

## Наследственная прогрессирующая пояснично-конечностная мышечная дистрофия 2А типа (кальпаинопатия): клинический случай

Д.А. Гришина<sup>1</sup>, Н.А. Супонева<sup>2</sup>, В.В. Шведков<sup>1</sup>, А.В. Белопасова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Научно-консультативное отделение,

<sup>2</sup> отделение нейрореабилитации и физиотерапии,

<sup>3</sup> 3-е неврологическое отделение ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН;

Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

**Контакты:** Дарья Александровна Гришина DGrishina82@gmail.com

Представлен клинический случай наследственной аутосомно-рецессивной прогрессирующей пояснично-конечностной мышечной дистрофии типа 2А — кальпаинопатии. Рассмотрены диагностические трудности и особенности представленного клинического наблюдения. С учетом того, что в отечественной научной литературе представлены единичные публикации о клинических примерах данной мышечной патологии, настоящее наблюдение имеет особую значимость.

**Ключевые слова:** прогрессирующая пояснично-конечностная мышечная дистрофия, кальпаинопатия, наследственная миопатия, проксимальный тетрапарез, креатининфосфокиназа, электромиография, магнитно-резонансная томография мышц

DOI: 10.17650/2222-8721-2015-1-42-47

### The hereditary progressive muscular dystrophy type 2A (calpainopathy): a clinical case

D.A. Grishina<sup>1</sup>, N.A. Suponeva<sup>2</sup>, V.V. Shvedkov<sup>1</sup>, A.V. Belopasova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Research and Consulting Department,

<sup>2</sup>Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy,

<sup>3</sup>Neurology Department Three, Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences;

80, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Presents clinical case the hereditary progressive muscular dystrophy type 2A (calpainopathy). Shows diagnostic difficulties and feature of presents clinical observations. This case is significance, as in the domestic scientific literature presents few articles on clinical examples of this muscle pathology

**Key words:** progressive muscular dystrophy, calpainopathy, hereditary myopathy, proximal tetraparesis, creatine phosphate, electromyography, muscle MRI

#### Введение

Пояснично-конечностная мышечная дистрофия 2А типа (ПКМД2А) — аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, входящее в гетерогенную группу клинически полиморфных генетических мышечных болезней с преимущественным поражением мышц тазового и плечевого поясов. ПКМД2А — самое частое состояние из обсуждаемых форм с аутосомно-рецессивным типом наследования [1]. Заболевание характеризуется неспецифическими жалобами и симптомами с развитием медленно и неуклонно прогрессирующей слабости проксимальных мышц. Дополнительные исследования обнаруживают высокое содержание сывороточной креатининфосфокиназы (КФК) и первично-мышечный уровень поражения по данным электромиографического (ЭМГ) исследования игольчатыми электродами (иЭМГ). Несмотря на доступность методов генетического анализа, диаг-

ноз ПКМД2А часто вызывает определенные сложности и устанавливается с задержкой. В первую очередь это связано с полиморфизмом и неспецифичностью симптомов, а также недостаточной настороженностью неврологов в отношении данной патологии, особенно у лиц старшего возраста. Это приводит к задержке постановки правильного диагноза на годы.

Этиология, патогенез, клинические особенности, диагностический и дифференциально-диагностический алгоритмы ПКМД2А подробно освещены в обзоре литературы (см. с. 25). Ниже представлено наблюдение пациентки с ПКМД2А.

#### Клиническое наблюдение

**Пациентка 3.**, 33 лет, обратилась в Научно-поликлиническое отделение ФГБНУ «Научный центр неврологии» (НЦН) с жалобами на слабость в руках и ногах, преимущественно в проксимальных отделах. Наблюда-

лись трудности при ходьбе, подъеме по лестнице и удержании предметов на весу, боли по ходу позвоночника, «разболтанность» тазобедренных и коленных суставов, быструю утомляемость.

