

# Клинический случай юношеской формы болезни Александра, вызванной ранее не описанной мутацией в гене *GFAP*

А.И. Павлючкова, А.С. Котов

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

**Контакты:** Алексей Сергеевич Котов [alex-013@yandex.ru](mailto:alex-013@yandex.ru)

Болезнь Александра – одна из форм лейкоэнцефалопатии, которую вызывают мутации в гене *GFAP*. На сегодняшний день различают 3 формы заболевания: младенческую, юношескую и взрослую. Мы представляем клинический случай пациентки 2004 г. р. (16 лет) с дебютом заболевания в возрасте 4 лет со сложных тиков. Далее неврологическая симптоматика прогрессировала, появились атактическая походка, интенционный тремор при выполнении координационных проб, мышечная гипотония, снижение сухожильных рефлексов, гнусавость голоса, изменения поведения.

При проведении магнитно-резонансной томографии были обнаружены изменения белого вещества обеих лобных долей. При проведении анализа 59 генов панели «Лейкодистрофии/лейкоэнцефалопатии» методом массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5 выявлена мутация гена *GFAP* (NM\_002055), 4-й экзон с.758C>A, p.ALA253Asp в гетерозиготном состоянии, не описанная в Human Gene Mutation Database. У пациентки подтвержден диагноз болезни Александра. По данным трактографии обнаружено уменьшение количества волокон в лобных отделах.

В настоящее время пациентка получает симптоматическое лечение.

**Ключевые слова:** болезнь Александра, ранее не описанная мутация, магнитно-резонансная томография, трактография, *GFAP*

**Для цитирования:** Павлючкова А.И., Котов А.С. Клинический случай юношеской формы болезни Александра, вызванной ранее не описанной мутацией в гене *GFAP*. Русский журнал детской неврологии 2021;16(1-2):58–62. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-1-2-58-62.

## Juvenile form of Alexander disease caused by a previously undescribed mutation in the *GFAP* gene. A case report

A.I. Pavljuchkova, A.S. Kotov

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

**Contacts:** Aleksey Sergeevich Kotov [alex-013@yandex.ru](mailto:alex-013@yandex.ru)

Alexander disease is a form of leukoencephalopathy caused by mutations in the *GFAP* gene. There are three forms of the disease: infant, juvenile and adult. We present the clinical case of a patient born in 2004 (16 years old) with a debut of the disease at the age of 4 years with complex ticks. Further neurological symptoms progressed and appeared atactic gait, intention tremor by performing coordination tests, muscle hypotension, decreased tendon reflexes, nasal voices, and behavior changes.

Magnetic resonance imaging revealed changes in the white matter of both frontal lobes. An analysis was made of 59 genes of the panel “Leukodystrophy/leukoencephalopathy” by the method of mass parallel sequencing on the Ion S5. A mutation of the *GFAP* gene (NM\_002055), 4 exon c.758C>A, p.ALA253Asp in a heterozygous state, not described in Human Gene Mutation Database, was detected. The patient was confirmed to have a diagnosis of Alexander disease. According to tractography, a decrease in the number of fibers in the frontal lobes was found.

The patient is currently receiving symptomatic treatment.

**Key words:** Alexander disease, previously not described mutation, magnetic resonance imaging, tractography, GFAP

**For citation:** Pavljuchkova A.I., Kotov A.S. Juvenile form of Alexander disease caused by a previously undescribed mutation in the GFAP gene. A case report. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(1-2): 58–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-1-2-58-62.

Болезнь Александра — одна из форм лейкоэнцефалопатии. Первое описание болезни представил новозеландский патологоанатом Уильям Стюарт Александер в 1949 г. по материалам вскрытия младенцев с декомпенсированной гидроцефалией, эпилептическими приступами и грубой задержкой развития [1].

