

- CAMS in Brazil. Clin Neuropsychol., 2015, 29, 6, 836-46.
39. Testa, S.M., Winicki, J.M., Pearson, G.D., Gordon, B., Schretlen, D.J. Accounting for estimated IQ in neuropsychological test performance with regression-based techniques. J Int Neuropsychol Soc., 2009, 15, 6, 1012-22.
40. Tombaugh, T.N. A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). Arch Clin Neuropsychol., 2006, 21, 1, 53-76.
41. Trenova, A.G., Slavov, G.S., Manova, M.G., Aksentieva, J.B., Miteva, L.D., Stanilova, S.A. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. Folia Med (Plovdiv), 2016, 58, 3, 157-163.
42. Vanotti, S., Smerbeck, A., Benedict, R.H., Caceres, F. A new assessment tool for patients with multiple sclerosis from Spanish-speaking countries: validation of the Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) in Argentina. Clin Neuropsychol., 2016, 30, 7, 1023-31.
43. Walker, L.A., Osman, L., Berard, J.A., Rees, L.M., Freedman, M.S., MacLean, H., Cousineau, D. Brief international cognitive

assessment for multiple sclerosis (BICAMS): Canadian contribution to the international validation project. J. Neurol. Sci., 2006, 362, 147-152.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р М. Клисурски, дм

Медико диагностичен център СПЕКТЪР

Ул. Незабравка 25, 1113 София

Tel.: +359 884 143 309; mklissurski@yahoo.com

Address for correspondence:

M. Klissurski, MD, PhD

SPECTER Diagnostic & Imaging Center

25 Nezabravka Str, 1113 Sofia

Tel.: +359 884 143 309; mklissurski@yahoo.com

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ПАЦИЕНТКА С MORBUS HIRAYAMA – ПРЕДСТАВЯНЕ, ДИАГНОЗА И ДИФЕРЕНЦИАЛНО-ДИАГНОСТИЧНИ АСПЕКТИ

Теодор Ангелов¹, Теодора Чамова¹, Дора Златарева², Невена Филева², Иван Барбов³, Ивайло Търнев^{1,4}

¹ Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, Медицински Университет – София

² Клиника по образна диагностика, УМБАЛ „Александровска“, Медицински Университет – София

³ Клиника по неврология, Медицински факултет, Университет „Св. св. Кирил и Методий“, Скопие, Северна Македония

⁴ Департамент по когнитивна наука и психология, Нов български университет, София

CASE REPORT OF A PATIENT WITH MORBUS HIRAYAMA - PRESENTATION, DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC ASPECTS

Teodor Angelov¹, Teodora Chamova¹, Dora Zlatareva², Nevena Fileva²,
Ivan Barbov³, Ivailo Toumev^{1,4}

¹ Clinic of Nervous Diseases, University Hospital „Alexandrovska“,
Medical University of Sofia

² Clinic of diagnostic imaging, University Hospital „Alexandrovska“,
Medical University of Sofia

³ University Clinic for Neurology, Ss Cyril and Methodius University of Skopje,
Faculty of Medicine, Skopje, North Macedonia

⁴ Department of Cognitive Science and Psychology,
New Bulgarian University, Sofia

ABSTRACT

Hirayama disease, also known as monomelic amyotrophy, is a rare disease characterized by slowly progressive muscle weakness and atrophy in one upper limb, most commonly in the muscles groups of the forearm and wrist. In addition to taking a detailed neurological status, electromyography (EMG) and magnetic res-

onance imaging (MRI) of the cervical region, native and after contrast enhancement of the image, in a neutral position and flexion, play a key role in the diagnosis process. In terms of differential diagnostic, more common disorders such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS), spinal muscular atrophy (SMA) and advanced carpal tunnel syndrome should be considered. We report „Hirayama disease“ in a 16-year-old female who presented with gradual right upper limb weakness and wasting in the distal muscles, that was confirmed by electrophysiological and neuroimaging studies.

