

Миотоническая дистрофия 2-го типа

Г.Е. Руденская, А.В. Поляков

ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН (Москва)

Миотоническая дистрофия 2-го типа (ДМ2) — аутосомно-доминантная болезнь, связанная с экспансией 4-нуклеотидных повторов «цитозин-цитозин-тимин-гуанин» (ЦЦТГ) в гене ZNF9. Клинически ДМ2 описана в середине 1990-х гг., молекулярно-генетическая природа установлена в начале 2000-х гг. ДМ2 встречается реже, чем ДМ1, однако достаточно распространена у европейцев. В клинической картине преобладает сходство с ДМ1, но есть существенные отличия: более позднее начало, проксимальный характер миопатии, менее выраженная миотония, наличие миалгии и др. Клинические особенности затрудняют диагностику, ряд случаев своевременно не выявляется. В МГНЦ РАМН проводится ДНК-диагностика ДМ2, подтверждены на молекулярном уровне несколько случаев данного заболевания.

Ключевые слова: миотоническая дистрофия 2-го типа, ген ZNF9, повторы ЦЦТГ, проксимальная миотоническая миопатия, миалгия, мультисистемное поражение

Миотоническая дистрофия (ДМ) — самая частая наследственная мышечная болезнь у взрослых, ее средняя частота 1:8000 чел. (сокращение «ДМ» соответствует международному «ДМ» — «dystrophia myotonica» и позволяет избежать путаницы с «МД» — «мышечная дистрофия»). Классическая клиническая картина этой аутосомно-доминантной болезни хорошо известна: миодистрофия (дистальных мышц конечностей, мышц лица и глотки) в сочетании с миотонией и разнообразными внешнемышечными симптомами. На протяжении многих лет ДМ считалась единым заболеванием. В 1992 г. установлены ген *DMPK* (dystrophia myotonica protein kinase) в локусе 19q13.3 и патогенная мутация — увеличенная вставка тринуклеотидных повторов «цитозин-тимин-гуанин» (ЦТГ). Молекулярно-генетическая расшифровка объяснила многосистемность поражения и характерную для ДМ антиципацию — утяжеление и «омоложение» болезни в нисходящих поколениях, особенно при наследовании от матери [27].

Вскоре после раскрытия молекулярно-генетической природы ДМ появились данные о ее возможной генетической гетерогенности. С одной стороны, в части семей с клинической картиной ДМ отсутствовали сцепление с локусом и мутация в гене *DMPK*, а также мутации генов ионных каналов, вызывающих недистрофические миотонии [7, 47]. Форму, не связанную с *DMPK*, обозначили как ДМ2, а «классическую» — как ДМ1. Кроме того, с 1994 г. неоднократно описывали особую ДМ с рядом атипичных признаков, в частности, проксимальным характером миопатии; эту форму называли проксимальной миотонической миопатией: PROMM [7, 20, 30, 31, 38, 40]. В 1998 г. картирован [28] и в 2001 г. идентифицирован [16] ген ДМ2 — *ZNF9* (zink finger protein 9). Мутация представляет собой увеличенную вставку 4-нуклеотидных повторов ЦЦТГ в интроне 1: нормальные аллели содержат до 30 повторов, мутантные — от 75 до 11000, в среднем около 5000. Молекулярно-генетические исследования доказали, что PROMM и ДМ2 — одна и та же болезнь, за ней закрепилось название ДМ2 (термин PROMM сейчас мало используется). За прошедшее десятилетие в мире накоплены сотни верифицированных наблюдений. ДНК-диагностика ДМ2 впервые в стране проводится в МГНЦ РАМН с 2008 г. [8], диагноз подтвержден в 4-х

семьях. В отечественной литературе есть обзорные публикации [1]. Хотя ДМ2 считается гораздо более редкой, чем ДМ1, она распространена достаточно широко, но — в отличие от повсеместно распространенной ДМ1 — избирательно в европейских популяциях, особенно в Германии, Северной Европе, Чехии и у выходцев оттуда [5]. В последние годы показано, что распространенность ДМ2 значительно выше, чем считалось ранее, но не все случаи диагностируются, особенно у пожилых больных [42, 52]. По данным Т. Suominen и соавт. [44], частота мутации ДМ2 в Финляндии — 1:1830, т.е. даже больше, чем ДМ1. Исследования гаплотипов семей из разных стран свидетельствуют о том, что мутация ДМ2 в европейских популяциях происходит от общего предка, ее возраст — 200–540 поколений, распространение связано с эффектом родоначальника [3, 4, 15]. Описания ДМ2 в семьях неевропейского происхождения единичны [4, 15, 35]. Общевропейский гаплотип обнаружен в семье из Афганистана [15] и семье из Марокко [4]. Вместе с тем, у пока единственной японской больной гаплотип отличается: очевидно, у европейцев и японцев мутация ДМ2 имеет разное происхождение [35].

