

Семейные случаи мышечных дистоний в Республике Беларусь

ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»

Представлено описание клинических наблюдений 16 больных из 11 семей различными формами мышечных дистоний, что составляет 3,5% семейных случаев мышечных дистоний в Республике Беларусь на сегодняшний день. Указывается приоритетность молекулярно-генетических исследований при постановке диагноза больным с неврологической патологией. Ключевые слова: мышечные дистонии, семейные формы, молекулярно-генетическое исследование.

Молекулярная диагностика наследственных дистонических синдромов представляет большой интерес для современной науки и практической неврологии. Успехи в этой области привели к расширению представлений об этиологии и патогенезе дистоний, разработке методов ДНК-анализа. Современная классификация первичной дистонии, в развитии которой ведущее значение придается наследственным факторам, постепенно расширяется за счет молекулярно-генетических характеристик [1-4].

Известно, что для наследственных дистоний характерны различные типы наследования мутантного гена. Так, генерализованная дистония может передаваться по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному и X-сцепленному типам и характеризуется широкой вариабельностью фенотипических проявлений. Еще в 1975 году Е.Д. Марковой на основе изучения клинического полиморфизма были выделены две формы торсионной дистонии: ригидная и гиперкинетическая. В основе различий клинических проявлений этих двух форм лежат противоположные изменения метаболизма дофаминергических, серотонинергических, холинергических структур в головном мозге. На основании этих фактов ригидная форма была обозначена как ДОФА-зависимая дистония, а гиперкинетическая – ДОФА-независимая дистония [1,4]. В 1994 году был картирован ген одного из ферментов дофаминового обмена – ГТФ-циклогидролаза 1 (ГЦГ-1) аутосомно-доминантной ДОФА-зависимой дистонии на 14 хромосоме. Интересным для клинической неврологии является тот факт, что гетерозиготное носительство мутантного гена ГЦГ-1 может проявляться не в форме классической генерализованной ригидной формы дистонии, а характеризоваться разнообразными атипичными и «стертыми» клиническими проявлениями болезни. У родственников таких больных были выявлены изолированный постуральный тремор рук, паркинсонизм, фокальная дистония, атетонидный церебральный паралич, спастическая параплегия, непостоянная эквиноварусная поза стоп. При этом назначение небольших доз L-ДОФА приводило к хорошему терапевтическому эффекту [1-3].

Также были открыты варианты ДОФА-зависимой дистонии с аутосомно-рецессивным типом наследования, при которых происходит нарушение функции других ферментов (6-пирувоил-тетрагидроптеринсинтетазы или тирозингидроксилазы), участвующих в синтезе дофамина. При одном из них развивается типичная генерализованная ДОФА-зависимая дистония с дневными флюктуациями клинических симптомов. В другом случае чаще определяется

синдром паркинсонизма иногда и как начальное проявление болезни, при этом флюктуации клинических симптомов отмечаются реже. Кроме того, сложность диагностики и важность проведения молекулярно-генетических исследований больным с неврологическими заболеваниями подтверждает тот факт, что классическая клиническая картина ДОФА-зависимой дистонии может иметь место у носителей мутаций в гене паркина, в типичных случаях проявляющихся классической клинической картиной ювенильного паркинсонизма [1,2].

При ДОФА-независимой дистонии (гиперкинетической форме торсионной дистонии) мутация в гене DYT1 была выявлена не только у больных «классической» генерализованной формой торсионной дистонии с ранним началом (дебют болезни до 11 лет). Данная мутация была обнаружена в семьях, дистонические синдромы в которых проявлялись в виде фокальных (писчий спазм), мультифокальных и сегментарных форм с началом в возрасте до 30 лет [1-3]. Кроме того, в некоторых семьях имелись случаи так называемых *forme fruste*. Проявление их характеризовалось наличием заикания, легкого статокинетического тремора рук. Gambarin M et al., 2006 приводят описание большой итальянской семьи, все члены которой имели атипичные проявления мутации в гене DYT1, включающие поздний возраст начала заболевания, фокальные и сегментарные формы, начало или распространение дистонического синдрома на кранио-цервикальную область. Авторы подчеркивают, что поздний возраст начала заболевания, вовлечение цервикальной области, ограниченное прогрессирование дистонического синдрома – часто наблюдаемые клинические атипичные проявления у носителей мутации в гене DYT1 [5].

