

БОЛЕЗНЬ КАНАВАНА

М.Г. Соколова, Л.А. Полякова, Т.М. Алексеева

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

CANAVAN DISEASE

M.G. Sokolova, L.A. Polyakova, T.M. Alekseeva

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© М.Г. Соколова, Л.А. Полякова, Т.М. Алексеева, 2013

Признание орфанных болезней в нашем обществе позволяет осуществить необходимую помощь больным редкими заболеваниями и определяет необходимость повышения профессиональных знаний о формах, клинических особенностях, диагностике и лечении этих болезней. В статье представлено клиническое наблюдение случая болезни Канавана, проведен анализ клинико-неврологических, биохимических и нейровизуализационных методов исследования.

Ключевые слова: орфанные болезни, болезнь Канавана, лейкодистрофия, аспартоацилаза, лечение.

Recognition of orphan diseases in our society allows to carry out the necessary help to patients with rare diseases and defines need of increase of professional knowledge about forms, clinical features, diagnostics and treatment of these diseases. Clinical supervision of a case of an illness of Canavan is presented in article, the analysis of clinical, neurologic, biochemical and neurovisualization methods of research is carried out.

Key words: orphan disease, Canavan disease, leukodystrophy, aspartoacylase, treatment.

Термин «орфанные болезни» (редкие болезни, «болезни-сиротки», англ. orphan disease) впервые появился в январе 1983 года в США при принятии закона «Orphan Drug Act», предназначенного для поощрения фармацевтических компаний к разработке препаратов для лечения этих болезней. В США акт о редких заболеваниях (Rare Disease Act) 2002 г. определил орфанные болезни как «болезни или состояния, затрагивающие менее 200 000 людей в США». В Японии орфанные болезни определяются как болезни, затрагивающие менее 50 000 пациентов. Евросоюз принял следующее определение орфанных болезней: «Орфанное заболевание — это угрожающее жизни и здоровью хроническое заболевание, которое имеет настолько низкую встречаемость, что необходимо применение специальных усилий для предотвращения заболеваемости, ранней смертности и повышения качества жизни больных». Организация EURORDIS полагает, что существует до 7 тыс. различных орфанных заболеваний. Совокупно орфанными болезнями болеет от 6 до 8 процентов жителей Евросоюза. По данным Форумного комитета РАМН, в России насчитывается около 300 тыс. больных, страдающих орфанными заболеваниями.

За последние годы впервые в России орфанные заболевания получили юридический

статус. Статья 44 законопроекта «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» опубликованного 25 апреля 2011 г. на сайте «Российской газеты» (проект № 534829-5 в третьем чтении) к числу редких (орфанных) заболеваний относит те, «которые имеют распространенность не более 10 случаев заболевания на 100 000 населения». О количестве таких больных в нашей стране пока говорить преждевременно из-за отсутствия их регистрации. Можно только сослаться на опыт Европы, США или Японии. В законопроекте впервые определен регистр орфанных пациентов и порядок финансового обеспечения их лечения. По данным Министерства здравоохранения, в настоящее время разработаны 24 стандарта оказания помощи больным с редкими заболеваниями, что будет способствовать разработке и внедрению современных методов лечения. Все это определяет актуальность дальнейшего изучения неврологических проявлений «болезней-сироток» и поиска адекватных патогенетических методов их лечения. Многие орфанные болезни являются генетическими с началом заболевания в детском возрасте, и около 30 % этих детей не доживают до 5 лет. К таким заболеваниям относится и болезнь Канавана.

Болезнь Канавана (БК) — это редкое семейное заболевание, относящееся к группе лейкодистро-

фий и характеризующееся диффузной дегенерацией белого вещества головного и спинного мозга. Известно, что заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Частота заболевания в общей популяции не установлена ввиду его редкости. Болезнь встречается во всех этнических группах, но с наибольшей частотой среди евреев ашкенази (1 случай на 5000 новорожденных) [1], которые преимущественно проживают на территории Восточной Европы. Причиной БК являются мутации гена, кодирующего фермент аспартоацилазу [2]. Патологический ген картирован на коротком плече 17 хромосомы (локус 17pter-p13) [3]. В настоящее время в нем описано около 50 различных мутаций, в подавляющем большинстве точковые [4]. По данным R. Matalon и соавт. [5], среди евреев ашкенази наиболее часто встречаются мутации E285A (82,9% аллелей) и Y231X (14,8% аллелей). Среди европейцев нееврейского происхождения частой является мутация A305E (60% аллелей) [6]. Болезнь связана с дефицитом аспартоацилазы, вследствие чего происходит накопление N-ацетиласпаркамовой кислоты.