Очень большой размер вставки ЦЦТГ-повторов в мутантном аллеле, ее соматическая нестабильность и вариабельность числа повторов в норме могут затруднять практическую ДНК-диагностику и интерпретацию результатов. J. Day и соавт. [7], обследовавшие 133 семьи, выявили мутацию методом блот-гибридизации по Саузерну только у 80% несомненных носителей; авторы разработали метод, повысивший выявляемость до 99%. Используются и другие методы ДНК-диагностики, при которых может не определяться точное число повторов в мутантном аллеле. Для ДМ2, однако, это не является минусом, т.к. размер вставки не коррелирует с фенотипом и не имеет прогностического значения.

В клинической картине ДМ2 преобладает сходство с ДМ1, но есть и ряд отличий — количественных (частота и выраженность тех или иных симптомов) и качественных. Сходство объясняют токсическим действием РНК, тогда как фенотипические отличия ДМ2 могут быть связаны с аномальным количеством белка *ZNF9* [27, 50]. Сходство и различия между двумя формами есть и в нарушениях экспрессии некоторых других генов [37]. Сравнительные

таблица 1: Сравнительные характеристики дистрофической миотонии 1-го и 2-го типов.

Характеристики	ДМ1	ДМ2
Общие характеристики		
Распространение	повсеместное	у европейцев
Доля в структуре ДМ	преобладающая	меньшая
Наследование	доминантное	доминантное
Возраст начала (годы)	0–65, средний 25	10–70, средний 48
Врожденная форма	+	очень редко (?)
Клиническая антиципация	+	нет
Прогноз	хуже	лучше
Мышечные симптомы		
Миопатия:		
Мимические мышцы	+	редко
<i>M. levat. palp. super. (птоз)</i>	+	редко
Мышцы глотки и языка	+	реже, нетяжелая
<i>M. sternocleidomastoideus</i>	+	редко
Мышцы тазового пояса	на поздней стадии	на ранней стадии
Дистальные мышцы	+	мышцы кисти
Миалгия	±	+
Миотония	+	+
Гипертрофия икроножных мышц	–	+
Активность КФК	↑≤3-кратно или N	↑<10-кратно или N
Пораженные мышечные волокна	1-го типа	2-го типа
Другие симптомы		
Катаракта	+	+
Облысение	+	+
Сердечная аритмия	+	гораздо реже
Гипогонадизм	+	~20%
Глухота	~20%	~20%
Гиперсомния	+	редко
Гипергидроз	реже	+
Когнитивные расстройства	+ (разной степени)	редко, негрубые
Сахарный диабет, тип 2	~10%	~20%
Молекулярно-генетические характеристики		
Локус	19q13.3	3q21
Ген	<i>DMPK</i>	<i>ZNF9</i>
Мутация	ЦТГ-повторы	ЦТГ-повторы
Число повторов в мутантном аллеле	100–4000	75–11000 в среднем ~5000
Связь фенотипа с мутацией	+	–
Антиципация	+	не выражена или обратная

характеристики ДМ1 и ДМ2 приведены в табл. 1. По возрасту начала ДМ1 и ДМ2 частично перекрываются, но в среднем ДМ2 начинается существенно позже: дебют после 40–50 лет для ДМ1 является редкостью, а для ДМ2 – типичным.

Важная отличительная особенность ДМ2 – практическое отсутствие врожденных и очень ранних форм [5, 34], есть лишь два недавних наблюдения, расцененных как врожденная ДМ2 [13, 29]. В отличие от ДМ1, при которой возраст начала тесно коррелирует с размером вставки, при ДМ2 такой зависимости нет [3, 15]. Это же относится к

антиципации: если ДМ1 – классический пример антиципации, то при ДМ2 она по меньшей мере не выражена. Некоторые ранние работы указывали на антиципацию при PROMM [38], однако в дальнейшем антиципация при ДМ2 не нашла подтверждения. На молекулярно-генетическом уровне, напротив, обнаружена «обратная антиципация» – уменьшение числа повторов при передаче мутации, что выявили уже при идентификации гена [16]. В 133 семьях, проанализированных J. Day и соавт. [7], размер вставки у больных потомков был меньше, чем у родителей, в среднем на 4250 повторов. Как уже отмечено, это не коррелирует с фенотипом. Лучший прогноз ДМ2 по сравнению с ДМ1 обусловлен не только более поздним началом, но и течением – часто нетяжелым и даже стертым, хотя нередки и выраженные случаи.

