Дифференциальная диагностика СМА у взрослых: «диагнозы-маски»

> При мягком клиническом фенотипе своевременно распознавание 5q-СМА представляет собой трудную задачу. По данным проведенных исследований, отсрочка в установлении корректного диагноза при позднем дебюте СМА может составлять десятки месяцев и даже многие годы, а правильный первый диагноз устанавливается лишь у 29% больных [1]. Между тем, своевременный диагноз – это ключ к успеху доступного на сегодня патогенетического лечения и медико-генетического консультирования.

Клиническая отправная точка

Для 5q-СМА характерны медленно прогрессирующая, относительно симметричная проксимальная слабость, обычно более выраженная в ногах, атрофия скелетной мускулатуры, угнетение сухожильных рефлексов, фасцикуляции мышц, а также тремор пальцев рук (особенно при более позднем дебюте болезни). У ходячих пациентов формируется типичный «поясно-конечностный фенотип». Чувствительность, глазодвигательные и тазовые функции сохранены, пирамидных знаков нет; семейный анамнез может отсутствовать. Умеренное повышение уровня сывороточной креатинфосфокиназы (КФК) не исключает диагноз СМА [1–3].

Болезни мотонейрона

Боковой амиотрофический склероз (БАС). В пользу БАС говорят очаговый или асимметричный дебют, более быстрое распространение мышечной слабости, сочетание признаков поражения нижнего и верхнего мотонейрона (спастичность), оживление сухожильных рефлексов, патологические стопные знаки, ранняя и выраженная бульбарная симптоматика, а у части больных – когнитивно-поведенческие изменения [4]. Вариант БАС с преимущественным вовлечением нижнего мотонейрона может напоминать СМА. Медленное многолетнее течение, симметричная проксимальная слабость с детства или молодого возраста и отсутствие пирамидных знаков поддерживают диагноз СМА, но разграничение между двумя указанными сходными заболеваниями требует исследования *SMN1* и динамического наблюдения.

Спинально-бульбарная мышечная атрофия Кеннеди. Это Х-сцепленное заболевание взрослых мужчин, обусловленное экспансией CAG-повторов в гене андрогенного рецептора *AR*. Характерны слабость бульбарно-лицевых мышц, периоральные фасцикуляции, крампи, тремор пальцев и кистей рук, сенсорная аксонопатия и признаки андрогенной нечувствительности — гинекомастия, тестикулярная атрофия, снижение фертильности; возможны также определенные метаболические нарушения. Диагноз подтверждает выявление экспансии CAG-повторов в гене *AR*, что не входит в стандартные генетические NGS-панели и требует отдельного исследования [5].

Другие формы спинальных амиотрофий (не-5q). Генетически разнородные проксимальные спинальные амиотрофии следует подозревать при отрицательном результате анализа гена *SMN1*. Дополнительными клиническими «подсказками» служат необычные для классической 5q-СМА сочетания симптомов: врожденные скелетные деформации, ранняя дыхательная недостаточность, контрактуры, атаксия, эпилепсия, эндокринные или другие системные признаки. Генетический поиск должен включать изменения копийности ряда генов (экзонов) и различные экспансии микросателлитных повторов, а не только однонуклеотидные варианты [6].

Моторные и сенсомоторные нейропатии

Мультифокальная моторная нейропатия — важная «маска» СМА в дифференциально-диагностическом ряду, поскольку это заболевание является курабельным. Типичны длительно текущая асимметричная дистальная мышечная слабость, преимущественно рук, без значимого чувствительного дефицита. Исследование проводимости выявляет моторные блоки вне обычных мест компрессии периферических нервов. Выявление сывороточных антител IgM к GM1 подтверждает диагноз, но отрицательный результат его не исключает [7].

Дистальные наследственные моторные нейропатии и аксональные варианты болезни Шарко—Мари—Тута обычно начинаются со слабости дистальных мышц ног и деформаций стоп. Объективно регистрируемый чувствительный дефицит и снижение сенсорных потенциалов

больше соответствуют сенсомоторной нейропатии, чем классической 5q-СМА. При моторном варианте хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии имеют место электрофизиологические признаки демиелинизации; появление сенсорных нарушений также противоречит типичной СМА.

Мышечные дистрофии и миопатии

Поясно-конечностные мышечные дистрофии способны почти полностью воспроизводить проксимальный «рисунок» мышечной слабости, характерный для СМА. В пользу первично-мышечного процесса говорят существенно повышенный уровень КФК, миалгии или рабдомиолиз, гипертрофия икроножных мышц, кардиомиопатия, выявление при ЭМГ миопатических моторных единиц и характерный рисунок жирового замещения при МРТ-исследовании мышц. Следует помнить, что умеренное повышение КФК возможно и при СМА, поэтому данный лабораторный показатель нельзя трактовать изолированно [1, 8].

Болезнь Помпе с поздним началом следует исключать при сочетании аксиальной и поясной мышечной слабости с ранним поражением диафрагмы, ортопноэ или непропорциональным снижением форсированной жизненной емкости легких в положении лежа. Специфический скрининг базируется на определении активности кислой α-глюкозидазы с последующим мутационным анализом гена *GAA* [9].

Миозит с включениями вероятен у пациентов старше 40–50 лет при асимметричной слабости глубоких сгибателей пальцев и четырехглавых мышц бедра, часто с дисфагией. МРТ и биопсия мышцы помогают подтвердить характерный мышечный паттерн [10].

