

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ БОЛЕЗНИ ГАЛЛЕРВОРДЕНА – ШПАТЦА*С.В. Лобзин, В.И. Головкин, Л.А. Полякова, М.Г. Соколова*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия**HALLERVORDEN – SPATZ DISEASE, CLINICAL POLYMORPHISM***S.V. Lobzin, V.I. Golovkin, L.A. Polyakova, M.G. Sokolova*

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2012

В статье представлены клинические наблюдения трех типов течения болезни Галлерворден – Шпатца, проведен анализ клинико-неврологических и нейровизуализационных данных. Болезнь Галлерворден – Шпатца – редкое наследственное заболевание, связанное с дегенеративными изменениями экстрапирамидной системы: бледного шара, красных ядер, черной субстанции. Заболевание характеризуется прогрессирующей мышечной ригидностью, хореоатетозом, прогрессирующей умственной и эмоциональной отсталостью.

Ключевые слова: болезнь Галлерворден – Шпатца, наследственное заболевание аутосомно-рецессивный тип.

Article is devoted to study of three types Hallervorden – Spatz disease, conducted the analysis of clinic, genetic and neuroimaging features. Hallervorden – Spatz disease is a very rare disease with degeneration of the globus pallidus, red nucleus, and substantia nigra of the brain. It is characterized by progressive Parkinson-like rigidity, athetotic movements, and progressive mental and emotional retardation.

Key words: Hallervorden – Spatz disease, heredo-familial syndrome autosomal recessive trait.

Введение

Болезнь Галлервордена – Шпатца (БГШ) – редкое наследственное заболевание ЦНС, поражающее преимущественно базальные ганглии с накоплением в них железа. Впервые болезнь была описана морфологами J. Hallervorden и H. Spatz (1922) [1] на примере большой семьи, в которой из 12 детей были больны 5 родных сестер. Значительное внимание изучению болезни уделено в работах известного русского невролога С.Н. Давиденкова (1932) [2]: «Симптомы болезни сводились к прогрессирующей контрактуры нижних конечностей и тяжелому слабоумию. Анатомически было отмечено в pallidum и ретикулярной части substantia nigra увеличенное содержание железа, появление глиозных элементов с большим бледным ядром, пигментирование клеток глии, диффузное появление неокрашенных конкрементов».

Известно, что БГШ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Zhou et al. (2001) [3] установили, что причиной заболевания являются мутации в гене, расположенном на коротком плече 20-й хромосомы (20p13-12.3) и кодирующем фермент пантотенат-киназу-2 (Pantotenate kinase 2 – PANK2). Пантотенат-киназа является регуляторным ферментом биосинтеза коэнзима А,

участвует в катализе цитозольного фосфорилирования пантотеновой кислоты (витамина В5), цистеина и пантотеина. В свою очередь, коэнзим А играет главную роль в метаболизме жирных кислот. Мутации в экзоне 6 гена приводят к накоплению железа и аксональных сфероидов в клетках базальных ядер головного мозга, что является патоморфологическим маркером болезни данного аллельного варианта синдрома [4, 5].

Генетическая гетерогенность заболевания приводит к клиническому полиморфизму течения БГШ, что определяет трудности диагностики. В типичных случаях первые симптомы заболевания манифестируют между 5 и 15 годами жизни, а в 15% случаев – во второй и третьей декаде жизни. Обычно у нормально развивавшихся до этого возраста детей появляется изменение походки, связанное с повышением мышечного тонуса в ногах и деформацией стоп (pes equinovarus). Расстройство тонуса может прогрессировать вплоть до развития генерализованной мышечной ригидности с формированием сгибательных контрактур. Характерным и ранним признаком БГШ является развитие мышечной дистонии с различными патологическими позами. Типичной является оромандибулярная дистония, проявляющаяся расстройством речи

и глотания. Наблюдаются и другие экстрапирамидные гиперкинезы: цервикальная дистония, хореоатетоз, тремор, миоклонии. Нередко выявляются патологические пирамидные стопные рефлексы, повышение сухожильных рефлексов, нижний спастический паразетоз. Важнейшим признаком болезни является прогрессирующая деменция с распадом личности. Изменение психических функций нередко возникает в ранней стадии болезни и иногда служит первым симптомом заболевания. Типичны агрессивность, раздражительность, асоциальное поведение. У детей нарушается внимание, снижается память. Расстройство психики при БГШ носит характер субкортикальной деменции. Однако у отдельных больных выраженной деменции не наблюдается на всем протяжении болезни. Примерно у половины описанных больных снижается острота зрения, что связано с пигментной дегенерацией сетчатки или атрофией зрительных нервов. При длительном течении заболевания развивается полная слепота. Нередко выявляются амиотрофии, нистагм, мозжечковые расстройства, эпилептические припадки, нарушение вибрационной чувствительности, гиперсаливация и изменение пигментации кожи.

