

Ювенильная форма бокового амиотрофического склероза (клиническое наблюдение)

А.В. Васильев, М.Н. Захарова, И.А. Завалишин

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – прогрессирующее, клинически и генетически гетерогенное, фатальное заболевание, которое характеризуется неуклонной гибелью двигательных нейронов головного и спинного мозга. Ювенильный БАС – редкая форма заболевания с дебютом в возрасте до 25 лет, протекающая с переменными фенотипическими вариантами и скоростью прогрессирования заболевания. В статье представлены два случая ювенильного БАС с дебютом в 19 лет, имеющие абсолютно разную клиническую картину: у первого пациента клиническая картина представлена симптомами поражения периферического мотонейрона, у второго – преимущественным поражением центрального мотонейрона, что потребовало проведения дифференциальной диагностики с нервными и спинальными амиотрофиями, а также с другими заболеваниями как центральной, так и периферической нервной системы.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, ювенильная форма, дифференциальный диагноз.

Боковой амиотрофический склероз (БАС; в литературе заболевание также обозначается как болезнь Шарко, болезнь Лу Герига, болезнь двигательного нейрона) – это хроническое прогрессирующее, клинически и генетически гетерогенное, фатальное заболевание, которое характеризуется прогрессирующей гибелью двигательных нейронов головного и спинного мозга. В результате неуклонного прогрессирования БАС смерть от дыхательного паралича и других осложнений наступает в среднем через 3–5 лет с момента манифестации симптоматики. Наиболее часто БАС начинается в возрасте от 55 до 75 лет.

Помимо классической поздней фатальной формы БАС в литературе описаны случаи развития заболевания в более раннем возрасте, весьма отличающиеся по своей клинической картине. Для ювенильного БАС характерно начало болезни чаще всего на 2-м десятилетии жизни, переменное соотношение выраженности поражения центрального и периферического мотонейронов, а также более медленное прогрессирование заболевания [1]. Ювенильный БАС может наследоваться по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу, и к настоящему времени известны три самостоятельных генетических варианта ювенильного БАС.

Ген аутосомно-доминантной формы, картированный на хромосоме 9q34 (локус ALS4), обозначается как *SETX* и ко-

дирует белок сенатаксин [2]. Этот белок относится к классу ДНК/РНК-геликаз и, предположительно, играет определенную роль в репарации ДНК, процессинге и биогенезе мРНК, стабилизации первичных транскриптов. Примечательно, что этот же ген *SETX* ответствен за развитие совершенно другого наследственного неврологического заболевания – аутосомно-рецессивной атаксии с окуломоторной апраксией [3]. Причина такого полиморфизма заключается, по-видимому, в различном характере мутаций гена *SETX*. У больных с ALS4 выявляются доминантные миссенс-мутации, придающие белку цитотоксические свойства, достаточные для “запуска” нейродегенерации даже в гетерозиготном состоянии; напротив, у больных с атаксией/окуломоторной апраксией имеют место мутации с обрывом трансляции и отсутствием нормального сенатаксина в тканях у гомозиготных лиц (гетерозиготные носители таких мутаций полностью здоровы) [2, 3]. Этот пример показывает, насколько в зависимости от характера белкового дефекта могут изменяться мишени патологического процесса для одного и того же гена – от селективного вовлечения верхнего и нижнего мотонейронов при ALS4 до распространенного поражения мозжечково-стволово-экстрапирамидных нейронных систем при атаксии/окуломоторной апраксии.

Аутосомно-рецессивная форма ювенильного БАС является генетически гетерогенной: локус ALS2 расположен на хромосоме 2q33 (туниисский вариант болезни), а локус ALS5 – на хромосоме 15q15.1–22.1 (это более частый вариант болезни, обнаруживаемый в Северной Африке и Европе) [4].

Форма ALS2 обусловлена мутациями гена *ALS2*, кодирующего синтез белка алсина [5, 6]. Аминокислотная структура белка алсина содержит домены, гомологичные некоторым регуляторным белкам семейства ГТФаз [6].

