Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2024, т. 124, №7, с. 165–168
https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071165

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2024, vol. 124, no. 7, pp. 165–168
https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071165

Случай бокового амиотрофического склероза, связанного с новой мутацией в гене *ERBB4*

© Е.В. ПЕРВУШИНА[1], М.А. КУТЛУБАЕВ[1], Е.В. САЙФУЛЛИНА[1], Е.В. ГАЙСИНА[2], Л.А. СМАКОВА[3], И.М. ХИДИЯТОВА[3–5]

[1]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;
[2]ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр», Уфа, Россия;
[3]Институт биохимии и генетики ФГБНУ «Уфимский Федеральный Исследовательский Центр» Российской академии наук, Уфа, Россия;
[4]ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Россия;
[5]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Боковой амиотрофический склероз (БАС) в большинстве случаев представляет спорадическое заболевание, в 10—15% случаев регистрируются генетические формы. В 2013 г. был описана генетическая форма БАС, обусловленная мутацией в гене *ERBB4* (ALS19). Вероятно, белок, кодируемый геном *ERBB4*, задействован в универсальном звене патогенеза БАС. Представлено клиническое наблюдение пациентки с БАС с новым патогенным вариантом гена *ERBB4*, с ранним бульбарным дебютом и медленным прогрессированием заболевания в течение 10 лет.

Ключевые слова: *боковой амиотрофический склероз, болезнь двигательного нейрона, моногенные болезни, ERBB4.*

Информация об авторах:
Первушина Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-9352-5783
Кутлубаев М.А. — https://orcid.org/0000-0003-1001-2024
Сайфуллина Е.В. — https://orcid.org/0000-0001-9552-8948
Гайсина Е.В. — https://orcid.org/0009-0003-6412-9604
Смакова Л.А. — https://orcid.org/0009-0008-6254-6814
Хидиятова И.М. — https://orcid.org/0000-0002-9600-5468
Автор, ответственный за переписку: Кутлубаев М.А. — e-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com

Как цитировать:
Первушина Е.В., Кутлубаев М.А., Сайфуллина Е.В., Гайсина Е.В., Смакова Л.А., Хидиятова И.М. Случай бокового амиотрофического склероза, связанного с новой мутацией в гене *ERBB4*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(7):165–168. https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071165

Amyotrophic lateral sclerosis associated with a new pathogenic variant of the *ERBB4* gene

© E.V. PERVUSHINA[1], M.A. KUTLUBAEV[1], E.V. SAIFULLINA[1], E.V. GAISINA[2], L.A. SMAKOVA[3], I.M. KHIDIYATOVA[3–5]

[1]Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;
[2]Republican Medical and Genetic Center, Ufa, Russia;
[3]Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Federal Scientific Center, Ufa, Russia;
[4]Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia;
[5]Saint-Petersburg State University, St-Petersburg, Russia

Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a sporadic disease in most of the cases; in 10—15% of cases genetic forms are recorded. A genetic form of ALS associated with the mutation in the *ERBB4* gene (ALS19) has been reported in 2013. A protein encoded by the *ERBB4* is probably involved in ubiquitous component of the pathogenesis of ALS. We present a case of ALS associated with a new pathogenic variant of the *ERBB4* gene, with early bulbar onset and slow progression of the disease within 10 years.

Keywords: *amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease, monogenic disorders, ERBB4.*

Information about the authors:
Pervushina E.V. — https://orcid.org/0000-0002-9352-5783
Kutlubaev M.A. — https://orcid.org/0000-0003-1001-2024
Saifullina E.V. — https://orcid.org/0000-0001-9552-8948
Gaisina E.V. — https://orcid.org/0009-0003-6412-9604
Smakova L.A. — https://orcid.org/0009-0008-6254-6814
Khidiyatova I.M. — https://orcid.org/0000-0002-9600-5468
Corresponding author: Kutlubaev M.A. — e-mail: mansur.kutlubaev@yahoo.com

