

Давыдова Т.К.<sup>1</sup>, Таппахов А.А.<sup>1,2</sup>, Попова Т.Е.<sup>1</sup>, Конникова Э.Э.<sup>1</sup>, Алексеева А.Д.<sup>2</sup>, Попов Д.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Министерства образования и науки России, Якутск, Россия; <sup>2</sup>ГБУ Республики Саха (Якутия) республиканская больница № 2, Центр экстренной медицинской помощи Минздрава России, Якутск, Россия

<sup>1</sup>677000, Якутск, ул. Белинского, 58; <sup>2</sup>677005, Якутск, ул. П. Алексеева, 83а

## Семейное нейродегенеративное заболевание с синдромом паркинсонизма и бокового амиотрофического склероза

Сочетание бокового амиотрофического склероза (БАС) с синдромом паркинсонизма и деменцией описано как Гуам-тип БАС, при котором до 70% пациентов имеют положительный семейный анамнез.

Комбинация паркинсонизма с другими неврологическими расстройствами, такими как вегетативная недостаточность, деменция, мозжечковая атаксия, зрительные нарушения, пирамидный синдром, характерна для некоторых нейродегенеративных заболеваний, например для мультисистемной атрофии, деменции с тельцами Леви, прогрессирующего надъядерного паралича, корково-базальной дегенерации. Данные заболевания часто встречаются в практике невролога, имеют подробное описание и четкие диагностические критерии.

Изолированное сочетание паркинсонизма и БАС (без других неврологических расстройств) наблюдается крайне редко и носит название болезни Брайта—Фана—Шварца в честь ученых, впервые сообщивших о данном перекрестном синдроме.

В литературе описания случаев семейного нейродегенеративного заболевания с паркинсонизмом и БАС нами не обнаружено. В настоящей статье представлено собственное наблюдение авторов двух сибсов, у одного из которых имелся паркинсонизм с синдромом БАС, а у другого — болезнь Паркинсона.

**Ключевые слова:** паркинсонизм; болезнь Паркинсона; Гуам-тип бокового амиотрофического склероза; электромиография; транскраниальная магнитная стимуляция; болезнь Брайта—Фана—Шварца.

**Контакты:** Татьяна Кимовна Давыдова; [tanya.davydova.56@inbox.ru](mailto:tanya.davydova.56@inbox.ru)

**Для ссылки:** Давыдова ТК, Таппахов АА, Попова ТЕ и др. Семейное нейродегенеративное заболевание с синдромом паркинсонизма и бокового амиотрофического склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):103–107.

### *Familial neurodegenerative disease with parkinsonism syndrome and amyotrophic lateral sclerosis*

*Davydova T.K.<sup>1</sup>, Tappakhov A.A.<sup>1,2</sup>, Popova T.E.<sup>1</sup>, Konnikova E.E.<sup>1</sup>, Alekseeva A.D.<sup>2</sup>, Popov D.A.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Ministry of Education and Science of Russia, Yakutsk, Russia; <sup>2</sup>Emergency Medical Care Center, Republican Hospital Two, Ministry of Health of Russia, Yakutsk, Russia

<sup>1</sup>58, Belinsky St., Yakutsk 677000; <sup>2</sup>83a, P. Alekseev St., Yakutsk 677005

The concurrence of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) with parkinsonism syndrome and dementia is described as Guam ALS, in which up to 70% of patients have a positive family history.

The concurrence of parkinsonism with other neurological disorders, such as autonomic failure, dementia, cerebellar ataxia, visual disturbances, and pyramidal syndrome, is characteristic of some neurodegenerative diseases, for example, multiple system atrophy, dementia with Lewy bodies, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. These diseases are common in the practice of a neurologist, have a detailed description and clear diagnostic criteria.

The isolated concurrence of parkinsonism and ALS without other neurological disorders is extremely rare. This disorder is known as Brait—Fahn—Schwartz disease and is named after the scientists who first described this overlap syndrome.

No cases of familial neurodegenerative disease concurrent with parkinsonism and ALS have been found in the literature. This paper presents the authors' own case of two siblings, one of whom is observed to have parkinsonism with ALS syndrome; and the other had Parkinson's disease.

