

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. С.В. Прокопенко

Реферат на тему:

«Болезнь Галлервордена-Шпатца»

Выполнила: ординатор 1 года
кафедры нервных болезней с курсом ПО
специальности 31.08.42 Неврология

Шабалина Дарья Олеговна

Красноярск 2022

Оглавление

Общие сведения.	3
Историческая справка.....	3
Распространенность и тип наследования.....	4
Клиническая картина.	6
Диагностика.	7
Лечение.....	8
Прогноз.....	9
Список литературы:	10

Общие сведения.

Болезнь Галлервордена-Шпатца (БГШ, нейродегенеративное заболевание с накоплением железа в мозге, NBIA1, пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация, PKAN, МКБ 10 – G23.0) – редкое наследственное аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, связанное с накоплением железа в базальных ганглиях.

В классическом варианте болезнь Галлервордена-Шпатца начинается в детском возрасте. Симптомы заболевания включают быстро нарастающий дистонический гиперкинез, дизартрию, психические и когнитивные расстройства. Как правило, в течение 10 лет болезнь приводит к утрате активности и летальному исходу. В 15 % случаев болезнь Галлервордена – Шпатца начинается на вторых-третьих десятилетиях жизни, прогрессирует более медленно и проявляется различными видами гиперкинезов и психическими расстройствами.

Заболевание ассоциировано с мутациями гена PANK2, кодирующего пантотенаткиназу-2 — ключевой регуляторный фермент в биосинтезе кофермента А

Историческая справка

Заболевание впервые описали в 1922 г. немецкие невропатологи Юлиус Галлерворден (Julius Hallervorden) и Уго Шпатц (Hugo Spatz) на основании наблюдений за семьей, в которой сразу у пяти сестер были обнаружены признаки деменции и дизартрии. При вскрытии тел двух сестер врачи обнаружили коричневые пятна, оказавшиеся отложениями железа, в различных областях головного мозга, особенно в бледном шаре и черной субстанции — составных частях базальных ганглиев. В 1958 г. А. Мейер (A. Meyer) описал ещё 30 случаев этого же заболевания.

Позднее ученые предлагали переименовать недуг в «болезнь Марфы – Алмы» в честь двух сестер, чьи ткани головного мозга впервые исследовались. Причиной стало участие Юлиуса Галлервордена, чье имя стояло в названии заболевания, в программе по стерилизации и физическому уничтожению людей с психическими расстройствами в фашистской Германии.

В 1996 г. Тодд Тейлор (Todd Taylor) предположил, что это расстройство можно описать как нейродегенеративное заболевание с накоплением железа в мозге (neurodegeneration with brain iron accumulation-1, NBIA1). На сегодняшний день в мире наряду с возникшими ранее названиями распространено сокращённое наименование заболевания — NBIA1.

В 2001 г. был идентифицирован ген PANK2, мутации в котором ассоциированы с развитием болезни Галлервордена – Шпатца.

Распространенность и тип наследования.

Болезнь Галлервордена – Шпатца относится к крайне редким и встречается по всему миру с частотой 1 случай на 1 млн населения. Заболеванию с равной вероятностью подвержены и мужчины, и женщины.

NBIA1 наследуется по аутосомно-рецессивному механизму, ген картирован на 20-й хромосоме: болезнь проявляется в том случае, если ребенок получает от обоих родителей по одной копии гена с мутацией, сами родители при этом являются бессимптомными носителями. В клинической практике встречаются как семейные, так и спорадические случаи заболевания.

