

Спинальные амиотрофии



Подготовила: врач-интерн Антюшина Е. А.

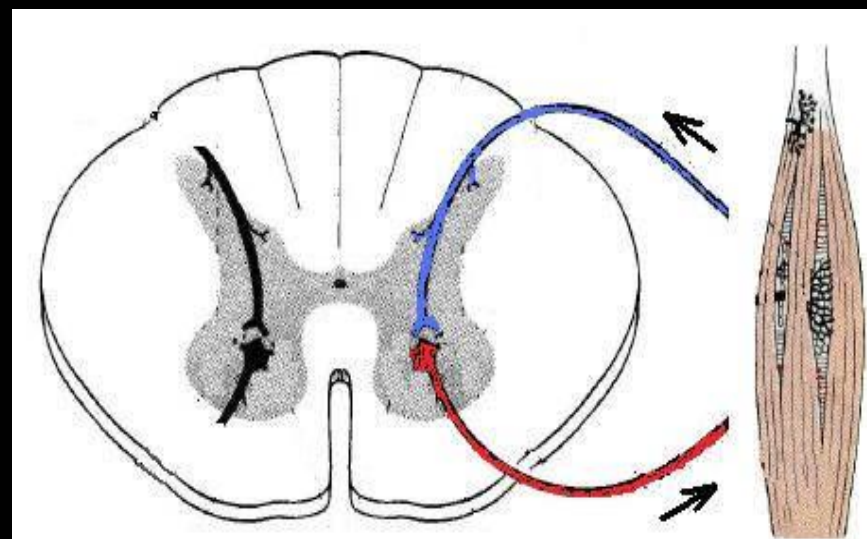
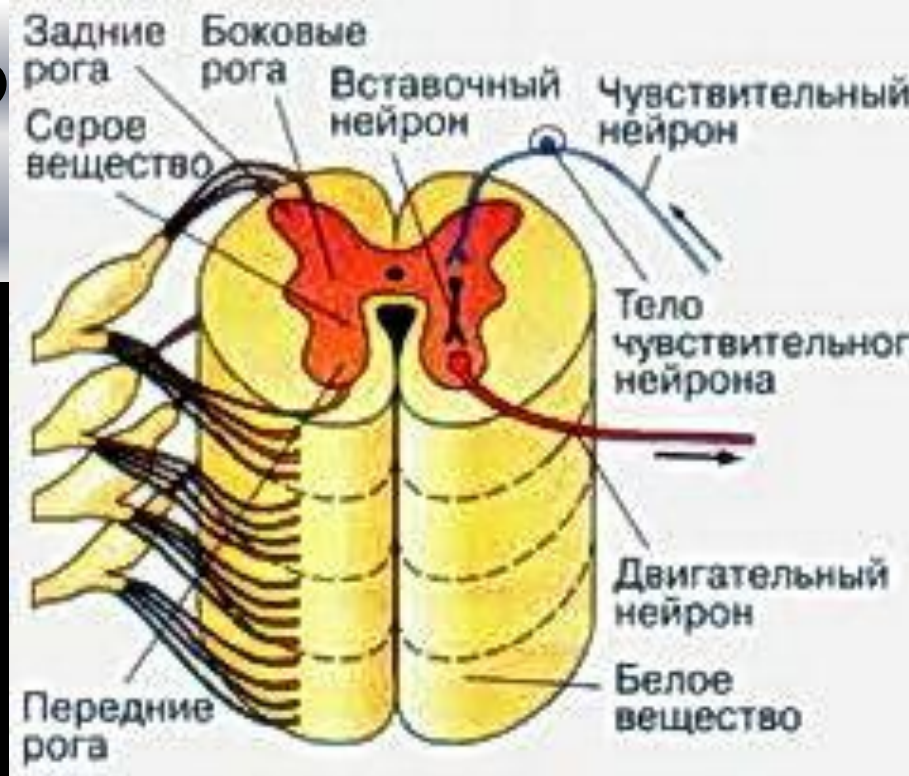
Куратор: к.м.н., доцент Ж. М. Цоцонава

Спинальные мышечные атрофии – группа клинически и генетически гетерогенных наследственных заболеваний, вызванных прогрессирующей дегенерацией мотонейронов передних рогов спинного мозга. Начало заболевания варьирует от рождения до взрослого возраста.