To cite this article:
Pervushina EV, Kutlubaev MA, Saifullina EV, Gaisina EV, Smakova LA, Khidiyatova IM. Amyotrophic lateral sclerosis associated with a new pathogenic variant of the *ERBB4* gene. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(7):165–168. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071165

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — фатальное нейродегенеративное заболевание, обусловленное гибелью двигательных нейронов головного и спинного мозга. Болезнь характеризуется клиническим полиморфизмом по возрасту манифестации и симптомам дебюта, симптомам развернутой стадии, а также скорости прогрессирования. В большинстве случаев заболевание встречается у единственного члена семьи, но приблизительно в 5—10% случаев отмечается семейный анамнез [1]. Болезнь считается мультифакторной, развивающейся вследствие взаимодействия генов предрасположенности и многочисленных средовых факторов, в ряде случаев — олигогенной, обусловленной сочетанием вариантов со сниженной пенетрантностью в более чем одном из известных генов БАС, в 10—15% случаев — моногенной, обусловленной наличием патогенного варианта в одном из генов БАС. Наиболее часто регистрируются генетические формы БАС, обусловленные мутациями в генах *C9orf72*, *SOD1, FUS, TARDBP (TDP-43)* (FTDALS1, ALS1, ALS6, ALS10) [2]. Генетическая форма БАС, обусловленная мутацией в гене *ERBB4* (ALS19), была впервые описана Y. Takahashi и соавт. в 2013 г. [3]. Ген *ERBB4* относится к подсемейству генов — рецепторов тирозинкиназы I типа. Он кодирует одну из четырех субъединиц белка ERBB, участвующего в процессах развития нервной системы, нервной проводимости, а также синаптической пластичности [3, 4]. Роль данного белка в патогенезе БАС полностью не изучена, но результаты проведенных исследований показывают его вовлеченность в патологический процесс у пациентов не только с патогенными вариантами в гене *ERBB4*, но и с другими генетическими формами болезни, а также у пациентов со спорадическими случаями БАС [5, 6]. Полученные данные позволяют предположить, что белок задействован в универсальном звене патогенеза болезни, а изучение клинических характеристик БАС у пациентов с выявленными вариантами в гене *ERBB4* приобретает существенное значение для понимания патологического процесса и разработки терапевтических вмешательств [7].

Клиническое наблюдение

Пациентка *Г.*, 50 лет, образование высшее, работающая, инвалид 3-й группы, жалуется на слабость и скованность мышц ног, нарушение походки, частые падения, затруднения при выполнении мелких движений пальцами рук, изменение звучности голоса, поперхивания во время еды, нечеткость речи. Больной себя считает около 10 лет, когда появились изменения речи (перестала выговаривать букву «р») и поперхивания при приеме жидкой пищи, симптомы медленно нарастали в течение 5 лет и стабилизировались. В это время в ногах появилась скованность, через 1 год присоединилась и слабость, а в руках начала отмечать затруднения при выполнении мелких движений. Нарушения в ногах нарастают медленно, самостоятельное передвижение сохраняется. Впервые за медицинской помощью по поводу данного заболевания пациентка обратилась приблизительно через 1 год после начала первых симптомов, клиническое подозрение на БАС возникло сразу. В анамнезе у пациентки хронический гастрит, хронический некалькулезный холецистит, узловой зоб без изменения функции щитовидной железы. Все заболевания находятся в фазе ремиссии. В течение 5 лет до появления нарушений речи и глотания пациентка отмечала несколько значимых стрессовых ситуаций; периодически, до 5—7 раз в год, придерживалась строгой гипокалорийной диеты (с 2015 г. отказалась от диет); периодически курила до 2 сигарет в сутки на протяжении 10 лет (не курит с 2013 г.). Случаев подобных заболеваний у родственников не было, отец пациентки умер в возрасте 85 лет от осложнений ишемической болезни сердца.

