

Врожденная структурная миопатия с диспропорцией типов мышечных волокон

Д.В. Влодавец, В.С. Сухоруков, Д.А. Харламов, Е.Д. Белоусова

Congenital fibertype disproportion myopathy

D.V. Vlodavets, V.S. Sukhorukov, D.A. Kharlamov, E.D. Belousova

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

В статье представлено подробное клиническое наблюдение ребенка с врожденной структурной миопатией с диспропорцией типов мышечных волокон. Описываемый случай является первым наблюдением в России, подтвержденным с помощью морфологических методов диагностики. Впервые проведено изучение ультраструктуры скелетной мышцы при этом заболевании, описаны признаки митохондриальных изменений, сопутствующие основному заболеванию.

Ключевые слова: дети, врожденная структурная миопатия, врожденная структурная миопатия с диспропорцией типов волокон, диагностика, митохондриальная недостаточность.

The paper details a case of congenital fiber-type disproportion myopathy in a child. The described abnormality is Russia's first case verified by morphological diagnostic methods. The skeletal muscle structure has been first studied in this disease. The signs of mitochondrial changes accompanying the underlying disease are described.

Key words: children, congenital structural myopathy, congenital fiber-type disproportion myopathy, diagnosis, mitochondrial insufficiency.

Врожденная структурная миопатия с диспропорцией типов волокон впервые описана Бруком в 1973 г. у 12 детей с клиническими признаками врожденной миопатии и своеобразными гистологическими нарушениями — диспропорциональным преобладанием мышечных волокон I типа («красные», или «медленные» волокна) уменьшенного размера при относительно больших размерах волокон II типа («белые», или «быстрые» волокна). Эта гистологическая картина получила название «диспропорция типов мышечных волокон». Сходная клиническая картина с относительно благоприятным прогнозом и семейный характер заболевания позволили выделить врожденную структурную миопатию с диспропорцией типов волокон в отдельную нозологическую форму [1–6].

На сегодняшний день хорошо известно, что умеренное изменение соотношения типов волокон может сопровождать широкий спектр скелетных и нервно-мышечных заболеваний в качестве неспецифического признака. Диагноз врожденной миопатии с диспропорцией типов волокон ставится, во-первых, при выраженной диспропорции, когда уменьшение размеров волокон I типа по отношению к волокнам II типа превышает по разным

данным 12–25%. Во-вторых, это в определенной степени диагноз исключения, когда подобная диспропорция является единственной гистологической находкой [7, 8]. Со времени первого описания в 1973 г. по 2003 г., по данным мировой литературы, известны 67 случаев заболевания [8].

У большинства пациентов с описываемой миопатией с рождения отмечается симптомокомплекс «вялого ребенка», низкие показатели роста и массы тела, множественные контрактуры суставов (врожденный вывих в тазобедренных суставах и эквиноварусная деформация стоп), сколиоз, вытянутое худое лицо, готическое небо и приподнятая верхняя губа [1, 3, 8]. Мышечная слабость носит диффузный характер, хотя наиболее выражена в фарингеальных и глазных мышцах. Сухожильные рефлексы значительно снижены или отсутствуют. Уровень креатинфосфокиназы соответствует норме или слегка повышен. На электронейрограммах большинство исследователей не выявляли аномалий. Вместе с тем при нормальном проведении импульса по нервам может регистрироваться укороченная полифазная кривая. Все пациенты имеют нормальное психоречевое развитие и относительно благоприятный по сравнению с другими формами врожденных миопатий прогноз.

Динамика заболевания может варьировать [3, 8–13]. Описаны как случаи с постепенным (иногда значительным) снижением выраженности мышеч-

© Коллектив авторов, 2007

Ros Vestn Perinatol Pediat 2007; 4:65–69

Адрес для корреспонденции: 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

ной гипотонии, так и больные, у которых мышечная слабость, офтальмоплегия, кардиомиопатия, трудности глотания и даже интеллектуальные нарушения медленно прогрессировали. Тяжелые случаи могут сопровождаться значительным прогрессирующим ограничением двигательной функции, кифосколиозом, дыхательной недостаточностью, бульбарной симптоматикой, слабостью лицевой мускулатуры. Попытки связать тяжесть клинической симптоматики с выраженностью гистологических изменений оказались несостоятельны.

