

Мирзоян А.Р., Забродец Г.В., Куликова С.Л., Антоненко А.И., Голец Ю.Н.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Mirzoyan A., Zabrodets G., Kulikova S., Antonenko A., Golets Y.
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Синдром зеркальных движений: описание клинического случая

Mirror Movement Syndrome: A Case Report

Резюме

Синдром зеркальных движений (СЗД) представляет собой одновременные схожие, но не произвольные движения противоположной конечности, которые сопровождают произвольные движения. СЗД возникает в результате недостаточного транскаллозального торможения между корковыми моторными центрами, функционального нарушения формирования моторных команд и процессов возбуждения и/или функционирования ипсилатерального кортико-спинального тракта. СЗД можно разделить на первичный (врожденный) и вторичный (приобретенный). В диагностике возникновения СЗД и для изучения патофизиологии используют электронейромиографию (ЭНМГ), транскраниальную магнитную стимуляцию (ТКМС), функциональную МРТ (фМРТ). В статье представлено собственное клиническое наблюдение пациента мужского пола, 15 лет, с врожденным СЗД и клиническим симптомокомплексом синдрома Каллмана. Описаны клинические особенности течения заболевания, диагностики и лечения, а также опыт проведения ТКМС при данной патологии.

Ключевые слова: синдром зеркальных движений, врожденный (конгенитальный) синдром зеркальных движений, транскраниальная магнитная стимуляция, функциональная МРТ.

Abstract

Mirror movement syndrome (MMS) is a simultaneous, similar but involuntary movement of the opposite limb that accompanies voluntary movement. MMS occurs: 1) insufficient transcallosal inhibition between cortical motor centers; 2) functional impairment of the formation of motor commands and processes of excitation; 3) functioning of the ipsilateral corticospinal tract. MMS can be divided into primary (congenital) and secondary. Electromyography, transcranial magnetic stimulation (TMS), functional MRI are used to diagnose MMS and to study pathophysiology. We presented our own clinical case of a male patient, 15 years old, with congenital MMS and clinical symptoms of Kallman syndrome. Our experience with the use of TMS for the diagnosis and the treatment of MMS has been described.

Keywords: mirror movement syndrome, congenital mirror movement syndrome, transcranial magnetic stimulation (TMS), functional MRI.



■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром зеркальных движений (СЗД) представляет собой одно-временные схожие, но произвольные движения противоположной конечности, которые сопровождают произвольные движения. Впервые синдром был описан Erlenmeyer в 1879 году [1].

СЗД может как проявляться в качестве изолированного синдрома (первичный СЗД), так и являться частью клинической картины ряда неврологических заболеваний (вторичный СЗД). Первичный СЗД описан в основе семейных случаев врожденного (конгенитального) синдрома зеркальных движений (ВСЗД), который выявляется как изолированный синдром или же является одним из проявлений заболевания, например, синдрома Каллмана, Клиппеля – Фейля, Жубера и других. Вторичный СЗД встречается при детском церебральном параличе, цереброваскулярных заболеваниях, болезни Паркинсона, атаксии Фридрейха, фенилкетонурии, боковым амиотрофическом склерозе, эссенциальном треморе, болезни Крейтцфельда – Якоба, болезни Гентингтона, кортикобазальной дегенерации, фокальной дистонии руки и при некоторых психических заболеваниях (обсессивно-компульсивное расстройство, шизофрения) [1–3].

В основе развития СЗД может лежать несколько патогенетических моментов. Во-первых, аномальная билатеральная моторная активация первичных корковых моторных центров в связи с недостаточным транскаллозальным торможением; во-вторых, нарушение формирования двигательных программ в связи с недостаточным транскаллозальным торможением между проекциями вторичных корковых моторных центров. В-третьих, анатомические аномалии развития кортикоспинальных трактов: функционирование ипсилатерального кортикоспинального тракта одновременно с контрлатеральным; наличие аномального дистального ветвления контрлатерального кортикоспинального тракта, приводящего к одновременной билатеральной активации спинальных мотонейронов [2].