VI неврологическое отделение Научного центра неврологии РАМН, Москва.

Алексей Владимирович Васильев – канд. мед. наук, науч. сотр.

Мария Николаевна Захарова – докт. мед. наук, вед. науч. сотр.

Игорь Алексеевич Завалишин – профессор, зав. отделением.

Предполагается, что алсин определенным образом связан с процессами синаптического и аксонального транспорта в клетке. Недавно было установлено, что различные мутации в гене алсина ответственны за развитие трех самостоятельных аллельных заболеваний – помимо ювенильного БАС к ним относятся также ранний восходящий спастический паралич и ювенильный первичный боковой склероз [6, 7]. В отличие от БАС при двух последних синдромах страдают только центральные мотонейроны, а клетки передних рогов спинного мозга остаются интактными. Почти все известные к настоящему времени мутации гена *ALS2* представляют собой небольшие делеции, и лишь в одной семье с ранним восходящим спастическим параличом выявлена нонсенс-мутация. Интересно отметить, что длинная изоформа алсина способна специфически связываться с мутантным белком SOD1, а экспрессия этой изоформы алсина *in vitro* предохраняет мотонейроны от SOD1-опосредованной токсичности [8]. Эти данные свидетельствуют о возможной взаимосвязи между различными семейными формами БАС (*ALS1* и *ALS2*) с точки зрения существования общих метаболических путей, вовлечение которых может приводить к дегенерации мотонейронов.

При аутосомно-рецессивной форме *ALS5* первичный молекулярный дефект пока не установлен.

Клинический пример 1

Пациентка И., 19 лет, поступила в клинику с жалобами на затруднение при подъеме по лестнице, вставании с “корточек”, стоянии на пятках, трудности при быстрой ходьбе и беге, повышенную утомляемость, подергивания в мышцах бедер, плеч.

Из анамнеза известно, что приблизительно 5 мес назад после физических нагрузок стали появляться судороги в мышцах голени, бедер, брюшного пресса. Спустя 3 мес появилась слабость в ногах (заметила на уроках физкультуры), участились судороги в мышцах ног. В связи с нарастающей слабостью в ногах обратилась в областную клиническую больницу г. Калининграда, где был выставлен предположительный диагноз “невральная амиотрофия Шарко–Мари”. На фоне проведенной сосудисто-метаболической терапии слабость в ногах продолжала медленно нарастать. Для уточнения диагноза пациентка была госпитализирована в Научный центр неврологии (НЦН) РАМН.

Семейный анамнез: у отца – гипертоническая болезнь; мать, брат – здоровы.

Неврологический статус. В сознании, контактна, ориентирована. Менингеальных знаков нет. Рефлексы со слизистых оболочек, зрачковые живые. Движение глазных яблок в полном объеме, глазные щели D=S. Мелкоразмашистый горизонтальный нистагм при взгляде в стороны. Чувствительность на лице сохранена. Лицо симметрично в покое и при выполнении мимических проб. Глотание, фонация не нарушены. Язык по средней линии. Сухожильные рефлексы на руках живые, коленные – резко ослаблены, ахилловы – не вызываются. Брюшные рефлексы живые.

Единичные вызванные фасцикуляции в мышцах ног. Нижний вялый парапарез, преимущественно выраженный в проксимальных отделах ног, со снижением мышечной силы до 3 баллов. Тонус в ногах снижен. Парезов в руках нет, тонус не изменен. Объем движений в ногах ограничен, пациентка с трудом поднимается с кровати. Не может ходить на носках и пятках. Снижение вибрационной чувствительности до 8 с на головках плечевой кости, до 6 с – на коленных чашечках. Поверхностная чувствительность не изменена. Патологических рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга небольшое пошатывание. Тазовые функции не нарушены.

Данные дополнительных методов исследования.

