

# Боковой амиотрофический склероз плюс паркинсонизм (болезнь Брайта–Фана–Шварца)

О.О.Бушуева<sup>1,2✉</sup>, Е.И.Паркаева<sup>1</sup>, О.А.Каганова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Нижегородской области «Городская больница №33 Ленинского района г. Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

✉Проспект Ленина, 54, г. Нижний Новгород, Российская Федерация, 603076. ol.bushueva@mail.ru

## Резюме

Боковой амиотрофический склероз – гетерогенное нейродегенеративное заболевание с различными клиническими формами в зависимости от уровня поражения. Современную диагностику осложняет наличие атипичных форм, сочетание с различными неврологическими нозологиями и синдромами. Одним из вариантов атипичного течения бокового амиотрофического склероза является сочетание с паркинсонизмом и деменцией (болезнь Гуам), эндемичная форма. Сейчас все чаще встречаются формы заболевания бокового амиотрофического склероза в сочетании с паркинсонизмом, без когнитивных нарушений. Паркинсонизм может быть как леводопа-чувствительным, так и резистентным к лечению. В последние годы сообщается о случаях изолированного сочетания бокового амиотрофического склероза с леводопа-чувствительным паркинсонизмом, что получило название болезни Брайта–Фана–Шварца. В статье приводится клиническое описание атипичного течения бокового амиотрофического склероза с дебютом с синдрома паркинсонизма, без когнитивного снижения.

**Ключевые слова:** боковой амиотрофический склероз; паркинсонизм; болезнь Брайта-фана-Шварца.

**Для цитирования:** Бушуева О.О., Паркаева Е.И., Каганова О.А. Боковой амиотрофический склероз плюс паркинсонизм (болезнь Брайта–Фана–Шварца). Трудный пациент. 2021; 19 (2): 61–63. doi: 10.224412/2074-1005-2021-2-61-63.

## Amyotrophic Lateral Sclerosis with Parkinsonism (Brait–Fahn–Schwartz Disease)

Olga O.Bushueva<sup>1,2✉</sup>, Ekaterina I.Parkaeva<sup>1</sup>, Olga A.Kaganova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>City Hospital No. 33, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>2</sup>Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation

✉54 Lenin Avenue, Nizhny Novgorod, 603076 Russia. ol.bushueva@mail.ru

## Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis is a heterogeneous neurodegenerative disease with different clinical forms depending on the level of the lesion. Modern diagnostics is complicated by the presence of atypical forms, as well as combination with various neurological nosologies and syndromes. One of the types of the atypical course of amyotrophic lateral sclerosis is a combination with parkinsonism and dementia (Guam disease), an endemic form. Forms of amyotrophic lateral sclerosis in combination with parkinsonism without cognitive impairment are encountered more frequently now. Parkinsonism can be both levodopa-sensitive and resistant to treatment. Cases of isolated combination of amyotrophic lateral sclerosis with levodopa-sensitive parkinsonism, which has been called Brait–Fahn–Schwartz disease, have been reported in recent years. The article presents a clinical description of the atypical course of amyotrophic lateral sclerosis, which started with parkinsonism, without cognitive disfunction.

**Keywords:** Amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism, Brait–Fahn–Schwartz disease.

**For citation:** Bushueva O.O., Parkaeva E.I., Kaganova O.A. Amyotrophic lateral sclerosis with parkinsonism (Brait–Fahn–Schwartz disease). Trudnyj Patient = Difficult Patient. 2021; 19 (2): 61–63. doi: 10.224412/2074-1005-2021-2-61-63.

## Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – одно из тяжелейших нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы, поражающий моторные нейроны коры, кортикоспинальных, кортиконуклеарных путей и периферические мотонейроны ствола и спинного мозга [1]. Распространенность составляет 3–5 на 100 тыс. населения, заболеваемость 1–2 на 100 тыс. населения в год [2, 3]. БАС неизбежно ведет к тяжелой инвалидизации и, в конечном итоге, к летальному исходу от дыхательной недостаточности. Медиана выживаемости пациентов с БАС составляет от 2 до 3 лет с момента появления первых симптомов [2]. БАС носит спорадический характер, однако примерно 10% случаев являются

семейными и вызваны генетической мутацией, которая обычно наследуется по аутосомно-доминантному типу [2]. Наиболее часто встречающейся генетической мутацией семейных случаев БАС является экспансия гексануклеотидных повторов гена C9orf72 [4, 5]. В патогенезе принимают участие такие факторы, как скопление белковых агрегатов TDP-43, приводящие к апоптозу, митохондриальная дисфункция, образование свободных радикалов [6–8].

