

# Семейный случай спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди

С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская

Спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди (болезнь Кеннеди, амиотрофия Кеннеди) – одна из форм болезней мотонейрона, описанная W. Kennedy et al. сравнительно недавно, в 1968 г. [13]. Заболевание наследуется по X-сцепленному рецессивному типу и проявляется у мужчин в относительно позднем возрасте, обычно после 40 лет. Реже описываются как более ранние случаи (с дебютом симптомов на 2–3-м десятилетии жизни), так и начало болезни после 70 лет [8, 9]. Позднее начало отличает данную форму от других известных вариантов генетически обусловленных спинальных амиотрофий.

Болезнь Кеннеди обусловлена прогрессирующей дегенерацией двигательных ядер XII, X, IX, V пар черепных нервов и двигательных нейронов спинного мозга. В пораженных нейронах выявляются внутриядерные белковые полиглутаминсодержащие включения, что позволяет отнести данное заболевание к группе **полиглутаминовых болезней** [4, 15].

Спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди имеет ряд характерных клинико-диагностических признаков, формирующих весьма типичный “портрет” болезни [3, 5, 6, 13]:

- медленно прогрессирующая мышечная слабость, амиотрофии и фасцикуляции проксимальных отделов рук;
- бульбарные симптомы денервационного характера (фибрилляции языка, дизартрия, дисфагия, слабость лицевой мускулатуры и др.);
- характерные эндокринные расстройства – в первую очередь, частичная нечувствительность к андрогенам, гинекомастия и тестикулярная атрофия.

На поздней стадии болезни в патологический процесс вовлекается также проксимальная мускулатура ног. Помимо указанных симптомов, достаточно часто при амиотрофии Кеннеди встречаются тремор рук интенционно-го типа, крампи при физической нагрузке, псевдогипертрофии икроножных мышц [3, 5]. Есть данные о наличии при болезни Кеннеди также субклинических признаков сенсорной нейропатии [17]. В отдельных случаях может обнаруживаться умеренное повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в крови.

Болезнь Кеннеди характеризуется медленно прогрессирующим течением, и продолжительность жизни пациентов может быть весьма высокой.

Спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди обусловлена повреждением гена андрогенного рецептора (AR), расположенного в локусе Xq11.2-12 [14]. У всех пациентов имеет место экспансия tandemных CAG-повторов в 1-м экзоне гена AR: в норме число копий CAG составляет 9–36, тогда как больные амиотрофией Кеннеди имеют увеличенное число tandemных повторов – от 38 до 72 [6, 12, 14]. Такой характер мутации на белковом уровне проявляется патоло-

гическим удлинением соответствующего полиглутаминового участка белка, что лишь незначительно влияет на функцию андрогенного рецептора: так, у больных амиотрофией Кеннеди отмечается умеренное снижение чувствительности к действию андрогенов. Как и при других полиглутаминовых болезнях, поражение центральной нервной системы при болезни Кеннеди связывается с тем, что мутантный белок приобретает новые цитотоксические свойства и способствует формированию патологических внутриядерных включений [4, 15]. При этом с увеличением числа CAG-повторов и длины полиглутаминового участка заболевание характеризуется более тяжелым течением и более ранним началом [12]. Интересно отметить, что точковые мутации в гене AR, приводящие к инактивации андрогенного рецептора, сопровождаются развитием совершенно другого заболевания – так называемого синдрома тестикулярной феминизации [11]. Таким образом, различные по своей сущности мутации в гене AR, по-разному влияющие на функцию данного белка, лежат в основе принципиально различных форм патологии.

Описаны редкие случаи гомозиготного носительства CAG-экспансии в гене AR у женщин, что сопровождалось развитием чрезвычайно “мягкого” фенотипа – крампи, тремора рук и редких периоральных фасцикуляций [16]. Такие различия тяжести клинической симптоматики у женщин-гомозигот по сравнению с мужчинами-гемизиготами, как предполагается, связаны с более высоким уровнем стимуляции андрогенного рецептора у мужчин, что лежит в основе более выраженного де-

Научный центр неврологии РАМН, Москва.

