КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА GNAO1-АСОЦИИРАНА ЕНЦЕФАЛОПАТИЯ И ХИПЕРКИНЕТИЧНИ ДВИГАТЕЛНИ НАРУШЕНИЯ

Кръстева, М.[1], Панева, Т.[1,2], Върбанова, В.[1,2], Стаматов, Д.[1], Тачева, Г. [1,2], Минкин, К.[3], Литвиненко, И.[1,2]

[1] Клиника по детска неврология, СБАЛ по детски болести „Проф. Иван Митев “
[2] Катедра по педиатрия, Медицински факултет, Медицински университет – София
[3] Център по Функционална Неврохирургия, Клиника по Неврохирургия, УМБАЛ „Св. Иван Рилски – София‘‘

РЕЗЮМЕ

GNAO1-свързаните хиперкинезии включват хореоатетозни двигателни нарушения, засягащи трункуса и крайниците, които се обострят спонтанно или вследствие на интеркурентна инфекция.

Настоящият клиничен случай представя момче на 14-г.в., хоспитализирано по повод хореоатетозни хиперкинезии в главата, торса и крайниците на фона на генерализирана мускулна хипотония на фона на остра вирусна инфекция. Проведеният молекулярно-генетичен анализ верифицира мутация в гена GNAO1, c.625C>T p.(Arg209Cys), която се асоциира с интелектуален дефицит и неволеви хиперкинетични дискинезии. Проведеното медикаментозно лечение не постигна задоволителен ефект по отношение на наблюдаваните дискинезии.

С оглед липсващото специфично медикаментозно лечение, се проведедълбока мозъчна стимулация (ДМС) с имплантиране на електроди в globus pallidus internus (Gpi). След проведената неврохирургична интервенция детето е в ясно съзнание, без неврологичен дефицит и със значителна редукция на наличните хиперкинезии.

Ключови думи: Ген GNAO-1, дълбока мозъчна стимулация, молекулярно-генетичен анализ, хиперкинезии.

CLINICAL CASE OF GNAO1-ASSOCIATED ENCEPHALOPATHY AND HYPERKINETIC MOVEMENT DISORDERS

Krasteva, M.[1], Paneva, T.[1,2], Varbanova, V.[1,2], Stamatov, D.[1], Tacheva, G.[1,2], Minkin, K.[3], Litvinenko, I.[1,2]

[1] Department of Pediatric Neurology, Specialized Hospital for Active Treatment of Children's Diseases "Prof. Ivan Mitev" – Sofia
[2] Medical University – Sofia
[3] Department of Neurosurgery, University Hospital "Saint Ivan Rilski" – Sofiaa

ABSTRACT

GNAO1-related hyperkinetic movement disorders include choreoathetoid movement disorders affecting the trunk and limbs, which worsen spontaneously or as a result of an intercurrent infection.

We present a clinical case of a 14-year-old boy who presented with choreoathetosis affecting the head, trunk, and limbs, generalized muscular hypotonia and an acute viral infection. Molecular genetic analysis confirmed a mutation in the GNAO1 gene, c.625C>T p.(Arg209Cys), which is associated with intellectual disability and involuntary hyperkinetic movement disorders. The ethiologic pharmacological treatment did not achieve a satisfactory effect on the observed dyskinesias.

Given the lack of specific medical treatment, deep brain stimulation (DBS) was performed, with implantation of electrodes in the globus pallidus internus (GPi). Following the neurosurgical intervention, the child was conscious, without any neurological deficit, and showed a significant reduction in the existing hyperkinetic movement disorder.

Keywords: Gene GNAO-1, Deep brain stimulation, hyperkinetic movement disorder.

ВЪВЕДЕНИЕ

Двигателните нарушения се изявяват с абнормни движения при пациенти в ясно съзнание. Дискинезиите се класифицират в две големи групи – хипер- и хипокинетични. Хиперкинетичните двигателни нарушения се проявяват с тремор, дистония, дискинезия, хорея, тикове, миоклонии. Въпреки ниската честота на двигателните нарушения в детска възраст, те се характеризират с разнообразна етиология, патофизиология, терапевтично поведение и прогноза.

Представяме клиничен случай на момче с генетично обусловени хореоатетозни дискинезии и енцефалопатия, възникнали в резултат от мутация в гена GNAO1.