Общий анализ крови: снижение уровня гемоглобина (Hb) до 90 г/л, снижение цветового показателя до 0,64.

Общий анализ мочи: отклонений от нормы не выявлено.

Биохимический анализ крови: повышение уровня креатинфосфокиназы до 309 ЕД/л, снижение уровня ферритина сыворотки до 20,3 мкг/л (норма 40,0–80,0 мкг/л), железа сыворотки – до 6,6 мкм/л (норма 10,0–21,5 мкм/л), общая железосвязывающая способность сыворотки 86,2 мкм/л (норма 40,0–70,0 мкм/л), снижение насыщения трансферина железом до 7,7% (норма 25,0–35,0%), уровня трансферрина – до 2,6 г/л (норма 2,7 г/л), витамина В₁₂ сыворотки – до 210,0 пг/мл (норма 300,0–900,0 пг/мл), фолатов сыворотки – до 1,5 нг/мл (норма 4,0–14,0 нг/мл), фолатов эритроцитов – до 2,5 нг/г Hb (норма 5,0–35,0 нг/г Hb).

Анализ ликвора: без патологических изменений. Серодиагностика боррелиоза: отрицательно.

При оценке кислотно-щелочного состояния (КЩС) и газового состава крови выявлено снижение уровня парциального давления кислорода (PaO₂) до 69,3 мм рт. ст.

В НЦН РАМН была проведена ДНК-диагностика с целью определения носительства гена спинальной амиотрофии. Заключение: гомозиготная делеция обоих (7-го и 8-го) исследуемых экзонов не обнаружена.

Игольчатая электромиография (ЭМГ). Выявленная ЭМГ-картина и резко выраженные потенциалы фасцикуляций в 3 из 4 обследованных мышц свидетельствовали о наличии у больной генерализованного заболевания мотонейронов спинного мозга. Во всех мышцах, кроме дистальной мышцы ноги, имелись признаки резко выраженной денервации мышечных волокон. При этом реиннервация была наименее выражена в дельтовидной мышце, а наиболее – в дистальной мышце ноги, где наблюдались гигантские потенциалы двигательных единиц, указывающие на более раннее начало заболевания, чем считала больная.

Стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ). Выполнено обследование функции нервов. Пороговые величины тока в норме. Выявлены нарушения амплитуд М-ответов и скорости распространения возбуждения (СРВ). Срединный нерв – резидуальная латентность выше нормы. Малоберцовый нерв – амплитуда М-ответа ниже нормы. Нарушений СРВ не выявлено. Обращали на себя внимание нарушения F-волн. В целом нарушений неврити-

ческого типа не выявлено. Характер нарушений F-волн позволял предположить наличие нейронального поражения.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) грудного, пояснично-крестцового отделов позвоночника и спинного мозга: патологии не выявлено.

Консультация гематолога: железодефицитная анемия легкой степени тяжести.

Таким образом, у больной были выявлены признаки прогрессирующего поражения периферического мотонейрона в виде нижнего вялого парапареза, наличия фасцикуляций мышц ног, угнетения сухожильных рефлексов. Заболевание дебютировало в возрасте 19 лет и имело высокую степень прогрессирования.

По данным электрофизиологических методов обследования установлено генерализованное поражение двигательных нейронов на всех исследуемых уровнях.

Отсутствие признаков поражения центрального мотонейрона в данном случае не исключает диагноз БАС, учитывая скорость нарастания неврологической симптоматики и относительно небольшую давность начала заболевания. Появления клинических признаков поражения верхнего мотонейрона можно ожидать на более поздних этапах развития болезни.

Особенностями представленного клинического примера являются быстрый темп прогрессирования заболевания, а также интактность центральных мотонейронов, что потребовало проведения дифференциальной диагностики с невралной амиотрофией Шарко–Мари и спинальными амиотрофиями, для которых характерно более медленное и благоприятное течение патологического процесса.

