

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА СЕГАВЫ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Долгова М.А., Серикова И.Ю.

Кафедра неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО

Синдром Сегавы (дофа-чувствительная дистония) — это редкое наследственное заболевание, вызванное мутацией в гене *GCH1*, что приводит к снижению образования нейромедиатора дофамина. Клинически данный дефект выражается специфическими экстрапирамидными нарушениями. Синдром Сегавы является орфанным заболеванием, что обуславливает сложности первичной и дифференциальной диагностики, пациенты длительно остаются без должного лечения и симптоматика упорно прогрессирует.

Ключевые слова: синдром Сегавы, дофа-чувствительная дистония, мутация *GCH1*, дофамин, экстрапирамидные нарушения.

Segawa syndrome (dopa-responsive dystonia) is a rare hereditary disease caused by a mutation in the GCH1 gene, which leads to a decrease in the production of the neurotransmitter dopamine. Clinically, this defect is expressed by specific extrapyramidal disorders. Segawa's syndrome is an orphan disease, which causes difficulties in primary and differential diagnosis, patients remain without proper treatment for a long time, and the symptoms progress steadily.

Key words: Segawa syndrome, dopa-responsive dystonia, mutation *GCH1*, dopamine, extrapyramidal disorders.

Введение

Синдром Сегавы (дофа-чувствительная дистония, дистония-паркинсонизм) – редкое генетически детерминированное заболевание с аутосомным типом наследования, приводящее к снижению синтеза нейромедиатора дофамина и обуславливающее возникновение специфических экстрапирамидных нарушений. Данное орфанное

заболевание относится к синдрому дистонии-плюс, т.е. дистония с дополнительными симптомами, но без признаков дегенерации.

Впервые дофа-чувствительная дистония была описана японским неврологом Masaya Segawa в 1971 году как «наследственное прогрессирующее расстройство базальных ганглиев с выраженными дневными флюктуациями» (англ.: hereditary progressive basal ganglia disease with marked diurnal fluctuation), которое он наблюдал у двоюродных сестёр в виде дистонии стоп и гипертонуса мышц ног. Это и дало основные клинические характеристики синдрома: генетически детерминированное заболевание, раннее начало в детстве, выраженная дистония нижних конечностей, а также изменение симптомов в течение дня (флюктуация симптомов) - усиление к концу дня, улучшение самочувствия утром, далее может наблюдаться прогрессирование с присоединением замедления роста, паркинсонизма, миоклоний, координаторных нарушений.

Как было сказано ранее, синдром Сегавы является достаточно редким заболеванием: распространённость в Европе составляет от 1:200000 до 1:1000000. Данных о частоте заболевания в Российской Федерации нет. В структуре заболеваемости преобладают лица женского пола, у них синдром Сегавы выявляется в 2-4 раза чаще, чем у мужчин. Дебют заболевания обычно приходится на детский и подростковый возраст – 6-14 лет.

Причиной данного наследственного синдрома является мутация в гене GCH1 на хромосоме 14q22.1–q22.2. Данная мутация приводит к снижению активности ГТФ-циклогидроксилазы I, принимающей участие в синтезе тетрагидробиоптерина (BH4), кофактора тирозинкиназы, что в свою очередь снижает активность фермента тирозинкиназы, катализирующей реакцию превращения L-тирозина в L-ДОФА (предшественник дофамина), что соответственно уменьшает количество синтезируемого дофамина.

Патогенетическое лечение заключается в приёме низких доз препаратов леводопы, за счёт чего достигается снижение выраженности двигательных нарушений.

Цель: представить клинический случай синдрома Сегавы у ребёнка 12 лет.

Материалы и методы

Пациентка, 12 лет, в 2020 году обратилась с жалобами на нарушение ходьбы в виде «подворачивания стоп» на наружный край, преимущественно справа, мышечное напряжение в ногах и спине, тремор в руках при движении, лабильность настроения.

Анамнез жизни: ребёнок от 1 беременности, на фоне маловодия, естественных срочных родов. Росла и развивалась соответственно возрасту. Родители пациентки здоровы.

