

# АМИОТРОФИЧНА ЛАТЕРАЛНА СКЛЕРОЗА КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧНА ФОРМА 9 (АЛС9) – ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Т. Ангелов<sup>1,2</sup>, Т. Чамова<sup>1,2</sup>, С. Черникова<sup>2</sup>, И. Търнев<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Катедра по неврология, Медицински факултет, Медицински университет – София

<sup>2</sup> Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, гр. София

<sup>3</sup> Департамент по когнитивна наука и психология, Нов български университет, София

## AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS FORM 9 (ALS9) – PRESENTATION OF A CASE REPORT

T. Angelov<sup>1,2</sup>, T. Chamova<sup>1,2</sup>, S. Cherninkova<sup>2</sup>,  
I. Tournev<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurology, Faculty of Medicine, Medical University of Sofia

<sup>2</sup> Clinic of Nervous Diseases, University Hospital „Alexandrovska“

<sup>3</sup> Department of Cognitive Science and Psychology, New Bulgarian University, Sofia

### ABSTRACT

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterized by a heterogeneous clinical phenotype and genetic background. A major role in its etiopathogenesis is played by genetic predisposition. Currently, mutations in 35 genes and 2 gene loci have been proven for the development of 26 „pure” and 12 „plus” forms. Mutations in *ANG* (Angiogenin) gene are responsible for the development of the ALS9 form.

In this publication, we present a family consisting of one affected member – a woman (RPT), 63 years old, of Bulgarian ethnicity, with a proven heterozygous mutation c.62C>T, p.Pro21Leu in the *ANG* gene (ALS9 form). The patient has an age at onset of 60 years and a survival of 29 months. There are no data on occupational risk factors and affected relatives. The first clinical region of involvement is the brainstem, followed by the upper and lower extremities. The neurological status demonstrates bulbar syndrome and syndrome of involvement of UMN and LMN in upper and lower limbs. There is no evidence of cognitive impairment. The heterogeneous clinical and genetic profile of ALS and the variable expressivity of its mutations require dynamic follow-up of the patients and their relatives.

**KEY WORDS:** ALS9, ANG, case report

### РЕЗЮМЕ

Амиотрофичната латерална склероза (АЛС) е хетерогенно в клинично и генетично отношение невродегенеративно заболяване. Основна роля в етиопатогенезата му заема генетичната predisposition, като към момента е доказана връзката на мутациите в 35 гена и 2 генни локуса за развитието на 26 „чисти” и 12 „плюс” форми. Мутациите в *ANG* (Angiogenin) гена са отговорни за развитието на клинично-генетичната форма АЛС9.

В настоящата публикация представяме семейство, състоящо се от един засегнат член – жена (РПТ) на 63-годишна възраст, от български етнос, с доказана хетерозиготна мутация c.62C>T, p.Pro21Leu в *ANG* гена (АЛС9 форма). Заболяването на пациентката е с начална възраст 60 години и преживяемост от 29 месеца. Няма данни за трудови рискови фактори и фамиленост. Първият клиничен регион на засягане е мозъчният ствол, по-

следван от горните и долните крайници. От неврологичния статус са налице данни за булбарен синдром и синдром на засягане на централния двигателен неврон (ЦДН) и периферния двигателен неврон (ПДН) в горни и долни крайници. Няма данни за когнитивно засягане. Хетерогенния клинично-генетичен профил на пациентите с АЛС и вариабилната експресивност на мутациите им налагат динамично проследяване на пациентите и родствениците им.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** АЛС9, *ANG*, клиничен случай

### УВОД:

Амиотрофичната латерална склероза (АЛС) е прогресиращо невродегенеративно заболяване с фатален край (12). Патоанатомичният субстрат на заболяването е засягането на централния двигателен неврон (ЦДН) и периферния двигателен неврон (ПДН), водещо до мускулна слабост и атрофия, нарушено ежедневно функциониране и инвалидизация (6).

От първото описание на заболяването от френския невролог Jean-Martin Charcot през 1874 година са изказани множество теории за неговата етиология. Неизменна част от тях е генетичната predisposition, като към момента е доказана връзката на мутациите в 35 гена и 2 генни локуса за развитието на 26 „чисти” и 12 „плюс” форми (7).

Според данните за фамиленост, АЛС може да се раздели на спорадична АЛС (сАЛС, около 90%) и фамилен АЛС (фАЛС, около 10%) (8). Въпреки че при фАЛС има ясно изразена наследственост, потвърдена с генеалогичен анализ, генетичната етиология е изяснена в едва около 60% от тези случаи, за разлика от сАЛС, при която тя е доказана при 5-10% от пациентите (1).