При раннем начале болезни с рождения отмечается отставание в развитии с быстрым прогрессированием психомоторных нарушений. При позднем начале (после 20 лет) в клинической картине преобладают паркинсонизм, характеризующийся акинезией, мышечной ригидностью, тремором покоя, про- и латеропульсией, постуральной неустойчивостью с частыми падениями, брадилалией, «маскообразным лицом», прогрессирующей деменцией. Развитие БГШ характеризуется прогрессивным течением, при этом длительность заболевания составляет от 8 до 20 лет. В отдельных случаях, обычно при позднем начале, описано длительное течение заболевания на протяжении 30 лет.

При МРТ головного мозга выявляются зоны симметричного снижения интенсивности сигнала в области globus pallidus и ретикулярной части substantia nigra на T2 взвешенных изображениях. На фоне пониженного сигнала в области бледного шара в переднемедиальной или центральной его части обнаруживается небольшая зона повышенного сигнала. Это придает специфичность нейровизуализации globus pallidum в виде т.н. «глаза тигра» [6]. Эти изменения связаны с избыточным накоплением железа в паллидарно-нигральных образованиях головного мозга. Область повышенного сигнала

является отражением гибели нейронов, процесса глиоза и демиелинизации. В отдельных случаях в самом центре зоны повышенного сигнала обнаруживается дополнительная округлая тень «зрачок глаза тигра». Менее специфичные, но часто встречаемые изменения на МРТ головного мозга – это расширение субарахноидальных пространств больших полушарий, мозжечка, боковых желудочков, стволочных цистерн, IV желудочка.

Наиболее важным патоморфологическим признаком болезни является желтовато-коричневое окрашивание бледного шара, ретикулярной части черной субстанции и красных ядер, связанное с накоплением особого железосодержащего пигмента. Гранулы пигмента могут располагаться в телах нейронов, астроцитах, микроглии, свободно в ткани мозга, нередко их скопление отмечается вокруг кровеносных сосудов. Важно отметить, что каких-либо нарушений обмена железа в организме не обнаруживается. Ещё одним признаком болезни является наличие особых сфероидных образований, представляющих собой локальное расширение аксонов с измененными митохондриями и тубулярными структурами. Эти нейроаксональные включения можно обнаружить в паллидонигральной системе, в коре больших полушарий мозга, в мозжечке и периферических нервах. На основании этих изменений некоторые авторы относят БГШ к группе первичных нейроаксональных дистрофий, лейкодистрофиям, а в последнее время – к «нейродегенерации, ассоциированной с пантотенаткиназой». Нарушается пигментный и липидный обмен, синтез катехоламинов и обмен железа. Принимая во внимание тот факт, что отложение железа происходит в globus pallidus, substantia nigra и n. ruber можно предположить, что развитие заболевания связано с нарушением метаболических процессов, протекающих с участием железосодержащих соединений. Подтверждением этому может служить выявленный у больных БГШ, при ПЭТ повышенный захват РФП⁵⁹Fe в базальных ганглиях [7].

Полиморфизм клинического течения БГШ позволяет выделять типичные и атипичные её формы. Последние требуют дифференциации с акинетико-ригидной формой хореи Гентингтона, болезнью Вильсона – Коновалова, кортико-базальной дегенерацией, системной атрофией, болезнью Фара и другими нейродегенеративными заболеваниями. Эффективные методы лечения отсутствуют, однако, симптоматическая терапия может улучшить качество

жизни больных БГШ. Так, препараты леводопы позволяют снизить мышечный тонус, улучшить ходьбу, восстановить физическую активность и возможность самообслуживания. Применение противосудорожных препаратов и центральных холинолитиков используется для борьбы с проявлениями дистонии и экстрапирамидными гиперкинезами. В единичных случаях БГШ проводят стереотаксические операции на подкорковых ганглиях. Следует отметить, что оперативные методы лечения малоэффективны и не влияют на естественное течение болезни.

