

*Асеева К.С., Лебедева Д.И., Белова Е.В.*

## Редкий случай миофибриллярной миопатии

ГАУЗ ТО Областной лечебно-реабилитационный центр, г. Тюмень

*Aseeva K.S., Lebedeva D.I., Belova E.V.*

### Rare case of myofibrillar myopathy

#### Резюме

В настоящий момент группа миопатии включает в себя прогрессирующие наследственные нервно-мышечные заболевания, характеризующиеся первичным поражением мышц, и постоянно пополняется новыми формами и видами миопатий. В данной статье представлен клинический случай пациента 36 лет, страдающего миофибриллярной миопатией. Диагностический поиск в данном случае продолжался в течение 5 лет и завершился генотипированием миофибриллярной миопатии с мутацией - заменой в гене DES c.1021A>C (Thr341Pro) в гетерозиготном состоянии.

**Ключевые слова:** миопатия, миофибриллярная миопатия, десмин, генотипирование

#### Summary

Nowadays there is a wide and constantly enlarging group of diseases called myopathies, which cause progressive damage, primarily and mostly affecting muscles. These diseases have a severe course usually and malignant outcome in quite young ages of patients causing disabilities and death. We are presenting a case of 36-year-old patient with myofibrillar desmin myopathy. He has a story of 5 years of diagnostic search, which has been finished this year with a genotyped diagnosis of myofibrillar myopathy with mutation - replacement in gene DES c.1021A>C (Thr341Pro) in a heterozygote condition.

**Key words:** myopathy, desmin, myofibrillar myopathy, genotyping

#### Введение

Миопатии - хронические прогрессирующие наследственные нервно-мышечные заболевания, характеризующиеся первичным поражением мышц. В настоящий момент данная группа заболеваний постоянно пополняется новыми формами наследственных и приобретенных миопатий.

Представлен клинический случай редкой формы миофибриллярной миопатии. Данное заболевание относится к группе миофибриллярных миопатий с накоплением десмина. В настоящий момент в мире описано 70 случаев [1, 2].

Дебют болезни отмечается в широком возрастном диапазоне - от 10 до 53 лет. Клинические признаки характеризуются сочетанием слабости скелетной мускулатуры с кардиомиопатией. Первые признаки заболевания возникают в дистальных отделах ног и проявляются нарушением походки. В течение последующих 10 лет мышечная слабость и гипотрофии распространяются на все мышечные группы конечностей, лица, бульбарной и дыхательной мускулатуры. Характерной особенностью заболевания является длительная сохранность сухожильных рефлексов с рук при раннем исчезновении их с ног. Симптомы кардиомиопатии характеризуются нарушением проводимости и аритмиями. Продолжительность жизни больных зависит от степени вовлечения в патологический процесс дыхательной и сердечной мускула-

туры. У всех больных отмечается 3-5 кратное увеличение активности креатинфосфокиназы в плазме крови. При электромиографическом обследовании выявляется первично-мышечный характер поражения. Тип наследования аутосомно-доминантный с варьирующей экспрессивностью [3].

Десмин (desmin, DES, OMIM: 125660) - ген заболевания локализован в области 2q35. Основной тип мутации - миссенс мутация - замена гуанина на цитозин в 5 экзоне гена, приводящая к замене аланина в положении 337 на пролин в стержневом домене десмина. При тяжелой форме заболевания с началом в детском возрасте и злокачественном течении обнаружено две миссенс мутации в 6 экзоне: замена гуанина на цитозин в кодоне 360, приводящая к замене аланина на пролин и замена аденина на тимин в кодоне 393, приводящая к замене аспарагина на изолейцин. Таким образом, больные являлись компаунд-гетерозиготами. Этот факт свидетельствует о наличии генетической гетерогенности заболевания. Мутации в гене десмина обнаруживаются также у больных одной из форм дилатационной кардиомиопатии и дистальной миопатии с аутосомно-доминантным типом наследования [4].

Наличие мутации в десминовом гене приводит к нарушению функционирования десмина - мышечноспецифичного белка промежуточных филаментов, который наряду с актином, входящим в состав микрофиламентов

и тубулином, формирующим микротубулы относится к семейству цитоскелетных белков. Предполагается, что десмин, участвует в дифференцировке миофибрилл в эмбриогенезе, входя в состав Z-полос, а также в поддержании целостности скелетных мышц. Накопление десмина, по-видимому, обусловлено нарушением его обмена или избыточной секрецией [5].