Болезнь вызывают мутации в гене *GFAP*, который кодирует белок GFAP (GFAP; MIM: 137780). Ген *GFAP* картирован на длинном плече 17-й хромосомы 17q21. Большинство мутаций в этом гене возникает *de novo*. В дополнение к потере миелина патофизиология заболевания включает формирование волокон Розенталя — цитоплазматических включений в глиальных клетках. Эти включения образуются глиальным фибриллярным кислым белком (GFAP),  $\alpha$ - и  $\beta$ -кристаллином и белком теплового шока 27 (HSP27) [4].

На сегодняшний день различают 3 формы заболевания: младенческую, юношескую и взрослую.

Младенческая (инфантильная) форма дебютирует в среднем в 6 мес с патологического увеличения объема головы. Также отмечаются нарушения вскармливания, грубая задержка психомоторного развития. Далее постепенно появляются экстрапирамидные расстройства, спастический тетрапарез и нарушения интеллекта. В некоторых случаях могут наблюдаться нистагм, непроизвольные движения глазных яблок, приступы апноэ. Средняя продолжительность жизни ребенка составляет 2–3 года от появления первых симптомов болезни.

Юношеская форма болезни Александра обычно дебютирует в возрасте от 4 до 14 лет. Постепенно у детей развивается спастический тетрапарез, появляются бульбарные и псевдобульбарные расстройства, учащаются приступы апноэ. Макроцефалия, иногда присутствующая у пациентов, не является патогномоничным признаком для юношеской формы. Интеллектуальные функции, как правило, не страдают. Продолжительность жизни больных составляет в среднем около 8 лет от начала заболевания.

Взрослая форма может дебютировать со 2-й до 7-й декады жизни. У таких пациентов постепенно вовлекаются в патологический процесс кортикоспинальные тракты, мозжечок и ствол головного мозга, что клинически проявляется нарастанием органического неврологического дефицита, в то же время явные нарушения когнитивных функций наблюдаются редко [5].

Картина магнитно-резонансной томографии (МРТ) при болезни Александра зависит от формы заболевания. При инфантильной форме визуализиру-

ются симметричные хорошо очерченные зоны демиелинизации с нарушением целостности гематоэнцефалического барьера и накоплением контрастного вещества в лобных областях с постепенным распространением на теменно-височные области, наружное бедро внутренней капсулы. Иногда наблюдается поражение белого вещества с компрессией желудочковой системы или силвиева водопровода, что приводит к развитию гидроцефалии.

При юношеской форме демиелинизация по данным МРТ выявляется преимущественно в лобных областях, при взрослых формах — в области мозжечка и ствола головного мозга [7].

Картина электроэнцефалографии менее специфична: у большинства пациентов выявляются медленные волны и фокальные изменения биоэлектрической активности, преимущественно в лобных отделах.

«Золотым стандартом» диагностики является исследование ДНК, выявляющее мутации в гене *GFAP*.

Одним из возможных методов подтверждения диагноза является обнаружение волокон Розенталя при ауто- или биопсии головного мозга.

Специфического лечения болезни Александра в настоящее время не разработано, пациентам проводится симптоматическая терапия [6]. Прогноз зависит от формы болезни: чем меньше возраст манифестации, тем раньше наступает неблагоприятный исход от присоединения интеркуррентных заболеваний.

### Клинический случай

У пациентки С., 2004 г.р., в возрасте около 4 лет начали отмечаться мимические тики, периодически сопровождающиеся вокализмами, с поворотами головы, отведением глаз в сторону. Принимала алимемазина тартрат и медазепам — без существенного положительного эффекта. Пациентке неоднократно проводили электроэнцефалографию и видеоэлектроэнцефалографический мониторинг: отмечались выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга. Девочка находилась под наблюдением невролога по месту жительства с диагнозом «хронические моторные тики с вокализмами».

С 2019 г. родители отметили ухудшение состояния ребенка: к сложным тикам присоединились нарушения походки, гнусавость речи, нарушения глотания, периодические головные боли, быстрая утомляемость и изменения поведения.