Клинически БАС характеризуется прогрессирующей безболезненной мышечной слабостью в сочетании с дисфункцией верхних и/или нижних нейронов в нескольких регионах тела. Электрофизиологические методы исследования являются наиболее

важными тестами для подтверждения окончательного диагноза. По данным электронейромиографии (ЭНМГ), выявляются признаки дегенерации нижнего мотонейрона. С помощью транскраниальной магнитной стимуляции подтверждается вовлеченность в процесс верхнего мотонейрона.

Для постановки диагноза используются критерии Эль-Эскориал и Авадзи-Сима, где степень достоверности диагноза варьирует от возможного до достоверного БАС.

Однако существуют «атипичные» формы БАС, которые не вписываются в классическую клиническую картину и затрудняют своевременную диагностику заболевания.

Одной из наиболее трудно диагностируемых атипичных форм БАС является БАС-паркинсонизм-деменция (болезнь Гуам). Болезнь Гуам является эндемичной формой БАС (Западно-Тихоокеанский вариант), однако в настоящее время спорадические случаи описаны и в других странах [9]. Клинически заболевание характеризуется одновременно развивающимися признаками БАС, паркинсонизма и фронтотемпоральной деменции. Клинические признаки паркинсонизма могут сопровождать боковой амиотрофический склероз с частотой от 5 до 17% [10]. Паркинсонизм с превалированием поструральной неустойчивости может сопровождать БАС на ранних стадиях [11], отличается малой эффективностью препаратов леводопы и относится к синдромам БАС-плюс. В последние годы сочетание леводопа-чувствительного паркинсонизма с синдромом БАС без когнитивного снижения выделяют в отдельную нозологию, которая носит название болезни Брайта-Фана-Шварца, в честь врачей, впервые описавших данный перекрестный синдром [12, 13].

### **Клинический случай**

Приводим клиническое наблюдение пациента с диагнозом шейно-грудной формы БАС, который дебютировал с симптомов паркинсонизма.

Пациентка К., 63 лет, обратилась в кабинет экстрапирамидной патологии в ноябре 2018 г. с жалобами на приволакивание левой ноги, скованность в левой руке, дрожание в левой ноге, изменение походки. Из анамнеза известно, что данные жалобы появились в течение последних нескольких месяцев. При неврологическом осмотре выявлена легкая олигобрадикинезия с акцентом в левой руке, малоинтенсивный тремор покоя с поструральным компонентом в руках, тремор покоя в левой ноге, повышение мышечного тонуса по пластическому типу с акцентом справа. Фасцикуляций и атрофий на момент осмотра не определялось. Когнитивных нарушений выявлено не было. На основании жалоб и неврологического осмотра был поставлен синдромальный диагноз паркинсонизма и начато лечение препаратом прамипексол с постепенной титрацией дозы до 0,5 мг 3 раза в день в течение месяца. Эффекта от приема препарата пациентка не отмечала, в связи с чем прамипексол был заменен на комбинированный препарат леводопа+бенсеразид 200+50 мг по 1/2 таблетки 3 раза в день, а также проведена транскраниальная сонография черной субстанции, гиперэхогенности выявлено не было. Через несколько месяцев к тремору присоединилась слабость в левой ноге со снижением мышечной силы на 0,5–1 балл. По данным ЭНМГ, выявлена значительно выраженная невропатия по аксональному типу левого срединного и локтевого, левого малоберцового и большеберцового нервов, умеренно выраженная невропатия по аксональному типу правого

малоберцового и большеберцового нервов без четкой локализации мест повреждения. По данным игольчатой ЭНМГ с проксимальных и дистальных мышц рук и ног: потенциалов фасцикуляций нет, единичные (до 3) потенциалы фибрилляций (ПФ) и положительные острые волны (ПОВ), потенциалы двигательных единиц (ПДЕ) умеренно увеличенной амплитуды и длительности – признаки системного, незначительно прогрессирующего, невритического (неврального или нейронального) процесса. Проводимое лечение не приносило положительных результатов, и спустя год от дебюта заболевания развилась клиника вялого тетрапареза с преимущественным поражением левых конечностей в дистальных отделах. По результатам ЭНМГ не исключалась мультифокальная моторная невропатия, в связи с появлением блоков проведения. Анализ на выявление антител IgM к ганглиозиду GM1 оказался отрицательным. Несмотря на это, был проведен курс иммуноглобулинов без положительного эффекта. Через несколько месяцев присоединился псевдобульбарный синдром, появились фасцикуляции, и по игольчатой ЭНМГ выявлены признаки системного нейронального процесса в виде бурной спонтанной активности, укрупнения ПДЕ. Таким образом, согласно критериям Авадзи-Сима, пациентке был установлен диагноз клинически возможного бокового амиотрофического склероза, шейно-грудной формы, с развитием вялого тетрапареза, псевдобульбарного синдрома. В дальнейшем состояние больной продолжало ухудшаться, присоединились дыхательные нарушения и спустя 17 мес. от появления первых симптомов наступил летальный исход. Вскрытие не производилось.

