

Дистонии-плюс DYT12: трудности диагностики в раннем периоде заболевания

К.м.н. Е.В. Шишкина¹, Т.Н. Базилевская², А.Б. Белкина², А.А. Андреева², Л.П. Алыева²,
А.И. Парамонова¹, М.О. Прошкевич¹, к.м.н. Д.А. Маисеенко¹

¹ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск
²КГБУЗ «КМДКБ № 1», Красноярск

РЕЗЮМЕ

Дистонии представляют собой группу заболеваний различной этиологии, на сегодняшний день разработана этиологическая классификация, подразделяющая все дистонии на первичные (идиопатические) и вторичные.

В данной статье представлен собственный клинический опыт наблюдения и постановки окончательного диагноза у пациента с одним из вариантов течения синдрома генетически детерминированной дистонии-плюс в виде дистонии-паркинсонизма с ранним началом (DYT12) и манифестацией в раннем пубертатном периоде — это аутосомно-доминантное заболевание с генетически доказанной мутацией в гене ATR1A3. Авторы приводят различия данного заболевания и классической дистонии. При данном виде дистонии отмечаются особенности возникновения первых симптомов заболевания, напоминающие нейроинфекционные проявления, нередко триггером ситуации могут послужить различные инфекционные процессы. В статье подробно описаны первые клинические проявления (соматический и неврологический статус) и дальнейшая трансформация симптомов с течением заболевания, данные дополнительных инструментальных методов обследования, таких как нейровизуализация головного мозга, электромиография. Благодаря их использованию авторы смогли заподозрить данное заболевание и в дальнейшем подтвердить диагноз при молекулярно-генетическом обследовании (таргетная панель на нейродегенеративные заболевания).

Ключевые слова: диагностика, клинические проявления, ранние симптомы, дистония-плюс, DYT12, педиатрическая практика.

Для цитирования: Шишкина Е.В., Базилевская Т.Н., Белкина А.Б. и др. Дистонии-плюс DYT12: трудности диагностики в раннем периоде заболевания. РМЖ. 2020;2:37–39.

ABSTRACT

Dystonia-plus DYT12: difficulties in diagnosis of an early disease onset

E.V. Shishkina¹, T.N. Bazilevskaia², A.B. Belkina², A.A. Andreeva², L.P. Alyieva², A.I. Paramonova¹, M.O. Prozhkevich¹, D.A. Maiseenko¹

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk

²Krasnoyarsk Trans-Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Krasnoyarsk

Dystonia is a group of diseases of various etiology. To date, there is an etiological classification dividing all dystonia into primary (idiopathic) and secondary variants.

This article presents our own clinical experience concerning follow-up and establishing the final diagnosis in a patient with one of the genetically determined dystonia-plus course variants in the form of early dystonia parkinsonism onset (DYT12) with manifestation in the early puberty period. It is an autosomal dominant disease with a genetically proven ATR1A3 gene mutation. The distinctive patterns of this disease from the classic dystonia view are described in detail. In this dystonia type, there are patterns of the first disease signs that resemble neuroinfection manifestations. Commonly, the trigger of such an event can serve as various infectious processes. The article describes in detail the first clinical manifestations in the somatic and neurological status and further signs transformation over the disease course, data from additional instrumental examinations such as brain imaging, electromyography. Based on these examinations, the authors were able to initially suspect this disease and later confirm it during molecular genetic examination (target genetic panel for neurodegenerative diseases).

Keywords: diagnosis, clinical manifestations, early signs, DYT12, dystonia-plus, pediatric practice.

For citation: Shishkina E.V., Bazilevskaia T.N., Belkina A.B. et al. Dystonia-plus DYT12: difficulties in diagnosis of an early disease onset. RMJ. 2020;2:37–39.