Мутациите в *ANG* (Angiogenin) гена са отговорни за развитието на клинично-генетичната форма АЛС9. Този ген кодира едноименния белтък, познат още като рибонуклеаза 5. Ангиогенинът разгражда клетъчната РНК и е промотор в синтеза на рРНК, като по този начин действа като модулатор на протеиновата синтеза в клетката (11). Освен това той е стимулатор и на ангиогенезата, откъдето идва името му (2).

Greenway et al. (4) съобщават за свързаност между мутации в *ANG* гена и развитие на АЛС при ирландски пациенти. Greenway et al. (5) потвърждават асоциацията при скринингово изследване на 1629 пациенти с АЛС от 5 популации, като установяват, че Lys17Ile (K17I) и Lys40Ile (K40I) мутациите са характерни за пациенти с ирландски и шотландски произход, докато Lys17Glu (K17E) – за пациенти с шведски и северноирландски произход. Van Es et al. (13) съобщават за семейство, състоящо се от 4 поколения. Клинично, всичките засегнати индивиди развили класически клиничен фенотип със синдром на засягане на ЦДН и ПДН. При един пациент били описани допълнително паркинсонизъм и белези на ФТД, докато при друг, 75-годишен към момента на описването, липсвало клинично за-

сягане, което ги накарало да предположат наличие на вариативна експресивност при унаследяването. Нови мутации в *ANG* гена са докладвани при северноамерикански пациенти (14), при италиански пациенти (3) и при френски пациенти (9,10).

### ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧНИЯ СЛУЧАЙ:

**Анамнеза:** Представяме пациентка село Телериг, община Крушари, област Добрич – жена (РПТ) на 63-годишна възраст, от български етнос, с доказана хетерозиготна мутация с.62C>T, p.Pro21Leu в *ANG* гена. От фамилната анамнеза няма данни за клинична симптоматика на АЛС при останалите членове, поради което при тях не е проведено генетично изследване.

Клиничната и генетичната диагноза при пациентката е поставена на 62-годишна възраст. Оплакванията ѝ започват две години преди постъпването, когато се появява нарушение в говора, а в рамките на месец – нарушение и в преглъщането и слабост в ръцете (Л>Д). Една година и три месеца по-късно на пациентката е поставена перкутанна гастростома. В рамките на следващите осем месеца до поставянето на диагнозата се добавят мускулна слабост и хипотрофии в двете китки (Л>Д) и десните подбредници и ходило, които са повод за замаяване на десния крак при ходене с нарушение в походката. В рамките на година след поставяне на диагнозата слабостта в четирите крайника се засилва с невъзможно стъпване на пети, добавя се невъзможно повдигане на главата. Пациентката екзита в рамките на една седмица след последното проследяване.

**Трудови рискови фактори:** Не се наблюдават, пациентката е работила като преподавател в средно училище.

### Неврологичен статус:

- Булбарен синдром** – глосоплегия, хипотрофии, фасцикулации и фибрилации по езика, анартрия, дисфония, дисфагия, хиперсаливация.
- Синдром на увреда на ПДН** – мускулна слабост и хипотрофии в горните крайници (дистално>проксимално, Л>Д), отслабени до липсващи СР в горните крайници (Л>Д), мускулна слабост в проксимални и дистални мускули на долни крайници, двустранна перонеална пареза, аксиална мускулна слабост.
- Синдром на увреда на ЦДН** – оживени до поликинетични СР в долни крайници, положителни патологични рефлексни на Хофман, Трьомнер и Бабински двустранно.

### Проведени изследвания:

- Генетично изследване** – данни за хетерозиготна мутация с.62C>T, p.Pro21Leu в *ANG* гена.
- АКР** – pH: 7.52 H<sup>+</sup>, pCO<sub>2</sub>: 5.48 kPa, pO<sub>2</sub>: 10.36 kPa, SB: 32.00 mmol/l, BE(w): 8.80 mmol/l, O<sub>2</sub> sat: 97%, tCO<sub>2</sub>: 33.50 mmol/l.
- ЕМГ** – при иглена ЕМГ от m. deltoideus, m. interosseus dorsalis I, m. vastus lateralis и m. tibialis anterior – данни за преднорогова увреда.
- КТ на главен мозък** – данни за нормална образна находка за възрастта.
- Консултация с невроофталмолог** – Очни дъна: Папили – с ясни очертания, с бледорозов колоритет. Съдове – леки ангиосклеротични промени. Ретини – в норма. Макули – без рефлекс. OCT – Макула – с нормална морфология, без изтъняване на mRNFL; Зрителен нерв – единични секторни изтънявания на pRNFL.
- Консултация с невропсихолог** – Актуално състояние – анартрия, отговаря писмено на въпросите, съхранена

ориентация, внимание и памет, MMSE=30/30.