### Клинический случай

Пациент П., 36 лет, с 30 летнего возраста начал предъявлять жалобы на слабость и усталость мышц, преимущественно конечностей, которые уменьшаются после отдыха, ощущение опущения бровей, слабость в мышцах шеи и туловища, трудность при подъеме по лестнице, невозможность встать из положения сидя без помощи рук, похудание мышц конечностей, увеличение в объеме мышц голени, уплотнение мышц голени по утрам (уменьшается после ходьбы), периодическое онемение пальцев стоп, учащенное мочеиспускание, покраснение глаз, общая слабость, быстрая утомляемость.

В возрасте 30 лет стал ощущать «перебои» в работе сердца, аритмичное сердцебиение на протяжении 2 недель. Был проведен суточный кардиомониторинг, выявивший желудочковую экстрасистолию 1 градации по Lowen, рекомендован препарат панангин, после которого указанные жалобы регрессировали.

В возрасте 33 лет впервые предъявил жалобы на слабость мышц нижних конечностей.

В неврологическом статусе: легкая недостаточность VI пары ЧМН с двух сторон. Мышечная сила верхних конечностей 5 баллов, в мышцах стопы обеих ног - 5 баллов, в мышцах проксимальных отделов нижних конечностей - снижена до 3 баллов. Тонус мышц верхних конечностей не изменен, в мышцах нижних конечностей снижен в проксимальных отделах симметрично. Походка - «утиная». Подъем по лестнице затруднен, максимальный подъем до второго этажа. Выявлено нарушение функции тазовых органов по типу ложных позывов на мочеиспускание.

Поверхностная ЭНМГ (02.03.2012) не зарегистрировала признаков спонтанной активности с мышц конечностей. Электрогенез исследованных мышц: надостных, подостных, дельтовидных снижен по частоте; передних бicepsовых нервов в норме по амплитуде, но снижен по частоте; икроножных - снижен по частоте и амплитуде существенно. Амплитуда исследованных м-ответов: дельтовидной мышцы справа, тенара слева, гипотенара слева снижена на 52%, икроножных мышц - на 58%, коротких разгибателей пальцев стоп - в пределах нижней границы нормы, подошвенных мышц - в норме. СРВ по исследованным нервам: по подкрыльцовому справа, по срединным, по локтевому слева, по икроножным, по бicepsовым - в норме; СРВ сенсорная: по локтевому нерву на кисти слева снижена на 33%, справа и по срединным нервам на кистях в норме. При исследовании F-волны (С6-T1 и L4-S1), отмечаются малозначимые отклонения показателей от нормы.

Заключение: Признаков мотонейронального и нервного поражения (кроме сенсорной нейропатии локтевого нерва на кисти), не выявлено. Выявленные данные могут свидетельствовать о миодистрофическом процессе.

Игольчатая ЭНМГ (12.03.2012) Исследованы мышцы: дельтовидные и икроножная справа. Спонтанной активности не выявлено. Интерференционная кривая дельтовидных мышц в пределах нормы по частоте и амплитуде, икроножной справа - снижена по амплитуде и разряжена по частоте. Амплитуда ПДЕ мышц в норме, длительность ПДЕ дельтовидных мышц укорочена на 19%, икроножной в норме. По гистограммам дельтовидных мышц регистрируется IIIa ЭМГ стадия ДРП (денервационно-реиннервационного процесса) и по гистограмме икроножной мышцы IIIb ЭМГ стадия ДРП, с компенсаторной реиннервацией.

Резюме: Выявленные данные характерны для вторичных изменений в мышцах (миодистрофических синдромов) в результате токсических, паранеопластических, эндокринных и т.п. поражений.

Впервые госпитализирован в ОКБ восстановительного лечения для обследования и уточнения диагноза. Диагноз: Первичное наследственное мышечное заболевание. Пациент был направлен на консультацию к врачу генетику для полного генетического обследования. Цитогенетическое исследование периферической крови (11.05.2012) выявило нормальный мужской кариотип. Заключение генетика: Миопатия, кариотип нормальный, нарушения обмена аминокислот не выявлено. Для уточнения диагноза был направлен в Научный центр неврологии РАМН. Общее заключение: Данных за миастению (миастенический синдром). Невритический и миопатический характер процесса - не получен. Спинальная мышечная атрофия с поздним началом и мягким и доброкачественным течением (наиболее близко к х-сцепленной форме Кеннеди). Кардиомиопатия в начальной стадии.