В литературе встречаются разные названия этого заболевания: лейкодистрофия Канавана, лейкодистрофия Канавана – Ван Богарта – Бертранда, спонгиозная дегенерация мозга, инфантильная спонгиоформная дегенерация ЦНС, инфантильная спонгиозная дегенерация, аспартоацилазная недостаточность, N-ацетиласпартиковая ацидурия. Первое клиническое описание основных симптомов БК принадлежит Globus и Strauss (1928 г.). В 1931 г. Миртел Канаван (Myrteille Canavan) сообщила о ребенке с прогрессирующим ростом головы, у которого при аутопсии была выявлена спонгиозная дегенерация белого вещества головного мозга; заболевание было определено как диффузный периаксиальный энцефалит Шильдера. Позднее была выдвинута гипотеза о семейном характере заболевания. В 1949 г. Ван Богарт и Берtrand определили спонгиозную дегенерацию мозга у 3 детей еврейской национальности. С тех пор были описаны многочисленные случаи этого заболевания. Биохимический дефект при БК был идентифицирован R. Matalon и соавт. в 1988 г. [7]. Они обнаружили повышение уровня N-ацетиласпартата в моче и недостаточность аспартоацилазы в культуре клеток фибробластов у 3 пациентов с БК [8]. В 1993 г. клонирован ген аспартоацилазы (ASPA) и обнаружены мутации, приводящие к БК [9].

В патогенезе заболевания лежит генетически детерминированное нарушение метаболизма миелина с его последующим распадом и спонгиозной губчатой дегенерацией белого вещества головного мозга. Основные патоморфологические находки локализуются в белом веществе, которое замещается развитой сетью кистозных полостей. При морфологическом исследовании выявляется губчатая (спонгиозная) вакуолизация в нижних слоях серого вещества, в субкортикальных отделах белого вещества мозга и мозжечка. При электронной микроскопии выявляются вакуоли в «набухшей» цитоплазме и отростках протоплазматических астроцитов в коре, а также вакуолизация белого вещества и аномальные митохондрии в астроцитах [9]. Иногда возникает аксональная дегенерация периферических нервов. БК вызвана дефектным геном ASPA, отвечающим за синтез фермента аспартоацилазы, снижение активности аспартоацилазы нарушает процесс расщепления N-ацетил аспартата, что в результате приводит к нарушению процесса образования миелиновой оболочки нервных волокон в головном мозге [10]. Молекулярные механизмы патогенеза болезни неясны, так как мало известно и о функции N-ацетиласпартата. Предполагается, что N-ацетиласпартат обладает высокой осмолярностью, поэтому повышение его уровня приводит к накоплению воды в клетках головного мозга, что способствует возникновению хронического отека. При электронной микроскопии выявляются вакуоли в «набухшей» цитоплазме и отростках протоплазматических астроцитов в коре, а также вакуолизация белого вещества и аномальные митохондрии в астроцитах. На сегодняшний день достаточно ясно, что вряд ли основной причиной клинических симптомов заболевания является недостаточность продуктов блокированной реакции — ведь существует много других источников и аспартата, и ацетата в мозге. Предполагается токсическое действие N-ацетиласпартата или его метаболитов непосредственно на ткань мозга.

