

# СЛУЧАЙ СИНДРОМА МЫШЕЧНО-НЕЙРО-ГАСТРО-ИНТЕСТИНАЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Гречанина Ю.Б., Гусар В.А., Канюка М.В.

Украинский институт клинической генетики ХНМУ

Харьковский специализированный медико-генетический центр (ХСМГЦ)

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ  
НЕЙРОГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНАЯ  
ЭНЦЕФАЛОМИОПАТИЯ  
(СИНДРОМ  
МИОНЕЙРОГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНО  
Й ЭНЦЕФАЛОПАТИИ; MNGIE)  
(MITOCHONDRIAL  
NEUROGASTROINTESTINAL  
ENCEPHALOPATHY SYNDROME;  
MNGIE;  
MYONEUROGASTROINTESTINAL  
ENCEPHALOPATHY SYNDROME;  
POLYNEUROPATHY,  
OPHTHALMOPLEGIA,  
LEUKOENCEPHALOPATHY, AND  
INTESTINAL PSEUDOOBSTRUCTION;  
POLIP SYNDROME; MNGIE WITHOUT  
LEUKOENCEPHALOPATHY,  
INCLUDED)

МIM#603041

**Генетика:** Заболевание обусловлено мутациями гена TP, кодирующего тимидин фосфорилазу (TYMP; MIM \*131222). Ген картирован на длинном плече 22 хромосомы (локус 22q13.32-qter.)

**Тип наследования:** аутосомно-рецессивный.

**Эпидемиология:** Частота заболевания не известна.

**Патогенез:** Тимидин фосфорилаза принимает участие в метаболизме нуклеотидов и ее недостаточность приводит к нарушению процессов репликации мтДНК.

**Клинические проявления:** наиболее частыми признаками MNGIE являются поражение ЖКТ, к которым относятся тяжелые нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, приводящие к проявлениям митохондриального панкреатита; задержка физического развития вплоть до кахексии, поражение органов зрения: прогрессирующий птоз и наружная офтальмоплегия, сенсомоторная

полиневропатия. Возраст манифестации может варьировать от 5 месяцев до 45 лет, как правило, первые симптомы проявляются до 20 лет. Примерно у половины пациентов начальными симптомами являются признаки поражения желудочно-кишечного тракта. Желудочно-кишечные расстройства включают: урчание в животе, абдоминальные боли, неустойчивый стул, быструю насыщаемость, тошноту, рвоту, симптомы кишечной непроходимости, дисфагию, опоясывающие боли. Неврологические расстройства характеризуются мотосенсорной полиневропатией с нарушением поверхностной чувствительности по типу "перчаток" и "носок", снижением силы в дистальных отделах конечностей. В 50% случаев отмечается нейросенсорная тугоухость. Редко наблюдаются пигментная дегенерация сетчатки и интеллектуальные нарушения.

При ЭНМГ выявляются признаки аксональной демиелинизирующей полиневропатии. У большинства пациентов в цереброспинальной жидкости обнаруживают плеиоцитоз. При МРТ головного мозга выявляют признаки диффузной лейкоэнцефалопатии. В плазме крови выявляют повышение концентрации тимидина и деоксиуридина. Активность тимидин фосфорилазы в лейкоцитах крови снижена и составляет менее 10% от нормы. Также возможно проведение ДНК-диагностики, при которой можно определить дефект гена. (S.G. DiMauro, 2010).

Процессы метилирования и реметилирования играют большую роль в реализации наследственной патологии. В реакции реметилирования метионина гомоцистеин, принимая метильную группу, восстанавливается в метионин. В этой реакции метильная группа

переносится вначале на кобаламин (В12), превращая его в метилкобаламин, который затем отдает метильную группу гомоцистеину, образуя метионин с помощью фермента МТR. При этом происходит окисление кобаламина и ферменты МТR переходят в неактивное состояние. Восстановление его функции возможно в ходе реакции метилирования при участии фермента МТRР.

**Целью** нашего исследования было показать развитие митохондриальной патологии при сочетанном поражении генома и нарушении метилирования.

В работе были использованы следующие материалы и методы: соматогенетический с синдромологическим анализом, клинико-генеалогический, биохимический, молекулярный, газовая хроматография.

Приводим наблюдение нашей пациентки, Д, 1978года рождения.

**Пациентка осмотрена нами в стационаре института терапии. Диагноз, с которым наблюдается пациентка:** идиопатическая гипокальциемия, тяжелое течение, субкомпенсация. Псевдогипопаратиреоз, тип II? Вторичный гиперпаратиреоз, тяжелая форма, впервые выявлена. Хронический панкреатит с нарушением экскреторной функции, рецидивирующее течение. Хронический гастродуоденит с повышенной кислотообразующей функцией на фоне приема НПВС. Рефлюкс – эзофагит. Хронический колит по гипомоторному типу. Дисбиоз.

