

CLINICAL CASE

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616-009.17+616-009.16+616-009.53+616-009.614

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ ШАРКО–МАРИ–ТУТА, ТИП 2D

© Юлия Андреевна Зюкина, Елена Анатольевна Ефет, Юлия Анатольевна Еремкина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Юлия Андреевна Зюкина — студентка 6 курса педиатрического факультета.
E-mail: yu.zukina@mail.ru

Поступила: 25.02.2022

Одобрена: 17.03.2022

Принята к печати: 07.04.2022

РЕЗЮМЕ. В статье рассматривается клинический случай наследственной моторной и сенсорной нейропатии — болезнь Шарко–Мари–Тута (ШМТ) тип 2 D в сочетании с миопатией Бетлема. Авторами освещены актуальные вопросы о патогенезе заболевания, клинической картине, а также представлены современные методы диагностики при болезни Шарко–Мари–Тута. В данном клиническом случае рассмотрен пример заболевания у мальчика 13 лет. Болезнь ШМТ — это гетерогенная группа наследственных расстройств, влияющая на периферическую нервную систему. В результате прогрессирования заболевания развивается двигательная и сенсорная дисфункция. Аксональный тип болезни ШМТ 2D составляет около 20% всех случаев ШМТ [1, 2]. Данный клинический вариант вызывает прогрессирующую мышечную слабость и истощение, с сенсорным дефицитом в дистальных частях конечностей в результате дегенерации периферических аксонов [1, 3]. Из-за своей фенотипической и генетической гетерогенности патогенез болезни ШМТ остается плохо изученным, а клиническая картина не всегда позволяет с точностью установить диагноз [4]. Зачастую пациенты проходят долгий путь от дебюта заболевания до постановки правильного диагноза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наследственные заболевания; болезнь Шарко–Мари–Тута; клинический случай; моторно-сенсорная нейропатия.

CLINICAL CASE OF CHARCOT–MARIE–TOOTH DISEASE, 2D TYPE

© Yuliya A. Zyukina, Elena A. Efet, Yuliya A. Eremkina

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Yuliya A. Zyukina — 6th year student of the Pediatric Faculty. E-mail: yu.zukina@mail.ru

Received: 25.02.2022

Revised: 17.03.2022

Accepted: 07.04.2022

ABSTRACT. The article deals with a clinical case of hereditary motor and sensory neuropathy — Charcot–Marie–Tooth (CMT) type 2 D disease, combined with Bethlem myopathy. The authors highlight current data on the pathogenesis of the disease, the clinic, and current diagnostic methods in Charcot–Marie–Tooth disease. This case study considers an example of the disease in a 13-year-old boy. CMT

is a heterogeneous group of inherited disorders affecting the peripheral nervous system. Progression of the disorder results in motor and sensory dysfunction. The axonal type of CMT 2D accounts for about 20% of all CMT cases [1, 2]. This clinical variant causes progressive muscle weakness and depletion, with sensory deficits in the distal limbs as a result of peripheral axonal degeneration [1, 3]. Because of its phenotypic and genetic heterogeneity, the pathogenesis of CMT remains poorly understood, and the clinical picture does not always allow an accurate diagnosis [4]. Patients often undergo a long period of time from the onset of the disease, before a correct diagnosis is made.

