

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ CASE REPORT

DOI: 10.17816/mechnikov201810181-85

ОЛИВОПОНТОЦЕРЕБЕЛЛЯРНАЯ АТРОФИЯ. ДЕГЕНЕРАЦИЯ И ВОСПАЛЕНИЕ

В.И. Головкин, И.М. Ефимов, В.А. Шавуров, А.С. Сагиян

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Головкин В.И., Ефимов И.М., Шавуров В.А., Сагиян А.С. Оливопонтоцеребеллярная атрофия. Дегенерация и воспаление // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 81–85. doi: 10.17816/mechnikov201810181-85

Поступила в редакцию: 01.02.2018

Принята к печати: 28.02.2018

♦ Статья посвящена обсуждению клинического случая достаточно редкой формы мультисистемной атрофии, а именно оливопонтоцеребеллярной дегенерации, сочетающейся с признаками демиелинизации и иммунного воспаления. Доказывается необходимость в диагностических целях использования протонной магнитно-резонансной спектроскопии.

♦ **Ключевые слова:** оливопонтоцеребеллярная атрофия; рассеянный склероз; протонная магнитно-резонансная спектроскопия; асинхронный синтез олигоклональных иммуноглобулинов; свободные легкие лямбда-цепи; спинномозговая жидкость.

OLIVOPONTOCEREBELLAR ATROPHY. DEGENERATION AND INFLAMMATION

V.I. Golovkin, I.M. Yefimov, V.A. Shavurov, A.S. Sagiyana

North-Western State Medical University names after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Golovkin VI, Yefimov IM, Shavurov VA, Sagiyana AS. Olivopontocerebellar Atrophy. Degeneration and inflammation. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(1):81-85. doi: 10.17816/mechnikov201810181-85

Received: 01.02.2018

Accepted: 28.02.2018

♦ Article is devoted to discussion of a clinical case of rather rare form of a multisystem atrophy, namely the olivopontocerebellar degeneration which is combined with signs of a demyelination and an immune inflammation. The need for diagnostic purposes for the use of proton magnetic resonance spectroscopy (H-MRS) is being proved.

♦ **Keywords:** olivopontocerebellar atrophy; multiple sclerosis; proton magnetic resonance spectroscopy (H-MRS); asynchronous synthesis of oligoclonal immunoglobulins; free light lambda chains; cerebrospinal fluid.

Введение

Оливопонтоцеребеллярная атрофия (ОПЦА) — редкое неврологическое заболевание — до сих пор окончательно не классифицировано. Наличие спорадических, аутосомно-рецессивных и аутосомно-доминантных форм указывает на гетерогенность ОПЦА. Объединение атактического, стриато-паллидарного и вегетативного синдромов под одним названием мультисистемной атрофии (МСА) не улучшило ни этио-

логическую, ни патогенетическую диагностику и тем более не привело к разработке способов лечения [1, 2]. К концу XX в. было известно только о 100 случаях ОПЦА. По данным последнего французского популяционного исследования, распространенность заболевания, теперь уже МСА, составляет 1,9 на 100 000 населения. Современная генетическая диагностика сосредоточена только на сходной по клинике

спиноцереbellлярной атаксии, так как у спорадических больных с фенотипом оливопонтocerebellлярной атрофии мутации в известных генах аутосомно-доминантных атаксий вообще не выявляются [3, 4]. Все это требует тщательного анализа каждого нового случая ОПЦА с целью своевременного прогноза и обоснования терапевтических мероприятий.

Материал и методы

История болезни больного З., анализ отечественной и зарубежной литературы.

Результаты обследования больного

Программист З., 30 лет, считает себя больным с 2008 г., когда впервые появился непостоянный тремор рук, усиливающийся при целенаправленных движениях. С 2014 г. начал отмечать тремор головы и двоение в глазах по вертикали при взгляде влево (ярче), вправо, вверх и при поворотах головы. С 2015 г. стали беспокоить быстрая утомляемость, снижение памяти на текущие события. В 2016 г. лечился стационарно с диагнозом «подкорковая энцефалопатия. Денторубральный гиперкинез».

Семейный анамнез: у отца — суставной ревматизм, у старшего брата — синдром навязчивых движений, мать практически здорова.

При поступлении в клинику жаловался на шаткость и неустойчивость при ходьбе, боязнь потерять равновесие, двоение в глазах при взгляде влево, вправо, вверх и при поворотах головы, дрожание головы и рук, нарушение почерка до невозможности разборчиво писать, поперхивание при приеме жидкой пищи, повышенную утомляемость, запоры и учащенное мочеиспускание.

