

# DYT6-форма идиопатической дистонии

М.Ю. Краснов, С.Л. Тимербаева, Н.Ю. Абрамычева, М.С. Степанова, Ю.А Шпилюкова, М.В. Ершова

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

*DYT6 – недавно описанная аутосомно-доминантная форма первичной дистонии с ранним началом симптомов, обусловленная мутациями гена THAP1 на 8-й хромосоме. Частота встречаемости этой формы в различных популяциях чрезвычайно вариабельна и составляет от 1% до 25%. Знание молекулярного дефекта, лежащего в основе болезни, во многом определяет ее прогноз и подходы к терапии. В статье представлен первый в российской популяции случай дистонии DYT6, подтвержденный обнаружением мутации с.424A>G (р.Т142А) в гене THAP1. Клиническая картина включала острую манифестацию симптомов в возрасте 27 лет с развитием левостороннего латероретроколлеса. Частота встречаемости этой формы дистонии в нашей выборке дистонических синдромов составила 0,7%. Подчеркивается фенотипический полиморфизм DYT6-формы дистонии и роль генетического тестирования в ее диагностике.*

**Ключевые слова:** первичная дистония, форма DYT6, ген THAP1, клиническая картина, диагноз.

**Д**истония (мышечная дистония) – клинический синдром, характеризующийся неритмичными медленными насильственными движениями в различных частях тела, своеобразными изменениями мышечного тонуса и формированием патологических поз [2, 5]. Спустя более чем столетие, прошедшее с момента описания данного клинического синдрома Х. Оппенгеймом, в литературе представлено множество форм дистонии, включая первичные (идиопатические) и вторичные (симптоматические) подтипы.

Первичная дистония объединяет все формы, при которых дистония присутствует в качестве единственного симптома заболевания (иногда – в сочетании с тремором); при этом отсутствуют лабораторные изменения и какие-либо признаки патологии при рутинных нейровизуализационных исследованиях [3]. Вторичные дистонии включают гетерогенную группу синдромов, в рамках которых возможно выделение нейродегенеративных (в т.ч. наследственных) заболеваний, проявляющихся дистонией, лекарственно-индуцированных дистоний и дистоний, обусловленных приобретенными причинами и внешними факторами. Именно этиологический критерий лег в основу общепринятой классификации дистоний, рекомендованной Европейской Федерацией Неврологических Обществ в 2011 г. [6]. Следует также различать состояния, способные приводить к формированию патологических движений и поз, но не имеющие ничего общего со специфической феноменологией дистоний – так называемые «псевдодистонии». К ним относятся тики, спазмы, вызванные гипокальциемией, гипомagneзиемией или алкалозом, камптокормию, нейромиотонию, синдромы Сандифера, Сагойоши, Клиппеля-Фейля, а также состояния, в основе которых лежат ортопедические или ревматологические причины (сколиоз, контрактура Дюпюитрена и др.) [7].

Дистония является повсеместно встречающимся заболеванием, данные о ее частоте варьируют в зависимости от исследуемой когорты больных и методологических особенностей эпидемиологических исследований. Среди двигательных расстройств дистония занимает третье место по распространенности после эссенциального тремора и болезни Паркинсона [13]. При этом считается, что у пациентов с дистонией в значительном числе случаев все еще име-

ет место несвоевременная и недостаточная диагностика [4]. Данные метаанализа 15 исследований эпидемиологии первичных дистоний, проведенного в 2012 г. специалистами университетов Торонто и Калгари (Канада), оценивают общую частоту встречаемости заболевания как 16,43 : 100 000, однако отмечены существенные вариации преобладающих форм первичной дистонии в различных популяциях [29].

Для практического врача важно не только умение ориентироваться в этиологических факторах дистонии, но и знание ее характерных клинических характеристик – таких как возраст начала, анатомическая вовлеченность и временной паттерн дистонических спазмов, что позволяет прогнозировать дальнейшее течение заболевания и выбирать оптимальную тактику лечения. Так, при дистонии с началом в раннем возрасте чаще удается установить причину заболевания, и для данной формы более характерна тенденция фокальных форм к генерализации. Порогом, который разделяет дистонические гиперкинезы на формы с ранним и поздним началом, служит возраст 40 лет [7]. Генетические формы генерализованной дистонии обычно манифестируют на 1–2-м десятилетии жизни, тогда как спорадическая фокальная дистония чаще дебютирует после 50 лет.