Ключевой критерий диагноза врожденной структурной миопатии с диспропорцией типов волокон определяется при морфологическом исследовании биоптата скелетной мышечной ткани. При этом резкое уменьшение размеров мышечных волокон I типа по отношению к мышечным волокнам II типа сочетается с отсутствием каких-либо других достоверных гистологических аномалий [1–3, 6–8, 14–23]. Волокна II типа — нормально или увеличенного размера. Как правило, количественно имеет место доминирование волокон I типа над «белыми».

Многие заболевания и патологические состояния (другие врожденные миопатии, мышечные дистрофии, заболевания центральной нервной системы, периферические нейропатии) могут быть связаны с феноменом диспропорции типов мышечных волокон — болезнь «центрального» стержня, миотоническая дистрофия, прогрессирующая мышечная дистрофия Эмери—Дрейфуса, адренолейкодистрофия, спинальная мышечная атрофия, синдром Ангельмана и др. [3]. Все эти заболевания должны быть исключены при постановке диагноза врожденной структурной миопатии с диспропорцией типов волокон. При некоторых врожденных миопатиях феномен диспропорции типов волокон является характерной гистологической особенностью, сопровождающей основной структурный дефект («многостержневая» миопатия, немалиновая миопатия, центронуклеарная миопатия). При других формах структурных миопатий (болезнь «центрального стержня», миопатия с накоплением телец в виде «отпечатков пальцев») феномен диспропорции встречается довольно редко. Все это определяет необходимость особо тщательного морфологического исследования биоптата, вплоть до проведения повторной биопсии в случае неуверенности морфолога в диагнозе (например, при малом объеме исследуемого фрагмента скелетной мышцы).

Выделение врожденной структурной миопатии с диспропорцией типов мышечных волокон в самостоятельную нозологическую форму предполагает наличие общей генетической природы заболевания. Его диагностика у членов одной семьи позволяет думать

как об аутосомно-рецессивном [10, 16, 24–27], так и об аутосомно-доминантном [4, 6, 24, 25, 28–32] типе наследования. В то же время до сих пор не определены ни белковая субстанция, ни генетический локус этой миопатии [33]. Описана семья, в которой у матери и дочери с клинически малыми проявлениями миопатии с диспропорцией типов мышечных волокон обнаружена сбалансированная транслокация хромосом 10p11.2 и 17q25 [34]. Описан случай, когда у пациентки была диагностирована врожденная структурная миопатия с диспропорцией типов мышечных волокон, сопровождавшаяся делецией в хромосоме 1, в локусе 1p36 [35].

Иллюстрацией клинических и патоморфологических проявлений врожденной структурной миопатии с диспропорцией типов волокон может служить следующее наблюдение.

Больная Ж., 4 лет, поступила в отделение психоневрологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава с жалобами на мышечную слабость, задержку моторного и психоречевого развития. Диагноз направляющего учреждения: синдром Элерса—Данло.

Anamnesis vitae. Ребенок от молодых здоровых родителей, не состоящих в близкородственном браке. Наследственность по нервно-мышечным заболеваниям не отягощена. Экологических и профессиональных вредностей у родителей нет. Девочка от 1-й беременности, протекавшей благоприятно, родилась недоношенной на 36-й неделе, роды стремительные (продолжительность 2,5–3 ч). Масса тела ребенка при рождении 2200 г, длина 48 см, оценка по шкале Апгар 5/7 баллов. До 5 мес жизни находилась на грудном вскармливании. Раннее двигательное развитие протекало с задержкой: голову стала держать с 1 года, сидеть с 1,5 лет, ходит с поддержкой с 3,5 лет. Фразовая речь с 2 лет. Начало прорезывания зубов с 13 мес.

Anamnesis morbi. После рождения девочка была переведена в отделение реанимации с диагнозом: перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического характера, синдром вегетативно-висцеральной недостаточности. Синдром дыхательных расстройств I степени. Недоношенность 35–36 нед. Через месяц ребенок был переведен в отделение патологии новорожденных, где находился в течение 4 мес с диагнозом: родовая травма шейного, поясничного отделов позвоночника; синдром диффузной мышечной гипотонии.