В диагностике возникновения СЗД и для изучения патофизиологии данной патологии важное место занимают инструментальные исследования, такие как электронейромиография (ЭНМГ), транскраниальная магнитная стимуляция (ТКМС), функциональная МРТ (фМРТ) [4].

При проведении ЭНМГ данной патологии обычно используется термин «зеркальная активность». Для исследования, как правило, используют *m. bilateral first dorsal interosseous (FDI)*, *m. abductor pollicis brevis (APB)*, *m. flexor digitorum superficialis (FDS)* and *m. tibialis anterior*. При проведении диагностической ТКМС можно подтвердить наличие ипсилатерального кортикоспинального тракта, а также нарушения транскаллозального торможения при выявлении моторного ответа с двух конечностей. Также всем пациентам рекомендовано проводить фМРТ для выявления аномалий мозолистого тела, снижения фракционной анизотропии транскаллозальных моторных волокон и двусторонней активации моторных центров [4, 5].

Таким образом, патогенез СЗД может быть объяснен недостаточным транскаллозальным торможением между корковыми моторными

центрами, функциональным нарушением формирования моторных команд и процессов возбуждения и/или функционированием ипсилатерального кортикоспинального тракта. При этом ВСЗД, как правило, является результатом дефекта транскаллозальных волокон [1].

Цель данной работы – описать собственное клиническое наблюдение пациента с клиническим симптомокомплексом синдрома Каллмана.

Под нашим наблюдением находился пациент с содружественными непроизвольными движениями рук, диагноз которого был подтвержден инструментальными методами обследования (фМРТ, ТКМС).

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент – мальчик 15 лет, наследственный анамнез не отягощен. Из истории развития известно, что рожден от третьей беременности, первых родов в сроке 29 недель. Развивался с задержкой моторного развития, учитывая недоношенность при рождении, сел самостоятельно в 9 месяцев, пошел в 14 месяцев. С двух лет родители ребенка отметили содружественные движения в руках при выполнении каких-либо действий одной рукой. С течением времени отмечалась положительная динамика в виде уменьшения степени вовлечения верхних конечностей, двигающихся одновременно. В настоящее время сохраняются жалобы на непроизвольные движения в пальцах рук, затрудняющие мелкую моторику.

Сопутствующие заболевания: сходящееся косоглазие (оперировано в возрасте 6 лет), астигматизм, гипотиреоз, гипоспадия и крипторхизм с обеих сторон (оперирован в 1 год и 3 года), ангиокератома в области грудины. В 2 года выставлен диагноз «гипогонадотропный гипогонадизм», по поводу которого получает инъекционный хорионический гонадотропин курсами. Также у пациента отмечается анозмия.

Неврологический статус при поступлении в отделение: сознание ясное, ориентирован верно, зрачки равновеликие, живая реакция на свет. Нистагма нет. Глазные щели D=S. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Речь не нарушена. Бульбарных нарушений нет. Мышечный тонус и сила удовлетворительные. Сухожильно-периостальные рефлексy живые, симметричные. Патологических стопных знаков нет. Брюшные рефлексy живые, D=S. В позе Ромберга устойчив. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Чувствительных нарушений нет. Походка без особенностей. Менингеальные симптомы отрицательные. По шкале Woods и Teuber зеркальные движения в правой и левой руке равны 3 (описание шкалы приведено ниже).

При проведении фМРТ на аппарате Discovery MR750w 3.0T фирмы General Electric (USA) для поиска моторных центров и зоны Брока получены следующие результаты: при движениях правой рукой обнаружена активация моторных центров в правом и левом полушариях, при движениях левой руки – моторного центра в правом полушарии (рис. 1, 2). Зона Брока располагается в левом полушарии (рис. 3).

При проведении ТКМС (аппарат «Нейро-МС/Д» терапевтический расширенный) с помощью углового индуктора-восьмерки определены моторные ответы (МО) при интенсивности стимула 70%, порог моторного ответа составил 49%.

