

УДК 616.8-056.76

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПОЯСНО-КОНЕЧНОСТНОЙ ДИСТРОФИИ R12 ТИПА, ANO 5

Анна Дмитриевна Силантьева¹, Ольга Викторовна Овсова^{1,2}

¹Кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ

²ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. В статье рассматриваются особенности течения поясно-конечностной дистрофии типа R12 с ранним дебютом. Частота всех ПКМД колеблется в различных популяциях от 5 до 70 пациентов на 1 миллион населения. **Цель исследования** - изучение особенностей течения поясно-конечностной мышечной дистрофии на примере клинического случая с подтвержденным диагнозом методом молекулярно-генетической диагностики.

Материал и методы. Представлено описание клинического случая ПКМД, R12 (раннее 2L), аноктаминопатия. Пациент наблюдается на базе ГАУЗ СО "Клинико-диагностический центр "Охрана здоровья матери и ребенка».

Результаты. На основании проведенных клинико-лабораторных исследований выставлен диагноз: Прогрессирующая мышечная дистрофия, поясно-конечностная, тип R12, раннее 2L, (MIM: 611307) обусловленная патогенным вариантом с.2272C>T в гене ANO5 в гомозиготном состоянии, унаследованным от родителей. **Выводы.** Данный клинический пример продемонстрировал необходимость использования для молекулярно-генетической верификации ПКМД методов NGS.

Ключевые слова: поясно-конечностная мышечная дистрофия, ANO5, клинический случай.

CLINICAL CASE OF LIMB-GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHY OF TYPE R12, ANO 5

Silantieva Anna Dmitrievna¹, Ovsova Olga Viktorovna^{1,2}

¹Department of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics
Ural state medical university

²Clinical and Diagnostic Center «Maternal and Child Health Protection»
Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. The article discusses the features of the course of lumbar-limb dystrophy type R12 with early onset. The frequency of all PCMD varies in different populations from 5 to 70 patients per 1 million population. **The purpose of the study is** to study the features of the course of lumbar-limb muscular dystrophy on the example of a clinical case with a confirmed diagnosis by the method of molecular genetic diagnostics. **Material and methods.** A description of a clinical case of LGMD, R12 (early 2L), anoctaminopathy is presented. The patient is observed on the

basis of the State Medical Institution "Clinical and Diagnostic Center "Maternal and Child Health Protection". **Results.** Based on the conducted clinical and laboratory studies, the diagnosis was made: Progressive muscular dystrophy, lumbar-limb, type R12, early 2L, (MIM: 611307) caused by a pathogenic variant of C.2272C>T in the ANO5 gene in a homozygous state inherited from parents. **Conclusions.** This clinical example demonstrated the need to use NGS methods for molecular genetic verification of PCMD.

Keywords: limb – girdle muscular dystrophy, ANO5, clinical case.

ВВЕДЕНИЕ

Поясно-конечностные мышечные дистрофии (ПКМД, LGMD/ limb – girdle muscular dystrophy) - группа клинически полиморфных и генетически гетерогенных заболеваний, характеризующихся преимущественным поражением мышц тазового и плечевого поясов. Частота всех ПКМД колеблется в различных популяциях от 5 до 70 пациентов на 1 миллион населения.

Аноктамин 5 (ANO5) - внутриклеточный кальций-зависимый хлоридный канал, экспрессирующийся в скелетных мышцах, миокарде и костях. Он локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и возможно принимает участие в репарации мышечного волокна после повреждения [1,2].