Клинические наблюдения

На кафедре невропатологии МАПО с 2009 по 2011 гг. мы наблюдали трёх больных с клиническими и возрастными особенностями БГШ:

1. Больной Б., 1 год 6 месяцев. Ребенок резко отстает в развитии по всем физиологическим параметрам: самостоятельно не переворачивается, не сидит, не стоит, не ходит. Родители здоровы, наследственность не отягощена. Ребёнок родился от 2-й беременности, 1-х родов на 38–39 неделе с применением стимуляции родовой деятельности. Рост при рождении 53 см, вес 3500 г.

Анамнез заболевания: с первых месяцев жизни родители стали отмечать отставание роста и развития ребенка. В 11 месяцев у ребенка произошел генерализованный судорожный приступ. При обследовании в областной больнице диагностировано «органическое поражение головного мозга гипоксически-ишемического генеза, симптоматическая эпилепсия». В год ребенку было проведено МРТ-исследование головного мозга, которое выявило изменения в базальных ядрах обеих гемисфер: в базальных ядрах с обеих сторон определялись очаги, имеющие гипointенсивный сигнал на T2-ВИ и гиперинтенсивный на T1-ВИ в центральной части («зрачок глаза тигра»). Субарахноидальные щели и желудочки мозга умеренно расширены.

Неврологический осмотр: ребенок в сознании, на осмотр реагирует спокойно, выраженная гипотрофия мышц, определяются стигмы дизэмбриогенеза (микроцефалия, синдактилия пальцев рук, высокое готическое небо). Со стороны черепной иннервации: движения глаз в полном объеме, взгляд фиксирует плохо, зрачки правильной формы, фотореакции живые, D=S. Ребёнок реагирует на звуковые раздражители, язык по средней линии, рот приоткрыт, гиперсаливация, фонация сохранена, сосет, не кусает и не жует, глотает протертую пищу. В двигательной сфере выявлено: двухстороннее повышение

сухожильных рефлексов с расширенной рефлексогенной зоной, патологические кистевые рефлексы и симптом Бабинского. Двухсторонние патологические кистевые рефлексы и симптом Бабинского. Тонус мышц в конечностях повышен по смешанному типу, определяется дистоническая варусная установка стоп. Имеет место выраженная задержка психомоторного развития.

Превалирование в клинической картине заболевания психоорганического синдрома в сочетании с эпилептическими припадками, пирамидными и экстрапирамидными симптомами и характерными изменениями на МРТ позволили диагностировать БГШ. Для подтверждения установленного диагноза пациенту Б. было рекомендовано провести медико-генетическое обследование в лаборатории наследственных болезней обмена веществ.

2. Больная Е., 20 лет, поступила в клинику неврологии МАПО с жалобами на слабость в ногах и шаткость при ходьбе, деформацию стоп, ухудшение зрения, приступы утраты сознания, снижение памяти. Анамнез жизни: родственники здоровы, росла и развивалась по возрасту.

Анамнез заболевания: первые симптомы заболевания появились в 7 лет в виде постепенного снижения остроты зрения, при осмотре окулиста была выявлена атрофия зрительных нервов. К 10 годам появилось изменение походки, деформация стоп по типу Фридрейха. В динамике отмечалось прогрессирование всех симптомов заболевания. В 20 лет развился впервые приступ утраты сознания с генерализованными тонико-клоническими судорогами. При МРТ головного мозга выявлены зоны симметричного снижения интенсивности сигнала в области globus pallidus и ретикулярной части substantia nigra на T2 ВИ, а на фоне пониженного сигнала в области бледного шара в передне-медиальной его части обнаружена небольшая зона повышенного сигнала («зрачок глаза тигра»). Субарахноидальные пространства больших полушарий, боковые желудочки, IV желудочек, субарахноидальные пространства мозжечка умеренно расширены. На ЭЭГ зарегистрирована эпилептиформная активность.

