
 - Дистонія
 - Осередкова дистонія пальців, кисті та/або передпліччя, яка з'являється, коли людина намагається виконати завдання, яке потребує дрібної моторики, наприклад, письмо або гра на музичному інструменті

НЕРВОВО-ПСИХІЧНІ ПРОЯВИ

- Панічна атака
- Міоклонія
- Низький м'язовий тонус
- Тремор
- Міоклонія хребта
- Кривошия
- Депресія
- Обсесивно-компульсивна поведінка
- Тривожність
- Страх відкритих просторів

НЕВРОЛОГІЧНІ СИМПТОМИ, ЩО РІДКО СПОСТЕРІГАЮТЬСЯ:

- Деменція та атаксія
- Судоми також рідкісні, але про них повідомлялося принаймні у трьох сім'ях і більше не вважаються виключними для діагностики.

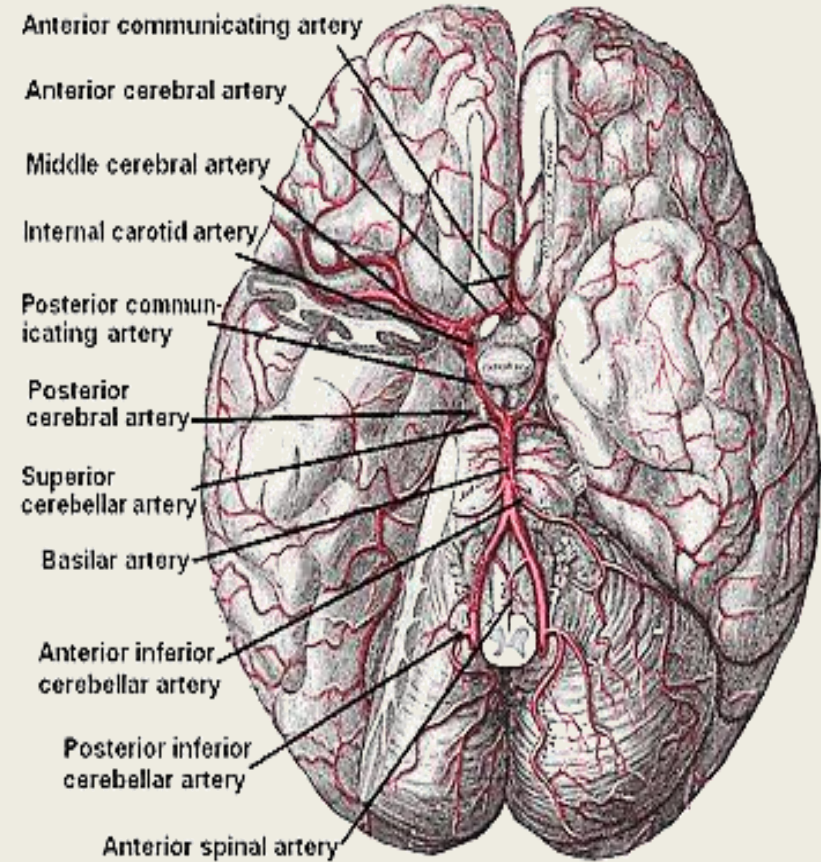
Naugarvoll et al. 2014



КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

- Міоклонічні поштовхи, типові для SGCE-MD, – це короткі, блискавичні рухи, які найчастіше вражають шию, тулуб і верхні кінцівки, причому ноги уражаються менш помітно.
- У дітей міоклонус ніг і тулуба в окремих випадках може призводити до падінь.
- Міоклонус зазвичай є основним проявом SGCE-MD.

- Приблизно у половини постраждалих осіб (54 %) є фокальна або сегментарна дистонія, яка проявляється як цервікальна дистонія та/або судоми письменника (Asmus et al., 2002).
- На відміну від первинної торсіонної дистонії, дистонія нижніх кінцівок зустрічається рідко, хоча про неї повідомлялося в осіб із раннім, інфантильним початком (Bresman et al., 2000).
- Дистонія не має тенденції до погіршення або генералізації в процесі захворювання. Рідко дистонія є єдиним проявом захворювання.

