

Синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера с трансформацией фенотипа в динамике и ошибочной диагностикой болезни двигательного нейрона (клиническое наблюдение)

Шевчук Д.В., Гришина Д.А., Нужный Е.П., Захарова М.Н.
ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

В статье представлено клиническое наблюдение синдрома Герстманна–Штраусслера–Шейнкера (СГШШ) – прогрессирующего наследственного прионного заболевания с крайне редким фенотипом, который на протяжении всего заболевания претерпевал динамические изменения, в итоге привел к ошибочной диагностике болезни двигательного нейрона. Важной особенностью наблюдения является клиническая картина прогрессирующей миелопатии, вероятно, в результате отложения бляшек прионного белка, с развитием симптомов поражения нижнего мотонейрона (гипотрофии, арефлексия, фасцикуляции и мышечная гипотония). Рассмотрены клинические, лабораторные, электрофизиологические и нейровизуализационные особенности данного случая. Окончательный диагноз был верифицирован при проведении полноэкзомного секвенирования – выявлена типичная для СГШШ мутация p.P102L в гене прионного белка PRNP. Обсуждается целесообразность включения СГШШ в дифференциально-диагностический ряд у пациентов с прогрессирующими двигательными нарушениями, положительным семейным анамнезом и неизменной проводящей функцией длинных нервов по данным электронейромиографии.

Ключевые слова: синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера; прионный белок; ген PRNP; болезнь двигательного нейрона.

Контакты: Мария Николаевна Захарова; zakharova@neurology.ru

Для ссылки: Шевчук ДВ, Гришина ДА, Нужный ЕП, Захарова МН. Синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера с трансформацией фенотипа в динамике и ошибочной диагностикой болезни двигательного нейрона (клиническое наблюдение). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(4):68–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-68-75

Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome with phenotypic change in dynamics and misdiagnosis of a motor neurone disease (clinical case)

Shevchuk D.V., Grishina D.A., Nuzhny E.P., Zakharova M.N.

Research Center of Neurology, Moscow

80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

This article presents a clinical case of Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome (GSS) – a progressive inherited prion disease with an extremely rare phenotype that changed dynamically during the course of the disease and eventually led to the misdiagnosis of a motor neurone disease. An important feature of this case is a progressive myelopathy, probably due to the deposition of prion protein plaques, with the development of symptoms of lower motor neuron involvement (muscle atrophy, areflexia, fasciculations and muscle hypotonia). Clinical, laboratory, electrophysiological and neuroradiological features of this case are presented. The final diagnosis was verified by whole-exome sequencing – a typical mutation p.P102L in the prion protein gene PRNP was identified. It is discussed whether GSS should be included in the differential diagnosis in patients with progressive motor disorders, a family history and unchanged long nerve conduction function according to electromyography.

Keywords: Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome; prion protein; PRNP gene; motor neurone disease.

Contact: Maria Nikolaevna Zakharova; zakharova@neurology.ru

For reference: Shevchuk DV, Grishina DA, Nuzhny EP, Zakharova MN. Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome with phenotypic change in dynamics and misdiagnosis of a motor neurone disease (clinical case). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(4):68–75. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-4-68-75

Синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера (СГШШ; OMIM 137440) является ультраредким прогрессирующим неизбежно фатальным наследственным прионным заболеванием. Прионные болезни могут быть приобретенными, наследственными или возникать спорадически; средняя заболеваемость составляет 1 случай на 1 млн населения в год [1]. Считается, что в основе их патогенеза

лежит дисфункция прионного белка, когда вследствие определенных причин он приобретает патологическую конформацию, что приводит к накоплению его мутантных форм в центральной нервной системе и развитию процессов нейродегенеративного каскада. Доля генетически обусловленных прионных болезней составляет около 10–15% [2]. Генетические формы прионных заболеваний имеют

аутосомно-доминантный тип наследования и связаны с мутациями в гене прионного белка (*PRNP*), приводя к трем основным фенотипам: болезнь Крейтцфельда–Якоба (БКЯ), СГШШ и семейная фатальная бессонница, которые отличаются друг от друга клинической картиной, возрастом дебюта первых симптомов и продолжительностью жизни [1].

В соответствии с первым клиническим описанием СГШШ в австрийской семье в 1936 г., его «классические» отличительные проявления – неуклонно прогрессирующая мозжечковая атаксия в сочетании с когнитивными нарушениями до степени деменции. В отличие от БКЯ и семейной фатальной бессонницы, при СГШШ наблюдается более длительная продолжительность жизни – около 5–8 лет с момента возникновения первых симптомов. Молекулярно-генетическая основа заболевания была определена в 1989 г., когда была выявлена замена пролина в позиции 102 на лейцин (р.Pro102Leu) в гене *PRNP*, что является самой частой мутацией, ассоциированной с развитием СГШШ [3]. Несмотря на имеющиеся описания классических фенотипов СГШШ, заболевание отличается значительной фенотипической гетерогенностью, что часто затрудняет постановку диагноза на ранних стадиях и требует проведения дифференциальной диагностики с широким спектром других нейродегенеративных болезней.