При неврологическом осмотре выявлены диспластические стигмы: конфигурация черепа с широким бипариетальным размером, монголоидный разрез глаз, деформация стоп по типу «стопы Фридрейха». Больная эмоционально лабильна, при общении отмечается снижение интеллекта. Зрачки равномерные, фотореакции

их снижены, острота зрения 0,02. Не доводит глазные яблоки кнаружи, ослаблена их конвергенция. Сглажена правая носогубная складка. Девиация языка вправо. Мягкое небо свисает слева, снижен глоточный рефлекс. Речь замедленная, с элементами скандирования, маломодулированная и дизартричная. Спастический дипарез, более выраженный в ногах с контрактурами сгибателей стопы, голени и разгибателей бедер. Симптомы Бабинского, Гоффмана, Россолимо, Вартенберга с двух сторон. Мышечный тонус повышен по смешанному типу с элементами ригора в ногах, нарастающего при ходьбе. Атаксия туловища в положении сидя. Походка спастико-атаксическая. Глубокая чувствительность не нарушена.

Особенностью данного клинического наблюдения является превалирование в клинической картине пирамидных парезов над слабо выраженными экстрапирамидными симптомами и наличие мозжечковых расстройств. Дифференциальный диагноз проводился с мозжечковой атаксией Пьера Мари, но выявленный специфические нейровизуализационные симптомы на МРТ («глаз тигра») позволили диагностировать БГШ.

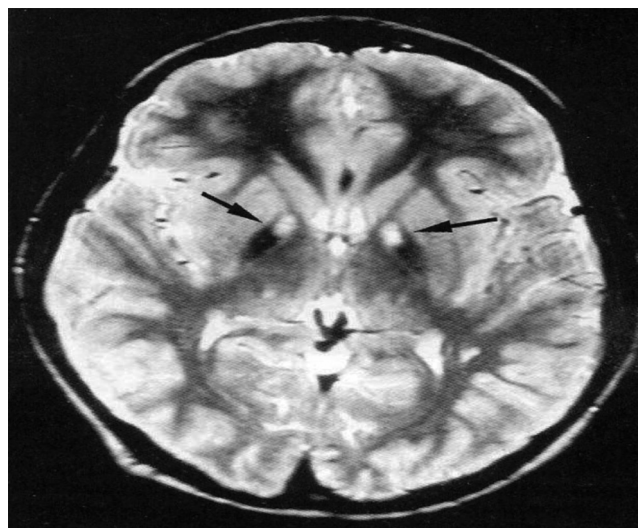
3. Больная М., 36 лет, поступила в неврологическую клинику с жалобами на насильственные движения в правой руке и туловище, скованность в ногах (больше в правой), частые падения, нарушения глотания и жевания, повышенное слюноотделение, недержание мочи, нарушение речи.

Анамнез заболевания: является пятым ребёнком в семье, наследственность не отягощена. Заболела около 8 лет назад. После перенесенного стресса стала отмечать подергивание и неловкость в правой ноге, также стали беспокоить головные боли. Через месяц появилась слабость в правой руке и чувство скованности в руке и ноге. В 2002 г. находилась на стационарном лечении с диагнозом «демиелинизирующее заболевание нервной системы». КТ головного мозга патологических изменений в структурах ЦНС не выявила. Заболевание постепенно прогрессировало: усиливался гиперкинез в правых конечностях, стали темнеть и разрушаться зубы. В 2009 г. при стационарном обследовании проводили дифференциальную диагностику заболевания между хореей Геттингтона и болезнью Вильсона – Коновалова. Предварительный диагноз болезнь Вильсона – Коновалова был отвергнут, так как содержание меди и церулоплазмина в крови у больной было в пределах нормы.

С мая 2010 г. возникло нарушение речи: сначала речь стала шепотной, затем определялась анартрия с нарушением произношения звуков.