ВВЕДЕНИЕ

Количество пациентов с нейрогенетическими заболеваниями неуклонно растет с каждым годом, что в большей степени обусловлено не столько увеличением встречаемости данной патологии в общей популяции, сколько быстрым развитием современных методов обследования, включая медико-генетическое консультирование [1, 2]. При этом в настоящее время выявляют редко встречающиеся синдромы,

которые в условиях высокой информационной оснащенности специалистов и доступности узкоспециализированных высокотехнологичных методов обследования требуют длительного диагностического поиска [3].

Дистонии представляют собой группу заболеваний различной этиологии, характеризующихся проявлениями в виде непроизвольных движений в сочетании с аномальным положением тела или конечностей [1, 4].

На сегодняшний день разработана этиологическая классификация, подразделяющая все дистонии на первичные (идиопатические: изолированные или сочетающиеся с другими неврологическими проявлениями (паркинсонизм, миоклонусы) формы) и вторичные, обусловленные метаболическими, нейродегенеративными и другими соматическими заболеваниями [5].

Также существует генетическая классификация по этиопатогенетическим характеристикам, включающим причины развития заболевания, характер наследования и особенности их клинической картины [6]. В настоящее время выделено 21 моногенное заболевание, в структуре которых различают первичные дистонии (DYT1, DYT2, DYT4, DYT7, DYT13, DYT17, DYT21), дистонии-плюс (DYT5, DYT11, DYT12, DYT14, DYT15), нейродегенеративные дистонии с паркинсонизмом (DYT3, DYT16) и пароксизмальные дискинезии (DYT8, DYT9, DYT10, DYT18, DYT19, DYT20) [6, 7].

Наиболее часто встречается идиопатическая (классическая) торсионная дистония (DYT 1), другие формы регистрируются редко, как правило, в определенных этнических группах (около 80% пациентов составляют еврей-ашкенази) [1]. В данной статье в основном речь идет о дистонии-паркинсонизме с быстрым началом (DYT12), которая представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутацией в хромосоме 19q12-q13.2. Данное нарушение приводит к изменению работы гена *ATP1A3*, экспрессируемого исключительно в нейронах и кодирующего функцию катионного белка — переносчика Na^+/K^+ — аденозинтрифосфатазы, которая устанавливает и поддерживает электрохимические градиенты плазматической мембраны для Na^+ и K^+ . Мутации в $\alpha 3$ -каталитической субъединице фермента могут стать причиной нестабильности структуры белка, а также блокировать его внеклеточные взаимодействия и нарушать трансмембранный и внутриклеточный транспорт ионов. Локализация поврежденного фермента соответствует морфологическим изменениям, выявленным при гистологическом исследовании тканей мозга пациентов с DYT12, которые включают значительное уменьшение числа нейронов и множественный глиоз базальных ганглиев, ствола мозга и мозжечка [6].

Мутация гена *ATP1A3* связана с тремя известными неврологическими синдромами: дистония-паркинсонизм с быстрым началом (RDP); перемежающаяся гемиплегия детского возраста (АНС); мозжечковая атаксия, арефлексия, «полая» стопа, атрофия зрительного нерва и нейросенсорная тугоухость (CAPOS) [7].

Дистония-паркинсонизм с быстрым началом (RDP) наследуется по аутосомно-доминантному типу, дебютирует в возрасте от 4 до 58 лет, но в большинстве случаев встречается у детей. Симптомы могут быть вызваны широким спектром физических, эмоциональных или химических триггеров (например, спортивные нагрузки, роды, эмоциональный стресс, инфекционные заболевания, воздействие алкоголя). Клинические признаки классической RDP включают внезапное появление бульбарных симптомов и дистонии конечностей с признаками паркинсонизма (брадикинезия и постуральная нестабильность). Клиническая картина характеризуется рострокаудальной направленностью развития патологических изменений (лицо > рука > нога) с их явным прогрессированием в течение короткого промежутка времени (от несколь-

ких минут до 30 дней), стабилизацией в течение 1 мес. и последующими минимальными изменениями на протяжении жизни, в т. ч. незначительной регрессией. Под воздействием леводопы или дофаминергических агонистов симптомы дистонии обычно не купируются. Помимо признаков органического поражения центральной нервной системы у некоторых пациентов с классической RDP могут наблюдаться такие симптомы, как депрессия, тревога, социальные фобии [4].