Основные симптомы ДМ2 – мышечные. Миопатия имеется в подавляющем большинстве случаев, например, у 82% из 379 больных, обследованных J. Day и соавт. [7]. Важнейшее отличие миопатического синдрома – поражение мышц тазового пояса и бедер (часто не очень тяжелое), дистальная слабость ног появляется позже. В руках преобладает дистальная слабость (кости), но проксимальная миопатия рук тоже имеется. Возможна гипертрофия икроножных мышц. Атипичным является атлетическое телосложение, описанное в одной семье у двоих больных [51]. Вовлечение мышц лица, придающее характерный облик больным ДМ1, для ДМ2 нехарактерно, как и поражение глоточных мышц, вызывающее дисфагию. Из 29 голландских больных дисфагия при приеме жидкости имелась у 38%, твердой пищи – у 41% (так же часто, как при ДМ1), но в отличие от ДМ1 дисфагия была легкой и даже у пожилых больных не вела к потере веса и не осложнялась аспирационной пневмонией [48, 49]. Активность КФК варьирует, но может быть значительно выше, чем при ДМ1. Миопатия при ДМ1 и ДМ2 различается и на патоморфологическом уровне: если при ДМ1 преимущественно страдают мышечные волокна 1-го типа, то при ДМ2 поражены волокна 2-го типа: выявляются их атрофические и гипертрофические изменения, центральная нуклеация [26, 53], субсарколеммная вакуолизация волокон [51]. МРТ мышц диагностически полезна при ДМ1, но не при ДМ2, т.к. при ней морфологические изменения мышц выражены меньше [11].

Миотония, также имеющаяся в большинстве случаев, обычно предшествует миопатии, но может быть легкой, и многие больные обращаются к врачу лишь с появлением слабости. Миотония, даже субклиническая – не облигатный симптом: в выборке J. Day и соавт. [7] ЭМГ-признаки миотонии отсутствовали у 10% больных, а по данным N. Young и соавт. [59], проанализировавших результаты игольчатой ЭМГ у 49 больных из клиники Мэйо, миотонические разряды не регистрировались или были минимальными почти в трети случаев; авторы подчеркивают, что отсутствие миотонии не следует преувеличивать в диагностике. E. Logigian и соавт. [19] отмечают различия между ДМ1 и ДМ2 по ЭМГ-характеристикам миотонических разрядов: выраженности, характеру, распределению.

Важным симптомом, нередко определяющим состояние больных, является миалгия (нехарактерная для ДМ1 и большинства других наследственных мышечных болезней). У ряда больных это ведущая жалоба [9]. Мышечные боли различны по локализации, могут индуцироваться охлаждением и особенно нагрузкой, но беспокоят и в покое, в частности, по ночам; нередко болезненность при пальпации мышц, но крампи нехарактерны. Миалгия

может затенять другие симптомы ДМ2 и затрудняет диагностику. Так, ДМ2 можно принять за фибромиалгию — болезнь невыясненной природы, особенно распространенную у женщин среднего и пожилого возраста. Действительно, симптомы обеих болезней частично перекрываются: миалгия разной локализации, утомляемость, утренняя скованность, нарушения сна, отсутствие патологии суставов и клинико-лабораторных признаков воспаления. При ДНК-диагностике ДМ2 из 63 больных с диагнозом фибромиалгии мутации были обнаружены у двоих (3,2%) и отсутствовали в контрольной группе из 200 чел. [2]. Таким образом, в дифференциальной диагностике фибромиалгии и других невоспалительных мышечно-скелетных болей, в частности, у пожилых больных, надо учитывать ДМ2.