**Анамнез заболевания.** В возрасте 27–28 лет впервые отметила, что стала быстро уставать при беге, появилось ощущение «тяжести в ногах», периодически — боль в пояснице. Нарушения колебались по выраженности, но полностью не проходили; через 2 года отметила частые спотыкания при ходьбе, ноги периодически подгибались в коленях. В последние 2 года постепенно прогрессировала слабость в ногах, в основном в бедрах, не могла долго стоять, требовалась опора на руки с наклоном вперед, уставала при подъеме по лестнице. Изменилась походка, начала ходить преимущественно на носках, в связи с чем отказалась от ношения обуви на плоской подошве. В течение последнего года отметила слабость и в руках: с трудом поднимает и удерживает предметы на вытянутой руке, устает при расчесывании волос и сушке феном. Неоднократно обращалась к неврологам по месту жительства, наблюдалась с диагнозами: вегетососудистая дистония, остеохондроз позвоночника, сколиоз, астенический синдром. В 2012 г. обращалась к мануальному терапевту, проведенное лечение имело кратковременный субъективный положительный эффект. В 2013 г. при повторном посещении мануального терапевта он впервые обратил внимание на изменение походки и рекомендовал пациентке опять обратиться к неврологу. В марте 2014 г. находилась в больнице Москвы, где была обследована. Были получены следующие результаты:

- общий анализ крови и мочи, гормоны щитовидной железы — без патологии; анализы на ВИЧ, RW, гепатиты В и С — отрицательные;

- биохимический анализ крови: повышение печеночных ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 98 и 85 Ед/л соответственно (при норме до 35 Ед/л); остальные показатели — в пределах нормы. Содержание КФК не исследовалось;

- электрокардиография, ультразвуковая доплерография, эхоэнцефалография, электроэнцефалография, суточное мониторирование артериального давления и холтеровское мониторирование: без патологии; эхокардиография: пролапс митрального клапана до 4 мм;

- магнитно-резонансная томография (МРТ) шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника: начальные проявления остеохондроза с отсутствием корешковой компрессии, признаки утолщения конечной нити конского хвоста;

- МРТ головного мозга: без особенностей.

При выписке был поставлен диагноз: хроническая вертеброгенная дорсопатия шейного и грудного отделов позвоночника. Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы. Астено-ипохондрический синдром. В связи с очевидным проксимальным тетрапарезом было рекомендовано ЭМГ-исследование для исключения пер-



**Рис. 1.** Пациентка 3.: атрофия мышц плечевого пояса, крыловидные лопатки; возможность удержания рук в горизонтальном положении — клинически слабость мышц плечевого пояса до 3 баллов

вично-мышечного поражения. и ЭМГ выявила генерализованное снижение средней длительности и амплитуды потенциалов двигательных единиц (ПДЕ), увеличение числа полифазных потенциалов, на основании чего был предположен первично-мышечный уровень поражения. Пациентка направлена ФГБНУ НЦН для уточнения диагноза.

**Общий осмотр:** астенического телосложения; контрактуры ахилловых сухожилий; гиперлордоз поясничного отдела, кифосколиоз; крыловидные лопатки (рис. 1).

**Неврологический статус.** Высшие корковые функции соответствуют возрасту. Менингеальных знаков нет. Черепные нервы — без патологии. Сила мимических мышц не изменена. Вялый проксимальный тетрапарез со снижением силы в проксимальных отделах рук до 3 баллов; в ногах — до 2–2,5 балла; в кистях и стопах сила мышц до 4–5 баллов. Отмечены относительно большая вовлеченность двуглавых мышц плечевого пояса и бедер, диффузная мышечная гипотония. Не стоит на пятках, ходит на носках. При подъеме с корточек и со стула использует приемы Говерса. Псевдогипертрофия латеральных головок четырехглавых мышц бедер и икроножных мышц; гипотрофия двуглавых мышц плечевого пояса и бедер, медиальных головок икроножных мышц (рис. 2). Сухожильные рефлексы диффузно снижены. Походка по типу «утиной». Чувствительных и координаторных нарушений нет. Функции тазовых органов контролирует.

При уточнении анамнеза жизни выявилось: пациентка родилась в срок в результате нормально протекавшей беременности, по шкале Ангар 9/9. Ранее развитие соответствовало полу и возрасту: была подвижной и активной, физкультурой занималась в общей группе. Обращало внимание «спортивное» сложение мышц ног: «крепкие» голени и бедра на фоне астенической конституции. В детстве были трудности при подборе обуви: высокие сапоги не застегивались на голени. Закончила педагогическое училище, работает воспитателем в детском саду. Из сопутствующих заболеваний — поликистоз яичников, по поводу чего перенесла повторные резекции правого яичника, удаление левого яичника в 2004 г.