Существуют другие формы наследственных дистоний, при которых установлена хромосомная локализация генов. «Смешанная» форма наследственной дистонии – ген заболевания локализован в 1997 году и обозначен DYT6. Клинические проявления заболевания начинаются на первом-втором десятилетии жизни, включают чаще фокальные формы дистоний с вовлечением краниоцервикальной области, редко наблюдается генерализация процесса. Самая большая группа дистоний – фокальные дистонии с поздним началом, большинство из которых являются спорадическими. В единичных семьях с аутосомно-доминантным типом передачи был картирован ген заболевания, обозначенный DYT7. Заболевание проявлялось в виде фокальных форм дистонии (спастическая кривошея, оромандибулярная дистония, писчий спазм) и имело начало в возрасте от 28 до 70 лет. У некоторых носителей мутантного гена в данной семье неврологические симптомы не были обнаружены. Результаты дальнейших генетических исследований локуса DYT7 у больных фокальными идиопатическими дистониями оказались противоречивыми [1,2].

В РНПЦ ННХ под наблюдением находятся 11 семей с наличием дистонических синдромов различной локализации.

Семья 1. Больная П.Н., 33 года. Диагноз: Сегментарная мышечная дистония с наличием спастической кривошеи, тонико-клонический вариант, дистонии плечевого пояса справа, писчего спазма. Считает себя больной с 8 лет, когда появились напряжение в области кисти справа во время письма; с 14 лет – периодически боли в шейном отделе и незначительный насильственный поворот головы влево при движении, которые через 2 года приобретают постоянный характер. В 22-летнем возрасте появилось запрокидывание головы вверх при

движении, произвольные движения в правом плече при движении. При осмотре: Ориентирована, контактна. Черепные нервы – без особенностей. Тонус в правой руке дистоничный, в остальных конечностях мышечный тонус без изменений. Сила в конечностях достаточная. Сухожильно-периостальные рефлексy живые, равны, патологических стопных знаков нет. Координация и чувствительность не изменены. Отмечается напряжение кивательной мышцы справа. Насильственный поворот головы влево, усиливающийся при ходьбе, с наличием ретроколлеса, клоническим компонентом при попытке удержать голову прямо. Положителен корригирующий жест в виде прикасания рукой до волос, левой щеки. При определенных действиях (приведение-отведение) руки справа появляется чувство напряжения и произвольные движения правого плеча, исчезающие при перемене положения руки. Явления писчего спазма постепенно нарастают, писать правой рукой может только медленно в положении стоя, легче писать карандашом.

Больной С.Ф., (отец больной П.Н.) 57 лет. Диагноз: Мультифокальная мышечная дистония с наличием спастической кривошеи, спастической дисфонии, дистонии плечевого пояса справа, писчего спазма. В возрасте 10 лет появилось затруднение письма – чувство напряжения в правой кисти во время письма. С 30 лет – нарушение плавности, звучности речи вследствие произвольного сокращения речевой мускулатуры, голос стал прерывающийся и задышающийся. В 40-летнем возрасте присоединились периодически напряжение, насильственные движения в верхних конечностях в виде пронации плеча, предплечья, напряжение и перекашивание мышц живота. Несколько лет назад при движении, волнении появился произвольный поворот головы влево. Со слов пациентки, у бабушки больной П.Н. (отца больного С.Ф.) с 40-летнего возраста отмечались насильственные движения в шейном отделе в виде поворота головы в сторону при движении, физической нагрузке.

Таким образом, в семье 1 в трех поколениях наблюдались дистонические синдромы различной локализации в форме спастической кривошеи, спастической дисфонии, дистонических спазмов в области верхних конечностей, мышц живота. Достоверно известно о прогрессирующем течении заболевания у больных во 2 и 3 поколениях, причем в данной семье отмечается нарастание тяжести клинических проявлений и возраста начала заболевания в каждом последующем поколении.