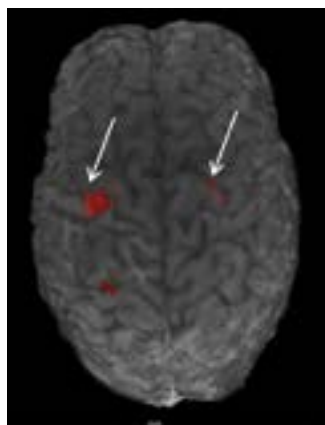


Рис. 1. Моторные центры при движении правой рукой в правом и левом полушарии головного мозга (фМРТ)

Fig. 1. Primary Motor Cortex (M1) in the right and left hemisphere during moved right hand (fMRI)

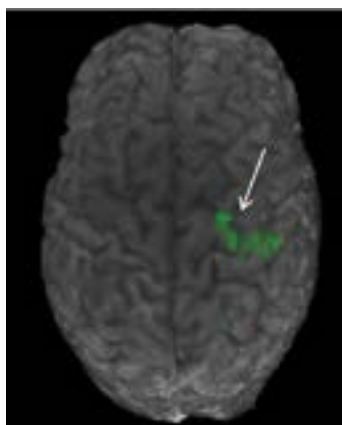


Рис. 2. Моторные центры при движении левой руки в правом полушарии головного мозга

Fig. 2. Primary Motor Cortex (M1) in the right hemisphere during moved left hand (fMRI)

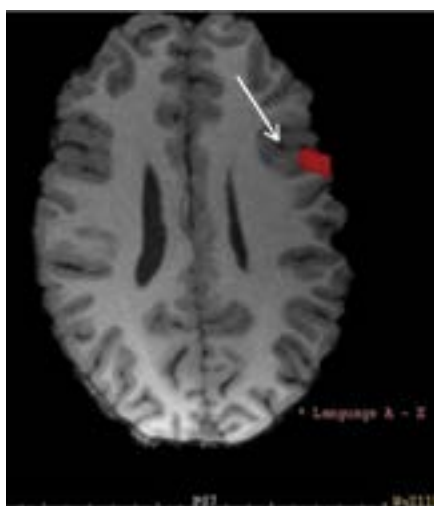


Рис. 3. Зона Брока в левом полушарии головного мозга (фМРТ)

Fig. 3. Broca's area in the left hemisphere (fMRI)

При стимуляции левого полушария (интенсивность 70%) мы получили МО с параметрами: латентность 19,8 мс, амплитуда 0,90 мВ, длительность 11,1 мс – слева, латентность 20,6 мс, амплитуда 0,15 мВ, длительность 17 мс – справа. При контрольной последовательной стимуляции с прежней интенсивностью параметры МО составили: латентность 20 мс, амплитуда 1,43 мВ, длительность 10,8 мс – слева, латентность 20,5 мс, амплитуда 0,24 мВ, длительность 16,7 мс – справа (рис. 4).

При стимуляции правого полушария (интенсивность 70%) мы получили МО с параметрами: латентность 21 мс, амплитуда 0,231 мВ, длительность 14,4 мс – слева, латентность 21,7 мс, амплитуда 0,087 мВ, длительность 15,7 мс – справа. При контрольной последовательной стимуляции с прежней интенсивностью параметры МО составили: латентность 20,3 мс, амплитуда 0,016 мВ, длительность 11,5 мс – слева, латентность 20,3 мс, амплитуда 0,115 мВ, длительность 13,6 мс – справа (рис. 5).

Таким образом, при стимуляции левого полушария получены МО выше на ипсилатеральной стороне, при стимуляции правого полушария МО выше на контрлатеральной стороне.