Клинический пример 2

Пациент Б., 19 лет, поступил в клинику с жалобами на слабость в руках и ногах, преимущественно в кистях, похудание мышц предплечий, кистей, распространенные мышечные подергивания, периодически возникающую одышку в положении лежа на спине.

Из анамнеза известно, что 3 года назад был укушен клещом, местных реакций, повышения температуры не отмечал; 6 мес назад получил травму спины – перелом L₁. Через 1 мес после травмы появилась слабость в пальцах правой кисти, а затем похудание мышц, которые пациент связывал с длительным хождением на костылях. Спустя 1 мес заметил появление слабости в мышцах левой кисти. Через 3 мес присоединились распространенные мышечные подергивания, легкая слабость в ногах и одышка в положении лежа на спине. Слабость в кистях постепенно нарастала: начали формироваться сгибательные контрактуры. Примерно 2 мес назад появилась легкая смазанность речи. Пациент обращался за медицинской помощью по месту жительства, где был выставлен диагноз: “Распространенный остеохондроз позвоночника. Состояние после перелома позвонка L₁”. Нарушения постепенно прогрессировали, в связи с чем обратился в НЦН РАМН. Для уточнения диагноза пациент был госпитализирован.

Семейный анамнез: отец, мать – здоровы.

Неврологический статус. В сознании, контактен, ориентирован. Менингеальных знаков нет. Рефлексы со слизистых оболочек, зрачковые живые. Движение глазных яблок в полном объеме, глазные щели D=S. Нистагма нет. Чувствительность на лице сохранена. Легкая сглаженность правой носогубной складки. Легкая дизартрия, дисфония. Глоточный рефлекс средней живости. Язык по средней линии. Сухожильные рефлексы на руках живые D>S, на ногах резко повышены, с расширением рефлексогенных зон. Клонусы стоп. Рефлексы Бабинского, Россолимо с двух сторон. Рефлексы орального автоматизма с двух сторон. Брюшные рефлексы живые. Распространенные фасцикуляции мышц рук, верхнего плечевого пояса. Верхний спастический парапарез со снижением мышечной силы в дистальных отделах до 3 баллов, в проксимальных – до 4 баллов. Деформация кистей по типу “когтистой лапы”. Выраженные гипотрофии мышц кистей, предплечий. Тонус слегка повышен по пирамидному типу. Поверхностная чувствительность не изменена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга устойчив. Тазовые функции не нарушены.

Данные дополнительных методов исследования. Общий анализ крови, мочи, стандартный биохимический анализ крови: отклонений от нормальных значений не выявлено.

Анализ ликвора: цитоз 17/3, белок 0,45 г/л; лимфоцитов – 11 клеток, нейтрофилов – 4 клетки, полибластов – 2 клетки. Серодиагностика боррелиоза и клещевого энцефалита: отрицательно.

При оценке КЩС и газового состава крови определялось снижение жизненной емкости легких до 3,19 л, что составило 66% от должных величин, снижение уровня PaO₂ до 66,5 мм рт. ст.

Игольчатая ЭМГ. В 2 из 3 обследованных мышц наблюдались потенциалы фасцикуляций, свидетельствующие о заинтересованности мотонейронов (генерализованное заболевание). Не выявлены фасцикуляции только в мышцах кисти, где преобладал процесс денервации и распада мышечных волокон. Таким образом, ЭМГ-картина соответствовала генерализованному нейрональному поражению.

Стимуляционная ЭНМГ. Амплитуда М-ответа мышцы, иннервируемой правым локтевым нервом, ниже нормы, иннервируемой левым локтевым и левым срединным нервами – в норме. На момент исследования признаков нарушения проводящей функции нервов не выявлено. Обращало на себя внимание выпадение F-волн.

Транскраниальная магнитная стимуляция. Возбудимость коры головного мозга в зоне Cz угнетена, парасagitальной коры – снижена. Отмечалось нарушение проводящей функции кортикоцервикальных пирамидных путей и симметричное нарушение проводящей функции кортиколюмбальных путей.