В данной статье представлено описание клинического случая семейного СГШШ с трансформацией фенотипа по мере развития заболевания, что явилось причиной ошибочной диагностики полиневропатии в дебюте болезни, а также прогрессирующей мышечной атрофии в динамике. Пациентом подписано информированное добровольное согласие на проведение исследования, обработку и представление полученных данных.

Клиническое наблюдение

Пациент П., 54 лет, в ноябре 2022 г. обратился в Консультативно-диагностическое отделение ФГБНУ «Научный центр неврологии» (далее – ФГБНУ НЦН) с жалобами на выраженную слабость в ногах, трудности при ходьбе и невозможность передвижения без дополнительной опоры (ходунков), похудание мышц рук и в большей степени ног, жжение в стопах. В общем анамнезе – врожденный порок сердца (двустворчатый аортальный клапан с незначительным стенозом и умеренной недостаточностью), иные хронические соматические болезни отрицает; токсикологический и инфекционный анамнез неотягощен.

Первые симптомы заболевания отметил в 51 год, когда исподволь появилась и стала нарастать слабость в ногах. В течение последующих 2 лет присоединились ощущение жжения в стопах и слабость в руках. Пациент неоднократно обследовался в неврологических стационарах. Первично наблюдался с диагнозом «хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия» (ХВДП), который был выставлен на основании результатов электронейромиографии (ЭНМГ), проведенной по месту жительства, и повышенных титров антител к ганглиозидам (антитела к сульфатиду, GM1, GM2, GD1b). Проводилась высокодозная терапия глюкокортикоидами без положительного эффекта, следующим этапом – иммуномодулирующая терапия препаратом моноклональных антител (ритуксимаб), также без эффекта от проводимого лечения. Ввиду отсутствия эффекта от иммуносупрессивной терапии в дальнейшем диагноз был пересмотрен в пользу «наследственной моторно-сенсорной невропатии» (НМСН). Проводилось молекулярно-генетическое обследование: мутаций в гене *GJB1*, а также дупликации/делеции гена *RMP22* выявлено не было. Для уточнения диагноза обратился в ФГБНУ НЦН.

Таблица 1. Результат ЭНМГ-исследования проводящей функции периферических двигательных нервов пациента П.

Table 1. Results of ENMG examination of the conduction of the peripheral motor nerves in patient P.

Нерв (отведение) / точка стимуляции	Латентность, мс		Амплитуда, мкВ		Изменение амплитуды, %		Скорость проведения, м/с		Минимальная латентность F-волн, мс	
	значение	норма	значение	норма	значение	норма	значение	норма	значение	норма
Срединный нерв справа (<i>m. APB</i>): запястье	3,12	N<3,5	7,3	N>5,0		N<30		N>50	32,3	N<35
локтевой сгиб	8,30		6,9		-5,5		54,1			
средняя треть плеча	10,7		6,7		-2,9		56,3			
точка Эрба	14,7		5,9		-11,9		57,5			
Глубокий малоберцовый нерв слева (<i>m. EDB</i>): голеностоп	4,24	N<4,0	4,9	N>3,0		N<40		N>40	75,5	N<55
ниже головки малоберцовой кости	14,5		2,5		-49,0		33,1			
подколенная ямка	17,2		2,5		0		37,0			
Глубокий малоберцовый нерв справа (<i>m. EDB</i>): голеностоп – <i>EDB</i>	4,82	N<4,0	3,3	N>3,0				N>40		
ниже <i>fibula</i> – голеностоп	13,9		0,93		-71,8		41,9			
подколенная ямка – ниже <i>fibula</i>	15,7		0,92		-1,08		50,0			
Большеберцовый нерв слева (<i>m. AH</i>): медиальная лодыжка	5,15	N<4,0	4,8	N>4,0				N>40	74,5	N<55
подколенная ямка	16,1		3,6		-25,0		41,1			

Примечание. *m. APB* (*musculus abductor pollicis brevis*) – короткая мышца, отводящая большой палец кисти; *m. EDB* (*musculus extensor digitorum brevis*) – мышца – короткий разгибатель пальцев стопы; *m. AH* (*musculus abductor hallucis*) – мышца, отводящая большой палец стопы; N – норма.

Таблица 2. Результат ЭНМГ-исследования проводящей функции периферических чувствительных нервов пациента П.

Table 2. Results of ENMG examination of the conduction of the sensory peripheral nerves in patient P.

Нерв/отведение	Латентность, мс		Амплитуда, мкВ		Скорость проведения, м/с	
	значение	норма	значение	норма	значение	норма
Срединный нерв справа: II палец кисти	2,46	N<3,0	23,6	N>15,0	54,9	N>50
Поверхностный малоберцовый нерв слева: тыл стопы	3,00		7,7	N>6,0	45,0	N>40
Икроножный нерв слева: наружная лодыжка	3,42		8,5	N>6,0	43,9	N>40

При первичном амбулаторном обращении в ФГБНУ НЦН в неврологическом статусе отмечался нижний вялый парализ без отчетливых чувствительных нарушений, диффузная гипотрофия мышц, гипотония и арефлексия. Пациенту было проведено обследование.