Итак, симптомокомплекс «вялого ребенка» отмечался у девочки с рождения. Проводилось лечение: массаж, физиотерапия, витаминотерапия, антибактериальная терапия. Отмечалась положительная динамика — появились движения в конечностях, научилась есть с ложки. Респираторными заболеваниями не болела. В 1,5 года ребенку была

определена инвалидность. С этого возраста появился и начал прогрессировать сколиоз, в связи с чем стали использовать корсет для коррекции осанки. С 2 лет девочка стала ходить в ходунках. В это время она была консультирована генетиком по месту жительства. Для уточнения диагноза ребенок был направлен в Медико-генетический научный центр РАМН. Проведенная молекулярно-генетическая диагностика позволила отвергнуть спинальную мышечную атрофию. Диагноз синдрома Элерса—Данло был установлен в возрасте 3 лет.

Данные объективного исследования. Масса тела 10 кг, рост 86 см. Состояние ребенка по основному заболеванию тяжелое. Отмечается килевидная деформация грудной клетки, кифосколиотическое искривление позвоночника 3—4-й степени, «крыло-видные» лопатки, переразгибание во всех группах суставов, гиперэластичность кожных покровов.

Неврологический статус. Сознание ясное. Обращенную речь понимает. Инструкции выполняет частично. Общемозговые и менингеальные симптомы отсутствуют. Окружность черепа 48 см. Форма черепа ближе к долихоцефалической, звук при перкуссии обычный. Отмечаются гипомимия и снижение небного рефлекса. Плохо удерживает голову; повороты головы, поднятие плеч ограничены из-за деформации позвоночника. Язык по средней линии, фибрилляции на языке отсутствуют. У ребенка отмечаются диффузная гипотрофия мышц, миопатические приемы при вставании, быстрая утомляемость при физической нагрузке, мышечная слабость. Девочка ходит с поддержкой. Пассивные и активные движения в полном объеме. Мышечная сила снижена диффузно: в руках до 2 баллов, в ногах до 2 баллов (измерено по балльной шкале MRS). Тонус мышц резко снижен. Сухожильные рефлексы вызываются с трудом; брюшные рефлексы вызываются. Координаторные пробы не выполняет. Гиперкинезы отсутствуют. Патологические рефлексы не вызываются. Нарушения чувствительности не выявлены. Функции тазовых органов не нарушены. Отмечается легкая задержка психоречевого развития.

Данные дополнительных исследований. Биохимический анализ крови — активность креатинфосфокиназы 107 Е/л (в пределах нормы), активность лактатдегидрогеназы повышена до 460 Е/л (норма до 450 Е/л); соотношение лактат/пируват в пределах возрастной нормы. При цитохимическом исследовании митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови обнаружено резкое снижение активности сукцинатдегидрогеназы (3,1 усл. ед. при норме 15—20 усл. ед.), α -глицерофосфатдегидрогеназы (1,3 усл. ед. при норме 7,5—11,5 усл. ед.) и глутаматдегидрогеназы (3,1 усл. ед. при норме

7,2—11,2 усл. ед.). Активность лактатдегидрогеназы в лимфоцитах нормальная.

При проведении электронейромиографии при накожном отведении с мышц конечностей (больше с рук) отмечалось снижение амплитуды, интерференционный тип кривой.

На ЭКГ выявлена умеренная тахикардия с частотой сердечных сокращений 120—128 в минуту, нормальное положение электрической оси сердца, изменение реполяризации миокарда (II, III, aVF, V₃, V₆ отведений). Эхокардиограмма выявила пролапс митрального клапана и дилатацию левого желудочка. Заключение кардиолога: кардиомиопатия у больного структурной миопатией. Ультразвуковое исследование внутренних органов обнаружило реактивные изменения сосудов печени, аномалию формы и увеличение желчного пузыря, спленомегалию.

Учитывая дебют заболевания с рождения, течение с положительной динамикой, на основании данных анамнеза, клинической картины заболевания и результатов проведенных обследований ребенку поставлен клинический диагноз: структурная миопатия? С целью верификации диагноза девочке была проведена биопсия мышечной ткани из области передней группы мышц бедра.