KEY WORDS: Hirayama disease, phenotype

РЕЗЮМЕ

Болестта на Hirayama, позната още под наименованието мономелична амиотрофия, е рядко заболяване, характеризиращо се с бавно прогресираща мускулна слабост и атрофия в единия горен крайник, най-често в областта на мускулните групи на предмишницата и китката. При поставянето на диагнозата, освен подробния неврологичен статус, ключово място заемат електромиографията (ЕМГ) и магнитно-резонансната томография (МРТ) на шийния отдел – нативно и след контрастно усилване на образа изследване, в неутрална позиция

и флексия. В диференциално-диагностичен аспект следва да бъдат взети предвид по-често срещани нозологични единици като Амиотрофична латерална склероза (АЛС), Спинална мускулна атрофия (СМА) и Синдром на карпалния канал в напреднал стадий. Представяме клиничен случай на 16-годишна пациентка с Болест на Hirayama с прогресираща мускулна слабост и атрофия в дисталните мускулни групи (предмишница и китка) на дясна ръка, потвърдена с клинично изследване, електрофизиологични и образно-диагностични методи.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Болест на Hirayama, фенотип

УВОД

Болестта на Hirayama, позната още под наименованието мономелична амиотрофия, е заболяване, характеризиращо се с бавно прогресираща мускулна слабост и атрофия в един горен крайник, най-често в областта на мускулните групи на предмишницата и китката (3). Заболяването е описано за първи път през 1959 година от Д-р Keizo Hirayama при 12 японски пациенти под наименованието Ювенилна прогресивна унилатерална мускулна атрофия в горните крайници (12).

Етиологията на заболяването се смята за идиопатична, като към момента има две основни теории (13). Първата е свързана с повишена еластичност на dura mater, поради дисбаланс в растежа на гръбначния канал и гръбначно-мозъчните обвивки, водеща до повишена подвижност на гръбначния мозък по време на флексия в шийния отдел. Тази повишена подвижност води до множество епизоди на субклинични микроисхемии и микротравматизъм на миелона, особено в областта на предните рога, изразяващо се в асиметричното му изтъняване, особено на нива C₇ и C₈. Втората теория е свързана с нарушения в структурното поддръжане на еластичните влакна на задния лонгитудинален лигамент, имаща сходен патологичен механизъм на развитие. Съществуват и докладвани в научната литература кандидат-гени, асоциирани с развитието на заболяването (5, 11, 14).

Клинично, заболяването се характеризира с бавно прогресираща мускулна слабост и атрофия, засягаща само един от горните крайници, най-често локализирана в дисталните мускулни групи (предмишница и китка) (16). Липсва засягане на мускулните групи в долните крайници, булбарната група, както и на сетивността (17). Обикновено, началото на заболяването е през първата половина на второто десетилетие, прогресията му е най-изразена около две години след върха на растежната крива и достига плато в началото на третото десетилетие (7). Това определя един сравнително доброкачествен ход на развитие и нисък риск от инвалидизация на фона на останалите неврологични заболявания, засягащи моторните неврони – Амиотрофична латерална склероза (АЛС), Спинална мускулна атрофия (СМА), Прогресивна булбарна парализа (ПБП) и Наследствена спастична парапареза (НСП).

За поставяне на диагнозата освен подробния неврологичен статус, ключово място заемат електромиографията (ЕМГ) и магнитно-резонансната томография (МРТ) на шийния отдел

– нативно и след контрастно усилване на образа изследване, в неутрална позиция и флексия (8, 15, 19). ЕМГ-изследването е с данни за проксимална (предногова) увреда в мускулите, инервирани от C₇, C₈ и Th₁ сегментите. Обикновено нервната проводимост е нормална, но допълнително може да се наблюдават намалени амплитуди на СМАП, най-изразено за n. medianus и n. ulnaris (9). МРТ-изследването в неутрална позиция показва промени в дисталните отдели на шийния миелон – леко изразена компресия в предния отдел на миелона с хиперинтензни в T₂ секвенция промени, както и изобразяване на разширеното задно епидурално пространство с образната находка „полумесец“. При МРТ-изследването във флексия се наблюдава изместване напред в сегментите C₄-C₇ с постконтрастно усилване – белег за компресионно-исхемичните лезии в областта на предните рога на миелона.