По распространенности гиперкинеза принято дифференцировать фокальную, мультифокальную, сегментарную дистонию, гемидистонию и генерализованную форму [5]. Временные характеристики учитывают колебания выраженности клинических проявлений дистонических гиперкинезов, во многом зависящих от произвольных движений, наличия триггерных факторов, компенсаторных феноменов, облегчающих маневров (*gestes antagonistes*) или психологического состояния. Согласно этому критерию, можно выделить несколько основных временных паттернов дистонии:

- персистирующая дистония (неврологический статус больного не претерпевает значимых колебаний на протяжении всего дня, за исключением того времени, когда больной спит);
- дистония с суточными колебаниями (характерны выраженные циркадные вариации анатомической вовлеченности, остроты и прочих характеристик гиперкинеза);

- кинезиоспецифическая дистония (синонимы – «дистония действия», «акционная дистония»; индуцируется каким-либо характерным родом двигательной активности или одним характерным движением);

- пароксизмальная дистония (внезапные, ограниченной продолжительности эпизоды, вызываемые разнообразными триггерными факторами – болью, психоэмоциональным возбуждением, физическими нагрузками, приемом алкоголя или кофе).

Особая и достаточно редкая форма дистонии – так называемая *дистония-плюс* [2, 5]. Она характеризуется сочетанием дистонического гиперкинеза с различными двигательными расстройствами, чаще всего с миоклонусом и паркинсонизмом.

Патогенез дистонии чрезвычайно сложен. Анализ имеющихся экспериментальных и клинических данных свидетельствует о том, что в развитии дистонии важное значение имеют нарушения центральных нейромедиаторных систем (дофаминергической, холинергической, серотонинергической, ГАМКергической и др.) и нейрофизиологический дисбаланс между различными отделами мозга – базальными ганглиями, таламусом, стволом мозга, теменной корой и мозжечком [3–5]. Согласно традиционной точке зрения, в патогенез дистонии главным образом вовлечены такие области базальных ганглиев, как бледный шар и скорлупа, однако тонкие аспекты их взаимодействия, как между собой, так и с другими сенсомоторными регионами головного мозга, нуждаются в уточнении [21].

К настоящему моменту описано более 20 форм наследственной первичной дистонии [3, 7]. Подавляющее большинство случаев первичной дистонии с ранним (до 40 лет) началом в различных популяциях мира обусловлены мутациями в генах *DYT1* и *DYT6* [23]. Наследственность, эпидемиология, невропатология, диагностика, клиника и лечение именно этих форм дистонии являются изученными наиболее полно, хотя неясными остаются клинико-генетические корреляции и прогноз эффективности различных методов как консервативного, так и оперативного лечения в зависимости от типа мутации. Генетика вносит существенный вклад в дифференцирование дистонии с другими сходными двигательными расстройствами – эссенциальным тремором [17], генетическим (ювенильным) паркинсонизмом [1, 20], различными формами мышечной патологии [19] и т.д.

Дистония *DYT6* (аутосомно-доминантная дистония с ранним началом), по разным оценкам, составляет от 1% до 25% всех случаев первичной дистонии с ранним началом [24]. Пенетрантность гена составляет 40–60%. Фенотип характеризуется ранним началом (в среднем – 16 лет). Наиболее часто на первом этапе болезни гиперкинез локализуется в руке (50%), затем следует вовлечение краниальной (25%) или цервикальной (25%) мускулатуры с тенденцией к генерализации или мультифокальному распространению более чем в половине случаев [25]. Проявления оромандибулярной и ларингеальной дистонии у 65% больных являются дополнительным инвалидизирующим фактором [9].