ПАТОГЕНЕЗ

При подавлении синтеза белка SMN происходят следующие изменения: «неправильное» управление аксонами приводит к их чрезмерному ветвлению, снижению скорости роста аксонов, снижению размеров аксонов, аномальной кластеризации кальциевых каналов в конусе роста, формированию аномальных пресимпатических терминалей аксонов двигательных нейронов. При этом в спинном мозге происходит прогрессирующая потеря мотонейронов в передних рогах спинного мозга, что в первую очередь проявляется атрофиями проксимальных мышц конечностей.



Патоморфология

Отмечается дегенерация спинальных мотонейронов и передних корешков, часто – и в двигательных ядрах и корешках V, VI, VII, IX, X, XI и XII черепных нервов. В скелетных мышцах вторичные нейродегенеративные изменения (пучковая атрофия и др).

Спинальная амиотрофия Верднига-Гоффманна

(син. прогрессирующая спинальная амиотрофия детского возраста, злокачественная инфантильная спинальная амиотрофия, спинальная мышечная атрофия (СМА)) проявляется прогрессирующей постепенно нарастающей слабостью и атрофией мышц туловища и проксимальных отделов нижних и верхних конечностей.

Аутосомно-рецессивный тип наследования с мутацией гена на 5-й хромосоме (5 g 11.2-13.3), в результате нарушается синтез белка, поддерживающего жизнеспособность мотонейрона, предположительно участвующего в синтезе РНК.

раннюю детскую форму и позднюю форму спинальной амиотрофии



Врожденная форма (СМА I типа)

В 13 случаях клиническая картина развертывается внутриутробно (вялое шевеление плода), в других случаях в первые 3 месяца жизни младенца. В большинстве случаев наблюдаются вялые парезы мышц проксимальных конечностей, мышечная гипотония, снижение или утрата глубоких рефлексов. Возникают бульбарные расстройства. Развитие статических и моторных функций резко замедлено.



Характерны костно-суставные деформации (сколиоз, воронкообразная или «куриная» грудная клетка, контрактуры суставов). Часто выявляются врождённые пороки развития (гидроцефалия, крипторхизм, гемангиома, дисплазия тазобедренных суставов, косолапость). Заболевание быстро прогрессирует, главными причинами смерти больных детей является нарастающая лёгочная и сердечно-сосудистая недостаточность из-за слабости дыхательной мускулатуры и соответствующих изменений в корковых отделах головного мозга.

Ранняя детская форма (СМА II типа)

Может возникать в период от полугода до года после рождения. Сначала поражаются мышцы ног и туловища, затем патологический процесс захватывает все группы мышц. Ребёнок не может опираться на ноги, не способен сидеть и хватать игрушки. В сидячей позе развивается сильно выраженный кифоз по причине слабости мышц спины. Рано выпадают глубокие рефлексы с конечностей. Часто отмечаются фасцикулярные подёргивания мышц, особенно мышц языка. В поздней фазе болезни наблюдается полная мышечная гипотония и бульбарный паралич. Продолжительность жизни не более 14-15 лет.



Поздняя форма амиотрофии Верднига-Гоффмана

Постепенное начало в возрасте 1,5-2,5 лет. В походке и движениях ребёнка наблюдается нарастающая неуверенность, дети начинают часто падать. Далее присоединяются вялые параличи и атрофии проксимальных отделов нижних и верхних конечностей. Снижаются или полностью выпадают глубокие рефлексы, развивается кифосколиоз и контрактуры. Возникает бульбарный паралич с атрофией и фасциркуляциями в мышцах языка, снижением глоточного и нёбного рефлексов, дисфагией. Двигательные навыки начинают медленно исчезать, и к 10-12 годам дети становятся бездвигательными. Доживают такие больные при хорошем уходе до 20-30 лет.