ПКМД имеют аутосомно-доминантный (LGMD D, ранее ПКМД 1 типа, известно 5 форм) и аутосомно-рецессивный типы наследования (LGMD R, ранее ПКМД 2 типа, около 25 форм). Рецессивные мутации в гене ANO5 приводят к таким клиническим фенотипам первичных скелетно-мышечных заболеваний как ПКМД R12 и дистальная Миоши-подобная миопатия, которые впервые были описаны в 2010 году в 5 семьях [3, 4]. Наиболее частые среди всех мутаций при ПКМД R12 в европейской популяции являются мутации с.191dupA в 5 экзоне и с.2272C>T в 20 экзоне гена ANO5 [6]. По данным китайского когортного исследования в азиатской популяции ПКМД R12 встречается очень редко [7]. У большинства пациентов заболевание начинается с жалоб на слабость проксимальных мышц нижних конечностей, трудностями при ходьбе и подъеме по лестнице, клинически проявляющейся гипотрофией бедер и голеней. Возраст начала заболевания варьирует от 20 до 55 лет. У мужчин наблюдается более тяжелое и быстро прогрессирующее течение болезни. Уровень КФК в крови превышает норму в 10-40 раз, но в единичных случаях лишь незначительно повышен [4,5]. Кроме классической формы с вовлечением проксимальных мышц конечностей, существуют и другие фенотипы: дистальная миопатия (по типу Миоши) с атрофией икроножных мышц, изолированной проксимальной мышечной слабостью нижних конечностей; изолированная проксимальная мышечная слабость в верхних конечностях; проксимально-дистальная мышечная слабость в нижних конечностях; изолированная гипертрофия икроножных мышц; асимптомная КФКемия [5]. Часто наблюдается сниженная толерантность к физическим нагрузкам и миалгии [9]. Четверть пациентов теряют способность самостоятельно передвигаться и нуждается в инвалидном кресле спустя 10-20

лет от начала болезни [1]. Дилатационная кардиомиопатия может быть проявлением мутации в гене ANO5. При ПКМД R12 имеются относительно характерные паттерны мышечной визуализации. Наблюдается гипотрофия мышц задних отделов бедер и икр с замещением их жировой тканью, менее выраженная гипотрофия мышц передних отделов бедер; прямая, портняжная, тонкая мышцы бедра и короткая головка двуглавой мышцы бедра часто остаются сохранными и вовлекаются в патологический процесс на более поздних стадиях [5, 6]. Алгоритм диагностики ПКМД включает оценку клинической картины, определения уровня КФК в крови, данные ЭНМГ, МРТ и биопсию мышц с дальнейшим проведением Вестерн-блоттинг, иммуногистохимического исследования. Генетическое тестирование пациентов мужского пола на 1 этапе рекомендуется с поиска протяженных делеций/дупликаций в гене DMD, 2 этапом – поиск частых мутаций в генах CAPN, FKRP, ANO5, SGCA, следующим этапом – панель NGS (поиск мутаций в генах, ассоциированных с ПКМД) или полноэкзомное секвенирование. У пациенток с подозрением на ПКМД рекомендуется селективный скрининг на частые мутации в генах, ассоциированных с ПКМД, в дальнейшем - панель NGS или полноэкзомное секвенирование. В когортном исследовании, в которое включили 101-го пациента с неуточненной миопатией, у 25 была выявлена мутация в гене ANO5 [6].

Цель исследования - изучение особенностей течения пояснично-конечностной мышечной дистрофии на примере клинического случая с подтвержденным диагнозом методом молекулярно-генетической диагностики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В статье представлено описание клинического случая ПКМД, R12 (раннее 2L), аноктаминопатия. Пациент наблюдается на базе ГАУЗ СО "Клинико-диагностический центр "Охрана здоровья матери и ребенка». Диагноз верифицирован методом NGS, секвенирование ДНК (панель «LGMD») ЛМГ 1 ФГБНУ МГНЦ, г. Москва, валидация выявленной мутации проведена секвенированием по Сэнгеру в одной ядерной семье в лаборатории молекулярно-генетической диагностики 2 ФГБНУ МГНЦ им. академика Н.П.Бочкова, г. Москва. Лабораторно-инструментальная диагностика проведена, включая ЭНМГ с конечностей, на базе ГАУЗ СО «ОДКБ» г. Екатеринбург.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациент, юноша, 15 лет направлен в КДЦ ОЗМР в связи с подозрением на нервно-мышечное заболевание. Жалобы: на периодически появляющуюся слабость мышц рук в проксимальных отделах после физической нагрузки, повышение уровня трансаминаз. В анамнезе у пациента с 6 лет фиксировалось периодическое повышение уровня трансаминаз (до 2-3 норм) на фоне полного здоровья, по этому поводу получал курсы урсосана, обследован на вирусные гепатиты, наблюдался в гастроэнтерологическом отделении ОДКБ, где был предположен диагноз: прогрессирующая пояснично-конечностная мышечная дистрофия. Анамнез жизни: от 2 беременности, протекавшей без особенностей, от 2 срочных самостоятельных родов, масса 3686г, рост 54 см.

