

**ТРАНЗИТОРНЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ДЕФИЦИТ ПРИ НЕВРАЛЬНОЙ АМИОТРОФИИ
ШАРКО-МАРИ-ТУТА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**Айдар Назимович Хабибрахманов¹, Резеда Ильсуровна Давлешина²,
Марат Абдулхаевич Хайруллоев², Энвер Ибрагимович Богданов¹**

¹Казанский государственный медицинский университет, кафедра неврологии и реабилитации, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: aidarxah@gmail.com, ²Республиканская клиническая больница, отделение неврологии №1, 420064, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138, корп. А

Реферат. У пациентов с болезнью Шарко-Мари-Тута X-типа могут наблюдаться острые транзиторные инсультоподобные эпизоды, в основном в детском и подростковом возрасте. Их развитие, вероятно, связано с лейкоэнцефалопатией вследствие мутации гена GJB1, который представлен как в периферической, так и центральной нервной системе. Острая неврологическая симптоматика с МРТ-верифицированной лейкоэнцефалопатией могут привести к неверному диагнозу, например, острого рассеянного энцефаломиелита. Приводим клиническое наблюдение пациента 19 лет с болезнью Шарко-Мари-Тута, который поступил в неврологическое отделение РКБ г. Казани после развития двух транзиторных инсультоподобных эпизодов в виде гемипареза, дизартрии и дисфагии с МРТ-верифицированным поражением белого вещества головного мозга.

Ключевые слова: полинейропатия Шарко-Мари-Тута, транзиторный неврологический дефицит, инсультоподобные эпизоды, ОРЭМ, лейкоэнцефалопатия, GJB1, коннексин 32.

**TRANSIENT NEUROLOGICAL DEFICIT IN NEURAL
AMYOTROPHY OF CHARCOT-MARIE-TOOTH: CLINICAL
OBSERVATION AND LITERATURE REVIEW**

Aydar N. Khabibrakhmanov¹, Rezeda I. Davleshina²,
Marat A. Khayrulloev², Enver I. Bogdanov¹

¹Kazan State Medical University, Department of neurology and rehabilitation, 420012, Kazan, Butlerov Str., 49, e-mail: aidarxah@mail.com, ²Republican clinical hospital, Department of neurology №1, 420064, Kazan, Orenburgsky tract, 138, corp. A

Some acute transient insult-like episodes can occur in patients with Charcot-Marie-Tooth X-type disease, mainly in childhood and adolescence. Their development is probably associated with leukoencephalopathy due to the mutation of the GJB1 gene, which is observed in both peripheral and central nervous system. Acute neurologic symptoms with MRI-verified leukoencephalopathy can be wrongly supposed to the incorrect diagnosis, acute disseminated encephalomyelitis for example. Such patients can get unnecessary examinations and potentially dangerous treatment. We present a clinical case of the 19-year-old patient with CMTX, who entered neurology department of Republican Clinical Hospital in Kazan city after the development of two transient insult-like episodes with the following manifestations: hemiparesis, dysarthria, dysphagia with MRT-revealed white matter lesions of the brain.

Key words: Charcot-Marie-Tooth disease, transient central nervous system symptoms, stroke-like, ADEM, white matter lesions, GJB1, connexin 32.

Болезнь Шарко-Мари-Тута (БШМТ) является одним из самых распространенных наследственных заболеваний периферической нервной системы с довольно однородным клиническим фенотипом (прогрессирующая дистальная мышечная слабость и атрофия мышц, деформация стоп, дистальное нарушение чувствительности, снижение сухожильных рефлексов). В настоящее время известно, что это гетерогенная группа наследственных полинейропатий. Выявлено более 40 генов, мутации которых вызывают развитие БШМТ [7]. 55% всех случаев БШМТ приходится на БШМТ 1А типа. БШМТ X-типа является второй по распространенности причиной развития БШМТ и составляет 15% [11]. Причиной развития БШМТ X-типа является мутация гена GJB1 (gap junction beta 1), кодирующего белок коннексин 32 [4]. Тип наследования – X-сцепленный доминантный. В большинстве случаев мутация в GJB1 вызывает развитие прогрессирующей сенсомоторной полинейропатии, поражающей в основном мужчин. Известно также, что данная мутация может вызвать поражение белого вещества головного мозга, которое в ряде случаев клинически проявляется преходящей неврологической симптоматикой [1, 3, 6, 8, 10].