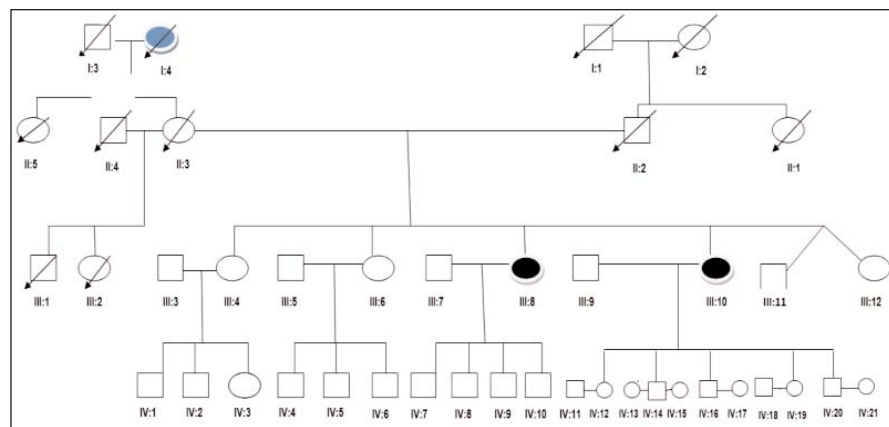
**Keywords:** parkinsonism; Parkinson's disease; Guam amyotrophic lateral sclerosis; electromyography; transcranial magnetic stimulation; Brait—Fahn—Schwartz disease.

**Contact:** Tatyana Kimovna Davydova; [tanya.davydova.56@inbox.ru](mailto:tanya.davydova.56@inbox.ru)

**For reference:** Davydova TK, Tappakhov AA, Popova TE, et al. Familial neurodegenerative disease with parkinsonism syndrome and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(3):103–107.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2018-3-103-107

Мы наблюдали двух родных сестер без отягощенной наследственности по нейродегенеративным заболеваниям. Однако их бабушка по материнской линии в пожилом возрасте страдала прогрессирующей слабостью нижних конечностей, умерла в 76 лет, причина смерти неизвестна (рис. 1).



**Рис. 1.** Родословная семьи М. и Г. I:4 — бабушка по материнской линии, предположительно страдала нейродегенеративным заболеванием; III:8 — пациентка М. с синдромом паркинсонизма и боковым амиотрофическим склерозом (БАС); III:10 — пациентка Г. с болезнью Паркинсона

Приводим описание этого клинического случая.

**Пациентка М.**, 62 лет, впервые поступила в неврологическое отделение Республиканской больницы Якутии в августе 2016 г. с жалобами на дрожание обеих ног в состоянии покоя, усиливающееся при волнении, после физической нагрузки и исчезающее при движении и во сне; скованность в конечностях; замедленность движений; шаркающую походку и похудание мышц рук и ног. В январе 2016 г. стала замечать слабость в руках, в апреле того же года присоединился тремор покоя левой ноги, который быстро распространился на противоположную сторону. Постепенно присоединились скованность и замедленность при движениях в конечностях, шарканье при ходьбе. При неврологическом осмотре выявлены умеренно выраженная олигобрадикинезия, мышечная ригидность (больше справа), среднеразмашистый тремор покоя в ногах (больше справа); ахейрокинез, шаркающая походка, опора на узкой базе, легкая согбенность позы; оживление сухожильных и периостальных рефлексов с анизорефлексией справа, двусторонний симптом Бабинского; гипотрофия мышц предплечья, кистей с обеих сторон (больше слева); гипотрофия перонеальной группы мышц; редкие фасцикуляции в мышцах спины.

В стационаре начато лечение агонистом дофаминовых рецепторов прамипексолом (с титрацией дозы). На фоне терапии улучшилась походка, несколько снизилась выраженность тремора. При выписке рекомендована дальнейшая титрация дозы препарата до 3 мг/сут.

Пациентка повторно осмотрена через 1,5 года. Ухудшения самочувствия на фоне приема прамипексола не отмечала, полностью себя обслуживала, передвигалась самостоятельно.

В неврологическом статусе отмечалось нарастание симптоматики в виде гипотрофии грудино-ключично-сосцевидной мышцы слева, учащения фасцикуляций в мышцах спины, верхнего плечевого пояса, развития тетрапареза (в верхних конечностях сила снижена проксимально в отводящих и приводящих мышцах плеча до 4 баллов, в мышцах

нижних конечностей проксимально — до 3 баллов, дистально — до 4 баллов, появления других патологических знаков (Шеффера, Гордона), постурально-кинетического тремора рук, увеличения амплитуды тремора покоя в нижних конечностях (рис. 2).