Соматический статус при физикальном обследовании без видимой патологии.

Неврологический статус. Сознание ясное. В месте, времени и собственной личности ориентирован правильно. Контактен. Адекватен. Несколько тревожен. Дизартрия. Перкуссия черепа безболезненна. Обоняние сохранено. Поля зрения при исследовании по Дондерсу не ограничены. Глазные щели равномерные. Зрачки $D = S$, круглой формы, фотореакции живые. Определяется вертикальный мелкокоразмашистый нистагм при взгляде вверх; горизонтальный крупноразмашистый нистагм при крайних отведениях, ярче вправо. Проба де Клейна положительная в обе стороны. Пальпация точек выхода тройничного нерва безболезненна. Лицо без

грубой асимметрии. Легкая сглаженность левой носогубной складки. Слух не нарушен. Язык розовый, находится в полости рта по средней линии, с некоторым двигательным беспокойством. Положительные симптомы орального автоматизма: Бехтерева, Аствацатурова. Силовых парезов не выявлено. Мышечный тонус в руках несколько снижен. Сухожильные рефлексы на руках и ногах высокие, с расширением рефлексогенных зон ($S > D$). Положительные сгибательные патологические кистевые симптомы: Россолимо, Жуковского, Бехтерева с двух сторон, симптом Гоффмана слева. Яркий быстрый (демиелинизирующий) симптом Бабинского с обеих стоп. Кожные брюшные рефлексы не вызываются. Определяется тремор рук в позе Ромберга, больше слева, тремор головы, в позе Мингаццини — титубация. Координаторные пробы — пальценосовую и пяточно-коленную — выполняет с незначительной интенцией. Проба на асинергию Бабинского отрицательная. В позе Ромберга-2 пошатывается с тенденцией к падению вправо. При ходьбе — ахейрокинез с обеих сторон, наклон верхней части туловища вправо кзади (симптом пизанской башни). Гипестезия в зоне иннервации наружного кожного нерва левого бедра. Менингеальные знаки отрицательные. Обращает на себя внимание хорошая двигательная активность при наличии пирамидной, стволовой, мозжечковой симптоматики и элементов мышечной дискинезии (синдром клинической диссоциации). При ортоклиностатической пробе: пульс лежа — 80 уд. в минуту, стоя — 88 уд. в минуту (так называемый фиксированный пульс); АД лежа — 110/80 мм рт. ст., стоя — 90/70 мм рт. ст., при резком вставании — липотимическое состояние, сухость кожи, тенденция к падению.

MMSE — 27 баллов. Госпитальная шкала тревоги и депрессии — 20 баллов.

Лабораторное и инструментальное обследования. Общеклинические анализы крови, мочи, спинномозговой жидкости и стандартный биохимический анализ крови без патологии.

МРТ головного мозга с контрастированием в режимах T1 и T2 ВИ. В белом веществе лобных, теменных и левой височной долей с обеих сторон паравентрикулярно и субкортикально, в мозолистом теле, стволе и ножках мозжечка выявляются множественные очаги демиелинизации, имеющие гиперинтенсивный сигнал по T2, TIRM и изогипоинтенсивный сигнал по T1.

Без признаков перифокального отека. Общее количество очагов T2/FLAIR — 10–20. В суб-

кортикальных отделах левой лобной доли визуализируется группа кист размером от 0,3 до 0,7 мм в диаметре с минимальной зоной глиоза. Боковые желудочки не расширены, симметричны с умеренно выраженной зоной глиоза по периферии. Умеренная атрофия мозолистого тела. Сразу после введения контрастного вещества выявляется усиление сигнала по типу кольца от единичных очагов в правой лобной доле.

Заключение: «Картина демиелинизирующего поражения головного мозга.

Зона кистозных изменений в субкортикальных отделах левой лобной доли» (рис. 1 и 2).

Осмотр окулиста. Жалобы на двоение предметов перед глазами, компенсируемое определенными положениями головы и шеи. Острота зрения на обоих глазах 1,0; поля зрения не изменены. При разделении полей зрения определяется перекрестная диплопия с вертикальным компонентом. Диск зрительного нерва обычной окраски, макулярная область и периферия сетчатки без очаговых и дистрофических изменений. Возможен частичный парез глазодвигательных мышц.

Электрофизиологическое обследование.