В литературе имеются описания БШМТ X-типа с инсультоподобными эпизодами у мужчин. Возраст пациентов составлял от 7 до 44 лет. В большинстве случаев это были дети или подростки (средний возраст – 13 лет) [1, 3, 6, 8, 10]. Развитие первых инсультоподобных эпизодов может появиться за несколько лет до клинической манифестации полинейропатии, что как правило приводит к постановке неправильного диагноза и проведению несоответствующего лечения [8]. Транзиторные неврологические эпизоды чаще всего проявляются дизартрией, дисфагией, парезами (геми-, моно-, тетрапарез), атаксией. Реже могут наблюдаться афазия, головокружение, поражение черепных нервов (III, V, VII пары ЧН), диспноэ [1, 3, 6, 8, 10]. В большинстве своем транзиторные неврологические эпизоды имеют длительность от одного часа до 3 дней. В одном из представленных случаев острая неврологическая симптоматика сохранялась до 2 недель [8]. Предшествующими факторами могут быть: лихорадка,

подъем на высокогорье и возвращение на уровень моря, интенсивные физические упражнения, гипервентиляция, дегидратация (рвота, диарея) [3, 8, 10].

Характеристики МРТ головного мозга при БШМТ X-типа: в режимах T2 и FLAIR выявляются повышение сигнала от белого вещества в области лобно-теменного (фронтально-париетального) лучистого венца, от колена и утолщения мозолистого тела; в режиме DWI – ограничение перфузии. Локализация очагов: билатерально белое вещество, в основном в задних отделах, мозолистое тело. Отсутствие масс-эффекта и накопления контрастного вещества. С течением времени наблюдается регресс очагов вплоть до полного исчезновения [8].

Клиническое наблюдение. Пациент N мужского пола 19 лет поступил в неврологическое отделение РКБ 24.12.2017. В возрасте 11 лет на основании данных семейного анамнеза, результатов клинического и электромиографического обследования в условиях детского неврологического стационара установлен диагноз наследственной сенсомоторной полинейропатии Шарко–Мари–Тута.

стоп по типу полых стоп. Гипестезия дистальных отделов нижних конечностей по типу «носков». Проприорефлексы D=S, снижены с верхних конечностей, с нижних отсутствуют. Патологических знаков нет. Координаторные пробы не выполняет. Тонус мышц в норме. Менингеальных знаков нет. Пациенту проведено РКТ и МРТ головного мозга, где в белом веществе теменных долей определяются симметричные гомогенные диффузные очаги повышенного МРТ сигнала в T2, пониженного в T1, выраженно ограничивающие диффузию, распространяющиеся на ствол и валик мозолистого тела. Общие размеры процесса до 7*8*5 см. (рис. 1 А–В). Был выставлен предварительный диагноз острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), и назначена терапия: метилпреднизолон 500мг в/в капельно в течение 3 дней, затем дексаметазон 32 мг. На фоне лечения отмечался регресс неврологической симптоматики в виде уменьшения гемипареза до 4 баллов, восстановления функции глотания, улучшения речи. Пациент был переведен в РКБ в отделение неврологии для дальнейшего лечения.

Через два дня после эпизода острого неврологического дефицита (24.12.17) в стационаре РКБ пациент был осмотрен неврологом. На момент поступления пациент предъявлял жалобы на общую слабость. В неврологиче-