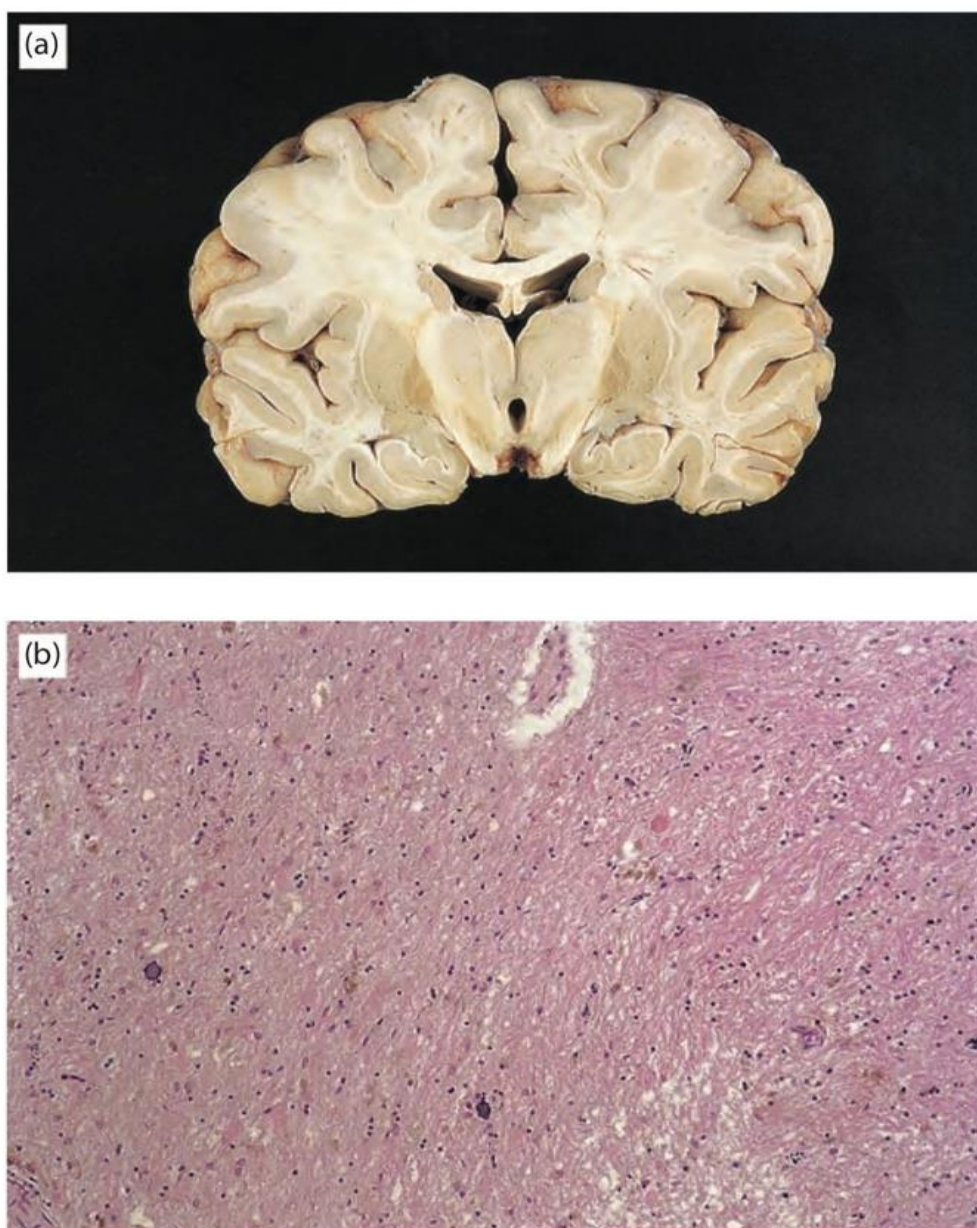
Молекулярные механизмы и патоморфология.

Болезнь Галлервордена – Шпатца ассоциирована с мутациями гена PANK2, кодирующего пантотенаткиназу-2, ключевой регуляторный фермент в биосинтезе кофермента А. Пантотенаткиназа-2 катализирует фосфорилирование пантотената (витамина B5), N-пантотеноилцистеина и пантетеина.

Мутации гена PANK2 приводят к снижению количества активного фермента и избыточному накоплению цистеина в базальных ганглиях. Цистеин связывает ионы железа, формируя устойчивые комплексы, разрушающие нейрональные белки. Мутации гена PANK2 также приводят к индукции реакции перекисного окисления с образованием свободных радикалов, что способствует апоптозу нейронов базальных ганглиев. На месте разрушенных нейронов развивается глиоз, придающий пораженным тканям мозга губчатый вид. Апоптоз нейронов базальных ганглиев приводит к проявлению клинических симптомов нейродегенеративного заболевания.

