

Сафин Ш.М., Бакиров Б.А., Деревянко Х.П., Байков Д.Э., Хафизов М.М.
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия
450008, Уфа, ул. Ленина, 3

Клинический случай синдромаocerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome, CANVAS) — медленно прогрессирующее атактическое расстройство, характеризующееся триадой признаков: поражением мозжечка, двусторонним снижением вестибулярных функций и сенсорной полиневропатией. Представлено клиническое наблюдение этого синдрома у пациента 40 лет, который в течение 10 лет наблюдался у гематологов по поводу истинной полицитемии.

Ключевые слова: cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome, CANVAS) — медленно прогрессирующее атактическое расстройство, характеризующееся триадой признаков: поражением мозжечка, двусторонним снижением вестибулярных функций и сенсорной полиневропатией. Представлено клиническое наблюдение этого синдрома у пациента 40 лет, который в течение 10 лет наблюдался у гематологов по поводу истинной полицитемии.

Ключевые слова: cerebellar ataxia; neuropathy; vestibular areflexia; истинная полицитемия.

Контакты: Христина Петровна Деревянко; khristina@mail.ru

Для ссылки: Сафин ШМ, Бакиров БА, Деревянко ХП и др. Клинический случай синдрома cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome на фоне истинной полицитемии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):74–77.

A clinical case of cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome in the presence of polycythemia vera

Safin Sh.M., Bakirov B.A., Derevyanko Kh.P., Baikov D.E., Khafizov M.M.

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia

3, Lenin St., Ufa 450008

Cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome (CANVAS) is a slowly progressive ataxic disorder characterized by the triad of cerebellar impairment, bilateral vestibular hypofunction, and sensory polyneuropathy. The paper describes a clinical case of this syndrome in a 40-year-old patient who has been followed up by hematologists for polycythemia vera for 10 years.

Keywords: cerebellar ataxia; neuropathy; vestibular areflexia; polycythemia vera.

Contact: Khristina Petrovna Derevyanko; khristina@mail.ru

For reference: Safin ShM, Bakirov BA, Derevyanko KhP, et al. A clinical case of cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome in the presence of polycythemia vera. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019; 11(3):74–77.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-74-77

Мозжечковая атаксия с невропатией и двусторонней вестибулярной арефлексией (cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome, CANVAS) — наследственное заболевание с поздним началом, передается по ауто-сомно-доминантному или рецессивному типу, ген не установлен [1, 2]. Клиническую картину синдрома определяет триада признаков: поражение мозжечка, двустороннее снижение вестибулярных функций и сенсорная полиневропатия. Вестибулопатия характеризуется двусторонним снижением вестибулоокулярного рефлекса (ВОР) [3, 4]. Для выявления данного нарушения применяются тест с поворотом головы и фиксацией взора, видеоокулография, видеонистагмография или тестирование на вращающемся кресле. Мозжечковые нарушения могут характеризоваться мозжечковой дизартрией и атаксией. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечается атрофия передней и дорзальной частей червя мозжечка, а также полушарий мозжечка. Признаками невропатии являются сенсорный дефицит, расстройства вибрационной и проприоцептивной чувствительности. Существенную роль для диагностики играет электронейромиография (ЭНМГ). При аутопсии обнаруживаются потеря клеток Пуркинье, преимущественно в

черве мозжечка, ганглиопатия в задних корешках спинного мозга и ядрах тройничного, лицевого и преддверно-улиткового нервов [4–6].

Клинический случай

Пациент Б., 40 лет, поступил в неврологическое отделение Клиники Башкирского государственного медицинского университета по направлению участкового невролога. Основные жалобы предъявлял на невозможность самостоятельно ходить по улице, переходить дорогу из-за расплывчатости зрения, сложности в оценке расстояния до движущихся автомобилей, слабость, отсутствие опоры и уверенности при ходьбе. Считает себя больным с 2007 г., когда впервые появилась слабость в нижних конечностях, в течение года присоединились нарушения чувствительности в стопах, со слов пациента, «не ощущал надетые на ноги носки», также заметил повышенную потливость стоп и ладоней. Постепенно возникли шаткость и неуверенность при ходьбе. С 2016 г. передвигается с тростью. Уволился с работы. Когда находился на улице, стал испытывать необычные состояния в виде расплывчатости зрения, не мог оценить расстояние до движущихся автомобилей. Отмечал быструю