По частоте и типу катаракты ДМ2 не отличается от ДМ1. По данным J. Day и соавт. [7], катаракта имела у 61% больных, но в пожилом возрасте она развивается практически у всех. Лобное облысение также в равной мере типично для ДМ1 и ДМ2. Поражение сердца при ДМ2 не относится к частым симптомам, но не является исключением: в выборке J. Day и соавт. [7] оно имело у 19% больных. K. Wahbi и соавт. [56] обследовали 38 больных ДМ2 (средний возраст 57 ± 15 лет) в сравнении с ДМ1 и контролем (76 чел. в каждой группе): патология сердца выявлена у 15 больных ДМ2 (нарушения проводимости — у 14, систолическая дисфункция — у 6, суправентрикулярная аритмия — у 6, а 5 больных перенесли инсульт) — существенно чаще, чем в контроле, но реже, чем при ДМ1. Из 297 больных с ДНК-верифицированной ДМ2 выявлено 4 случая внезапной сердечной смерти до 45 лет: три — ранее бессимптомных, один — на фоне сердечной недостаточности; на секции у всех 4 больных обнаружена дилатационная кардиомиопатия, у двух — фиброз проводящей системы сердца [39]. У двух неродственных больных ДМ2 описана аритмия, аналогичная синдрому Бругады — самостоятельной наследственной форме аритмии [33]. Примерно у 20% больных выявляется сахарный диабет или бессимптомная гипергликемия, столько же страдают глухотой/тугоухостью. Гипогонадизм, характерный для ДМ1, при ДМ2 наблюдается гораздо реже, фертильность больных не страдает. Однако анализ течения и исходов беременностей у 42 женщин с верифицированной ДМ2 выявил высокую частоту патологии: из 96 беременностей 17% закончились спонтанным абортom, 27% — преждевременными родами, а угроза преждевременных родов была у 50%; интересно, что у 21% этих женщин симптомы ДМ впервые появились во время беременности и нарастали при последующих беременностях [34]. Манифестация ДМ2 во время беременности отмечена и другими авторами [13, 41]; в наблюдении B. Newman с соавт. [26] миотония у трех сестер с PROMM возникала во время беременностей и исчезала после каждого родов, у двух из них миалгия тоже была связана с беременностью. Механизмы этих влияний, очевидно, гормональных, не установлены.

Явные расстройства со стороны ЦНС для ДМ2 нехарактерны, но нейропсихологические и нейровизуализационные исследования выявляют определенные изменения. V. Sansone и соавт. [36] при динамическом исследовании когнитивных функций у взрослых больных с ДМ1 и ДМ2 выявили в обеих группах одностепенно прогрессирующие снижения концентрации внимания без нарушения других функций. V. Romeo и соавт. [34], сравнивая нейропсихологические характеристики и МРТ мозга при ДМ1 и ДМ2, выявили качественно сходные негрубые

изменения, менее выраженные при ДМ2. У 20 больных ДМ1, 9 больных ДМ2 и в контроле проведено комплексное изучение состояния головного мозга, включавшее нейропсихологическое исследование, МРТ и позитронно-эмиссионную томографию [56]. При ДМ1 и ДМ2 найдены качественно сходные изменения, более выраженные при ДМ1: нарушения невербальной кратковременной памяти, уменьшение общего объема серого вещества за счет лобных и теменных долей, уменьшение объема гиппокампа, снижение метаболизма в лобно-височных отделах, более чем у половины — поражение белого вещества. Последнее отмечали еще в некоторых описаниях PROMM 1990-х гг. [10, 18, 20]. M. Minnerop и соавт. [25] обнаружили у больных ДМ2 уменьшение количества белого и серого вещества вдоль средней линии мозга (белого вещества — в основном в мозолистом теле, серого — в стволе, прилежащих таламических и субталамических областях). При патоморфологическом исследовании мозга больного ДМ2, умершего в 71 год от болезни почек, выявлены множественные тау-положительные нейрофибриллярные клубки, аналогичные описанным при ДМ1 с когнитивными нарушениями/умственной отсталостью; этот больной, однако, не имел таких расстройств [19].

Серия исследований ряда симптомов ДМ2 (28–29 больных) в сопоставлении с ДМ1 (около 50 больных) и группой здоровых лиц выполнена в Голландии [45–49]. Почти у 2/3 больных обеих групп отмечены абдоминальные боли и запоры [48]. При ДМ2 обнаружена высокая частота аутоиммунных болезней (21%) и наличие аутоантител (25%), тогда как при ДМ1 — всего у 2%, что не отличалось от контроля [45]. Гиперсомния (дневная сонливость) наблюдалась у 45% больных ДМ1, а при ДМ2 — с той же частотой, что и в контроле (6–7%); отсутствие дневной сонливости — еще одно дифференциально-диагностическое отличие ДМ2. При этом качество ночного сна при ДМ2 нарушено, как и при ДМ1, но по другой причине — в основном из-за миалгии; утомляемость больных с ДМ1 и ДМ2 одинакова [47]. На основе этих работ была проведена суммарная оценка физического, психологического и социального статуса больных по формализованным критериям (состояние здоровья, боли, утомляемость): при ДМ2 показатели оказались примерно теми же, что у взрослых больных ДМ1. Таким образом, хотя ДМ2 имеет в целом более благоприятный прогноз, ее нельзя считать доброкачественной болезнью; основное в симптоматическом лечении ДМ2 — борьба с болевым синдромом и утомляемостью [46].

