

Овсова О.В.^{1,2}, Михайлова Е.П.¹

Описание клинического случая пациентки с врожденной мышечной дистрофией Ульриха

1 – ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», Екатеринбург; 2 – ГБУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», г. Екатеринбург

Ovsova.O.V., Michaylova E.P.

Clinical case of a patient with Ulrich congenital muscular dystrophy

Резюме

Врожденная мышечная дистрофия Ульриха (UCMD) – коллагенопатия, связанная с патологией трех генов: COL6A1, COL6A2, COL6A3. Впервые была описана Ульрихом в 1930 г., представляет собой самую тяжелую форму коллагенопатий скелетной мускулатуры, частота ее встречаемости составляет около 20 % всех ВМД и сопряжена с дефицитом коллагена VI типа. [1]. Представлен клинический случай ребенка, у которого диагностирована врожденная мышечная дистрофия Ульриха, сопровождающаяся диффузной мышечной гипотонией, повышением КФК, признаками миопатического паттерна на ЭНМГ. При проведении прямого автоматического секвенирования по Сенгеру выявлена делеция 29 нуклеотидов, захватывающая последовательность экзона 29 гена COL6A1 в гомо(геми)зиготном состоянии.

Ключевые слова: врожденная мышечная дистрофия, болезнь Ульриха, ген COL6A1, клинический случай

Summary

Ulrich congenital muscular dystrophy (UCMD) is a collagenopathy associated with the pathology of three genes: COL6A1, COL6A2, COL6A3. It was first described by Ulrich in 1930, is the most severe form of collagenopathy of skeletal muscle, the frequency of its occurrence is about 20 % of all AMD and сопряжена with collagen deficiency type VI [1].

A clinical case of a child diagnosed with congenital Ulrich muscular dystrophy accompanied by diffuse muscular hypotension, increased CKD, signs of myopathic pattern on ENMG is presented. Direct automatic sequencing by Sanger revealed deletion of 29 nucleotides, capturing the sequence of exon 29 of the COL6A1 gene in the homo(hemi)zygote state.

Key words: Congenital muscular dystrophy, Ulrich's disease, gene COL6A1, clinical case

Введение

Коллагенопатии – класс дифференцированных (синдромных) дисплазий соединительной ткани, которые обусловлены мутациями, нарушающими синтез и распад коллагенов. Известно 29 типов коллагена, кодируемых 23 генами. Коллаген VI типа – белковый гетеротример экстрацеллюлярного матрикса, обязательный для функционирования скелетной мышцы и кожи, присутствующий в строме внутренних органов, а также образующий микрофибриллярную сеть, тесно связанную с базальной мембраной в большинстве тканей организма. Он состоит из трёх пептидных цепей, каждая из которых кодируется отдельным геном: COL6A1 и COL6A2 (оба занимают локус 21q22.3) и ген COL6A3, (локус 2q37). Мутации этих трёх генов (к настоящему времени всего их описано около 80) приводят к развитию широкого спектра коллаген-VI-ассоциированных миопатий – от более тяжёлых форм ВМД Ульриха (OMIM:254090) до более мягких форм ВМД Бетлема у взрослых (OMIM:158810). Мутации гена

COL6 могут быть доминантными или рецессивными [1].

Врожденная склероатоническая миодистрофия впервые описана Ulrich в 1930 г. Данные о распространённости ВМД Ульриха весьма скудны, однако ориентировочно она составляет 0,13 на 100000 населения. Проявления ВМД Ульриха заметны уже с рождения или развиваются в течение первого года жизни. Возможны указания на низкую двигательную активность плода во время беременности [2].