Диференциалната диагноза на заболяването е много широка. На първо място, диференциалната диагноза следва да бъде направена с АЛС, като някои автори считат болестта на Hirayama за неин подсиндром (2). Въпреки това, при АЛС се наблюдава по-бързо прогресивно обхващане на централния двигателен неврон и периферния двигателен неврон в различни клинични етажи, инвалидизация и летален изход, което отличава двете заболявания (10). Друго заболяване на моторните неврони, което може да има сходен клиничен фенотип, е СМА тип 3, при която има ясно изразено генетично засягане, бавна клинична прогресия без плато, както и засягане на периферния двигателен неврон на ниво мозъчен ствол и гръбначен мозък. Сред диференциалните диагнози на заболяването следва да се разглежда и Синдрома на карпалния канал в напреднал стадий, който за разлика от Болестта на Hirayama се характеризира със засягане и на сетивните влакна, проявено с болка и хипестезия до анестезия за повърхностната сетивност (3). При Синдрома на карпалния канал се наблюдава и допълнително засягане на симпатиковите влакна, съпровождащи n. medianus, даващи съответната вегетативна отпадна симптоматика. Правилното диагностициране е от изключителна важност, тъй като компресионния синдром е значително по-често срещан и отхвърлянето му би спестило една излишна хирургична интервенция. В диференциално-диагностичен аспект на Болестта на Hirayama следва да се имат предвид и поредки състояния, като Syringomyelia, при която има сетивно засягане и симптоматиката е билатерална, и Tophromalacie anterieure, проявяваща се също с двустранно засягане (6, 18).

ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧНИЯ СЛУЧАЙ:

Анамнеза: Пациентка на 16-годишна възраст, чиито оплаквания започват преди две години, когато забелязала „падане“ на средния пръст на дясната ръка по време на къпане. По този повод провела консултация с ортопед, който отхвърлил засягане на опорно-двигателния апарат и я насочил към невролог. Анамнестично, родителите на пациентката намират флексивна поза на средния пръст на дясната ръка и на снимки от балетни представления (пациентката е тренирала балет от 4-5 до 13-14-годишна възраст), което ги кара да пред-

полагат по-ранно субклинично начало на заболяването. От неврологичния ѝ статус е налице синдром на увреждане на периферния двигателен неврон в десен горен крайник с мускулна слабост за дисталните мускулни групи (лакътна става – флексия 4/5, екстензия 4/5, радио-улнарна става – супинация 4/5, пронация 4/5. пръсти – флексия 4/5, екстензия 4/5) и мускулни хипотрофии на мускулите тенар, хипотенар и интеросейните мускули на дясната ръка. Налице са и пирамидни белези - общо оживени сухожилни рефлекс (СР) с разширени рефлексогенни зони (дискретно изразени Д>Л), положителни рефлекс на Хофман и Трьомнер двустранно. Липсват сетивни нарушения.

При болната са проведени следните изследвания:

- **Пълна кръвна картина, биохимични кръвни изследвания и йонограма от венозна кръв** – в норма.

- **Имунологични изследвания:** ANA, анти-GM1 анти-тела, анти-PM-scl - антитела, анти-ssDNA антитела – отрицателни.

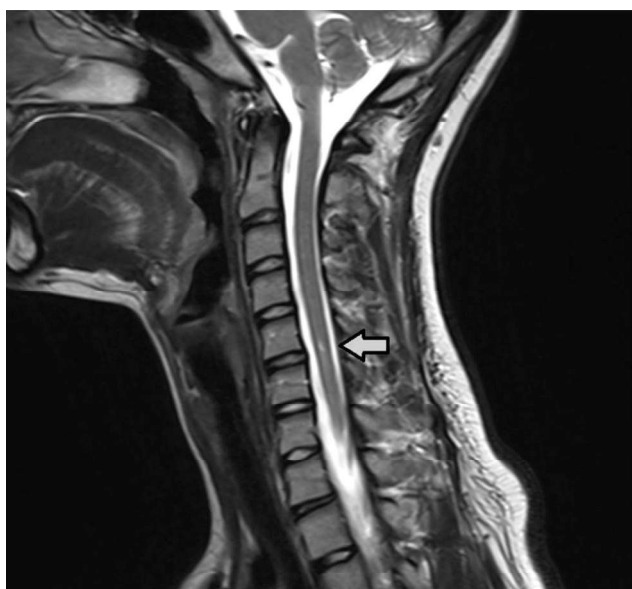
- **Проби за порфибилиноген и делта-аминолевулинова киселина** – негативен тест.

- **Ликворно изследване** – общо изследване и електрофореза – в норма.