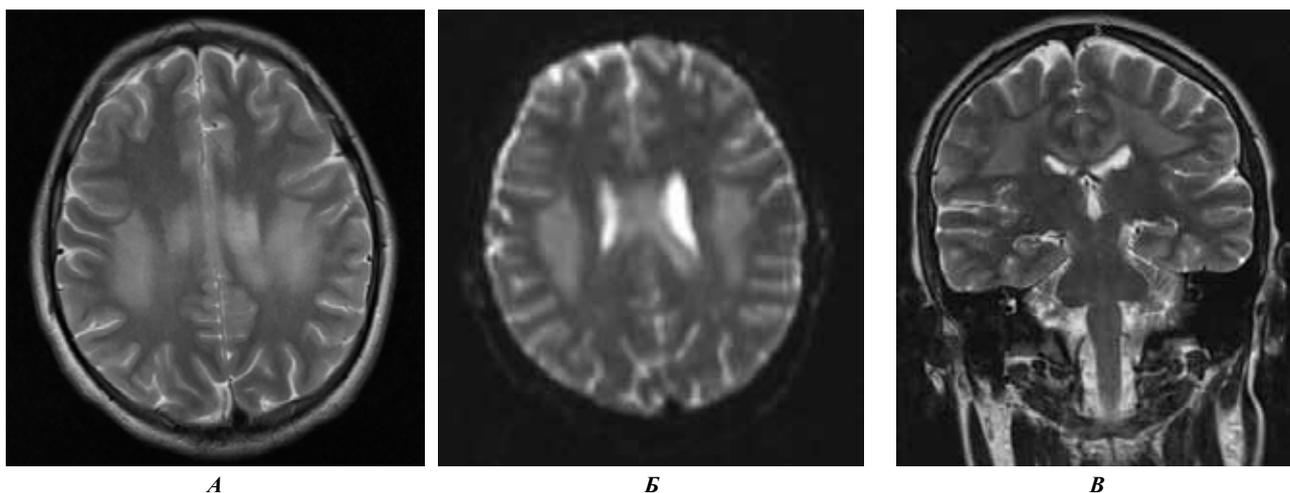


Рис. 1. МРТ изображения головного мозга пациента.

А – T2 режим, аксиальный срез. Симметричные диффузные очаги повышенного МР-сигнала в белом веществе больших полушарий; Б – DWI режим, аксиальный срез. Очаги ограничения диффузии белого вещества больших полушарий. В – T2 режим, фронтальный срез. Симметричное повышение МР-сигнала в белом веществе больших полушарий с распространением на мозолистое тело.

В возрасте 19 лет, 22.12.17 в 12.00 остро развились нарушения речи, слабость в правых конечностях, грубее в ноге. Через несколько часов, к вечеру, вся симптоматика регрессировала. На следующий день, 23.12.17 в 8 утра повторно остро развились слабость в правых конечностях, поперхивание, нарушение речи. Пациент был доставлен в ЦРБ с подозрением на ОНМК. За несколько дней до развития первого эпизода отмечались катаральные явления, кашель.

В ЦРБ был осмотрен неврологом. В неврологическом статусе: сознание ясное, адекватен. Зрачки равные, фотореакции живые. Глазодвижение в полном объеме. Лицо симметричное. Язык по центру. Анартрия, дисфагия. Насильственные смех и плач. Правосторонний гемипарез: 2б в верхней конечности, 1б – в нижней. В левой нижней конечности грубый парез разгибателей стоп. Умеренные дистальные амиотрофии нижних конечностей. Деформация

статусе: сознание ясное, пациент адекватен, ориентирован. Зрачки равные, фотореакции живые. Глазодвижение в полном объеме. Лицо симметричное. Язык по центру. Глотание и фонация не нарушены. Мышечная сила в верхних конечностях 5 баллов, в нижних конечностях грубый парез разгибателей стоп, не может ходить на пятках, шаг с двух сторон. Деформация стоп по типу полых стоп, молоточковая деформация пальцев стоп. Сухожильные рефлексы с рук равные, снижены, с ног – отсутствуют. Гипестезия в дистальных отделах нижних конечностей по типу «носков». Глубокая чувствительность сохранена. Координаторные пробы выполняет правильно, в позе Ромберга устойчив. Менингеальных знаков нет.