Симптомокомплекс болезни Ульриха включает мышечную гипотонию и слабость, выраженную гиперподвижность в дистальных суставах, контрастирующую с ретракциями проксимальных и аксиальных суставов. Характерна пассивная гиперэкстензия пальцев, кистей и стоп [2]. У 50 % пациентов наблюдается врождённая дисплазия/вывих тазобедренного сустава. Среди других врождённых симптомов могут встречаться кривошея, кифосколиоз, контрактуры в тазобедренных, коленных и локтевых суставах. К кожным проявлениям ВМД Уль-

риха относится фолликулярный гиперкератоз, который локализуется в основном на разгибательных поверхностях конечностей, келоидные рубцы [3]. Часто у больных встречаются челюстно-лицевые дисморфии – микрогнатия, округлое лицо, опущение нижних век, оттопыренные ушные раковины, арковидное небо [4]. Прогрессирование заболевания сопровождается неизбежным нарастанием проксимальных и аксиальных контрактур с утратой навыка к самостоятельному передвижению, тяжелой рестриктивной дыхательной недостаточностью. Нарушения со стороны сердца и поражения ЦНС для болезни Ульриха не характерны [4]. В зависимости от сохранности приобретенных двигательных навыков предложено подразделять больных на три группы по степени тяжести: пациенты, которые никогда не смогут ходить (ранний тяжелый фенотип Ульриха); пациенты, которые поздно приобретут навыки ходьбы, но в дальнейшем их утратят (типичный фенотип Ульриха, умеренная тяжесть); пациенты, сохраняющие навыки ходьбы в течение 20 лет и более (промежуточный фенотип, легкая степень) [1].

Диагноз UCMD выставляется на основании особенности клинической картины, уровень КФК может быть нормальным или умеренно повышенным; при МРТ мышц (как правило, прямой и латеральной широкой мышц бедра) можно выявить картину замещения мышечной ткани жировой и соединительной, начинающуюся в области фасций, окружающих или прорывающих мышцу; на ЭНМГ – миопатический паттерн; гистологическая картина мышечного биоптата: от наличия неспецифических миопатических признаков до выраженного дистрофического паттерна. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование на коллаген VI типа в случаях аутосомно-рецессивного наследования ВМД Ульриха демонстрирует резкое снижение концентрации, вплоть до полного отсутствия, коллагена VI типа в базальной мембране, окружающей мышечные волокна. Лучшим материалом для исследования коллагена VI типа является культура фибробластов. Молекулярно-генетическое исследование – метод верификации диагноза ВМД Ульриха. Анализ мутаций в настоящее время возможен для всех экзонов, ответственных за синтез всех трёх цепей коллагена VI типа [1]. Возможна пренатальная диагностика путём ИГХ анализа ворсин хориона на коллаген VI типа

Клинический случай

Пациентка М., 4 года, наблюдается в Клинико-диагностическом центре «Охрана здоровья матери и ребенка» у врача невролога и генетика в связи с задержкой статико-моторного развития (самостоятельно не ходит, не ползает), двусторонним вывихом бедра, миотоническим синдромом, бульбарными расстройствами (поперхивание при приеме пищи, дисфония), гипермобильностью фаланг пальцев рук, повышением уровня КФК.

Ребенок от 3 беременности (1 беременность – медицинский аборт, 2 беременность срочные роды), протекавшей на фоне гестационного сахарного диабета, проводилась инсулинотерапия с 28 недели гестации, отмечалась

хроническая фетоплацентарная недостаточность. Роды в 40 недель, методом кесарева сечения (рубец на матке), при рождении вес – 3360 г, рост – 52см, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Семейный анамнез не отягощен. С рождения девочка наблюдалась у невролога по поводу перинатальной энцефалопатии смешанного генеза, мышечной гипотонии, задержки статико-моторного развития – держит голову с 5 месяцев, лежа на животе, около 2 минут, переворачивается с 7 месяцев, самостоятельно не садится, не ходит. Ребенок с рождения состоит на диспансерном учете ортопеда по поводу врожденного двустороннего вывиха бедра, проводилось лечение – наложение шины Тюбингера, закрытое вправление с этапным лечением в гипсовых повязках. Неоднократно девочка проходила курсы реабилитационной терапии в НПЦ «Бонум».