В редких случаях заболевание может дебютировать со слабовыраженной дистонией конечностей в сочетании с тремором, также возможно развитие судорожного компонента спустя годы после начала заболевания. При атипичных формах возможен дебют в виде симптомов мозжечковой атаксии и гиперкинезов [6]. В литературе также описаны случаи «повторного начала» или резкого ухудшения состояния в позднем возрасте.

В своей статье мы приводим собственный клинический опыт наблюдения и постановки диагноза у ребенка с одним из вариантов течения дистонии-плюс, а именно с дистонией-паркинсонизмом с быстрым началом (RDP, DYT12).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной С., 12 лет, в июне 2018 г. поступил в стационар с жалобами на лихорадку до 38,5 °С, расстройство речи, выраженные псевдобульбарные расстройства в виде нарушения глотания, слюнотечения, дисфонии, дисфагии, а также на эпизоды насильственного смеха, общую слабость. Из анамнеза известно о его пребывании до госпитализации в Азиатском регионе с 30.05.2018. по 20.06.2018. Заболел остро 03.06.2018: температура поднялась до субфебрильных цифр, появились боль и першение в горле, общая слабость, самостоятельно принимал жаропонижающие и противовирусные препараты без видимого эффекта. С 08.06.2018 появилась выраженная головная боль и многократная неукротимая рвота, не приносящая облегчения. Обратились в госпиталь по месту пребывания, где было проведено обследование и назначено симптоматическое лечение (выписки не были предоставлены). На фоне лечения в стационаре улучшения состояния не наблюдалось, через 10 дней присоединились псевдобульбарные нарушения в виде дизартрии и слюнотечения, а также эпизоды насильственного смеха и необоснованного возбуждения. Сразу по прибытии в г. Красноярск бригадой скорой помощи доставлен в инфекционное отделение КГБУЗ «КМДКБ № 1» с подозрением на менингоэнцефалит.

За период госпитализации с июня по июль 2018 г. были проведены лабораторные исследования, получены положительные результаты иммуноферментного анализа крови на лихорадку Западного Нила и вирусологического исследования ликвора на РНК энтеровирусов. При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга и шейно-грудного отдела спинного мозга с внутривенным контрастированием была выявлена картина спинального лептоменингита на уровне С3-Тн1 и кистозно-глиозные изменения поствосталитального генеза в передних отделах правого полушария и червя мозжечка справа. На электронейромиографии (ЭНМГ) (стимуляционной и игольчатой) было выявлено умеренно выраженное снижение амплитуды М-ответа по моторным волокнам лицевого нерва с обеих сторон.

На фоне лечения симптомы частично купированы, сохранились периодические тикоидные подергивания мимической мускулатуры, дизартрия, тремор языка и кистей обеих рук, патологическая установка рук при напряжении. При выписке был выставлен диагноз «Энцефаломиелополирадикулоневрит, тяжелый, вялый периферический тетрапарез, парез лицевого нерва с двух сторон, псевдобульбарный синдром, острое течение».

Через 1 мес. после выписки из инфекционного отделения, в сентябре — октябре 2018 г. проходил реабилитационное лечение в неврологическом отделении КГБУЗ «КМДКБ № 1» г. Красноярска. На момент госпитализации предъявлял жалобы на слабость в руках, затруднение тонкой моторики рук, слабость в ногах при ходьбе, дизартрию, насильственные подергивания рук, пальцев кистей и плеч, усиливающиеся при волнении или напряжении. В неврологическом статусе обращали на себя внимание такие симптомы, как брадипсихия, брадикинезия, ригидность мышечного тонуса по типу «зубчатого колеса». За время нахождения в отделении были исключены генетически детерминированные лизосомные и митохондриальные заболевания. По заключению ЭНМГ (стимуляционной и игольчатой) наблюдалось снижение М-сигнала по сенсорным волокнам икроножного нерва справа и малоберцового слева. Получил курс иммуноглобулина человека внутривенно в дозе 2 г/кг массы тела № 5 с дальнейшим введением в такой же дозе 1 р./мес. в течение 6 мес., холина альфосцерат по 400 мг 2 р./сут в течение 1 мес., на фоне лечения отмечалась незначительная положительная динамика.

