

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013  
УДК 616.746/748-009.54-055.5/7-036.1

## АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ МИОТОНИЧЕСКАЯ ДИСТРОФИЯ ТИПА 2, НАПОМИНАЮЩАЯ КОНЕЧНОСТНО-ПОЯСНОЙ ТИП МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ. ОПИСАНИЕ СЕМЬИ

Т.Р. Стучевская<sup>1,2</sup>, С.М. Затаковенко<sup>2</sup>, О.В. Посохина<sup>1,2</sup>, И.П. Мавиди<sup>3</sup>, Л.Б. Митрофанова<sup>4</sup>, Д.И. Руденко<sup>1,2</sup>, В.М. Казаков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра неврологии и нейрохирургии СПбГМУ им. И.П. Павлова, <sup>2</sup>отделение нервно-мышечных заболеваний ГМПБ №2, <sup>3</sup>отделение общей хирургии ГМПБ №2, <sup>4</sup>отделение патоморфологии ФГБУ “ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова”, Санкт-Петербург

*Описана семья, в которой на протяжении трех поколений выявляется нервно-мышечное заболевание, напоминающее конечностно-поясную мышечную дистрофию. У пробанда 74 лет и ее сестры 75 лет обнаружено тяжелое поражение мышц-сгибателей шеи, тазового пояса и бедер. Отсутствовали клинические признаки миотонии. При электромиографии получены данные, указывающие на миогенный характер процесса также без признаков миотонии. В биоптатах дельтовидной мышцы и на магнитно-резонансных томограммах мышц ног выявлены миопатические изменения. Однако при молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация — экспансия тетра-нуклеотидных повторов цитозин-цитозин-тимин-гуанин (CCTG) в гене миотонической дистрофии 2 в хромосомном локусе 3q21.3.*

Ключевые слова: конечностно-поясная мышечная дистрофия; миотоническая дистрофия 2; проксимальная миотоническая миопатия.

### AUTOSOMAL DOMINANT MYOTONIC DYSTROPHY TYPE 2, SIMILAR TO LIMB GIRDLE DYSTROPHY. A CASE REPORT

T.R. Stuchevskaya<sup>1,2</sup>, S.M. Zatakovenko<sup>2</sup>, O.V. Posokhina<sup>1,2</sup>, I.P. Mavidi<sup>3</sup>, L.B. Mitrofanova<sup>4</sup>, D.I. Rudenko<sup>1,2</sup>, V.M. Kazakov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Neurological and neurosurgical department of I.P. Pavlov St. Petersburg State medical University; <sup>2</sup>Department of neuromuscular diseases of State Multi-specialty clinic №2; <sup>3</sup>Department of general surgery of State Multi-specialty clinic №2; <sup>4</sup>Department of pathomorphology of Almazov Federal Medical research center

*The article presents a family, in which three generations suffered from some neuromuscular disease resembling limb girdle muscular dystrophy. The proband of 74 years old and her sister of 75 years old had severe damage of neck flexors and muscles of hip girdle. The symptoms of myotonia were absent. Electromyography revealed myogenic genesis without myotonia. Biopsy of deltoid muscle and magnetic resonance tomography of leg muscles revealed myopathic symptoms. Molecular and genetic investigations educed mutation in the form of tetranucleotide CCTG repeat in gene of myotonic dystrophy type 2 in 3q21.3 chromosome locus.*

Key words: limb girdle muscular dystrophy, myotonic dystrophy type 2, proximal myotonic myopathy.

Миотоническая дистрофия типа 2 (МД2) (или проксимальная миотоническая миопатия — PROMM) — это наследственное аутосомно-доминантное заболевание, связанное с экспансией тетра-нуклеотидных повторов цитозин-цитозин-тимин-гуанин (CCTG) в интроне 1 гена *ZNF9* в хромосомном локусе 3q21.3. [1, 2]. Клиническими признаками МД2 являются

слабость и (в меньшей степени) атрофия преимущественно проксимальных мышц ног, миотония, катаракта, сочетающиеся с нарушениями сердечного ритма и толерантности к углеводам, дислипидемией, гипогонадизмом и нейросенсорной тугоухостью [3—5]. Клинические проявления МД2 напоминают картину миотонической дистрофии типа 1 (болезнь Штейнерта, МД1), которая также относится к болезням экспансии, но связана с другой локализацией и иным характером мутации (экспансия тринуклеотидных повторов цитозин-тимин-гуанин (CTG) в некодирующей последовательности гена *DMPK1* на хромосоме 19q13.3) [1, 3, 6, 7]. Однако в отличие от МД2 МД1 может начинаться в раннем детстве, протекать более тяжело с преимущественным вовлечением дистальных мышц рук и ног.