16.11.2012. ЭНМГ ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН. Заключение: Во всех мышцах выявлены признаки текущего денервационного процесса, резко выраженного в дистальных мышцах нижних конечностей, что указывает на значительное неблагополучие, нерва, иннервирующего эту мышцу. Параметры ПДЕ изменены по неврогенному типу (повышена их амплитуда). Во всех мышцах регистрируются единичные ПФЦ, что может указывать на вовлечение в процесс мотонейронов спинного мозга, однако первичное оно или вторичное, в настоящее время определить не представляется возможным: для СА Кеннеди не типична резко выраженная денервация в мышцах ног (менее выраженная - в м. кисти) и отсутствие ПДЕ нейронального типа, для синдрома Кюгельберга-Веландер слишком выражена спонтанная активность, хотя параметры ПДЕ для неё очень типичны (много ПДЕ уменьшенной длительности). Требуется исключение аксонального характера поражения.

В связи с нарастанием неврологической симптоматики в виде слабости мышц был повторно госпитализирован в ОКБ восстановительного лечения для обследова-

дования и уточнения диагноза. Диагноз: Наследственное первичное поражение мышц: мышечная дистрофия неуточненная, амиотрофический синдром, миогенный тетрапарез до умеренного в проксимальных отделах нижних конечностей. Было рекомендовано дальнейшее повторное обследование у генетика.

25.02.2013 был обследован в Медико-генетическом научном центре РАМН, Предположительный диагноз: Спинальная амиотрофия Финкеля.

05.04.2013 Москва, Центр молекулярной генетики. Проведен поиск мутации в гене VAPB, ответственном за развитие спинальной амиотрофии Финкеля. Мутации не обнаружены.

ЭНМГ ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, 14.05.13 осмотр в динамике: по сравнению с предыдущим обследованием отмечена отрицательная динамика: в дистальной мышце ноги сохраняется бурная спонтанная активность, а ПФЦ исчезли, что не типично для СА (спинальная амиотрофия). В проксимальной мышце ноги несколько выросла выраженность спонтанной активности, появились мелкие ПДЕ, за счет которых уменьшилась средняя амплитуда ПДЕ. В дельтовидной мышце, ранее не обследованной, выявлена ЭМГ картина, типичная для текущего первично-мышечного процесса, но единичные ПФЦ не характерны для этого заболевания, неоднозначность ЭМГ данных пока не позволяет определить уровень поражения периферического нейромоторного аппарата, что требует дальнейшего наблюдения.

14.05.2013. Москва, Научный центр неврологии РАМН. Общее заключение: данных за миастению (миастенический синдром), невритический и миопатический характер процесса – не получено. Спинальная мышечная атрофия с поздним началом и мягким и доброкачественным течением (наиболее близко к х-сцепленной форме Кеннеди). Кардиомиопатия в начальной стадии.

Обследование в Центре молекулярной генетики в августе 2013 г. В результате исследования области повтора (CAG)<sub>n</sub> в экзоне 1 гена андрогенового рецептора выявлено нормальное число повторов, носительство патологического гена спинально-бульбарной амиотрофии Кеннеди не подтверждено. Генетический анализ на спинальные амиотрофии тип I, II, III: мутаций не выявлено. Мутации, ответственные за развитие X-сцепленной спинальной мышечной атрофии не обнаружены.

В октябре 2013 г. проведена биопсия 4-х головкой мышцы бедра. В материале ткань поперечно-полосатой мускулатуры без грубых структурных изменений; воспалительной инфильтрации, характерной для полимиозита нет. Между мышечными пучками небольшие прослойки жировой ткани. Атрофии мышцы, характерной для полиневрита нет. Нерезко выраженные дистрофические изменения мышечных волокон.

При этом по данным МРТ поясничного отдела позвоночника (24.10.2013): отмечается тотальное замещение поясничных мышц жировой тканью, признаки начальных дегенеративных изменений поясничного отдела позвоночника, протрузия L5-S1.

МРТ мышц ягодиц и проксимального отдела бедер в режиме T1, T2 и STIR признаки массивного замещения мышечной ткани на жировую без признаков отека большой ягодичной, малой ягодичной, средней ягодичной, большой приводящей мышце бедра, аналогичные, но менее выраженные изменения в латеральной широкой мышце бедра, запирательной мышце. Заключение: МР-картина жирового замещения волокон мышечной ткани всех групп ягодичной и бедренной области.