**Жалобы:** Выраженные боли в суставах, мышцах, резкая потеря веса вплоть до кахексии, снижение аппетита, нарушение стула по типу диареи, невозможность ходить, переворачиваться, отеки н/конечностей

**Анамнез заболевания:** Считает себя больной с 2006 года, когда после контакта с инсектицидами и тяжелой физической нагрузкой появились кровоизлияния, рвота, жидкий стул. Выставлен диагноз: ЖДА, коагулопатия, тромбоцитопения. В 2006-2007 г. нарастала слабость, потеря в весе, боль в костях. В феврале 2008 года травма: падение, ушиб таза, последнее время появились боли во всех суставах из

–за чего испытывает резкое затруднение при ходьбе. Вторично поступила в гематологическое отделение 18.12.08г., так как вновь появились кровоизлияния в подкожную клетчатку. Был заподозрен спинальный процесс в верхнегрудном отделе спинного мозга. НА МРТ патологии позвонков и спинного мозга не выявлено. С подозрением на нижний парапарез переведена в неврологическое отделение. Выставлен диагноз остеопороз. За 2009 – 2010 год нарастала слабость боль в суставах, костях, интенсивная при движении, судороги в конечностях, падение АД.

**Родословная отягощена** сердечно – сосудистыми заболеваниями

**Результаты проведенных исследований:**

- Биохимический анализ крови : щелочная фосфатаза↑ 1742,2 Ед/л (норма до 240), общий холестерин↓ 2,36 ммоль/л (норма 3,37 – 5,96), АСТ ↑ 39,12 Ед/л (норма до 32Ед/л), креатинин↓ 26,46 мкм/л (норма 53 - 97), лактатдегидрогеназа ↑300,27 Ед/л (норма до 247), общий белок ↓ 64,86г/л (норма 66 - 87).
- Биохимический анализ мочи: лейкоциты +70 (норма отрицательна).
- Скрининг - тест мочи: незначительные следы пробы на индикан (норма отрицательная), проба на кальций отрицательная (норма положительная).
- Исследованы полиморфизмы в генах системы фолатного цикла (от 05.05.2011г) Обнаружен полиморфизм в 66С МТRР в гомозиготном состоянии, полиморфизм в гене ангиотензиногена (АГТ II) в гетерозиготном состоянии.
- Гомоцистеин – норма, Витамин В12 – норма, фолиевая кислота ↓ 1,1 нг/мл (норма >5,21).
- Органические кислоты мочи (с трактовкой): Повышение р-крезола, фениллактата,

гомованиловой, 4-  
 гидроксibenзойной, 4-  
 гидроксифенилукусной, 4-  
 гидроксифенилмолочной кислот  
 может указывать на  
 дисбактериоз, нарушение в  
 цикле фенилаланина и тирозина,  
 заболевание печени. Снижение  
 изогомованиловой  
 (ванилманделовой кислоты)  
 может наблюдаться при  
 снижении уровня  
 нейротрансмиттеров  
 (фенилаланина, допамина,  
 норадреналина), низком уровне  
 кофакторов (B2, B6, Mo, Cu, Fe),  
 нарушение метилирования.  
 Повышение индолацетата, 5-  
 гидроксииндалацетата,  
 индоллактата может быть  
 связано с приемом пищи,  
 богатой триптофаном или  
 жизнедеятельностью бактерий в  
 ЖКТ. Повышение фумаровой,  
 аконитовой, изолимонной  
 кислоты свидетельствует о  
 задествованности цикла  
 Кребса. Повышение глутаровой,  
 пимелиновой, азелаиновой,  
 субериновой и 3-  
 гидроксисебацಿನовой кислот  
 может наблюдаться при  
 нарушении  $\beta$ -окисления,  
 инфекции, голодании, кетозе. 5-  
 оксопролин может повышаться  
 при гипераммонемии,  
 нарушение в цикле мочевины,  
 дефиците орнитин  
 карбамоилтрансферазы,  
 цистинозе, распаде глутамина.  
 Сульфиды могут повышаться  
 при нарушении обмена  
 серосодержащих аминокислот,  
 недостаточности  
 сульфитоксидазы, диете. 2-  
 этилгидракриловая, 2 –

гидрокси – 3 –  
 метилвалериановая являются  
 метаболитами изолейцина. 2 –  
 гидроксиизовалериановая  
 кислота может повышаться при  
 фенилкетонурии, 3-  
 кетотиолазной  
 недостаточности,  
 множественной  
 недостаточности карбоксилаз,  
 недостаточности орнитин  
 транскарбоксилазы.

- Анализ свободных аминокислот  
 крови: цитрулин  $\downarrow$  0,008ммоль/л  
 (норма 0,012 -0,055), треонин $\downarrow$   
 0,032ммоль/л (норма 0,040 –  
 0,204), а - аминокислотная  
 кислота $\uparrow$  0,058 ммоль/л (норма  
 до 0,035), триптофан  $\downarrow$  0,013  
 ммоль/л (норма 0,025- 0,073).

На основании жалоб, анамнеза,  
 особенностей фенотипа, результатов  
 дополнительного исследования у пробанда  
 имеет место синдром MNGIE на фоне  
 дефицита ферментов фолатного цикла.  
 Учитывая вовлечение в процесс  
 множественных участков генома и  
 обнаружение нескольких полиморфизмов,  
 снижение уровня фолиевой кислоты и  
 повышение уровня кобаламина, а также  
 выраженные метаболические нарушения  
 больной был рекомендован курс  
 реабилитационной медикаментозной  
 терапии, который, в первую очередь  
 включал энерготропную терапию, а также  
 кофакторную.

**Выводы:** таким образом, данное  
 наблюдение показывает результат  
 синтропического воздействия генов на  
 реализацию патологической информации  
 и подтверждает роль экзогенных факторов  
 в быстрой манифестации заболевания, что  
 позволяет предположить, что данный  
 случай является проявлением  
 эпигенетической болезни.