- Консултация с УНГ** – Мезофарингоскопия – розови лигавици, отслабени фарингеални рефлекс. Индиректна ларингоскопия – не се осъществява.

### Скали за АЛС:

ALS Functional Rating Scale – Revised (ALSFRS-R) (Таблица 1):

|                                                       |     |
|-------------------------------------------------------|-----|
| 01. Говор                                             | 0/4 |
| 02. Саливация                                         | 0/4 |
| 03. Преглъщане                                        | 0/4 |
| 04. Ръкопис                                           | 2/4 |
| 05. Рязане на храна и боравене с прибори              | 3/4 |
| 06. Обличане и лична хигиена                          | 2/4 |
| 07. Обръщане в леглото и адаптиране на спалното бельо | 3/4 |
| 08. Походка                                           | 4/4 |
| 09. Изкачване по стълби                               | 2/4 |
| 10. Диспнея                                           | 4/4 |
| 11. Ортопнея                                          | 4/4 |
| 12. Дихателна недостатъчност                          | 4/4 |
| <b>ОБЩ БРОЙ ТОЧКИ: 28/48</b>                          |     |

Upper motor neuron Scale (UMNS) (Таблица 2):

|                              |       |
|------------------------------|-------|
| 1. Оценка на СР              | 12/32 |
| 2. Патологични рефлекс       | 8/12  |
| 3. Псевдобулбарен афект      | 0/4   |
| <b>ОБЩ БРОЙ ТОЧКИ: 20/48</b> |       |

При сметите за АЛС скали, от **ALSFRS-R-скалата** са налице данни за нарушено функциониране в тежка степен в мозъчния ствол и в умерена степен в четирите крайника (28/48). Прогресът на заболяването е от средно 0,69 точки/месец. От **UMNS скалата** са налице данни за засягане на ЦДН също в четирите крайника. Точките от тази скала (20/48) показват също умерено напреднал етап от развитието на заболяването, с прогресиране от средно 0,97 точки/месец.

### ОБСЪЖДАНЕ:

Клиничната и генетичната диагноза при пациентката е поставена на 62-годишна възраст. Началната възраст на заболяването е 60 години с нарушение в говора, а скоро след това и в преглъщането и слабост в ръцете (Л>Д). В рамките на две години се засягат и долните крайници с хипотрофии в десните подбредници и ходило, и замаяване на десния крак при ходене с нарушение в походката. Това определя като първи клиничен регион на засягане мозъчният ствол, последван от горните и долните крайници. Преживяемостта е от 29 месеца. При последното проследяване, седмица преди леталния изход, от неврологичния статус са налице данни за булбарен синдром и синдром на засягане на ЦДН и ПДН в горни и долни крайници. Няма данни за когнитивно засягане.

Клинико-генетичните данни за пациенти с АЛС и мутации в *ANG* гена има докладвани при ирландски пациенти от Greenway et al. (4), при ирландски, северноирландски, шотландски и шведски пациенти от Greenway et al. (5), при северноамерикан-

ски пациенти от Wu et al. (14), при италиански пациенти от Gellera et al. (3), при френски пациенти от Paubel et al. (9) и Millecamps et al. (10).

Van Es et al. (13) докладват за семейство, състоящо се от 4 поколения с мутация в ANG гена. Засегнатите индивиди имали класически фенотип със синдром на увреда на ЦДН и ПДН, подобно на описаната пациентка. В контраст с техните резултати, при описаната пациентка не се наблюдават като коморбидности други невродегенеративни заболявания (ФТД, паркинсонизъм). Van Es et al. (13) описват и 75-годишен пациент, който е асимтомен носител на мутацията, което следва да предполага наличието на вариабилна експресивност на мутациите в ANG гена.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

АЛС е невродегенеративно заболяване, отличаващо се с хетерогенен клиничен и генетичен фенотип. В публикацията представяме първата българска пациентка с доказана хетерозиготна мутация с.62C>T, p.Pro21Leu в ANG гена (АЛС9 форма). Пациентката е с начална възраст 60 години и преживяемост от 29 месеца. Няма данни за трудови рискови фактори и фамилност. Първият клиничен регион на засягане е мозъчният ствол, последван от горните и долните крайници. От неврологичния статус са налице данни за булбарен синдром и синдром на засягане на ЦДН и ПДН в горни и долни крайници. Няма данни за когнитивно засягане. Хетерогенния клинично-генетичен профил на пациентите с АЛС и вариабилната експресивност на мутациите им налагат динамично проследяване на пациентите и родствениците им.