Рассмотрев симптомы ДМ2, приведем описание нашей больной 55 лет (несемейный случай) [8]. В молодости и зрелом возрасте женщина была активной, подвижной. В 50 лет стала с трудом вставать из положения сидя, затем замедлилась ходьба, появилась слабость в кистях. Миотония проявлялась скованностью при пробуждении. Миалгия возникла в 52–53 года и стала ведущей жалобой, боли не купируются медикаментозно, нарушают сон. В последний год резко снизилось зрение, выявлена двусторонняя катаракта, операция одного глаза осложнилась кровоизлиянием, второй глаз не оперирован. В течение года отмечает снижение слуха, диагностирована двусторонняя тугоухость II ст. Наблюдается тахикардия, появились астмоидные приступы. В неврологическом статусе: миопатический синдром — дистальный и проксимальный; ходит самостоятельно; миотония клинически не выявляется; выражены астения, депрессия. Анализом ДНК была исключена ДМ1, затем подтверждена ДМ2. У дочери мутация не найдена, сын от ДНК-диагностики воздержался.

Данный случай, несмотря на позднее начало, является достаточно тяжелым. Вместе с тем, ДМ2 может протекать в стертой, субклинической форме. Так, у 49-летнего больного в течение 8 лет была повышена активность креатинфосфокиназы (КФК) без жалоб, симптомов поражения мышц и изменений ЭМГ; в мышечном биоптате найдены морфометрические изменения, соответствующие ДМ2 [21]. Картина ДМ2 у больной 61 года включала одностороннюю слабость трехглавой мышцы и повышенную активность КФК, миотония отсутствовала; в биоптате найдены неспецифичные признаки миопатии [22].

Интересны описания врожденной ДМ2, которых всего два [13, 29]: до их появления считали, что врожденной ДМ2 не существует. В отличие от очень тяжелой врожденной ДМ1 оба случая достаточно легкие. В. Kluse и соавт. [14] описали двухлетнего мальчика; болезнь у 35-летней матери началась в ранней юности, во время беременности носила миотония, отмечалось слабое шевеление плода, у ребенка с рождения — мышечная гипотония (при сохраненных рефлексках), задержка двигательного развития: начал сидеть и ползать в 13 мес, стоять — в 18 мес; у матери и сына найдена мутация *ZNF9* с числом повторов около 2500. В семье, описанной D. Renard и соавт. [31], у девочки 2 лет имелась врожденная двусторонняя эквиноварусная деформация стоп без другой патологии. В числе прочих исследований провели ДНК-диагностику ДМ2 и обнаружили мутацию с небольшим числом повторов 85; мутация с 88 повторами была найдена у матери с субклиническими симптомами в виде гипертрофии икроножных мышц и единичных миотонических разрядов при ЭМГ; за последующие 3 года новых симптомов у девочки не появилось. Ранее врожденную деформацию стоп при ДМ2 не описывали (в отличие от ДМ1), и ДМ2 оказалась неожиданной находкой. После этой публикации появились дополнительные сведения о первом больном, тоже имевшем врожденную деформацию стоп; в 5 лет негрубо отставал в психомоторном развитии, миотонии не было [12]. Обе группы авторов рекомендуют учитывать возможность врожденной ДМ2 при идиопатической врожденной эквиноварусной деформации и проводить ДНК-диагностику.

Таким образом, ДМ2 фенотипически весьма разнообразна, что не связано с числом ЦЦТГ-повторов в мутантном гене. Есть указания на модифицирующее влияние других генов. Интересны данные о сочетанной сегрегации ДМ2 и мутаций гена хлорных каналов *CLCN1*, ответственного за миотонию Томсена/Беккера. Первые такие наблюдения появились еще до идентификации гена *ZNF9* [18, 40]. В греческой семье 49-летняя мать, сын и дочь страдали ПРОММ с проксимальной миопатией, легкой миотонией и катарактой; у матери и одного из детей в гене *CLCN1* была найдена мутация Arg894Stop в гетерозиготном состоянии; авторы расценили сочетание как случайное [18]. Позже ДМ2 в семье подтвердили анализом ДНК [14]. В норвежской семье с ПРОММ эта же мутация *CLCN1* в гетерозиготном состоянии была найдена у всех больных [40]. В другой большой норвежской семье у 15 обследованных больных имелась мутация *ZNF9*, у 6 из них — в сочетании с гетерозиготностью по мутации Phe413Cys гена *CLCN1* [12]. Хотя эта мутация, как и мутация Arg894Stop, характерна для аутосомно-рецессивной миотонии Беккера и сама по себе не должна проявляться в гетерозиготном состоянии, она, по мнению авторов, утяжеляла миотонию и тем самым частично определяла выраженные внутрисемейные различия [42]. Т. Suominen и соавт. [45] обследовали больных с ДМ2 и здоровых лиц из Германии и Финляндии, а также больных ДМ1 из Германии: частота гетерозиготного носительства мутаций *CLCN1* при ДМ2 (5%) оказалась значимо выше, чем в контроле (1,6%), а при ДМ1 не отличалась от контроля. Наряду с этим есть данные о возможном модифицирующем действии мутаций *ZNF9* на проявление генов других нервно-мышечных болезней: мутации *ZNF9* найдены у больных с другими формами [42]. Эта проблема и ряд других вопросов патогенеза ДМ2 требуют дальнейшего изучения.