**Сергей Анатольевич Ключников** – канд. мед. наук, старший науч. сотрудник нейрогенетического отделения.

**Сергей Николаевич Иллариошкин** – профессор, зам. директора по научной работе.

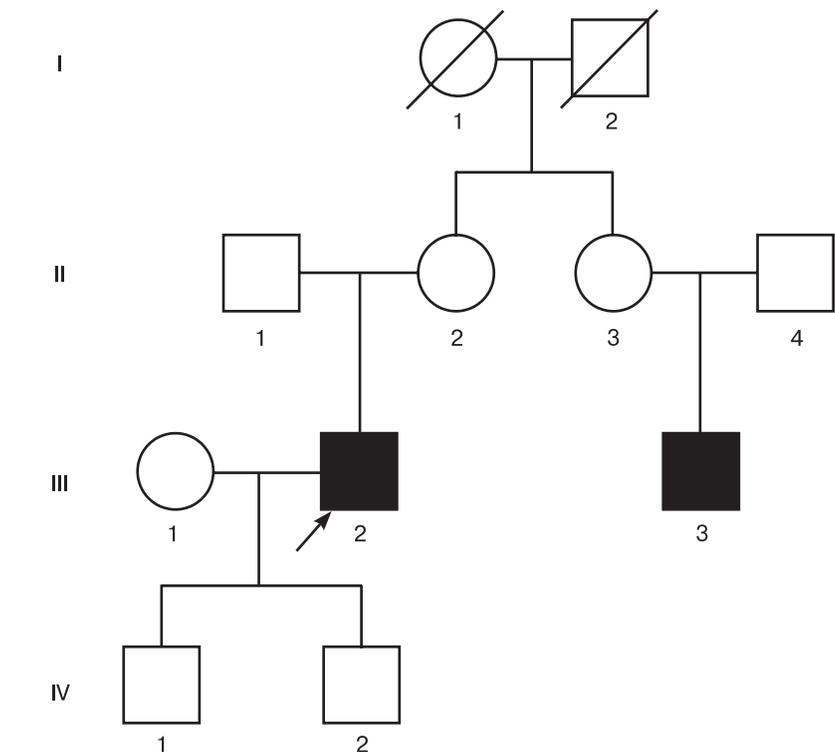
**Ирина Анатольевна Иванова-Смоленская** – профессор, руководитель нейрогенетического отделения.

фекта транскрипционной регуляции [16]. Соответственно, блокада андрогенного рецептора при болезни Кеннеди может иметь определенное терапевтическое значение.

В отечественной литературе первое описание семьи с болезнью Кеннеди было сделано Л.О. Бадаляном и соавт. в 1987 г. [1]; спустя десятилетие, после внедрения в 1990-е годы прямой ДНК-диагностики болезни, появилась возможность молекулярного подтверждения диагноза и анализа клиничко-генетических корреляций при данной форме спинальных амиотрофий. Мы представляем собственное наблюдение семейного случая спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди с выявлением типичной CAG-мутации в гене *AR*.

**Больной 3.Г.**, 53 лет, поступил в клинику с жалобами на слабость и тяжесть в ногах при ходьбе (больше в стопах и голенях), боли в коленных суставах, неловкость и слабость в руках, изменение почерка, распространенные мышечные подергивания, болезненные судороги в мышцах спины и голеней, поперхивание при глотании, смазанность речи, утомляемость жевательной мускулатуры при длительном пережевывании пищи.

**Анамнез заболевания.** Считает себя больным с 45 лет, когда впервые начал отмечать болезненные судороги в мышцах ног, в основном по вечерам и ночью. Вскоре, после перенесенной пневмонии, стал отмечать слабость в левой, а спустя короткое время и в правой ноге, нарушение походки. Через 2 года появились генерализованные мышечные подергивания, стал отмечать неловкость и похудание в левой руке. В поликлинике по месту жительства вышеуказанные симптомы были расценены как проявления "распространенного остеохондроза", было проведено соответствующее симптоматическое лечение, после которого больной почувствовал некоторое улучшение состояния. В возрасте 52 лет заметно выросла слабость в ногах, к парезу и похуданию левой руки присоединились аналогичные проявления с правой стороны, усилились болезнен-



**Рис. 1.** Родословная семьи 3. Белые символы – здоровые лица, черные – больные. Стрелкой указан пробанд.

ные мышечные судороги по типу крампи, появилась и стала нарастать смазанность речи, больной отметил, что с некоторого времени не мог собрать губы в трубочку и свистеть. В это же время появилось периодическое поперхивание при еде. Также на протяжении последнего года при длительном сидении стали появляться напряжение и боли в мышцах шеи, которые заставляли пациента сменить позу (облегчение при опоре на руку) либо поменять положение головы. В течение последних 2 лет не работает (III группа инвалидности).