Акустические вызванные потенциалы: признаки умеренного замедления проведения по слуховым путям ствола мозга больше на понтинном и на мезенцефальном уровнях при стимуляции с двух сторон, ярче при стимуляции справа. Умеренно выраженное снижение

функциональной возбудимости нейронов проекционных зон слуховых путей ствола мозга на всех уровнях (медуллярном, понтинном и мезенцефальном) при стимуляции с двух сторон. Слуховой порог в норме с двух сторон — 25 дБ.

Зрительные вызванные потенциалы: признаки умеренного замедления проведения по путям зрительного анализатора на постхиазмальном уровне при стимуляции с двух сторон, чуть больше при стимуляции справа (с уровня латеральных колленчатых тел). Выраженное снижение функциональной возбудимости нейронов проекционных зон коры зрительного анализатора при стимуляции с двух сторон.

ЭНМГ: признаки умеренно выраженной нейропатии наружного кожного нерва бедра слева смешанного характера (поражение осевых цилиндров и миелиновых оболочек).

Дополнительное лабораторное обследование.

Волчаночный антикоагулянт

Скрининговый тест. Время (LA1) — 53,6 с (норма — 31,0–44,0).

Подтверждающий тест. Время (LA2) — 37,6 с (норма — 30,0–38,0).

LA1/LA2 — 1,43 (норма — 0,8–1,2).

Заключение: «тест слабоположительный».

Анализ СМЖ на содержание свободных легких цепей иммуноглобулинов

Лямбда-цепи — 0,27 мкг/мл (норма — 0–0,001).



Рис. 1. МРТ T2 ВИ больного З. Перивентрикулярная демиелинизация, вентрикулярная дилатация и конвексальная атрофия мозга

Fig. 1. MRI T2 VI of the patient Z. Periventricular demyelination, ventricular dilatation and convective brain atrophy

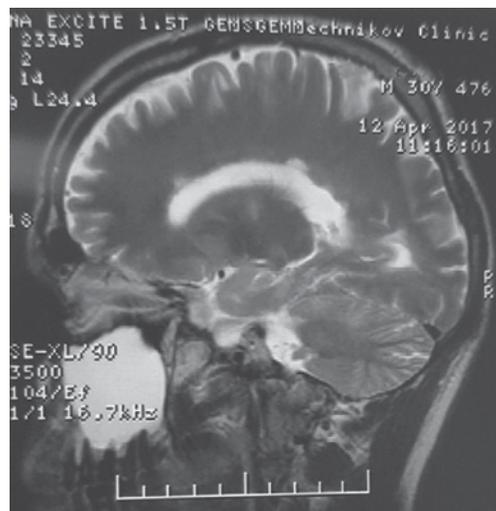


Рис. 2. МРТ T1 ВИ больного З. Перивентрикулярная демиелинизация с симптомом «пальцы Доусона», характерным для рассеянного склероза

Fig. 2. MRI T1 VI of the patient Z. Periventricular demyelination with the symptom of “Dawson’s fingers”, characteristic of multiple sclerosis