Причиной *DYT6*-формы первичной дистонии является повреждение гена *THAP1* на хромосоме 8p21-q22. Ген *THAP1* состоит из трех экзонов и кодирует синтез апоптоз-ассоциированного белка [26, 30]. В данном гене описано бо-

лее 60 различных мутаций: преобладают миссенс-мутации (64,9%) и малые делеции вне рамки считывания (19,3%), другие типы мутаций (встречаются значительно реже [8]. Мутация может затрагивать все три экзона *THAP1*. Четкая корреляция генотип-фенотип до настоящего времени не описана [8, 30]. Интересно, что белок *THAP1* подавляет транскрипцию гена *TOR1A*, ассоциированного с наиболее частой формой первичной дистонии – *DYT1* [22].

При проведении хирургического лечения (хроническая электрическая стимуляция бледного шара) у пациентов с *DYT6*-дистонией наблюдается улучшение как качества жизни, так и двигательной активности. В послеоперационном периоде улучшение двигательной оценки достигает 16–55% по шкалам *TWSTRS* (*Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale*) и *BFMRS* (*Burke–Fahn–Marsden dystonia rating scale*), что заметно ниже аналогичных послеоперационных показателей при дистонии *DYT1* [15, 31]. Важным является также тот факт, что при *DYT6*-дистонии хирургическое лечение уменьшает дистонические гиперкинезы, затрагивающие конечности, шею и туловище, однако практически не влияет на выраженность ларингеальной дистонии и соответствующих нарушений речи и глотания [15]. Связь мутаций *THAP1* с более низкими показателями эффективности оперативного лечения обуславливает необходимость проведения медико-генетического анализа пациентов на этапе, предшествующем операции [11]. Определение конкретного генетического дефекта у пациентов с ранней первичной дистонией может быть одним из ключевых факторов определения показаний к хирургическому лечению.

В Научном центре неврологии в 2014–2015 гг. исследовано 148 образцов ДНК пациентов с первичной дистонией, у которых ранее [28] было исключено носительство типичной GAG-делеции в наиболее часто мутирующем «дистоническом» гене *TOR1A* (форма *DYT1*). Образцы были проанализированы по трем экзонам гена *THAP1* методом прямого секвенирования. В результате проведенного мутационного скрининга у одного пациента в кодирующей области 3-го экзона *THAP1* выявлена гетерозиготная миссенс-мутация с.424A>G (см. рис. 1), приводящая к замене треонина на аланин в 142-м кодоне белка (р.Т142А). Таким образом, частота встречаемости *DYT6*-формы дистонии в нашей выборке составила 0,7%, что сопоставимо с частотами встречаемости данной формы первичной дистонии в других европейских популяциях (немецкая популяция – 1%,

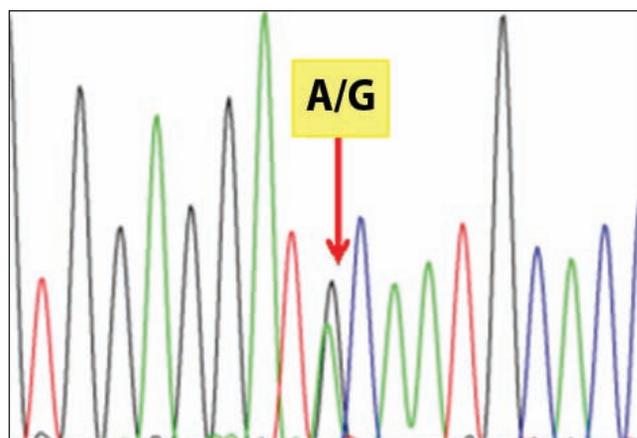


рис. 1: Выявленная мутация с.424A>G (стрелка).