Как правило, заболевание проявляется на первом году жизни. На первом месяце у детей часто отмечаются нарушение фиксации взора, повышенная возбудимость, вялое сосание, диффузная мышечная гипотония. Основные клинические признаки заболевания становятся очевидными к 3 месяцам жизни, важнейшими из которых являются выраженная мышечная гипотония, неспособность удерживать голову в вертикальном положении, в дальнейшем трансформация

диффузной мышечной гипотонии в спастичность. Макроцефалия является характерным симптомом заболевания, но в раннем возрасте окружность головы может оставаться в пределах нормы [11]. Наблюдается повышение сухожильных рефлексов, появление патологических кистевых и стопных рефлексов, и по мере прогрессирования болезни развиваются эпилептические припадки, гиперкинезы, децеребрационная или декортикационная ригидность. Атрофия зрительных нервов обычно развивается на втором году жизни. Прогрессирование заболевания приводит к нарушениям работы желудочно-кишечного тракта, обуславливающим трудности вскармливания и развитие диффузной гипотрофии. Симптомы болезни Канавана, которые появляются в раннем детстве, быстро прогрессируют, включают в себя умственную отсталость и полную потерю ранее приобретенных моторных навыков. Смерть наступает на 5-м году жизни. Инфантильная форма заболевания наиболее хорошо изучена клинически. Большинство пациентов умирают в первой декаде жизни. При более поздних сроках манифестации заболевания продолжительность жизни увеличивается [12].

Диагноз БК основывается на характерной клинической картине. Дополнительными методами исследования являются КТ и МРТ головного мозга, определение концентрации N-ацетиласпартата в моче и активности аспартоацилазы в фибробластах кожи, а также генетическое исследование. При МРТ головного мозга выявляется диффузная дегенерация белого вещества, с вовлечением в патологический процесс полушарий мозга, в меньшей степени поражаются мозжечок и ствол мозга [13]. На ранних стадиях патологического процесса при КТ и МРТ патология может не выявляться. На начальных этапах БК при МРТ может определяться поражение белого вещества в перивентрикулярной области, которое часто расценивают как перивентрикулярную лейкомаляцию вследствие перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза. По мере прогрессирования заболевания при МРТ отмечается диффузная дегенерация белого вещества в виде очагов повышенного сигнала в белом веществе в T2-режиме. Как показано в исследованиях K. Gripp и соавт. [14], отличительным признаком от других форм лейкодистрофий и демиелинизирующих заболеваний при магнитно-резонансной протонной спектроскопии у пациентов с БК отмечалось резкое повыше-

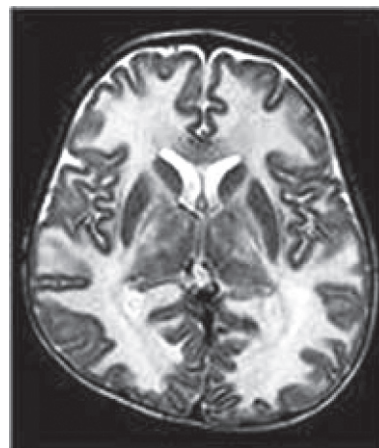
ние и уровня N-ацетиласпартата, и соотношения N-ацетиласпартат/креатинин, что может служить важным диагностическим критерием. Определение концентрации N-ацетиласпартата в моче и измерение активности аспартоацилазы в культуре кожных фибробластов являются надежными биохимическими тестами, применяемыми для установления диагноза БК [15]. Уровень N-ацетиласпартата в моче, плазме, спинномозговой жидкости определяют хроматографическими методами (хромато-масс-спектрометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография). Концентрация N-ацетиласпартата в моче больных составляет более 1000 нмоль/моль креатинина. Для выявления распространенных мутаций в гене аспартоацилазы используют стандартные методы полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом и прямым нерадиоактивным секвенированием. Основную роль в дифференциальной диагностике лейкодистрофий играют биохимические и молекулярно-генетические методы.