Патоморфологические изменения скелетных мышц. Для приготовления гистологических препаратов биоптат был разделен на три фрагмента, фиксированные с помощью глубокой заморозки, формалином (для светомикроскопического исследования) и глутаральдегидом с последующей дофиксацией четырехокисью осмия (для электронной микроскопии). Дальнейшая гистологическая обработка проводилась стандартным для миологических исследований комплексом методов, включавшим: 1) обзорное гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином); 2) гистохимическое исследование (окраска по модифицированному методу Гомори и фосфорно-вольфрамовой кислотой — гематоксилином, выявление гликогена по методу Шабадша, солей кальция по методу Косса и липидов); 3) гистоферментохимический анализ (выявление активности сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы, двойное окрашивание на сукцинатдегидрогеназу и цитохромоксидазу); 4) электронно-микроскопическое исследование.

При морфологическом исследовании показано, что общий план строения скелетно-мышечной ткани на светооптическом уровне не изменен. Патологических изменений со стороны соединительнотканых оболочек не выявлено. Форма мионов, размеры и распределение мышечных ядер, характер исчерченности соответствовали норме. Некротизированных мышечных волокон не было. Патологических включений не обнаружено. При

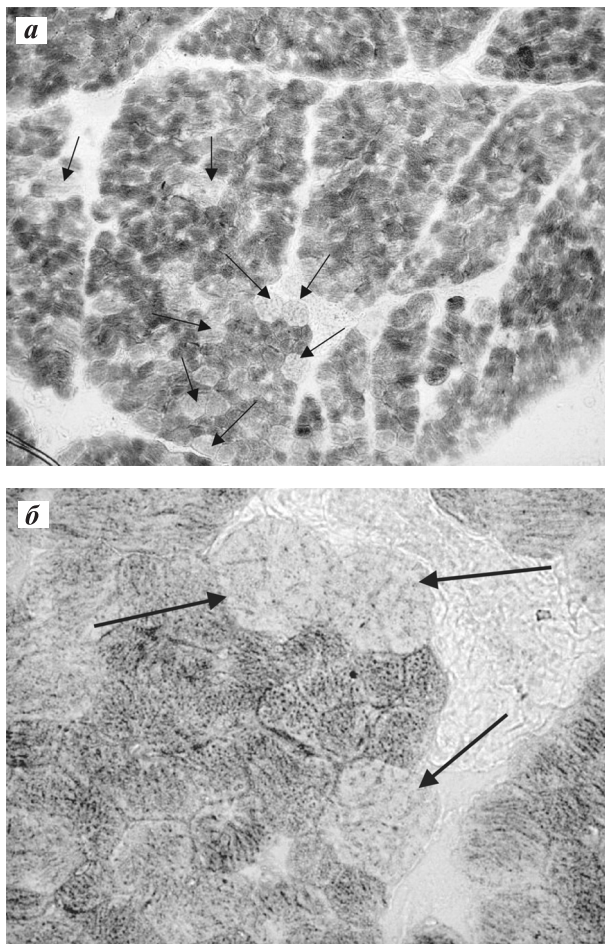


Рис. 1. Морфологические признаки врожденной структурной миопатии с диспропорцией типов мышечных волокон.

Биоптат скелетной мышечной ткани из передней области бедра больной Ж. Гистохимическое выявление активности сукцинатдегидрогеназы по Нахласу. На фоне многочисленных скоплений мелких «красных» мышечных волокон определяются крупные и относительно редкие мышечные волокна II типа (стрелки).

a – $\times 100$; *б* – $\times 400$.

оценке распределения типов мышечных волокон были выявлены грубые нарушения: количество волокон I типа было увеличено по сравнению с мионами II типа, причем размеры последних существенно превосходили размер «красных» волокон (рис. 1).

В то же время при электронно-микроскопическом исследовании обнаружены существенные нарушения ультраструктуры части мышечных волокон (предположительно I типа). Эти нарушения выражались в грубой дезориентации миофибрилл (при относительно сохранной упорядоченности Z-полосок), расширении цистерн саркоплазматического ретикула, деструкции митохондрий (рис. 2).