**Рис. 2.** Пациентка М., 62 лет

При оценке когнитивного статуса отмечены умеренные когнитивные расстройства по дизрегуляторному типу.

Электронеуромиография периферических нервов без патологии. При игольчатой электромиографии (ЭМГ) обнаружены признаки денервации и реиннервации на шейном и пояснично-крестцовом уровнях, которые указывали на вовлечение в патологический процесс периферических мотонейронов (рис. 3, а–в).

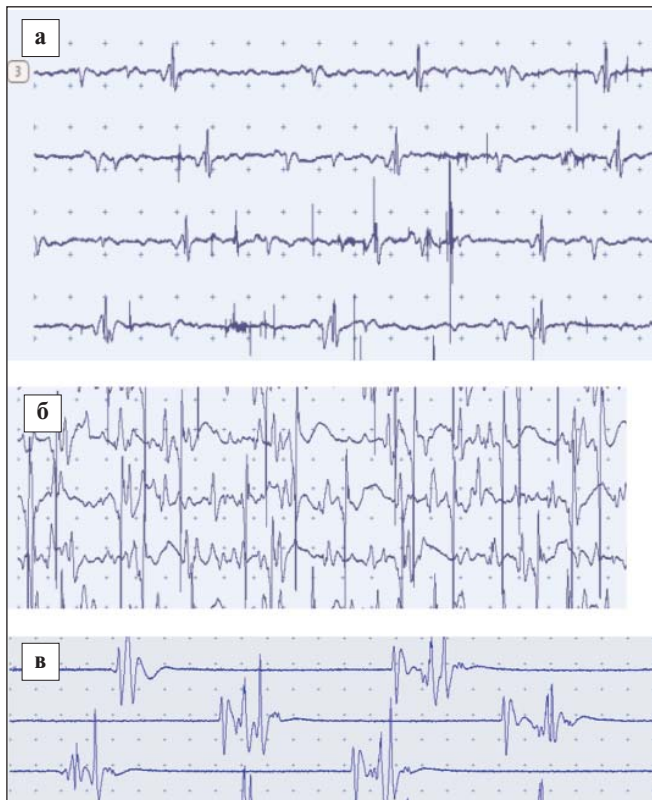
При транскраниальной магнитной стимуляции выявлены признаки вовлечения центрального мотонейрона в виде повышения порога моторного ответа и снижения его амплитуды (рис. 4).

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с прицельным исследованием среднего мозга в режиме SWI выявлено размытие границ зоны nigrosome 1, что свидетельствует о поражении черной субстанции (рис. 5).

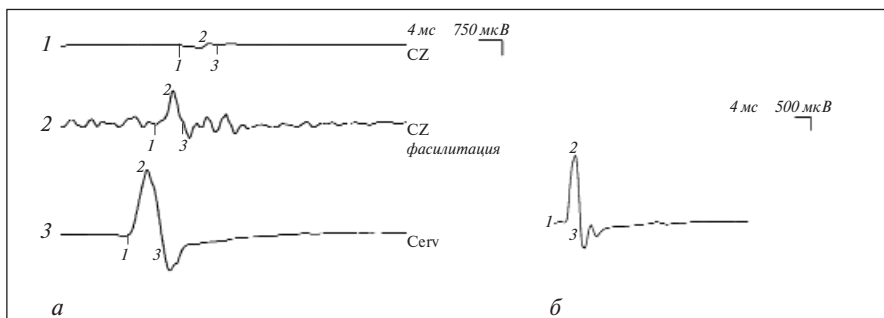
Таким образом, учитывая прогрессирующее течение заболевания, наличие паркинсонического синдрома с положительным ответом на дофаминергическую терапию, признаков поражения как центрального, так и периферического мотонейронов, отсутствие других клинически значимых неврологических симптомов и деменции, у пациентки установлен диагноз: нейродегенеративное заболевание с синдромами паркинсонизма, БАС и умеренными когнитивными нарушениями по дизрегуляторному типу.

**Пациентка Г.**, 61 года, младшая сестра больной М., впервые поступила в неврологическое отделение в 2016 г. с жалобами на выраженную скованность в руках и ногах, замедленность движений, дрожание левой руки в состоянии покоя и шаркающую походку.