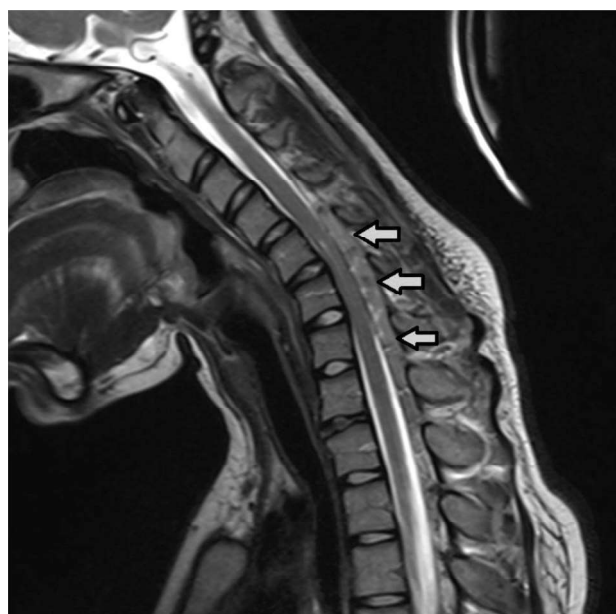
- **От електроневрографското (ЕНГ) изследване** скоростта на провеждане по сетивните и двигателните влакна на

четирият крайник е в норма. Амплитудите на СМАП и ЧНАП са в норма, с изключение на тези на n. ulnaris dexter, при който се отвежда нискоамплитуден ЧНАП. Дисталните латенции на СМАП и ЧНАП са в норма. Проведена е иглената електромиография (ЕМГ) от m. tibialis anterior dexter, m. vastus lateralis dexter, m. biceps brachii dexter, m. interosseus dorsalis I bilateralis, m. extensor indicis bilateralis и m. glossus. От m. interosseus dorsalis I dexter и m. extensor indicis dexter в покой се отвеждат единични фасцикулационни и фибрилационни акционни потенциали. От останалите мускули не се отвежда спонтанна активност в покой. М-отговорите са в норма, с изключение на тези на m. interosseus dorsalis I dexter и m. extensor indicis dexter, които са с голяма амплитуда и продължителност, с характер на неврогенни. При максимална мускулна контракция – ЕМГ данни за разреден запис от m. interosseus dorsalis I dexter и m. extensor indicis dexter. От останалите мускули са налице ЕМГ данни за нормално насищане на трасето.

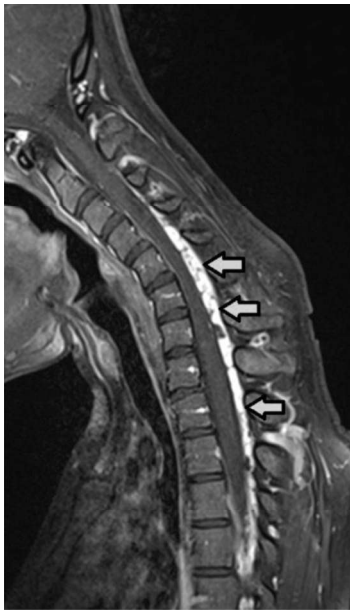
- **МРТ на шийен отдел** – нативно и след контрастно усилване на образа изследване, в неутрална позиция и флексия (Фигура 1-6). В неутрална позиция се установява изправена цервикална лордоза. Нормални размери на телата на прешлените и междупрешленните дискове. Не се установяват патологични сигнални промени в телата, дъгите и израстъците на прешлените. На нива C₂-C₃ до ниво C₆-C₇ не се установява дискова протрузия. Нормални размери на вертебралния канал централно и периферно. Асиметрична десностранна атрофия на цервикален миелон на ниво C₅-C₆. На това ниво се визуализира малък T₂ хиперинтенсен фокус. На об-