МРТ головного мозга пациента Б., 40 лет, страдающего CANVAS: а — T1-взвешенное изображение (ВИ), сагиттальная плоскость. Расширение передней (primary fissure of cerebellum) и задних (prepyramidal fissure) борозд, атрофические изменения в VI, VIIa, VIIb долях мозжечка; б — T1-ВИ. На аксиальном срезе видны диффузные кортикальные атрофические изменения обоих полушарий мозжечка; в — аксиальное FLAIR-изображение. На уровне базальных ганглиев патологии не выявлено

утомляемость и общую слабость, которые связывал с установленным гематологами в 2008 г. диагнозом «истинная полицитемия» (ИП). По поводу ИП гематологом были назначены цитостатик гидроксикарбамид 1000 мг/сут под контролем показателей общего анализа крови (1 раз в месяц), ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут. На момент осмотра эти препараты не принимал около 6 мес по собственной инициативе. На фоне нарастания неврологической симптоматики пациент обратился к участковому неврологу по месту жительства и после неврологического осмотра был направлен на стационарное лечение в неврологическое отделение Клиники Башкирского государственного медицинского университета.

Наследственный анамнез неизвестен, так как пациент рос в детском доме. Не курит, периодически употребляет умеренное количество алкоголя. Объективное исследование: пациент повышенного питания (индекс массы тела 32,3), рост — 167 см, пропорциональное соотношение частей тела. Лицо и шея гиперемированы, склеры инъекцированы, отмечаются акроцианоз, синюшный оттенок слизистой оболочки полости рта. Когнитивные функции сохранены. Неврологический статус: легкий нижний дистальный парепарез, гипестезия в дистальных отделах всех конечностей, вегетативная дисфункция периферического типа в дистальных отделах всех конечностей, умеренно выраженная статическая атаксия, клинически проявляющаяся нарушением ходьбы (комбинация церебеллярной и сенситивной атаксии). Выявлено двустороннее снижение ВОР (исследование проводилось с использованием очков Френзеля).

Выполнение теста «Встать и пройти на время» (предлагается встать со стула, пройти 3 м, развернуться и вернуться на исходное место) заняло у пациента 22 с, что свидетельствует о значительном ограничении подвижности (норма 10 с).

При нейропсихологическом исследовании когнитивных нарушений не выявлено.

Рутинные клико-лабораторные исследования: эритроцитоз, тромбозитоз (эритроциты $6,9 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 185 г/л, гематокрит 57%, тромбоциты $717 \cdot 10^9/л$).

При инструментальном исследовании определены размеры селезенки (12,6×5,5 см, площадь 50 см²). Учитывая различные школы ультразвуковой диагностики в медицинских учре-

ждениях [7], проводилось измерение как линейных размеров, так и площади наибольшего сечения органа. Полученные результаты интерпретированы как незначительное увеличение размеров селезенки.

По данным ЭНМГ нижних и верхних конечностей выявлены признаки умеренно выраженной сенсорно-моторной полиневропатии нижних конечностей с преимущественным поражением малоберцовых нервов в дистальных отделах по типу миелинопатии; проявления невыраженной сенсорной полиневропатии верхних конечностей по типу миелинопатии; синдром кубитального канала с обеих сторон (нарушение проведения по локтевым нервам с обеих сторон по типу миелинопатии в области локтя). При игольчатой электромиографии наблюдались умеренно выраженные дегенеративные изменения в мышцах конечностей, больше в проксимальных мышцах нижних конечностей; признаки реиннервации. Проявлений активности дегенеративного процесса не установлено. МРТ головного мозга (мощность 1,5 Т): 2015 г. — умеренно выраженная диффузная церебеллярная атрофия; 2018 г. — расширение передней и задних борозд мозжечка, атрофические изменения в долях мозжечка (см. рисунок, а), диффузная церебеллярная атрофия обоих полушарий мозжечка (см. рисунок, б), в перивентрикулярных областях, на уровне базальных ганглиев, патологии не выявлено (см. рисунок, в). МРТ шейного отдела позвоночника (2018 г.) патологии не обнаружено.

Таким образом, данные МРТ, выполненной в 2015 и 2018 гг., свидетельствуют о прогрессировании неврологического заболевания. Эти данные имеют большую диагностическую ценность, так как позволяют определить атрофические изменения структур головного мозга и оценить динамику клинической картины заболевания [8].