Заболела в 2011 г., когда появилась скованность в левых конечностях, которая через 2 года распространилась на правые конечности, а в левой руке присоединился тремор покоя. Диагностирована болезнь Паркинсона. Назначена леводопы/карбидопы в дозе 750/75 мг/сут. На фоне самостоятельной отмены препарата усилились скованность и замедленность движений, появились застывания при передвижении.



**Рис. 3.** Спонтанная активность в исследованных мышцах: а — *m. deltoideus dextra*: множественные потенциалы фибрилляций; б — *m. extensor digitorum dextra*: множественные потенциалы фасцикуляций, фибрилляций; в — *m. tibialis anterior sinistra*: множественные потенциалы фасцикуляций



**Рис. 4.** Результаты транскраниальной магнитной стимуляции, мишень — *m. abductor pollicis brevis dextra*: а — корковый вызванный моторный ответ (ВМО), зарегистрированный в расслабленной мышце (1); ВМО при фасциликации (напряжении мышцы-мишени; 2); сегментарный ВМО с шейного уровня, зарегистрированный в расслабленной мышце (3). Обращают на себя внимание значительное уменьшение ВМО в расслабленной мышце (0,076 мВ) и возобновление ответа при фасциликации (3,38 мВ). Время центрального моторного проведения увеличено до 9,18 мс (норма  $7,7 \pm 1,1$  мс), корешковая задержка в пределах нормы — 0,8 мс. Амплитудный коэффициент (амплитуда ВМО/амплитуда М-ответа) значительно снижен — 2,9% (норма 25–50%); б — результаты регистрации М-ответа от *m. abductor pollicis brevis dextra* с уровня запястного канала: амплитуда М-ответа — 2,6 мВ (норма 3,5 мВ), резидуальная латентность — 2,8 мс

В неврологическом статусе выявлены гипомимия, бради-  
лалия, выраженная олигобрадикинезия (больше слева), крупно-  
размашистый тремор покоя левой руки по типу «катания пи-

лель», диффузная мышечная ригидность (феномен «свинцовой  
трубки», больше слева), шаркающая, семенящая походка. Мы-  
шечная гипотрофия, признаки поражения пирамидных путей,  
фасцикуляции не определялись.

При МРТ головного мозга в режиме SWI отмечались  
признаки поражения черной субстанции (больше справа) в ви-  
де размытия границ зоны nigrosome 1 [1].

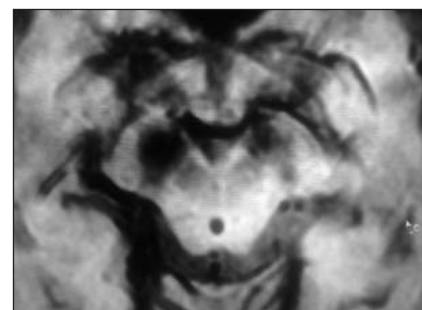
При транскраниальной магнитной стимуляции и иголь-  
чатой ЭМГ патологии не обнаружено.

На фоне титрации дозы леводопы/карбидопы и прами-  
пексола снижались мышечная ригидность, тремор, улучшилась  
походка.

С учетом типичной картины и прогрессирующего тече-  
ния заболевания установлен диагноз: болезнь Паркинсона, сме-  
шанная форма, с преимущественным поражением левых ко-  
нечностей, III стадия по Хен—Яру, умеренный тип прогресси-  
рования.

**Обсуждение.** В 1973 г. K. Brait, S. Fahn и G. Schwarz [2]  
впервые описали пациентов, у которых на фоне паркинсо-  
низма развились симптомы БАС. В одном случае авторы  
наблюдали быстрое прогрессирование заболевания, завер-  
шившееся через 2 года летальным исходом, в остальных  
двух случаях болезнь протекала менее агрессивно, отмечен  
положительный эффект терапии препаратами леводопы.

В 2015 г. А.М. Erol и соавт. [3] опубликовали подро-  
бное описание пациента с болезнью Брайта—Фана—Шварца,  
у которого также наблюдался положительный эффект после  
лечения препаратами леводопы; были представлены ре-  
зультаты параклинических методов исследования. Так, бы-  
ли обнаружены ЭМГ-признаки поражения мотонейронов,  
а при магнитно-резонансной спектроскопии — увеличение  
уровня N-ацетиласпарата и холина, что характерно для де-  
генерации пирамидного тракта. Также был проведен гене-



**Рис. 5.** МРТ головного мозга  
в режиме SWI: видно размытие границ  
зоны nigrosome 1 черной субстанции

тический анализ (гены *SOD1*, *C9orf72*  
и *UBQLN2*), результаты его оказались  
отрицательными.