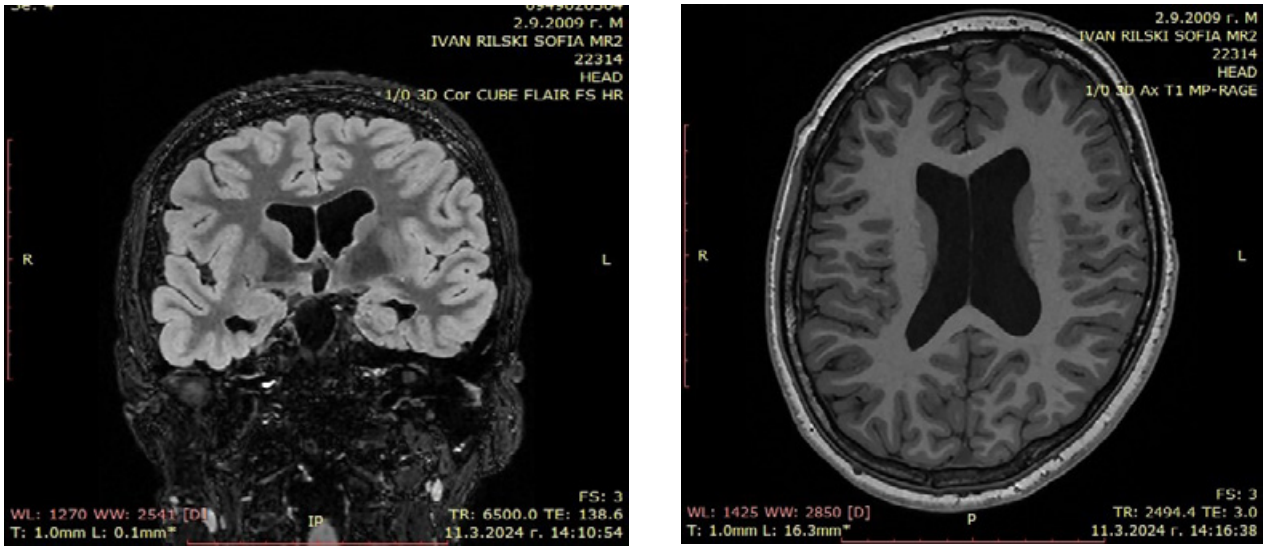
КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за момче на 15-годишна възраст, родено от трета нормално протекла бременност по оперативен механизъм в средно депресивно състояние, с изразена генерализирана мускулна хипотония след раждането. Детето е със забавено нервно-психическо развитие от кърмаческа възраст - седи самостоятелно от 1г. 8мес., проходил с помощ след 4 г.в. с атактична походка, казва единични думи, при съхранено разбиране. При двукратно проведените магнитно-резонансни томографии (МРТ) на главен мозък се визуализират аномалия в развитието на темпоралните лобове, инкомплетна хипокампална инверсия, масивни амигдалоидни ядра,интерхемисфериални комисури с необичайно масивни предна и форниакална комисури и общо редуциран обем на корпус калозум.

Въз основа на анамнестичните данни, неврологичния статус и резултатите от проведените невроизобразяващи

изследвания, на 4-говишна възраст при детето е поставена диагноза Детска церебрална парализа – атактична форма. Не се установява прогресия в огнищната неврологична симптоматика, освен епизодични влошавания с изява на хиперкинетични дискинезии в рамките на остри инфекции, отшумяващи след излекуване на острите състояния.

Настоящите оплаквания се проявяват на фона на фебрилитет и силно зачервен орофаринкс, съпроводени от неволеви движения на крайниците, главата и торса с постепенно засилване и влошаване на общото състояние. Детето е прието в Отделение за интензивно лечение на деца в СБАЛ по детски болести „Проф. Иван Митев“.Налице са хаотични неволеви хореоатетозни хиперкинезии в торса и крайниците, намален мускулен тонус, умерено оживени симетрични сухожилни рефлекси с несигурни данни за патологични рефлекси от групата на Бабински. Проведената МРТ на гл. мозък демонстрира неспецифични атрофични промени (фиг.1).



Фиг. 1: МРТ на главен мозък: Неспецифични атрофични изменения.

Изследван панел (ликвор и серум) за автоимунен енцефалит (anti-NMDAR, anti-CASPR2, anti-AMPA1/2M anti-LGI1, anti-DPPX, anti-GABA B) – с отрицателен резултат.

Медикаментозното лечение с Метилпреднизолон, Фенобарбитал, Клоназепам в адекватни дози и при редовен прием не постигна задоволителен резултат по отношение на хиперкинетичните дискинезии. Резултатът от цялостното екзомно секвениране верифицира мутация в гена GNAO1, c.625C>T p.(Arg209Cys), която се асоциира с интелектуален дефицит и неволеви хиперкинетични дискинезии.

С оглед липсващото специфично медикаментозно лечение на фона на персистиращи дискинезии, случаят се обсъди с неврохирург и се прецени, че при пациента съществуват показания за провеждане на дълбока мозъчна стимулация (ДМС) След двустранна пунктиформена краниектомия във фронтална област бяха имплантирани електроди в globus pallidus internus (Gpi) под невронавигационен контрол. Проведената контролна КТ на гл. мозък на втори постоперативен ден демонстрира оптимално разположение на електродите, както и липсата на постхирургични усложнения. Детето е изписано в ясно съзнание, контактно, адекватно, без неврологичен дефицит и със значителна редукция на наличните хиперкинезии.