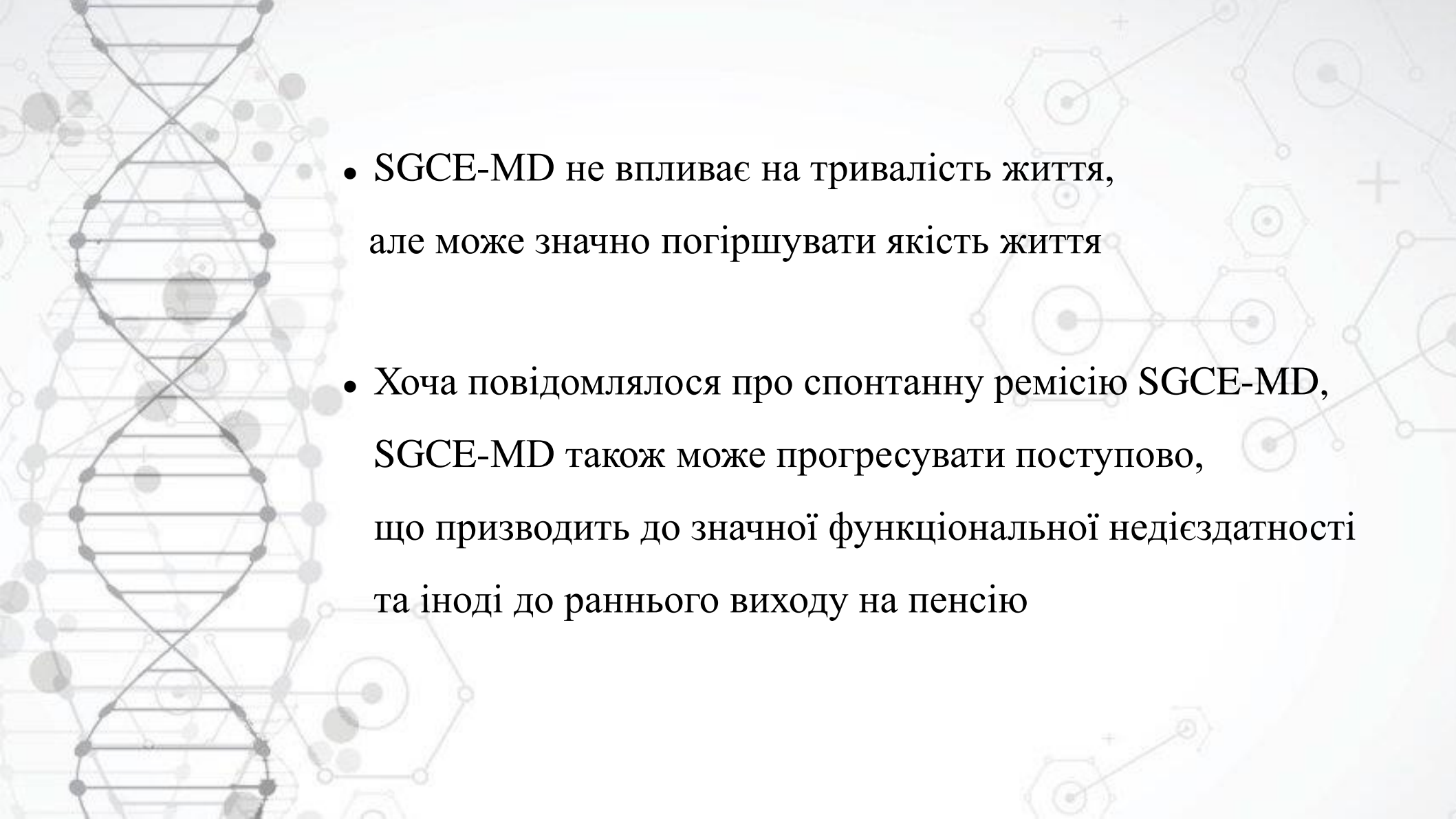


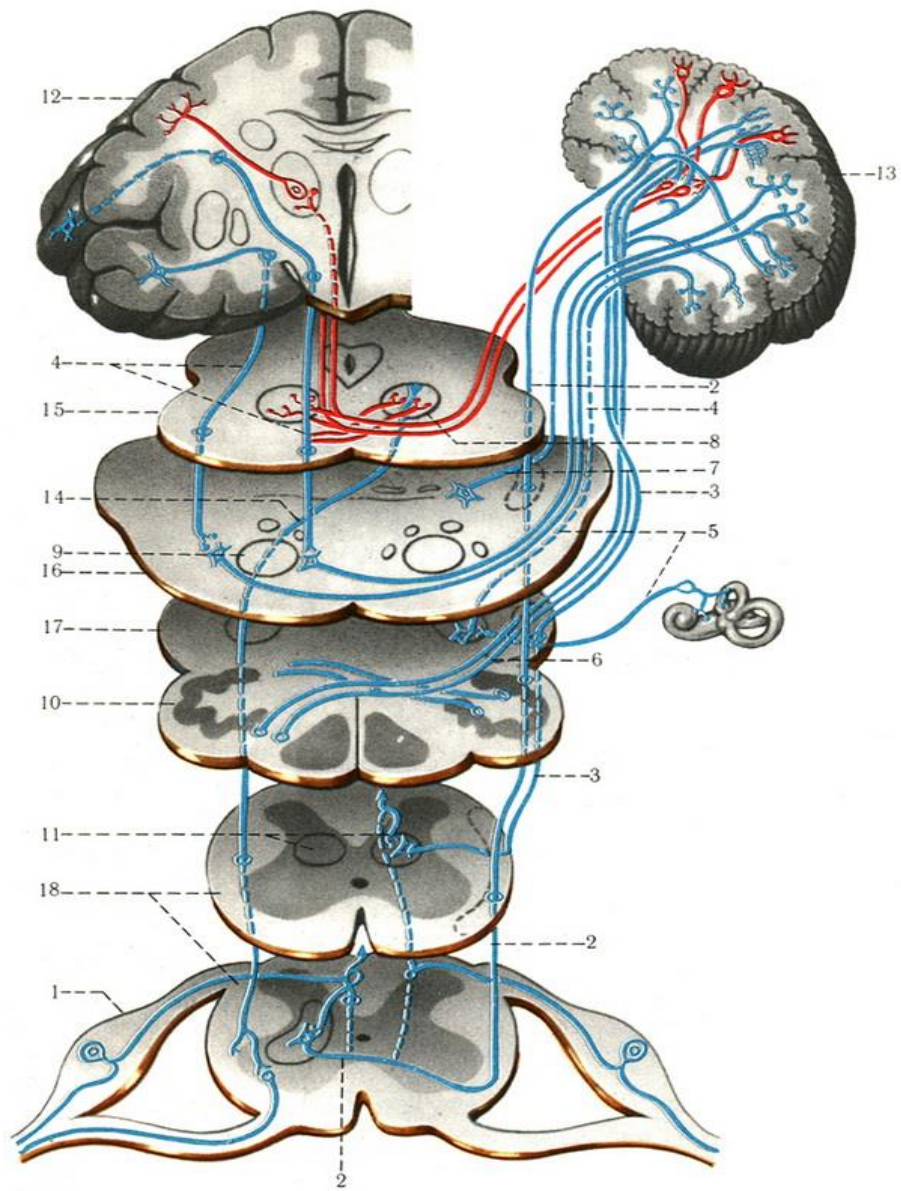
- Мимовільні рухи часто прискорюються або посилюються активними рухами уражених частин тіла.
- Фактори, що спричиняють або підсилюють рухи – тригери, включають:
 - Стрес
 - Раптовий шум
 - Кофеїн
 - Тактильні подразники.
- Більшість хворих мають позитивну реакцію міоклонії на вживання алкоголю.
Алкогольна залежність може бути супутнім захворюванням

СУПУТНІ ПСИХІАТРИЧНІ ПРОЯВИ:

- Аналіз 307 пацієнтів із патогенними варіантами SGCE та MD виявив, що 65 % мали один або більше психіатричних діагнозів, найпоширенішими з яких були специфічні (33 %) та соціальні фобії (31 %), за якими слідувала алкогольна залежність (24 %) та obsесивно-компульсивний розлад (ОКР) (21 %)
- Подальше порівняння симптомних і безсимптомних осіб із патогенним варіантом SGCE, про яке повідомлялося в цьому дослідженні, показало, що ОКР і соціальна фобія були в 10 і 12 разів більш імовірними, відповідно, у симптомних осіб.

Reall et al. 2015

- 
- SGCE-MD не впливає на тривалість життя, але може значно погіршувати якість життя
 - Хоча повідомлялося про спонтанну ремісію SGCE-MD, SGCE-MD також може прогресувати поступово, що призводить до значної функціональної недієздатності та іноді до раннього виходу на пенсію



Припускають дисфункцію
МОЗОЧКОВО-ТАЛАМО-
КОРТИКАЛЬНОГО
СТРІАТО-ПАЛІДО-ТАЛАМО-
КОРТИКАЛЬНОГО ШЛЯХІВ

ЛІКУВАННЯ:

- ❖ Зонісамід.
- ❖ Бензодіазепіни (зокрема клоназепам) і протисудомні препарати (особливо вальпроат і леветирацетам).
- ❖ Антихолінергічні препарати можуть полегшити дистонію.
- ❖ Ін'єкція ботулотоксину може бути особливо корисною при цервікальній дистонії.
- ❖ Повідомлялося про поліпшення за допомогою L-5-гідрокситриптофану, L-допи та солі оксидату натрію.
- ❖ Глибока стимуляція мозку поліпшила як міоклонус, так і дистонію, причому більшість із них націлена на внутрішню бліду кулю (GPi); вентральне проміжне ядро таламуса (VIM).

КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

- *Пацієнт І, 18 років.*
- *Скарги на мимовільні рухи рук, тулуба, голови (за типом міоклонії).*
- *Хворіє з 5 років, коли після нервового перенапруження у дитини з'явилися мимовільні рухи голови, верхніх кінцівок.*
- *ЯМРТ: ознак органічного ураження головного мозку не виявлено.*
- *Отримував: сибазон, кортексин, однак позитивної динаміки мати не помічала.*
- *Із даними скаргами звернулись до центру реабілітації.
Встановлено діагноз: Гіперкінетичний синдром.*
- *Консультований у центрі нейрохірургії. Діагностована: Торсіонна дистонія.*
- *ЕЕГ: нейрофізіологічна нестабільність, залучення срединних структур.*
- *Проводилось дослідження рівня міді, церулоплазміну, яке не виявило патологічних змін – показники в межах референтних значень.*



- *При повторній ЯМРТ головного мозку: МР-ознаки полісинуситу.*
- *Встановлено діагноз: дегенеративне захворювання ЦНС з переважним ураженням базальних гангліїв, ідиопатична міоклонічна дистонія.*
- *Призначений наком. На фоні приймання накома відмічена негативна динаміка, у зв'язку з чим препарат був відмінений.*
- *Для уточнення діагнозу родина звернулася до Центру.*
- *У фенотипі: прояви мікроангіопатії, шкіра біда, мармуровість шкіри, мікроангіопатія долонь, підошов, ламкість нігтів, жорстке волосся, гіпотонія м'язів, доліхоцефалія, широке обличчя, блакитні склери, короткій ніс, плоский фільтр, на язичку білий наліт, високе піднебіння, низька лінія росту волосся на шиї, вузька грудна клітина, гіпермобільність суглобів, широкі стопи.*
- *Клініко-генеалогічний аналіз виявив обтяженість родоводу аналогічним захворюванням у двоюрідного сибса (батьки є рідними братами).*

ДАНІ ОБСТЕЖЕННЯ:

- У неврологічному статусі мають місце тонусні порушення у вигляді дистонічного м'язового тонусу, міоклонії в м'язах верхніх кінцівок, тулуба, обличчя.
- Мікроелементи: залізо – 16,7 мкмоль/л (норма), кальцій – 2,47 ммоль/л (норма), магній – 0,83 ммоль/л (норма), калій – 4,01 ммоль/л (норма), натрій – 142 ммоль/л (норма), хлор – 105 ммоль/л (норма).
- Гомоцистеїн: **13,2 мкмоль/л ↑ (норма до 5).**
- Вітаміни: ціанокобаламін (вітамін В12) – 338 пг/мл (норма), фолієва кислота – 4 нг/мл (норма).
- Церулоплазмін: 0,17 г/л (норма).

- Вірусологічне дослідження:

вірус простого герпесу 1-го типу, АТ IgG – **10,38** ↑ (норма < 0,6)

вірус Епштейна–Барр нуклеарний антиген АТ IgG – **9,41** ↑ (норма < 0,9)

вірус Епштейна–Барр капсидний антиген АТ IgG – **54,09** ↑ (норма < 16,0)

- Гормони: адреналін – 21,27 нг/л (норма)

норадреналін – 53,65 нг/л (норма), дофамін – 44,79 нг/л (норма)

- Аналіз вільних амінокислот крові:

цистін – **0,009** ммоль/л ↓ (0,014–0,054),

фенілаланін – **0,105** ммоль/л ↑ (0,038–0,078),

глутамат – **0,078** ммоль/л ↑ (0,011–0,059),

глутамін – **1,108** ммоль/л ↑ (0,396–0,740),

аспартат – **0,047** ммоль/л ↑ (0,004–0,028),

лізин – **0,264** ммоль/л ↑ (0,105–0,221),

решта показників у межах референтних значень.