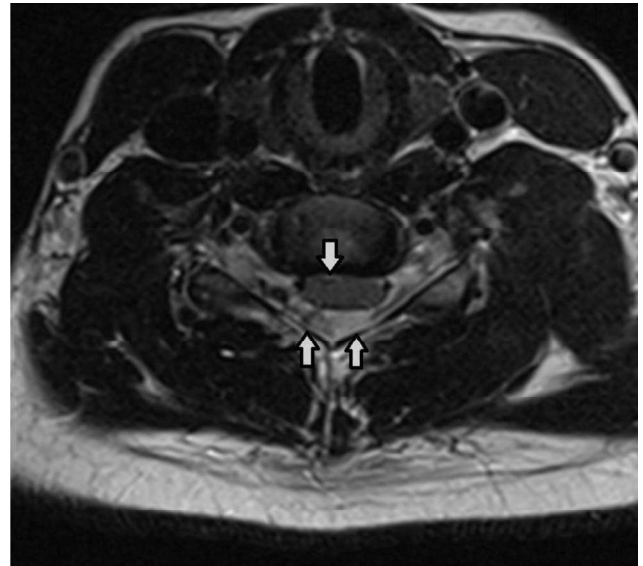
Фигура 1: МРТ на шийен отдел в неутрална позиция, сагитална проекция, T₂ секвенция, нативно изследване – визуализират се изправена цервикална лордоза и нормални размери на телата на прешлените и междупрешленните дискове. Не се установяват патологични сигнални промени в телата, дъгите и израстъците на прешлените. Не се установява дискова протрузия. Визуализира се малък T₂ хиперинтенсен фокус на ниво C₅-C₆.



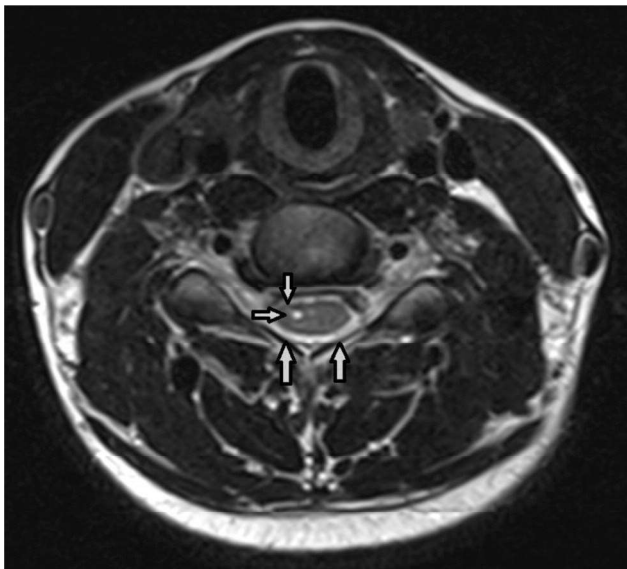
Фигура 2: МРТ на шийен отдел във флексия, сагитална проекция, T₂ секвенция, нативно изследване – визуализира се увеличение на дорзалното епидурално пространство и проминентни flow voids.



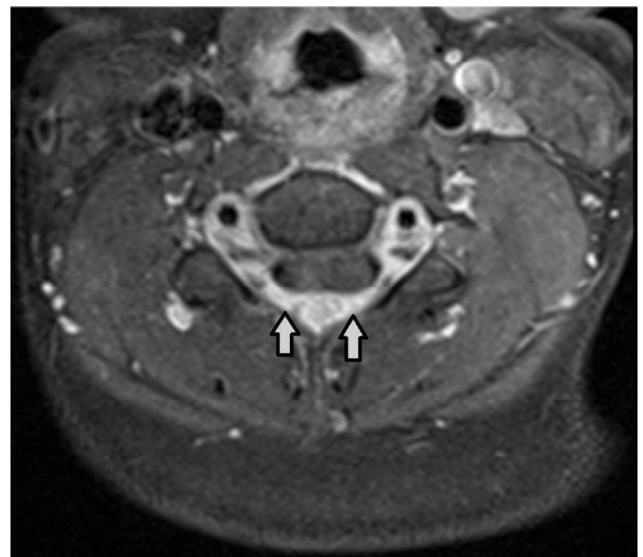
Фигура 3: МРТ на шиен отдел във флексия, сагитална проекция, T₁ секвенция, изследване с контрастна материя – визуализира се увеличение на дорзалното епидурално пространство и проминентни flow voids. Демонстрира се контрастното усилване в епидуралното пространство от ниво C₄ до горните торакални прешлени.



Фигура 5: МРТ на шиен отдел във флексия, трансверзална проекция, T₂ секвенция, изследване с контрастна материя – визуализира се малък T₂ хиперинтенсен фокус на ниво C₅-C₆ вдясно с асиметрична десностранна атрофия на цервикалния миелон на това ниво. Визуализира се увеличение на дорзалното епидурално пространство (образната находка „полумесец“) и проминентни flow voids.