Игольчатая ЭНМГ от 03.12.13 ОКБ №1 (Тюмень): Заключение: исследованы мышцы: дельтовидная и икроножная справа, прямая мышца бедра слева. Признаки спонтанной активности регистрируются в бедренной мышце в виде неритмичных низкоамплитудных ПФ. Длительность ПДЕ дельтовидной мышцы укорочена на 23,1% (ранее на 19%), амплитуда ПДЕ увеличена на 33,8%, полифазия 85%, ранее 90%, ПОВ единичные, низкоамплитудные; регистрируется ПЭМГ стадия РДП, ранее IIIа ЭМГ стадия ДРП. Длительность ПДЕ икроножной мышцы укорочена на 19,2% (ранее в норме), амплитуда ПДЕ увеличена на 88%, ранее на 83%, полифазия 50%, ранее 50%; По гистограммам - IIIа ЭМГ стадия ДРП, ранее IIIб ЭМГ стадия, ОПВ регистрируются как и прежде. Данные по прямой бедренной мышце - исследованы впервые.

Резюме: Данные характерны для миодистрофического процесса. По сравнению с 2012 годом, отмечается отрицательная нейродинамика.

Повторный неврологический осмотр в динамике: Гипотония мышц диффузная. Гипотрофия мышц верхнего плечевого пояса, грудной клетки, передней брюшной стенки, ягодиц, бедер. Псевдогипертрофия мышц голени. Сила мышц рук 5 баллов, D=S. Сила мышц проксимальных отделов нижних конечностей 2,5 балла, D=S; дистальных - 3,5 сгибатели; 4,0- разгибатели симметрично. Пробы Барре: верхняя отрицательная, нижняя положительная. Глубокие рефлексы с рук и ног вызываются, симметричны. Ахилловы рефлексы резко снижены, D=S. Брюшные рефлексы оживлены. Гипергидроз ладоней и стоп. Нарушение функции тазовых органов по типу учащенного мочеиспускания. Вертебрального синдрома нет. Походка изменена («утинная»). Ходьба на пятках затруднена; на носках: «сваливает» левую ногу.

10.12.2013 – 20.12.2013 госпитализирован на обследование в НИИ Ревматологии РАМН (Москва): у пациента отсутствуют признаки заболевания из группы идиопатических воспалительных миопатий (полимиозита): нетипичное распределение мышечной слабости, медленное прогрессирование болезни, отсутствуют морфологические и МР – признаки мышечного воспаления. Наследственный анамнез отягощен наличием схожего заболевания у отца, что позволяет предположить аутосомно-доминантный тип наследования.

Неврологический осмотр в динамике: слабость мышц туловища (сгибателей шеи, многораздельных мышц спины, мышц живота), подвздошно-поясничных, ягодичных мышц, двуглавых мышц бедер и мышц перонеальной группы при относительной сохранности силы в 4-х головках мышц бедер, мышц плечевого пояса. Рефлексы сохранены.

## Изменение уровня КФК

Дата	Значение КФК, Е/л
22.03.2012 г. (сдавал впервые)	832
16.01.2013 г.	944
14.10.13	2073
04.12.13	2127
11.12.13	1918
11.06.14	2145
26.09.14	1605

## Изменение уровня КФК МВ

Дата	Значение КФК, Е/л
22.03.2012	33,8
16.01.2013	67,2
14.10.13	107,7
04.12.13	114,8
11.06.14	155,5
26.09.14	125

## Изменение уровня миоглобина

Дата	Значение, нг/мл
22.03.2012	76
16.01.2013	153
14.10.2013	196

При обследовании с ЭМГ нервов нижних конечностей малоберцового, большеберцового амплитуды М и S- ответов в норме, скорость проведения по моторным и сенсорным волокнам в норме. При обследовании игольчатыми электродами передней большеберцовой, четырехглавой мышцы бедра и паравертебральных мышц: параметры ПДЕ - снижение длительности, повышение амплитуды, полифазия. Обращает внимание наличие спонтанной активности во всех обследованных мышц в виде ПОВ и ПФ, странных разрядов высокой частоты, состоящих из ПДЕ, коротких миотонических разрядов, что позволяет предположить наличие мембранного дефекта мышечных волокон. Т.о. имеет место первично-мышечное заболевание, предположительно с аутосомнодоминантным типом наследования. Для типичных миодистрофий с поздним дебютом не характерно раннее вовлечение мышц туловища, наличие интактных 4-х главных мышц бедер. Наличие столь своеобразной спонтанной активности по игольчатой ЭМГ делает возможным 2 основных предположительных диагноза: 1 дистрофическая миотония 2 типа и болезнь накопления гликогена. Рекомендовано обследование в Медико-генетическом Научном Центре.