- Піруват 98,65 мкмоль/л (норма).

- Мікроелементи:

цинк – 11,83 мкмоль/л (норма),

мідь – 13,46 мкмоль/л (норма).

- Вітаміни: вітамін В1 – **38,94 нмоль/л** ↓ (40–80),
вітамін В2 – 104,08 нмоль/л (норма),
вітамін В3 – 4,60 мкмоль/л (норма),
вітамін В6 – 30,38 ммоль/л (норма).
- Серотонін: 1,0 мкмоль/л (норма).
- Лактат: **1,9 ммоль/л** ↑ (норма 0,56–1,67)

- Дослідження органічних кислот сечі
Виявлені зміни метаболітів:
 - зниження нейротрансмітерів;
 - вуглеводів;
 - недостатність В2, В3, В6, Fe, Zn.



Коморбідний стан:

Міоклонічна дистонія.

Неспецифічна аміноацидопатія.

Гіпергомоцистеїнемія.

Недостатність вітамінів B1, B3.

Мітохондріальна дисфункція.

Персистуюча герпесвірусна інфекція.

Призначена терапія для корекції виявлених метаболічних порушень.

На тлі проведеної терапії, зі слів мами, загальний стан пацієнта поліпшився, "зміцнів", але залишаються міоклонії кінцівок, тулуба, голови, які посилюються при хвилюванні.

В анамнезі звертає увагу тричі перенесена коронавірусна інфекція.

Після COVID-19 хворий був направлений на лікування до реабілітаційного центру.

Пацієнт відмовлявся їхати, мотивуючи це тим, що йому "важко дивитися на хворих дітей".

У грудні 2023 р. проходив реабілітацію у реабілітаційному центрі (м. Чернівці),


сильно хвилювався, коли бачив хворих дітей. На цьому фоні став емоційно лабільним,

з'явилися панічні атаки, категорично відмовлявся від обстеження і лікування, залишив навчання.

Із приводу панічних атак, призначено бафазол на 1 міс, стан поліпшився, пройшли панічні атаки, став спокійнішим, але залишався депресивний стан.

При проведенні молекулярно-генетичного дослідження панель "Дистонії"
виявлено патогенну мутацію в гені SGCE в гетерозиготному стані,
яка асоційована з міоклонічною дистонією.

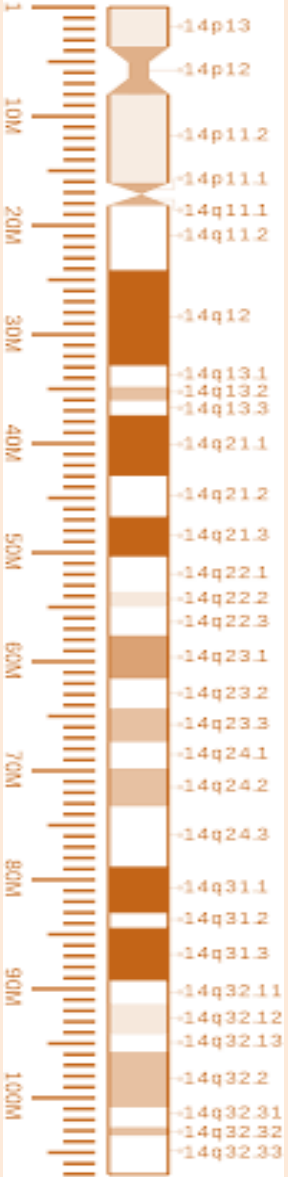
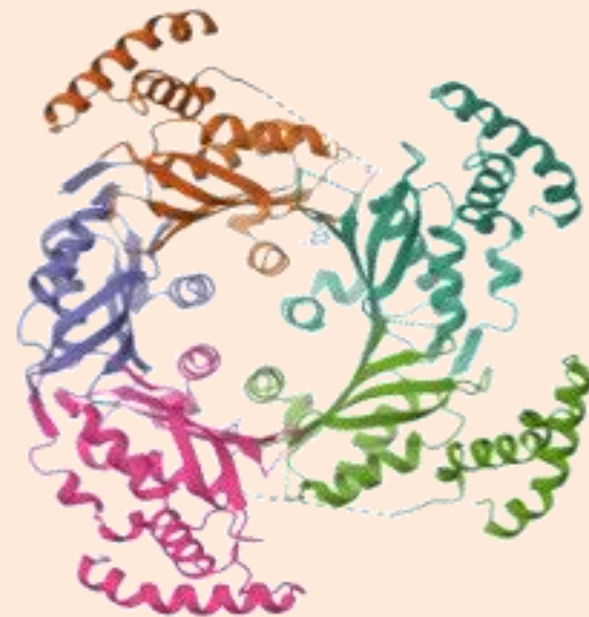
- Даний випадок слід вважати сімейним випадком міоклонічної дистонії, ген якої успадкований від батька.
- Враховуючи те, що батько пробанда і його брат не мали клінічних проявів захворювання, при наявності захворювання у синів можна припустити, що ген SGCE вони успадкували від матері.
- Тричі перенесена коронавірусна інфекція корелює з біомаркерами даної патології.
- Тригером як початку, так і погіршення стану пацієнта став перенесений стрес і повторна коронавірусна інфекція.
- Наявність і корекція виявлених метаболічних порушень дозволяє поліпшити стан пацієнта і потребує динамічного контролю.



*Діагностика
синдрому Сегави
на прикладі
особистого
спостереження*

Синдром Сегави

- Рідкісне аутосомно-домінантне захворювання
- Зумовлене мутацією гену GCH1
- Локус картирований на хромосомі 14q22.2.
- МКХ X G24.1
- ОРФА: 255
- Поширеність: 1–9 / 1 000 000





Пенетрантність гена становить 35–40 %.

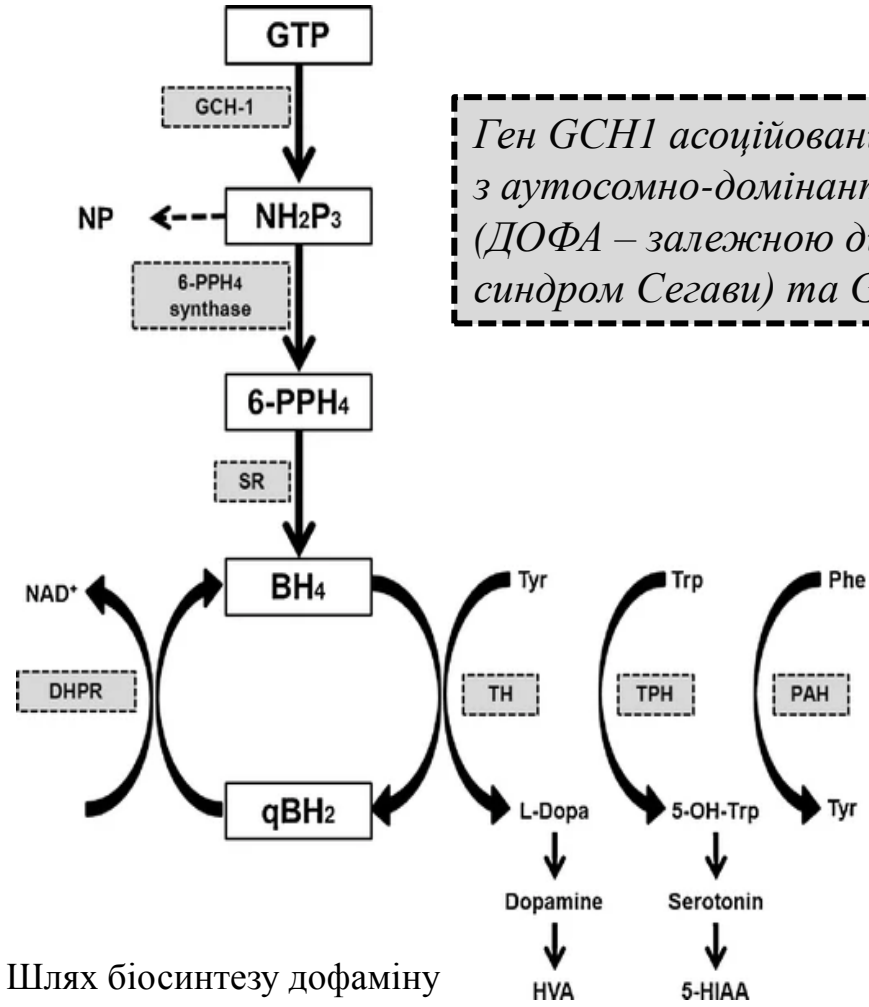
Описано понад 100 різних мутацій GCH1.

