

## Врожденный миастенический синдром с дыхательной недостаточностью, тип 20

Кожанова Т.В.<sup>1,2</sup>, Жилина С.С.<sup>1,2</sup>, Мещерякова Т.И.<sup>1</sup>, Шорина М.Ю.<sup>1</sup>,  
Деменьшин И.Ф.<sup>1</sup>, Прокопьев Г.Г.<sup>1</sup>, Притыко А.Г.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> — ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», г. Москва, Россия  
e-mail: tatyavk84@gmail.com

<sup>2</sup> — ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

Врожденный миастенический синдром тип 20, пресинаптический — нервно-мышечное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное гомозиготными или компаунд-гетерозиготными мутациями в гене *SLC5A7*, характеризующееся тяжелой гипотонией, ассоциированной с эпизодическими апноэ вскоре после рождения ребенка. В статье приводится описание случая выявления мутации в гене *SLC5A7* у девочки 5 месяцев с дыхательной недостаточностью, гипоксически-ишемической энцефалопатией, выраженной мышечной гипотонией. При экзомном секвенировании выявлен ранее описанный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 6 гена *SLC5A7* в гомозиготном состоянии (p.Ile291Thr), мутация валидирована методом секвенирования по Сэнгеру. У матери ребенка мутация определена в гетерозиготном состоянии, у отца — данный вариант не выявлен. В связи с наличием гомозиготной мутации у ребенка и отсутствия мутации у отца нельзя исключить наличие гонадного мозаицизма у отца и/или ложного отцовства. Представленное клиническое наблюдение пациента с редкой формой врожденного миастении с дыхательной недостаточностью показывает важность проведения ДНК-диагностики с использованием метода экзомного секвенирования с целью поиска молекулярного дефекта для определения дальнейшей тактики введения пациентов с тяжелой патологией.

**Ключевые слова:** ген *SLC5A7*, врожденный миастенический синдром, дыхательная недостаточность, мышечная гипотония, полноэкзомное секвенирование.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

## Congenital myasthenic syndrome with respiratory failure type 20

Kozhanova T.V.<sup>1,2</sup>, Zhilina S.S.<sup>1,2</sup>, Mescheryakova T.I.<sup>1</sup>, Shorina M.Yu.<sup>1</sup>,  
Demenshin I.F.<sup>1</sup>, Prokopiev G.G.<sup>1</sup>, Prityko A.G.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> — Scientific and Practical Center of children medical care, Moscow, Russia, e-mail: tatyavk84@gmail.com

<sup>2</sup> — Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Congenital myasthenic presynaptic syndrome type 20 — neuromuscular disease with autosomal recessive inheritance caused by homozygous or compound heterozygous mutations in the *SLC5A7* gene, characterized by severe hypotonia associated with episodic apnea soon after birth of the child. This article describes the case of *SLC5A7* gene mutation detection in girl (age 5 month) with respiratory failure, hypoxic-ischemic encephalopathy, severe muscle hypotonia. The previously described homozygous variant of the nucleotide sequence in the 6 exon of the *SLC5A7* gene (p.Ile291Thr) was detected by whole-exome sequencing. This mutation was validated by the Sanger sequencing method in patients. The mother of the child has a mutation in the heterozygous state, the father has no the same mutation. One cannot exclude the presence of gonadal mosaicism and/or «false paternity» in the father in view of the presence of a homozygous mutation in the child and the absence of a second mutation in the parents. The presented clinical observation of a patient with a rare genetic form of myasthenia with respiratory failure shows the importance of DNA diagnostics using the method of whole-exome sequencing in order to search for a molecular defect and to determine the further option of patients management with this severe pathology.

**Keywords:** *SLC5A7* gene, congenital myasthenic syndrome, respiratory failure, muscle hypotonia, whole-exome sequencing.

### Введение

Врожденные миастенические синдромы (ВМС) — генетически гетерогенные, неантителопосредованные расстройства нервно-мышечной передачи, обычно дебютируют в неонатальном периоде или в течение первого или второго года жизни. ВМС могут развиваться

вследствие молекулярного дефекта белков на пресинаптическом, синаптическом и постсинаптическом уровне [1, 2].