Полученные данные позволили установить ребенку окончательный диагноз: врожденная струк-



Рис. 2. Ультраструктурные изменения в скелетной мышце больной Ж. Электронная микроскопия. $\times 20\,000$.

В мышечном волокне определяется грубая дезориентация саркомеров, деструкция митохондрий (стрелки).

турная миопатия с диспропорцией типов мышечных волокон.

Таким образом, продемонстрировано редкое наследственное заболевание – врожденная структурная миопатия с диспропорцией типов мышечных волокон. Наблюдаемый случай, по-видимому, является первым, описанным в нашей стране. Так как нам не удалось найти в зарубежной литературе сведений о проведении электронно-микроскопических исследований мышц при этом заболевании, более подробная характеристика ультраструктуры мышцы при врожденной миопатии с диспропорцией типов мышечных волокон будет представлена в одном из специализированных патоморфологических изданий.

Следует особое внимание обратить на данные об изменениях митохондрий у нашей пациентки, обнаруженных как при цитохимическом анализе активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови, так и при изучении ультраструктуры митохондрий в скелетных мышцах. В связи с этим ребенку был назначен курс энерготропной терапии, включающий препараты L-карнитина, коэнзима Q_{10} , витамины группы В. Первые сведения, полученные через месяц после применения терапии, свидетельствуют о положительной динамике в виде увеличения двигательной активности девочки. Наши данные о возможных нарушениях митохондриальной активности при исследуемом заболевании подтверждают результаты работы исследователей из университета города Павии (Италия) [36]. Изучая состояние клеточного энергообмена у 4 пациентов с врожденной структурной миопатией с диспропорцией типов мышечных волокон, авторы выявили у них повышение уровня лактатдегидрогеназы. Таким образом, вопрос о митохондриальных нарушениях при описываемом в представленной статье заболевании требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brooke M.H. Congenital fiber type disproportion. In: Clinical Studies in Myology. B.A. Kakulas (ed). Amsterdam: Excerpta Medica ICS 1973.
2. Brooke M.H., Engel W.K. The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types. IV. Children's biopsies. Neurology 1969; 19: 591–605.
3. Iannaccone S.T., Bove K.E., Volger C.A. et al. Type 1 fiber size disproportion. Morphometric data from 37 children with miopathic, neuropathic, or idiopathic hypotonia. Pediat Pathol 1987; 7: 395–419.
4. Caille B., Fardeau M., Harpey J.P. et al. Congenital selective hypotonia of type 1 muscle fibers. Apropos of 2 cases. French. Arch Fr Pediat 1971; 28: 205–220.
5. Farkas-Bargeton E., Aicardi J., Chevrie J.J. et al. Apport des techniques histoenzymologiques a l'etude des hypotonies congenitales. French. Rev Neurol 1968; 119: 513–524.
6. Kinoshita M., Satoyoshi E., Kumagai M. Familial type 1 fiber atrophy. J Neurol Sci 1975; 25: 11–17.
7. Bodensteiner J.B. Congenital myopathies. Muscle Nerve 1994; 17: 131–144.
8. Clarke N.F., North K.N. Congenital fiber type disproportion. 30 years on. J Neuropath Exp Neurol 2003; 62: 977–989.
9. Haltia M., Somer H., Rehunen S. Congenital fiber type disproportion in an adult. A morphometric and microchemical study. Acta Neurol Scand 1988; 78: 65–71.
10. Torres C.F., Moxley R.T. Early predictors of poor outcome in congenital fiber-type disproportion myopathy. Arch Neurol 1992; 49: 855–856.
11. Akiyama C., Nonaka I. A follow-up study of congenital non-progressive myopathies. Brain Dev 1996; 18: 404–408.
12. Banwell B.L., Becker L.E., Jay V. et al. Cardiac manifestations of congenital fiber-type disproportion myopathy. J Child Neurol 1999; 14: 83–87.