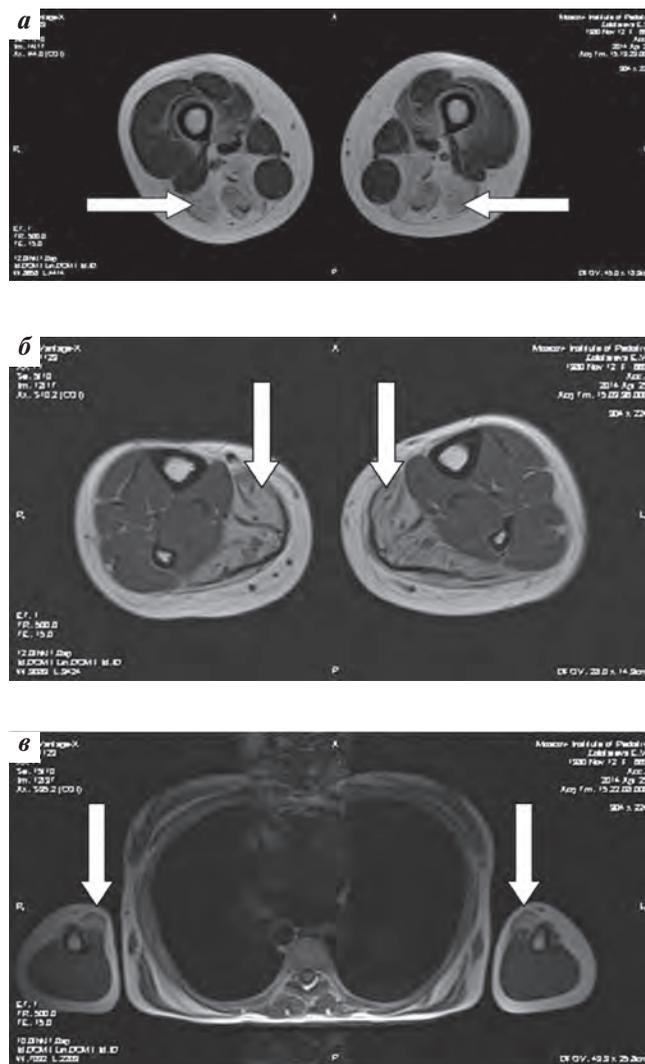
**Наследственный анамнез.** Родители и родственники пациентки практически здоровы, жалоб на изменение



**Рис. 2.** Пациентка 3.: а – гиперлордоз поясничного отдела; а, б – псевдогипертрофия латеральных головок четырехглавых мышц бедер и икроножных мышц, гипотрофия двуглавых мышц плечей и бедер, медиальных головок икроножных мышц; контрактура ахилловых сухожилий – не может стоять на полной стопе с опорой на пятку

походки и слабость мышц конечностей не предъявляют; в кровном родстве не состоят. Сведений о наличии наследственных болезней в семьях отца и матери нет. Является единственным ребенком в семье, имеет дочь 12 лет от нормально протекавшей беременности и родов.

В ФГБНУ НЦН на основании клинико-анамнестических данных была заподозрена наследственная ПКМД с аутосомно-рецессивным типом наследования. Рекомендованы дополнительное обследование: анализ крови на общую фракцию сывороточной КФК, МРТ мышц конечностей, а также консультация в Медико-генетическом научном центре РАМН для уточнения типа ПКМД.



**Рис. 3.** МРТ мышц туловища и конечностей пациентки 3. (аксиальная проекция): а – МРТ мышц бедра. Преимущественные дегенеративные изменения двуглавых мышц бедер (4 степень по шкале Mercuri); б – МРТ мышц голени. Преимущественная дегенерация медиальных головок икроножных мышц (4 степень по шкале дегенерации Mercuri); в – МРТ параспинальных мышц и мышц плечевого пояса. Преимущественная дегенерация двуглавых мышц плеча (2 степень по шкале дегенерации Mercuri).