Семья 2. Больная Г.С., 68 лет. Диагноз: Краниальная дистония в форме блефароспазма 2-3 степени тяжести, функциональная слепота. В 60-летнем возрасте появилось учащенное моргание, которое через 6 месяцев после стресса стало беспокоить чаще, появилось насильственное зажмуривание круговых мышц глаз. При осмотре: Ориентирована, контактна. Черепные нервы-без особенностей. Тонус в конечностях не изменен. Сила в конечностях достаточная. Сухожильно-периостальные рефлексy живые, равны, патологических знаков нет. Чувствительность не изменена. Легкий статокинетический тремор рук. В позе Ромберга устойчива. Во время осмотра насильственные тонические спазмы круговых мышц глаз частотой до 5-7 в минуту, усиливающиеся при движении, волнении, при ярком освещении, уменьшающиеся в положении сидя. Положителен корригирующий жест в виде смещения наружного угла глаза кнаружи.

Больной Г.В., 42 года, сын больной Г.С. Диагноз: Фокальная мышечная дистония в форме спастической кривошеи 1 степени тяжести. В 35-летнем возрасте постепенно развился насильственный поворот головы вправо при движении, беспокоил периодически. В настоящее время невыраженный кратковременный насильственный поворот головы вправо появляется редко при физической нагрузке, сильном волнении. В неврологическом статусе – незначительная гипертрофия, напряжение кивательной мышцы слева, других проявлений дистонического синдрома в покое и при функциональных нагрузках не выявлено. В остальном неврологический статус без особенностей.

В представленной семье наблюдаются фокальные формы дистонии (блефароспазм, спастическая кривошея) в двух поколениях, у матери и сына. Интересным является сочетание у больной Г.С. фокальной мышечной дистонии (блефароспазма) и легкого статокинетического тремора рук, который в литературе описывается как одно из проявлений «forme fruste» как при гиперкинетической, так и при ригидной формах торсионной дистонии.

Семья 3. Больная А.М., 52 года. Диагноз: Сегментарная мышечная дистония в форме спастической кривошеи, тонико-клонический вариант, дистонии плечевого пояса справа. Больна с 33-летнего возраста, когда без видимых причин в течение 6 месяцев развились эпизоды насильственного поворота головы вправо, тремор головы по типу отрицания, усиливающиеся при движении, волнении, боли в шейном отделе позвоночника. Два года назад присоединились насильственные движения в лучезапястном суставе справа при движении. При осмотре: Адекватна. Черепные нервы без особенностей. Сила и тонус в левой руке и ногах не изменены, в правой руке – тонус дистоничный, насильственное сгибание в лучезапястном суставе. Сухожильно-периостальные рефлексы живые, равны, патологических стопных знаков нет. Чувствительность не изменена. Непроизвольный насильственный поворот головы вправо с незначительным ретроколлизом. При выравнивании положения головы появляется клонический компонент по типу отрицания. Положителен корригирующий жест (прикасание левой рукой до щеки) с выравниванием положения головы на непродолжительное время. Больная А.М. имеет старшего родного брата (больной К.Б. 60 лет), у которого с 40 лет наблюдается насильственное зажмуривание глаз, заболевание постепенно прогрессирует. Пациент К.Б. представлен по описанию сестры, от осмотра отказывается.

Таким образом, в представленном случае дистонические синдромы различной локализации (спастическая кривошея, дистония плечевого пояса справа, блефароспазм) наблюдаются у членов одной семьи (брата и сестры). В наших наблюдениях это единственный пример проявления дистонических синдромов в одном поколении.

Семья 4. Больной С.Ю., 58 лет. Диагноз: Сегментарная мышечная дистония в форме блефароспазма, спастической кривошеи 2-3 степени тяжести. Жалобы на насильственное зажмуривание глаз, наклон головы вперед и вправо, усиливающиеся при физической нагрузке. Заболевание началось с развития насильственного зажмуривания глаз 9 лет назад, 6 лет назад присоединились насильственные движения в шейном отделе. При осмотре: Адекватен. Черепные нервы без особенностей. Сила, тонус в конечностях не изменены. Сухожильно-периостальные рефлексы живые, равны, патологических знаков нет.