Выделено два основных патоморфологических маркера БГШ — интенсивная коричневая пигментация и наличие сфероидных нейроаксональных образований в базальных ганглиях, преобладающих в области медиального сегмента бледного шара и ретикулярной части черной субстанции. Формирование специфичной коричневой пигментации связано с локальным высоким содержанием железа и железосодержащего пигмента в межклеточном пространстве. Аксональные сфероиды при БГШ обнаруживаются не только в базальных ганглиях, но также в коре, белом веществе больших полушарий, спинном мозге, периферических нервах. Сфероиды представляют собой локальные расширения пресинаптических терминалей аксонов, которые содержат белки нейрофиламента, гранулы липофусцина, убиквитин, супероксиддисмутазу, ферритин, окисленное железо. Эти патоморфологические находки позволяют отнести БГШ к группе

болезней, названных синуклеинопатиями, к которым также относятся болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, мультисистемная атрофия (рис 1).



5.7 NBIA of the PKAN type. (a) Characteristic yellow-brown discolouration and atrophy of globus pallidus. **(b)** Axon spheroids, calcospherites and brown pigment deposits in the globus pallidus.

Рисунок 1. Макро- и микроскопическое исследование болезни Галлервордена-Шпатца.

(а) Характерное желто-коричневое изменение цвета и атрофия бледного шара. (б) Сфероиды аксонов, калькосфериты и отложения коричневого пигмента в бледном шаре.

Клиническая картина.

Клиническая картина полиморфна и включает экстрапирамидные нарушения (дистонии, в том числе и оромандибулярную, акинетико-ригидный синдром, различные гиперкинезы), расстройства когнитивных функций, пирамидную и мозжечковую симптоматику, зрительные нарушения, эпилептические припадки. Когнитивные нарушения не являются специфическим признаком заболевания, носят подкорково-лобный характер, сочетаются с нарушениями памяти, аффективными и поведенческими расстройствами (импульсивность, обсессивно-компульсивные проявления).

Выделяют три клинических формы болезни Галлервордена – Шпатца:

1. Раннюю детскую (классическую) с дебютом в 4–10 лет;
2. Ювенильную с началом в 10–18 лет;
3. Взрослую (атипичную), развивающуюся после 18 лет.

Детская форма чаще всего проявляется после 5 лет и отличается быстрыми темпами прогрессирования. В 90 % случаев первым симптомом становится дистония нижних конечностей, затрудняющая ходьбу. Затем, как правило, происходит генерализация процесса с его распространением на мышцы глотки, лица, туловища. Наряду с генерализованными вариантами могут отмечаться мультифокальный или сегментарный тип дистонии. Наиболее часто наблюдается писчий спазм, блефароспазм, лицевой параспазм, спастическая кривошея. У трети пациентов отмечаются признаки паркинсонизма: мышечная ригидность и гипокинезия. В ряде случаев имеют место эпилептические приступы. Также болезнь характеризуется когнитивными расстройствами в виде снижения внимательности и памяти с постепенным развитием олигофрении; психическими изменениями с преобладанием агрессивности и асоциального поведения. Отмечается дизартрия. У большинства больных имеются нарушения остроты зрения. В 68% случаев они обусловлены атрофией зрительных нервов, в 29% случаев — пигментной ретинопатией. Для детской формы болезни Галлервордена-Шпатца типично быстрое прогрессирование с полной потерей в течение 10-15 лет способности к передвижению.

Ювенильная форма характеризуется дебютом в виде фокальной (конечностной, оромандибулярной) дистонии. У этих больных типичны нейropsychологические, поведенческие и когнитивные расстройства. Тип прогрессирования симптомов этой формы более медленный.

Взрослая форма болезни Галлервордена – Шпатца встречается реже (не более 15% всех случаев болезни). В равной степени она проявляется различными видами гиперкинезов и в виде синдрома паркинсонизма. Характерно обеднение активных движений (гипокинезия), генерализованная ригидность мышц (симптом «зубчатого

колеса»), постуральный тремор и неустойчивость (атаксия). Оценка последней возможна при помощи пробы Тавенарда — попыток вывести пациента из состояния равновесия в положении стоя, путем подталкивания его за плечи вперед и в стороны. Главной особенностью является сочетание паркинсонизма с различными гиперкинезами (миоклониями, фокальной торсионной дистонией, атетозом, гемибализмом). Степень нарушения когнитивных функций может варьировать от полной сохранности до прогрессирующей деменции. Возможны эмоциональная лабильность, депрессия, агрессивность, эпилептические приступы.