Продукт гена – фермент ГТФ-циклогідролаза-1, який бере участь у першому етапі біологічного циклу тетрагідробіоптерину, основного кофактора тирозінгідроксилази, що синтезує дофамін.

У пацієнтів виявляється значне (< 20 %) зниження рівня активності даного ферменту, а весь наступний біохімічний каскад у нігральних нейронах може бути ефективно відновлено при введенні попередника дофаміну – леводопи.

GTP-циклогідролаза I обмежує швидкість перетворення GTP у тетрагідробіоптерин (BH₄), кофактор тирозінгідроксилази, яка в свою чергу, є ферментом, лімітуючим швидкість синтезу дофаміну.

Ген GCH1 асоційований з аутосомно-домінантною дистонією (ДОФА – залежною дистонією – синдром Сегави) та GTP-циклогідролазу I.



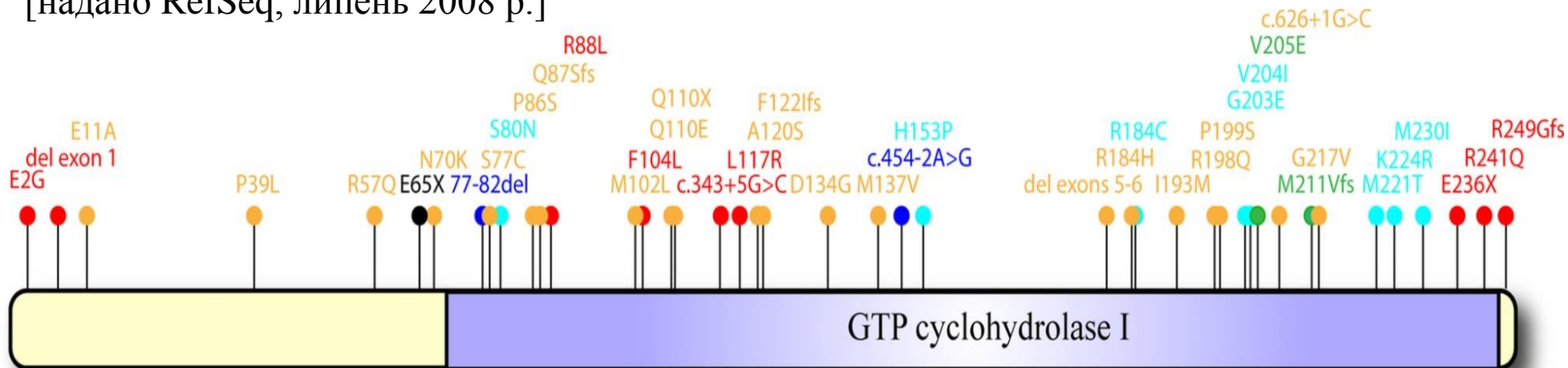
Шлях біосинтезу дофаміну

Ген GCH-1

Ген GCH-1 кодує член сімейства GTP циклогідролаз.

Кодований білок є першим ферментом, який обмежує швидкість у біосинтезі тетрагідробіоптерину (BH₄), каталізуючим перетворення GTP у 7,8-дигідронеоптерину трифосфат. BH₄ є важливим кофактором, необхідним для гідроксилаз ароматичних амінокислот, а також синтаз оксиду азоту.

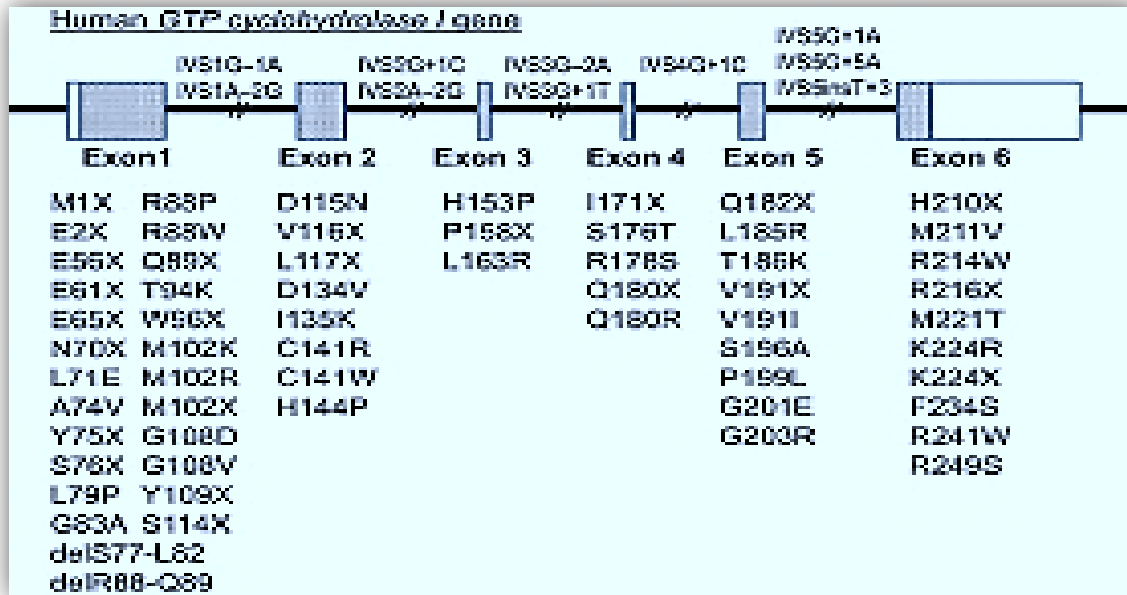
Мутації в цьому гені пов'язані зі злюкисною гіперфенілаланінемією та допа-чутливою дистонією. Було описано кілька варіантів транскриптів альтернативно зрощених, що кодують різні ізоформи; однак не всі варіанти дають початок функціональному ферменту [надано RefSeq, липень 2008 р.]



МОЛЕКУЛЯРНА ФУНКЦІЯ ГЕНА

(<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GCH1#function>)

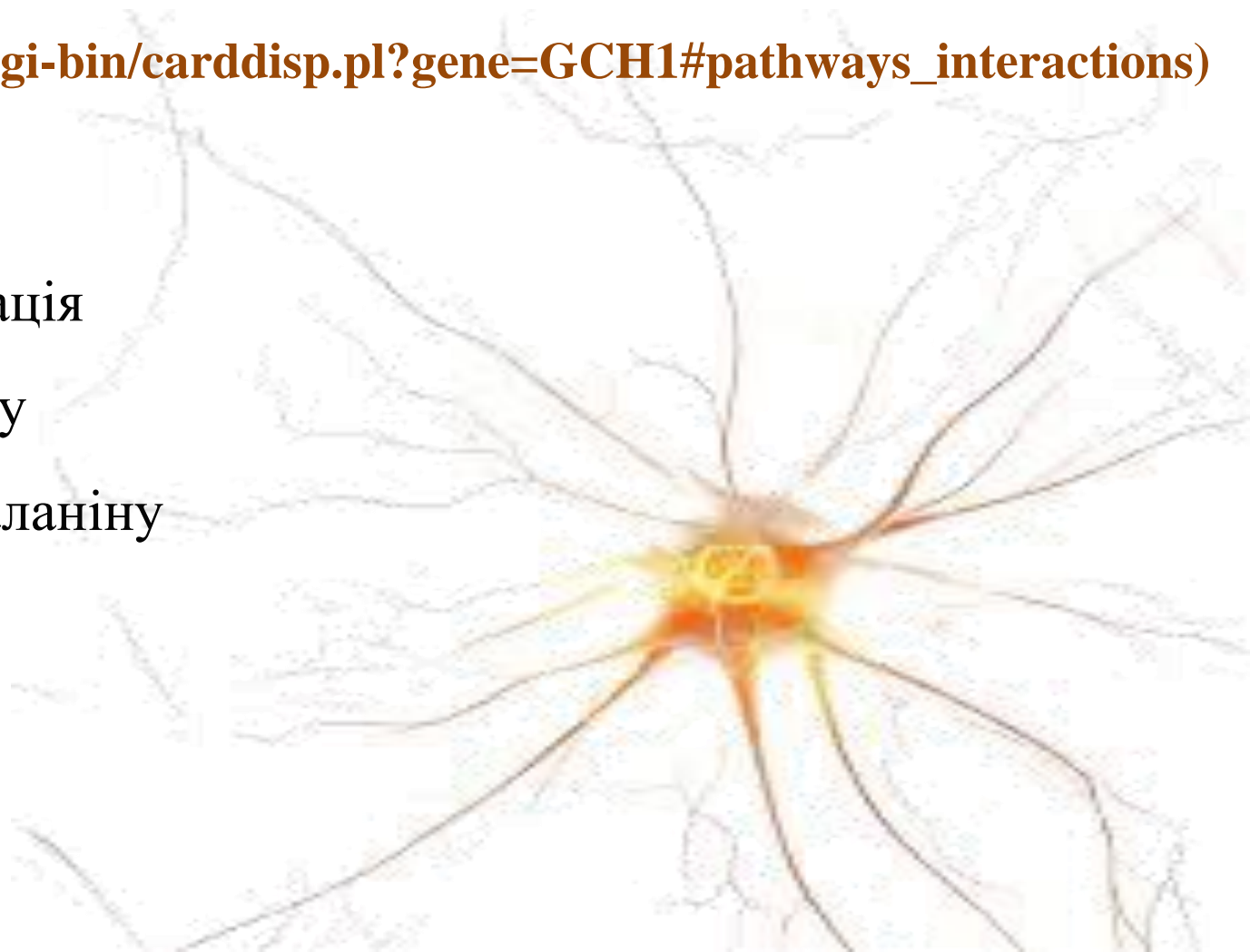
- Позитивно регулює синтез оксиду азоту в ендотеліальних клітинах пупкової вени (HUVES).
- Може брати участь у синтезі дофаміну.
- Може змінювати чутливість і стійкість болю.
- Ізоформа GCH-1 є функціональним ферментом, потенційна функція ферментативно неактивних ізоформ залишається невідомою.