ЭНМГ-исследование (табл. 1, 2; рис. 1): при исследовании глубоких малоберцовых нервов с двух сторон регистрировались «возможные» моторные блоки проведения вне типичных для невралгической компрессии мест — на уровне голени. Проводящая функция исследованных длинных нервов в дистальных отделах не изменена. Все исследованные чувствительные нервы конечностей интактны. Полученные в ходе ЭНМГ-исследования данные не соответствуют электродиагностическим критериям ХВДП (EAN/PNS 2021) и не характерны для НМСН. При исследовании игольчатым электродом в покое в клинически пораженных мышцах ног спонтанная активность мышечных волокон и двигательных единиц не зарегистрирована, отмечена мягкая реиннервационная морфофункциональная перестройка зарегистрированных потенциалов двигательных единиц (ПДЕ): в мышце бедра средняя длительность ПДЕ составила 14,5 мс (+20%), средняя амплитуда ПДЕ — 2823 мкВ; в мышце голени средняя длительность ПДЕ составила 13,0 мс (+13%), средняя амплитуда ПДЕ — 1118 мкВ (рис. 2).

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) периферических нервов по протоколу HRUS (high-resolution ultrasound; входит в дополнительные критерии диагностики ХВДП), площадь поперечного сечения (ППС) срединного нерва на уровне средней трети предплечья составила справа 9,1 мм², слева — 9,5 мм² (N<10); на уровне средней трети плеча справа — 11,6 мм², слева — 9,7 мм² (N<13); ППС верхнего ствола плечевого сплетения составила справа 6,9 мм², слева — 9,7 мм² (N<8); ППС среднего

ствола плечевого сплетения составила справа — 13 мм², слева — 13,9 мм² (N<8); ППС нижнего ствола плечевого сплетения составила справа — 10,8 мм², слева — 14,0 мм² (N<8). Таким образом, обращало на себя внимание незначительное увеличение ППС среднего и нижнего стволов плечевых сплетений (рис. 3).

На основании данных клиничко-нейрофизиологического и нейровизуализационного обследования предполагаемые ранее диагнозы «ХВДП» и «НМСН» были исключены, был предполо-

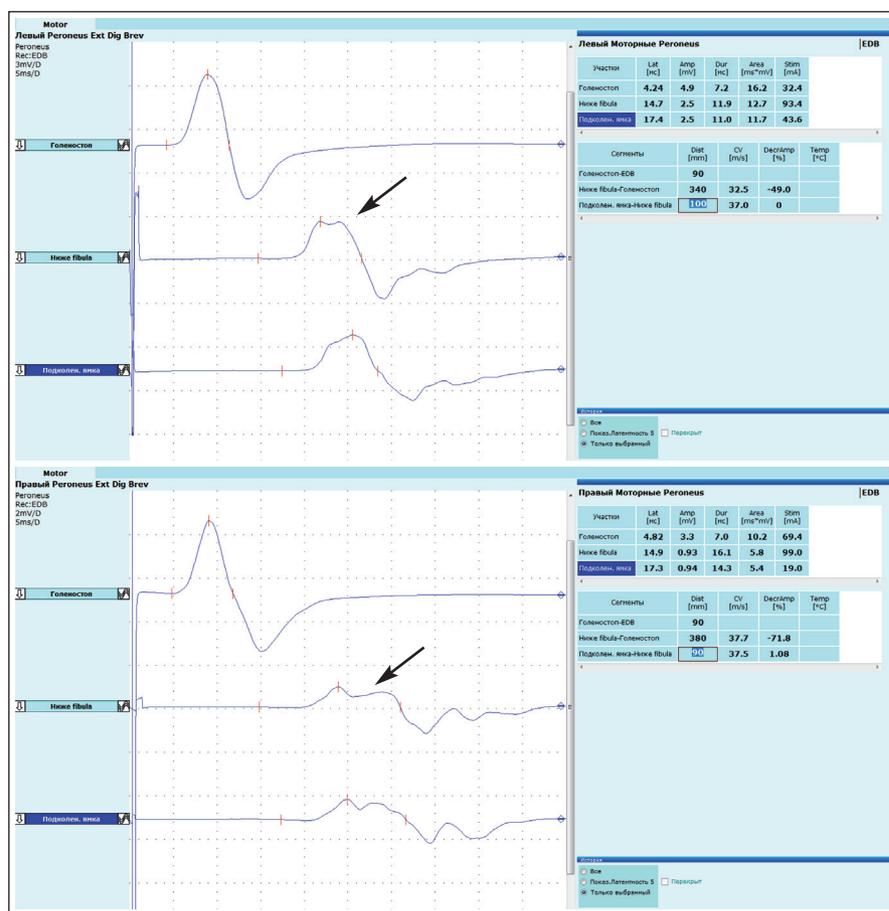


Рис. 1. Блоки проведения, выявляемые при ЭНМГ-исследовании глубоких малоберцовых нервов пациента П. (указаны стрелками)

Fig. 1. Conduction blocks of the deep peroneal nerves identified during ENMG examination of patient P. (marked by arrows)

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

жен диагноз «вероятная мультифокальная моторная невропатия с блоками проведения» (ММН), рекомендован курс высокодозной внутривенной иммунотерапии (ВВИТ) препаратами человеческого иммуноглобулина в суммарной дозе 2 г на 1 кг массы тела пациента. Терапия была проведена по месту жительства, эффекта от ВВИТ отмечено не было, нарастание симптоматики продолжалось. Учитывая неуклонное прогрессирование вялого тетрапареза, неэффективность иммуносупрессивной и иммуномодулирующей терапии, а также присоединение в динамике бульбарных нарушений (указано ниже), дизиммунный генез неврологических нарушений был исключен полностью, заподозрена «болезнь двигательного нейрона, вариант прогрессирующей мышечной атрофии», рекомендовано обследование в условиях стационара ФГБНУ НЦН.