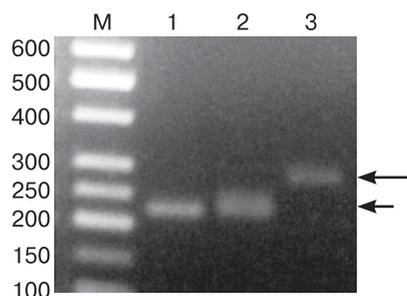
Госпитализирован в Научный центр неврологии РАМН для детального обследования, предварительный диагноз при поступлении: боковой амиотрофический склероз.

**Общий анамнез.** Родился в срок, в детстве рос и развивался соответственно возрасту. В 1993 г. – травматическая ампутация дистальной фаланги левой руки, в 1995 г. перенес пневмонию с тяжелым течением, в 2002 г. – операцию лапароскопической холецистэктомии по поводу калькулезного холецистита.

**Семейный анамнез** (генеалогическая схема приведена на рис. 1). Пациент (III-2) женат, имеет двух здоровых сыновей. У двоюродного брата по линии матери (III-3 на рис. 1) имеется подобное заболевание, заболел в возрасте 37 лет. В клинической картине – постепенное нарастающее изменение речи, нарушение ходьбы из-за слабости и похудания мышц ног, по этому поводу в данный момент находится на инвалидности. Более подробные детали неврологического статуса и течения болезни у двоюродного брата неизвестны, анамнез собран со слов больного.

**Объективно:** больной астенического телосложения, рост 176 см, вес 79 кг. Отмечается небольшая двусторонняя гинекомастия. Со стороны внутренних органов существенной патологии не отмечено.

**Неврологический статус.** Асимметрия лица; гипомимия; легкая слабость мимической (особенно *m. orbicularis oris*, *m. orbicularis oculi*) и жевательной мускулатуры с двух сторон (больше слева), лагофтальм слева при зажмуривании глаз. Пальпаторно при



**Рис. 2.** Прямая ДНК-диагностика болезни Кеннеди (электрофореграмма). М – молекулярная “лестница” (ladder) (слева указаны размеры каждого из фрагментов ДНК в парах оснований), дорожка 1 – здоровый мужчина (контроль), дорожка 2 – здоровая женщина (контроль), дорожка 3 – обследованный больной (спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди). Длинной стрелкой указан мутантный аллель, короткой – нормальные аллели.

жевании и смыкании рта отмечается некоторая дряблость жевательной мускулатуры. Мягкое нёбо симметрично при фонации, напряжение ослаблено. Рефлексы с мягкого нёба и задней стенки глотки сохранены. Голос приглушенный, с носовым оттенком. Легкий парез левой голосовой связки (по заключению отоневролога). Язык в полости рта и при высовывании по средней линии, отмечаются гипотрофия и фибрилляции мышц, темп движения языка снижен; снижена сила мышц языка, особенно слева (что отчетливо определяется, в частности, при выпячивании щеки языком в латеральных направлениях). Отмечается гипотрофия грудино-ключично-сосцевидной мышцы справа и выраженная атрофия и снижение силы в этой мышце слева, а также выраженный парез с атрофией латеральной порции трапециевидной мышцы слева. Выраженная гипотрофия мышц плечевого пояса с двух сторон, больше слева (особенно дельтовидных и надостных мышц). Феномен “отстающей лопатки” при заведении рук за спину ( $S > D$ ). Асимметрия плеч из-за гипотрофии мышц плечевого пояса (левое плечо несколько опущено). Вялый тетрапарез с генерализованным снижением мышечного тонуса: в руках отмечается равномерное снижение силы в проксимальных и дисталь-

ных отделах, справа сила мышц – 4 балла, слева – 3 балла; в ногах – небольшое снижение силы четырехглавой мышцы бедра ( $S > D$ ), снижение темпа движения в левой стопе. Гипотрофия двуглавых, трехглавых мышц, области thenar и hypothenar, а также мелких межкостных мышц кисти, больше выраженная слева. Периодически при осмотре выявляются отчетливые неритмичные фасцикуляции в мышцах бедер, трехглавой мышце плеча, грудных мышцах. Сухожильные и надкостничные рефлексы с рук и ног не вызываются; брюшные – живые. Патологических рефлексов нет, при этом нормальные стопные рефлексы также не вызываются. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно, в пробе Ромберга устойчив; отмечается статический среднеамплитудный тремор вытянутых рук. При ходьбе недостаточно сгибает ноги в коленных суставах, несколько затруднено стояние и ходьба на пятках. Из положения сидя на корточках встать без помощи рук не может. Чувствительность, тазовые функции, психическая сфера – сохранены.