ШЛЯХИ ВЗАЄМОДІЇ ГЕНА

(https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GCH1#pathways_interactions)

- біосинтез та регенерація
тетрагідробіоптерину
та катаболізм фенілаланіну
- ферроптоз



Фенотип гена

(<https://www.genecards.org/Guide/GeneCard#HPO>)

- аутосомно-домінантне та аутосомно-рецесивне успадкування
- прогресуюча інтелектуальна недостатність
- постуральний тремор
- судомний напад
- хореоатетоз
- виражена м'язова гіпотонія
- аномалія руху очей
- дратівливість
- початок у період новонародженості, до 1 року, до 5 років
- порушення слуху
- pes cavus
- осередкова дистонія



КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ СИНДРОМУ СЕГАВИ:

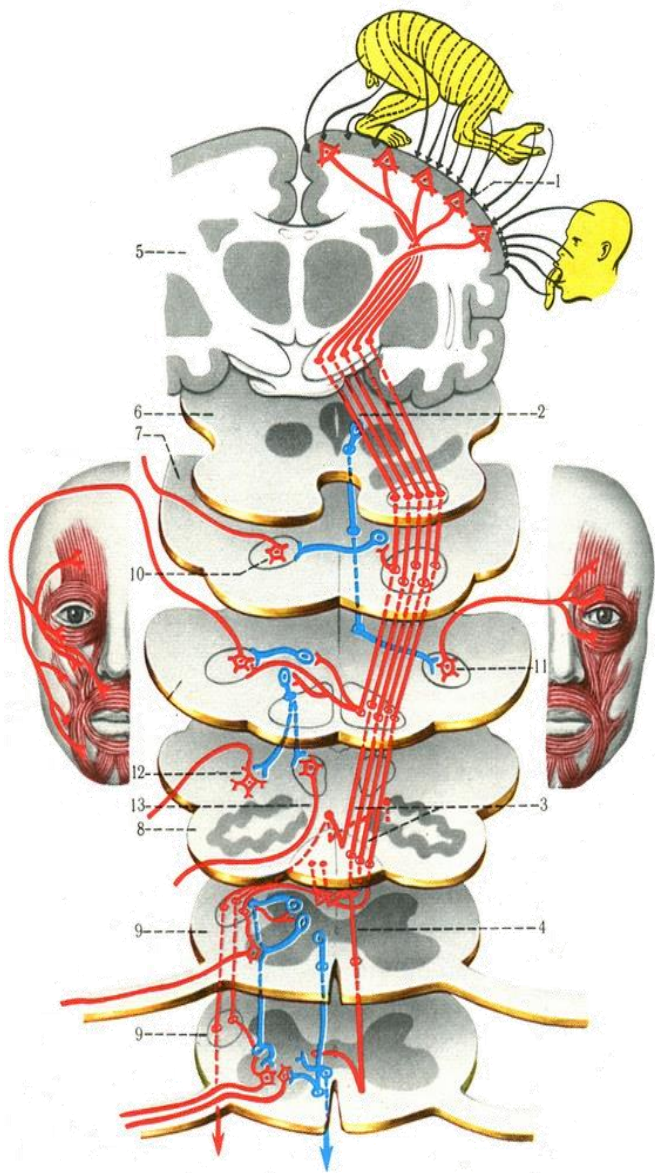
- рання маніфестація – середній вік початку захворювання 6 років
- дебют із первісним залученням ніг, дистонії кінцівок і тулуба
- добова варіабельність симптомів (поліпшення стану після сну)
- швидке поліпшення на фоні приймання малих доз леводопи та відсутність леводопа-індукованих ускладнень на тлі багаторічної терапії
- паркінсонізм
- залучення краніальної мускулатури
- гіперрефлексія
- спастичність
- сколіоз
- психіатричні порушення
- генералізована гіпотонія з проксимальною м'язовою слабкістю та ін.



КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

- Пацієнтка Н., 7 років.
- Скарги на: порушення ходи, порушення координації.
Не може ходити прямо. Дитину хитає, ходить не на повній стопі, а на зовнішній поверхні. Часто спотикається.
- На момент звернення дитина переміщається перебіжками, часто підстрибує.
- Також турбує слабкість, підвищена втомлюваність, зниження концентрації уваги.

АНАМНЕЗ ХВОРОБИ



У 3 роки батьки помітили хиткість дитини при ходьбі. Було проведено консультацію лікаря ортопеда та встановлено діагноз: *Двобічна пірамідна недостатність*. Внутрішньоротаційно привідна контрактура. Дитині призначена корекція ортезами.

У 4 роки проведено МРТ головного мозку: Об'ємної патології та осередкових змін речовини головного мозку, стовбура та мозочку не виявляється.

Консультована неврологом: Вальгусна деформація стоп. Двобічна пірамідна недостатність. Отримувала магне-В6, агвантар.

АНАМНЕЗ ХВОРОБИ

У зв'язку з війною родина виїхала до Німеччини, де обстеження і лікування не проводилось. Після повернення звернулися до невролога. Проходила обстеження в ОДКЛ, виписана з діагнозом: *Спастична тетраплегія. G40.5* Гіпокальціємія.

Для уточнення діагнозу проведено ЕНМГ:
отримані дані свідчать на користь пірамідної недостатності, більш виражену зліва.

Проведення імпульсу по периферичних нервах на момент обстеження, в межах норми.

Для уточнення діагнозу звернулася до Центру.

АНАМНЕЗ ЖИТТЯ

Від II вагітності, яка перебігала на фоні загрози переривання в першому триместрі. Вагітна отримувала дуфастон. Пологи в терміні гестації 40 тиж, фізіологічні.

У період новонародженості дитина була неспокійна, часто плакала. Звертались до невропатолога. Рекомендовано – заспокійливий збір.

Етапи моторного розвитку згідно з віком.

У 2 роки перенесла ГРВІ, пієлонефрит. Отримувала антибіотикотерапію. У віці 3 років на тлі підвищення температура до 40 °С відмічались епізоди гематурії. Була госпіталізована в ОДКЛ, виписана з діагнозом: *Токсико-метаболична нефропатія. Дисплазія нирки. АХЛШ. Двобічна пірамідна недостатність.*

ФЕНОТИП:

- Зріст 122 см
- Вага 24 кг
- Мармуровість шкіри
- Мікроангіопатія долонь, стоп
- Ламке, тонке волосся
- Дистонічний м'язовий тонус
- Короткий ніс
- Мікростомія
- Високе піднебіння
- Вузька грудна клітина
- Перерозгинання в колінних суглобах
- Вальгусна установка стоп

КЛІНІКО-ГЕНЕАЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ

Виявив обтяженість родоводу мультифакторіальною патологією:

- Полікістозом
- Кардіо- і цереброваскулярною патологією
- Онкопатологією

РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ:

Біохімічний аналіз крові (вересень 2023):

залізо – 17,08 мкмоль/л (норма);
лужна фосфатаза – 569,2 Од/л (норма);
холестерин загальний – 4,27 ммоль/л (норма);
глюкоза – 5,06 ммоль/л (норма);
АСТ – 23,31 Од/л (норма);
АЛТ – 12,07 Од/л (норма);
тригліцериди – 0,58 ммоль/л (норма);
сечовина – 2,93 ммоль/л (норма);
сечова кислота – 2,1 Од/л (норма);
кальцій – 2,71 ммоль/л (норма);
фосфор – 1,93 ммоль/л (норма);
магній – 0,98 ммоль/л (норма);
креатинін – 42,72 мкмоль/л (норма);
креатинкіназа – 109,44 (норма);
ЛДГ – 224,92 Од/л (норма);
білірубін загальний – 10,67 мкмоль/л (норма);
ГГТ – 20,02 Од/л (норма);
загальний білок – 72,01 г/л (норма);
альбумін – 48,56 г/л (норма);
амілаза – 38,7 Од/л (норма).