Осмотр офтальмолога: диски зрительного нерва бледно-розовые, границы четкие, артерии сужены; вены расширены, резко полнокровны, сетчатка без изменений; внутриглазное давление — 14/15 мм рт. ст.

Учитывая прогрессирующее течение заболевания с полиневропатическим синдромом, наличие умеренно выраженной статической атаксии (с формированием мозжечковой дегенерации по данным МРТ головного мозга), снижение ВОР, установлен диагноз: церебеллярная атаксия с невропатией и вестибулярной арефлексией (CANVAS). Сопутствующий диагноз: ИП.

Совместно с гематологами, согласно клиническим рекомендациям по лечению ИП [9], проводилась следующая терапия: ацетилсалициловая кислота (100 мг/сут) на ночь, гидроксикарбамид 500 мг по 1 капсуле 2 раза в день, эксфузия крови по 400 мл с последующим внутривенным капельным введением 5 мл 2% раствора пентоксифиллина в 400 мл физиологического раствора, внутривенно капельно через день №3, под контролем показателей крови (гемоглобин и гематокрит). На фоне терапии отмечено улучшение общего состояния, кожные покровы приобрели физиологическую окраску. Наблюдались положительная динамика лабораторных показателей: снижение уровня эритроцитов до $4,03 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобина до 132 г/л, гематокрита до 41,1%, уровня тромбоцитов до $394 \cdot 10^9/л$.

Обсуждение. CANVAS является результатом нарушений cerebellarной, вестибулярной и сенсорной функций, что приводит к прогрессирующему и тяжелому расстройству координации. Периферическая невропатия не была включена в первые описания данного синдрома, характеризующегося поздним началом атаксии с двусторонней вестибулярной недостаточностью, выраженным BOP и дисфункцией мозжечка [10]. В последнее время сенсорная и сенсорная аксональная невропатия считается неотъемлемой частью клинической картины CANVAS. Важным аспектом является тяжелое прогрессирующее нарушение координации. Это может быть объяснено cerebellarной и вестибулярной дисфункцией, проприоцептивным расстройством, независимым от продолжительности сенсорной невропатии, и расстройством BOP. Данные компоненты, вероятнее всего, являются прототипным отклонением у пациентов с CANVAS [11]. При клиническом исследовании у таких пациентов наблюдаются нистагм, «бьющий вниз», а также нарушение BOP в результате измененного усиления движения глаз при плавном слежении и изменений вестибулярного рефлекса, который физиологически удлиняется при низких стимулирующих частотах. Нарушается и окулоцефалический рефлекс — рефлекторное отклонение глазных яблок в противоположную сторону при пассивных поворотах головы больного в горизонтальной и вертикальной плоскости, которые проводит врач сначала медленно, а затем быстро. В норме при проверке рефлекса повороты осуществляются с участием стволовых механизмов, а источниками идущей к ним пульсации являются лабиринт, вестибулярные ядра и шейные проприорецепторы. Рефлекторные движения зрачка при проверке рефлекса у здорового бодрствующего человека подавляются в связи с фиксацией зрачка, возникающей под влиянием полушарий большого мозга. Таким образом, положительный рефлекс наблюдается лишь при нарушенном сознании, обычно при коме. Однако он изменяется и при поражении мозгового ствола, так как функция нейрональных путей, обеспечивающих движения глазных яблок в горизонтальной плоскости, сохраняется лишь при целостности области, окружающей ядро отводящего нерва и медиальных продольных пучков, связующих эти пути с глазодвигательными ядрами противоположной стороны. Нарушение данного рефлекса может наблюдаться у больных с CANVAS [12].

У нашего пациента имелась характерная клиническая картина: медленно прогрессирующая атаксия походки и нарушения чувствительности в стопах, сопровождаю-

щиеся cerebellarной дисфункцией. Однако, учитывая сопутствующее заболевание (ИП), данная неврологическая симптоматика не была расценена как течение самостоятельного заболевания.