В настоящее время в неврологическом статусе: легкий двусторонний экзофтальм, движения глазных яблок в полном объеме, диплопии нет, сила, тонус и трофика жевательных мышц удовлетворительные, нижнечелюстной рефлекс не повышен, лицо симметричное, сила мимических мышц достаточная, надбровный рефлекс умеренной живости, симметричный, гипофония, ограничение подъема мягкого неба, снижены глоточный рефлекс и рефлексы с дужек мягкого неба, дисфагия, дизартрия, фасцикуляции мышц языка без гипотрофии, ограничения объема движений и снижения силы. Хоботковый, назолабиальный рефлексы положительные. Объем активных движений в верхних конечностях не ограничен, сила мышц снижена в дистальных отделах до 4 баллов. В нижних конечностях объем активных движений ограничен преимущественно в проксимальных отделах, сила мышц снижена до 3 баллов проксимально, до 4 баллов дистально. Мышечный тонус повышен в верхних конечностях по шкале Эшворта до 1+ балла, в нижних — до 4+ баллов. Мышечных гипотрофий и фасцикуляций в конечностях не выявлено. Сухожильные рефлексы симметрично повышены, выявляются положительные кистевые и стопные патологические рефлексы. Походка спастическая с приведением бедер, при поворотах пациентка неустойчива. Координация движений не нарушена. Расстройств чувствительности нет. Функция тазовых органов не изменена.

Результаты повторных электромиографических исследований свидетельствовали о поражении периферических мотонейронов ствола мозга, но только последнее исследование (ноябрь 2023 г.) показало признаки нейрогенного процесса на трех уровнях (бульбарный, шейный, поясничный), что доказывает генерализованное поражение мотонейронов спинного мозга и ствола мозга.

С учетом клинических (признаки поражения периферического и центрального мотонейрона на уровне ствола мозга, признаки поражения центрального мотонейрона в конечностях) и электрофизиологических данных установлен достоверный диагноз БАС. В пользу данного диагноза свидетельствует и отсутствие структурных изменений головного и спинного мозга по данным повторных МРТ, метаболических расстройств (параметры клинического и биохимического исследований крови и мочи в пределах референсных значений).

Несмотря на отсутствие у пациентки жалоб на одышку, анамнестических данных о легочных заболеваниях и изменений при клинической оценке дыхательной системы, по данным спирографии обнаружено снижение показателя форсированной жизненной емкости легких до 2,60 л (норма 3,42 л), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду форсированного выдоха до 1,21 л (норма 2,86 л), жизненная емкость легких находилась на нижней границе нормы.

Пациентке проведено тестирование по Эдинбургской шкале оценки поведения и когнитивных функций для пациентов с БАС (ECAS): общий балл — 120, из них специфичные для БАС — 86, неспецифичные для БАС — 34 (>105 бал-

лов — нет когнитивных нарушений), по Монреальской шкале когнитивной оценке — 30 баллов (норма).

С учетом клинических особенностей болезни (начало нейродегенеративного заболевания в возрасте 40 лет, дебют с бульбарных нарушений, медленное прогрессирование) пациентке было выполнено генетическое тестирование: исследование ДНК методом массового параллельного секвенирования (неврологическая панель), обнаружен в гетерозиготном состоянии вариант неизвестного клинического значения c.3488T>C (p.Leu1163Pro) в гене *ERBB4*, который не встречался в популяционных базах данных 1000 Genomes, ESP6500 и Genome Aggregation Database (gnomAD), а его патогенность была предсказана рядом компьютерных алгоритмов. Вариант был идентифицирован только у пробанда, провести сегрегационный анализ не удалось по объективным причинам.

Обсуждение

Генетическая архитектура большинства спорадических случаев БАС является сложной и недостаточно изученной. Многочисленные генетические исследования последних лет позволили выявить десятки генов и тысячи вариантов, ассоциированных с заболеванием [8], но оценить клиническое значение таких вариантов (патогенный с высокой пенетрантностью или вариант со сниженной пенетрантностью, модифицирующий) сложно, особенно в спорадических случаях БАС. Интересным представляется олигогенный случай болезни, описанный R. Yilmaz и соавт. [9], когда у пациента было обнаружено сочетание редких несинонимичных вариантов в четырех генах БАС, в том числе вариант в гене *ERBB4*.