бульбарный паралич или болезнь Фацио-Лонде

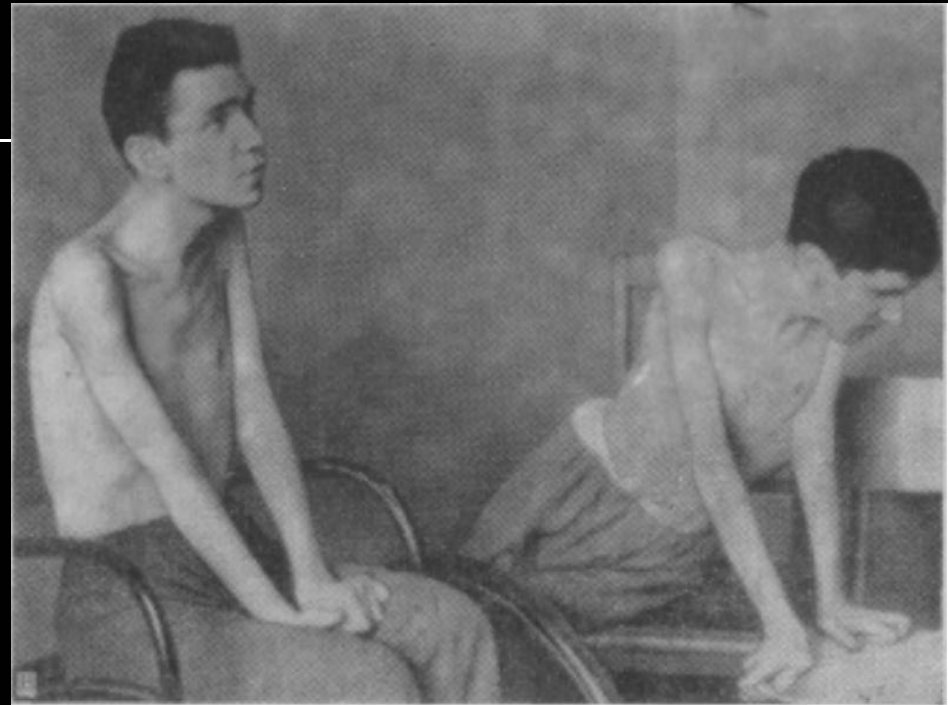
Заболевание чаще начинается к концу второго года жизни, иногда в ювенильном возрасте, характеризуется слабостью в мышцах лица, включая жевательную мускулатуру, появляются дисфагия, дисфония, атрофии в мышцах языка. Может наблюдаться офтальмоплегия. Заболевание быстро нарастает, летальный исход наступает спустя 6-12 мес. от появления первых симптомов. К бульбарным расстройствам могут присоединяться вялые парезы верхних и нижних конечностей. Тип наследственной передачи — аутосомно-рецессивный.



Псевдомиопатическая (юношеская) форма Кугельберга

В 1942 г. Wohlfart впервые описал заболевание, проявляющееся мышечными атрофиями и парезами, напоминающее миопатию, но с распространенными фасцикуляциями.

Тип наследственной передачи — аутосомно-рецессивный, реже - аутосомно-доминантный, рецессивный сцепленный с X-хромосомой. Генетический дефицит — в том же локусе, что и при других спинальных амиотрофиях.



Заболевание начинается обычно в возрасте 4-8 лет, иногда позднее. Появляются общая слабость, повышенная утомляемость, слабость в ногах (особенно при подъеме по лестнице), подергивания в мышцах. Развиваются вялые парезы нижних конечностей с фасцикуляциями. По клиническим симптомам заболевание напоминает конечностно-поясную миопатию Эрба-Рота. При осмотре также отмечается псевдогипертрофия икроножных мышц. Через несколько лет после начала заболевания появляются атрофии и фасцикулярные подергивания в мышцах проксимальных отделов верхних конечностей. Течение медленно прогрессирующее, двигательная активность сохраняется длительно. Больные живут до 40—50 лет, нередко сохраняя возможность самообслуживания. При появлении в поздних стадиях бульбарных симптомов прогноз ухудшается.

Дополнительные исследования при спинальной амиотрофии Кугельберга - Веландера выявляют специфичные изменения - электромиография указывает на отчетливые признаки спинального поражения, в то же время патоморфологическая картина при биопсии мышц представлена смешанным характером патологии - наряду с неврогенной амиотрофией имеются указания и на некоторые дистрофические признаки. Аналогичные данные получают и при биохимическом исследовании - активность ферментов, в том числе креатинфосфокиназы нередко повышена, хотя и в меньшей степени, чем при истинной миопатии. Изменяются показатели креатин-креатининового обмена.

Болезнь Арана-Дюшенна

Син.-спинальная амиотрофия взрослых.

Начинается в возрасте 40-60 лет. Постепенно возникает нарастающая атрофия мышц дистальных отделов конечностей (преимущественно кистей). В дальнейшем в процесс могут вовлекаться и мышцы проксимальных отделов верхних и нижних конечностей. В пораженных мышцах конечностей и языка отмечаются фасцикулярные подергивания.