Диагностика.

Первичную диагностику NBIA1 проводит невролог. Благодаря полиморфизму симптоматики, постановка диагноза болезни Галлервордена-Шпатца представляет трудную задачу. В результате учеными были предложены основные и дополнительные критерии для постановки диагноза БГШ. К основным признакам отнесены начало в первые два десятилетия жизни, прогрессирующее течение, наличие экстрапирамидных расстройств (дистония, ригидность или хореоатетоз), снижение интенсивности сигнала на МРТ от базальных ганглиев (особенно бледного шара и черной субстанции). Дополнительными симптомами заболевания являются пирамидные знаки (спастичность и патологические стопные рефлексы), прогрессирующее снижение интеллекта, пигментный ретинит, атрофия зрительных нервов, эпилептические припадки, положительный семейный анамнез, указывающий на аутосомно-рецессивный тип наследования. Критериями исключения NBIA1 служат признаки иных болезней, способных объяснить данную клиническую картину: гепатоцеребральной дегенерации, болезни Гентингтона, других аутосомно-доминантных заболеваний. Несмотря на явный прогресс в определении дефиниций БГШ, некоторые из названных критериев не применимы к части случаев, в частности, возраст начала заболевания. Это связано с тем, что в литературе встречаются описания случаев начала БГШ у пациентов даже старше 30 лет, диагноз которых подтвержден с помощью ДНК-диагностики.

В диагностике опираются на данные неврологического статуса и электроэнцефалографии. При нарушении зрения проводят консультацию офтальмолога, визиометрию, офтальмоскопию. Определение типа наследования осуществляет генетик путем составления генеалогического древа. Возможна ДНК-диагностика (поиск мутаций в гене пантотенаткиназы).

Основополагающим методом диагностики болезни Галлервордена-Шпатца выступает МРТ. Во всех типичных вариантах патологии в режиме T2 на МРТ головного

мозга определяется расположенная в области бледного шара гиперинтенсивная зона овальной формы, окруженная еще большей гипоинтенсивной зоной. Подобная МРТ-картина является патогномоничной и получила название «глаз тигра» (рис 2). Гипоинтенсивная зона представляет собой «глаз», а гиперинтенсивная — его «зрачок». Время появления этого признака на томограммах пока дискутируется. По мнению одних авторов «глаз тигра» может появляться еще до клинической манифестации болезни, по мнению других — через несколько лет от дебюта клинических симптомов.

Применение позитронно-эмиссионной томографии позволяет у больных с БГШ обнаружить регионарное снижение церебрального кровотока в лобно-теменных долях, бледном шаре и стриатуме (рис 3).