ИП — хроническое миелопролиферативное новообразование, характеризующееся поражением стволовой клетки. Заболевание сопровождается соматической мутацией в гене Янус-киназы (JAK2) рецепторов цитокинов и проявляется пролиферацией миелоидного ростка кроветворения с возможным развитием экстрамедуллярного кроветворения, тромботическими осложнениями и исходом в постполицитемический миелофиброз или бластную трансформацию [13–15]. Заболеваемость ИП составляют 1–1,9 на 100 тыс. населения [16, 17]. Клинически значимые тромбозы развиваются у 1,8–10,9% пациентов в год в зависимости от факторов риска [18]. При этом даже у молодых больных кумулятивный риск развития тромбозов составляет 14% при длительности ИП 10 лет [19]. При продолжительном течении заболевания вторичный постполицитемический миелофиброз возникает примерно у 0,5% пациентов в год [20]. Вероятность прогрессирования заболевания в фазу бластной трансформации составляет 0,34% в год в течение первых 5 лет болезни и увеличивается до 1,1% в год при давности заболевания более 10 лет [18]. Пациенты с коморбидностью и тромботическими осложнениями ИП являются сложной группой для лечения и диагностики сопутствующей патологии.

В последние годы достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярно-генетических механизмов развития ИП, что позволило создать новый класс лекарственных препаратов, обладающих патогенетическим действием и хорошей эффективностью и безопасностью [21–23].

Специфического же лечения CANVAS не разработано, так как этот синдром относится к редким заболеваниям; определить основную биологическую причину недуга еще только предстоит. В опубликованных наблюдениях пациентам с CANVAS проводилась вестибулярная реабилитация, включавшая различные режимы движений. Компоненты вестибулярной реабилитации подбираются индивидуально: упражнения на координацию движений глаз и головы, на улучшение устойчивости и навыков ходьбы, а также на обучение пониманию положения своего тела в пространстве. Необходимо помнить о возможных падениях пациентов при ходьбе, поэтому важно уделить внимание «безопасной ходьбе», т. е. рекомендовать использование трости, удобной обуви. При передвижении по мегаполису больные должны заранее планировать свой маршрут или передвигаться в сопровождении, использовать светоотражающие элементы на одежде при пересечении проезжей части дороги в вечернее и ночное время. Вестибулярная реабилитация позволяет существенно снизить риск падений и связанных с ними травм.

Таким образом, у нашего пациента на фоне самостоятельной отмены лечения по поводу ИП появилась неврологическая симптоматика. В ходе неврологического обследования было выявлено коморбидное заболевание — CANVAS. Хотя эти два заболевания напрямую не связаны между собой, они могут влиять друг на друга, ухудшая качество жизни пациента. Клиническое многообразие симптомов ИП, изменение размеров селезенки, длительность течения

заболевания подчеркивают необходимость продолжительного динамического наблюдения таких пациентов. При изменениях в общем анализе крови (повышение уровня эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов) необходима регулярная динамическая лабораторная диагностика, а также контроль за приемом препаратов для сдерживания

прогрессирования заболевания, коморбидных состояний и развития осложнений.