#### Дополнительные методы обследования

*Общий анализ крови и мочи* – без патологии.

*В биохимическом анализе крови*, за исключением небольшого снижения толерантности к глюкозе, существенных изменений не выявлено.

*Исследование гормонального профиля* (гормоны щитовидной железы и антитела к ним, гормоны надпочечников, а также весь спектр половых гормонов): выявлено резкое снижение уровня тестостерона до 3,7 нмоль/л (при нижней границе нормы 10,0 нмоль/л).

*ЭКГ* – без патологии.

При *игольчатой электромиографии* (ЭМГ) были выявлены следующие изменения:

1) при произвольной активности – резкое увеличение амплитуды потенциалов двигательных единиц до 20000 мкВ (норма до 1000–2000 мкВ), незначительное увеличение длительности отдельных потенциалов двига-

тельных единиц, увеличение числа полифазных потенциалов максимального произвольного напряжения при резко увеличенной амплитуде, особенно в бульбарной мускулатуре;

2) в покое – регистрируется денервационная активность, т.е. потенциалы фибрилляций в единичном количестве, не в каждой исследованной мышце.

Всё это свидетельствует о медленно прогрессирующем генерализованном поражении на нейрональном уровне.

*Стимуляционная нейрография*: выявлено замедление проводящей функции исследованных нервов, снижение амплитуды сенсорных потенциалов, что свидетельствует о наличии сопутствующей сенсомоторной невралгии заинтересованности первично демиелинизирующего типа.

*ЭЭГ-вызванные мультимодальные потенциалы* (соматосенсорные, стволовые акустические, когнитивные): выявлены признаки нарушения организации соматосенсорных путей на периферическом участке, больше выраженные слева.

*МРТ шейно-грудного отдела позвоночника*: на уровне межпозвоночного диска  $C_5-C_6$  определяется левосторонняя парамедианная грыжа, выступающая в просвет позвоночного канала на 0,3 см, не компрессирующая дуральное пространство и нервные корешки.

*Консультация отоневролога*: нарушение двигательных функций V, VII, IX, X, XI, XII пар черепных нервов по ядерному типу.

*Консультации нейроофтальмолога, уролога, терапевта* – без существенной патологии.

*ДНК-диагностика* (рис. 2): при исследовании гена *AR* у больного выявлена экспансия tandemных тринуклеотидных CAG-повторов – 55 копий (норма – до 36 копий CAG-повторов).

*Клинический диагноз*: спинально-бульбарная амиотрофия Кеннеди, семейный случай.

Таким образом, выявляемое клинически и электромиографически поражение спинальных мотонейронов

(преимущественно на уровне шейных сегментов) и двигательных ядер ствола мозга, сочетание неврологических симптомов с характерной эндокринопатией (снижение уровня тестостерона, гинекомастия), поздняя манифестация клинической симптоматики, медленно прогрессирующее течение, а также X-сцепленный рецессивный тип наследования болезни (болеют двоюродные братья, получившие мутантный ген от клинически здоровых сестер) позволяют уверенно диагностировать спинально-бульбарную амиотрофию Кеннеди. Результаты прямой ДНК-диагностики, установившие феномен экспансии полиглутаминокодирующих CAG-повторов в 1-м экзоне гена андрогенного рецептора (*AR*), подтверждают на молекулярном уровне данный диагноз. Особенностью случая является асимметричность симптоматики – четкий акцент неврологической симптоматики слева, что достаточно редко наблюдается при большинстве форм наследственной нервно-мышечной патологии. Такое же асимметричное и при этом одностороннее распределение мышечных симптомов (у всех трех сибсов атрофии были более выраженными в мускулатуре левых конечностей) было отмечено и в описании семейного случая амиотрофии Кеннеди, представленном Л.О. Бадаляном и др. [1]. Интересно, что в указанном описании гинекомастия у братьев наблюдалась с юношеских лет, а в зрелом возрасте было отмечено появление узловых уплотнений в грудных железах – вплоть до перерождения фибромы левой грудной железы в злокачественную опухоль (скирр) у одного из братьев, что потребовало радикальной мастэктомии в возрасте 50 лет [1].