13. Tsuji M., Higuchi Y., Shiraishi K. et al. Congenital fiber type disproportion. Severe form with marked improvement. Pediat Neurol 1999; 21: 658–660.
14. Miike T., Tamari H. et al. Muscle fiber type transformation in nemaline myopathy and congenital fiber type disproportion. Brain Dev 1986; 8: 526–532.
15. Lenard H.G., Goebel H.H. Congenital fiber type disproportion. Neuropediatric 1975; 6: 220–231.
16. Bove K.E., Iannaccone S.T., Volger C.A. Intramuscular hematopoiesis in hypotonic infants with type 1 muscle fiber dysmaturation. Arch Pathol Lab Med 1986; 110: 207–211.
17. Volger C.A., Bove K.E. Morphology of skeletal muscle in children. An assessment of normal growth and differentiation. Arch Pathol Lab Med 1985; 109: 238–242.
18. Polgal J., Johnson M.A., Weightman D. et al. Data on fiber size in thirty-six human muscles. An autopsy study. J Neurol Sci 1973; 19: 307–318.
19. Green H.J., Daub B., Houston M.E. et al. Human vastus lateralis and gastrocnemius muscles. A comparative histochemical and biochemical analysis. J Neurol Sci 1981; 52: 201–210.
20. Staron R.S., Hagerman F.C., Hikida R.S. et al. Fiber type disproportion composition of the vastus lateralis muscle of young men and women. J Histochem Cytochem 2000; 48: 623–629.
21. Cavanagh N.P., Lake B.D., McMeniman P. Congenital fiber type disproportion myopathy. A histological diagnosis with an uncertain clinical outlook. Arch Dis Child 1979; 54: 735–743.
22. Brooke M.H. Congenital fiber type disproportion (abstr). J Neurol Sci 1990; 98: 100.
23. Danon M.J., Giometti C.S., Manaligod J.R. et al. Sequential muscle biopsy changes in a case of congenital myopathy. Muscle Nerve 1997; 20: 561–569.
24. Engel A.G., Franzini-Armstrong C. Myology. Third edition. McGraw-Hill 1502–1503.
25. Clancy R.R., Kelts K.A., Oehlert J.W. Clinical variability in congenital fiber type disproportion. J Neurol Sci 1980; 46: 257–266.
26. Argov Z., Gardner-Medwin D., Johnson M.A. et al. Patterns of muscle fiber-type disproportion in hypotonic infants. Arch Neurol 1984; 41: 53–57.
27. Jaffe M., Shapira J., Borochowits Z. Familial congenital fiber type disproportion (CFTD) with autosomal recessive inheritance. Clin Genet 1988; 33: 33–37.
28. Curless R.G., Nelson M.B. Congenital fiber type disproportion in identical twins. Ann Neurol 1977; 2: 455–459.
29. Eisler T., Wilson J.H. Muscle fiber-type disproportion. Report of a family with symptomatic and asymptomatic members. 1978; 35: 823–826.
30. Kula R.W., Sher H.M., Shafiq S.A. et al. Variability of clinical and pathological manifestations in familial fiber type disproportion. Trans Am Neurol Assoc 1980; 105: 416–418.
31. Sulaiman A.R., Swick H.M., Kinder D.S. Congenital fiber type disproportion with unusual clinico-pathologic manifestations. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1983; 46: 175–182.
32. Baccetti T., Defraia E., Donati M.A. Craniofacial abnormalities associated with congenital fiber type disproportion myopathy. J Clin Pediat Dent 1997; 21: 167–171.
33. Clarke N.F., North K.N. Congenital fiber type disproportion — 30 years on. J Neuropathol Exp Neurol 2003; 62: 977–989.
34. Gerdes A.M., Petersen M.B., Schroder H.D. et al. Congenital myopathy with fiber type disproportion. A family with a chromosomal translocation t(10; 17) may indicate candidate gene regions. Clin Genet 1994; 45: 11–16.
35. Okamoto N., Toribe Y., Nakajima T. et al. A girl with 1p36 deletion syndrome and congenital fiber type disproportion myopathy. J Hum Genet 2002; 47: 556–559.
36. Pastoris O., Dossena M., Vercesi L. et al. Congenital muscle fibre disproportion: clinical, morphological and biochemical findings in children. Basic Appl Histochem 1989; 33: 2: 159–168.

Поступила 06.11.06