Синапс представляет собой высокоспециализированную структуру, место контакта между двумя нейронами или между нейроном и получающей сигнал эффекторной клеткой, служит для передачи нервного им-

пульса химическим путём с помощью медиаторов или электрическим путём, посредством прохождения ионов из одной клетки в другую. Одним из наиболее изученных синапсов, используемых в качестве модели, является холинергическое нейромышечное соединение. Холинергическая передача уникальна среди нейромедиаторных систем тем, что она быстро останавливается за счет расщепления нейротрансмиттера в синаптическом пространстве холинэстеразами для обеспечения быстрых последовательных постсинаптических ответов [3, 4].

Нейромышечное соединение обеспечивает передачу потенциала от мотонейрона к волокну скелетных мышц для контроля сокращения мышц. Нарушение нейромышечной передачи приводит к миастении, то есть флуктуирующей мышечной утомляемости [5]. Наследственные формы миастении представляют собой группу ВМС, характеризующиеся ранним началом заболевания, прогрессированием, отсутствием антител к рецептору ацетилхолинэстеразы (АХЭ), а также терапевтическим ответом на введение ингибиторов АХЭ (антихолинэстеразные препараты). В последние годы благодаря внедрению технологии высокопроизводительного секвенирования (next generation sequencing — NGS) установлено, что мутации в 30 генах обуславливают развитие ВМС, но во многих случаях установить генетическую форму миастении не удается даже с использованием NGS [6, 7, 11].

ВМС тип 20, пресинаптический (Myasthenic syndrome, congenital, 20, presynaptic; OMIM #617143; ORPHA:98914) — нервно-мышечное заболевание с аутомно-рецессивным типом наследования, обусловленное гомозиготными или компаунд-гетерозиготными мутациями в гене *SLC5A7*, который локализован на хромосоме 2q12. Также гетерозиготные мутации в гене *SLC5A7* вызывают аутомно-доминантную дистальную моторную нейропатию, тип VIIA (Neuronopathy, distal hereditary motor, type VIIA; OMIM #158580) [8, 9].

Основными клиническими проявлениями являются тяжелая гипотония, ассоциированная с эпизодическими апноэ вскоре после рождения ребенка. При электромиографии (ЭМГ) выявляют сниженный ответ на повторяющуюся стимуляцию нервов, и у части пациентов описан терапевтический ответ на введение ингибиторов АХЭ [8, 9].

В настоящее время в мире описано около 10 пациентов, в том числе двое родных братьев, с ВМС тип 20 [10, 11, 12]. При экзомном секвенировании и секвенировании по Сэнгеру у детей идентифицированы компаунд-гетерозиготные и гомозиготные мутации в гене *SLC5A7*.

У всех пациентов при рождении отмечена гипотония и частые эпизодические апноэ, требующие дополнительной вентиляции. У 2 братьев был более тяжелый фенотип с антенатальным гидрамнионом и артрогрипозом; эти дети умерли на 10 и 15 день жизни. У остальных пяти пациентов в возрасте от 3 лет и до 16 лет были за-

держка психомоторного развития, проксимальная слабость нижних конечностей, аксиальная слабость, утомляемость, птоз, офтальмопарез, хроническая гиповентиляция и бульбарные признаки, такие, как нарушение сосания и глотания, дисфония, дисфагия и стридор. Все пациенты получали ингибиторы АХЭ с положительной динамикой, у двух пациентов наблюдался декрементный ответ на повторяющуюся стимуляцию нервов. Трое пациентов имели когнитивный дефицит, тогда как у двух когнитивное развитие было в пределах нормы [10, 11, 12].

При проведении биопсии мышц у 16-летнего мальчика и у 1 из умерших братьев с антенатальной формой расстройства показаны аномалии в нервно-мышечном соединении [10, 11, 12].

В данной статье приводится собственное клиническое наблюдение пациента с ВМС тип 20, подтвержденной выявленной мутацией в гене *SLC5A7*.

#### Описание клинического наблюдения

Ребенок поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ» им. В.Ф. Войно-Ясенецкого в возрасте 5 месяцев с диагнозом — *Центральный гиповентиляционный синдром. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия. Дыхательная недостаточность III степени, зависимость от аппарата ИВЛ. Парез гортани.*

Ребенок от 2-й беременности, протекавшей с плацентарной недостаточностью в стадии компенсации, на фоне первично-латентной формы цитомегаловирусной инфекции, бактериального вагиноза и кандидозного кольпита у матери. Ребенок от первых родов на 38 неделе гестации, девочка родилась с массой 3640 г, рост 53 см, оценка по шкале Апгар 8/9.