При МД2 отмечается значительный клинический полиморфизм — различный паттерн мышечной слабости, разная степень выраженности слабости и атрофий мышц, соматических проявлений и особенно миотонии, которая может не определяться клинически и при электромиографическом исследовании [8]. Это является причиной частых диагностических ошибок, когда пациентам с МД2 ставят диагноз прогрессирующей мышечной дистрофии [9].

#### Сведения об авторах:

Стучевская Тима Романовна — канд. мед. наук, докторант каф. неврологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, зав. отделением заболеваний нервно-мышечной системы ГМПБ №2, e-mail: timamd@gmail.com

Казаков Валерий Михайлович — д-р мед. наук, проф. каф. неврологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, и отд-ние неврологии ГМПБ №2, e-mail: valerykazakov@mail.ru

Руденко Дмитрий Игоревич — д-р мед. наук, проф. каф. неврологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и отд-ние неврологии ГМПБ №2, e-mail: dmrudhn@mail.ru

Посохина Оксана Васильевна — канд. мед. наук, невролог-электрофизиолог, каф. неврологии и отд-ние нейрофизиологии ГМПБ №2 СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Затаковенко Сергей Михайлович — врач-невролог, отд-ние нервно-мышечных заболеваний ГМПБ №2

Мавиди Ирина Петровна — канд. мед. наук, доцент, отд-ние общей хирургии ГМПБ №2

Митрофанова Людмила Борисовна — д-р мед. наук, проф., патоморфолог ФГБУ “ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова”

Таблица 1.

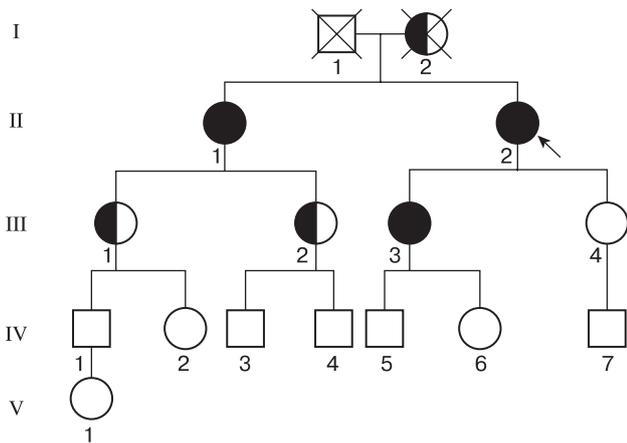


Рис. 1. Родословная пациентки С.

Римские цифры I—V обозначают номера поколений; арабские — порядковый номер субъекта в поколении.

Объяснение символов: 1. Светлые и полностью темные кружки — здоровые и больные женщины; 2. Светлые квадраты — здоровые мужчины; 3. Наполовину темные кружки — вероятные больные (пресимптоматики); 4. Полностью темный кружок со стрелкой — пробанд; 5. II-1, II-2, III-3 — лично осмотренные члены семьи.

Приводим описание семьи (рис. 1) с генетически верифицированной миотонической дистрофией типа 2 у пробанда, которое демонстрирует диагностические трудности, связанные с постановкой данного диагноза.

Пациентка С. (пробанд) (II-2), 74 года, поступила с жалобами на слабость мышц ног (невозможно вставание со стула без помощи рук, резко затруднен подъем по лестнице и в городской транспорт), слабость мышц живота (не может сесть из положения лежа на спине без помощи рук), слабость мышц шеи (не может поднять голову в положении лежа на спине) и онемение пальцев рук и ног.

Считает себя больной с 40 лет, когда стала отмечать слабость мышц шеи — затруднения при подъеме головы с подушки. Длительное время к врачу не обращалась. В возрасте около 50 лет стала замечать трудности при подъеме в горку, затем — при подъеме по лестнице, но затруднений при ходьбе по ровной поверхности не отмечала, падений не было. В возрасте около 70 лет отметила значимое нарастание слабости в ногах: не могла встать со стула без помощи рук, стала часто падать. В 2010 г. пациентка обратилась к неврологу. Обследовалась амбулаторно. При проведении стимуляционной электронейрографии (ЭНГ) (nn. suralis, peroneus, medianus, ulnaris) (05.04.11) данных, свидетельствующих о наличии полиневропатии, не получено. При игольчатой электромиографии (ЭМГ) (25.04.11) — признаки диффузного хронического миогенного процесса, наиболее грубо выраженного в m. quadriceps femoris, и псевдомиотонические и миотонические феномены в m. tibialis anterior. При амбула-