В неврологическом статусе обращали на себя внимание атактическая походка, интенционный тремор при

выполнении координационных проб, мышечная гипотония, снижение сухожильных рефлексов.

По данным *anaptnesis vitae* согласно представленной медицинской документации: ребенок от 1-й беременности, протекавшей без особенностей, от срочных родов с эпидуральной анестезией, масса тела при рождении — 2960 г, рост — 49 см. Раннее развитие без особенностей. Прививки по календарю. Перенесенные заболевания: острая респираторная вирусная инфекция, бронхиальная астма, бронхиты, гидронефроз обеих почек (2006 г.), перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза, задержка статикомоторного развития. Операции: удаление халазиона верхнего и нижнего века слева (июль 2011 г.). Врожденные адреногенитальные нарушения. Девочка избирательна в пище — не ест мясо. Наследственность: бронхиальная астма у матери. Аллергологический анамнез: отек Квинке на пенициллин.

После госпитализации в детское неврологическое отделение ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» пациентке была проведена МРТ головного мозга, по данным которой выявлено диффузно-очаговое поражение белого вещества обеих лобных долей и срединных структур головного мозга, вероятнее всего, обусловленное лейкоэнцефалопатией. При исследовании в динамике существенных изменений МР-картины выявлено не было (рис. 1).

Данные лабораторных исследований: клинические анализы крови и мочи — без существенных особенностей; общий, биохимический анализ ликвора, а также полимеразная цепная реакция ликвора на инфекции — без патологии.

По результатам цитогенетического исследования данных, указывающих на наследственную хромосомную патологию, не выявлено.

Методом прямого автоматического секвенирования проведен частичный анализ гена *DARS2* (MIM: 610956, транскрипт (RefSeq NM 018122): лейкоэнцефалопатия с поражением ствола и высоким уровнем лактата при

магнитно-резонансной спектроскопии (OMIM: 611105)) — патогенных мутаций не обнаружено.

В моче концентрация органических кислот в пределах нормы. Активность лизосомальных ферментов при исследовании сухого пятна крови — в пределах референсных значений.

Для уточнения диагноза в МГНЦ им. Н.П. Бочкова был проведен анализ 59 генов панели «Лейкодистрофии/лейкоэнцефалопатии» методом массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5. Были проанализированы следующие гены: *ABCD1*, *ADAR*, *AIMP1*, *ARSA*, *ASPA*, *CSF1R*, *CYP27A1*, *DARS*, *DARS2*, *EIF2B1*, *EIF2B2*, *EIF2B3*, *EIF2B4*, *EIF2B5*, *FA2H*, *FAM126A*, *GALC*, *GFAP*, *GJC2*, *HEPACAM*, *HSD17B4*, *IFIH1*, *LMNB1*, *MLC1*, *NARS2*, *NDUFV1*, *NOTCH3*, *PEX1*, *PEX10*, *PEX12*, *PEX11B*, *PEX13*, *PEX14*, *PEX16*, *PEX19*, *PEX2*, *PEX26*, *PEX3*, *PEX5*, *PEX6*, *PEX7*, *PHYH*, *PLP1*, *POLR3A*, *POLR3B*, *PSAP*, *RARS*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *SDHA*, *SDHAF1*, *SLC16A2*, *SOX10*, *SUMF1*, *TREM2*, *TREX1*, *TYROBP*.

Была выявлена мутация гена *GFAP* (NM\_002055), 4-й экзон с. 758C>A, p.ALA253Asp в гетерозиготном состоянии, не описанная в Human Gene Mutation Database (в этом кодоне описана другая замена с. 758C>G, p.Ala253Gly (CM051054)). В контрольной выборке здорового населения, согласно базе gnomAD, данная замена не встречалась. Алгоритмы предсказания патогенности расценивают данный вариант как вероятно патогенный (DEGEN2, MutationAssessor, MetaLR, MutationTaster, fathmm\_MKL\_coding). Глубина прочтения x136. Мутация в гене *GFAP* обуславливает развитие болезни Александра с аутосомно-доминантным типом наследования.