Аміак (вересень 2023): 14,73 ммоль/л (12–47).



Клінічний аналіз сечі:

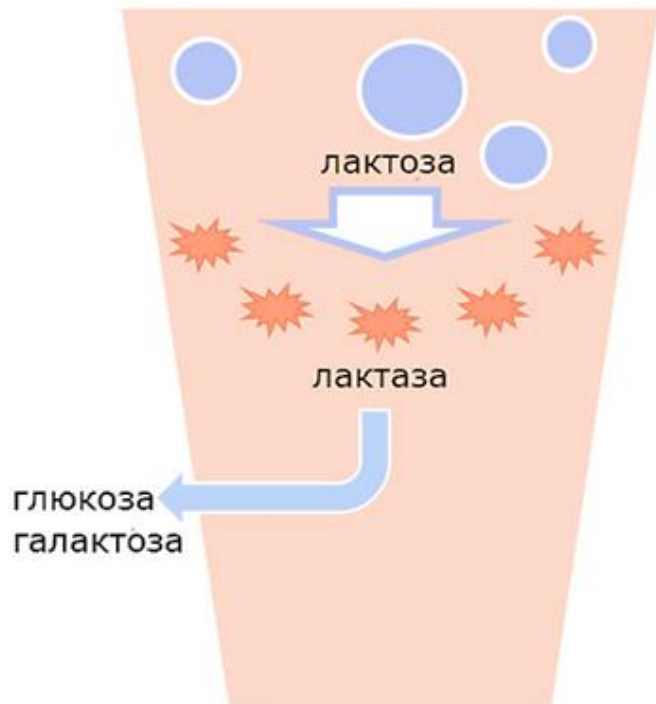
ширина розподілу еритроцитів по об'єму – ↓ **31,2 фл** (37–54),
ширина розподілу тромбоцитів – ↑ **21,00 фл** (11,1–19,7),
абсолютна кількість – ↑ **0,43 10^9 /л** (0,05–0,4),
решта показників в межах норми.

Дослідження добової сечі:

об'єм сечі за добу – 0,750 л (0,700–1,200),
креатинін – 0,34 г/добу (0,27–1,42),
кальцій – 0,80 ммоль/добу (0,50–3,80),
фосфор – 14,55 ммоль/добу (10,0–30,0),
сечовина – **229↑ ммоль/добу** (133–200),
сечова кислота – 1,80 ммоль/добу (0,60–3,00),
оксипролін – 65,6 мг/добу (39,7–89,7),
глікозаміноглікани – 66 Од,
ЦПХ/г креатиніну (0–198).



Нормальне засвоєння лактози



Нейровітаміни:

В6 – 28,5 мкг/мл (14,6–52,3)

В9 – 11,1 нг/мл (3–17)

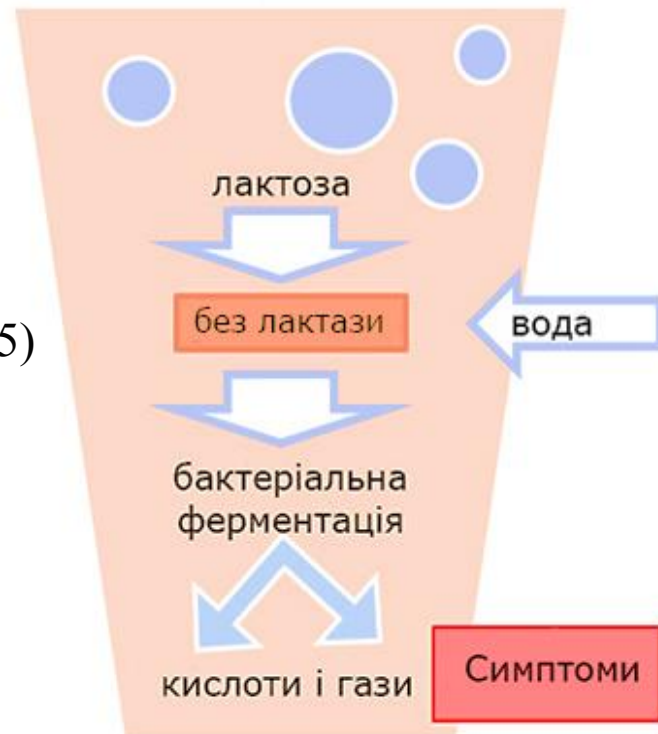
В12 – 432,0 пг/мл (193–987)

Гомоцистеїн – 5,66↑ ммоль/л (до 5)

Лактат – 1,53 мкмоль/л (0,5–2,2)

**Лактазна недостатність – С/С
(патологічна гомозигота)**

Непереносимість лактози



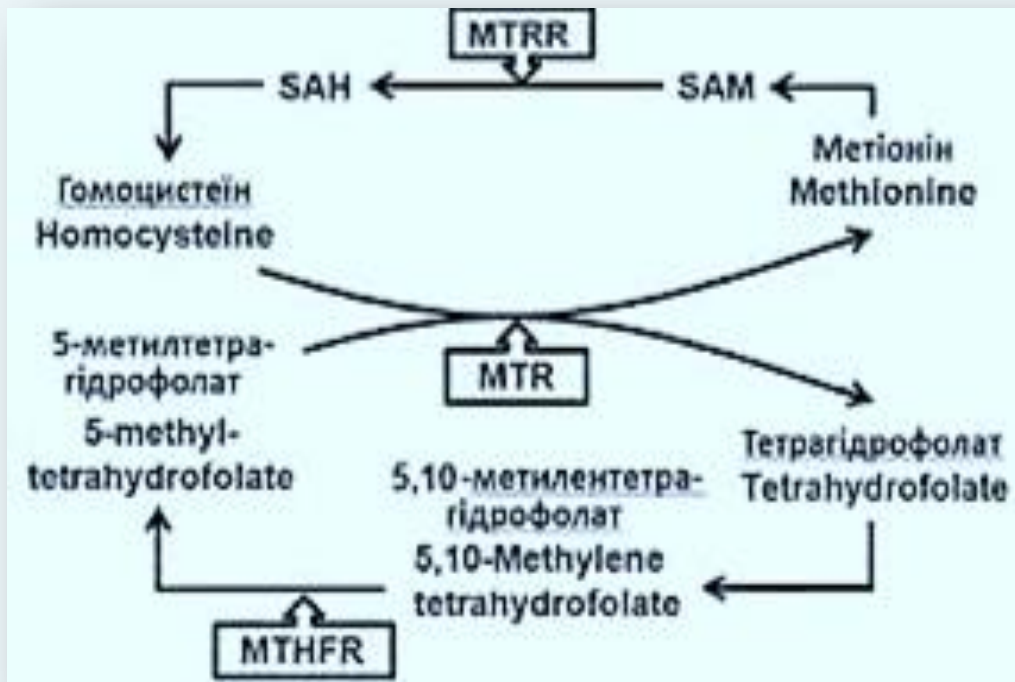
Поліморфні варіанти генів системи фолатного циклу:

MTHFR 677 – С/Т гетерозигота

MTHFR 1298 – А/А "нейтральний" алель

MTRR 66 – А/Г гетерозигота

MTR 2756 – G/G гомозигота



Експрес-тест сечі (вересень 2023):

глюкоза – норма;

білок – нег. (норма);

білірубін – нег. (норма);

уробіліноген – норма;

Ph – **8,5**↑ (5,0–7,0);

питома вага – 1005 (1,005–1,03);

кров – >+++ **1,0**↑ (норма нег.);

кетони – нег. (норма);

нітрити – нег. (норма);

лейкоцити – нег. (норма нег.).