При госпитализации в стационар ФГБНУ НЦН в январе 2023 г., спустя 3 мес после амбулаторной консультации, помимо ранее предъявляемых жалоб, которые в динамике выросли, пациента начали беспокоить сложности при выговаривании слов и эпизоды поперхивания жидкой пищей.

В неврологическом статусе при поступлении в стационар: речевые perseverации; двусторонний экзофтальм и взориндуцированный среднеамплитудный нистагм при взгляде

в стороны и вверх. Отмечались нарушения плавности следящих движений и гиперметрия саккад, гипомимия и легкое снижение силы мимических мышц, умеренные дисфония и дизартрия, повышение глоточного рефлекса. Рефлексы орального автоматизма представлены легким оживлением нижнечелюстного рефлекса Бехтерева и рефлексом Вюрна–Тулуза. Язык по средней линии с легкой краевой гипотрофией. При оценке двигательной сферы – грубый вялый тетрапарез, более выраженный в ногах, слабость аксиальной мускулатуры [сгибатели шеи – 4 балла по Шкале Комитета медицинских исследований (Medical Research Council Scale, MRC)], выгибает спину на 5–7 см], кашлевой толчок ослаблен. Сухожильные рефлексы в руках снижены, в ногах – отсутствуют. Мышечный тонус диффузно снижен. Диффузные гипотрофии мышц конечностей (более выражены в ногах). Отмечались единичные вызванные фасцикуляции в мышцах бедер. При оценке чувствительной сферы определялась гипералгезия стоп при сохранной глубокой чувствительности. Пальце-носовую пробу выполнял с легкой дисметрией с двух сторон, пяточно-коленную не выполнял ввиду выраженности парапареза. В пробе Ромберга не стоял. Походка паретическая, передвигался с помощью ходунков.

Таким образом, развернутая клиническая картина заболевания на момент госпитализации в ФГБНУ НЦН была полисиндромальной и складывалась из симптомов нарушения высших корковых функций, мозжечковых и чувствительных нарушений, псевдобульбарного синдрома, а также доминирующего в клинической картине синдрома поражения нижнего мотонейрона.

В условиях стационара НЦН было проведено дополнительное обследование:

1) общесоматический лабораторный и инструментальный госпитальный комплекс исследований – без существенных отклонений;

2) спирометрия – умеренное снижение жизненной емкости легких до 82% от должного;

3) при нейропсихологическом тестировании с использованием Адденбрукской шкалы: общий балл – 81/100 [Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) – 25/30 баллов, внимание и ориентация – 14/18 баллов, память – 22/26 баллов, речевая активность – 5/14 баллов, речь – 25/26 баллов, зрительно-пространственные функции – 15/16 баллов];

4) электроэнцефалография: регистрируется сохраненный корковый ритм, отмечается легкая его дезорганизация. Локальных изменений и эпилептиформной активности в фоне и при функциональных нагрузках не выявлено;

5) МРТ головного мозга: в белом веществе обоих полушарий большого мозга (преимущественно в левом) опре-