С учетом наличия у пациента характерной клиники в виде непроизвольных движений в верхних конечностях на противоположной стороне, полученных в результате инструментального обследования данных, ипсилатерального кортикоспинального тракта с двух сторон, дополнительного моторного центра, а также сопутствующей патологии в виде аносмии, гипогонадотропного гипогонадизма пациенту выставлен диагноз «синдром зеркальных движений с вовлечением верхних конечностей». В настоящее время пациент проходит молекулярно-генетическое

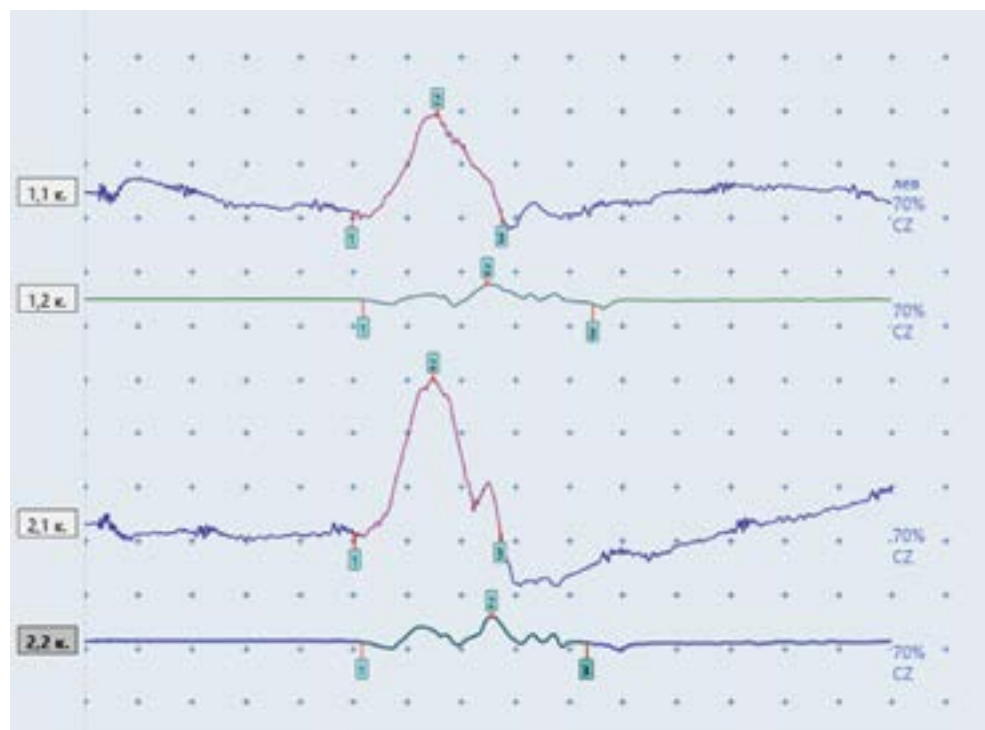


Рис. 4. ТКМС: моторные ответы при стимуляции зоны М1 левого полушария, канал 1.1, 2.1. – m. abductor pollicis brevis sin., 1.2, 2.2. – m. abductor pollicis brevis dex.

Fig. 4. TMS: motor responses from Primary Motor Cortex (M1) on the left hemisphere, channel 1.1, 2.1. – m. abductor pollicis brevis sin., 1.2, 2.2. – m. abductor pollicis brevis dex.