В настоящее время лечение БК симптоматическое. Проведенное экспериментальное исследование на крысах, у которых было искусственным образом индуцирована болезнь Канавана, доказало, что цитрат лития существенно снижает уровень N-ацетил аспартата [16]. Клинические наблюдения на людях показали, что уровень N-ацетил аспартата снизился в исследуемых зонах мозга, а значение магнитно-резонансной спектроскопии такими должны быть при нормальном развитии и миелинизации. Эти данные дают возможность предусмотреть проведение более развернутого испытания влияния лития, который может использоваться в качестве поддерживающей терапии для детей с болезнью Канавана, у которых уровень N-ацетил аспартата существенно повышен. Исследования, которые проводятся с применением добавок триацетина (глицеринтриацетата), при использовании их на лабораторных мышах достаточно оптимистичны [17]. Триацетин, который по химическим свойствам ферментативно расщепляется до ацетата, лучше проходит через гематоэнцефалический барьер, чем отрицательно заряженный ацетат. Это исследование проводит сегодня команда ученых под руководством Паола Леоне в Университете медицины и стоматологии штата Нью-Джерси, г. Камден, США [18]. Прогноз БК неблагоприятный. Если БК не лечить, то смерть, как правило, наступает в течение 4-х лет. Продолжительность жизни

больных БК при применении генной терапии существенно возрастает до 20 лет. Пренатальная диагностика БК в отягощенных семьях проводится путем определения концентрации N-ацетиласпартата в амниотической жидкости или методами ДНК-анализа ворсин хориона, если генотип пробанда установлен.

Приводим собственное клиническое наблюдение. Больная В., 1 год. Родители предъявляют жалобы на задержку психического и двигательного развития ребенка. Из анамнеза: ребенок от здоровых родителей (матери 26 лет, отцу 28 лет, евреи, первый ребенок 4 года, сын, здоров), от второй беременности, протекавшей с токсикозом в первом триместре, дважды явления ОРВИ, анемия. Роды 2-е срочные, самостоятельные в головном предлежании, без осложнений. Апгар 8/9 баллов, масса тела ребенка при рождении 3150 г, длина 51 см, окружность головы 36 см (98 центилей). Ребенок закричал сразу, к груди приложили на 1-е сутки. Скрининг-обследование в родильном доме – результат «отрицательный». Гистологическое исследование плаценты выявило РНК-ДНК-вирусо-уреоплазменный хориодецедуит, косвенные признаки недостаточности плацентарного кровообращения. Мать и ребенок выписаны из роддома домой в срок. С рождения отмечались беспокойство, нарушение сна, частые срыгивания, плохая прибавка в весе. Наблюдалась неврологом по месту жительства с диагнозом: синдром мышечной дистонии, задержка психомоторного развития. Учитывая данные, что в семье по линии отца есть случай заболевания Гм2-ганглиозидом, ребенок был направлен на медикогенетическое консультирование. В 6 месяцев находилась на стационарном лечении, было проведено инструментальное обследование: офтальмоскопия, ультразвуковое исследование внутренних органов, компьютерная электроэнцефалография и МРТ головного мозга. Стволовая аудиограмма: пороги слуховой чувствительности слева в пределах нормы, справа порог снижен и соответствует тугоухости II степени по типу нейросенсорной. Офтальмологическое исследование: ОУ спокойны; нистагм; подвижность глазных яблок полная. Глазное дно: диски зрительных нервов бледные, контуры четкие, артерии узкие, вены нормального калибра. Макулярная зона и периферия без особенностей. Диагноз: частичная атрофия зрительных нервов. УЗИ внутренних органов – без патологических изменений. Видео-ЭЭГ-мониторинг: умеренно выраженные диффузные ирритативные изменения

с регистрацией негрубой пароксизмальной активности в переднеевисочных отделах обоих полушарий. МРТ головного мозга в стандартных импульсных последовательностях SE, FSE и FLAIR в T1 и T2 взвешенном изображении – тотальное поражение белого вещества обеих гемисфер, мозжечка и ствола (рис.).



МРТ головного мозга больной В. в T1ВИ режиме

Обследование в медико-генетическом научном центре (г. Москва) в лаборатории наследственных болезней обмена веществ – исключили Гм1- и Гм2-ганглиозидозы, но была выявлена повышенная концентрация N-ацетиласпартата (571 мм/м креатинина) в моче, что является патогномоничным признаком болезни Канавана. Диагноз при выписке: наследственное нейродегенеративное заболевание (лейкодистрофия Канавана), спастический тетрапарез, задержка моторного и психодоречевого развития. При проведении ДНК-диагностики в 6-м экзоне гена (ASPA) аспартоацилазы была обнаружена мутация A305E в гетерозиготном состоянии. В 8 месяцев ребенок был обследован в Университете медицины и стоматологии штата Нью-Джерси, г. Камден, Нью-Джерси (США), где был подтвержден диагноз болезнь Канавана.