Таким образом, на основании клинических данных и проведенных молекулярно-генетических исследований диагноз «болезнь Александра» у пациентки Н. подтвержден. Тип наследования — аутосомно-доминантный. Генетический риск для потомства проба — 50 %.

В марте 2020 г. в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» пациентке была проведена

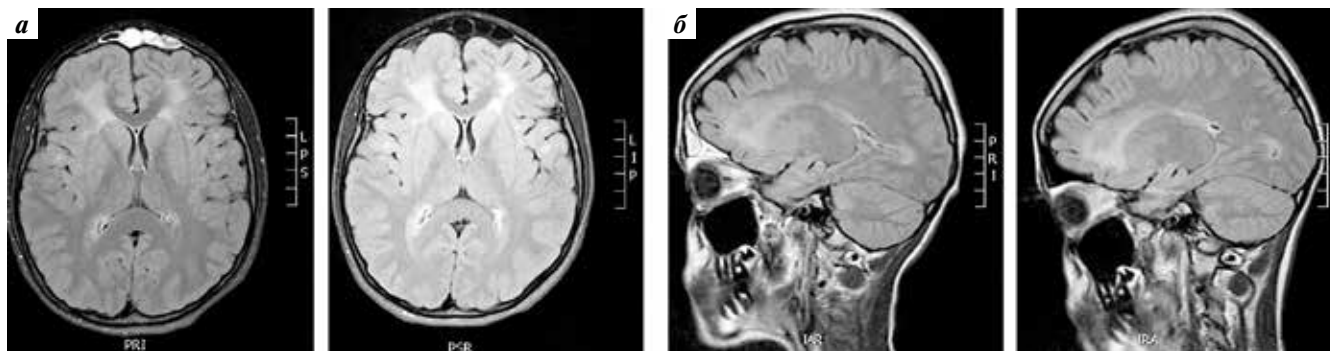


Рис. 1. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга пациентки С.: а — апрель 2019 г.; б — март 2020 г.

Fig. 1. Patient S., female. Magnetic resonance imaging of the brain: а — April 2019; б — March 2020

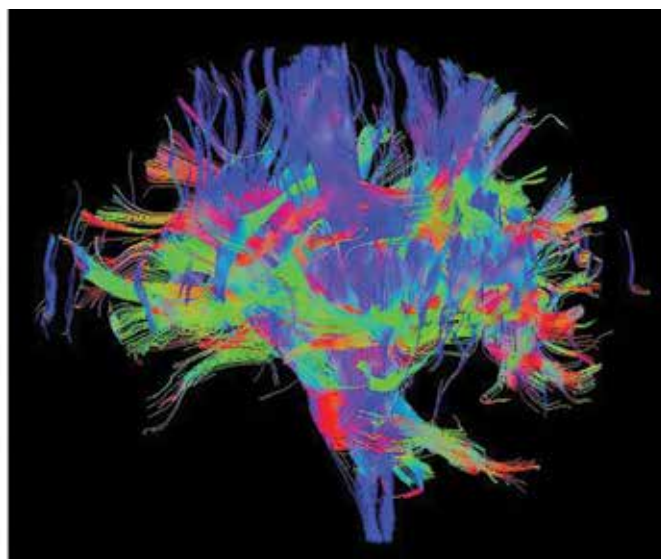
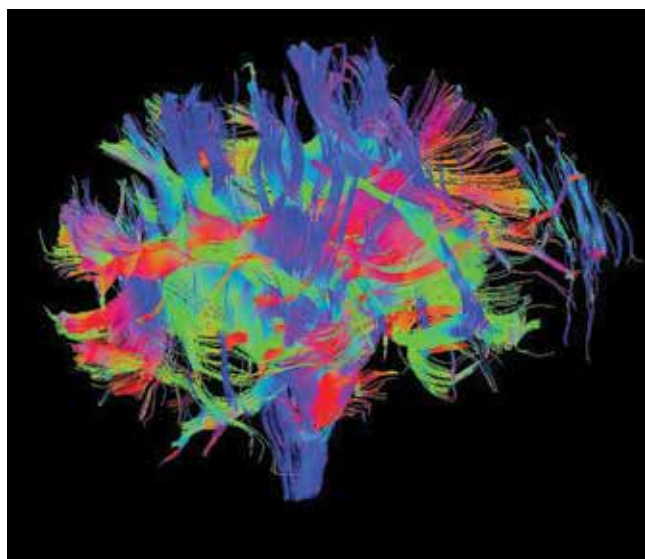