Исследование силы мышц (баллы)

Мышца	Справа	Слева
deltoideus	3	3
biceps brachii	4	3
brachioradialis	4	4
triceps brachii	4	3+
extensores mani	4	4
flexores mani	4	4
extensor digitorum communis	3	4
extensor pollicis longus	4	4
flexor digitorum profundus	5	4
interossei palmares et lumbricales	3+	3
flexor pollicis longus	3	3
interossei dorsales	3	3
iliopsoas	3-	3
gluteus maximus	2	2
gluteus medius	2	2
adductores	4	4
biceps femoris, semitendinosus, semimembranosus	3-	3-
quadriceps femoris	3-/3	3-/3
tibialis anterior	3	3
gastrocnemius, soleus	5	5
extensor hallucis longus	3	4
extensor digitorum longus	3	4
flexores cervici, sternocleidomastoideus	2	
extensores cervici	5	
rectus et obliques abdominis	2	

торной консультации возникло предположение о наличии у больной конечностно-поясной формы мышечной дистрофии, рекомендована госпитализация для уточнения диагноза.

Также из анамнеза известно, что пациентка длительное время страдает нейросенсорной тугоухостью, катарактой, в связи с которой в 1989 г. выполнена замена хрусталика OD, в 1990 г. — OS. В 1957 г. больная оперирована по поводу увеличения щитовидной железы (более точные сведения о выявленной патологии щитовидной железы и характере операции не предоставлены).

При осмотре выявлена легкая слабость верхней и нижней мимической мускулатуры, слабость различной степени мышц — сгибателей шеи, плечевого и тазового пояса, проксимальных и дистальных отделов конечностей (табл. 1). Отмечались выраженные атрофии ягодичных мышц, бедер, трехглавых плеч, мышц тенара, межкостных и грудиноключично-сосцевидных мышц с двух сторон. Мышечно-сухожильных ретракций не выявлено. Клиническая и перкуссионная миотония отсутствовала. Глубокие рефлексы на ногах не вызывались, на руках — были высокие, D>S. Кистевые рефлексы Россоломо — Вендеровича, Жуковского, Гоф-

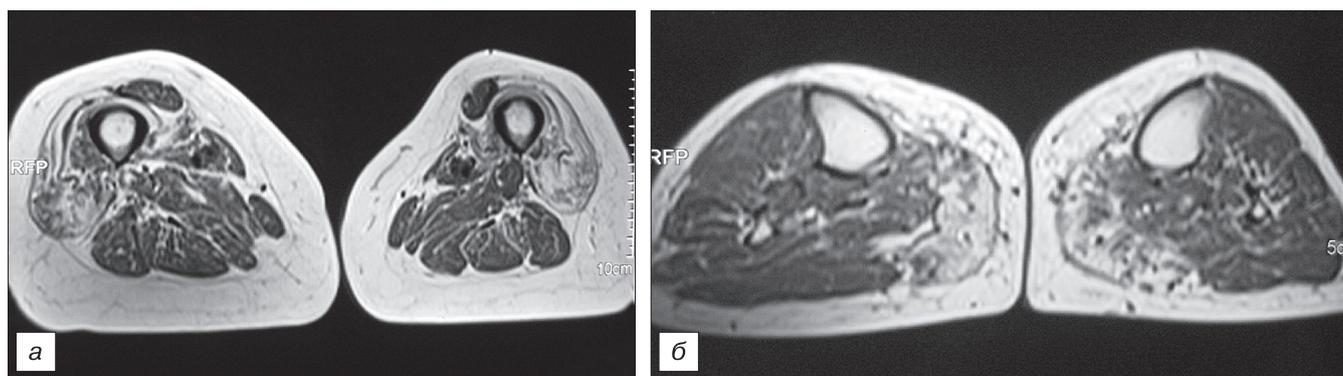


Рис. 2. МРТ мышц бедер (а) и голени (б) в T1-взвешенном изображении у пробанда (II-2).

а — МРТ мышц бедер: тотальное/тяжелое поражение m. quadriceps (vastus lateralis et medialis, и в меньшей степени vastus intermedius) и умеренное — задней группы мышц бедер с относительной сохранностью m. rectus femoris, m. sartorius et m. gracilis с обеих сторон; б — МРТ мышц голени: тотальное/тяжелое поражение m. gastrocnemius (caput mediale) и умеренное — m. soleus и легкое вовлечение мышц переднего ложа голени с обеих сторон.