Скринінг-тест сечі (вересень 2023):

опис сечі – норма;

тест із магнієвим розчином – нег. (норма.);

кетокислоти при лейцинозі – нег. (норма);

проба Легаля – нег. (норма);

проба на індикан – **незначні сліди** (норма нег.);

проба на ксантуренову кислоту – нег. (норма);

проба на кальцій – **негативна** (норма +, ++, +++);

проба на хлориди – 5 (3–15);

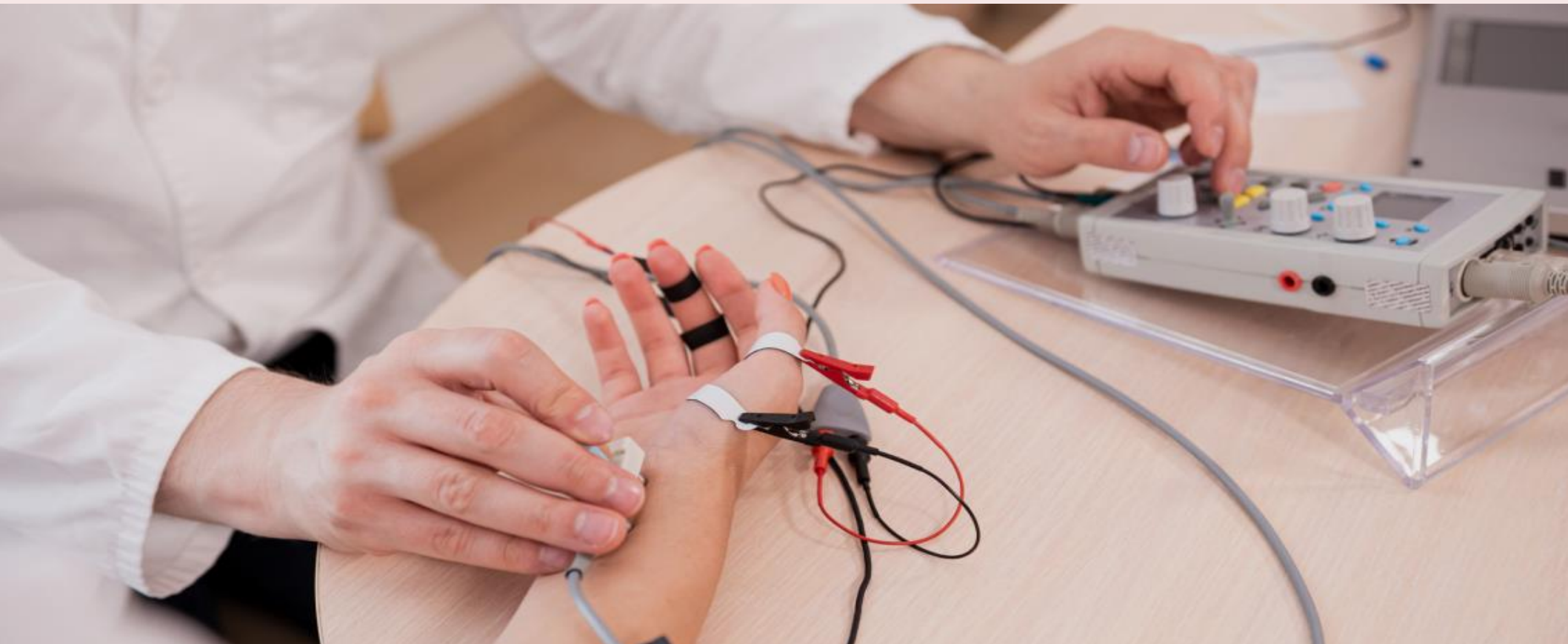
проба на фруктозу – нег. (норма);

проба на редукуючі речовини – нег. (норма нег.);

проба на пролін – нег. (норма нег.).

РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ:

ЕНМГ (травень 2023): отримані дані свідчать на користь пірамідної недостатності, більше вираженої зліва.





На підставі скарг, анамнезу, фенотипових особливостей, додаткових методів дослідження у дитини встановлено попередній діагноз: *Сполучно-тканинна дисплазія.*

Пірамідна недостатність. Симптоматична гематурія.

Лактазна недостатність (генотип C/C).

Поліморфізм генів: MTR 2756 GG (патологічна гомозигота), MTHFR 677AT (алель ризику), MTRR 66AG (алель ризику)

Характер неврологічних порушень потребував проведення молекулярно-генетичного аналізу для виключення рідкісних форм нервово-м'язових порушень.

При контролі лабораторних показників:

Лактат (листопад 2023): 1,12 мкмоль/л (0,5–2,2)

Біохімічний аналіз крові (листопад 2023):

залізо – 17,22 мкмоль/л (норма);

лужна фосфатаза – 529,8 Од/л (норма);

холестерин загальний – 3,77 ммоль/л (норма);

глюкоза – 4,99 ммоль/л (норма);

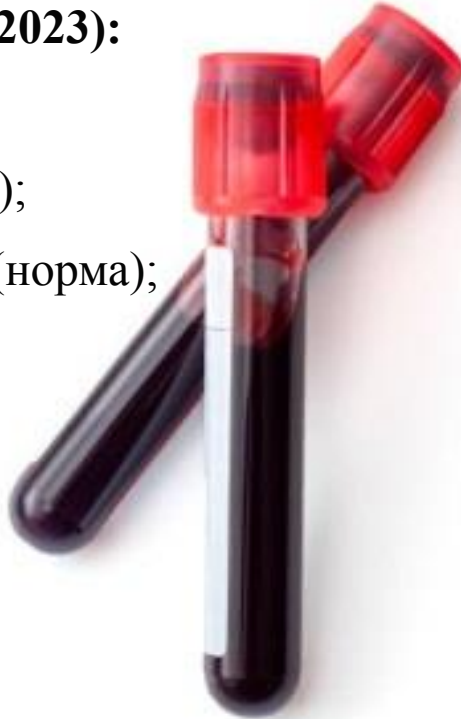
АСТ – 27,68 Од/л (норма);

АЛТ – 15,42 Од/л (норма);

тригліцериди – 0,68 ммоль/л (норма);

сечовина – 3,46 ммоль/л (норма);

сечова кислота – 2,1 Од/л (норма);



кальцій – 2,57 ммоль/л (норма);

фосфор – 1,48 ммоль/л (норма);

магній – 0,85 ммоль/л (норма);

креатинін – 42,03 мкмоль/л (норма);

креатинкіназа – 130,65 (норма);

ЛДГ – 259,25 Од/л (норма);

ГГТ – 20,66 Од/л (норма);

загальний білок – 63,84 г/л (норма);

альбумін – 45,32 г/л (норма);

амілаза – 45,4 Од/л (норма).

Гомоцистеїн (листопад 2023) – 3,58 ммоль/л (до 5)

Вітамін Д 25ОН – 19,94 нг/мл (10–20 дефіцит)

Добовий аналіз сечі (листопад 2023):

об'єм – **0,600**↓ л (0,700 – 1,200),

креатинін – **0,44**↑ г/добу (0,27–0,42),

кальцій – **0,25**↓ ммоль/добу (0,50–3,80),

фосфор – 13,56 ммоль/добу (10,0–30,0),

сечовина – 169 ммоль/добу (133–200),

сечова кислота – 2,04 ммоль/добу (0,60–3,00),

ГАГ – 60 Од/ЦПХ/г креатиніну (0–198),

оксипролін – **115,7** мг/добу ↑ (39,7–89,7)

ЯМРТ попереково-крижового відділу хребта (жовтень 2023):

диспластичний остеохондроз поперекового відділу хребта.

Протрузії дисків L3-4, L4-5, L5-S1.



МРТ грудного відділу хребта (жовтень 2023):

MR-картина грудного відділу хребта в межах норми.

УЗД серця (жовтень 2023): порожнини серця

та поперечний діаметр кореня аорти не розширені.

Пролапс передньої стулки МК I ст.

Систоло-діастолічна функція міокарда не змінена,

показники гемодинаміки задовільні.

Цілісність перетинок збережена.

Додаткова аномальна хорда в порожнині ЛШ.