При контролен преглед на момчето, проведен около 6 месеца по-късно, не са регистрирани усложнения от неврохирургичната процедура, детето е в добро общо състояние и се наблюдават минимално изразени хиперкинезии, които все още се засилват при остри инфекции.

ДИСКУСИЯ:

Генът GNAO1 е част от група гени (*ADCY5, GNB1, PDE10A, PDE2A, GPR88, HPCA*, *GNAL)*, които кодират протеини с ключово значение за нормалното протичане на постсинаптичната допаминергична трансмисия (2). Кодираният от GNAO1-гена протеин (Gαo) е с изключително разнообразна и все още не напълно изяснена функция на сигнална молекула, осъществяваща своята роля на ниво средни островърхови неврони в базалните ганглии. Протеинът модулира както възбудните, така и инхибиторните G-протеин-свързани рецептори, които от своя страна регулират еферентацията от директния (стрионигрален) и индиректния (стриопалидарен) двигателен път (3,4).

GNAO1-асоцииранатата енцефалопатия се характеризира със значителна хетерогенност, като клиничната изява включва генерализирана мускулна хипотония, изоставане в психо-моторното развитие, интелектуален дефицит, терапевтично резистентна епилепсия и хиперкинетични двигателни нарушения.

Епилептичните пристъпи при пациентите с доказана патогенна мутация в гена GNAO1 са полиморфни – инфантилни спазми, фокални, тонични, тонично-клонични, миоклонични и се проявяват още през първите постанатални седмици (5).

Мутацията в гена GNAO1 е описана за първи път през 2013 год. от Nakamura, K и сътр., при четири деца с епилептична енцефалопатия, при три от които на 1-месечна възраст са установени клинични и електрофизиологични данни за синдром на Отахара, а при две са налице и хиперкинетични двигателни нарушения (хорея, дистония)(9).

През 2016 год. са публикувани нови клинични случаи на пациенти с доказана мутация в гена GNAO1, с тежки прогресиращи хиперкинезии, при част от които не са наблюдавани епилептични пристъпи (1,2,7). В следващите години се установяват пациенти с хореични хиперкинези, описани като „хореична буря“, предизвикващи ставни дислокации, хипертемия и рабдомиолиза и изискващи лечение в интензивни отделения (19).

По отношение на механизма на унаследяване, повечето патогенни мутации са възникнали de novo. Въпреки това, в литературата са описани някои случаи на автозомно-до-

минантен механизъм на унаследяване. Преобладаващи са missense-мутациите, но някои автори описват както in-frame делеции, така и дефекти в сплайсинга (7).

В едно от проучванията с по-голям брой пациенти, JoJo Yang и сътр. включват 15 пациенти на средна възраст 39 месеца. При 9 от пациентите са наблюдавани инфантилни спазми, фокални, тонични, тонично-клонични пристъпи, като при шест от тях пристъпите започват в първата седмица след раждането, а при трима – през първата година от живота. При останалите шест от пациентите не са докладвани епилептични пристъпи. Забележително е наличието на хиперкинетични двигателни нарушения при всички пациенти, независимо от наличието или не на епилептични пристъпи (6).

Поради незадоволителния резултат от приложението на медикаментозно лечение на хиперкинетичните дискинезии, включително и при описания в настоящия клиничен случай пациент, на преден план излиза приложението на дълбока мозъчна стимулация (ДМС) на Globus pallidus internus (GPi-DBS), която води до значителна редукция на хореоатетозните движения и подобряване качеството на живот на пациентите с генетично верифицирана мутация в гена GNAO-1 (8,10).

В литературата са докладвани серия от пациенти с мутация в гена GNAO-1, при които приложението на ДМС редуцира персистиращите дискинезии. Благоприятен изход демонстрират и Honey, CM и сътр., при 10-годишномомче с медикаментозно-резистентни дистонични хиперкинезии след 2-месечен престой в Интензивно отделение. След успешното имплантиране на GPi-DBS авторите отчитат спиране на двигателните нарушения веднага след започване на стимулацията, с възможност за изписване на детето на четвърти постоперативен ден. По време на периода на наблюдение не е отчетено влошаване в общото състояние и неврологичния статус на момчето (5). Kulkarni, N. и сътр. провеждат успешното приложение на DBS при братчета с GNAO1-свързана енцефалопатия, генерализирана мускулна хипотония и хиперкинетични двигателни нарушения). Благоприятният изход от интервенцията е подкрепен и от метаанализ, публикуван от Decraene, B. и сътр., с включени общо 28 пациенти, със средна възраст на начало на симптоматиката 2.4 год. и генетично верифицирана GNAO1-мутация, като при всички пациенти се отчита подобрение по отношение на двигателните нарушения (3).