Родители больного обратились за консультативной помощью к неврологам кафедры неврологии им. Давиденкова СЗГМУ им. И.И. Мечникова в связи с ухудшением состояния ребенка. Было проведено клинко-неврологическое обследование. Соматический статус: кожные покровы смуглые, слизистые оболочки розовые. Дыхание жесткое, хрипов нет. Границы сердца соответствуют возрастной норме. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень и селезенка

не увеличены. Дизурических явлений нет. Неврологический статус: общемозговых и менингеальных симптомов нет. Окружность головы 48 см. Черепные нервы: глазные щели OD=OS, взор кратковременно фиксирует при приближении предмета, прослеживает фрагментарно, зрачки OD=OS, фотореакция ослаблена, лицо симметрично, слух снижен, нистагма нет, глотание не нарушено. Рефлекторно-двигательная сфера: двигательная активность резко снижена. Голову не держит, не поворачивается на бок, не сидит, не ходит, при положении на животе опора на предплечья, голову поднимает кратковременно, кисти в кулачках. Опора на руки не сформирована. При вертикализации – опора на эквинусные стопы, выноса ноги нет. Мышечный тонус – гипертонус по спастическому типу. Сухожильные рефлексы высокие с расширением рефлексогенных зон, D=S, клонус стоп. Патологические кистевые и стопные рефлексы. Имеются «стартл-рефлексы» на неожиданный звук, прикосновение вызывают стереотипную двигательную реакцию – резкое вздрагивание. Высшие когнитивные функции: грубое нарушение психического развития – мало интересуется окружающим, к игрушкам не тянется, вложенную в руку игрушку держит кратковременно, контакт формальный, эмоциональные реакции малодифференцированы, сохранен ритм сна и бодрствования. Речевое развитие: голосовые реакции, редко гуление. По просьбе родителей при назначении терапии были учтены рекомендации американских коллег и обмен мнениями по ведению этого ребенка по электронной почте с Паолой Леоне, Университет медицины и стоматологии штата Нью-Джерси, г. Камден, Нью-Джерси, США. Ребенку была назначена симптоматическая терапия (вазоактивная, ноотропная, антиэпилептическая, жирорастворимые витамины и витамины группы В). Американскими коллегами рекомендовано давать перорально ребенку ежедневно раствор пищевой соды в расчете 20 мг на 1 кг веса ребенка. По мнению американских исследователей, детям с болезнью Канавана необходимо постоянно проводить ощелачивание внутренней среды организма. Мы предлагаем использовать с этой целью отечественный препарат «Демифосфон», который выпускается в виде микстуры. Рекомендован постоянный прием препаратов лития из расчета 20 мг на 1 кг массы ребенка (отечественный препарат сидалит). В лечении этого ребенка широко используются: L-карнитин, омега-3, коэнзим Q10, серин, метионин. На

данной согласованной терапии ребенок находился 8 месяцев, дважды получал стационарное лечение в ГАУЗ «Хоспис (детский)» в Санкт-Петербурге, где, кроме медикаментозного лечения, проводился комплекс реабилитационных мероприятий: ЛФК, массаж, водные процедуры (спра-капсула, бассейн), светолечение, кислородные коктейли, педагогически-психологические занятия. При повторном осмотре в неврологическом статусе прогрессирования заболевания не отмечено. Возможно, более длительное наблюдение за ребенком позволит разработать схему лечения, которую можно будет применять для лечения спонгиозной лейкодистрофии болезни Канавана.