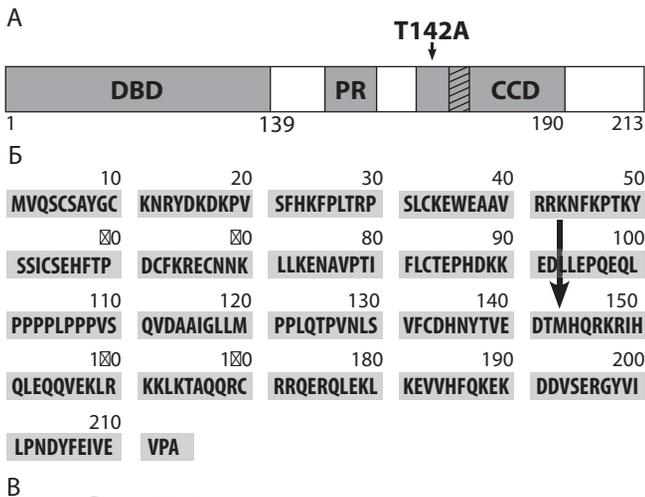


рис. 2: Влияние выявленной мутации на белок THAP1: А – схематическое изображение белка THAP1. DBD – ДНК-связывающий домен, PR – пролин-богатая область, CCD – coiled-coil домен; Б – последовательность аминокислот в белке THAP1, стрелкой указана аминокислота, в которой произошла замена; В – модель гомодимеризации THAP1 (по Bonetti et al., 2009).

сербская – 1,8%, британская – 2,5%, польская – 4,2%) [12, 14, 16]. В то же время в одной из работ американских исследователей частота выявления ДYT6-дистонии в США оказалась существенно выше – около 25% [10]. Это могло быть обусловлено не только популяционными особенностями, но и другим характером выборки анализируемых пациентов: все пациенты имели положительный семейный анамнез – 36 семей, в которых хотя бы один из родственников имел нефокальную форму дистонии с возрастом манифестации <22 лет [10].

Выявленная нами мутация локализована в области coiled-coil домена белка THAP1 (рис. 2), который предположительно отвечает за формирование олигомерных комплексов, связанных с повышением транскрипционной активности [26]. Эта мутация ранее уже была описана группой итальянских исследователей как ассоциированная с фокальной ларингеальной дистонией, дебютирующей в позднем возрасте [27].

Приводим краткую выписку из истории болезни.

**Пациентка 28 лет**, жалуется на дрожание рук и головы, усиливающееся на фоне волнения и при удержании головы в среднем положении, непроизвольный поворот головы влево. Симптоматика возникла остро около одного года, развитие заболевания связывает с перенесенным психоэмоциональным стрессом. Алкогольная проба отрицательная. Семейный анамнез не отягощен. Ранее проводившаяся по месту жительства консервативная терапия (тизанидин 2 мг × 2 раза в день, бипериден 1 мг × 3 раза в день, клона-

зепам 0,5 мг × 2 раза в день) – без значимого терапевтического эффекта.

**Неврологический статус.** Со стороны черепных нервов патологии не выявляется. В конечностях объем движений и сила в полном объеме, мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексы живые, симметричные, патологических рефлексов нет. Постуральный тремор рук с интенционным компонентом при выполнении координаторных проб, больше слева. Легкий тремор головы по типу «нет-нет», усиливающийся при повороте головы (больше – в правую сторону), тремор не уменьшается при фиксации головы; легкий левосторонний тортиколлис.

**MPT головного мозга:** единичные мелкие очаги в лобной доле левого полушария большого мозга, наиболее вероятно, сосудистого генеза.

**Транскраниальная сонография черной субстанции:** желудочки головного мозга не расширены, гиперэхогенности черной субстанции в ножках среднего мозга с двух сторон не выявлено.

**Игольчатая электромиография:** признаки умеренно выраженной залповой активности двигательных единиц в m. sternocleidomastoideus справа, m. splenius и m. levator scapulae слева.

**Заключение:** цервикальная дистония, клоническая форма.

Рекомендована терапия препаратами ботулотоксина типа А (диспорт 500 ЕД, 4 раза в год с интервалами в 3 месяца), по итогам лечения отмечено уменьшение выраженности дистонического гиперкинеза.

В данном наблюдении обращает на себя внимание острое начало, весьма редко наблюдающееся при первичных дистониях, а также развитие фенотипа цервикальной дистонии. Следует отметить, что шея не является типичной локализацией гиперкинеза у больных с ДYT6-дистонией, и вовлечение цервикальной мускулатуры отмечается лишь примерно в четверти всех случаев этой генетической формы дистонии [8, 10, 15]. С другой стороны, дизартрия и дисфония, встречающиеся в 65% случаев носительства мутаций в гене THAP1 [11], у нашей пациентки не обнаружены. Это подчеркивает вариабельность клинических проявлений данной формы дистонии.