KEY WORDS: hereditary disease; Charcot–Marie–Tooth disease; clinical case; motor and sensory neuropathy.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Шарко–Мари–Тута — генетически гетерогенная группа моногенных заболеваний, основой которых является первичный дефект в структуре периферических нервов, различающихся по типу наследования, клиническому полиморфизму, особенностям электронейромиографических параметров и объединенных одним названием ввиду сходства основных клинических проявлений заболевания [1–6]. Основа патогенеза — генетическая поломка, приводящая к дефекту в структуре нервных волокон, чаще всего встречается гиперпродукция белка миелина RMP22 или нарушение структуры нейрофиламентов, приводящие к поражению осевого цилиндра (аксона) [7–9]. Пациенты неоднородны по клиническим, электрофизиологическим, генетическим и патологическим симптомам. Дебют заболевания — в первом или во втором десятилетии жизни с коварным началом и медленно прогрессирующей слабостью, которая начинается в нижних конечностях, а затем распространяется на верхние конечности. Распространенность составляет 10–28 случаев на 100 тыс. населения. Заболевание имеет вариативную клиническую картину ввиду различных морфологических типов, поэтому оценка достоверной частоты данного заболевания несколько затруднена [9].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Цель данной статьи — проиллюстрировать трудность постановки диагноза наследственных моторно-сенсорных нейропатий на примере рассмотренного клинического случая, а также обратить внимание на возможность сочетанного течения наследственных заболеваний [10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе работы проведены неврологический осмотр и анализ данных (анамнез жизни, анамнез заболевания, электроэнцефалогра-

фия (ЭЭГ), магнитно-резонансная томография (МРТ), электронейромиография (ЭНМГ) и др.), полученных в результате обследования пациента с установленным диагнозом наследственной моторной и сенсорной невропатии. В описываемом клиническом случае наблюдается болезнь Шарко–Мари–Тута типа 2D (по данным молекулярно-генетического анализа — клиническое секвенирование экзона) в сочетании с миопатией Бетлема.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик в возрасте 13 лет 9 месяцев, повторно госпитализированный в клинику СПбГПМУ на психоневрологическое отделение с жалобами на усиление болевого синдрома и повышенную утомляемость в нижних конечностях после 10 минут ходьбы. Отмечает жалобы на нарушение сна — снохождение, сноговорения, два эпизода зрительных галлюцинаций при фебрильной температуре. Дебют заболевания пришелся на возраст трех лет, когда мать обратила внимание на то, что ребенок бежит, активно двигается не как все дети — во время бега стопы ставил на носочки. Появились жалобы на боль в ногах, быстрое утомление от длительных физических нагрузок. В дальнейшем при прогрессировании заболевания отмечались болезненные мышечные судороги в икроножных мышцах, трудности при подъеме по лестнице из-за мышечной слабости в ногах, необходимости опоры на перила руками. Ребенок от второй беременности (от первой — дочь соматически здорова). Пренатальный анамнез и раннее развитие без особенностей. Рос и развивался по возрасту. Длительно находился на лечении в Мурманской городской больнице, где поставлен диагноз: наследственная моторно-сенсорная нейропатия (болезнь Шарко–Мари, тип 1) в 2014 г., без проведения генетического обоснования и дифференциальной диагностики с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией

(ХВДП) и мышечными дистрофиями (показатели биохимического анализа крови: креатинкиназа — 880 ед./л (норма 0–247), лактатдегидрогеназа — 267 ед./л (норма 120–300), аспаратаминотрансфераза — 61 ед./л (норма 0–34), щелочная фосфатаза — 790 ед./л (норма 141–460)). До этого наблюдался в больнице города Ижевска, где получал лечение по диагнозу детский церебральный паралич (ДЦП). С 2014 г. регулярно получал курсы препаратом левокарнитина (Элькар), отмечалась положительная динамика в лабораторных показателях. Однако, несмотря на терапию, в 2016 г. активность рабдомиолиза возросла (креатинфосфокиназа до 704 ед./л (норма 0–247)). В 2018 г. в Центральной детской клинической больнице Федерального медико-биологического агентства был установлен диагноз «болезнь Шарко–Мари–Тута, 2-го типа». В течение года наблюдались симптомы нарушения сна — засыпал сразу, появились эпизоды снохождения и сноговорения до двух раз в неделю.

В 2019 г. впервые госпитализирован в клинику неврологии Педиатрического университета, где отмечалась прогрессия заболевания в виде ухудшения памяти, рассеянного внимания, болей в области сердца, наличия деформаций стоп по типу стопы Фридрейха (рис. 1, 2).