Фигура 4: МРТ на шиен отдел в неутрална позиция, трансверзална проекция, T₂ секвенция, нативно изследване – визуализира се малък T₂ хиперинтенсен фокус на ниво C₅-C₆ вдясно с асиметрична десностранна атрофия на цервикалния миелон на това ниво. Епидуралното пространство се визуализира с образната находка „полумесец“.



Фигура 6: МРТ на шиен отдел във флексия, трансверзална проекция, T₁ секвенция, изследване с контрастна материя – визуализира се асиметрична десностранна атрофия на цервикалния миелон на това ниво. Визуализира се увеличение на дорзалното епидурално пространство и проминентни flow voids. Демонстрира се контрастното усилване в епидуралното пространство (образната находка „полумесец“) от ниво C₄ до горните торакални прешлени.

разите с флексия се визуализира увеличение на дорзалното епидурално пространство и проминентни flow voids. На пост-контрастните T₁ секвенции се демонстрира добре контрастното усилване в описаното епидурално пространство от ниво

C₄ до горните торакални прешлени. Заключение: Магнитно-резонансната находка се интерпретира като типична за Болест на Хираяма.

• **Генетично изследване – секвениране от ново поколение (Next-generation sequencing; NGS):**

1. Наличие на мутация с.601G>A, р.(Glu201Lys) в хетерозиготно състояние в гена *CPOX*, асоцииран със заболяването Копрорпорфирия.
2. Наличие на мутация с.1759C>T, р.(Pro587Ser) в хетерозиготно състояние в гена *MFN2*, асоцииран със заболяването Синдром на Charcot-Marie-Tooth тип 2A, разделящ се на тип 2A2A с автозомно-доминантно унаследяване и тип 2A2B с автозомно рецесивно унаследяване.
3. Отхвърлени генетични форми на Амиотрофична латерална склероза и Спинална мускулна атрофия

ОБСЪЖДАНЕ:

Болестта на Hirayama е рядко, засягащо мотоневроните заболяване. Епидемиологично се отчита съотношение мъже:жени = 3:1, както и 2,8 пъти по-често засягане на дясната ръка, независимо от доминантността на ръката (7). Това е третият описан случай в българската научна литература, като предходните два са от мъжки пол, което определя съотношение мъже:жени = 2:1. Предвид ниската епидемиологична честота на заболяването в Европа, получените резултати имат потвърдителен характер.

Определянето на общата честота е трудно, тъй като голяма част от докладваните случаи са от Източна и Южна Азия. Към края на XX век има описани в научната литература 150 пациента от Япония, 102 от Шри Ланка и 37 от Индия (4). По-нови данни определят честота от 1/33 000 за населението на Япония (13).

Началото на оплакванията при описаната пациентка са на 14-годишна възраст, което съвпада с данните за дебют на заболяването в първата половина на второто десетилетие, въпреки че е в горната граница на интервала. Предвид, че върха на растежната крива за момичетата от европеидната популация е около 14-15-годишна възраст, се очаква, че към момента на поставянето на диагнозата, както и в следващата година прогресията на заболяването да е най-силно изразена (1). Относно достигането на платото на прогресия на клиничната симптоматика предстои да бъдат направени допълнителни наблюдения в бъдеще, предвид възрастта на пациентката.

Неврологичният статус и мануалното мускулно тестване потвърждават докладваните в научната литература данни за засягане на дисталните мускулни групи (предмишница и китка) в един горен крайник, инервирани от засегнатите при заболяването C₇, C₈ и Th₁ сегменти на гръбначния мозък (13, 15, 19).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Болестта на Hirayama е рядко неврологично заболяване, характеризиращо се с типичен клиничен фенотип на начало в юношеска възраст, засягане на дисталните мускулни групи на един горен крайник, инервирани от C₇, C₈ и Th₁ коренчета и бенигнен ход на развитие. Познаването на неговите отличителни характеристики и необходимостта от провеждане на

МРТ на шийния миелон в екстензионна и флекссионна поза е от изключително значение за точното поставяне на клиничната диагноза и прогнозата на заболяването.