Проблемы диагностики дистонии во многом объясняются как выраженным фенотипическим полиморфизмом, так и отсутствием патогномичных диагностических критериев данного двигательного расстройства [2, 5, 6, 18]. Задача постановки правильного диагноза осложняется и нормальными результатами стандартных нейровизуализационных (КТ, МРТ) и электрофизиологических методов исследования (ЭЭГ), которые в большинстве случаев позволяют лишь исключить вторичный генез заболевания. В силу этого дистония чаще всего остается чисто клиническим диагнозом. Однако убедительная взаимосвязь индивидуального прогноза течения болезни и восстановительно-реабилитационного потенциала с патофизиологическими механизмами развития дистонии (зависящими от генетических факторов), несомненна. Дальнейшее накопление данных и скрупулезное изучение клинико-генетических сопоставлений позволят уточнить реальное место ДYT6-формы дистонии в общем ряду первичных дистонических синдромов в российской популяции.

## Список литературы

1. *Иллариошкин С.Н.* Паркинсонизм с ранним началом. Нервные болезни. 2006; 3: 14–20.
2. *Иллариошкин С.Н., Маркова Е.Д., Миклина Н.И., Иванова-Смоленская И.А.* Молекулярная генетика наследственных дистонических синдромов. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000; 8: 60–66.
3. *Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н.* Генетика наследственных форм дистонии. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2013; 2: 55–62.
4. *Тимербаева С.Л.* Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2012.
5. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению (под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина). М.: МЕДпресс-информ, 2002.
6. *Albanese A., Asmus F., Bhatia K.P. et al.* EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur. J. Neurol. 2011; 18: 5–18.
7. *Albanese A., Bhatia K., Bressman S.B. et al.* Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov. Disord. 2013; 28: 863–873.
8. *Blanchard A., Ea V., Roubertie A. et al.* DYT6 dystonia: review of the literature and creation of the UMD Locus-Specific Database (LSDB) for mutations in the THAP1 gene. Hum. Mutat. 2011; 32: 1213–1224.
9. *Bressman S.B.* Genetics of dystonia: an overview. Parkinsonism Relat. Disord. 2007; 13: 347–355.
10. *Bressman S.B., Raymond D., Fuchs T.* THAP1 (DYT6) mutations in early-onset primary dystonia. Lancet Neurol. 2009; 8: 441–446.
11. *Djarmati A., Schneider S.A., Lohmann K. et al.* Mutations in THAP1 (DYT6) and generalized dystonia with prominent spasmodic dysphonia: a genetic screening study. Lancet Neurol. 2009; 8: 447–452.
12. *Dobričić V.S., Kresojević N.D., Svetel M.V. et al.* Mutation screening of the DYT6/THAP1 gene in Serbian patients with primary dystonia. J. Neurol. 2013; 260: 1037–1042.
13. Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J. Neurol. 2000; 247: 787–792.
14. *Golanska E., Gajos A., Sieruta M. et al.* Screening for THAP1 mutations in Polish patients with dystonia shows known and novel substitutions. PLoS One. 2015; 10 (6): e0129656.
15. *Groen J.L., Ritz K., Contarino M.F. et al.* DYT6 dystonia: mutation screening, phenotype, and response to deep brain stimulation. Mov. Disord. 2010; 25: 2420–2427.
16. *Houlden H., Schneider S.A., Paudel R. et al.* THAP1 mutations (DYT6) are an additional cause of early-onset dystonia. Neurology. 2010; 74: 846–850.
17. *Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D. et al.* Molecular genetic analysis of essential tremor. Russian Journal of Genetics. 2002; 12: 1447–1451.
18. *Illarioshkin S.N., Markova E.D., Slominsky P.A. et al.* The GTP cyclohydrolase 1 gene in Russian families with dopa-responsive dystonia. Arch. Neurol. 1998; 55: 789–792.
19. *Illarioshkin S.N., Tanaka H., Tsuji S. et al.* Refined genetic location of the chromosome 2p-linked progressive muscular dystrophy gene. Genomics. 1997; 42 (2): 345–348.
20. *Illarioshkin S.N., Zagorovskaya T.B., Bagyeva G.Kh. et al.* A common leucine-rich repeat kinase 2 gene mutation in familial and sporadic Parkinson's disease in Russia. Eur. J. Neurol. 2007; 14: 413–417.
21. *Jinnah H.A., Hess E.J.* A new twist on the anatomy of dystonia: the basal ganglia and the cerebellum? Neurology. 2006; 67: 1740–1741.
22. *Kaiser F.J., Osmanovic A., Rakovic A. et al.* The dystonia gene DYT1 is repressed by the transcription factor THAP1 (DYT6). Ann. Neurol. 2010; 68: 554–559.
23. *Muller U.* The monogenic primary dystonias. Brain. 2009; 132: 2005–2025.
24. *Ozelius L.J., Bressman S.B.* THAP1: role in focal dystonia? Neurology. 2010; 74: 192–193.
25. *Ozelius L.J., Lubarr N., Bressman S.B.* Milestones in dystonia. Mov. Disord. 2011; 26: 1106–1126.
26. *Paudel R., Li A., Hardy J. et al.* DYT6 dystonia: A neuropathological study. Neurodegener. Dis. 2015; Nov 27. [Epub ahead of print]
27. *Sengel C., Gavarini S., Sharma N. et al.* Dimerization of the DYT6 dystonia protein, THAP1, requires residues within the coiled-coil domain. J. Neurochem. 2011; 118: 1087–1100.
28. *Slominsky P.A., Markova E.D., Shadrina M.I. et al.* A common 3-bp deletion in the DYT1 gene in Russian families with early-onset torsion dystonia. Human Mutation. 1999; 14 (3): 269.
29. *Steeves T.D., Day L., Dykeman J. et al.* The prevalence of primary dystonia: A systematic review and meta-analysis. Mov. Disord. 2012; 27: 1789–1796.
30. *Xiromerisiou G., Houlden H., Scarmeas N. et al.* THAP1 mutations and dystonia phenotypes: genotype-phenotype correlations. Mov. Disord. 2012; 27: 1290–1294.
31. *Zittel S., Moll C.K., Bruggemann N. et al.* Clinical neuroimaging and electrophysiological assessment of three DYT6 dystonia families. Mov. Disord. 2010; 25: 2405–2412.