Течение медленно прогрессирующее. Смерть обычно наступает от бронхопневмонии.



бульбоспинальная поздняя Кеннеди

Впервые заболевание описали в 1968г. W.R. Kennedy. Наследуется по рецессивному, сцепленному с X хромосомой типу. Причиной является специфическая мутация в гене андрогенового рецептора, картированного в X-хромосоме.

Болеют только мужчины.

Манифестирует обычно после 30 лет.

Патоморфология. Выявляют дегенерацию и умеренный глиоз части мотонейронов спинного мозга и в двигательных ядрах ствола.



Заболевание проявляется в зрелом возрасте, чаще в 20-40 лет, генерализованными фасцикулярными подергиваниями, умеренной слабостью и атрофией мышц. При этом глубокие рефлексы, как правило, снижены или отсутствуют. Преобладают проксимальные амиотрофии с поражением прежде всего мышц тазового пояса. В последующем медленное распространение патологического процесса, поражение мышц плечевого пояса, языка и глотки с умеренно выраженным бульбарным синдромом, а так же слабость жевательных и мимических мышц. Характерны фасцикуляции в периоральной мускулатуре и языке. Обычны эндокринные расстройства: сахарный диабет, расстройства функций половых желез (гинекомастия, бесплодие).

Скапуло-перонеальная форма Вюльпиана

Начинается в возрасте между 20-40 годами с атрофии мышц плечевого пояса (ограничение движений в плечевых суставах, «крыловидные» лопатки), со временем присоединяется слабость разгибателей стоп, голеней, хотя возможна и обратная последовательность. Прогрессирование медленное, нередко пациенты с 30-40-летним сроком заболевания самостоятельно передвигаются.

Лопаточно-перонеальная амиотрофия

Происходит мутация гена, картированного в области хромосомы 1q21.2, ответственного за синтез белка Ламин.

Передается по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу.

Проявляется проксимальным поражением верхних конечностей и дистальным - нижних. Начинается заболевание в 30-40 лет и старше. Наблюдаются концевые атрофии, например в большой грудной мышце, иногда крупные фасцикулярные подергивания, угнетение сухожильных рефлексов.

При электромиографическом исследовании выявляются специфические изменения - дизритмичные колебания в покое, снижение амплитуды, уменьшение частоты и иногда групповые спайковые разряды при активных движениях.

Редкие формы спинальных мышечных атрофий

Наследственная дистальная мышечная атрофия. Заболевание начинается с дистальных отделов нижних конечностей, в процесс постепенно вовлекаются дистальные отделы рук, может наблюдаться генерализация процесса.

Неврогенная форма окулофарингеальной атрофии, передающаяся по аутосомно-доминантному типу. На вскрытии выявлена дегенерация клеток передних рогов спинного мозга и двигательных ядер черепных нервов, включая ядра III и X пар.

К спинальным амиотрофиям относится большинство случаев **множественного врожденного артрогриппоза.** Патологический процесс заключается в недоразвитии клеток передних рогов спинного мозга с парезами соответствующих мышц. В результате возникновения неравномерной мышечной тяжи, внутриутробно могут формироваться контрактуры и неправильное развитие суставов.

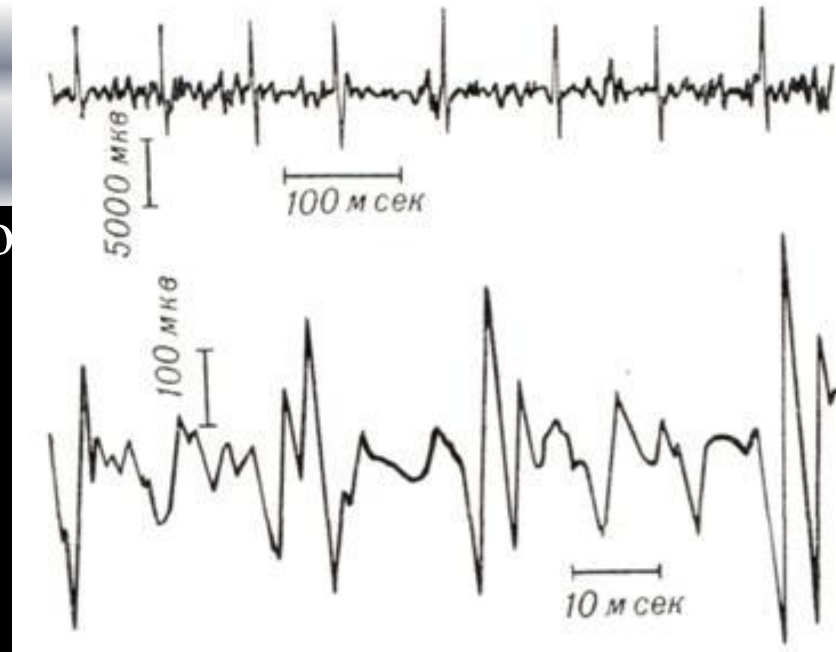
Существуют **также недифференцированные формы спинальных амиотрофий с быстро прогрессирующим, медленно прогрессирующим и непрогрессирующим течением.**