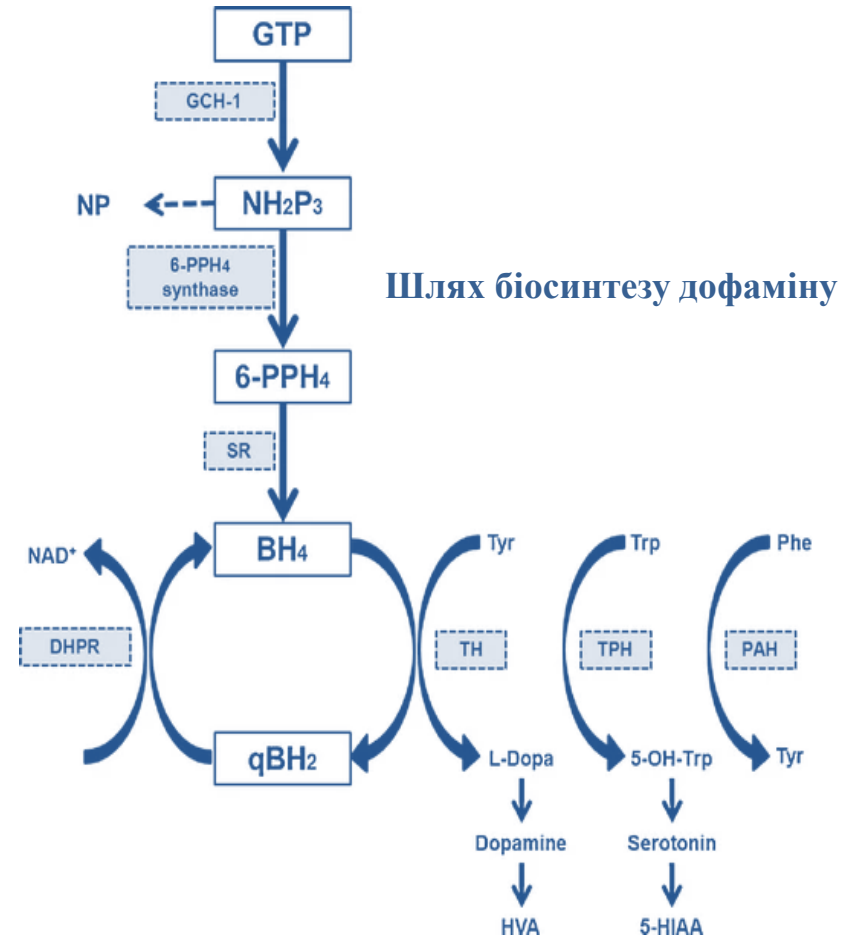
- ❑ Спостереження в динаміці показало наростання клінічної симптоматики.
- ❑ В останній час у дитини з'явилися нав'язливі рухи у вигляді згинання ноги в колінному суглобі і приведення руки, зігнутої в ліктьовому суглобі до тулуба.

- ❑ Дитина пройшла курс рекомендованої терапії, стан без динаміки. Додатково виявлено дефіцит заліза.
- ❑ Враховуючи неврологічну симптоматику, дитина потребувала дообстеження для виключення орфанної патології.
- ❑ Було рекомендовано проведення молекулярно-генетичного дослідження.

Проведено повне екзомне секвенування.

Виявлено *патогенний гетерозиготний варіант у гені GCH1, що асоційований з аутосомно-домінантною дистонією (ДОФА – залежна дистонія – синдром Сегави). GTP-циклогідролазу I.*

ГТФ-циклогідролаза I обмежує швидкість перетворення ГТФ у тетрагідробіоптерин (BH4), кофактор тирозингідроксилази, яка, в свою чергу, є ферментом, лімітуючим швидкість синтезу дофаміну.



У неврологічному статусі: ослаблений акт конвергенції, гіпотонія у руках, дистонічний тонус у ногах, підвищений у стопах. Ахіллові рефлекси з тенденцією до полікінезії. Утруднене присідання, присідає на широко поставлених ногах, іноді трохи завалюється. Звертає увагу поява патологічних поз, у вигляді згинання ноги у колінному суглобі і приведення до тулуба руки, зігнутої в ліктьовому суглобі.

Враховуючи клінічні прояви, результати молекулярної діагностики, у пробанда має місце: ДОФА – залежна дистонія – синдром Сегави.

Рекомендований прийом препаратів L-ДОПА.

Контроль лабораторних показників після дообстеження.

НА ПІДСТАВІ ПРОВЕДЕНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ВСТАНОВЛЕНИЙ ДІАГНОЗ:

Дистонія-плюс:

ДОФА – залежна дистонія – синдром Сегави.

Сполучно-тканинна дисплазія.

Пірамідна недостатність.

Симптоматична гематурія.

Лактазна недостатність (генотип С/С).

Поліморфізм генів:

MTR:2756 GG(патологічна гомозигота),

MTHFR677AT (алель ризику),

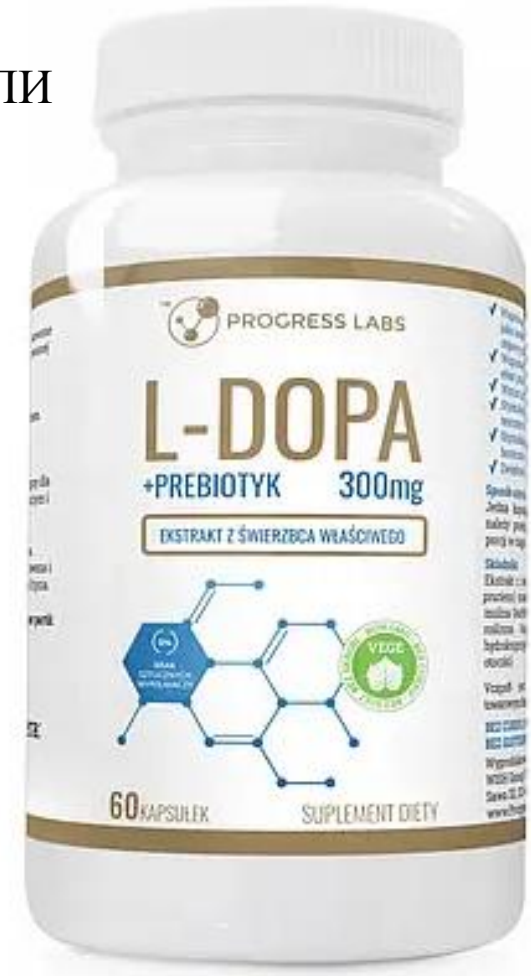
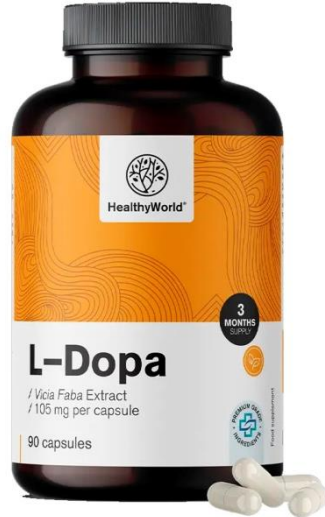
MTRR66 AG (алель ризику)

Враховуючи генез захворювання, рекомендовано прийом препарату L-ДОПА



ЛІКУВАННЯ:

- Враховуючи синдром Сегави, дитині було призначено малі дози L-ДОПИ з титруванням дози до отримання ефекту
- Початкова доза становила 1/8 таблетки на добу, з підвищенням дози
- На фоні терапії відмічена позитивна динаміка регрес симптоматики на фоні приймання 1/8 таблетки 2 рази на день



Таким чином,
використання молекулярно-генетичного аналізу
дозволило рано діагностувати синдром Сегави
та своєчасно розробити ефективну тактику ведення
зі швидким клінічним ефектом –
регресом симптоматики, попередити інвалідність,
значно поліпшити якість життя
як пацієнта, так і членів його родини



ВИКОРИСТАНІ МАТЕРІАЛИ ОГЛЯДУ ЛІТЕРАТУРИ

➤ SGCE Міоклонус-Дистонія

Дебора Реймонд, MS

Рейчел Сондерс-Пуллман, доктор медичних наук, МРН

Лорі Озеліус, доктор філософії.

Навчальне видання

МОНОГЕННІ ТА ЕПІГЕНЕТИЧНІ ХВОРОБИ.

Дистонії-плюс.

Клініка, генетика, діагностика міоклонічної дистонії та синдрому Сегави

Альбом-презентація

для здобувачів вищої медичної освіти,

лікарів-інтернів, лікарів – слухачів циклів післядипломної освіти

Упорядники Гречаніна Олена Яківна
Молодан Людмила Володимирівна
Вернігор Ольга Юріївна
Школьнікова Дарія Владиславівна

Відповідальний за випуск О.В. Бугайова

Комп'ютерний набір О.О. Мартем'янова
Редактор, коректор Н.І. Дубська
Комп'ютерна верстка В.В. Брітякова

Формат слайдів 28,0x15,75. 83 слайди. Зам. № 25-74.

Редакційно-видавничий відділ

ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022

izdatknmurio@gmail.com, vid.redact@knmu.edu.ua

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.