Можно ли с современных пози-  
ций рассматривать болезнь Брай-  
та—Фана—Шварца как самостоя-  
тельную нозологическую форму? Несом-  
ненно, она относится к группе ней-  
родегенеративных заболеваний с не-  
уточненными этиологией и патогенезом. Крайне редкие  
случаи и отсутствие морфологических данных не позволя-  
ют расценивать ее как самостоятельную форму. Но в меж-



дународной клинической практике применяется термин «болезнь Брайта—Фана—Шварца», который можно считать приемлемым, так как представленные в литературе описания этого заболевания имеют характерную клиническую картину. Кроме того, у этих пациентов отмечался леводопатозный вариант болезни, что отличает ее от БАС-плюс с экстрапирамидными симптомами. Такого же мнения придерживаются А.М. Erol [3] и С. Manno и соавт. [4], предположившие, что комплекс болезни Паркинсона и БАС — это самостоятельная нозология, которую следует отделять от экстрапирамидных признаков и симптомов, характерных для БАС.

В 1996 и 2006 гг. на полуострове Кии японские ученые обследовали 37 пациентов с БАС в сочетании с комплексом паркинсонизм — деменция. При этом они разделили больных по клиническим признакам на пять групп: 1) классический БАС; 2) БАС с деменцией; 3) комплекс паркинсонизм — деменция с преобладанием симптомов паркинсонизма; 4) комплекс паркинсонизм — деменция с преобладанием деменции; 5) комплекс паркинсонизм — деменция с симптомами БАС. Как видно, больных с БАС-паркинсонизмом *без деменции* в этом исследовании не было [5]. Данные исследования также могут указывать на болезнь Брайта—Фана—Шварца как на самостоятельное заболевание с несколько иными механизмами патогенеза, которые не ведут к развитию деменции.

Вероятность сочетания у пациентки М. болезни Паркинсона и БАС как двух самостоятельных нейродегенеративных заболеваний представляется сомнительной, так как и у нее, и у ее младшей сестры наблюдалась типичная картина леводопатозного паркинсонизма, а у пациентки М. имелись умеренные клинические симптомы БАС без выраженного прогрессивного течения. В литературе описаны случаи различных нейродегенеративных заболеваний в одной семье [6]. Но в представленном нами случае у старшей сестры превалирование симптомов паркинсонизма над признаками мотонейронального поражения снижает вероятность коморбидного состояния. Это позволяет предположить, что сестры страдают одним нейродегенеративным заболеванием, несмотря на различие в клинической картине. Возможно, в будущем у младшей сестры разовьются признаки поражения мотонейронов. При диагностике в обоих случаях мы учитывали критерии Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании [7] и Эль-Эскориальские критерии достоверности БАС [8]. В пользу наследственного фактора в описанном нами случае, кроме кровного родства женщин, свидетельствует и упоминание о бабушке, которая страдала заболеванием ног и передвигалась на инвалидной коляске. R.M. Wolf Gilbert и соавт. [9] среди 7 зафиксированных случаев БАС-паркин-

сонизма описали один семейный случай как болезнь Брайта—Фана—Шварца. Средний возраст пациентов в этой группе составил 65 лет. В нашем наблюдении возраст начала болезни равнялся 62 и 56 годам. S. Kuzuhara [10] предположил, что позднее возникновение наследственного БАС с комплексом паркинсонизм — деменция можно объяснить воздействием некоторых неизвестных факторов окружающей среды, модулирующих процесс генетически запрограммированного заболевания, а различие в клинической картине — фенотипически разными проявлениями [11]. Возможно, эти предположения применимы и к нашему клиническому наблюдению.