В заключение подчеркнем важность диагностической настороженности в отношении ДМ2 неврологов и других специалистов, в чье поле зрения попадают больные. Надежный, быстрый и недорогой анализ ДНК позволяет проверить диагностическое предположение.

Список литературы

1. Шнайдер Н.А., Козулина Е.А., Дмитренко Д.В. Клинико-генетическая гетерогенность дистрофической миотонии: обзор литературы. Междунардн. неврологич. журн. 2007; 3 <http://neurology.mif-ua.com/archive/issue-109/-155>.
2. Abbruzzese C., Krahe R., Liguori M. et al. Myotonic dystrophy phenotype without expansion of (CTG)n repeat: an entity distinct from proximal myotonic myopathy (PROMM)? J. Neurol. 243: 715–721, 1996. [PubMed: 8923304].
3. Auvinen S., Suominen T., Hannonen P. et al. Myotonic dystrophy type 2 found in two of sixty-three persons diagnosed as having fibromyalgia. Arthr. Rheum. 2008; 58: 3627–3731.
4. Bachinski L.L., Czernuszewicz T., Ramagli L.S. et al. Premutation allele pool in myotonic dystrophy type 2. Neurology 72: 490–497, 2009. [PubMed: 19020295]
5. Bachinski L., Udd B., Meola G. et al. Confirmation of the type 2 myotonic dystrophy (CCTG)_n expansion mutation in patients with proximal myotonic myopathy/proximal myotonic dystrophy of different European origins: a single shared haplotype indicates an ancestral founder effect. Am. J. Hum. Genet. 2003; 73: 835–848.
6. Coenen M., Tieleman A., Schijvenaars M. et al. Dutch myotonic dystrophy type 2 patients and a North-African DM2 family carry the com-

- mon European founder haplotype. Eur. J. Hum. Genet. 2011; 19: 567–570.
7. Day J., Ricker K., Jacobsen J. et al. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. Neurology 2003; 60: 657–664.
8. Day J., Roelofs R., Leroy B. et al. Clinical and genetic characteristics of a five-generation family with a novel form of myotonic dystrophy (DM2). Neuromusc. Disord. 1999; 9: 19–27.
9. Eger K., Schulte-Mattler W., Zierz S. Proximal myotonic myopathy (PROMM). Clinical variability within a family. Nervenarzt 1997; 68: 839–844.
10. Galeeva N., Rudenskaya G., Dadaly E., Polyakov A. Myotonic dystrophy type 2 in Russian families. Eur. J. Hum. Genet. 2010; 8 (Suppl. 1): 330.
11. George A., Schneider-Gold C., Zierz S. et al. Musculoskeletal pain in patients with myotonic dystrophy type 2. Arch. Neurol. 2004; 61: 1938–1942.
12. Hund E., Jansen O., Koch M. et al. Proximal myotonic myopathy with MRI white matter abnormalities of the brain. Neurology 1997; 48: 33–37.