мана, Якобсона — Ласка были положительными с обеих сторон. Других изменений в неврологическом статусе не выявлено.

**Лабораторные данные.** В клинических анализах крови — панцитопения: лейкоциты  $1,91 - 2,58 \cdot 10^9/\text{л}$ , эритроциты  $2,83 - 2,95 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , тромбоциты  $78,4 - 115 \cdot 10^9/\text{л}$ , гемоглобин  $103 - 109 \text{ г/л}$ ; изменения в лейкоцитарной формуле: нейтрофилы  $28 - 36\%$ , лимфоциты  $45 - 56\%$ , моноциты  $4 - 11\%$ , эозинофилы  $1 - 8\%$ , базофилы  $1 - 4\%$ , СОЭ  $20 - 30 \text{ мм/ч}$ . В биохимическом анализе крови: диагностически незначимое повышение уровня ЛДГ до  $272 - 274 \text{ Ед/л}$  (норма  $250 \text{ Ед/л}$ ) и КФК до  $234 \text{ Ед/л}$  (норма  $29 - 200 \text{ Ед/л}$ ), легкая гиперхолестеринемия, в остальном — без особенностей. Уровни витамина  $B_{12}$  и ТТГ в крови — в пределах нормальных значений. ЭКГ — синусовый ритм с ЧСС  $62$  в мин, нарушения внутрижелудочкового проведения. ЭхоКГ — признаки концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка (у пациентки гипертоническая болезнь в анамнезе), митральная недостаточность I ст., кальциноз аортального клапана, легкий аортальный стеноз, аортальная недостаточность I—II ст., легочная гипертензия I ст. Рентгенография органов грудной клетки и фиброгастроуденоскопия — без значимых особенностей.

Игольчатая ЭМГ m. extensor digitorum communis, m. biceps brachii, m. vastus lateralis, m. tibialis anterior, m. paraspinatus на уровне Th8 — Th9 выявила миогенные изменения в виде уменьшения средней длительности потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) на  $40 - 70\%$ , ускоренное рекрутирование ПДЕ, за исключением мышц нижних конечностей, где рекрутирование было сниженным (за счет атрофических изменений в мышцах). В мышцах нижних конечностей зарегистрированы псевдомиотонические разряды, в мышцах верхних конечностей повышена активность введения, затруднено расслабление мышцы после произвольного сокращения. Миотонических разрядов не обнаружено.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) мышц бедер и голени выявлено почти полное замещение жировой тканью четырехглавых и икроножных мышц (медиальные головки) с обеих сторон (поражение 3—4-й степени по Lamminen [10] в модификации Jungbluth [11]), в остальных мышцах бедер и голени отмечалось поражение 1—3-й степени (рис. 2).

Биопсия левой дельтовидной мышцы (окраска гематоксилином-эозином, по Ван Гизону, трихромом Гомори, ШИК-реакция) выявила неспецифические миопатические изменения в виде вариабельности диаметра волокон (от  $37$  до  $107 \text{ мкм}$ ), очагов некроза и клеток-регенератов, миоцитов с внутриклеточными ядрами и перинуклеарными вакуолями, единичных миоцитов с крупными ШИК-негативными вакуолями. Отмечено преобладание светлых волокон при ШИК-реакции.

Из родословной (см. рис. 1) видно, что семейный анамнез у пробанда был отягощен по нервно-мышечным заболеваниям. Со слов больной, схожие изменения наблюдались у ее матери (I-2), которая после 52 лет была тяжело инвалидизирована из-за нарушений ходьбы, частых падений. Сестра пробанда (II-1), 75 лет, также имеет сходные признаки болезни. При осмотре выявлена тяжелая слабость сгибателей шеи, умеренная слабость отдельных мышц тазового пояса и проксимальных отделов конечностей. Миотонических феноменов не обнаружено. При обследовании дочери пробанда (III-3), 40 лет, которая считает себя здоровой, выявлена слабость (3 балла) сгибателей шеи. Миотонических феноменов не найдено. При ЭМГ-исследовании у II-1 и III-3 обнаружены миогенные изменения. Миотонических разрядов также не зарегистрировано. При опросе II-1 выяснилось, что слабость в конечностях беспокоит и ее дочерей — племянниц пробанда (III-1, III-2) 43 и 50 лет, но их не осматривали.