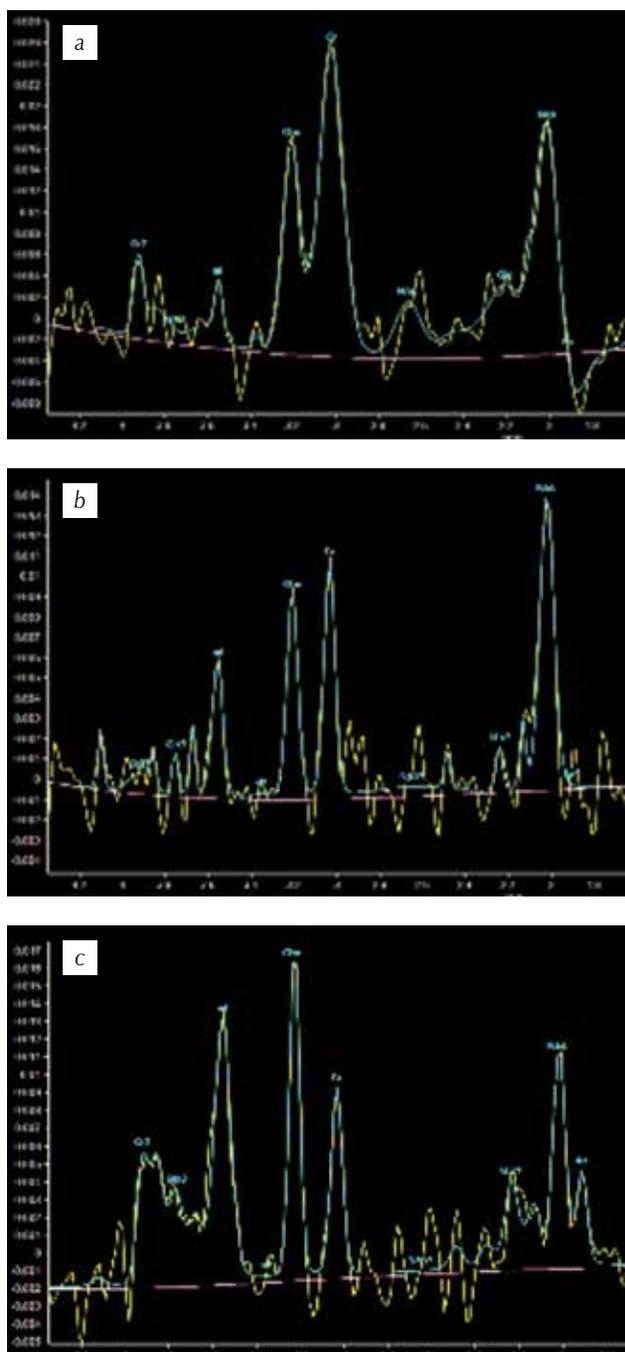


Рис. 3. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия больного З.

Fig. 3. Proton magnetic resonance spectroscopy of patient Z.

Каппа-цепи — 0,59 мкг/мл (норма — 0–0,5).

Учитывая выявленный аутоиммунный фактор демиелинизирующего процесса, проведено лечение: пульс-терапия солу-медролом в/в капельно по 1000 мг ежедневно № 5 и далее иммуновенин в/в капельно по 150 мл ежедневно № 4. Ни субъективных, ни объективных положительных результатов лечения получено не было.

Выполнено дополнительное исследование (проф. А.В. Поздняков): протонная магнитно-резонансная спектроскопия (^1H -MPC) по одноксельной методике (STEAM, TE = 31). Определены основные группы метаболитов: N-ацетиласпартат, холин, креатин, миоинозитол, глутамин/глутамат, липиды (рис. 3).

Соотношение концентраций метаболитов в базальных ядрах слева: NAA/Cr — 1,25; Chol/Cr — 0,89; mI/Cr — 0,24 (см. рис. 3, а).

Соотношение концентраций метаболитов в скорлупе справа: NAA/Cr — 0,82; Chol/Cr — 0,67; mI/Cr — 0,19 (см. рис. 3, б).

Соотношение концентраций метаболитов в очагах в области моста: NAA/Cr — 1,1; Chol/Cr — 1,7; mI/Cr — 1,4 (см. рис. 3, в).

Таким образом, выявлена потеря нейронов в скорлупе справа (атрофия).

Обсуждение полученных результатов

Итак, у молодого человека в 30-летнем возрасте исподволь, без видимых внешних причин развился атактический синдром с нарушением почерка до невозможности писать. При неврологическом осмотре выявлен пирамидный синдром (быстрый «демиелинизирующий» Бабинский с обеих стоп), мышечно-дистонический синдром (симптом пизанской башни) и ахейрокинез. Отмечался выраженный спонтанный вертикальный и горизонтальный нистагм (мозжечково-стволовой). При специальных пробах и шкальных оценках обнаружено умеренное когнитивно-мнестическое снижение, вегетативная недостаточность (фиксированный пульс, ортостатическая гипотензия). При электрофизиологическом обследовании выявлен невритический синдром стволовой, полушарной и периферической локализации. Офтальмолог обратил внимание на наличие краниоцервикальной дискинезии. Несколько неожиданным оказалось наличие серопозитивного антифосфолипидного синдрома и интра-текального синтеза свободных легких лямбда-цепей иммуноглобулинов. На МРТ убедительно диагностирован демиелинизирующий процесс. Проводился дифференциальный диагноз между рассеянным склерозом и ОПСЦА. Как писал М.И. Аствацатуров в 1939 г., «большие затруднения могут иногда возникнуть при отличии рассеянного склероза от мозжечковых заболеваний. Главными критериями для этого могут служить: спастический парепарез, утрата брюшных рефлексов, расстройства мочеиспускания, ремиттирующее течение; все это не свойствен-