13. Kornblum C., Lutterbey G., Bogdanow M. et al. Distinct neuromuscular phenotypes in myotonic dystrophy types 1 and 2: a whole body highfield MRI study. *J. Neurol.* 2006; 253: 753–761.
14. Kruse B., Gal A. Talipes equinovarus as leading symptom of congenital myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve* 2011; 43: 768.
15. Kruse B., Wöhrle D., Steinbach P. et al. Does proximal myotonic myopathy show anticipation? *Hum. Mutat.* 2008; 29: E100–102.
16. Lamont P.J., Jacob R.L., Mastaglia F.L., Laing N.G. An expansion in the ZNF9 gene causes PROMM in a previously described family with an incidental CLCN1 mutation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 343.
17. Liguori C., Ikeda Y., Weatherspoon M. et al. Myotonic dystrophy type 2: human founder haplotype and evolutionary conservation of the repeat tract. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 73: 849–862.
18. Liguori C., Ricker K., Moseley M. et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001; 293: 864–867.
19. Logigian E., Ciafaloni E., Quinn L.C. Severity, type, and distribution of myotonic discharges are different in type 1 and type 2 myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2007; 35: 479–485.
20. Mastaglia F., Harker N., Phillips B.A. et al. Dominantly inherited proximal myotonic myopathy and leukoencephalopathy in a family with an incidental CLCN1 mutation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 64: 543–547.
21. Maurage C., Udd B., Ruchoux M. et al. Similar brain tau pathology in DM2/PROMM and DM1/Steinert disease. *Neurology* 2005; 65: 1636–1638.
22. Meola G., Sansone V., Rotondo G. et al. PROMM in Italy: clinical and biomolecular findings. *Acta Myol.* 1998; 2: 21–26.
23. Merlini L., Sabatelli P., Columbaro M. et al. Hyper-CK-emia as the sole manifestation of myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve* 2005; 31: 764–767.
24. Milone M., Batish S., Daube J. Myotonic dystrophy type 2 with focal asymmetric muscle weakness and no electrical myotonia. *Muscle Nerve* 2009; 39: 383–385.
25. Minnerop M., Luders E., Specht K. et al. Grey and white matter loss along cerebral midline structures in myotonic dystrophy type 2. *J. Neurol.* 2008; 255: 1904–1909.
26. Newman B., Meola G., O'Donovan D. et al. Proximal myotonic myopathy (PROMM) presenting as myotonia during pregnancy. *Neuromusc. Disord.* 1999; 9: 144–149.
27. OMIM <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
28. Pisani V., Panico M.B., Terracciano C. et al. Preferential central nucleation of type 2 myofibers is an invariable feature of myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve* 2008; 38: 1405–1411.
29. Raheem O., Olufemi S., Bachinski L. et al. Mutant (CCTG)_n expansion causes abnormal expression of zinc finger protein 9 (ZNF9) in myotonic dystrophy type 2. *Am. J. Pathol.* 2010; 177: 3025–3036.
30. Ranum L., Rasmussen P., Ben Ranum L. et al. Genetic mapping of a second myotonic dystrophy locus. *Nature Genet.* 1998; 19: 196–198.
31. Renard D., Rivier F., Dimeglio A., Labauge P. Congenital talipes equinovarus associated with myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve* 2010; 42: 457.
32. Ricker K., Koch M., Lehmann-Horn F. et al. Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts. *Neurology* 1994; 44: 1448–1452.
33. Ricker K. Myotonic dystrophy and proximal myotonic myopathy. *J. Neurol.* 1999; 246: 334–338.
34. Romeo V., Pegoraro E., Ferrati C. et al. Brain involvement in myotonic dystrophies: neuroimaging and neuropsychological comparative study in DM1 and DM2. *J. Neurol.* 2010; 257: 1246–1255.
35. Rudnik-Schöneborn S., Schaupp M., Lindner A. et al. Brugada-like cardiac disease in myotonic dystrophy type 2: report of two unrelated patients. *Eur. J. Neurol.* 2011; 18: 191–194.
36. Rudnik-Schöneborn S., Schneider-Gold C., Raabe U. et al. Outcome and effect of pregnancy in myotonic dystrophy type 2. *Neurology* 2006; 66: 579–580.
37. Saito T., Amakusa Y., Kimura T. et al. Myotonic dystrophy type 2 in Japan: ancestral origin distinct from Caucasian families. *Neurogenetics* 2008; 9: 61–63.
38. Sansone V., Gandossini S., Cotelli M. et al. Cognitive impairment in adult myotonic dystrophies: a longitudinal study. *Neurol. Sci.* 2007; 28: 9–15.
39. Santoro M., Modoni A., Masciullo M. et al. Analysis of MTMR1 expression and correlation with muscle pathological features in juvenile/adult onset myotonic dystrophy type 1 (DM1) and in myotonic dystrophy type 2 (DM2). *Exp. Mol. Pathol.* 2010; 89: 158–168.
40. Schneider C., Ziegler A., Ricker K. et al. Proximal myotonic myopathy: evidence for anticipation in families with linkage to chromosome 3q. *Neurology* 2000; 55: 383–388.