В заключение, данните от литературата потвърждават значителния успех при приложението на GPi-DBS при деца с генетично-верифицирана GNAO1-дистония и медикаментозно-резистентни хореоатетозни двигателни нарушения, какъвто е и клиничният случай на лекувания от нас пациент.

ЛИТЕРАТУРА:

1.Ananth, A.L., Robichaux-Viehoever, A., Kim, Y.M., Hanson-Kahn, A., Cox, R., Enns, G.M., Strober, J., Willing, M., Schlaggar, B.L., Wu, Y.W., Bernstein, J.A. Clinical Course of Six Children With GNAO1 Mutations Causing a Severe and Distinctive Movement Disorder. Pediatr Neurol. 2016 Jun;59:81-4. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.02.018.

2.Chowdhury, S., Priya, S., Garg, D., Agarwal, A., Garg, A., Srivastava, A.K. The Spectrum of GNAO1 Mutation Can Include Childhood-Onset Isolated Generalized Dystonia. Mov Disord Clin Pract. 2025 Mar;12(3):383-385. doi: 10.1002/mdc3.14291.

3.Decraene, B., Smeets, S., Remans, D., Ortibus, E., Vandenberghe, W., Nuttin, B., Theys, T., De Vloo, P. Deep Brain Stimulation for GNAO1-Associated Dystonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neuromodulation. 2024 Apr;27(3):440-446. doi: 10.1016/j.neurom.2023.10.187.

4.Dhamija, R., Mink, J.W., Shah, B.B., Goodkin, H.P. GNAO1-Associated Movement Disorder. Mov Disord Clin Pract. 2016 Mar 11;3(6):615-617. doi: 10.1002/mdc3.12344

5.Honey, C.M., Malhotra, A.K., Tarailo-Graovac, M., van Karnebeekc CDM., Horvath, G., Sulistyanto, A. GNAO1 Mutation-Induced Pediatric Dystonic Storm Rescue with Pallidal Deep Brain Stimulation. J Child Neurol. 2018 May;33(6):413-416.

6.JoJo Yang QZ, Porter BE, Axeen ET. GNAO1-related neurodevelopmental disorder: Literature review and caregiver survey. Epilepsy Behav Rep. 2022 Dec 31;21:100582. doi: 10.1016/j.ebr.2022.100582.

7.Kim SY, Shim Y, Ko YJ, Park S, Jang SS, Lim BC, Kim KJ, Chae JH. Spectrum of movement disorders in GNAO1 encephalopathy: in-depth phenotyping and case-by-case analysis. Orphanet J Rare Dis. 2020 Dec 9;15(1):343. doi: 10.1186/s13023-020-01594-3.

8.Koy, A., Cirak, S., Gonzalez, V., Becker, K., Roujeau, T., Milesi, C., Baleine, J., Cambonie, G., Boularan, A., Greco, F., Perrigault, P.F., Cances, C., Dorison, N., Doummar, D., Roubertie, A., Beroud, C., Körber, F., Stüve, B., Waltz, S., Mignot, C., Nava, C., Maarouf, M., Coubes, P., Cif, L. Deep brain stimulation is effective in pediatric patients with GNAO1 associated severe hyperkinesia. J Neurol Sci. 2018;391:31-9.

9.Nakamura, K., Kodera, H., Akita, T., Shiina, M., Kato, M., Hoshino, H., Terashima, H., Osaka H, Nakamura S, Tohyama J, Kumada T, Furukawa T, Iwata S, Shiihara T, Kubota M, Miyatake S, Koshimizu E, Nishiyama K, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Hayasaka K, Ogata K, Fukuda A, Matsumoto N, Saitsu H. De Novo mutations in GNAO1, encoding a Gαo subunit of heterotrimeric G proteins, cause epileptic encephalopathy. Am J Hum Genet. 2013 Sep 5;93(3):496-505.

10.Waak, M., Mohammad, S.S., Coman, D., Sinclair, K., Copeland, L., Silburn,. P, Coyne, T., McGill, J., O'Regan, M., Selway, R., Symonds, J., Grattan-Smith, P., Lin, J.P., Dale, R.C., Malone, S. GNAO1-related movement disorder with life-threatening exacerbations: movement phenomenology and response to DBS. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Feb;89(2):221-222. doi: 10.1136/jnnp-2017-315653.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Марина Кръстева,
Клиника по детска неврология,
СБАЛ по детски болести „Проф. Иван Митев“
Бул. Иван Гешов 11
Email: marinapk64@gmail.com