Авторы выражают особую благодарность профессору Л.Р. Ахмадеевой за консультативную помощь при проведении обследования и лечения пациента, представленного в настоящей статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Szmulewicz D, McLean C, MacDougall H, et al. CANVAS an update: Clinical presentation, investigation and management. *J Vestib Res.* 2014;24(5-6):465-74. doi: 10.3233/VES-140536.
2. Taki M, Nakamura T, Matsuura H, et al. Cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (CANVAS). *Auris Nasus Larynx.* 2018 Aug;45(4):866-870. doi: 10.1016/j.anl.2017.10.008. Epub 2017 Oct 28.
3. Пальчун ВТ, Гусева АЛ, Чистов СД и др. Отоневрологическое обследование пациента с головокружением. Вестник оториноларингологии. 2015;(5):60-6. [Pal'chun VT, Guseva AL, Chistov SD, et al. Otoneurological examination of a patient with dizziness. *Vestnik otorinolaringologii.* 2015;(5):60-6. (In Russ.)].
4. Szmulewicz DJ, McLean CA, Rodriguez ML, et al. Dorsal root ganglionopathy is responsible for the sensory impairment in CANVAS. *Neurology.* 2014 Apr 22;82(16):1410-5. doi: 10.1212/WNL.0000000000000352. Epub 2014 Mar 28.
5. Umeh C, Polydefkis M, Chaudhry V, et al. Sweat Gland Denervation in Cerebellar Ataxia with Neuropathy and Vestibular Areflexia Syndrome (CANVAS). *Mov Disord Clin Pract.* 2016 Apr 5;4(1):46-48. doi: 10.1002/mdc3.12355. eCollection 2017 Jan-Feb.
6. Cazzato D, Bella ED, Dacci P, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, and vestibular areflexia syndrome: a slowly progressive disorder with a stereotypical presentation. *J Neurol.* 2016 Feb;263(2):245-249. doi: 10.1007/s00415-015-7951-9. Epub 2015 Nov 14.
7. Страдников ВА, Фисенко ЕП, редакторы. Нормальная ультразвуковая анатомия внутренних органов и поверхностно расположенных структур. Москва: Стром; 2012. [Stradnikov VA, Fisenko EP, editors. *Normal'naya ul'trazvukovaya anatomiya vnutrennikh organov i poverkhnostno raspolzhenykh struktur* [Normal ultrasound anatomy of internal organs and surface structures]. Moscow: Strom; 2012.]
8. Терегулова ДР, Бакиров БА, Байков ДЭ и др. Неврологические осложнения хронического лимфолейкоза у взрослых. Неврологический вестник имени В.М. Бехтерева. 2015;47(3):59-66. [Teregulova DR, Bakirov BA, Baikov DE, et al. Neurological complications of chronic lymphocytic leukemia in adults. *Nevrologicheskii vestnik imeni V.M. Bekhtereva.* 2015;47(3):59-66. (In Russ.)].
9. Савченко ВГ, редактор. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Том 1. Москва: Практика; 2018. 196 с. [Savchenko VG, redaktor. *Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevaniy sistemy krovi* [Algorithms of diagnostics and protocols of treatment of diseases of the blood system]. Volume 1. Moscow: Praktika; 2018. 196 p.]
10. Migliaccio AA, Halmagyi GM, McGarvie LA, et al. Cerebellar ataxia with bilateral vestibulopathy: description of a syndrome and its characteristic clinical sign. *Brain.* 2004 Feb;127(Pt 2):280-93. Epub 2003 Nov 7.
11. Szmulewicz DJ, Waterston JA, MacDougall HG, et al. Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome (CANVAS): a review of the clinical features and video-oculographic diagnosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Sep;1233:139-47. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06158.x.
12. Davies R. Bedside neuro-otological examination and interpretation of commonly used investigations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Dec;75 Suppl 4:iv32-44.
13. Гусева СА, Бессмельцев СС, Абдулкадыров КМ и др. Истинная полицитемия. Санкт-Петербург: Логос; 2009. 405 с. [Guseva SA, Bessmel'tsev SS, Abdulkadyrov KM, et al. *Istinnaya politsetimiya* [True polycythemia]. Saint-Petersburg: Logos; 2009. 405 p.]
14. Демидова АВ, Кошубинский НН, Мазуров ВИ. Эритремия и вторичные эритроцитозы. Санкт-Петербург: СПбМАПО; 2001. 228 с. [Demidova AV, Kotsyubinskii NN, Mazurov VI. *Eritremiya i vtorichnye eritrotsitozy* [Erythremia and secondary erythrocytosis]. Saint-Petersburg: SPbMAPO; 2001. 228 p.]
15. Maffioli M, Mora B, Passamonti F, et al. Polycythemia vera: from new, modified diagnostic criteria to new therapeutic approaches. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2017 Sep;15(9):700-707.
16. Ania BJ, Suman VJ, Sobell JL, et al. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935–1989. *Am J Hematol.* 1994 Oct;47(2):89-93.
17. McMullin MF. The classification and diagnosis of erythrocytosis. *Int J Lab Hematol.* 2008 Dec;30(6):447-59. doi: 10.1111/j.1751-553X.2008.01102.x. Epub 2008 Sep 23.
18. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and Neoplastic Risk in a Large Cohort of Patients With Polycythemia Vera. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 1;23(10):2224-32. Epub 2005 Feb 14.
19. Passamonti F, Malabarba L, Orlandi E, et al. Polycythemia vera in young patients: a study on the long-term risk of thrombosis, myelofibrosis, and leukemia. *Haematologica.* 2003 Jan;88(1):13-8.
20. Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR-ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia.* 2008 May;22(5):905-14. doi: 10.1038/leu.2008.72. Epub 2008 Apr 3.
21. Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol.* 2017 Jan;18(1):88-99. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30558-7. Epub 2016 Dec 2.
22. Gerds AT, Dao KH. Polycythemia Vera Management and Challenges in the Community Health Setting. *Oncology.* 2017; 92(4):179-189. doi: 10.1159/000454953. Epub 2017 Jan 18..
23. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017 Jan;92(1):94-108. doi: 10.1002/ajh.24607.

Поступила 28.03.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.