**Таблица 1.** Шкала степени дегенерации мышечной ткани, выявляемой при оценке МРТ мышц (Mercuri, 2002)

Баллы	Степень дегенерации мышечной ткани
0	Нормальная мышечная ткань
1	Начальные проявления феномена «изъеденных молью» мышечных волокон с небольшими участками повышенного МР-сигнала
2a	Поздние проявления феномена «изъеденных молью» мышечных волокон с многочисленными отдельными участками повышенного МР-сигнала, начинающими сливаться, с вовлечением до 30 % объема исследуемой мышцы
2b	Поздние проявления феномена «изъеденных молью» мышечных волокон с многочисленными отдельными участками повышенного МР-сигнала, начинающими сливаться, с вовлечением от 30 до 60 % объема исследуемой мышцы
3	Появление размытости и нечеткости из-за слияния не менее 3 областей в 1 мышце с повышением МР-сигнала
4	Последняя стадия дегенерации мышечной ткани, замещение ее соединительной и жировой тканью, с повышенным МР-сигналом, при этом различимы кольца фасций и нервно-сосудистые пучки

Таблица 2. Результаты электромиографического исследования пациентки 3., 33 лет

Параметр исследования	<i>m. deltoideus sin.</i>	<i>m. biceps brachii sin.</i>	<i>m. vastus lateralis sin.</i>	<i>m. biceps femoris sin.</i>
Число зарегистрированных ПДЕ	22	10	11	0
Средняя длительность ПДЕ, мс	7,6	4,9	11,7	—
Min – max, мс	3,0–10,6	4,2–6,9)	9,7– 14,1	—
% отклонения от возрастной нормы*	-29	-53	+6	—
Средняя амплитуда ПДЕ, мкВ	271	171	1063	—
min–max, мкВ	90,8–897	51,9–379	409–2103	—
Полифазия, %	10	50	35	—
Спонтанная активность	ПФ единич. ПОВ +	ПОВ +	—	ПОВ +

**Примечание.** ПДЕ – потенциалы двигательных единиц; ПФ – потенциалы фибрилляций; ПОВ – положительные острые волны. \* В норме составляет  $\pm 12\%$ .

В результате амбулаторного обследования выявлено повышение уровня КФК до 4232 Ед/л (при норме до 170 Ед/л).

МРТ мышц нижних и верхних конечностей (1,5 Тл) в режимах T1-SE и STIR (см. рис. 3, табл. 1): преимущественное поражение задней группы мышц бедер (*m. biceps femoris*, *m. semitendinosus*, *m. semimembranosus* и *mm. adductores*) по шкале дегенерации до 4 баллов и мышц голени (*m. gastrocnemius cap. med.* и *m. soleus*) до 4 баллов, а также поражение паравerteбральных мышц спины (2 балла) и двуглавых мышц плечевого пояса (2 балла). На основании преимущественного распределения поражения мышц предположена ПКМД, связанная с генетическим дефектом кальпаина или дисферлина.

В Медико-генетическом научном центре РАМН выполнено ДНК-исследование наиболее часто встречающихся мутаций в гене *CAPN3*. Обнаружена мутация с. 550delA в гетерозиготном состоянии. Родители пациентки от медико-генетического обследования отказались.

Пациентка была госпитализирована в ФГБНУ НЦН для дообследования и проведения курса метаболической терапии в условиях стационара. Были назначены ранее не проводившиеся обследования и получены следующие результаты:

- электролиты крови: калий 4,7 ммоль/л (норма 3,5–5,1 ммоль/л), натрий 138 ммоль/л (норма 136–145 ммоль/л);
- функция внешнего дыхания: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – 3,49 л, ЖЕЛ/должная ЖЕЛ – 95 % (норма);
- консультация нейропсихолога: незначительно снижена устойчивость активного (произвольного) внимания со склонностью к истощаемости при увеличении нагрузки на умственную деятельность.

Повторно проведена иЭМГ дельтовидной мышцы слева, двуглавой мышцы плеча слева, латеральной головки четырехглавой мышцы бедра слева и двуглавой мышцы бедра слева. Выявлено генерализованное первично-мышечное поражение. Отмечено, что патологические изменения параметров ПДЕ в виде снижения средних величин их длительности и амплитуд максимально изменены