По результатам проводимой терапии отмечено снижение рабдомиолиза (щелочная фосфатаза — 231 ед./л (норма 141–460 ед./л), креатинкиназа — 274 ед./л (норма 30–200 ед./л), аспаратаминотрансфераза — 35 ед./л (норма 5–34 ед./л)). В неврологическом статусе отмечено, что сухожильные рефлексы с верхних конечностей низкие, с нижних — средней живости. Мышечный тонус снижен диффузно, чувствительность изменена по полиневритическому типу.

Деформация стоп (рис. 3) — эквиноварусная, курковое положение больших пальцев; ретракция ахилловых сухожилий, гипертрофия икроножных мышц (правой в большей степени). На пятках ребенок ходить не мог. В позе Ромберга неустойчив. Проведено генетическое исследование (летом 2021 г.), в ходе которого подтверждено носительство гомозиготного варианта в гене *COL6A3* и носительство гетерозиготного варианта в генах *GARS*, *MYH7*. У отца пробанда выявлено гетерозиготное носительство аналогичного варианта в гене *COL6A3*, *GARS*, *MYH7*. У матери пробанда выявлено гетерозиготное носительство аналогичного варианта в гене



Рис. 1. Стопа Фридрейха

Fig. 1. Friedreich's foot



Рис. 2. Стопа Фридрейха у пациента

Fig. 2. Friedreich's foot in the patient



Рис. 3. Деформация стопы

Fig. 3. Deformity of the foot

COL6A3. У сестры пробанда выявлено гетерозиготное носительство аналогичного варианта в гене *COL6A3*. Повторно госпитализирован в клинику СПбГПМУ с целью коррекции терапии, назначения реабилитации в декабре 2021 г.

Объективно: состояние средней степени тяжести по основному заболеванию; кожа и видимые слизистые оболочки чистые; дыхание везикулярное, равномерно проводится над всеми отделами, хрипов нет; тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов нет; живот мягкий, безболезненный, доступен к глубокой пальпации.

Неврологический статус: сознание ясное, активный, на вопросы отвечает правильно,

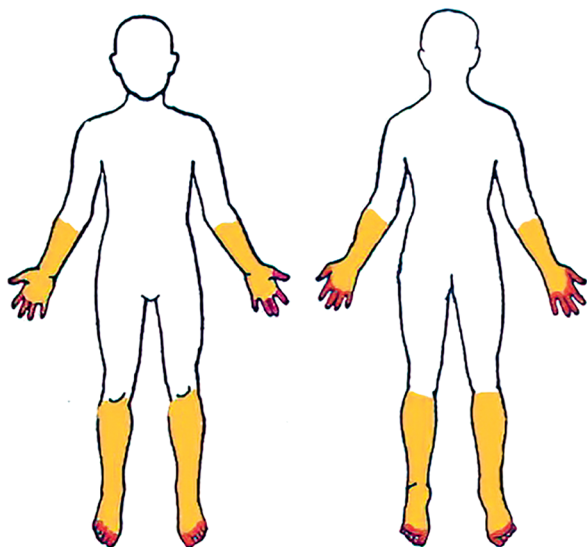


Рис. 4. Расстройство чувствительности по полиневритическому типу

Fig. 4. Sensitivity disorder of the polyneuritic type



Рис. 5. Деформация стоп, псевдогипертрофия икроножных мышц

Fig. 5. Deformity of the foot, pseudohypertrophy of the calf muscles

задание выполняет; интеллектуально-мнестические функции соответствуют возрасту; речь не изменена; глубокие сухожильные рефлексы вызываются, на руках низкие, на ногах



Рис. 6. Степпаж

Fig. 6. Steppage

средней живости $D=S$; отмечается диффузное снижение мышечного тонуса, снижение мышечной силы в дистальных отделах стоп; чувствительность изменена по типу «носков» (гипостезия дистальных отделов нижних конечностей) (рис. 4).