Неврологический статус: сознание ясное, интеллект снижен, контакт затруднен из-за анартии, гипомимия лица, насильственный поворот головы влево и кзади, глазные щели D=S, двусторонний экзофтальм, симптом Греффе, зрачки D=S, фотореакции живые, недостаточность конвергенции глазных яблок, мелкоземашистый горизонтальный и вертикальный нистагм, спонтанный нистагм при взгляде прямо, сглажена правая носогубная складка, девиация языка влево, спонтанная речь отсутствует, насильственные движения в мышцах губ, языка и подбородка (оромандибулярная дискинезия), рефлекс орального автоматизма, мышечный тонус в руках и в ногах повышен по экстрапирамидному типу, дистонический гиперкинез ноги по типу эквино-варусной контрактуры; торсионно-дистонический гиперкинез в мышцах шеи по типу спастической кривошеи и мышц туловища, атетоидный гиперкинез пальцев рук, мышечный тонус нарастает в вертикальном положении, глубокие рефлекс высокие, с расширенными рефлексогенными зонами, положительные симптомы Россолимо, Гоффмана, Бабинского с двух сторон, брюшные рефлекс отсутствуют, тоническая установка I пальца правой стопы, координаторные пробы выполняет удовлетворительно, в позе Ромберга падает назад, чувствительность не нарушена.

На МРТ головного мозга – картина нейродегенеративного заболевания с поражением скорлупы, хвостатых ядер, среднего мозга в виде характерного «зрачка глаза тигра» (рис.).



МРТ головного мозга больной М.

С учетом анамнеза заболевания, быстрого прогрессирования болезни, наличия неврологической симптоматики, представленной оромандибулярной дистонией, спастической кривошеей, дистонической установкой конечностей с повышением мышечного тонуса по типу ригора в ногах, контрактурой правой ноги по типу эквино-варусной установки, двухсторонней пирамидной недостаточности, больше выраженной справа, поражением зрительного нерва и заднего продольного пучка на уровне оральных отделов среднего мозга, прогрессирующего грубого снижения интеллекта, а также специфических изменений на МРТ головного мозга в виде картины «тигрового глаза», была диагностирована болезнь Галлервордена – Шпатца. Нормальные показатели меди и церулоплазмينا в крови, а также характер гиперкинезов позволили отвергнуть диагноз гепатоцеребральной дистрофии и хорее Гентингтона.

Заключение

Приведённые наблюдения инфантильной, детской и поздней БГШ, наличие во всех случаях дизрафического статуса, поливариантность ведущей неврологической патологии (эписиндром, нижний спастический парапарез, подкорковые гиперкинезы) позволяют обсуждать вопрос о фенотипическом полиморфизме болезни обусловленного плеотропностью патологического гена. И действительно, одни авторы придают значение недостаточности пантотенаткиназы (PKAN), другие называют БГШ нейродегенерацией с накоплением железа в мозге (NBIA1), третьи считают возможным говорить о значении целиакии с мальабсорбцией важнейших пищевых составляющих. Однако ни хелатные соединения, ни препараты витамина B₁₂, ни соблюдение строжайшей диеты у детей

не приводят к положительным результатам [8]. По-видимому, развивается каскад жизненно важных биохимических нарушений, в котором выделить одну результирующую невозможно.

Литература

1. *Hallervorden, J.* Eigenartige Erkrankung im extrapyramidalen System mit besonderer Beteiligung des Globus pallidus und der Substantia nigra / J. Hallervorden, H. Spatz // *Ges. Neural. Psychiat.* – 1922. – Vol. 79. – P. 254–302.
2. *Давиденков, С.Н.* Наследственные болезни нервной системы / С.Н. Давиденков. – 2-е изд. испр. и доп. – М., 1932. – 375 с.
3. *Zhou, B.* A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome / B. Zhou [et al.] // *Nature Genetics.* – 2001. – Vol. 28. – P. 345–349.
4. *Hartig, M.B.* Genotypic and phenotypic spectrum of PANK2 mutations in patients with neurodegeneration with brain iron accumulation / M.B. Hartig [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2006. – V. 59. – P. 248–256.
5. *Kuo, Y.-M.* Deficiency of pantothenate kinase 2 (Pank2) in mice leads to retinal degeneration and azoospermia / Y.-M. Kuo [et al.] // *Hum. Molec. Genet.* – 2005. – V. 14. – P. 49–57.
6. *Kumar, N.* The ‘eye-of-the-tiger’ sign is not pathognomonic of the PANK2 mutation / N. Kumar [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2006. – V. 63. – P. 292–293.
7. *Hayflick, S.J.* Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. / S.J. Hayflick [et al.] // *New Eng. J. Med.* – 2003. – V. 348. – P. 33–40.
8. *Gregory, A.* Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation / A. Gregory [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2009. – V. 46. – P. 73–80.

М. Соколова

e-mail: sokolova.m08@mail.ru