С учетом клинической картины заболевания, данных электронейромиографии (ЭНМГ) и МРТ

мышц, наличия сходного паттерна мышечной слабости у родственников пробанда был установлен диагноз конечностно-поясной мышечной дистрофии с поздним возрастом начала болезни и аутосомно-доминантным типом наследования. Однократно выявленные при амбулаторном ЭМГ-исследовании миотонические феномены были расценены как неспецифический признак, отражающий вторичные изменения возбудимости при далекозашедшем патологическом процессе в мышце.

Позднее это наблюдение было представлено на международной конференции по нервно-мышечным заболеваниям «IV Весенняя школа миологии» в Санкт-Петербурге (май 2013 г.). В ходе обсуждения было предложено проф. Vjarne Udd (Финляндия) исключить у больной наличие проксимальной миотонической дистрофии. Кровь пациентки была отправлена в Университет г. Тампере (Финляндия) в лабораторию по изучению нервно-мышечных заболеваний для молекулярно-генетического анализа ДНК, который выявил диагностически значимое увеличение ССТG-повторов в гене *ZNF9* в хромосомном локусе 3q21, что является подтверждением миотонической дистрофии типа 2.

#### Обсуждение

У обследованного пробанда на первый план в клинической картине выступали слабость и атрофии мышц преимущественно тазового пояса, проксимальных отделов ног, что проявлялось затруднением подъема по лестнице, в городской транспорт и частыми падениями. Отсутствовали клинические признаки миотонии, а также жалобы на трудности расслабления мышц после их сокращения. Сходные признаки болезни отмечались у матери и сестры пробанда. При ЭМГ, которая является наиболее чувствительным методом для выявления миотонии, у родственников пробанда миотонических феноменов не зарегистрировано, в то время как у пробанда они были обнаружены однократно только в *m. tibialis anterior* и расценивались как недостаточно специфичные. В целом, по распределению поражения мышц и особенностям двигательных нарушений можно было заподозрить у пробанда наличие конечностно-поясной мышечной дистрофии. Однако следует отметить, что МД2 может протекать без отчетливой клинической, перкуссионной и электрической миотонии, и отсутствие миотонических феноменов при неврологическом осмотре и ЭМГ-исследовании не является основанием для исключения данного вида патологии [8, 12, 15]. Кроме того, зарегистрированные при ЭМГ миотонические разряды не являются абсолютно специфичными для группы миотонических заболеваний, так как они могут наблюдаться при полимиозите, некоторых гликогенозах, каналопатиях, эндокринных миопатиях и неврогенных атрофиях [13]. Мы наблюдали пациентов с достоверной болезнью двигательного нейрона, у которых при ЭМГ наряду с денервационными изменениями выявлялись яркие миотонические разряды. Все это свидетельствует о том, что миотонические

явления могут наблюдаться при далекозашедших изменениях в мышце, и поэтому могут ошибочно расцениваться врачом как изменения, характеризующие МД2. Постановку диагноза затрудняет и то, что гистологическое исследование мышцы при МД2, включая электронную микроскопию, не выявляет каких-либо специфических изменений в биоптате [8, 14, 15].

Описанный случай демонстрирует сложности постановки диагноза у больной миотонической дистрофией типа 2. Клиническими признаками, которые помогают в постановке диагноза, являются следующие [4, 8, 12, 15]: 1. Рано развивающаяся и тяжелая слабость мышц-сгибателей шеи и проксимальных отделов ног, без признаков выраженной атрофии. У нашего пробанда (II-2), как и у обследованных родственников (II-1, III-3), заболевание дебютировало со слабости сгибателей шеи. На момент обследования эти мышцы были наиболее тяжело поражены (у пробанда и ее сестры сила мышц — 2 балла, у дочери пробанда — 3 балла). Слабость сгибателей шеи сопровождалась легкой атрофией *m. sternocleidomastoideus* и наиболее выраженными миогенными изменениями при ЭМГ в этой мышце; 2. Характерным признаком МД2 является также раннее развитие катаракты (в возрасте до 50 лет), которая сочеталась с нейросенсорной тугоухостью (у нашего пробанда эти признаки присутствовали). Кроме того, могут встречаться нарушения функции щитовидной железы (у пробанда в анамнезе резекция щитовидной железы), нарушения сердечного ритма и проводимости, как правило, экстрасистолия, блокады ножек пучка Гиса, реже — нетяжелая атриовентрикулярная блокада; внезапная сердечная смерть при МД2 редко встречается; 3. Типичным признаком для пациентов с МД1 считается гипотрофия височных мышц и слабость жевательных мышц, что помогает в постановке диагноза при отсутствии явной миотонии. Однако этот признак определяется редко при МД2. Другими проявлениями МД2 являются дислипидемия, гипогонадизм у мужчин, лобное облысение, умеренные когнитивные нарушения в позднем возрасте и гиперсомния. Следует заметить, что при МД2 описаны различного рода изменения лабораторных показателей: легкое повышение уровня аспартатаминотрансферазы и рутинного клинического анализа крови. У нашего пробанда в анализе крови выявлены панцитопения и легкое повышение уровня ЛДГ и КФК. Нельзя исключить, что эти изменения связаны с основным заболеванием.