Можем ли мы рассматривать описанный нами семейный случай в рамках Гуам-типа БАС (БАС с комплексом паркинсонизм — деменция), обнаруженного в эндемичных очагах Восточно-Тихоокеанского региона в начале 1960-х гг. (Марианские острова, полуостров Кии, Новая Гвинея)? Больше всего случаев БАС с комплексом паркинсонизм — деменция наблюдали на западе Новой Гвинеи, где заболеваемость была особенно высока и составляла 147 случаев на 100 тыс. населения. В последующие 40 лет заболеваемость БАС в Восточно-Тихоокеанском регионе снизилась в 5–10 раз [12]. С.С. Plato и соавт. [13], проводившие исследование этой болезни на острове Гуам в течение 60 лет (до 1999 г.), считали, что резкое снижение заболеваемости связано не с генетическими факторами, а скорее со стремительной вестернизацией Гуама. Надо отметить, что среди заболевших и в других эндемичных очагах Восточно-Тихоокеанского региона не было случаев БАС с синдромом паркинсонизма *без деменции*. Учитывая локальность заболевания с резким ее спадом в эндемичных очагах, все-таки невозможно исключить влияние факторов окружающей среды, которые должны были вызвать высокую заболеваемость с похожими симптомами в регионе проживания обеих женщин. Но в этом регионе подобных случаев не обнаружено. Отсутствие случаев Гуам-типа БАС *без деменции* в эндемичных очагах также не позволяет отнести данное нейродегенеративное заболевание к Гуам-типу БАС. Однако мы не исключаем возможности развития деменции у наших пациенток в будущем, как и появления синдрома БАС у младшей сестры.

**Заключение.** Таким образом, из-за некоторых различий в клинической картине у сибсов мы не можем утверждать, что описанный нами семейный случай можно отнести к болезни Брайта—Фана—Шварца, но схожесть основных симптомов и развитие паркинсонизма и БАС внутри одной семьи указывают на единство механизмов патологического процесса. Следующим этапом наших исследований станет проведение генетического исследования (полногеномного секвенирования) для выявления возможных причинных мутаций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Schwarz ST, Afzal M, Morgan PS, et al. The 'swallow tail' appearance of the healthy nigrosome a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T. *PLoS ONE*. 2014 Apr 7;9(4):93814. doi: 10.1371/journal.pone.0093814. eCollection 2014.
2. Brait K, Fahn S, Schwarz GA. Sporadic and

- familial parkinsonism and motor neuron disease. *Neurol*. 1973;23(9):990-1002.
3. Erol AM, Kilic AK, Celik A, et al. Brait — Fahn — Schwarz disease: Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis complex. *Acta Neurol Belg*. 2016 Sep;116(3):401-3.
4. Manno C, Lipari A, Bono V, et al. Sporadic Parkinson disease and amyotrophic

- lateral sclerosis complex (Brait — Fahn — Schwarz disease). *Neurol Sci*. 2013 Mar 15; 326(1-2):104-6.
5. Kokubo Y. Diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex in the Kii Peninsula, Japan. *Brain Nerve*. 2015 Jul;67(7):961-6. doi: 10.11477/mf.1416200238.

6. Андерсен ПМ. Генетика бокового амиотрофического склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001;(3): 54-60. [Andersen PM. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2001;(3):54-60. (In Russ.)].
7. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Jun;51(6):745-52.
8. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000 Dec;1(5):293-9.
9. Wolf Gilbert RM, Fahn S, Mitsumoto H, et al. Parkinsonism and Motor Neuron Diseases: Twenty-Seven Patients with Diverse Overlap Syndromes. *Mov Disord*. 2010 Sep 15; 25(12):1868-75. doi: 10.1002/mds.23200.
10. Kuzuhara S. Muro disease: Amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex in Kii Peninsula of Japan. *Brain Nerve*. 2011 Feb;63(2):119-29.
11. Kuzuhara S. Familial amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii Peninsula of Japan: clinical and neuropathological study and tau analysis. *Ann Neurol*. 2001 Apr;49(4):501-11.
12. Левицкий ГН Боковой амиотрофический склероз: лечение и теоретические вопросы. Москва: Практическая медицина; 2010. 562 с. [Levitskiy GN. *Bokovoy amiotroficheskiy skleroz: lecheniye i teoreticheskiye voprosy* [Amyotrophic lateral sclerosis: treatment and theoretical issues]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2010. 562 p.]
13. Plato CC, Garruto RM, Galasko D, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Guam: Changing incidence rates during the past 60 years. *Am J Epidemiol*. 2003 Jan 15;157(2):149-57.

Поступила 16.05.2018

Статья подготовлена в рамках госзадания 17.6344.2017/БЧ «Клинико-генетические аспекты заболеваний, характерных для коренных жителей Якутии в современных условиях».

Авторы отрицают возникновение конфликта в ходе исследования.