### **Обсуждение**

Отличительной чертой данного клинического случая является дебют заболевания с симптомов паркинсонизма, а именно со скованности и дрожания в левых конечностях, с последующим присоединением симптомов поражения верхних и нижних мотонейронов.

Дифференциальный диагноз в дебюте заболевания проводился с болезнью Паркинсона, однако неэффективность агонистов дофаминовых рецепторов, препаратов леводопы, быстрое прогрессирование заболевания, отсутствие гиперэхогенности черной субстанции, по данным транскраниальной сонографии, позволили исключить болезнь Паркинсона.

Отсутствие когнитивных нарушений исключало форму БАС-паркинсонизм-деменция.

В связи с появлением на ЭНМГ блоков проведения исключалась мультифокальная моторная невропатия, однако отсутствие антител IgM к ганглиозиду GM1 и неэффективность терапии внутривенным иммуноглобулином также говорили в пользу другого диагноза.

Наличие тремора в дебюте заболевания и постепенное присоединение слабости в ноге требовало исключения спинально-бульбарной мышечной атрофии (синдром Кеннеди), где вышеуказанные симптомы нередко являются первыми признаками заболевания. Однако, для синдрома Кеннеди характерно повышение уровня креатинфосфокиназы (до 1000 ЕД/л), по данным ЭНМГ выявляются высокоамплитудные ПД двигательных единиц, сухожильные рефлекссы снижаются, а мышечная слабость превалирует в проксимальных отделах конечностей.

Таким образом, вероятно, у пациентки имелось атипичное течение БАС в виде БАС-паркинсонизм

без признаков деменции – болезнь Брайта–Фана–Шварца. Впервые это заболевание было описано в 1973 г. и оно характеризуется леводопа-чувствительным паркинсонизмом с последующим присоединением клиники БАС [12]. Однако в связи с неэффективностью препаратов леводопы нельзя исключить вариант синдрома БАС-плюс, где развитие синдрома паркинсонизма связано с распространением нейродегенеративного процесса на подкорковые структуры, что подтверждено на аутопсии [14].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература / References