Проведены исследования – ОАК, ОАМ, БАК – без признаков патологии. В связи с быстрым и полным регрессом острой неврологической симптоматики и признаками лейко-

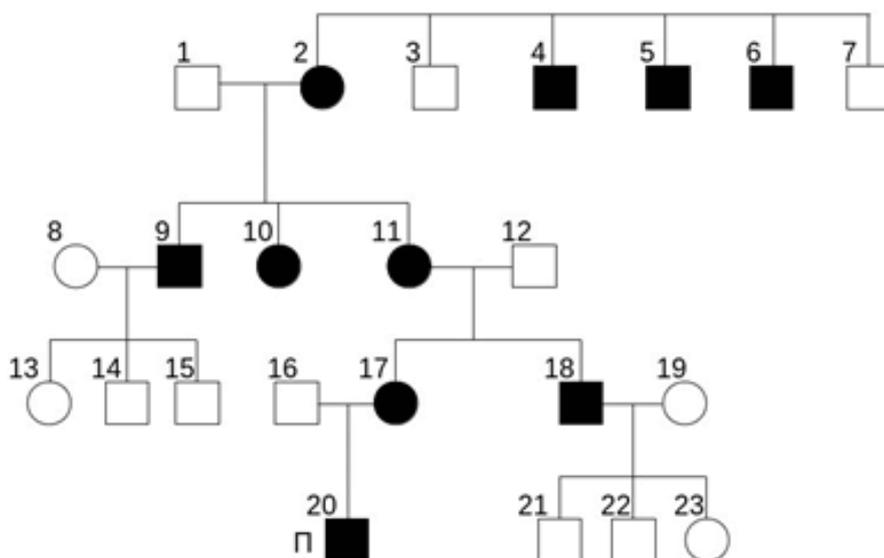


Рис. 2. Генеалогическое древо. П — пробанд, пациент. Схема соответствует X-сцепленному доминантному типу наследования.

энцефалопатии по данным МРТ, не характерными для ОРЭМ, было решено не проводить диагностическую люмбальную пункцию.

Тщательно исследован семейный анамнез пациента (рис.2). Было выяснено, что у дяди и брата матери пациента установлен диагноз БШМТ. У матери и бабушки пациента имеется деформация стоп. У тети матери пациента были жалобы на слабость в ногах, была проведена ЭМГ, где был выявлен полиневритический паттерн поражения. Так же выяснилось, что у трех (из пяти) дядей бабушки по материнской линии была слабость в ногах, дистальная атрофия мышц голеней, деформация стоп. Прабабушка пациента жаловалась на слабость в ногах. У дяди пациента в возрасте 19 лет остро развился правосторонний гемипарез длительностью 6 часов, после чего неврологическая симптоматика полностью регрессировала. Через день остро развился тетрапарез с дисфагией длительностью 18 часов, после чего неврологическая симптоматика так же полностью регрессировала. Острое развитие неврологической симптоматики было расценено как эпилептический приступ с параличом Тодда.

За время наблюдения в стационаре более подобных транзиторных эпизодов не наблюдалось.

Обсуждение. Острое начало, инсультоподобное течение, поражение белого вещества на МРТ, молодой возраст пациента изначально позволили предположить диагноз ОРЭМ. Полинейропатия и лейкоэнцефалопатия расценивались как несвязанные между собой явления. Регресс острой неврологической симптоматики трактовали как эффект лечения кортикостероидами.

Однако короткая длительность эпизодов (по несколько часов) повторяющихся в течение двух дней с полным регрессом симптоматики вызвали сомнения в правильности изначального диагноза ОРЭМ. Данные

МРТ: симметричные диффузные гомогенные очаги в белом веществе теменных долей без масс-эффекта – также вызвали сомнения в предварительном диагнозе ОРЭМ.

Был предположен вариант БШМТ при котором полинейропатия сочетается с лейкоэнцефалопатией и имеют единую природу – мутацию гена GJB1, локализующегося в длинном плече X-хромосомы [4, 7, 11].

Генеалогическое исследование указывает на X-сцепленный доминантный тип наследование гена. Учитывая семейный анамнез, короткую продолжительность эпизодов острого неврологического дефицита, отсутствие лабораторных данных, указывающих на инфекционную, аутоиммунную или метаболическую природу лейкоэнцефалопатии, был поставлен диагноз: «X-сцепленная форма невральная амиотрофии Шарко–Мари с дистальными парезами нижних конечностей, деформацией стоп с нарушением функции ходьбы. МРТ верифицированная лейкоэнцефалопатия больших полушарий с инсультоподобными эпизодами в форме гемипареза, дизартрии».