Рис. 2. Результаты трактографии головного мозга пациентки С.

Fig. 2. Patient S., female. Tractography of the brain

трактография головного мозга — отмечается обеднение количества волокон в лобных отделах (рис. 2).

Болезнь Александра — редкое генетическое заболевание, характеризующееся тяжелым поражением центральной нервной системы и неблагоприятным прогнозом. Дополнительные трудности диагностики связаны с различной клинической манифестацией инфантильной, ювенильной и взрослой форм заболевания, а также отсутствием абсолютно патогномичных клинических и радиологических симптомов. Окончательно подтвердить наличие данной патологии позволяет только ДНК-диагностика. Практикующим

неврологам следует сохранять настороженность в отношении генетических причин прогрессирующих неврологических симптомов [2, 3, 8].

В представленном клиническом случае была выявлена ранее не описанная мутация, которая, вероятно, определила относительную мягкость течения заболевания, интеллектуальную сохранность и медленное нарастание симптомов. Пациентка долгое время получала неспецифическую терапию, не дающую видимого эффекта. В настоящее время она получает симптоматическое лечение, регулярно проходит курсы общеукрепляющей терапии с субъективным положительным эффектом.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alexander W.S. Progressive fibrinoid degeneration of fibrillary astrocytes associated with mental retardation in a hydrocephalic infant. *Brain Oxford* 1949;72:373–81.
- Gass J.M., Cheema A., Jackson J. et al. Novel *GFAP* variant in adult-onset Alexander disease with progressive ataxia and palatal tremor. *Neurologist* 2017;22(6):247–8. DOI: 10.1097/NRL.0000000000000153.
- Gómez-Pinedo U., Duran-Moreno M., Sirerol-Piquer S., Matias-Guiu J. Myelin changes in Alexander disease. *Neurologia* 2018;33(8):526–33. DOI: 10.1016/j.nrl.2017.01.019.
- Lee S., Nam T., Kim K. et al. Aggregation-prone *GFAP* mutation in Alexander disease validated using a zebrafish model. *BMC Neurol* 2017;17:175. DOI: 10.1186/s12883-017-0938-7.
- Messing A. Alexander disease. *Handbook Clin Neurol* 2018;148:693–700. DOI: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00044-2.
- Messing A., LaPash Daniels C.M., Hagemann T.L. Strategies for treatment in Alexander disease. *Neurotherapeutics* 2010;7(4):507–15. DOI: 10.1016/j.nurt.2010.05.013.
- Tavasoli A., Armangue T., Ho C.Y. et al. Alexander disease. *J Clin Neurol* 2017;32(2): 184–7. DOI: 10.1177/0883073816673263.
- Yasuda R., Nakano M., Yoshida T. et al. Towards genomic database of Alexander disease to identify variations modifying disease phenotype. *Sci Rep* 2019;9:14763. DOI: 10.1038/s41598-019-51390-8.



**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.И. Федорова / A.I. Fedorova: <https://orcid.org/0000-0002-7890-948X>

А.С. Котов / A.S. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа проведена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Родители пациентки подписали информированное согласие на исследование и публикацию ее данных.

**Informed consent.** There is given the parental informed consent to the study and the publication of child's data.