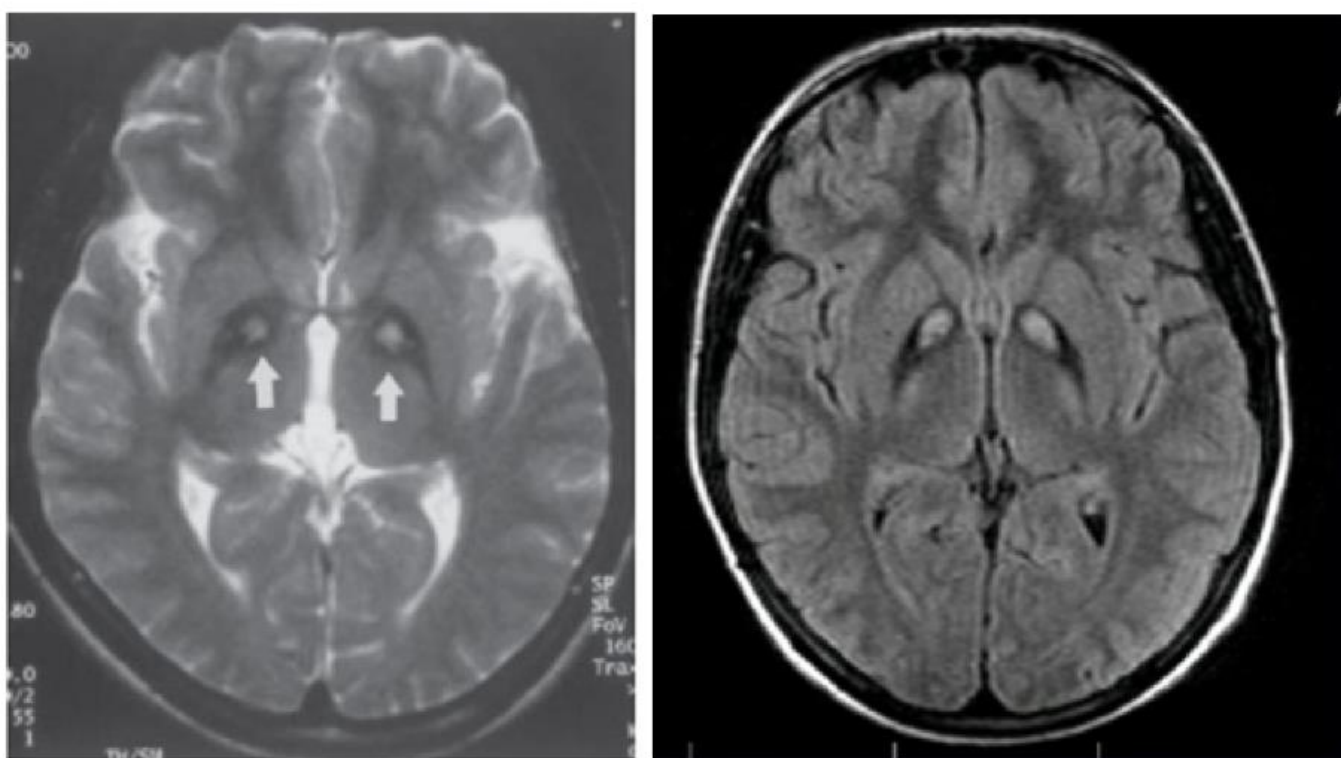


Рисунок 2. Патогномоничная МРТ-картина «глаз тигра».

Лечение

К настоящему времени эффективного лечения БГШ не существует. С учетом известного патогенеза предпринята попытка применения хелатных соединений, однако она не увенчалась успехом, так как при NBIA1 наблюдается лишь локальное увеличение содержания железа в головном мозге, в то же время его обмен в целом не страдает.

Специфического лечения болезни Галлервордена – Шпатца не разработано, проводится только симптоматическая терапия. При синдроме паркинсонизма назначаются дофаминовые агонисты (мирапекс, проноран) или амантадины (мидантан), при гиперкинезах — атипичные бензодиазепины (клоназепам) и вальпроаты (депакин, энкорат). Для коррекции когнитивных и психических нарушений применяются вещества, влияющие

на нейромедиаторный обмен (нейромидин, глиатилин), атипичные нейролептики (клозапин) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (венлафаксин). Также пациентам с болезнью Галлервордена – Шпатца назначается пантотеновая кислота, коэнзим Q и другие антиоксиданты.