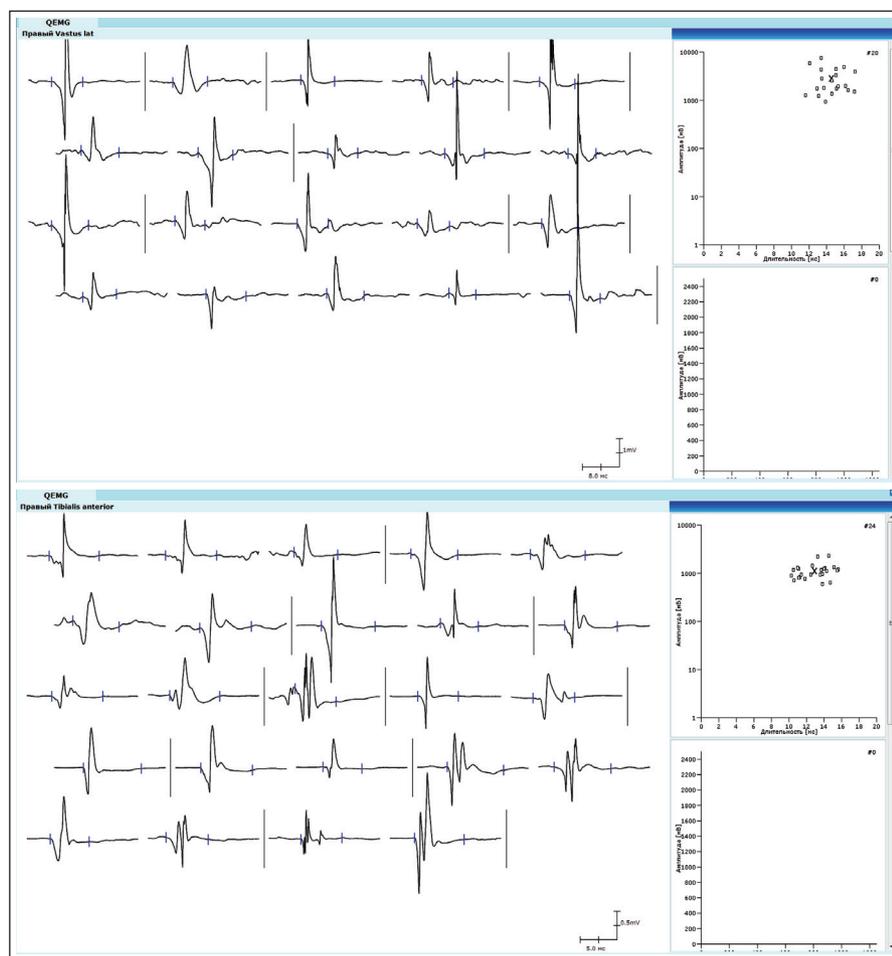


Рис. 2. Результат ЭМГ-исследования мышц нижних конечностей пациента П.

Fig. 2. The result of an EMG examination of the muscles of the lower extremities of patient P.

деляются единичные мелкие очаги, вероятнее всего, сосудистого генеза (микроангиопатия; рис. 4).

Обращал на себя внимание семейный анамнез пациента (рис. 5): у матери пробанда с 55 лет отмечались прогрессирующие нарушения ходьбы, через 3 года она была прикована к инвалидному креслу, явных когнитивных нарушений не было, умерла в 61 год, предположительным диагнозом по месту жи-

тельства было «острое нарушение мозгового кровообращения». У пробанда два совершеннолетних сына — клинически здоровы.

Во время госпитализации были получены результаты полноэкзомного секвенирования: выявлен описанный ранее патогенный вариант с.305C>T (p.P102L) в гене PRNP в гетерозиготном состоянии, ассоциированный с развитием СГШШ. Проведена валидация выявленного варианта методом прямого секвенирования гена PRNP по Сэнгеру, что позволило окончательно верифицировать диагноз. Кроме того, был выявлен частый полиморфизм p.Met129Val (p.M129V) в гене PRNP в гетерозиготном состоянии.

Обсуждение

Приведенный клинический случай демонстрирует сложности проведения дифференциальной диагностики СГШШ с болезнью двигательного нейрона, а также с наследственными и дизиммунными невропатиями.

В большинстве случаев СГШШ дифференцируют с наследственными мозжечковыми атаксиями [4, 5], БКЯ [6], наследственными спастическими параплегиями [7, 8], рассеянным склерозом [9], синдромами атипичного паркинсонизма и быстро прогрессирующими деменциями [10].



Рис. 3. УЗИ стволов левого плечевого сплетения (а) и срединных нервов (б, в) пациента П.

Fig. 3. Ultrasound of the trunks of the left brachial plexus (a) and median nerve (b, c) of patient P.

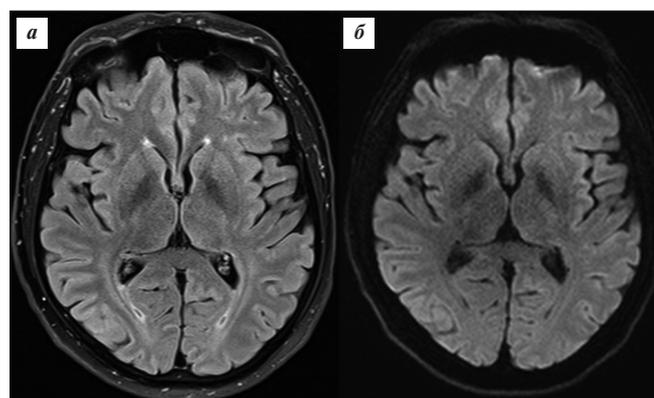


Рис. 4. МРТ головного мозга пациента П.

в режимах T2 FLAIR (а) и DWI (б)

Fig. 4. MRI of the brain of patient P. in T2-FLAIR (a) and DWI mode (b)

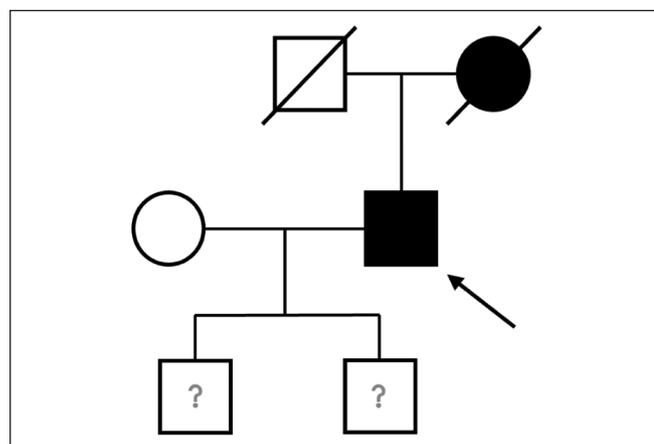


Рис. 5. Родословная пациента П.