Патологических стопных знаков нет; наблюдается эквиноварусная деформация стопы, курковое положение первых пальцев, отмечена гипертрофия икроножных мышц (рис. 5).

На носочках ходит свободно, на пятки встать не может. В позе Ромберга неустойчив. У пациента наблюдается походка по типу степпажа (рис. 6). В движениях использует миопатические приемы. Лабораторные показатели: аспартатаминотрансфераза — 31 ед./л (норма 5–34 ед./л), щелочная фосфатаза — 274 ед./л (норма 141–460 ед./л), креатинкиназа 300 ед./л (норма 30–200 ед./л), креатинфосфокиназа MB — 5,1 нг/мл (норма 0–3,4 нг/мл). Результаты ЭЭГ — возрастной ритм деформирован, неустойчив; эпилептиформных изменений нет; очаговых изменений нет. По данным ЭНМГ (рис. 7–9) наблюдаются признаки поражения демиелинизирующего характера *n. tibialis* (справа и слева); левосторонний и

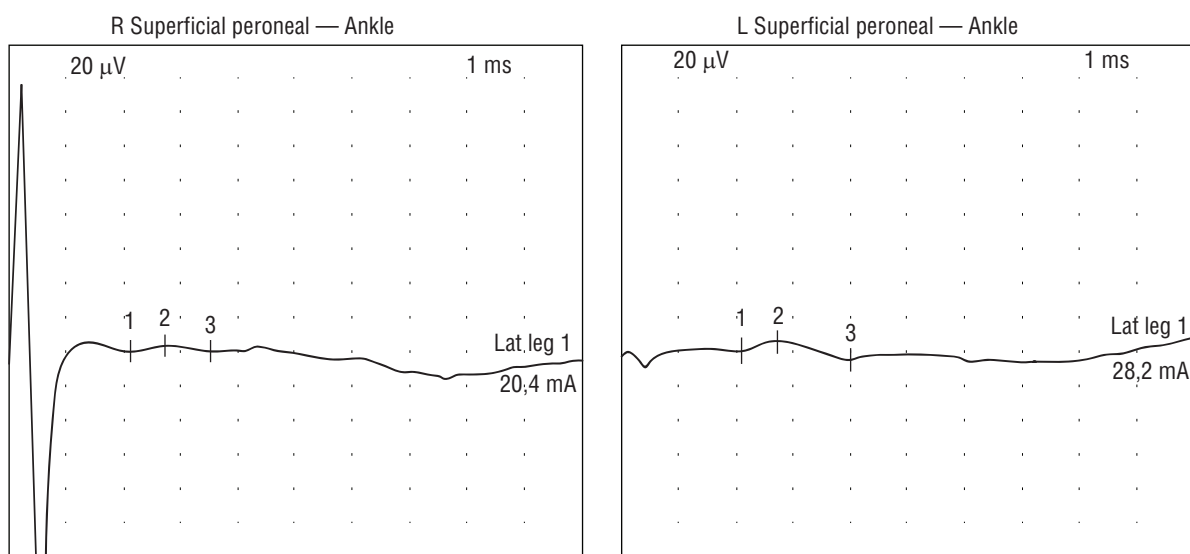


Рис. 7. Умеренное поражение сенсорных волокон нижних конечностей D; S. Снижение амплитуды