## DYT6 form of idiopathic dystonia

M.Yu. Krasnov, S.L. Timerbaeva, N.Yu. Abramycheva, M.S. Stepanova, Yu.A. Shpilyukova, M.V. Ershova

*Research Center of Neurology (Moscow)*

**Keywords:** Primary dystonia, DYT6 form, *THAP1* gene, clinical presentation, diagnosis.

DYT6 is a recently described autosomal dominant form of primary dystonia with early onset of symptoms caused by mutations in *THAP1* gene in chromosome 8. The incidence of this form in various populations is extremely variable and ranges from 1% to 25%. Knowledge of the molecular defect underlying the disease largely determines its prognosis and treatment approaches. The article presents the first in the Russian population case of

DYT6 dystonia, which was confirmed by detection of c.424A>G (p.T142A) mutation in *THAP1* gene. Clinical presentation included acute manifestation of symptoms at the age of 27 years with the development of left-directed latero-retrocollis. The incidence of this form of dystonia in our population of dystonic syndromes was 0.7%. We emphasize phenotypic polymorphism of DYT6 dystonia and the role of genetic testing in its diagnosis.

**Контактный адрес:** Краснов Максим Юрьевич – асп. V неврол. отд. ФГБНУ НЦН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-21-03; e-mail: merritt.kraut@gmail.com;

Тимербаева С.Л. – зав. V неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

Абрамычева Н.Ю. – ст. науч. сотр. ДНК-лаборатории V неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

Степанова М.С. – науч. сотр. ДНК-лаборатории V неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

Шпилюкова Ю.А. – клинич. ординатор ФГБНУ НЦН;

Ершова М.В. – науч. сотр. V неврол. отд. ФГБНУ НЦН.