диагноз

- Острый полиомиелит - для него характерно острое начало с лихорадкой, параличи не симметричны и отсутствует прогрессирование процесса.
- Миопатии - тоже прогрессирующее наследственное заболевание мышц, но связано оно с нарушением обмена веществ в мышечной ткани. При миопатиях нет подергиваний мышц, не такое быстрое течение и другая электромиографическая картина.
- Врожденная миатония
Основной признак - распространенная и сильно выраженная гипотония (снижение тонуса) мышц. Миатония отличается от спинальной амиотрофии доброкачественным течением и отсутствием подергиваний мышц. Отличить эти два заболевания друг от друга помогает биопсия (взятие образца ткани) мышц.

Диагностика

Заподозрить спинальную амиотрофию можно при наличии вялых параличей определенной локализации, атрофии мышц с фасцикулярными подергиваниями в них, арефлексией глубоких рефлексов, прогрессивном течении заболевания и др.



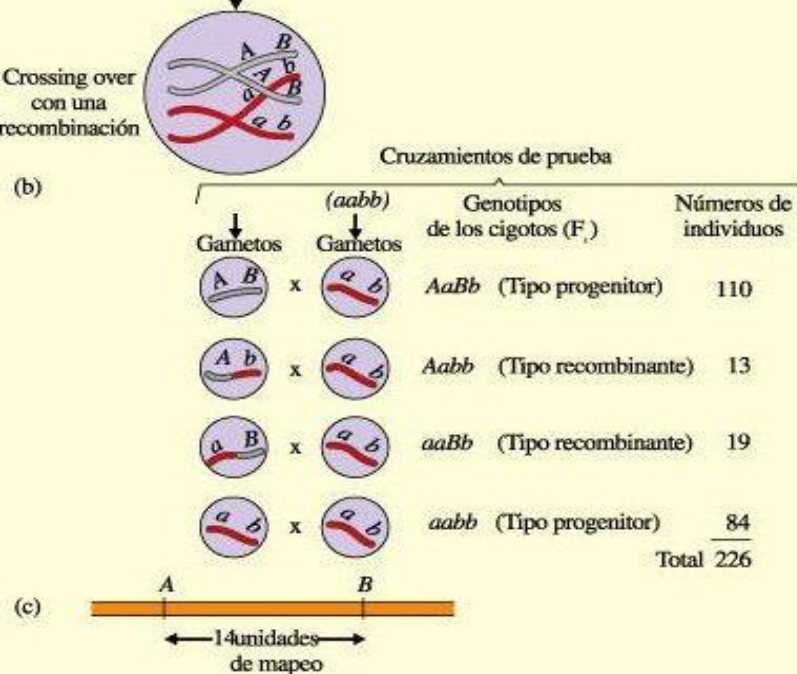
Учитываются данные дополнительных исследований:

- -ЭМГ, ЭНМГ. При тотальной ЭМГ признаки переднеронового поражения: в режиме покоя спонтанная биоэлектрическая активность в виде потенциалов фасцикуляций амплитудой до 200 мкВ, при произвольном сокращении уреженная ЭМГ с ритмом «частотокола» и резко разряженная при тяжелом поражении мышц. На ЭНМГ — снижение амплитуды М-ответа и числа функционирующих двигательных единиц. Скорость проведения импульса варьирует в зависимости от формы спинальной амиотрофии и возраста больного;