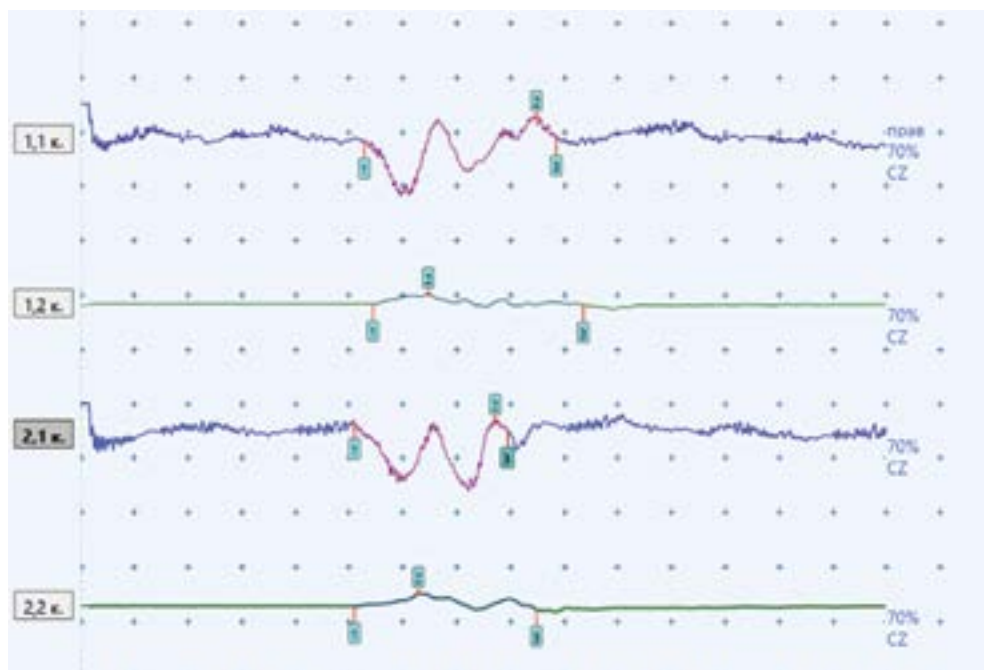


Рис. 5. ТКМС: моторные ответы при стимуляции зоны М1 правого полушария, канал 1.1, 2.1. – m. abductor pollicis brevis sin., 1.2, 2.2. – m. abductor pollicis brevis dex.

Fig. 5. TMS: motor responses from Primary Motor Cortex (M1) on the right hemisphere, channel 1.1, 2.1. – m. abductor pollicis brevis sin., 1.2, 2.2. – m. abductor pollicis brevis dex.

тестирование для уточнения причины вышеуказанного диагноза, так как у него имеются основные клинические характеристики синдрома Каллмана.

Врожденный (конгенитальный) синдром зеркальных движений (Congenital mirror movement disorder) (OMIM 157600, 614508) – редкое заболевание, характеризующееся непроизвольными движениями на одной стороне тела, которые отражают намеренные движения на противоположной стороне тела. ВСЗД, обусловленный мутациями в генах RAD51, DCC, NTN1, DNAL4 с аутомно-доминантным типом наследования, в редких случаях аутомно-рецессивным [1, 6, 7]. Распространенность данной патологии составляет 1 на 1 000 000 человек, однако она может быть и выше за счет низкой обращаемости к врачу с данными жалобами [8].

К основным клиническим проявлениям относятся содружественные движения рук при выполнении движений одной из них, однако могут вовлекаться и пальцы ног. У 30–79% пациентов может быть неуклюжесть, легкая утомляемость, нарушение координации движений. При проведении МРТ головного мозга в некоторых случаях выявляются агенезии мозолистого тела, сопровождающиеся когнитивным дефицитом [1, 7]. ВСЗД может быть изолированным синдромом или являться

частью заболевания, например, синдрома Каллмана, для которого характерны гипосмия и гипогонадотропный гипогонадизм, Клиппеля – Фейля с врожденным сращением шейных позвонков, Жубера с характерной аномалией червя мозжечка и ствола мозга по данным МРТ (симптом «коренного зуба») и другие.

Синдром Каллмана – наследственное заболевание, обусловленное мутацией более чем в 20 генах, наиболее часто встречаемые KAL1, FGFR1, FGF8, PROKR2, PROK2, с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и X-сцепленным типом наследования, проявляющееся нарушением полового развития, обоняния и СЗД, нарушением слуха, атаксией у части пациентов [9, 10]. В 1944 г. F.J. Kallmann и соавт. описали синдром, характеризующийся задержкой или отсутствием полового развития и аносмией [11]. Распространенность синдрома Каллмана составляет 1 на 48 000 человек. В основе нарушения полового развития лежит недостаток гонадотропин-рилизинг-гормона. Основным методом лечения является гормонозаместительная терапия [12].

До 7 лет зеркальные движения конечностей являются нормой, и при выявлении до этого возраста не требуется дополнительных исследований при отсутствии сопутствующих неврологических или системных заболеваний. В случае сохранения непроизвольных движений необходимо проведение МРТ шейного отдела позвоночника, при подозрении на наследственный характер заболевания – молекулярно-генетическое тестирование. Зеркальные движения обычно сохраняются на протяжении всей жизни без ухудшений или улучшений [1].

