

ID: 2014-04-23-A-3702

Клинический случай

Муравлева Э.А., Стародубова А.В., Пышкина Н.П., Дуйсенова О.С.

## Детекция мутации de novo в гене дистрофина и её значение для медико-генетического консультирования при мышечной дистрофии Дюшенна

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра неврологии ФПК и ППС им. К.Н. Третьякова

Научный руководитель: д.м.н., доцент Колоколов О.В.

### Резюме

Рассматривается случай наследственного нервно-мышечного заболевания - прогрессирующей миодистрофии Дюшенна. Приводятся данные клиники, лабораторных методов обследования и результатов генетического консультирования

**Ключевые слова:** прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна

### Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) относится к наиболее часто встречающимся наследственным нервно-мышечным болезням. Распространенность её составляет 2-5 : 100000 населения, популяционная частота – 1 : 3500 новорожденных мальчиков. Эта форма мышечной дистрофии впервые описана Edward Meryon (1852г.) и Guillaume Duchenne (1861г.).

Заболевание характеризуется X-сцепленным рецессивным типом наследования и тяжелым, прогрессирующим течением. МДД обусловлена мутацией в гене дистрофина, локус которого локализован на Хр21.2. Около 30% случаев обусловлены мутациями de novo, 70% – носительством мутации матерью пробанда. Дистрофин отвечает за соединение цитоскелета каждого мышечного волокна с основной базальной пластинкой (внеклеточного матрикса) через белковый комплекс, который состоит из многих субъединиц. Отсутствие дистрофина приводит к проникновению избыточного кальция в саркомеру (клеточную мембрану). Мышечные волокна подвергаются некрозу, происходит замещение мышечной ткани жировой, а также соединительной.

Современная диагностика МДД основана на оценке соответствия проявлений болезни клинико-анамнестическим и лабораторно-инструментальным (креатин-киназа сыворотки крови (ККС), электронейромиография (ЭНМГ), гистохимическое исследование мышечного биоптата) критериям, генеалогическом анализе и данных молекулярно-генетического исследования.

Проведение медико-генетического консультирования в настоящее время во многих семьях позволяет предупредить рождение больного ребенка. Пренатальная ДНК диагностика на ранних сроках беременности в семьях, имеющих ребенка, страдающего МДД, позволит выбрать дальнейшую тактику для родителей и, возможно, досрочно прекратить беременность в случае наличия заболевания у плода.

В ряде случаев клиническая картина наблюдается у женщин – гетерозиготных носительниц мутантного гена в виде увеличения икроножных мышц, умеренно выраженной мышечной слабости, снижения сухожильных и периостальных рефлексов, по данным параclinical исследований повышается уровень ККС. Кроме того, классические клинические проявления МДД могут возникать у женщин с синдромом Шерешевского-Тернера (генотип 45, XO).

### Описание клинического случая

В нашей клинике наблюдается мальчик К., 7 лет, который предъявляет жалобы на слабость в мышцах рук и ног, утомляемость при длительной ходьбе. Мама ребенка отмечает у него периодические падения, затруднения при подъеме по лестнице, нарушение походки (по типу «утиной»), трудности при вставании из положения сидя, увеличение икроножных мышц в объеме.

Раннее развитие ребенка протекало без особенностей. В возрасте 3-х лет окружающие заметили нарушения двигательных функций в виде появления трудностей при ходьбе по лестнице, при вставании, ребенок не принимал участия в подвижных играх, стал быстро уставать. Затем изменилась походка по типу «утиной». Наросли трудности при вставании из положения сидя или из положения лежа: поэтапное вставание «лесенкой» с активным использованием рук. Постепенно стало заметным увеличение икроножных и некоторых других мышц в объеме.

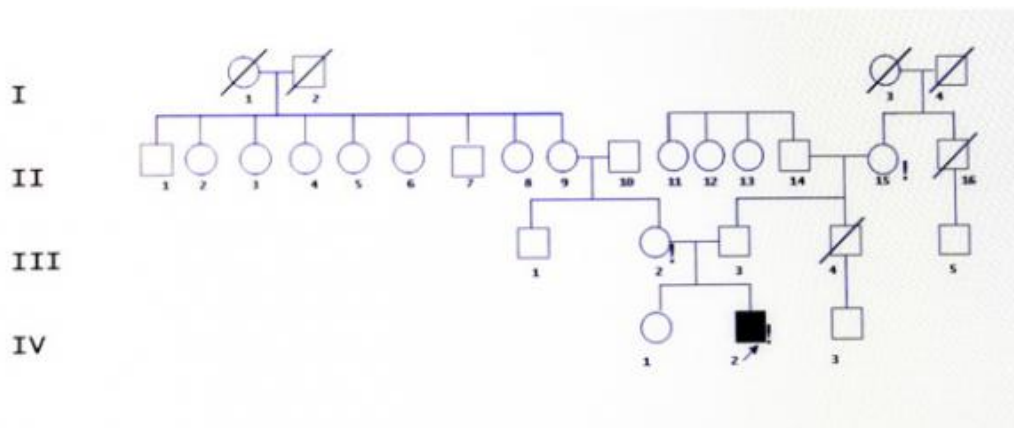


Рисунок 1. Родословная

В неврологическом осмотре ведущим клиническим признаком является симметричный проксимальный периферический тетрапарез, более выраженный в ногах (мышечная сила в проксимальных отделах верхних конечностей – 3-4 балла, в дистальных – 4 балла, в проксимальных отделах нижних конечностей – 2-3 балла, в дистальных – 4 балла). Походка изменена по типу «утиной». Использует вспомогательные («миопатические») приемы, например вставание «лесенкой». Мышечный тонус снижен, контрактур нет. Гипотрофия мышц тазового и плечевого пояса. «Миопатические» черты, например в виде широкого межлопаточного пространства. Имеется псевдогипертрофия икроножных мышц. Сухожильные и периостальные рефлексы – без достоверной разницы сторон; бицепитальные – низкие, трицепитальные и карпорадиальные – средней живости, коленные и ахилловы – низкие. На основании клинических данных заподозрена МДД.