Fig. 7. Moderate defeat sensory nerves of lower limbs D; S. Decrease amplitude

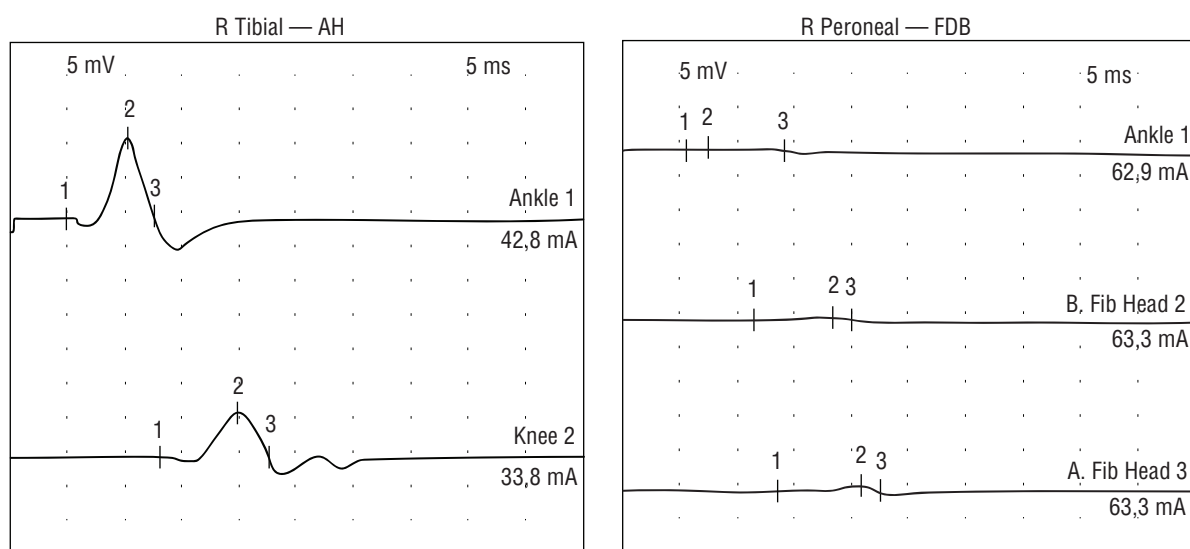


Рис. 8. Признаки поражения демиелинизирующего характера *n. tibialis* D. Блок проведения *n. tibialis* на уровне B. Fib Head 45% справа. Блок проведения *n. tibialis* на уровне B. Fib Head 60% слева

Fig. 8. Signs of demyelinating lesion of *n. tibialis* D. Block of *n. tibialis* at the level of B. Fib Head 45% on the right. Block of *n. tibialis* at the level of B. Fib Head 60% on the left

правосторонний блок проведения на уровне B. Fib Head 60 и 40% соответственно; наблюдаются признаки значительного поражения моторных волокон *n. peroneus* (справа/слева; ответ не регистрируется, без активности денервационного процесса). На верхних конечностях признаки легких первично-мышечных поражений. Консультация генетика — на основе совокупности данных подтвержден диагноз болезни Шарко–Мари–Тута, тип 2D, и миопатия Бетлема.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наследственные мотосенсорные нейропатии обладают неоднородностью клинической картины и нередко отмечается их сочетание с другими наследственными заболеваниями, что может затруднять диагностику [10, 13]. В связи с этим необходимо обратиться к специалистам первичного звена на клинические симптомы с целью ранней диагностики и назначения комплексной терапии,