С учетом редкости описываемого заболевания достаточно естественным на первом этапе диагностического поиска явилось предположение о боковом амиотрофическом склерозе, в частности его шейно-грудной форме [2]. Данная форма заболевания начи-

нается с поражения шейных сегментов спинного мозга с дальнейшим распространением патологического процесса в восходящем (бульбарные ядра) и нисходящем направлениях (более позднее вовлечение нижних конечностей). Именно такая последовательность развития патологического процесса – от рук, плечевого пояса и мышц шеи к бульбарной мускулатуре и мышцам ног – имела место у представленного пациента. Сходство болезни Кеннеди и бокового амиотрофического склероза иллюстрируют результаты исследований группы A. Ferlini, идентифицировавших экспансию CAG-повторов в гене *AR* у 3 из 25 пациентов в гетерогенной группе спорадических случаев болезни двигательного нейрона [10]. S. Dejager et al. (2002) также считают, что на практике в случаях болезни Кеннеди нередко имеет место ложная диагностика бокового амиотрофического склероза, и дифференцированию этих состояний способствует детальное исследование эндокринной сферы [7]. В частности, признаки дизандрогении (гинекомастия, изменение уровня тестостерона, нарушение тестикулярной экзокринной функции и др.) были выявлены ими у 68–80% больных амиотрофией Кеннеди [7].

Следует отметить, что в связи с особенностью X-сцепленного рецессивного наследования и, в частности, тем фактом, что женщины-носительницы мутации всегда остаются клинически здоровыми и передают патологическую хромосому лишь половине сыновей, а также в связи с небольшим размером семей, характерным для структуры современного общества, проследить наследственно-семейный характер болезни Кеннеди удается далеко не всегда. Большинство наблюдений данного заболевания обычно являются как спорадические случаи. Об этом чрезвычайно важно помнить при медико-генетическом консультировании, поскольку отсутствие семейного анамнеза у конкретного пациента

относительно не исключает наследственной природы болезни и не снимает вопрос генетического риска у соответствующих кровных родственников по женской линии. Так, в данном случае у обоих сыновей пациента прогноз безусловно благоприятный (от отца ими получена Y-хромосома), а у больного двоюродного брата есть дочь, которая точно унаследовала мутантную X-хромосому и может передать болезнь половине своих сыновей. В связи с этим ей предложено в случае наступления беременности проведение пренатальной ДНК-диагностики. Таким путем может быть обеспечено полное предотвращение новых случаев данного неизлечимого заболевания в семье, т.е. первичная ДНК-профилактика.

### Список литературы

1. Бадалян Л.О. и др. // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 1987. № 11. С. 1606.
2. Боковой амиотрофический склероз: Руководство для врачей / Под ред. Завалишина И.А. М., 2007.
3. Иллариошкин С.Н. и др. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М., 2002.
4. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М., 2003.
5. Темин П.А., Никанорова М.Ю. // Наследственные болезни нервной системы / Под ред. Темина П.А., Никаноровой М.Ю. М., 1998. С. 290.
6. Amato A.A. et al. // Neurology. 1993. V. 43. P. 791.
7. Dejager S. et al. // J. Clin. Endocr. Metab. 2002. V. 87. P. 3893.
8. Doyu M. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1993. V. 56. P. 832.
9. Echaniz-Laguna A. et al. // Neurology. 2005. V. 64. P. 1458.
10. Ferlini A. et al. // Amer. J. Med. Genet. 1995. V. 55. P. 105.
11. Gottlieb B. et al. // Nucl. Acids Res. 1998. V. 26. P. 234.
12. Igarashi S. et al. // Neurology. 1992. V. 42. P. 2300.
13. Kennedy W.R. et al. // Neurology. 1968. V. 18. P. 671.
14. La Spada A.R. et al. // Nature. 1991. V. 352. P. 77.
15. Li M. et al. // Ann. Neurol. 1998. V. 44. P. 249.
16. Schmidt B.J. et al. // Neurology. 2002. V. 59. P. 770.
17. Wilde J. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1987. V. 50. P. 279. ●