13.12.2013 ЭМГ игольчатая в динамике: Передняя большеберцовая мышца: средняя длительность снижена на 22%. Регистрируется бурная спонтанная активность в виде ПФ, ПОВ, СРВЧ, короткие миотонические разряды. 4-х главная мышца (латеральная порция): средняя длительность снижена на 23% . Регистрируется бурная спонтанная активность в виде ПФ, ПОВ, двуглавая мышца бедра: средняя длитель-

ность в пределах нормы, полифазия 17% (норма до 12%). Регистрируется единичные ПФ и ПОВ. Общий разгибатель пальцев (прав.). Средняя длительность снижена на 13%, регистрируется спонтанная активность в виде ПФ, ПОВ, СРВЧ. Признаки активно протекающего первично-мышечного процесса, обращает внимание наличие странных разрядов высокой частоты и коротких миотонических разрядов во всех мышцах.

08.02.2014 Анализ содержания тяжелых металлов в моче: кобальт 2,04 (норма 0,10 – 2,00), кадмий 5,12 (норма 0,50 – 4,70), свинец 0,36 (норма 0 – 0,2).

10.06.2014 Анализ содержания тяжелых металлов в моче: свинец, кобальт, кадмий – норма. Анализ содержания тяжелых металлов в крови: свинец, кобальт, кадмий – норма.

Консультация профпатолога ОКБ №1: по результатам обследования данных за хроническую интоксикацию свинцом, кобальтом, кадмием нет. Проведена выделительная терапия унитиолом, после чего купренолом.

31.03.2014 Москва, МРТ мышц бедра и голени: на Т1 импульсной последовательности отмечается выраженное поражение преимущественно задней группы мышц бедра: m. Semitendinosus, m. Semimembranosus, m. Adductors (малая головка поражена больше чем большая), m. Gracilis и m. sartorius. На Т1 импульсной последовательности выраженное диффузное поражение мышц голени, наиболее поражены: mPeroneuslongus и m. Gastrocnemius. На STIR отмечается резкое повышение МР-сигнала от задней группы мышц голени.

05.05.2014 Москва, Центр молекулярной генетики: мутаций в гене CRYAB не обнаружено. У пациента обнаружена неописанная ранее замена в гене DESc.1021A>C (Thr341Pro) в гетерозиготном состоянии.

11.08.2014 Москва, Центр молекулярной генетики: Результаты ДНК диагностики семьи пациента показали, что такая же точно мутация в гене DES замена с.1021A>C (Thr341Pro) в гетерозиготном состоянии обнаружена у отца (умер в 49 лет, 2003 г.). У мамы и сына мутации нет. Сыну 6 лет (экзостозная болезнь).

### Заключение

Данный случай отражает сложности в диагностике нейромышечных заболеваний, так как ранее не было описано подобной мутации. Диагностический поиск продолжался на протяжении 5 лет и был завершён диагнозом миофибрилярной миопатии с мультигенным тетрапарезом,

легким в дистальных, умеренным в проксимальных отделах нижних конечностей.■

*Асеева Кристина Сергеевна, врач-невролог стационарного отделения ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», г. Тюмень, Лебедева Дарина Ивановна, заместитель главного врача по лечебной части ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», к.м.н., доцент, врач-невролог высшей категории, заслуженный врач РФ, г. Тюмень, Белова Елена Васильевна, врач-невролог, эпилептолог консультативно-диагностического отделения ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», к.м.н., врач невролог высшей категории, г. Тюмень, Автор, ответственный за переписку - Асеева Кристина Сергеевна, 625 048 г. Тюмень, ул. Щорса 11/2, Aseeva.kristina@gmail.com*

### Литература:

1. Clark J.R., D'Agostino A.N., Wilson J., Brooks R.R. et al. Autosomal dominant myofibrillar inclusion body myopathy: clinical, histologic, histochemical, and ultrastructural characteristics. *Neurology*. 1978; 28: 399.
2. Fardeau M., Godet-Guillain J., Tome F.M., Collin H. et al. Une nouvelle affection musculaire familiale, définie par l'accumulation intra-sarco-plasmique d'un matériel granulo-filamentaire dense en microscopie électronique. *Rev. Neurol.* 134: 411-425, 1978.
3. Goldfarb L.G., Park K.-Y., Cervenakova L., Gorokhova S. et al. Mis-sense mutations in desmin associated with familial cardiac and skeletal myopathy. *Nature Genet.* 1998; 19: 402-403.
4. Viegas-Pequignot E., Lin L.Z., Dutrillaux B., Apiou F. et al. Assignment of human desmin gene to band 2q35 by nonradioactive in situ hybridization. *Hum. Genet.* 1989; 83: 33-36.
5. Quax W., Meera Khan P., Quax-Jeuken Y., Bloemendal H. The human desmin and vimentin genes are located on different chromosomes. *Gene*. 1985; 38: 189-196.