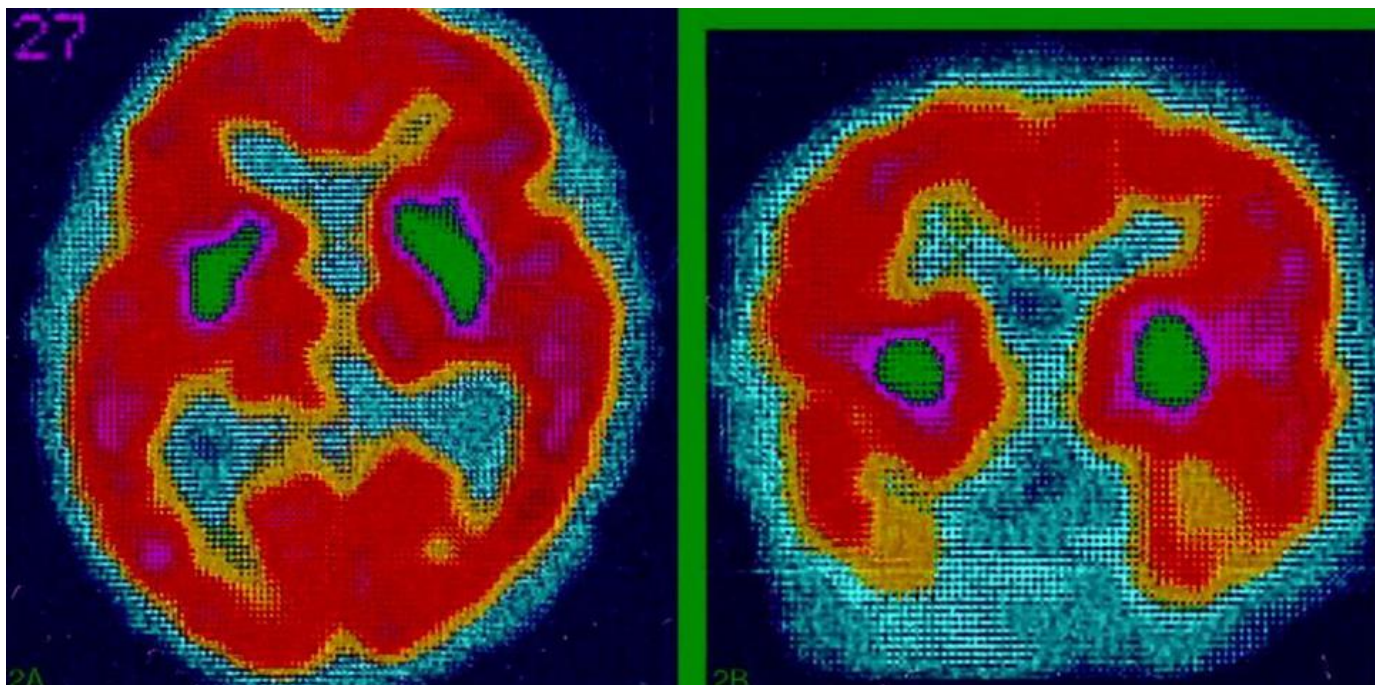


Рисунок 3. ПЭТ-исследование головного мозга при болезни Галлервордена-Шпатца.

Симптоматическая терапия болезни Галлервордена-Шпатца позволяет уменьшить проявленность клинических симптомов, продлить способность пациентов к самообслуживанию. Вместе с тем продолжается разработка новых способов лечения. Исследуется эффективность применения пантотеновой кислоты. Получены данные о положительном влиянии на течение заболевания магнитной стимуляции бледного шара.

Прогноз.

Прогноз при болезни Галлервордена – Шпатца зависит от формы заболевания. Так, детская форма характеризуется утратой способности к самостоятельному передвижению и летальным исходом в течение 10 – 15 лет. Ювенильная форма прогрессирует медленнее, а пациенты со взрослой формой заболевания сохраняют функциональную активность в течение 15 – 40 лет.

Список литературы:

1. Гамисония А.М. Болезнь Галлервордена – Шпатца: [Электронный ресурс] // ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2019. – URL: https://www.genokarta.ru/disease/Bolezn_Gallervordena-Shpatca.
2. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В. Когнитивные нарушения: руководство для врачей. – Москва, 2019. – 416 с.: ил.
3. Пономарев В.В. Болезнь Галлервордена - Шпатца (клинический обзор и собственное наблюдение) // Междунар. неврол. журн.; МНЖ. 2019. №3.
4. Левин О.С., Юнищенко Н.А., Амосова Н.А. и др. Болезнь Галлервордена — Шпатца с поздним началом // Неврол. журн. — 2020. — № 2. — С. 36-46.
5. Юдина Г.К., Шоломов И.И. Семейный случай болезни Галлервордена — Шпатца // Журн неврол. и психиатр. — 2021. — № 1. — С. 49-50.
6. Федосеева Ирина Фаисовна, Попонникова Татьяна Владимировна, Галиева Галина Юрьевна, Мошнегуц Сергей Валерьевич КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕДКОГО НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ С НАКОПЛЕНИЕМ ЖЕЛЕЗА В МОЗГЕ, ТИП 4, У РЕБЕНКА 15 ЛЕТ // Рос вестн перинатол и педиат. 2019. №5.
7. Перунова Н. Ю., Бобылова М. Ю., Прыгунова Т. М. Клинико-электроэнцефалографическая характеристика нейродегенерации с накоплением железа в мозге 5-го типа у детей на примере 5 случаев // Русский журнал детской неврологии. 2020. №1.