Чувствительность сохранена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Насильственный наклон головы вправо, усиливающийся при движении, поднятие плеча справа. Голова удерживается в срединном положении только с помощью корригирующих приемов. Насильственные зажмуривания глаз 3-4 раза в минуту, усиливающееся при ярком свете. Со слов больного, у его матери с 35 лет отмечалось насильственное зажмуривание глаз.

В данном случае в семье имеет место проявление дистонических синдромов в двух поколениях. В наших наблюдениях это единственный пример наличия блефароспазма у матери и сына. Причем во втором поколении отмечается постепенное прогрессирование процесса с распространением дистонического синдрома на цервикальную область.

Семья 5. Больная Б.Н., 58 лет. Диагноз: Фокальная мышечная дистония в форме писчего спазма. Жалобы на нарушение почерка. Данные жалобы появились год назад без видимой причины, постепенно нарастают. Объективно: Ориентирована, контактна. Черепные нервы, рефлекторная сфера без особенностей. Сила, тонус в конечностях не изменены. Координация и чувствительность сохранены. Во время письма появляется насильственное сгибание в области правого лучезапястного сустава, приведение большого пальца, при этом придерживает правую кисть левой рукой. После написания нескольких слов подчерк становится неразборчивым. Со слов больной, у отца со школьного возраста наблюдалось напряжение в правой кисти во время письма, ухудшение почерка. В данном случае дистонический синдром в форме писчего спазма наблюдается у ближайших родственников в двух поколениях. Во втором поколении (у дочери) заболевание началось в более позднем возрасте и имеет более выраженную степень функциональных нарушений.

Семья 6. Больной Я.В., 52 года. Диагноз: Фокальная мышечная дистония в форме спастической кривошеи 3-4 степени, тоническая форма. В возрасте 43 лет в течение 6 месяцев развился насильственный поворот головы вправо, усиливающийся при физической нагрузке, волнении. При осмотре: Адекватен. Черепные нервы без особенностей. Сила, тонус в конечностях не изменены. Сухожильно-периостальные рефлексы живые, равны, патологических стопных знаков нет. Чувствительность сохранена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Насильственный поворот головы вправо, усиливающийся при движении. Напряжение трапециевидной, ременной мышц справа, гипертрофия левой кивательной мышцы. Подобное заболевание появилось у сына 27 лет в 16-летнем возрасте, не прогрессирует. В настоящее время незначительный насильственный поворот головы в сторону с наличием клонического компонента отмечается только при волнении, физической нагрузке. В данной семье дистонический синдром в форме спастической кривошеи наблюдается в двух поколениях – у отца и сына. Начало заболевания во втором поколении (у сына) отмечалось в более раннем возрасте (с 16 лет) и в настоящее время характеризуется незначительной выраженностью клинических проявлений.

Семья 7. Больной К.А., 41 год. Диагноз: Фокальная мышечная дистония в форме спастической кривошеи 3 степени, тоническая форма. Заболел 2 года назад, когда постепенно в течение года развился насильственный поворот головы влево, боли в шейном отделе. Неврологический статус: Ориентирован, контактен. Черепные нервы без особенностей. Сила, тонус в конечностях не изменены. Сухожильно-

периостальные рефлексy живые, равны, патологических стопных знаков нет. Чувствительность и координация не изменены. Насильственный поворот головы влево, усиливающийся при движении, волнении. Голову в срединное положение выводит только при помощи корригирующих жестов. Напряжение трапецевидной, ременной мышц слева, гипертрофия и напряжение правой кивательной мышцы. Со слов пациента, у матери со школьного возраста наблюдался насильственный поворот головы в сторону. В 19-летнем возрасте она была подвергнута оперативному лечению по поводу спастической кривошеи на периферическом уровне. Также насильственный поворот головы в сторону с молодых лет отмечался и у бабушки. Таким образом, в данной семье дистонический синдром в форме спастической кривошеи наблюдается в трех поколениях.