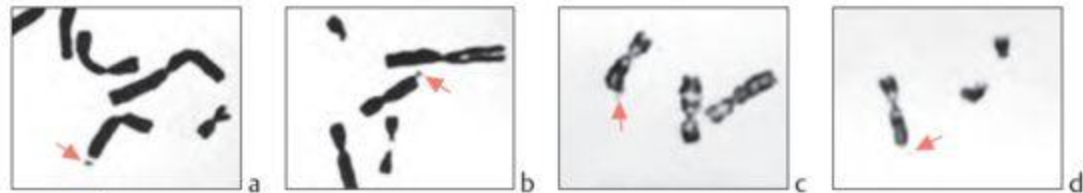
- Биопсия мышц (типична пучковая атрофия в отличие от диффузной при ПМД);
- -МРТ. Иногда позволяет выявить атрофию спинного мозга;
- Ультразвуковое исследование мышц и МРТ мышц выявляют жировое замещение мышечной ткани. При проведении МРТ визуализируются характерный паттерн поражения. Однако специфический паттерн поражения проявляется на поздней стадии заболевания.
- Исследование активности КФК, ЛДГ, АЛТ в сыворотке крови (в отличие от ПМД нормальна или незначительно повышена).

● При патоморфологическом исследовании выявляются уменьшение количества клеток в передних рогах спинного мозга, дегенеративные изменения в них. Патологические изменения особенно резко выражены в области поясничного и шейного утолщений, а также в двигательных ядрах черепных нервов. Выявляются изменения в передних корешках, в интрамулярных отделах нервных окончаний. В последних имеет место исчезновение нормальных терминалов, их излишнее ветвление.

● При БХ находят изменения в углеводном обмене. Так, Е. А. Савельева-Васильева (1973) обнаружила, что гликолиз у больных со спинальной амиотрофией Верднига-Гоффманна приближается к эмбриональному типу. Довольно часто обнаруживают значительные нарушения в креатин-креатининовом обмене - увеличение экскреции креатина с мочой, понижение выделения креатинина. Уровень ферментов в сыворотке крови почти не изменяется.



A. Phenotype



B. Fragile site Xq27.3

- Окончательно вопрос о диагнозе решается после генетического исследования (ДНК-диагностика): находят мутацию гена в 5-й хромосоме (мутацию гена SMN. Прямая ДНК диагностика позволяет определить наличие/отсутствие 7 и 8 экзонов генов SMNt и SMNc.).
- Самым точным является количественный анализ, определяющий число копий генов SMNt и SMNc, что позволяет установить тип спинальной мышечной атрофии, а также является незаменимым для определения статуса носителя заболевания, что необходимо для медико-генетического консультирования семей.
- В семьях, где были случаи подобных заболеваний, проводят пренатальную (дородовую) ДНК-диагностику у плода. При выявлении патологии решают вопрос о прерывании беременности.

Тип СМА	Количество копий генов	Особенности клинической картины
СМА	Полное отсутствие обоих генов SMN1 и SMN2	Летальная ситуация
СМА тип 0	Нет SMN1 гена и 1 копия SMN2 гена.	Тяжелая мышечная слабость, смерть наступает до 1 месяца
СМА тип I	Преимущественно делеции SMN1 или несколько миссенс мутаций в SMN1; SMN2 обычно 2 копии.	Симптомокомплекс «вялого» ребенка, смерть наступает до 2 лет.
СМА тип II	Мутации превращают ген SMN1 в SMN2; Копий гена SMN2 ≥ 3 копий; Могут встречаться миссенс точечные мутации.	Могут самостоятельно сидеть.
СМА тип III	Копий гена SMN2 ≥ 3 копий; Могут встречаться миссенс точечные мутации.	Могут самостоятельно ходить.

Лечение

- периодический курсовой прием препаратов, улучшающих метаболизм нервной ткани и мышц (Церебролизин, Цитофлавин, Глутаминовая кислота, АТФ, Карнитина хлорид, Метионин, Калия оротат, Токоферола ацетат и др.);
- витамины группы В (Мильгамма, Нейровитан, Комбилипен);
- анаболические стероиды (Ретаболил, Неробол);
- средства, улучшающие нервно-мышечную проводимость (Прозерин, Нейромидин, Галантамин, Дибазол);
- курсы массажа и лечебной физкультуры;
- физиотерапия (электростимуляция мышц, углекисло-сульфидные ванны);
- методы ортопедической коррекции (при развитии контрактур суставов и деформации позвоночника).

внимание!!!