Критерии диагностики ВСЗД [1]:

- 1) зеркальные движения появляются в раннем детском возрасте и сохраняются после 7 лет;
- 2) обязательное вовлечение пальцев рук, но могут вовлекаться и проксимальные отделы верхних конечностей;
- 3) умеренная инвалидизация, проявляющаяся затруднением выполнения задач, требующих бимануальной координации и ловкости.

Для оценки степени выраженности СЗД используют шкалу Woods и Teuber, где оценивают зеркальный ответ в противоположной руке [13]:

- 1) нет движений;
- 2) едва различимый;
- 3) легкий, но продолжительный или умеренный, но короткий ответ;
- 4) сильные, постоянные движения;
- 5) ответ равен движениям в используемой руке.

Всем пациентам с ВСЗД рекомендуется дополнительное молекулярно-генетическое тестирование, которое следует начинать с панели, включающей в себя гены RAD51, DCC, NTN1, DNAL4, при наличии нетипичного фенотипа целесообразно проводить секвенирование экзона или полногеномное секвенирование. Заболевание не влияет на продолжительность жизни.

К сожалению, в настоящее время не существует этиотропного лечения. Основными рекомендациями для пациентов с СЗД являются организация труда, подбор профессии, избегающей бимануальных движений. Для пациентов детского возраста важна адаптация к школьной среде (например, дополнительное время во время экзаменов и ограничение письменных заданий).



Однако существуют способы, улучшающие качество жизни, например, инъекции ботулотоксина в мышцы неведущей руки, что облегчает одновременное выполнение движений двумя руками.

Cosimo Allegra и соавторы в 2017 г. описали клинический случай пациента 24 лет с СЗД, затрудняющих простые действия (например, завязать шнурки), оценка по шкале Woods и Teuber составляла 3 балла, которому вводили Incobotulinumtoxin A (всего 20 ЕД) с использованием ЭНМГ и ультразвукового контроля в *m. extensor indicis proprius dex.* и *m. extensor digitorum communis dex.* После введения препарата ботулотоксина у пациента в течение двух недель отмечалась некоторая мышечная слабость, однако затем у пациента было отмечено улучшение бимануальной способности рук. Оценка по шкале Woods и Teuber через 1 месяц составила 1 балл для правой руки [9].

В 2013 г. Han Sun Kim и соавт. опубликовали собственное наблюдение пациента мужского пола, 8 лет, с двусторонним ВСЗД. Для лечения пациента использовали метод повторяющейся ТКМС с частотой 1 Гц в течение 15 минут (всего 900 импульсов) на правое полушарие (пациент правша) в течение пяти сеансов в неделю в течение 2 недель (с понедельника по пятницу). Интенсивность стимула составила 115% от моторного порога в состоянии покоя. Для оценки использовали тест Purdue Pegboard и шкалу Woods и Teuber. Через 1 неделю отмечалась положительная динамика по шкале Woods и Teuber с 4 баллов до лечения до 1 балла после лечения в обеих руках, а также отмечено улучшение по шкале Purdue Pegboard – 14 баллов для правой и 13 для левой (до лечения – 12 баллов для обеих рук) [14].

В 2014 г. С. Gallea и соавторы опубликовали свои предположения о возможных методах нейромодуляции, которые могут использоваться при СЗД. Два разных подхода к стимуляции: прерывистый для модуляции синаптической силы и стимуляция постоянным током для изменения полярности мембран нейронов. Прерывистый метод изменяет передачу информации по определенным путям, т. е. влияет на транскаллозальное торможение, в отличие от непрерывной стимуляции, влияющей локально в месте воздействия (стимуляция доминантного полушария влияет на работу ипсилатеральной руки) [15].

У нашего пациента в качестве метода лечения мы использовали торможение доминантного (левого) полушария по протоколу двигательных расстройств с частотой 1 Гц, 1300 импульсов, интенсивность 49% (интенсивность стимула составила 100% от моторного порога в состоянии покоя). Было проведено 6 сеансов, однако пациент существенного эффекта за данный период не отметил. Объективно оценить данную методику не представлялось возможным, так как в ходе наблюдения было выявлено, что мальчик может непродолжительно контролировать движения противоположной руки, что требовало разработки корректного алгоритма оценки эффективности терапевтических воздействий.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СЗД является редким заболеванием, требующим дополнительной диагностики (фМРТ, ТКМС), а также подробного сбора анамнеза для выявления семейных случаев заболевания и сопутствующей патологии.