Семья 8. Больная И.Т., 52 года. Диагноз: Торсионная мышечная дистония, генерализованная форма, легкой степени тяжести. Жалобы на скованность, неловкость в конечностях, насильственные движения в руках, затруднение письма. Больна с 15 лет, когда стали беспокоить периодически неловкость, скованность правой ноги. Постепенно подобные ощущения развились в левой ноге, появилось затруднение ходьбы, подворачивание стоп. Затем присоединилось напряжение, насильственные движения в указательном пальце правой кисти при выполнении каких-либо действий. 9 лет назад насильственные движения в правой руке стали более выраженными, присоединились насильственные движения в левой руке. Объективно: Адекватна. Черепные нервы без особенностей. Сила в конечностях достаточная. Легкая дистония при исследовании мышечного тонуса в конечностях. Сухожильно-периостальные рефлексy умеренные, равны, патологических знаков нет. Чувствительность сохранена. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Отмечается подворачивание стоп при ходьбе. Правая кисть при письме напрягается и ротируется наружу. Со слов больной И.Т., ее дочь (больная И.С. 30 лет) с 4-х летнего возраста отмечалось периодически затруднение ходьбы, скованность в ногах, чувство «сведения» в них, которые постепенно распространились на верхние конечности, туловище. В настоящее время данные жалобы беспокоят периодически при движении. Таким образом, в описанном примере в двух поколениях отмечается генерализованная форма мышечной дистонии. Во втором поколении (у дочери) заболевание проявилось в более раннем возрасте. В двух поколениях имеет место медленно прогрессирующее течение заболевания, умеренно выраженная степень клинических проявлений.

Известно, что синдром паркинсонизма является атипичным клиническим проявлением гетерозиготного носительства мутации в гене ГЦГ-1, в типичных случаях имеющих клинику генерализованной торсионной дистонии. Кроме того, в литературе приводятся описания больных Дофа-зависимой торсионной дистонией, генетическое обследование которых выявило мутации в гене паркина, носители которого в классических случаях имеют клинические проявления ювенильного паркинсонизма [1,2]. С этих позиций интересными являются два следующих клинических наблюдения, в которых у родственников в нескольких поколениях имеются проявления фокального дистонического синдрома и синдрома паркинсонизма.

Семья 9. Больная К.Т., 49 лет. Диагноз: Фокальная мышечная дистония в форме спастической кривошеи, ретроколлис, тонико-клоническая форма, 3 степени тяжести. Жалобы на насильственное запрокидывание головы кзади, периодические боли в шейном отделе, которые появились год назад без видимой причины. При осмотре: Ориентирована, контактна. Черепные нервы без особенностей. Сила, тонус в конечностях не изменены. Сухожильно-периостальные рефлексy живые, равны, патологических стопных знаков нет. Чувствительность и координация не изменены. Насильственное движение головы назад с клоническим компонентом, усиливающееся при движении, волнении. Напряжение шейных мышц задней группы. Корректирующий жест положителен в виде касания до подбородка рукой.

Больная К.Р., 71 год (мать больной К.Т. 49 лет) 1,5 года назад появились дрожание в правой руке, тремор головы по типу «да-да», усиливающиеся при волнении. В неврологическом статусе: ориентирована, контактна; черепные нервы без особенностей. Легкое повышение тонуса в правых конечностях по экстрапирамидному типу, ахейрокинез справа. Сила в конечностях достаточная. Сухожильно-периостальные рефлексy живые, равны, патологических знаков нет. Координация и чувствительность не изменены. Тремор покоя правой руки имеет своеобразный характер, так как исчезает после нескольких прикосновений левой рукой к предплечью и кисти справа, что позволило нам предположить наличие корректирующего жеста в данном случае. Со слов родных, у бабушки больной К.Т. (мамы больной К.Р.) в пожилом возрасте наблюдалось дрожание правой руки, головы, насильственные движения в области лица.