Метаболические и митохондриальные миопатии можно предполагать при эпизодах непереносимости физической нагрузки и рабдомиолиза, а также при мультисистемных проявлениях.

Нарушения нервно-мышечной передачи

Миастения отличается флюктуацией двигательных симптомов и патологической утомляемостью, частым глазодвигательным или бульбарным дебютом, сохранными сухожильными рефлексами и отсутствием выраженной денервационной атрофии на ранних этапах болезни. Диагностика включает определение уровня сывороточных антитела к AChR/MuSK, ритмическую стимуляцию двигательного нерва (феномен декремента – затухание М-ответа) и при необходимости – ЭМГ единичных волокон [11].

При *синдроме Ламберта—Итона* проксимальная слабость ног и гипорефлексия сочетаются с вегетативными симптомами; возможно кратковременное облегчение симптомов после нагрузки. Диагностика базируется на определении антител к P/Q-типу кальциевых каналов в сыворотке крови и широком онкологическом поиске.

Врожденный миастенический синдром иногда впервые распознается у взрослого; в пользу такого диагноза говорят длительно существующие флюктуации симптомов, декремент М-ответа и соответствующий результат генетического анализа.

Структурные причины

Дегенеративная шейная миелопатия может сочетать сегментарную атрофию и слабость рук с пирамидными знаками ниже уровня поражения. Боль в шее или корешковая боль, чувствительные расстройства, нарушение тонких движений кистей, неустойчивость и тазовые симптомы требуют МРТ позвоночника. Радикулопатия обычно имеет миотомное, а не симметричное проксимальное распределение и сопровождается болью или чувствительными феноменами.

Рациональный алгоритм

При клиническом подозрении на СМА первым молекулярным тестом служит количественный анализ числа копий 7-го экзона гена *SMN1* валидированным методом. Если выявлена одна копия гена и подозрение на СМА сохраняется, требуется секвенирование второго аллеля. Обычная экзомная или NGS-панель без специального анализа копийности может пропустить типичную делецию гена *SMN1* [2].

Исследование невральной проводимости и игольчатая ЭМГ локализуют процесс и выявляют соответствующие изменения, свойственным «заболеваниям-маскам» (блок проведения, демиелинизацию, сенсорную нейропатию или миопатический паттерн), но нейрофизиологическое исследование не заменяет ДНК-диагностику. При отрицательном результате анализа гена *SMN1* дальнейший тест выбирают исходя из особенностей фенотипа – тестирование экспансии повторов: *AR*-CAG, применение таргетной расширенной генетической панели для не-5q-СМА/моторных нейропатий, исследование активности GAA, иммунологические тесты, стимуляционная ЭМГ, МРТ мышц или позвоночника и т.д.

Литература

1. Шпилюкова Ю.А., Иллариошкин С.Н. Спинальная мышечная атрофия у взрослых: проблемы ранней диагностики. *Нервно-мышечные болезни.* 2022; 12(4): 37–45. doi:10.17650/2222-8721-2022-12-4-37-45.
2. Arnold W.D., Kassar D., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve.* 2015; 51: 157–167. doi:10.1002/mus.24497.
3. Souza P.V.S. et al. Clinical and radiological profile of patients with spinal muscular atrophy type 4. *Eur. J. Neurol.* 2021; 28: 609–619. doi:10.1111/ene.14587.
4. Kwan J., Vullaganti M. Amyotrophic lateral sclerosis mimics. *Muscle Nerve.* 2022; 66: 240–252. doi:10.1002/mus.27567.
5. Breza M., Koutsis G. Kennedy's disease (spinal and bulbar muscular atrophy): a clinically oriented review. *J. Neurol.* 2019; 266: 565–573. doi:10.1007/s00415-018-8968-7.
6. Pinto W.B.V.R. et al. Adult-onset non-5q proximal spinal muscular atrophy: a comprehensive review. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2021; 79: 912–923. doi:10.1590/0004-282X-ANP-2020-0429.
7. Claytor B., Polston D., Li Y. Multifocal motor neuropathy: a narrative review. *Muscle Nerve.* 2025; 71: 512–534. doi:10.1002/mus.28349.
8. Bockhorst J., Wicklund M. Limb girdle muscular dystrophies. *Neurol. Clin.* 2020; 38: 493–504. doi:10.1016/j.ncl.2020.03.009.
9. Toscano A., Rodolico C., Musumeci O. Multisystem late-onset Pompe disease: an update on clinical aspects. *Ann. Transl. Med.* 2019; 7: 284. doi:10.21037/atm.2019.07.24.
10. Naddaf E. Inclusion body myositis: update on the diagnostic and therapeutic landscape. *Front. Neurol.* 2022; 13: 1020113. doi:10.3389/fneur.2022.1020113.
11. Rousseff R.T. Diagnosis of myasthenia gravis. *J. Clin. Med.* 2021; 10: 1736. doi:10.3390/jcm10081736.

Материалы, размещенные на сайте, предназначены только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения на территории РФ. Материал является информационным иподготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма»

ООО «Новартис Фарма»
Ленинградский проспект, д. 70
Москва, 125315
Россия
Тел: +7 (495) 967 12 70
Факс: +7 (495) 967 12 68)

www.novartis.ru

11801396/ONAABE/DIG/09.26/0