41. Schoser B., Ricker K., Schneider-Gold C. et al. Sudden cardiac death in myotonic dystrophy type 2. *Neurology* 2004; 63: 2402–2404.
42. Sun C., Henriksen O.A., Tranebjaerg L. Proximal myotonic myopathy: clinical and molecular investigation of a Norwegian family with PROMM. *Clin. Genet.* 1999; 56: 457–461.
43. Sun C., Van Ghelue M., Tranebjaerg L. et al. Myotonia congenita and myotonic dystrophy in the same family: coexistence of a CLCN1 mutation and expansion in the CNBP (ZNF9) gene. *Clin. Genet.* 2011 [Epub ahead of print].
44. Suominen T., Bachinski L., Auvinen S. et al. Population frequency of myotonic dystrophy: higher than expected frequency of myotonic dystrophy type 2 (DM2) mutation in Finland. *Eur. J. Hum. Genet.* 2011; 19: 776–782.
45. Suominen T., Schoser B., Raheem O. et al. High frequency of co-segregating CLCN1 mutations among myotonic dystrophy type 2 patients from Finland and Germany. *J. Neurol.* 2008; 255: 1731–1736.
46. Thornton C., Griggs R., Moxley R. et al. Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. *Ann. Neurol.* 1994; 35: 269–272.
47. Tieleman A., den Broeder A., van de Logt A., van Engelen B. Strong association between myotonic dystrophy type 2 and autoimmune diseases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009; 80: 1293–1295.
48. Tieleman A., Jenks K., Kalkman J. et al. High disease impact of myotonic dystrophy type 2 on physical and mental functioning. *J. Neurol.* 2011; Apr 3. [Epub ahead of print].
49. Tieleman A., Knoop H., van de Logt A. et al. Poor sleep quality and fatigue but no excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 2. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010; 81: 963–967.
50. Tieleman A., Knuijt S., van Vliet J. et al. Dysphagia is present but mild in myotonic dystrophy type 2. *Neuromusc. Disord.* 2009; 19: 196–198.
51. Tieleman A., van Vliet J., Jansen J. et al. Gastrointestinal involvement is frequent in myotonic dystrophy type 2. *Neuromusc. Disord.* 2008; 18: 646–649.
52. Todd P., Paulson H. RNA-mediated neurodegeneration in repeat expansion disorders. *Ann. Neurol.* 2010; 67: 291–300.
53. Toth C., Dunham C., Suchowersky O. et al. Unusual clinical, laboratory, and muscle histopathological findings in a family with myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve* 2007; 35: 259–264.
54. Udd B., Meola G., Krahe R. et al. Myotonic dystrophy type 2 (DM2) and related disorders. *Neuromusc. Disord.* 2011; 21: 443–450.
55. Vihola A., Bassez G., Meola G. et al. Histopathological differences of myotonic dystrophy type 1 (DM1) and PROMM/DM2. *Neurology* 2003; 60: 1854–1857.
56. Wahbi K., Meune C., Bécane H. et al. Left ventricular dysfunction and cardiac arrhythmias are frequent in type 2 myotonic dystrophy: a case control study. *Neuromusc. Disord.* 2009; 19: 468–472.
57. Washington University Neuromuscular Disease Database: <http://neuromuscular.wustl.edu>.
58. Weber Y., Roebeling R., Kassubek J. et al. Comparative analysis of brain structure, metabolism, and cognition in myotonic dystrophy 1 and 2. *Neurology* 2010; 74: 1108–1117.
59. Young N., Daube J., Sorenson E., Milone M. Absent, unrecognized, and minimal myotonic discharges in myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve* 2010; 41: 758–762.

Myotonic dystrophy type 2

G.E. Rudenskaya, A.V. Polyakov

Research Centre for Medical Genetics, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Key words: yotonic dystrophy type 2, *ZNF9* (*CNBPI*) gene, CCTG repeats, proximal myotonic myopathy, myalgia, multisystem involvement

Myotonic dystrophy, type 2 (DM2) is an autosomal dominant disorder caused by expansion of the CCTG repeats in the zink finger protein-9 gene (*ZNF9*). It has been clinically reported in the middle 1990th. DM2 is less frequent than “classic” DM1, yet is relatively common, mostly in Europeans. Like DM1, DM2 is a multisystem disorder, and main distinctions from

DM1 are: relatively late onset, proximal character of myopathy, less severe myotonia, presence of myalgia, etc. Clinical features complicate the diagnosis, and a number of cases cannot be identified on time. In the Research Centre for Medical Genetics the DNA diagnostics of DM2 is now available, and several cases have been confirmed molecularly.

Контактный адрес: Руденская Галина Евгеньевна — докт. мед. наук, гл. науч. сотр. научно-консультативного отдела
ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН. 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1; e-mail: geruden@gmail.com;

Поляков А.В. — зав. лаб. ДНК-диагностики ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН.