

Костромина П.Г.¹, Корякина О.В.¹, Овсова О.В.¹, Саломатов К.С.²

Клинический случай аутосомно-доминантной Дофа-зависимой торсионной дистонии

1 – ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, Екатеринбург, 2 – ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург

Kostromina P.G., Koryakina O.V., Ovsova O.V., Salomatov K.S.

Clinical case of autosomo-dominant Dopa-responsive torsion dystonia

Резюме

В статье рассмотрен клинический случай аутосомно-доминантной ДОФА-зависимой торсионной дистонии, проведен анализ родословной, выделены особенности заболевания в семье. Также описан неврологический статус пациента, результаты терапии препаратами леводопы и методом биологической обратной связи (БОС).

Ключевые слова: семейная дистония, ДОФА-зависимая дистония, паркинсонизм

Summary

The article describes a clinical case of an autosomal dominant dopa-responsive torsion dystonia, analyzes the pedigree, differentiate the features of the debut of the disease in the family. Also the neurological status described of a particular patient and the results of therapy with preparations of levodopa and the method of biological feedback (BFB).

Keywords: family dystonia, dopa-responsive dystonia, parkinsonism

Введение

Аутосомно-доминантная ДОФА-зависимая дистония (DYT5a) – это редкое нейрометаболическое заболевание, характеризующееся начинающейся в детстве дистонией, при которой эффективное и длительное действие оказывает леводопа (L-дофа) в низких дозах, в наиболее старшем возрасте клиника может сопровождаться явлениями паркинсонизма. Распространенность ДОФА-зависимой дистонии (ДЗД) в Европе составляет от 1:1000000 до 1:200000. DYT5a встречается чаще, чем аутосомно-рецессивная ДЗД (DYT5b) [1]. Для японских и европейских случаев заболевания описано несколько различных мутаций одного гена. Мутации передаются доминантным путем с относительно низкой пенетрантностью и преобладанием среди женщин. Выраженность молекулярного дефекта может варьировать и проявляется различной клинической картиной и различной чувствительностью к ДОФА даже внутри одной семьи [2].

DYT5a обусловлена мутациями гена GCH1 (расположение: 14q22.1-q22.2), кодирующего ГТФ-циклогидролазу 1 (GTPCH1), фермент, необходимый для синтеза тетрагидробиоптерина, являющегося кофактором тирозин-гидролазы, фермента, катализирующего лимитирующую стадию биосинтеза допамина. Диагноз ставится на основании наличия характерных симптомов и стабильного улучшения при назначении внутрь L-дофа

в низких дозах. Для больных характерны сниженные уровни общего биоптерина, а также неоптерина в спинномозговой жидкости, снижение активности GTPCH1 в клетках крови [3].

Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования, но благодаря связанной с полом неполной пенетрантности не у всех носителей мутации имеются проявления болезни. Примерно у 30-50% больных ДЗД случаи дистонии в семейном анамнезе отсутствуют. Кроме того, возможны мутации соответствующего гена *de novo* [4].

Клиническое наблюдение

Нами проведен анализ клинического случая пациентки К., 14 лет, которая поступила в плановом порядке по направлению невролога с жалобами на неловкость при ходьбе, связанную с длительной нагрузкой, во время которой отмечается неправильная установка правой стопы с опорой на наружный край, при этом возможны падения с травматизацией. Также отмечает нарушение четкости речи и изменение почерка.

Из анамнеза заболевания следует обратить внимание на то, что нарушения походки возникли в 7 лет, девочка была неловкой, часто запинаясь, затем появилось нарушение речи, стал неровным почерк. В динамике отмечается медленное прогрессирование симптомов.

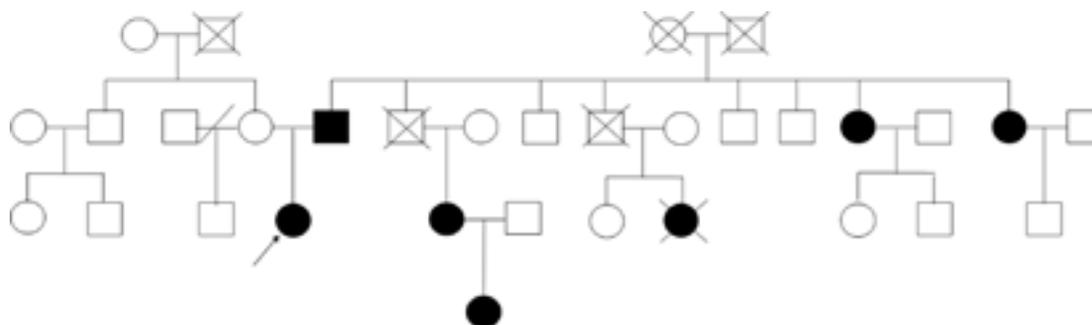


Рисунок 1. Родословная пациентки К

Родители ребенка обратились за медицинской помощью в 2017 году, когда девочка часто стала падать, подворачивая правую стопу. При расспросе выявлено, что в семье имеются случаи ДОФА-зависимой дистонии, болен отец пробанда, родные сестры по линии отца и двоюродный сибс (рисунок 1). Назначена терапия препаратом леводопой-карбидопой в дозе 125 мг в сутки с незначительным положительным эффектом. При проведении МРТ-исследования головного мозга от 23.11.2017 г. описаны симметричные очаги округлой формы в подкорковых ядрах.

На основании клиники и анамнеза рекомендована ДНК-диагностика, в результате которой проведен поиск мутаций в 3 экзоне гена GCH1. Выявлен патогенный вариант мутации c.509+2insT в гетерозиготном состоянии, вследствие чего диагноз был подтвержден.

При сборе семейного анамнеза выяснено, что дебют ДЗД у каждого индивида приходился на разный возрастной период. Наиболее ранний дебют болезни отмечен в возрасте 2-х лет у двоюродного сибса, а самый поздний возраст появления симптомов заболевания зарегистрирован у отца пробанда в 25 лет. При этом средний возраст манифестации патологии в данной семье составил 10 лет. Следует отметить, что клиника всех рассмотренных нами случаев ДОФА-зависимой дистонии начиналась с нарушений походки, связанной со слабостью в одной из нижних конечностей, возникающей после длительной физической нагрузки. Кроме того заболевание преобладало среди женщин (85,7%), в то время как частота встречаемости ДЗД среди мужчин составляла 14,3% случаев.

При оценке неврологического статуса пациентки К. на момент осмотра – общемозговых, менингеальных симптомов не выявлено. Со стороны черепных нервов: обоняние субъективно сохранено. Глазные щели D=S, зрачки D=S, фотореакции вызываются D=S. Взгляд фиксирует, косоглазия нет. За предметом следит, движения глазных яблок в полном объеме D=S. Нистагм: установочный, мелкоамплитудный, горизонтальный. Трофика жевательных мышц не нарушена D=S. Чувствительность на лице сохранена D=S. Лицо симметрично в покое и при мимической нагрузке D=S. Мягкое небо подвижное D=S. Фонация не нарушена. Глотание без особенностей. Язык по средней линии, речь с элементами дизартрии. Рефлексы орального автоматизма не определяются.

Двигательная активность в полном объеме, походка на момент осмотра не нарушена. Сила в конечностях до-

статочная – до 5 баллов D=S. Мышечный тонус в верхних конечностях повышен по экстрапирамидному типу, определяется симптом «зубчатого колеса» D>S, в нижних конечностях тонус мышц повышен в дистальных отделах по типу дистонии, отмечается кинезиогенное повышение тонуса сгибателя 1-го пальца, формирование дистонической установки правой стопы. Сухожильные рефлексы с конечностей живые D=S. Брюшные рефлексы вызываются D=S. Патологических стопных рефлексов нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно D=S. Отмечается мелкоамплитудный поструральный тремор кистей, больше справа. Чувствительных нарушений нет. Симптомы натяжения отрицательны. Вегетативно-трофическая сфера без патологии. Тазовые функции сохранены.

На основании жалоб, анамнеза жизни и заболевания, данных неврологического статуса и результатов проведенного исследования установлен клинический диагноз: Нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы. ДОФА-зависимая торсионная дистония с преимущественным вовлечением нижних конечностей, I степень тяжести.

В отделении проведено лечение: назначение препарата леводопа 250 + карбидопа 25 по ½ таблетке 2 раза в день, БОС-терапия с мониторингом параметров методом ЭМГ (постизометрическая релаксация с контролем результатов методом БОС по прямоугольному и овальному шаблонам), массаж мышц спины, поясницы и нижних конечностей в расслабляющем режиме, логопедическая коррекция.

На фоне терапии отмечена положительная динамика в виде снижения явлений экстрапирамидного синдрома: уменьшение выраженности кинезиогенной дистонии в конечностях, повышение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение качества артикуляции речи. По результатам ЭМГ-мониторинга достигнута цель БОС-терапии.

Заключение

Таким образом, в результате анализа клинического случая аутосомно-доминантной ДОФА-зависимой дистонии нами сформулированы следующие выводы:

1. Возраст дебюта заболевания в семье варьировал от 2-х до 25-ти лет, средний возраст составил 10 лет.
2. Заболевание преобладало среди женщин (85,7%), в то время как частота встречаемости ДЗД среди мужчин составляла 14,3% случаев.

3. Все случаи ДОФА-зависимой дистонии манифестировали с нарушения походки и появления слабости в одной из нижних конечностей, возникающей после длительной ходьбы.

4. В результате назначенной терапии препаратом леводопы и проведением комплекса реабилитационных мероприятий у пациентки отмечена положительная динамика в виде уменьшения степени выраженности симптомов заболевания. ■

Корякина Оксана Валерьевна (Koryakina Oksana Valeryevna) – к.м.н., доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ

Минздрава России, **Костромина Полина Геннадьевна** (Kostromina Polina Gennadevna) – клинический ординатор кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. **Овсова Ольга Викторовна** (Ovsova Olga Viktorovna) – к.м.н., доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. **Саломатов Кирилл Сергеевич** (Salomatov Kirill Sergeevich) – заведующий неврологическим отделением ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Автор, ответственный за переписку — Корякина Оксана Валерьевна, 620028 г. Екатеринбург, ул. Репина 3, тел: +79222157643, e-mail: koryakina09@mail.com

Литература:

1. Bressman S.B. Dystonia genotypes, phenotypes and classification. *Adv. Neurol.* 2004; 94: 101-7.
2. Albanese A. Update on dystonia. Teaching course 1.2. 10th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Glasgow Sept 2-5, 2006; 1-17.
3. Kamm C. Autosomal dominant dopa-responsive dystonia. <https://www.orpha.net//now.>, 2013.
4. Grotzsch H. Neuropathology of a case of dopa-responsive dystonia associated with a new genetic locus, DYT14. *Neurology* 2002; 58(12): 1839-42.