1. Бакулин И.С., Закройщикова И.В., Супонева Н.А., Захарова М.Н. Боковой амиотрофический склероз: клиническая гетерогенность и подходы к классификации. Нервно-мышечные болезни. 2017; 7 (3): 10–20. doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-10-20. [Bakulin I.S., Zakroyschikova I.V., Suponeva N.A., Zakharova M.N. Amyotrophic lateral sclerosis: Clinical heterogeneity and approaches to classification. Neuromuscular Diseases. 2017; 7(3): 10–20. doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-10-20/ [in Russian]]
2. Oskarsson B., Gendron T.F., Staff N.P. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018. Mayo Clin Proc. 2018; 93 (11): 1617–1628. doi:10.1016/j.mayocp.2018.04.007.
3. Brown R.H., Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. N Engl J Med. 2017; 377 (2): 162–172. doi:10.1056/NEJMr1603471.
4. DeJesus-Hernandez M., Mackenzie I.R., Boeve B.F., Boxer A.L., Baker M., Rutherford N.J., Nicholson A.M., Finch N.A., Flynn H., Adamson J., Kouri N., Wojtas A., Sengdy P., Hsiung G.Y., Karydas A., Seeley W.W., Josephs K.A., Coppola G., Geschwind D.H., Wszolek Z.K., Feldman H., Knopman D.S., Petersen R.C., Miller B.L., Dickson D.W., Boylan K.B., Graff-Radford N.R., Rademakers R. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. Neuron 2011; 72: 245–56.
5. Renton A.E., Majounie E., Waite A., Simón-Sánchez J., Rollinson S., Gibbs J.R., Schymick J.C., Laaksovirta H., van Swieten J.C., Myllykangas L., Kalimo H., Paetau A., Abramzon Y., Remes A.M., Kaganovich A., Scholz S.W., Duckworth J., Ding J., Harmer D.W., Hernandez D.G., Johnson J.O., Mok K., Ryten M., Trabzuni D., Guerreiro R.J., Orrell R.W., Neal J., Murray A., Pearson J., Jansen I.E., Sondervan D., Seelaar H., Blake D., Young K., Halliwell N., Callister J.B., Toulson G., Richardson A., Gerhard A., Snowden J., Mann D., Neary D., Nalls M.A., Peuralinna T., Jansson L., Isoviita V.M., Kaivorinne A.L., Hölttä-Vuori M., Ikonen E., Sulkava R., Benatar M., Wu J., Chiò A., Restagno G., Borghero G., Sabatelli M.; ITALSGEN Consortium, Heckerman D., Rogava E., Zinman L., Rothstein J.D., Sendtner M., Drepper C., Eichler E.E., Alkan C., Abdullaev Z., Pank S.D., Dutra A., Pak E., Hardy J., Singleton A., Williams N.M., Heutink P., Pickering-Brown S., Morris H.R., Tienari P.J., Traynor B.J. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. Neuron. 2011; 72 (2): 257–268.
6. Saberi S., Stauffer J.E., Schulte D.J., Ravits J. Невропатология бокового амиотрофического склероза и его варианты. Neurol Clin . 2015; 33 (4): 855–876. doi: 10.1016 / j.ncl.2015.07.012.
7. Ince P.G., Highley J.R., Kirby J., Wharton S.B., Takahashi H., Strong M.J., Shaw P.J. Molecular pathology and genetic advances in amyotrophic lateral sclerosis: an emerging molecular pathway and the significance of glial pathology. Acta Neuropathol. 2011; 122 (6): 657–671. doi: 10.1007/s00401-011-0913-0.
8. Smith E.F., Shaw P.J., De Vos K.J. The role of mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis. Neurosci Lett. 2019; 710: 132933. doi:10.1016/j.neulet.2017.06.052.
9. Hasegawa M., Arai T., Akiyama H., et al. TDP-43 is deposited in the Guam parkinsonism-dementia complex brains. Brain. 2007; 130: 4: 1386–1394.
10. Erol A.M., Kilic A.K., Celik A., Celik C., Basak A.N. Brait-Fahn-Schwarz disease: Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis complex. Acta Neurol Belg. 2016; 116 (3): 401–403. doi: 10.1007/s13760-015-0531-z.
11. Desai J., Swash M. Extrapyrmidal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: backward falls and retropulsion. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999; 67 (2): 214–216. doi: 10.1136/jnnp.67.2.214.
12. Brait K., Fahn S., Schwarz G.A. Sporadic and familial parkinsonism and motor neuron disease. Neurology. 1973; 23 (9): 990–1002. doi: 10.1212/wnl.23.9.990.
13. Manno C., Lipari A., Bono V., Taiello A.C., La Bella V. Sporadic Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis complex (Brait-Fahn-Schwartz disease). J Neurol Sci. 2013; 326 (1–2): 104–106. doi:10.1016/j.jns.2013.01.009/
14. Боковой амиотрофический склероз. Под ред. И.А.Завалишина. М.: ГЭОТАР-Медиа. [Amyotrophic lateral sclerosis. ed. I.A.Zavalishin. Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 272. (in Russian)]

## Информация об авторах / About the authors

**Бушуева Ольга Олеговна** – врач-невролог, специалист по экстрапирамидным заболеваниям Нижегородского центра головной боли, экстрапирамидных расстройств и демиелинизирующих заболеваний, "Городская больница № 33 Ленинского района г. Нижнего Новгорода"; аспирант кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

**Паркаева Екатерина Игоревна** – врач-невролог, специалист по головной боли, руководитель Нижегородского центра головной боли, экстрапирамидных расстройств и демиелинизирующих заболеваний ЦНС, "Городская больница № 33 Ленинского района г. Нижнего Новгорода", Нижний Новгород, Российская Федерация

**Каганова Ольга Александровна** – врач-невролог, специалист по экстрапирамидным заболеваниям Нижегородского центра головной боли, экстрапирамидных расстройств и демиелинизирующих заболеваний ЦНС, "Городская больница № 33 Ленинского района г. Нижнего Новгорода", Нижний Новгород, Российская Федерация

**Olga O. Bushueva** – neurologist, specialist in extrapyramidal diseases, City Hospital No. 33, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Ekaterina I. Parkaeva** – neurologist, headache specialist, City Hospital No. 33, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Olga A. Kaganova** – neurologist, specialist in extrapyramidal diseases, City Hospital No. 33, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Статья поступила / The article received: 9.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2021