Fig. 5. Genealogic tree of patient P.

Описания случаев с трудностями дифференциальной диагностики СГШШ с БДН и полиневропатиями встречаются редко, что подчеркивает ценность нашего наблюдения.

Несмотря на наличие «классического» фенотипа СГШШ, в литературе также имеются описания других вариантов данного заболевания: БКЯ-подобный, фенотип с «чистой» деменцией и поздним присоединением атаксии, а также достаточно редкий вариант «СГШШ с арефлексией и парестезиями».

СГШШ, ассоциированный с мутацией р.Р102L (СГШШ-р.Р102L), является неуклонно прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, причем данная мутация является наиболее распространенной среди всех случаев СГШШ в мире [11, 12]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, заболеваемость СГШШ в мире составляет от 1 до 100 случаев на 100 млн населения в год [13], возраст возникновения первых симптомов варьирует от 30 до 60 лет, а продолжительность заболевания составляет от 3,5 до 9,5 года [14].

СГШШ-р.Р102L обычно характеризуется дебютом симптомов с мозжечковой атаксии в среднем возрасте и поздним присоединением когнитивных нарушений, что существенно затрудняет постановку диагноза на ранних стадиях заболевания. Несмотря на единый генотип — мутацию р.Р102L — заболевание характеризуется значительной фенотипической гетерогенностью [15]: в литературе существуют описания дебюта СГШШ-р.Р102L с симптомов гипорефлексии, фасцикуляций и амиотрофий [16, 17], болезненных дизестезий, сопровождающихся паркинсонизмом и спастичностью в нижних конечностях [18], атрофией зрительных нервов, а также крайне редких атипичных случаев, имитирующих прогрессирующий надъядерный паралич [19, 20]. В некоторых случаях СГШШ-р.Р102L может быть клинически неотличим от спорадической формы БКЯ [21]. Причины такого разнообразия симптомов до сих пор остаются неясными, однако предполагается, что полиморфизм в кодоне 129 гена *PRNP* (р. Met129Val) или особенности распределения атипичных форм прионного белка (PrP) в различных областях головного мозга могут играть роль в возникновении многообразных клинических проявлений [15].

У нашего пациента мы наблюдали гипорефлексию в руках и полное отсутствие глубоких рефлексов в ногах, наличие диффузных гипотрофий мышц конечностей и гипералгезию стоп, однако при проведении ЭНМГ не было выявлено изменений проводящей функции длинных нервов в дистальных отделах конечностей, а исследованные чувствительные нервы были интактны. Согласно исследованию E. Salsano и соавт. [22], СГШШ-р.Р102L является единственным заболеванием, при котором арефлексия и амиотрофии в нижних конечностях ассоциируются с нормальными параметрами ЭНМГ и соматосенсорных вызванных потенциалов. Такая необычная диссоциация клинической картины и данных нейрофизиологического исследования может быть объяснена селективным вовлечением задних рогов поясничных сегментов спинного мозга с сохранностью сенсорных спинальных ганглиев и периферических нервов. Предполагается, что симптомы в основном могут быть обусловлены прогрессирующей миелопатией вследствие отложения бляшек прионного белка в спинном мозге у пациентов с СГШШ [22]. Данное предположение было

подтверждено в исследовании M. Yamada и соавт. [18] на аутопсийном материале спинного мозга. Кроме того, у одного пациента с СГШШ-р.Р102L при проведении МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника была выявлена атрофия спинного мозга на данном уровне [22].

Считается, что прогрессирующий вялый нижний парапарез с арефлексией, парестезиями при сохранной проводящей функции нервов по данным ЭНМГ могут быть патогномоничными диагностическими признаками этого варианта СГШШ [22].

Наблюдавшаяся у нашего пациента гипералгезия стоп не исключала диагноз БДН. Известно, что у пациентов с БДН изменения в соматосенсорной системе нередки, хотя признаки нарушения проведения по чувствительным нервам рассматриваются как основание для пересмотра диагноза. Правильная интерпретация сенсорных симптомов имеет важное значение для понимания этиопатогенетических и клинических особенностей БДН. Существуют общие связи между сенсорными афферентами и моторными симптомами заболевания, поскольку фасцикуляции, характерная особенность БДН, могут быть вызваны сенсорными стимулами [23]. Эта особенность подчеркивает тот факт, что сенсорные пути играют важную роль в клинических проявлениях заболевания и поэтому не следует рассматривать их как изолированный компонент, обособленный от патофизиологических механизмов, происходящих в двигательной системе [24].