В случае подтверждения ВСЗД рекомендуется проведение молекулярно-генетического тестирования, что важно для уточнения формы заболевания и при пренатальном скрининге в случае планирования беременности. В настоящее время требуются дальнейшие исследования для поиска методов лечения СЗД с целью улучшения качества жизни пациентов, а также разработка корректных методов достоверной оценки эффективности лечения.

Вклад авторов: Мирзоян А.Р. – обзор литературы, описание клинического случая; Забродец Г.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Куликова С.Л. – редактирование; Антоненко А.И. – редактирование; Голец Ю.Н. – редактирование.

Authors' contribution: Mirzoyan A. – literature review, description of a clinical case; Zabrodets G. – concept and design of the study, editing; Kulikova S. – editing; Antonenko A. – editing; Golets Y. – editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nadkarni N.A., Deshmukh S.S. (2012) Mirror movements. *Annals of Indian Academy of Neurology*, vol. 15, no 1, pp. 13–14. doi: 10.4103/0972-2327.93268
2. Galléa C., Popa T., Billot S. (2011) Congenital mirror movements: a clue to understanding bimanual motor control. *Journal of neurology*, vol. 258, no 11, pp. 1911–1919. doi: 10.1007/s00415-011-6107-9
3. Cox B.C., Cincotta M., Espay A.J. (2012) Mirror movements in movement disorders: a review. *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.)*, vol. 2, tre-02-59-398-1. doi: 10.7916/D8VQ31DZ
4. Ping Liu, Yuan Yuan, Ning Zhang (2021) Mirror Movements in Acquired Neurological Disorders: A Mini-Review. *Front. Neurol*, vol. 1. doi: 10.3389/fneur.2021.736115.
5. Fasano A., Bologna M., Iezzi E. (2014) Congenital Mirror Movements in a New Italian Family. *Movement disorders clinical practice*, vol. 1, no 3, doi: 10.1002/mdc3.12066.
6. Méneret A., Trouillard O., Dunoyer M. (2021) *Congenital Mirror Movements*. *GeneReviews*®. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279760/>
7. Available at: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/12551/congenital-mirror-movement-disorder>
8. Available at: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=238722
9. Allegra C., Girlanda P., Morgante F. (2017) Treating Congenital Mirror Movements with Botulinum Toxin. *Movement disorders clinical practice*, vol. 4, no 6, pp. 895–897. doi: 10.1002/mdc3.12543
10. Stamou M.I., Georgopoulos N.A. (2018) Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism*, vol. 86, pp. 124–134. doi: 10.1016/j.metabol.2017.10.012.
11. Kallmann F.J., Schönfeld W.A., Barrera S.E. (1943) The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Ment Defic*, vol. 48.
12. Sonne J., Lopez-Ojeda W. (2021) *Kallmann Syndrome*. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30855798/>
13. Woods B.T., Teuber H.L. (1978) Mirror movements after childhood hemiparesis. *Neurology*, vol. 28, no 11, pp. 1152–1158. doi: 10.1212/wnl.28.11.1152
14. Kim H.S., Jang S.H., Lee Z.I. (2013) Therapeutic benefit of repetitive transcranial magnetic stimulation for severe mirror movements: A case report. *Neural regeneration research*, vol. 8, no 6, pp. 569–574. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.06.011.
15. Gallea C., Popa T., Meunier S., Roze E. (2014) Congenital mirror movements: lack of decussation of pyramids Mirror movement: from physiopathology to treatment perspectives. *Brain*, vol. 137, no 8. doi: 10.1093/brain/awu074

Подана/Submitted: 17.11.2021

Принята/Accepted: 13.12.2021

Контакты/Contacts: kashyna@list.ru