У наблюдаемой пациентки со спорадическим случаем БАС подтверждено наличие патогенного (по предсказательным программам) варианта в гене *ERBB4* неуточненного происхождения (*de novo* или унаследованный). Впервые патогенные варианты в гене *ERBB4* у больных БАС (семейные и спорадический случаи) были описаны у японских пациентов [3], но в последующем — и в других популяциях [10—12]. Патогенность выявленных вариантов была доказана при функциональных исследованиях: снижалось аутофосфорилирование белка ERBB4 при его стимуляции нейрогулином-1 [3]. Позднее было продемонстрировано, что белок ERBB4 участвует и в патогенезе спорадических случаев БАС: нарушение системы нейрегулин-1/ERBB4 приводит к последующим каскадным нарушениям внутриклеточных сигнальных путей, в том числе TDP-43-зависимой дегенерации мотонейронов [6]. Весомое значение гена *ERBB4* в развитии спорадического БАС показано при анализе ассоциаций, проведенном по результатам полногеномного секвенирования большой выборки пациентов с БАС (4315 больных из разных стран): была обнаружена связь между риском развития спорадического случая болезни и наличием определенного структурного варианта в гене (инсерция), также было показано, что наличие этого структурного варианта сопряжено с повышенным риском развития респираторного дебюта болезни [13].

В структуре же генетических форм БАС, обусловленный патогенными вариантами в гене *ERBB4*, занимает, по данным китайских исследователей, скромное место — 0,67% [12]. Ни одного патогенного или вероятно патогенного варианта в гене *ERBB4* не было обнаружено у 9600 пациентов с БАС, по результатам исследования S. Van Daele и соавт. [14].

По данным литературы, у пациентов с патогенными мутациями в гене *ERBB4* развиваются типичные для БАС симптомы, в ряде исследований показано определенное клиническое сходство не только семейных, но и спорадических случаев. В семейном случае, описанном Y. Takahashi и соавт. [3], обусловленном мутацией c.2780G>A, болезнь характеризовалась поздним началом, разными вариантами дебюта (бульбарный, с верхних конечностей, респираторный) и относительно медленным прогрессированием; в случае, обусловленном мутацией c.3823C>T, болезнь началась у пробанда в возрасте 45 лет с вовлечения верхних конечностей и также характеризовалась относительно медленным прогрессированием. В описании пациентов с БАС, у которых были выявлены мутации в гене *ERBB4*, F. Wang и соавт. [12] выделены особенности: дебют в возрасте 49,5 года (в среднем), преобладание среди больных лиц мужского пола, преобладание дебюта с вовлечения конечностей над бульбарным вариантом. Бульбарный дебют болезни, как в наблюдаемом нами случае, описан исследователями из Китая [15]. У представленной пациентки, помимо раннего дебюта (40 лет) с бульбарной формы, которая прогностически более неблагоприятна, чем спинальная, особенностью является медленное течение болезни на протяжении 10 лет. В большинстве описанных клинических случаев, как и у данной пациентки, у больных отсутствовал значимый когнитивный дефицит, тем не менее был описан случай болезни, обусловленный мутацией c.2136T>G в гене *ERBB4*, который характеризовался поведенческими нарушениями в дебюте болезни и выраженным когнитивным дефицитом, сочетающимся с поражением центрального и периферического мотонейронов в развернутой стадии заболевания [16].

Таким образом, клинико-электрофизиологическая картина заболевания у описанной пациентки укладывается в критерии достоверного БАС и имеет клинические особенности: ранний дебют и медленное прогрессирование. Одной из причин, объясняющих эти особенности, может быть наличие у пациентки вариантов в других генах, обладающих модифицирующим действием, или наличие вариантов в еще не идентифицированных генах БАС, или вариантов в некодирующих регионах генома, которые не были выявлены в рамках проведенного генетического исследования.