В возрасте первого часа жизни у ребенка отмечалось нарастание дыхательной недостаточности, апноэ, симптомы угнетения центральной нервной системы (ЦНС). В связи с нарастанием дыхательной недостаточности девочка переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). В дальнейшем состояние ребенка оставалось тяжелым. Ребенок постоянно находился на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии. Неоднократные попытки перевести ребенка на самостоятельное дыхание и экстубировать оказались безуспешными. После наложения ребенку трахеостомы спонтанное дыхание оставалось неэффективным, пациент требовал проведения хронической респираторной поддержки.

Дифференциальный диагноз проводился с врожденной пневмонией, пороками развития бронхо-легочной системы, всеми формами врожденных миопатий, синдромами врожденной центральной гиповентиляции, врожденной миастенией, с наследственными заболеваниями обмена веществ, манифестирующими в неонатальном периоде.

С целью определения причины тяжелой дыхательной недостаточности ребенку была сделана ларинготрахеобронхоскопия, при которой была выявлена бронхо-легочная дисплазия легкой степени и дисплазия черпаловидных хрящей. При повторной фибронозофаринголарингоскопии через месяц патологии со стороны гортанносоглотки не выявлено.

Проведен ряд генетических исследований: селективный биохимический скрининг на аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета окисления — патологии не выявлено; при ДНК-исследовании гена *RHOX2B* экспансия GCN-повторов (полиаланиновый тракт) не обнаружена, частых мутаций в гене *SMN1* не найдено.

В момент госпитализации в ОРИТ НПЦ дыхательная недостаточность 3 ст, ИВЛ 80% времени, состояние ребенка оставалось тяжелым, стабильным. Тяжесть состояния обусловлена дыхательной недостаточностью, зависимостью от аппарата ИВЛ.

При осмотре в отделении врачом-генетиком ГБУЗ «НПЦ спец.помощи детям ДЗМ»: первый ребенок семье, родители русские, не состоят в близкородственном браке. Фенотипически: ребенок в сознании, следит за предметом, улыбается, интересуется игрушками, обращает на себя внимание необычное «кукольное» лицо — гипомимия, одутловатые щеки, плоские орбиты, пухлые губы, короткая шея, узкая грудная клетка, выраженная мышечная гипотония, минимальная спонтанная двигательная активность, сухожильная гипорефлексия, однократные судороги.

При проведении суточного видео-ЭЭГ мониторинга с целью исключения эпилептического характера апноэ эпилептической активности не зарегистрировано. По данным компьютерной томографии, признаки последних гипоксически-ишемического повреждения головного мозга, начальная стадия гидроцефалии, косвенные признаки родовой травмы шейного отдела позвоночника.

Уровень креатинфосфокиназы (КФК) в пределах нормы. На ЭМГ отмечено незначительное снижение амплитуды потенциалов, уменьшение декремента (в основе метода лежит феномен плавного снижения амплитуды сокращения мышцы — уменьшение ее декремента — в ответ на циклическую стимуляцию); М-ответ с диафрагмальных нервов 0,2 mV. По данным ЭМГ и ЭНМГ предполагался диагноз врожденной миастении. Проведена нагрузочная проба с ингибитором АХЭ — ипидакрином (нейромидином) — тест отрицательный, поэтому на этом этапе дифференциальной диагностики мы отошли от обсуждения врожденной миастении, как причины дыхательной недостаточности и сосредоточились на обсуждении группы врожденных миопатий с параличом диафрагмы.

С целью дальнейшего поиска причин заболевания проведено полноэкзомное секвенирование (NGS). Лабораторный этап исследования выполнен в Центре ге-

нетики и репродуктивной медицины GENETICO, дальнейшая биоинформатическая обработка и интерпретация полученных данных проведена генетической группой научного отдела ГБУЗ «НПЦ спец.мед.помощи детям ДЗМ». У девочки выявлен ранее описанный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 6 гена *SLC5A7* в гомозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты в 291 позиции белка (с.872T>C; р.1le291Thr). Частота выявленного варианта нуклеотидной последовательности в контрольной выборке в базе данных gnomAD составляет 0,005052%. Выявленная мутация в гомозиготном состоянии была валидирована у пациента методом прямого секвенирования по Сэнгеру. У матери ребенка мутация определена в гетерозиготном состоянии, у отца данный вариант не выявлен. В связи с присутствием гомозиготной мутации у ребенка и отсутствием мутации у отца нельзя исключить наличие у него гонадного мозаицизма, крупной делеции, а также возможного ложного отцовства.