Признаки вовлечения верхнего мотонейрона (умеренные дисфония и дизартрия, повышение глоточного рефлекса и рефлексы орального автоматизма), которые были выявлены у нашего пациента, свидетельствовали в пользу псевдобульбарного синдрома, который часто сопровождает БДН на стадии вторичной генерализации нейродегенеративного процесса. Имеющиеся у пациента когнитивные нарушения (преимущественное снижение речевой активности, внимания и ориентации) в сочетании с клиническими признаками вовлеченности мотонейрона на стволовом уровне требуют включения в дифференциально-диагностический ряд наследственных форм БДН с когнитивными и поведенческими нарушениями (комплекс «боковой амиотрофический склероз и лобно-височная деменция» — БАС-ЛВД). Важным аспектом диагностики БАС-ЛВД является тот факт, что экспансия гексануклеотидных GGGGCC-повторов в гене *c9orf72*, ответственном за развитие большинства случаев БАС-ЛВД, не выявляется методом панельного и экзомного секвенирования и требует проведения таргетной ДНК-диагностики методом фрагментного анализа.

При оценке координаторной сферы обращали на себя внимание признаки легко выраженной мозжечковой атаксии — нистагм, нарушение плавности следящих движений глаз и гиперметрия саккад, дисметрия при проведении пальценосовой пробы. Данные проявления являются ценными для диагностики и типичными для СГШШ, однако не характерны для БДН.

Кроме того, важное значение имеет отягощенный семейный анамнез. В нашем клиническом случае у матери пациента были сходные симптомы, но, несмотря на положительный семейный анамнез, пациент длительное время наблюдался с диагнозом идиопатической дизиммунной невропатии при отсутствии нейрофизиологических диагностических критериев и эффекта от проводимой терапии.

Положительный результат исследования на антитела к ганглиозидам в крови пациента, а также регистрация моторных блоков проведения вне типичных для невралной компрессии местах по данным ЭНМГ-исследования носят неоднозначный характер. Указанные изменения позволили на одном из этапов диагностики ошибочно предположить наличие у пациента ММН. Отсутствие эффекта от ВВИТ исключило предполагаемый диагноз, в том числе в рамках double trouble и СГШШ+. Тем не менее наличие вышеуказанных лабораторных и нейрофизиологических изменений до сих пор остается предметом дискуссий.

Таким образом, в настоящее время прижизненная диагностика СГШШ основывается главным образом на наличии положительного семейного анамнеза, клинических проявлений и генетического тестирования. Коварным является тот факт, что развернутая клиническая картина может наблюдаться уже на финальной стадии болезни. МРТ головного мозга и электроэнцефалография остаются малоинформативными, особенно на ранних стадиях заболевания, а многочисленные лабораторные обследования и оператор-зависимое ЭНМГ-исследование и вовсе могут запутать. «Золотым стандартом» диагностики является генетическое исследование – поиск мутаций в гене *PRNP*. В связи с низкой частотой встречаемости данного заболевания вопрос его диагностики оставался бы длительное время нерешенным без использования генетических панелей, включающих большое число генов, ассоциированных с наследственными нейродегенеративными заболеваниями, либо проведения экзомного секвенирования.

К сожалению, на сегодняшний день не существует эффективных методов лечения СГШШ, в связи с этим ранняя диагностика является ключевым фактором для принятия мер по обеспечению своевременной паллиативной помощи и медико-генетического консультирования пробанда и его родственников, а также для предупреждения ненужных терапевтических вмешательств с использованием дорогостоящих видов лечения.