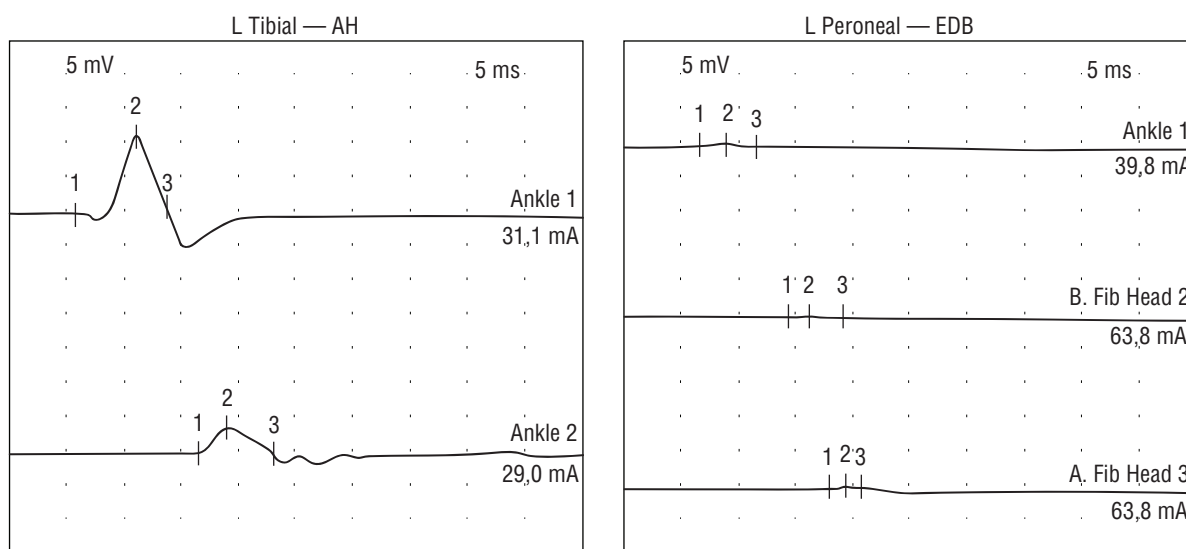


Рис. 9. Признаки поражения демиелинизирующего характера *n. tibialis* S. Блок проведения *n. tibialis* на уровне B. Fib Head 60% слева

Fig. 9. Signs of demyelinating lesion of *n. tibialis* S. Block of *n. tibialis* at the level of B. Fib Heap 60% on the left

направленной на замедление прогрессирования заболевания и улучшение качества жизни больных [11–13].

ЛИТЕРАТУРА

- Chandhok G., Soh M.S. Presynaptic Deficits at Neuromuscular Junctions: A Specific Cause and Potential Target of Axonal Neuropathy in Type 2 Charcot–Marie–Tooth Disease. *J Neurosci.* 2016; 36(31): 8067–9. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1515-16.2016.
- Fledrich R., Stassart R.M., Sereda M.W. Murine therapeutic models for Charcot–Marie–Tooth (CMT) disease. *Br Med Bull.* 2012; 102: 89–113. DOI: 10.1093/bmb/lds010, pmid:22551516.
- Гузева В.И., ред. Федеральное руководство по детской неврологии. М.: МК; 2016.
- Martin P.B., Hicks A.N., Holbrook S.E., Cox G.A. Overlapping spectrums: The clinicogenetic commonalities between Charcot–Marie–Tooth and other neurodegenerative diseases. *Brain Res.* 2020; 1727: 146532. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146532.
- Szigeti K., Lupski J.R. Charcot–Marie–Tooth disease. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17(6): 703–10. DOI: 10.1038/ejhg.2009.31.
- Абабков В.А., Авакян Г.Н., Авдюнина И.А. и др. Неврология: национальное руководство. 2-е издание, переработанное и дополненное. Том 1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
- Горбунова В.Н. Молекулярная генетика — путь к индивидуальной персонализированной медицине. *Педиатр.* 2013; 4(1): 115–21. DOI: 10.17816/PED41115-121.
- Горбунова В.Н. Молекулярные основы медицинской генетики. СПб.: Интермедика; 1999.
- Nagappa M., Sharma S., Taly A.B. Charcot Marie Tooth. Updated 2021 Aug 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562163/>
- Шнайдер Н.А., Шилкина О.С., Шаповалова Е.А. и др. Клинический случай болезни Шарко–Мари–Тута и болезни Реклингхаузена у 12-летнего мальчика. *Вестник КБ № 51.* 2016; 6(1). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskiy-sluchay-bolezni-sharko-mari-tuta-i-bolezni-reklinghauzena-u-12-letnego-malchika>.
- Stavrou M., Sargiannidou I., Georgiou E. et al. Emerging Therapies for Charcot–Marie–Tooth Inherited Neuropathies. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(11): 6048. Published 2021 Jun 3. DOI: 10.3390/ijms22116048.
- Dowling J.J., D Gonorazky H., Cohn R.D., Campbell C. Treating pediatric neuromuscular disorders: The future is now. *Am J Med Genet A.* 2018; 176(4): 804–41. DOI: 10.1002/ajmg.a.38418.
- Corrado B., Ciardi G., Bargigli C. Rehabilitation Management of the Charcot–Marie–Tooth Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(17): e3278. DOI: 10.1097/MD.0000000000003278.