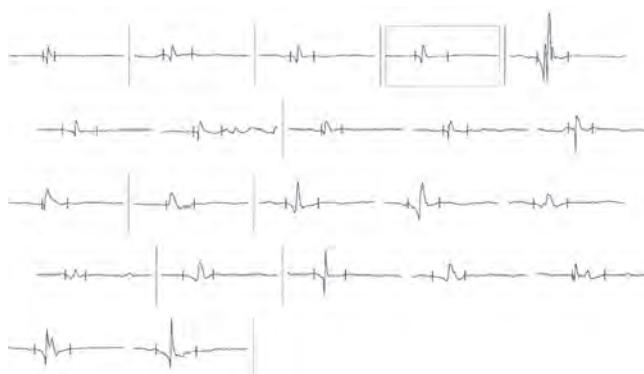


Рис. 4. Потенциалы двигательных единиц левой дельтовидной мышцы пациентки 3., 33 лет (параметры ПДЕ – см. табл. 2)

в двуглавой мышце плеча и двуглавой мышце бедра. Во всех исследованных мышцах была зарегистрирована спонтанная активность, преимущественно положительные острые волны умеренной выраженности (табл. 2, рис. 4).

Проводилось лечение: цитофлавин и L-карнитин внутривенно (в/в) капельно, комбилипен внутривышечно, внутрь грандаксин. Проведен курс массажа и постизометрической релаксации, лечебная физкультура (ЛФК). На фоне проведенной метаболической терапии отмечено снижение уровня общей КФК в 4 раза (до 915 Ед/л), АЛТ и АСТ – в 2 раза (до 55 и 57 Ед/л соответственно).

Выписана с диагнозом: наследственная прогрессирующая ПКМД 2А типа (кальпаинопатия). Рекомендован постоянный прием энергокорректоров (L-карнитин, коэнзим, нобен), повторные курсы в/в терапии L-карнитином; ежедневные занятия ЛФК, повторные курсы постизометрической релаксации; наблюдение невролога и ортопеда по месту жительства, индивидуальный подбор ортопедических средств (в частности, фиксаторов колена). Обсуждалось дальнейшее генетическое обследование – секвенирование «горячих» экзонов генов *CAPN3* и *FKRP*, а также секвенирование «не горячих» экзонов гена *CAPN3* для уточнения генетического дефекта, от которого пациентка на момент выписки отказалась.

### Обсуждение

Рассмотренный клинический случай ПКМД2А представляет достаточно частый пример задержки установления правильного диагноза почти на 5 лет, что в первую очередь связано с формированием ведущих жалоб и симптомов в зрелом возрасте и отсутствием настороженности врачей относительно возможности манифестации наследственной мышечной патологии у взрослого индивидуума.

В рассмотренном случае следует обратить внимание на изменение объема икроножных мышц и мышц бедер в юношеском возрасте пациентки, которое являлось компенсаторным, а также появление контрактур ахилловых сухожилий на начальном этапе заболевания. Наличие ранних псевдогипертрофий мышц нижних конечностей и контрактур ахилловых сухожилий описано в российской популяции [2]. В остальном, клиничко-лабораторные проявления у нашей больной полностью соответствуют таковым при ПКМД2А: развитие заболевания после периода нормального физического развития, преимущественное поражение мышц задних отделов нижних конечностей и двуглавых мышц плечевого пояса; отсутствие вовлечения мышц лица, языка и шеи, признаков кардиомиопатии и интеллектуальных нарушений; значительное повышение концентрации сывороточной КФК и аутосомно-рецессивный тип наследования [3, 4].

Несмотря на неспецифические жалобы в период манифестации болезни при неоднократном обращении к неврологу не было уделено достаточного внимания факту неуклонного прогрессирования слабости скелетных мышц, во время первичного стационарного обследования не проведено исследование крови на КФК, а также иЭМГ пораженных мышц. Существенную помощь в определении типа наследственной ПКМД оказали результаты МРТ мышц конечностей. Преимущественная вовлеченность мышц задней группы бедра и сгибателей предплечий позволили сузить рамки поиска и выявить генетический дефект синтеза калпаина [5].

Согласно данным отечественных специалистов при выявлении мутации в гене *CAPN3* в гетерозиготном состоянии требуется дальнейшее генетическое исследование, в частности последовательное проведение секвенирования «горячих» экзонов гена *CAPN3*, секвенирование гена *FKRP*, а также секвенирование «не горячих» экзонов гена *CAPN3* [6]. Однако с учетом высокой стоимости данного обследования, типичных для ПКМД2А клиничко-лабораторных и МРТ-изменений, а также мнения самой пациентки было решено воздержаться от дальнейшего генетического исследования. Биопсии мышц с последующим иммуноблот-анализом также было решено не проводить, так как этот метод диагностики согласно дан-

ным литературы не обладает 100 % чувствительностью и специфичностью, является инвазивным и, главное, может дать как ложноотрицательные, так и ложноположительные результаты, при этом основным в постановке диагноза остается генетический анализ [7].