МРТ головного мозга, шейного отдела позвоночника и спинного мозга: патологии не выявлено.

Таким образом, клиническая симптоматика у больного представлена сочетанным поражением центрального и периферического мотонейронов (бульбарный синдром, гиперрефлексия, наличие патологических рефлексов, амиотрофии, фасцикуляции).

Заболевание началось в возрасте 18 лет с поражения периферических мотонейронов шейного утолщения и за короткое время распространилось на выше- и нижележащие уровни.

Неуклонное прогрессирование заболевания, данные ЭМГ и транскраниальной магнитной стимуляции, а также отсутствие изменений по данным МРТ в совокупности с отсутствием патологии в лабораторных анализах и ликворе позволили выставить диагноз: “БАС, ювенильная форма”.

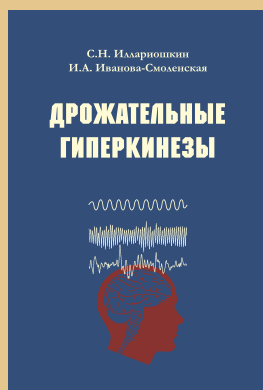
Особенностью этого клинического примера в отличие от предыдущего описания заболевания является быстрое вовлечение в патологический процесс двигательных нейронов на всех уровнях, включая бульбарную группу ядер. Оба представленных случая отличались высокой скоростью нарастания неврологического дефицита и различной фенотипической картины, что может вызывать опреде-

ленные трудности при постановке правильного диагноза у практикующих неврологов. При ювенильной форме БАС дифференциальную диагностику следует проводить с наследственными заболеваниями (спинальные амиотрофии, дефицит гексозаминидазы, митохондриальные заболевания, мышечные дистрофии), с демиелинизирующими и воспалительными аутоиммунными заболеваниями (рассеянный склероз, системная красная волчанка, миастения), лимфопролиферативными, инфекционными, эндокринными (гипертиреоз, гиперпаратиреоз) заболеваниями. Ранняя диагностика заболевания часто определяет прогноз течения и исходы патологического процесса.

Список литературы

1. Siddique T., Deng H.-X. // Hum. Mol. Genet. 1996. V. 5. P. 1465.
2. Chen Y.-Z. et al. // Am. J. Hum. Genet. 2004. V. 74. P. 1128.
3. Moreira M.C. et al. // Nat. Genet. 2004. V. 36. P. 225.
4. Hentati A. et al. // Neurogenetics. 1998. V. 2. P. 55.
5. Hadano S. et al. // Nat. Genet. 2001. V. 29. P. 166.
6. Yang Y. et al. // Nat. Genet. 2001. V. 29. P. 160.
7. Eymard-Pierre E. et al. // Am. J. Hum. Genet. 2002. V. 71. P. 518.
8. Kanekura K. et al. // J. Biol. Chem. 2004. V. 279. P. 19247. ●

КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА “АТМОСФЕРА”



Дрожательные гиперкинезы: Руководство для врачей (Серия руководств “Двигательные расстройства”). Авторы С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская

В первом отечественном руководстве, посвященном чрезвычайно актуальной и наиболее распространенной форме двигательных расстройств – тремору, систематизированы вопросы классификации, клинических проявлений, диагностики, методов регистрации тремора, представлены основные заболевания, проявляющиеся дрожательными гиперкинезами, рассмотрен патогенез различных вариантов тремора, проанализированы современные возможности консервативного и хирургического лечения тремора. В Приложениях приведены современные шкалы и опросники для количественной оценки тремора и связанных с ним функциональных нарушений, которые могут быть полезными на практике при обследовании пациентов с дрожательными гиперкинезами. 360 с., ил.

Для неврологов, психиатров, врачей общей практики, нейрофизиологов, нейрофармакологов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов, а также для других специалистов, интересующихся проблемой тремора.

Приобрести все книги издательства можно на сайте atm-press.ru или по тел. (495) 730 63 51