Семья 10. Больная Д.Л., 55 лет. Диагноз: Фокальная мышечная дистония в форме спастической кривошеи, ретроколлис. Жалобы на насильственный поворот головы вправо и запрокидывание ее назад, боли в шейном отделе позвоночника. Заболела в возрасте 43 лет, когда без видимой причины постепенно развились вышеуказанные жалобы. При осмотре – ориентирована, контактна. Черепные нервы без особенностей. Сила, тонус в конечностях не изменены. Сухожильно-периостальные рефлексy живые, равны, патологических знаков нет. Координация и чувствительность сохранены. Насильственное движение головы вправо и запрокидывание ее назад, усиливающееся при движении, волнении. Напряжение шейных мышц задней группы. Корректирующий жест положителен в виде касания до подбородка рукой. Со слов пациентки, у мамы отмечалось дрожание в руках; у родной сестры бабушки – насильственный наклон головы вниз; родная тетья в настоящее время наблюдается с диагнозом болезнь Паркинсона.

Семья 11. Больная Ц.И., 30 лет. Диагноз: Фокальная мышечная дистония в форме писчего спазма. Заболевание началось 5 лет назад с появления выраженных болей в правой кисти во время письма. Затем постепенно присоединились напряжение, насильственное движение указательного пальца, дрожание кисти во время письма. При осмотре в неврологическом статусе очаговых неврологических симптомов не выявлено. В настоящее время из-за насильственных движений в правой руке пишет левой рукой. Отец больной Ц.И. (больной З.Н. 57 лет) в течение 8 лет наблюдается с диагнозом лицевой гемиспазм слева. Заболевание развивалось постепенно с появления непроизвольного подергивания в области левого глаза, затем в течение года присоединилось подергивание в области угла рта слева. При осмотре отмечается тикоидный гиперкинез мышц левой половины лица. В

остальном неврологический статус без очаговых симптомов. Таким образом, в данной семье проявления писчего спазма имеются у дочери, у отца отмечается лицевой гемиспазм, который не относится к дистоническим синдромам. Однако клинические проявления этих заболеваний характеризуются наличием непроизвольных движений различной локализации, что сближает указанные нозологические формы.

Работая с больными мышечными дистониями более 7 лет, мы предполагаем, что знаем практически всех больных в республике с данной патологией. На сегодняшний день нам удалось выявить 16 человек из 11 семей, что составляет 3,5% случаев от всех состоящих на учете в республике случаев мышечных дистоний. По форме проявления у 10 человек зарегистрированы фокальные дистонии, у 3 – сегментарные, у 1 – мультифокальная, генерализованные – у 2 пациентов. Из них 3 больных с наличием блефароспазма, 2 – с наличием писчего спазма, 10 – с наличием спастической кривошеи, 2 – с генерализованной формой дистонии. Кроме того, в группу наблюдения как члены семьи вошли 1 больной лицевым гемиспазмом и 2 больных синдромом паркинсонизма.

Приведенные наблюдения подтверждают приоритетность молекулярно-генетических исследований в постановке диагноза при различных неврологических заболеваниях. Это обусловлено выраженной генетической гетерогенностью, широкой вариабельностью фенотипических проявлений и значительной ролью наследственных факторов в развитии патологии нервной системы [1-5].

Литература

1. Иллариошкин, С. Н., Иванова-Смоленская, И. А., Маркова, Е. Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА 2002. С. 225 – 281.
2. Иллариошкин, С. Н., Маркова, Е. Д., Миклина, Н. И. Молекулярная генетика наследственных дистонических синдромов // Журнал неврологии и психиатрии. 2000. № 8. С. 60 – 66.
3. Миклина, Н. И. Молекулярно-генетический анализ торсионной дистонии: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.13. ГУ НИИ РАМН. М., 1999. 18 с.
4. Шток, В. Н., Иванова-Смоленская, И. А., Левин, О. С. Экстрапирамидные расстройства. М. «Медпресс-информ», 2002. 588 с.
5. Gambarin, M., Valente, EM, Liberini. PAtypical phenotypes and clinical variability in a large Italian family with DYT1-primary torsion dystonia // Mov. Disord. 2006. Vol. 21, № 10. P. 1782 – 1784.