но мозжечковым заболеваниями». В нашем случае не было признаков спинального поражения, а течение заболевания определялось как медленно прогрессирующее. Данные МРТ не имеют самостоятельной ценности в диагностике МСА, поэтому они не включены в нейровизуализационные критерии заболевания. Высокой чувствительностью обладает протонная магнитно-резонансная спектроскопия (ПМРС), выявляющая снижение N-ацетиласпартата в проекции скорлупы, что и является признаком дегенерации [5]. При подозрении на МСА совершенно недостаточно останавливаться на назначении только МРТ, как это делают обычно [6]. В нашем предыдущем наблюдении [7] была показана результативность ПМРС при нормальной картине МРТ в диагностике стриатонигральной дегенерации. Теперь то же самое продемонстрировано при диагностике ОПЦА. Наличие элементов воспаления при дегенеративном заболевании объясняется, на наш взгляд, молодым возрастом (высокая реактивность) дебюта заболевания и плеiotропизмом неспецифических иммунологических реакций, что и подтверждает отсутствие эффекта от кортикостероидной терапии. Конечно, никакого лечебного эффекта не следовало ожидать и от назначения цитофлавина, которое было сделано нашему больному на предыдущих этапах в больнице по месту жительства, поскольку известно, что функция митохондриальной дыхательной цепи у больных МСА не изменяется, и поэтому добавление сукцинатного шунта окислительного метаболизма не требуется [5]. Нейротрансмиттерные нарушения связаны с дефицитом норадреналина, полимеризирующегося в голубоватом ядре в нейромеланин, что указывает на целесообразность назначения безопасных адrenomиметиков (женьшень, кордицепс, элеутерококк). Восьмилетнее развитие патологического состояния с достаточной двигательной активностью (против обычных 5 лет до инвалидности 2-й группы) не является исключительным, поскольку описаны случаи «доброкачественного» течения МСА с длительностью 14 лет. Ну и, наконец, следует отметить наличие семейной антиципации (брат с навязчивыми движениями), что весьма характерно именно для дегенеративных заболеваний.

◆ Адрес автора для переписки (*Information about the author*)

В.И. Головкин / V.I. Golovkin
Тел. / Tel.: +7(911)917-37-59
E-mail: golovkin@hotmail.com

Заключение

Ведущим диагностическим критерием оливопонтocerebellярного варианта мультисистемной атрофии должно быть выявление потери клеточной нейрональной массы в области скорлупы мозга при помощи протонной магнитно-резонансной спектроскопии.

Литература

1. Quinn N. Quinn Multiple system atrophy: the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52(suppl.):261-281.
2. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008;71(9):670-676. doi: 10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15.
3. Bandmann O, et al. In: ДНК-диагностика спиноцереbellярных атаксий [электронный ресурс]. – Режим доступа – [https:// medicalplanet.su/neurology/ dnk_analiz_spinocerebelliarnix_ataksii.html](https://medicalplanet.su/neurology/dnk_analiz_spinocerebelliarnix_ataksii.html).
4. Schols L, Amoiridis G, Buttner T, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia: phenotypic differences in genetically defined subtypes. *Ann Neurol*. 1997;42:924-932.
5. Мультисистемная атрофия // Экстрапирамидные расстройства / Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – С. 196–216. [Mul'tisistemnaja atrofija. In: Jekstrapiramidnye rasstrojstva. Ed by V.N. Shtoka, I.A. Ivanovoj-Smolenskoj, O.S. Levina. Moscow: MEDpress-inform; 2002. P. 196-216. (In Russ.)]
6. Субботина О.П., Гаврилова Е.А. Клинический случай оливопонтocerebellярной формы мультисистемной атрофии // Давиденковские чтения. – СПб., 2017. – С. 348–350. [Subbotina OP, Gavrilova EA. Klinicheskij sluchaj olivopontocerebelljarnoj formy mul'tisistemnoj atrofii. In: Davidenkovskie chtenija. Saint Petersburg; 2017. P. 348-350. (In Russ.)]
7. Головкин В.И., Кириллова С.Ф., Герайханова Г.Ш. «Доброкачественный» вариант мультисистемной атрофии (МСА) // Редкие клинические случаи в госпитальной практике. – СПб., 2016. – С. 62–64. [Golovkin VI, Kirillova SF, Gerajhanova GSh. "Dobrokachestvennyj" variant mul'tisistemnoj atrofii (MSA). In: Redkie klinicheskie sluchai v gospi tal'noj praktike. Saint Petersburg; 2016. P. 62-64. (In Russ.)]