Анамнез заболевания: первые симптомы появились в возрасте 8 лет, когда родители впервые отметили дистоническую установку правой стопы («подворачивание») при ходьбе. Далее появилось повышение мышечного тонуса и дистоническая установка обеих стоп и туловища (в виде поясничного гиперлордоза) при ходьбе, а затем и в кистях. Отмечено суточное колебание симптомов: ухудшение в вечернее время. Наблюдалась у невролога по месту жительства с диагнозом: полиморфные двигательные расстройства. Торсионная дистония. В возрасте 11 лет была назначена терапия off-label: комбинация Леводопы и Карбидопы (Наком) 62.5 мг один раз в сутки. На фоне проводимой терапии отмечен полный регресс дистонии стоп, туловища и кистей. В случае пропуска приема или отмены комбинации Леводопы и Карбидопы (Накома) симптомы дистонии возвращались.

Неврологический статус (на фоне приема комбинации Леводопы и Карбидопы (Накома) 62.5 мг): в сознании, контактна, ориентирована в месте, времени и собственной личности. Критика к своему состоянию сохранена. Черепные нервы интактны. Сухожильные и периостальные рефлексы умеренной живости, симметричные, патологических знаков нет. Тонус мышц достаточный. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно с двух сторон. В позе Ромберга устойчива.

Поверхностная и глубокая чувствительности сохранены. Нарушения функции тазовых органов отсутствуют.

В общем клиническом и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи патологических изменений не выявлено.

Ранее проведенные генетические исследования: ДНК диагностика торсионной дистонии: частая мутация гена DYT1 (делеция CAG – триплета) не обнаружена. Энзимодиагностика (болезнь Помпе, Фабри, Нимана-Пика тип А/В, Краббе, Гоше, мукополисахаридоз 1 тип): активность измеренных лизосомальных ферментов в пределах референсных значений. Анализ 82 генов, ответственных за метаболические миопатии и поясно-конечностные мышечные дистрофии: патогенных и вероятно патогенных вариантов не выявлено.

Рекомендовано проведение полигеномного секвенирования с целью поиска генетических вариантов, являющихся вероятной причиной заболевания. По результатам генетического тестирования от 25.02.2022 выявлено: наличие делеции участка хромосомы 14, которая захватывает область 3 белок-кодирующих генов, в том числе морбидного гена GCH1. Патогенные варианты в этом гене, в том числе приводящие к потере функции, могут приводить к дофа-чувствительной дистонии, наследуемой с неполной пенетрантностью как по аутосомно-доминантному, так и аутосомно-рецессивному типам. Согласно заключению генетиков, диагноз дофа-чувствительная дистония (болезнь Сегавы) был подтвержден.

Результаты и обсуждения

Итак, благодаря проведению лечения off-label: комбинацией Леводопы и Карбидопы (Наком) в дозе 62,5 мг наблюдался регресс симптомов, но диагноз был установлен неверно в связи с редкостью встречаемости синдрома дофа-чувствительной дистонии, малой осведомлённости о нём в педиатрической практике, и сложностями в дифференциальной диагностике. Поставить диагноз можно только посредством молекулярно-генетического теста, в данном случае синдром Сегавы был подтверждён.

Выводы:

Орфанные заболевания редко встречаются в ежедневной практике врача, но всегда необходимо помнить о них и уметь проводить дифференциальную диагностику. Отсроченная постановка диагноза и отсутствие терапии могут грозить прогрессированием симптомов заболевания, инвалидизацией, переходом в генерализованную форму дистонии, что может ещё больше ухудшить качество жизни пациента.

Список литературы:

1. Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. Штока В.Н. М. 2002.
2. Хаятова З.Г., Залялова З.А., Казанцев А.Ю., Матвеева Т.В. ДОФА-зависимая дистония (синдром Сегавы): описание клинического наблюдения. Практическая медицина. 2020; 18(5): 143-145. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-5-143-145
3. М.Ю. Бобылова, В.С. Какаулина, Е.С. Ильина, И.В. Некрасова, Н.Л. Печатникова, С.В. Михайлова, М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин Дистонические гиперкинезы у детей раннего детского возраста. 2015; 9(2): 39-46.
4. Segawa M. The genetics of Segawa disease. Future Neurol. 2013; 8(3): 259–271. ISSN 1479-6708
5. Weng YC, Wang CC, Wu YR. Atypical presentation of dopa-responsive dystonia in Taiwan. Brain Behav. 2018; 8: e00906.

Как цитировать:

Долгова М.А., Серикова И.Ю. Клинический случай синдрома Сегавы. *Scientist*. 2023; 2(24): 1-5.