КНИГОПИС

1. Попова, Г. Ауксология: измерване и оценка на растежа и развитието в детска възраст. Практическа педиатрия, 2019, 10. [Popova, G. Auksolegiia: izmervane i otsenka na rastezha v det-ska vazrast. Prakticheska pediatriia, 2019, 10]
2. Aundhakar, S., Mahajan, S., Chhapra, D. Hirayama's Disease: A Rare Clinical Variant of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Adv Biomed Res, 2017, 6, 95.
3. Ay, H. Hirayama disease (monomelic amyotrophy) clinically confused for carpal tunnel syndrome. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017, 13, 1385-1388.
4. Chan, Y., Kay, R., Schwartz, M. Juvenile distal spinal muscular atrophy of upper extremities in Chinese males: A single fibre electromyographic study of arms and legs. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991, 54, 165-166.
5. Fetoni, V., Briem, E., Carrara, F., Mora, M., Zeviani, M. Monomelic amyotrophy associated with the 7472insC mutation in the mtDNA tRNA^{Ser}(UCN) gene. Neuromuscul Disord, 2004, 14, 11, 723-726.
6. Fieschi, C., Gottlieb, A., De Carolis, V. Ischaemic lacunae in the spinal cord of arteriosclerotic subjects. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1970, 33, 2, 138-146.
7. Foster, E., Tsang, B., Kam, A., Storey, E., Day, B., Hill, A. Hirayama disease. J Clin Neurosci, 2015, 22, 6, 951-954.
8. Galletta, K., Gaeta, M., Alafaci, C., Vinci, S., Longo, M., Grasso, G., Granata, F. Hirayama disease – Early MRI diagnosis of subacute medullary ischemia: A case report. Surg Neurol Int, 2020, 11, 115.
9. Gourie Devi, M., Nalini, A. Long term follow-up of 44 patients with brachial monomelic amyotrophy. Acta Neurol Scand, 2003, 107, 215–220
10. Grad, L., Rouleau, G., Ravits, J., Cashman, N. Clinical Spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). Cold Spring Harb Perspect Med, 2017, 7, 8.
11. Guennoc, A.-M., Heuze-Vourc'h, N., Gordon, P., Courty, Y., Vourc'h, P., Andres, C., Corcia, P. Benign lower limb amyotrophy due to TARDBP mutation or post-polio syndrome? Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2013, 14, 5-6, 476-478.
12. Hirayama, K., Toyokura, Y., Tsubaki, T. Juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity: a new clinical entity. Psychiatr Neurol Jpn, 1959, 61, 2190–2198.
13. Hirayama, K. Juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity (Hirayama disease) – half-century progress and establishment since its discovery. Brain Nerve, 2008, 60, 1, 17-29.
14. Lim, Y.-M., Koh, I., Park, Y.-M., Kim, J.-J., Kim, D.-S., Kim, H.-J., Baik, K.-H., Choi, H.-Y., Yang, G.-S., Also-Rallo, E., Tizzano, E., Gamez, J., Park, K., Yoo, H.-W., Lee, J.-K., Kim, K.-K. Exome sequencing identifies KIAA1377 and C5orf42 as susceptibility genes for monomelic amyotrophy. Neuromuscul Disord, 2012, 22, 5, 394-400.
15. Lolli, V., Sarbu, N., Pezzullo, M., Mavroudakakis, N. Flexion MRI in a case of Hirayama disease. Radiol Case Rep, 2020, 15, 9, 1701-1704.

16. Rowin, J., Meriggioli, M., Cochran, E. Monomelic amyotrophy with late progression. *Neuromuscul Disord*, 2001, 11, 305-308.
17. Sullivan, O., McLeod, J. Distal chronic spinal muscular atrophy involving the hands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1978, 41, 653-658.
18. Tavee, J., Levin, K. Myelopathy due to degenerative and structural spine diseases. *Continuum (Minneapolis)*, 2015, 2, 1, 52-66.
19. Wang, X.-N., Cui, L.-Y., Liu, M.-S., Guan, Y.-Z., Li, B.-H., Hua, D. A clinical neurophysiology study of Hirayama disease. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125, 6, 1115-1120.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Теодор Ангелов

Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска”,

Медицински Университет – София,

град София, ул. „Георги Софийски” №1

e-mail: teodor_a@abv.bg

Correspondence address:

Teodor Angelov, MD

Clinic of Nervous Diseases, University Hospital "Alexandrovska",

Medical University of Sofia,

Sofia, 1 Georgi Sofiyski Str.

e-mail: teodor_a@abv.bg