Психомоторное развитие по возрасту - ходит с 1 года. Учится в общеобразовательной школе, с 8 лет занимался в спортивной секции.

Семейный анамнез: не отягощен. При осмотре - масса 68 кг, рост 171 см. Физическое развитие: среднее, гармоничное. Видимых ВПР и МАР не выявлено. В неврологическом статусе - общемозговой и менингеальной симптоматики нет. Обследование черепных нервов без особенностей. Тонус мышц удовлетворительный, симметричный. Сухожильные рефлексы верхних конечностей - живые, симметричные, нижних конечностей - снижены, симметричные. Сила мышц в проксимальных отделах верхних конечностей - до 4 баллов, в дистальных - 5 баллов, в нижних конечностях до 5 баллов. Отмечается затруднение при подъеме рук пациента вверх выше горизонтального уровня, при вставании с пола с «корточек». Вальгусная установка стоп. При пальпации - уплотнение икроножных мышц (Рис. 1). Патологические стопные знаки отрицательны. Координационных, чувствительных расстройств не выявлено. Прием Говерса - отрицательный. Наблюдается нарушение осанки (Рис. 1). Ходьба без особенностей. При проведении лабораторных исследований: в биохимическом анализе крови выявлена стойкая гиперферментемия - АЛТ 199 МЕ/л, АСТ 265 МЕ/л, КФК до 5437 МЕ/л. При повторном биохимическом анализе крови через год - АЛТ 174 МЕ/л, АСТ 305 МЕ/л, КФК 23114 МЕ/л. ЭХО-КГ – норма. По данным УЗИ внутренних органов выявлена деформация желчного пузыря. По данным электромиографии - исследованы игольчатым электродом мышцы миотомов L4-S1 и S1-S2, выявлено преобладание потенциалов сниженной амплитуды, некоторые со снижением амплитуды и длительности. Перестройка, характерная для миопатии. В связи с данными клинической картины и лабораторной диагностики была проведена дифференциальная диагностика с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна/ Беккера, на ряд наследственных болезней обмена. ДНК-диагностика на частые мутации в гене *DMD* – делеций/дупликаций не обнаружено.



Рис. 1. Клинические особенности пациента с ПКМД.

Тандемная масс-спектрометрия аминокислот и ацилкарнитинов - данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии, дефекты бета-окисления жирных кислот не выявлено. Ферментодиагностика на лизосомные болезни накопления в пределах нормы. По результатам молекулярно-генетической диагностики методом NGS (панель "Limb-Girdle Muscular

Dystrophie") ЛМГ 1 ФГБНУ МГНЦ - обнаружен ранее описанный патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 20 гена ANO5 с.2272C>T (chr:11:22296151C>T) в гомозиготном состоянии, приводящей к миссенс-замене (p.Arg758Cys, NM_213599.2). Биаллельные мутации в гене ANO5 ассоциированы с ПКМД тип R12 и мышечной дистрофией Миоши 3 типа. Фенотип пациента соответствует фенотипу данных дистрофий. Методом прямого секвенирования по Сегнеру проведена валидация варианта с.2272C>T в гене ANO5 в одной ядерной семье, с целью установления зиготности и оценки сегрегации в семье. У пробанда патогенный вариант с.2272C>T в гене ANO5 выявлен в гомозиготном состоянии, у матери и отца данный вариант выявлен в гене ANO5 в гетерозиготном состоянии.