REFERENCES

- Chandhok G., Soh M.S. Presynaptic Deficits at Neuromuscular Junctions: A Specific Cause and Potential Target of Axonal Neuropathy in Type 2 Charcot–Ma-

- rie-Tooth Disease. *J Neurosci.* 2016; 36(31): 8067–9. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1515-16.2016.
2. Fledrich R., Stassart R.M., Sereda M.W. Murine therapeutic models for Charcot–Marie–Tooth (CMT) disease. *Br Med Bull.* 2012; 102: 89–113. DOI: 10.1093/bmb/lds010, pmid:22551516.
 3. Guzeva V.I., red. Federal'noye rukovodstvo po detskoy nevrologii [Federal guide to pediatric neurology]. Moskva: MK Publ., 2016. (in Russian)
 4. Martin P.B., Hicks A.N., Holbrook S.E., Cox G.A. Overlapping spectrums: The clinicogenetic commonalities between Charcot-Marie-Tooth and other neurodegenerative diseases. *Brain Res.* 2020; 1727: 146532. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146532.
 5. Szigeti K., Lupski J.R. Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17(6): 703–10. DOI: 10.1038/ejhg.2009.31.
 6. Ababkov V.A., Avakyan G.N., Avdyunina I.A. i dr. Nevrologiya: nacional'noe rukovodstvo [Neurology: a national guide]. 2-e izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe. Tom 1. Moskva: GEOTAR-Media Publ., 2018. (in Russian)
 7. Gorbunova V.N. Molekulyarnaya genetika — put' k individual'noj personalizirovannoj medicine [Molecular genetics — the way to individual personalized medicine]. *Pediatr.* 2013; 4(1): 115–21. DOI: 10.17816/PED41115-121. (in Russian)
 8. Gorbunova V.N. Molekulyarnye osnovy medicinskoj genetiki [Molecular foundations of medical genetics]. Sankt-Peterburg: Intermedika Publ., 1999. (in Russian)
 9. Nagappa M., Sharma S., Taly A.B. Charcot Marie Tooth. Updated 2021 Aug 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562163/>
 10. Shnayder N.A., Shilkina O.S., Shapovalova E.A., Olshanskaya A.S. Klinicheskiy sluchay bolezni Shar-ko–Mari–Tuta i bolezni Recklingkhauzena u 12-letnego mal'chika [Clinical case of Charot–Marie–Tooth disease and Recklinghausen's disease in 12-years old boy]. *Vestnik KB № 51.* 2016; 6(1). (in Russian)
 11. Stavrou M., Sargiannidou I., Georgiou E. et al. Emerging Therapies for Charcot-Marie-Tooth Inherited Neuropathies. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(11): 6048. Published 2021 Jun 3. DOI: 10.3390/ijms22116048.
 12. Dowling J.J., D Gonorazky H., Cohn R.D., Campbell C. Treating pediatric neuromuscular disorders: The future is now. *Am J Med Genet A.* 2018; 176(4): 804–41. DOI: 10.1002/ajmg.a.38418.
 13. Corrado B., Ciardi G., Bargigli C. Rehabilitation Management of the Charcot–Marie–Tooth Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(17): e3278. DOI: 10.1097/MD.00000000000003278.