Литература

1. Banker, B.Q. Spongy degeneration of infancy. In: Genetic Diseases Among Ashkenazi Jews / B.Q. Banker, M. Victor, R. M. Goodman, A.G. Motulsky (eds) // New York: Raven Press. – 1979 – Vol. 2 – P. 3.
2. Kaul, R. The role of N-acetylaspartic acid in brain metabolism and the pathogenesis in Canavan disease / R. Kaul [et al.] // Int Pediat. – 1991. – Vol. 6 – P. 40–55.
3. Zeng, B.J. Identification and characterization of novel mutations of the aspartoacylase gene in non-Jewish patients with Canavan disease / B.J. Zeng [et al.] // J. Inherit. Metab. Dis. – 2002 – Vol. 25 – P. 557–570. [PubMed: 12638939]
4. Janson, C.G. Mild-onset presentation of Canavan's disease associated with novel G212A point mutation in aspartoacylase gene / C.G. Janson [et al.] // Ann. Neurol. – 2006 – Vol. 59 – P. 428–431. [PubMed: 16437572]
5. Matalon, R. Aspartoacylase deficiency and N-acetylaspartic aciduria in patients with Canavan disease / R. Matalon [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 1988 – Vol. 29 – P. 463–471. [PubMed: 3354621].
6. Stermans, E.A. Mutation detection in the aspartoacylase gene in 17 patients with Canavan disease: four new mutations in the non-Jewish population / E.A. Stermans [et al.] // Europ. J. Hum. Genet. – 2000 – Vol. 8 – P. 557–560. [PubMed: 10909858].
7. Matalon, R. Aspartoacylase deficiency: The enzyme defect in Canavan disease / R. Matalon [et al.] // J Inherit Metab. Dis. – 1989 – Vol. 12. – P. 329.
8. Matalon, R. Aspartoacylase deficiency and N-acetylaspartic aciduria in patients with Canavan disease / R. Matalon [et al.] // Am J Med Genet. – 1988 – Vol. 29 – P.463–465.

9. *Matalon, R.* Canavan Disease. Biochemical and Molecular Studies / R. Matalon [et al.] // J Inher Metab Dis. – 1993 – Vol. 16 – P. 744–752.
10. *Scriver, C.R.* The metabolic and molecular bases of Inherited disease / C.R. Scriver [et al.] // 8nd. New York. – 2001 – Vol. 28 – P. 5799–5807.
11. *László, A.* Clinical, radiological and genetic aspects of leukodystrophies / A. László [et al.] // Ideggyogy Sz. – 2010 – Vol. 63 – P. 266–73.
12. *Mejaski-Bosnjak, V.* Cystic leukoencephalopathy in a megalencephalic child: Clinical and magnetic resonance imaging/magnetic resonance spectroscopy / V. Mejaski-Bosnjak [et al.] // Pediat Neurol. – 1997 – Vol. 16 – P. 347.
13. *Warmuth-Metz, M.* Metabolic disorders with typical alterations in MRI / M. Warmuth-Metz // Radiologe. – 2010 – Vol. 50 – P. 775.
14. *Gripp, K.W.* Imaging Studies in a Unique Familial Dysmyelinating Disorder Imaging Studies in a Unique Familial Dysmyelinating Disorder / K.W. Gripp [et al.] // Am J Neuroradiol. – 1998 – Vol. 19 – P. 1368–1372.
15. *Madhavarao, C.N.* A radiometric assay for aspartoacylase activity in cultured oligodendrocytes / C.N. Madhavarao [et al.] // Anal. Biochem. – 2002 – Vol. 308 – P. 314–319.
16. *Assadi, M.* Lithium citrate reduces excessive intra-cerebral N-acetyl aspartate in Canavan disease / M. Assadi [et al.] // Eur J Paediatr Neurol. – 2010 – Vol. 14 – P. 345–367.
17. *Madhavarao, C.N.* A. Defective N-acetylaspargate catabolism reduces brain acetate levels and myelin lipid synthesis in Canavan's disease / C.N. Madhavarao [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. – 2005 – Vol. 102 – P. 5221–5226.
18. *Leone, P.* Long-term follow up after gene therapy for canavan disease / P. Leone [et al.] // Sci Transl Med. – 2012. – Vol. 4 – P. 165–163.

М.Г. Соколова

Тел.: 921- 913-73-35

e-mail: sokolova.m08@mail.ru