При исследовании ККС её уровень составил 5379 ед/л, что в 31 раз выше нормы (норма – до 171 ед/л). По данным ЭНМГ зарегистрированы признаки, более характерные для умеренно текущего первично-мышечного процесса. Таким образом, полученные данные подтвердили наличие у пациента МДД.

Помимо пробанда осмотрены его родители и старшая родная сестра. Ни у кого из родственников пробанда клинических проявлений МДД не наблюдалось. Однако у матери замечено некоторое увеличение икроножных мышц в объеме. По данным генеалогического анализа пробанд является единственным заболевшим в семье. При этом нельзя исключить, что мать ребенка и родная сестра пробанда являются гетерозиготными носительницами мутантного гена (рис. 1).

В рамках медико-генетического консультирования семья К. была обследована на предмет наличия/отсутствия делеций и дупликаций в гене дистрофина. Молекулярно-генетический анализ в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ РАМН выявил у пробанда К. делецию 45 экзона, что окончательно подтверждает установленный клинический диагноз МДД. У матери делеция 45 экзона, выявленная у сына, не обнаружена. У сестры в результате анализа делеция 45 экзона, выявленная у брата, не найдена. Следовательно, у исследуемого мутация, скорее всего, имеет происхождение *de novo*, однако также она может явиться результатом герминального мозаицизма у матери. Соответственно, при мутации *de novo* риск рождения больного ребенка у матери будет определяться популяционной частотой данной мутации (1:3500, «1%»), что значительно меньше, нежели при X-сцепленном рецессивном типе наследования (50% мальчиков). Поскольку невозможно полностью исключить, что мутация может явиться результатом герминального мозаицизма, при котором наследование по законам Менделя нарушается, рекомендуется проведение пренатальной диагностики при последующей беременности у матери и сестры пробанда.

#### Заключение

В настоящее время у врача есть широкий арсенал симптоматических средств, используемых в лечении МДД, однако, несмотря на достижения науки, этиологическое лечение МДД до сих пор не разработано, эффективных препаратов для заместительного лечения при МДД не существует. Согласно недавним исследованиям стволовых клеток, существуют перспективные векторы, которые могут заменить поврежденные мышечные ткани. Однако, в настоящее время, возможно лишь симптоматическое лечение, направленное на улучшение качества жизни больного. В этой связи ранняя диагностика МДД играет важнейшую роль для своевременного проведения медико-генетического консультирования и выбора дальнейшей тактики планирования семьи. Для пренатальной ДНК диагностики исследование с помощью биопсии хориона (CVS) можно проводить на 11-14 неделях беременности, амниоцентез можно использовать после 15 недели, забор крови плода возможен примерно на 18 неделе. Если тестирование будет осуществлено на ранних сроках беременности, возможно досрочное прекращение беременности в случае наличия заболевания у плода. В ряде случаев целесообразно проведение преимплантационной ДНК диагностики с последующим экстракорпоральным оплодотворением.

#### Выводы

Для обеспечения раннего выявления и профилактики МДД необходимо шире использовать методы молекулярно-генетической диагностики; повысить настороженность практикующих врачей в отношении данной патологии. При мутации *de novo* риск рождения больного ребенка у матери определяется популяционной частотой мутации гена дистрофина. В случаях носительства мутации матерью пробанда требуется пренатальная или перимплантационная ДНК диагностика с целью планирования семьи.

#### Литература

1. Гринио Л.П. Дюшенновская миодистрофия. – Н. Новгород, 1998.
2. Евграфов О.В., Гроппа С.А. ДНК-диагностика наследственных заболеваний: Метод. рекомендации. – Кишинев, 1992. – 25 с.
3. Зеленин А.В., Кайгородов В.А., Прасолов В.С. Генная терапия сегодня и завтра // Молекулярная биология. 1998. Т. 32. №2. С.219-228.
4. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Молекулярные основы прогрессирующих мышечных дистрофий // Неврология и психиатрия, 1998. №10.
5. Поповьян М.Д., Дубинская Е.Э. Эпидемиология и клиника наследственных болезней нервной системы. – Саратов, 1981. – 168 с.
6. Arahata K., Ishihara T., Kamakura K. et al. Mosaik expression of dystrophin in symptomatic carriers of Duchenne's muscular dystrophy // NEJM, 1989. Vol.320. P.138-142.
7. Bermúdez-López C. et al. Germinal Mosaicism in a Sample of Families with Duchenne/Becker Muscular Dystrophy with Partial Deletions in the DMD Gene // Genet Test Mol Biomarkers, 2014. Vol.18. P.93-97.
8. Lee T. et al. Differences in carrier frequency between mothers of Duchenne and Becker muscular dystrophy patients // J Hum Genet, 2014. Vol.59. P.46-50.
9. Sakthivel Murugan S.M., Arthi C., Thilothammal N., Lakshmi B.R. Carrier detection in Duchenne muscular dystrophy using molecular methods // Indian J Med Res, 2013. Vol.137. P.1102-1110.