### Източници:

Получаването на резултатите във връзка с публикацията е спонсорирано от Медицински университет – София, във връзка с проект Млад изследовател 2022, № 185/14.06.2022 г.

### ЛИТЕРАТУРА

- Chia, R., Chiò, A., Traynor, B. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications. *The Lancet Neurology*, 2018, 17, 1, 94-102.
- Gao, X., Xu, Z. Mechanisms of action of angiogenin. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2008, 40, 7, 619-624.
- Gellera, C., Colombrita, C., Ticozzi, N., Castellotti, B., Bragato, C., Ratti, A., Taroni, F., Silani, V. Identification of new ANG gene mutations in a large cohort of Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurogenetics*, 2008, 9, 33-40.
- Greenway, M., Alexander, M., Ennis, S., Traynor, B., Corr, B., Frost, E., Green, A., Hardiman, O. A novel candidate region for ALS on chromosome 14q11.2. *Neurology*, 2004, 63, 1936-1938.
- Greenway, M., Andersen, P., Russ, C., Ennis, S., Cashman, S., Donaghy, C., Patterson, V., Swingler, R., Kieran, D., Prehn, J., Morrison, K., Green, A., Acharya, K., Brown, R., Hardiman, O. ANG mutations segregate with familial and 'sporadic' amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Genet*, 2006, 38, 411-413.
- Hulisz, D. Amyotrophic lateral sclerosis: disease state overview. *Am J Manag Care*, 2018, 24, 15, S320-S326.
- Le Gall, L., Anakor, E., Connolly, O., Vijayakumar, U., Duddy, W., Duguez, S. Molecular and Cellular Mechanisms Affected in ALS. *J Pers Med*, 2020, 10, 3, 101.
- Longinetti, E., Fang, F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol*, 2019, 32, 5, 771-776.
- Millecamps, S., Salachas, F., Cazeneuve, C., Gordon, P., Bricka, B., Camuzat, A., Guillot-Noel, L., Russaouen, O., Bruneteau, G., Pradat, P.-F., Le Forestier, N. and 15 others. SOD1, ANG, VAPB, TARDBP, and FUS mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis: genotype-phenotype correlations. *J Med Genet*, 2010, 47, 554-560.
- Paubel, A., Violette, J., Amy, M., Praline, J., Meininger, V., Camu, W., Corcia, P., Andres, C., Vourc'h, P. Mutations of the ANG gene in French patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*, 2008, 65, 1333-1336.
- Tello-Montoliu, A., Patel, J., Lip, G. Angiogenin: a review of the pathophysiology and potential clinical applications. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2006, 4, 9, 1864-1874.
- van den Bos, M., Geervasinga, N., Higashihara, M., Menon, P., Vucic, S. Pathophysiology and Diagnosis of ALS: Insights from Advances in Neurophysiological Techniques. *Int J Mol Sci*, 2019, 20, 11, 2818.
- Van Es, M., Diekstra, F., Veldink, J., Baas, F., Bourque, P., Schelhaas, H., Strengman, E., Hennekam, E., Lindhout, D., Ophoff, R., van den Berg, L. A case of ALS-FTD in a large FALS pedigree with a K171 ANG mutation. *Neurology*, 2009, 72, 287-288.
- Wu, D., Yu, W., Kishikawa, H., Folkert, R., Iafrate, A., Shen, Y., Xin, W., Sims, K., Hu, G. Angiogenin loss-of-function mutations in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, 2007, 62, 609-617.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Теодор Ангелов

Клиника по Нервни болести,

УМБАЛ „Александровска“,

Медицински Университет – София

град София, ул. „Георги Софийски“ №1

e-mail: teodor\_a@abv.bg

Correspondence address:

Teodor Angelov, MD

Clinic of Nervous Diseases,

University Hospital "Alexandrovska",

Medical University of Sofia

Sofia, 1 Georgi Sofiyski Str.

e-mail: teodor\_a@abv.bg