Следует подчеркнуть значимость таких простых и обязательных элементарных исследований при наличии жалоб на слабость мышц конечностей, как определение уровня КФК и иЭМГ. При повторной ЭМГ мышц, проведенной в ФГБНУ НЦН, были проанализированы параметры ПДЕ нескольких мышц: дельтовидной, четырехглавой бедра и наиболее вовлеченных согласно клиническому осмотру двуглавых мышц плечевого пояса и бедер. При этом, также как и при МРТ мышц конечностей, была выявлена преимущественная вовлеченность последних. Информативность иЭМГ-исследования, включающего анализ параметров ПДЕ в проксимальных и дистальных мышцах конечностей и позволяющего выявить преимущественный характер распределения патологических изменений, значительно возрастает, благодаря чему алгоритм дальнейшего обследования строится в направлении исключения наследственного заболевания мышц.

Дифференциальный диагноз проводился для разграничения в первую очередь вторичных миопатий (воспалительных, дизметаболических и др.), каналопатий, а также других наследственных мышечных дистрофий (болезни Помпе, дисферлинопатии и др.). Однако с учетом развития заболевания, семейного анамнеза, типичных клиничко-лабораторных данных (прежде всего генетического исследования) и результатов инструментальных методов (в первую очередь МРТ мышц конечностей и иЭМГ) вторичный характер мышечной патологии был исключен, а диагноз ПКМД 2А типа у нашей пациентки не вызывал сомнений.

### Заключение

Представленное клиническое наблюдение дополняет опубликованный выше обзор литературы и преследует основную цель – повысить настороженность практикующих неврологов в отношении наследственных прогрессирующих ПКМД с манифестацией в позднем возрасте. Своевременное адекватное обследование позволяет сократить сроки постановки правильного диагноза и способствует раннему принятию мер, направленных на замедление прогрессирования заболевания, развития осложнений в виде контрактур, на социальную адаптацию и обдуманную профориентацию пациентов. С учетом наследственного характера заболевания необходимо медико-генетическое консультирование всех членов семьи, в которой выявлено первично-мышечное заболевание.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Zatz M., de Paula F., Starling A., Vainzof M. The 10 autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. *Neuromusc Disord* 2003;13(7–8):532–44.
2. Дадали Е.Л., Шагина О.А., Рыжкова О.П. и др. Клинико-генетические характеристики поясно-конечностной мышечной дистрофии 2А типа. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова* 2010;110(4):79–83. [Dadali E., Shagina O., Ryzhkova O. et al. Clinical-genetic characteristics of limb girdle-muscular dystrophy type 2A. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = Journal of neurology and psychiatry them with Korsakov* 2010;110(4):79–83 (In Russ.)].
3. Sáenz A., Leturcq F., Cobo A. et al. LGMD2A: genotype-phenotype correlations based on a large mutational survey on the calpain 3 gene. *Brain* 2005;128:732–42.
4. Groen E., Charlton R., Barresi R. et al. Analysis of the UK diagnostic strategy for limb girdle muscular dystrophy 2A. *Brain* 2007;130(12):3237–49.
5. Mercuri E., Bushby K., Ricci E. et al. Muscle MRI findings in patients with limb girdle muscular dystrophy with calpain 3 deficiency (LGMD2A) and early contractures. *Neuromusc Disord* 2005;15:164–71.
6. Рыжкова О.П., Дадали Е.Л., Шагина О.А. и др. Алгоритмы клинико-молекулярно-генетической диагностики наследственных прогрессирующих мышечных дистрофий. *Мед генетика*. 2011;2:17–23. [Ryzhkova O.P., Dadaly E.L., Schagina O.A. et al. Clinical, molecular and genetic diagnostic algorithms of hereditary progressive muscular dystrophy. *Medicinskaya genetika = Med genetics* 2011;2:17–23 (In Russ.)].
7. Fanin M., Nardetto L., Nascimbeni A. et al. Correlations between clinical severity, genotype and muscle pathology in limb girdle muscular dystrophy type 2A. *J Med Genet* 2007;44:609–14.