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030), а также в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№122041400169-2) при частичной финансовой поддержке Санкт-Петербургского государственного университета (проект №103964756).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Andersen PM, Al-Chalabi A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? *Nat Rev Neurol*. 2011;7(11):603-615. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.150
2. Chiò A, Battistini S, Calvo A, et al. Genetic counselling in ALS: facts, uncertainties and clinical suggestions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(5):478-485. https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305546
3. Takahashi Y, Fukuda Y, Yoshimura J, et al. ERBB4 mutations that disrupt the neuregulin-ErbB4 pathway cause amyotrophic lateral sclerosis type 19. *Am J Hum Genet*. 2013;93(5):900-905. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.09.008
4. Kataria H, Alizadeh A, Karimi-Abdolrezaee S. Neuregulin-1/ErbB network: An emerging modulator of nervous system injury and repair. *Prog Neurobiol*. 2019;180:101643. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101643
5. Lopez-Font I, Sogorb-Esteve A, Javier-Torrent M. Decreased circulating ErbB4 ectodomain fragments as a read-out of impaired signaling function in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis*. 2019;124:428-438. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.12.021
6. Takahashi Y, Uchino A, Shioya A, et al. Altered immunoreactivity of ErbB4, a causative gene product for ALS19, in the spinal cord of patients with sporadic ALS. *Neuropathology*. 2019;39(4):268-278. https://doi.org/10.1111/neup.12558
7. Ilieva H, Vullaganti M, Kwan J. Advances in molecular pathology, diagnosis, and treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *BMJ*. 2023;383:e075037. https://doi.org/10.1136/bmj-2023-075037
8. Al-Chalabi A, van den Berg LH, Veldink J. Gene discovery in amyotrophic lateral sclerosis: implications for clinical management. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(2):96-104. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.182
9. Yilmaz R, Weishaupt K, Valkadinov I, et al. Quadruple genetic variants in a sporadic ALS patient. *Mol Genet Genomic Med*. 2022;10(7):e1953. https://doi.org/10.1002/mgg3.1953
10. Narain P, Padhi AK, Dave U, et al. Identification and characterization of novel and rare susceptible variants in Indian amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neurogenetics*. 2019;20(4):197-208. https://doi.org/10.1007/s10048-019-00584-3
11. Borg R, Farrugia Wismayer M, Bonavia K. Genetic analysis of ALS cases in the isolated island population of Malta. *Eur J Hum Genet*. 2021;29(4):604-614. https://doi.org/10.1038/s41431-020-00767-9
12. Wang F, Liu X, He J, et al. Analysis of ERBB4 Variants in Amyotrophic Lateral Sclerosis Within a Chinese Cohort. *Front Neurol*. 2022;13:865264. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.865264
13. Al Khleifat A, Iacoangeli A, van Vugt JJFA. Structural variation analysis of 6,500 whole genome sequences in amyotrophic lateral sclerosis. *NPJ Genom Med*. 2022;7(1):8. https://doi.org/10.1038/s41525-021-00267-9
14. Van Daele SH, Moisse M, van Vugt JJFA, et al. Genetic variability in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2023;146(9):3760-3769. https://doi.org/10.1093/brain/awad120
15. Zhang N, Chen KL, Huang YY, et al. A new ERBB4 variant in amyotrophic lateral sclerosis type 19: Case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2023;227:107636. https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2023.107636
16. Sun L, Cheng B, Zhou Y, et al. ErbB4 Mutation that Decreased NRG1-ErbB4 Signaling Involved in the Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis/Frontotemporal Dementia. *J Alzheimers Dis*. 2020;74(2):535-544.

Поступила 08.12.2023
Received 08.12.2023
Принята к печати 12.04.2024
Accepted 12.04.2024