На основании проведенных клинико-лабораторных исследований выставлен диагноз: Прогрессирующая мышечная дистрофия, поясно-конечностная, тип R12, раннее 2L, (MIM: 611307) обусловленная патогенным вариантом с.2272C>T в гене ANO5 в гомозиготном состоянии, унаследованным от родителей.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПКМД R12 характеризуется хронически прогрессирующей слабостью и гипотрофией проксимальных мышц конечностей, снижением сухожильных рефлексов, изменением походки, гиперферментемией. Типично медленное прогрессирование симптомов. Важным этапом диагностики пациентов с подозрением на ПКМД является генетическое тестирование. При подозрении на ПКМД, необходимо помнить, что наиболее частой причиной болезни являются мутации в генах CAPN, FKRP, ANO5, SGCA. Для поиска более редких вариантов – молекулярной причины ПКМД используются методы экзомного секвенирования. Полученные нами данные по ПКМД R12 сопоставимы с описанными наблюдениями в научных публикациях. В приведенном нами клиническом случае, следует отметить более ранний возраст дебюта у пациента, чем средний возраст, описанный в литературе. А так же начало заболевания с периодической слабости проксимальных отделов верхней конечности.

ВЫВОДЫ

1. Представленный клинический случай, ПКМД R12, раннее 2L, (MIM: 611307) обусловлен патогенным вариантом с.2272C>T в гене ANO5 в гомозиготном состоянии, унаследованным от родителей. Данный вариант описан ранее в когортных исследованиях, и является одним из частых среди всех мутаций при ПКМД R12.

2. Данный клинический пример продемонстрировал необходимость использования для молекулярно-генетической верификации ПКМД методов NGS.

3. Своевременное выявление характерных клинических признаков, проведение диагностики, в том числе проведение генетического обследования, позволяют выстроить тактику ведения пациентов с ПКМД, дать оценку генетического риска в последующих поколениях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wicklund M., Kissel J. The Limb-Girdle Muscular Dystrophies. *Neurologic Clinics*. 2014. vol. 32. no. 3. P. 729-749. DOI:10.1016/j.ncl.2014.04.005.
2. Pedemonte N., Galiotta L.J. Structure and function of TMEM16 proteins (anoctamins). *Physiol Rev*. 2014. vol. 94. no. 2. P. 419–459. DOI: 10.1152/physrev.00039.2011.
3. Liewluck T., Winder T., Dimberg E., Crum B., Heppelmann C., Wang Y., Bergen H., Miloneet M. ANO5-muscular dystrophy: clinical, pathological and molecular findings. *European Journal of Neurology*. 2013. vol. 20. no. 10. P. 1383-1389. DOI:10.1111/ene.12191.
4. Hicks D., Sarkozy A., Muelas N., Koehler K., Huebner A., Hudson G., Chinnery P.F., Barresi R., Eagle M., Polvikoski T., Bailey G., Miller J., Radunovic A., Hughes P.J., Roberts R., Krause S., Walter M.C., Laval S.H., Straub V., Lochmuller H., Bushby K. A founder mutation in Anoctamin 5 is a major cause of limb girdle muscular dystrophy. *Brain*. 2010. vol. 134. no. 1. P. 171-182. DOI:10.1093/brain/awq294.
5. Penttila S., Palmio J., Suominen T., Raheem O., Evila A., Muelas Gomez N., Tasca G., Waddell L.B., Clarke N.F., Barboi A., Hackman P., Udd B. Eight new mutations and the expanding phenotype variability in muscular dystrophy caused by ANO5. *Neurology*. 2012. vol. 78. no. 12. P. 897-903. DOI:10.1212/wnl.0b013e31824c4682.
6. Исабекова П.Ш., Алексеева Т.М. Наследственная прогрессирующая пояснично-конечностная мышечная дистрофия (тип R12) // *Современные проблемы науки и образования*. – 2020. – № 4.
7. Cai S., Gao M., Xi J., Liu Z., Yue D., Wu H., Bi H., Li J., Liang Z., Zhao C., Udd B., Luo S., Lu J. Clinical spectrum and gene mutations in a Chinese cohort with anoctaminopathy. *Neuromuscular Disorders* [Internet]. 2019. vol. 29. no. 8. P. 628-633. DOI:10.1016/j.nmd.2019.06.005.

Сведения об авторах

А.Д. Силантьева* - ординатор

О.В. Овсова - Кандидат медицинских наук, Доцент

Information about the authors

A.D. Silantieva* - Postgraduate student

O.V. Ovsova - Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**
avladimirova@gmail.com