Таким образом, постановка диагноза МД2 часто является непростой задачей, в решении которой могут помочь наличие у больных слабости преимущественно проксимальных мышц ног, признаков миотонии и катаракты, а также внимательная оценка клинических мультисистемных проявлений, характерных для этой болезни. Однако окончательный диагноз МД2 устанавливается только после молекулярно-генетического исследования и обнаружения мутации в гене МД2.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Udd B., Krahe B.* The myotonic dystrophies: molecular, clinical and therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2012; 11(10): 891—905.
2. *Kamsteeg E.J., Catalli C., Hertz J.M.* et al. Best practice guidelines and recommendations on the molecular diagnosis of myotonic dystrophy types 1 and 2. *Eur. J. Hum. Genet.* 2012; 20(12): 1203-8.
3. *Udd B., Krahe R., Wallgren-Pettersson C.* et al. Proximal myotonic dystrophy — a family with autosomal dominant muscular dystrophy, cataracts, hearing loss and hypogonadism: heterogeneity of proximal myotonic syndromes. *Neuromuscul. Disord.* 1997; 7(4): 217-28.
4. *Meola G., Moxley R.T.* III. Myotonic disorders: Myotonic dystrophy and proximal myotonic myopathy. In: Schapira A.H.V., Griggs R.C., ed. *Muscle diseases.* Boston: Butterworth Heinemann; 1999: 115-34.
5. *Ashizawa T., Sarkar P.S.* Myotonic dystrophy types 1 and 2. *Handb. Clin. Neurol.* 2011; 101: 193-237.
6. *Thornton C.A., Wymer J.P., Simmons Z.* et al. Expansion of the myotonic dystrophy CTC repeat reduced expression of the flanking DMAHP gene. *Nature Genet.* 1997; 16: 407-9.
7. *Klesert T.R., Otten A.D., Bird T.D.* et al. Trinucleotide repeat expansion at the myotonic dystrophy locus induced expression of DMAHP. *Nature Genet.* 1997. 16: 402-6.
8. *Dabby R., Sadech M., Herman O.* et al. Clinical, electrophysiological and pathological findings in 10 patients with myotonic dystrophy 2. *Isr. Med. Assoc.* 2011; 13(13): 745-7.
9. *Udd B., Krahe R., Wallgren-Pettersson C.* et al. Proximal myotonic dystrophy mimicking progressive muscular dystrophy. *Eur. J. Neurol.* 2005; 12: 160-1.
10. *Lamminen A.E.* Magnetic resonance imaging of primary skeletal muscle disease: patterns of distribution and severity of involvement. *Br. J. Radiol.* 1990; 63: 946-50.
11. *Jungbluth H., Sewry C.A., Counsell S.* et al. Magnetic resonance imaging of muscle in nemaline myopathy. *Neuromuscul. Disord.* 2004; 14: 779-84.
12. *Moxley R.T.* III. Proximal myotonic myopathy: mini-review of a recently delineated clinical disorder. *Neuromuscul. Disord.* 1996; 6(2): 87-9.
13. *Swash M., Schwartz.* *Neuromuscular diseases.* 2nd ed. London: Springer-Verlag; 1988.
14. *Ricker K., Koch M.C., Lehmann-Horn F.* et al. Proximal myotonic myopathy. Clinical features of a multisystem disorder similar to myotonic dystrophy. *Arch. Neurol.* 1995; 52: 25-31.
15. *Moxley R.T. III., Udd B., Ricker K.* 5<sup>th</sup> ENMC International Workshop: PROMM (Proximal myotonic myopathy) and other proximal myotonic syndromes. *Neuromuscul. Disord.* 1998; 8(7): 508-15.