Заключение

СГШШ является крайне редким наследственным прионным заболеванием с варибельной и полисиндромальной симптоматикой на развернутых стадиях болезни. Ядром фенотипа в дебюте заболевания могут выступать признаки поражения нижнего мотонейрона как проявления прогрессирующей миелопатии, имитирующие клиническую картину наследственных и дизиммунных невропатий, а также БДН. Заподозрить СГШШ позволяет диссоциация между значительной степенью выраженности симптомов и данными электрофизиологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wadsworth JD, Hill AF, Beck JA, Collinge J. Molecular and clinical classification of human prion disease. *Br Med Bull*. 2003;66:241-54. doi: 10.1093/bmb/66.1.241
- Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, et al. Mortality from Creutzfeldt–Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology*. 2005 May 10;64(9):1586-91. doi: 10.1212/01.WNL.0000160117.56690.B2
- Hsiao K, Baker HF, Crow TJ, et al. Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome. *Nature*. 1989 Mar 23;338(6213):342-5. doi: 10.1038/338342a0
- Stephen CD, de Gusmao CM, Srinivasan SR, et al. Gerstmann–Sträussler–Scheinker Disease Presenting as Late-Onset Slowly Progressive Spinocerebellar Ataxia, and Comparative Case Series with Neuropathology. *Mov Disord Clin Pract*. 2024 Apr;11(4):411-23. doi: 10.1002/mdc3.13976. Epub 2024 Jan 23. Erratum in: *Mov Disord Clin Pract*. 2024 May 2. doi: 10.1002/mdc3.14058
- Нужный ЕП, Абрамычева НЮ, Федотова ЕЮ, Иллариошкин СН. Синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера с фенотипом ранней спиноцереbellарной атаксии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(6):63-6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-63-66 [Nuzhnyi EP, Abramychyeva NYu, Fedotova EYu, Illarioshkin SN. Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome with early-onset spinocerebellar ataxia phenotype. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):63-6. doi: 10.14412/2074-2711-2022-6-63-66 (In Russ.)].
- Smid J, Neto AS, Landemberger MC, et al. High phenotypic variability in Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017 Jun;75(6):331-8. doi: 10.1590/0004-282X20170049
- Руденская ГЕ, Коновалов ФА, Иллариошкин СН, Шагина ОА. Болезнь Герстманна–Штраусслера: семейный случай с частой мутацией гена PRNP и атипичными проявлениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(2):138-43. doi: 10.17116/jnevro2023123021138 [Rudenskaya GE, Kononov FA, Illarioshkin SN, Shchagina OA. Gerstmann–Sträussler disease: a familial case with common PRNP mutation and atypical features. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(2):138. doi: 10.17116/jnevro2023123021138 (In Russ.)].
- Kitamoto T, Amano N, Terao Y, et al. A new inherited prion disease (PrP–P105L mutation) showing spastic paraparesis. *Ann Neurol*. 1993 Dec;34(6):808-13. doi: 10.1002/ana.410340609
- Karmon Y, Kurzweil A, Lindzen E, et al. Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome masquerading as multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2011 Oct 15;309(1-2):55-7. doi: 10.1016/j.jns.2011.07.028. Epub 2011 Aug 11.
- Baiardi S, Rizzi R, Capellari S, et al. Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease (PRNP p.D202N) presenting with atypical parkinsonism. *Neurol Genet*. 2020 Feb 14;6(2):e400. doi: 10.1212/NXG.0000000000000400
- Riudavets MA, Sraka MA, Schultz M, et al. Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome with variable phenotype in a new kindred with PRNP–P102L mutation. *Brain Pathol*. 2014 Mar;24(2):142-7. doi: 10.1111/bpa.12083. Epub 2013 Sep 19.
- Jansen C, Parchi P, Capellari S, et al. Prion protein amyloidosis with divergent phenotype associated with two novel nonsense mutations in PRNP. *Acta Neuropathol*. 2010 Feb;119(2):189-97. doi: 10.1007/s00401-009-0609-x. Epub 2009 Nov 13.
- Araujo AQ. Prionic diseases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 Sep;71(9B):731-7. doi: 10.1590/0004-282X201301461
- Imran M, Mahmood S. An overview of human prion diseases. *Viral J*. 2011 Dec 24;8:559. doi: 10.1186/1743-422X-8-559
- Webb TE, Poulter M, Beck J, et al. Phenotypic heterogeneity and genetic modification of P102L inherited prion disease in an international series. *Brain*. 2008 Oct;131(Pt 10):2632-46. doi: 10.1093/brain/awn202. Epub 2008 Aug 30.

16. Kretzschmar HA, Kufer P, Riethmüller G, et al. Prion protein mutation at codon 102 in an Italian family with Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome. *Neurology*. 1992 Apr;42(4):809–10. doi: 10.1212/wnl.42.4.809
17. Tesar A, Matej R, Kukul J, et al. Clinical Variability in P102L Gerstmann–Sträussler–Scheinker Syndrome. *Ann Neurol*. 2019 Nov;86(5):643–52. doi: 10.1002/ana.25579. Epub 2019 Sep 4.
18. Yamada M, Tomimitsu H, Yokota T, et al. Involvement of the spinal posterior horn in Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease (PrP P102L). *Neurology*. 1999 Jan 15;52(2):260–5. doi: 10.1212/wnl.52.2.260
19. Sugai F, Nakamori M, Nakatsuji Y, et al. A case of Gerstmann–Sträussler–Scheinker syndrome (P102L) accompanied by optic atrophy. *Rinsho Shinkeigaku*. 2000;40(9):926–8.
20. Rowe DB, Lewis V, Needham M, et al. Novel prion protein gene mutation presenting with subacute PSP-like syndrome. *Neurology*. 2007 Mar 13;68(11):868–70. doi: 10.1212/01.wnl.0000256819.61531.98
21. Majtenyi C, Brown P, Cervenakova L, et al. A three-sister sibship of Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease with a CJD phenotype. *Neurology*. 2000 Jun 13;54(11):2133–7. doi: 10.1212/wnl.54.11.2133
22. Salsano E, Fancellu R, Di Fede G, et al. Lower limb areflexia without central and peripheral conduction abnormalities is highly suggestive of Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease Pro102Leu. *J Neurol Sci*. 2011 Mar 15;302(1–2):85–8. doi: 10.1016/j.jns.2010.11.019. Epub 2010 Dec 16.
23. De Carvalho M, Turkman A, Swash M. Sensory modulation of fasciculation discharge frequency. *Muscle Nerve*. 2019 Jun;59(6):688–93. doi: 10.1002/mus.26456. Epub 2019 Mar 24.
24. Rubio MA, Herrando-Grabulosa M, Navarro X. Sensory Involvement in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 8;23(24):15521. doi: 10.3390/ijms232415521

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
14.02.2024/02.05.2024/03.05.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шевчук Д.В. <https://orcid.org/0009-0002-1334-9730>
Гришина Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>
Нужный Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-3179-7668>
Захарова М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1072-9968>