БШМТ X-типа заметно отличается от других типов БШМТ, так как мутация GJB1 помимо поражения периферических нервов поражает и белое вещество головного мозга.

GJB1 кодирует белок Сх32, относящийся к группе трансмембранных белков, формирующих щелевые контакты между клетками. Сх32 формирует такие контакты между слоями миелина Швановских клеток в периферических нервах. Через эти контакты происходит транспорт ионов и небольших молекул. Мутация GJB1 приводит к утрате функции Сх32 или его токсич-

ческому накоплению в клетке, что клинически проявляется демиелинизирующей полинейропатией. Сх32 также формирует щелевые контакты между олигодендроцитами в ЦНС [4, 5, 12]. Нарушение функции Сх32 в ЦНС проявляется субклинически в виде замедления слуховых [9], зрительных и центральных моторных вызванных потенциалов вызванных потенциалов [2]. Для клинической манифестации нарушения функции Сх32 в ЦНС, вероятно, необходим метаболический стресс. На это могут указывать описанные в литературе предшествующие факторы (лихорадка, физическое упрямления, дегидратация, др.).

Заключение. Резюмируя вышесказанное, можно отметить, что данное клиническое наблюдение и случаи, описанные в литературе, расширяют спектр представлений о природе синдромов транзиторного неврологического дефицита у пациентов молодого возраста.

В случае, когда при БШМТ транзиторные эпизоды предшествуют манифестации полинейропатии, может быть поставлен неверный диагноз, проведены ненужные диагностические и лечебные процедуры.

У мужчин с лейкоэнцефалопатией и транзиторными эпизодами неврологического дефицита, тщательный анализ семейного анамнеза по материнской линии может выявить важные для постановки правильного диагноза БШМТ сведения о клинических проявлениях полинейропатии.

family with an Asn205Ser mutation in the connexin 32 gene // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1999. Vol. 66. P. 202–206.

3. Basu A., Horvath R., Esi B. et al. Recurrent stroke-like episodes in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease // Neurology. 2011. Vol. 77(12). P. 1205–1206.

4. Bergoffen J., Scherer S.S., Wang S. et al. Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease // Science. 1993. Vol. 262 (5142). P. 2039–2042.

5. Fischbeck K.H., Abel A., Lin G.S., Scherer S.S. X-linked Charcot-Marie-Tooth Disease and Connexin32 // Annals of the New York Academy of Sciences. 1999. Vol. 883. P. 36–41.

6. Gun-Ha Kim, Kyoung Min Kim, Sang-il Suh et al. Charcot-Marie-Tooth Disease Masquerading as Acute Demyelinating Encephalomyelitis-Like Illness // Pediatrics. Jul 2014. Vol. 134 (1). P. e270–e273.

7. <http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/Mutations/MutByGene.cfm> (дата обращения 10.04.2018).

8. Majeed Al-Mateen, Alexa Kanwit Craig, Phillip F. Chance. The central nervous system phenotype of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease: a transient disorder of children and young adults // Journal of Child Neurology. 2013. Vol 29, Issue 3. P. 342–348.

9. Nicholson G., Corbett A. Slowing of central conduction in X-linked Charcot-Marie-Tooth neuropathy shown by brainstem auditory evoked responses // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1996. Vol. 61. P. 43–46.

10. Paulson HL, Garbern JY, Hoban TF, et al. Transient central nervous system white matter abnormality in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease // Ann Neurol. 2002 Oct. Vol. 52(4). P. 429–434.

11. Saporta A.S.D., Sottile S.L., Miller L.J. et al. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies // Ann Neurol. 2011. Vol. 69. P. 22–33.

12. Shy M.E., Siskind C., Swan R.E. et al. CMT1X phenotypes represent loss of GJB1 gene function // Neurology. Mar 2007. Vol. 68 (11). P. 849–855.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aktan Z. et al. A case with CMTX1 disease showing transient ischemic-attack-like episodes // Neurol Neurochir Pol. 2017 Nov 9. pii: S0028-3843(17)30245-1.

2. Bähr M., Andres F., Timmerman V. et al. Central visual, acoustic, and motor pathway involvement in a Charcot-Marie-Tooth

Поступила 18.06.18.