Третья госпитализация была в марте — апреле 2019 г. по поводу отсутствия положительной динамики на фоне приема иммуноглобулинов. Отмечалось усугубление проявлений симптомов поражения экстрапирамидной системы в виде усиления постурально-кинетиического тремора не только рук, но и головы, насильственное открывание рта, проявления оромандибулярной дискинезии, более выраженная постуральная неустойчивость при ходьбе. В течение прошедших 4 мес. сформировалась контрактура правого голеностопного сустава. Во время нахождения в отделении в качестве поддерживающей терапии были назначены леводопа 100 мг + бенсеразид 25 мг в 2 приема, на фоне терапии наблюдалась минимальная положительная динамика.

С учетом течения заболевания было заподозрено наследственное прогрессирующее дегенеративное заболевание нервной системы, выставлен предположительный диагноз «DYT1» и назначено молекулярно-генетическое обследование. По результатам применения таргетной панели на нейродегенеративные заболевания выявлена мутация в гене *ATP1A3* и сформулирован окончательный диагноз: «Миогенная дистония: тип DYT12, с аутосомно-доминантным типом наследования, дистония-паркинсонизм с быстрым началом (RDP)».

На момент написания статьи пациент получает лечение препаратом клоназепам в дозе 2 мг/сут с минимальной положительной динамикой, находится на домашнем обучении в общеобразовательной школе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует сложность диагностического поиска при наследственных дистониях, что может быть обусловлено множеством факторов, таких как наличие симптомов, схожих с проявлениями других заболеваний с клинической картиной поражения нервной системы, в т. ч. инфекционных патологий. Это является одной из причин недостаточной выявляемости данной патологии наряду с ее малой встречаемостью в популяции. Также группа заболеваний с признаками дистонии характеризуется выраженным фенотипическим полиморфизмом, что значительно расширяет диагностические границы и влияет на сроки постановки диагноза.

Литература

1. Айкарди Ж., Баксон М., Гиллберг К. Заболевания нервной системы у детей. М.: Мю-Бином; 2015. [Ajikardi ZH., Bakson M., Gillberg K. Diseases of the nervous system in children. M.: Myu-Binom; 2015 (in Russ.).]
2. Linazaso G., Indakoetxea B., Ruiz J. et al. Possible sporadic rapid — onset dystonia — parkinsonism. *Mov. Disord.* 2002;17:608–609.
3. Heinzen E.L., Arzimanoglou A., Brashear A., et al. Distinct neurological disorders with *ATP1A3* mutations. *Lancet Neurol.* 2014;13:503–514.
4. De Carvalho P.A., Sweadner K.J., Penniston J.T. et al. Mutations in the *Na⁺/K⁺-ATPase 3 Gene ATP1A3* Are Associated with Rapid — Onset Dystonia Parkinsonism. *Neuron.* 2004;43:169–175.
5. Nolte D., Niemann S., Muller U. Specific sequence changes in multiple transcript system DYT 3 are associated with X-linked dystonia parkinsonism. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2003;100:10347–10352.
6. Hilge M., Siegal G., Vuister G.W. et al. ATP-induced conformational changes of the nucleotide — binding domain of Na, K-ATPase. *Nat. Struct. Biol.* 2003;10:468–474.
7. Potic A., Nmezi B., Padiath Q.S. CFPOS syndrome and hemiplegic migraine in a novel pedigree with the specific *ATP1A3* mutation. *J. Neurol Sci.* 2015;358:453–456.