После выявления мутации в гене *SLC5A7* проводилось титрование дозы ингибиторов АХЭ. В частности, положительный терапевтический эффект был получен только при применении пиридостигмина бромид (калимин) в дозе 0,7 мг/кг в сутки, на фоне которого ребенок частично переведен на самостоятельное дыхание.

Продолжительность вентиляционной поддержки через трахеостомическую трубку удалось снизить до 20% в сутки и только во сне. В настоящее время в возрасте 7 месяцев ребенок активно переворачивается, пытается сесть, манипулирует игрушками двумя руками, увеличилась сила и тонус мышц, повысились сухожильные рефлексы. Также появилось «брюшное» дыхание. Живая, симметричная мимика по возрасту. В период бодрствования ребенок находится на самостоятельном дыхании. По данным стимуляционной ЭМГ М-ответ с диафрагмального нерва увеличился до 1,2 mV.

Представленное клиническое наблюдение пациента с редкой генетической формой миастении с дыхательной недостаточностью показывает важность ДНК-диагностики с использованием полноэкзомного секвенирования с целью поиска молекулярного дефекта и определения дальнейшей тактики введения пациентов с тяжелой патологией.

### Список литературы

1. Агафонов Б.В., Котов С.В., Сидорова О.П. «Миастения и врожденные миастенические синдромы» — 2013. Медицинское информационное агентство. — М. — 224с.
2. Abicht A., Muller J., Lochmuller H. Congenital Myasthenic Syndromes. GeneReviews® [Internet]. 2016
3. Black, S.A., and Rylett, R.J. Choline transporter CHT regulation and function in cholinergic neurons. Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.2012;12:114-121.
4. Haga, T. Molecular properties of the high-affinity choline transporter CHT1. J. Biochem. 2014;156:181-194.

5. Engel, A.G., Shen, X.M., Selcen, D., and Sine, S.M. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2015;14:420-434.
6. Byring, R.F., Pihko, H., Tsujino, A., Shen, X.M., Gustafsson, B., Hackman, P., Ohno, K., Engel, A.G. and Udd, B. Congenital myasthenic syndrome associated with episodic apnea and sudden infant death. *Neuromuscul. Disord.* 2002;12:548-553.
7. Ohno, K., Tsujino, A., Brengman, J.M., Harper, C.M., Bajzer, Z., Udd, B., Beyring, R., Robb, S., Kirkham, F.J., and Engel, A.G. Choline acetyltransferase mutations cause myasthenic syndrome associated with episodic apnea in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2001;98:2017-2022.
8. База данных OMIM — <https://www.omim.org/entry/617143>.
9. База данных Orphanet — <https://www.orpha.net>.
10. Bauche, S., O'Regan, S., Azuma, Y., Laffargue, F., McMacken, G., Sternberg, D., Brochier, G., Buon, C., Bouzidi, N., Topf, A., Lacene, E., Remerland, G. Impaired presynaptic high-affinity choline transporter causes a congenital myasthenic syndrome with episodic apnea. *Am. J. Hum. Genet.* 2016;99:753-761.
11. McMacken G., Whittaker R., Evangelista T., Abicht A., Dus M., Lochmuller H. Congenital myasthenic syndrome with episodic apnoea: clinical, neurophysiological and genetic features in the long-term follow-up of 19 patients. *J Neurol.* 2018; 265(1): 194-203.
12. Wang H., Salter C., Refai O., Hardy H., Barwick K., Akpulat U., Kvarnung M., Chioza B., Harlalka G., Taylan F., Sejersten T., Wright J., Zimmerman H., Karakaya M., Stuve B., Weis J., Schara U., Russell M., Abdul-Rahman O., Chilton J., Blakely R., Baple E., Cirak S., Crosby A. Choline transporter mutations in severe congenital myasthenic syndrome disrupt transporter localization. *Brain.* 2017;140(11):2838-2850.