В возрасте 1 года пациентка впервые проконсультирована генетиком, при осмотре выявлены особенности фенотипа – светлые волосы, голубые склеры, рост – 75 см, вес – 7,5 кг, воронкообразная деформация грудной клетки, крупные ушные раковины, высокое небо, уплотненное переносье, воронкообразная деформация грудной клетки, двухсторонний вывих бедер. В неврологическом статусе: со стоны черепных нервов – непостоянное сходящееся косоглазие, легкая дисфония; диффузная мышечная гипотония, сухожильные рефлексы с конечностей значительно снижены. Чувствительность сохранена. Гипермобильность суставов. Ограничение отведение бедер в тазобедренных суставах. Ребенок не ползает, не садится, не встает, переворачивается с 7 месяцев, говорит 2-3 слова. По результатам ЭНМГ выявлено снижение амплитуды М-ответа, признаки миопатического паттерна (низкоамплитудные, короткие по длительности потенциалы двигательных единиц). Проведена тандемная масс-спектрометрия, аминокислотопатии, органические ацидурии, дефекты бета-окисления жирных кислот исключены. Ребенку поставлен предварительный диагноз – синдром соединительно-тканной дисплазии. Дифференциальный диагноз с наследственной нервно-мышечной патологией – врожденной миопатией; рекомендовано проведение молекулярно-генетической диагностики.

В 2 года 3 месяца девочка повторно проконсультирована генетиком. При осмотре сохраняется синдром мышечной гипотонии, гипорефлексия, задержка статико-моторного и речевого развития, выраженная гипермобильность фаланг пальцев кистей, тугоподвижность локтевых и коленных суставов, легкие бульбарные расстройства, непостоянное сходящееся косоглазие, астigmatизм. По данным ЭНМГ диагностируются признаки, характерные для первично-мышечной патологии. В биохимическом анализе крови повышен уровень КФК до 376 Ед/л. Изменений при проведении электроэнцефалографии не выявлено. По данным УЗИ внутренних органов, обнаружена гепатомегалия, эхокардиографии – добавочная хорда левого желудочка. Диагноз: дебют наследственного нервно-мышечного заболевания. Дифференциальный диагноз – врожденная структурная миопатия, врожденная мышечная дистрофия.



Рисунок 1 – Пациентка с ВМД Ульриха

На базе МГНЦ РАМН в лаборатории молекулярно-генетической диагностики (г. Москва), было проведено секвенирование ДНК методом NGS-панель «Нервно-мышечные заболевания». Патогенных, вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности и вариантов с неопределенным клиническим значением не выявлено. При анализе покрытия гена COL6A1 предполагалось наличие делеции экзона 29 в гомозиготном состоянии. В возрасте 2 года 6 месяцев пациентке диагноз валидизирован референсным методом на базе МГНЦ РАМН. При проведении прямого автоматического секвенирования по Сенгеру с праймеров, последовательности которых выбраны из экзонов 28 и 30 гена COL6A1 (NM_001848.2) проведен поиск делеций, выявлена делеция 29 нуклеотидов g.47420668_4742069del29, захватывающая последовательность экзона 29 гена COL6A1 в гомо(геми)зиготном состоянии, описанная как причина мышечной дистрофии Ульриха.

В настоящее время ребенок продолжает наблюдаться специалистами отделения медико-генетического консультирования КДЦ «ОЗМР». В неврологическом статусе сохраняется грубая задержка статико-моторного развития: не ползает, не ходит, на четвереньки не встает, слабая опора на ноги при поддержке за подмышечные области, садится только с посторонней помощью. ЧН – сходящееся косоглазие, дисфония. Мышечная гипотония, гипорефлексия, гипотрофия мышц голени, спины. Отмечается воронкообразная грудная клетка, гипермобильность суставов кистей, формирующиеся контрактуры локтевых, коленных суставов, «крыловидные» лопатки, «пяточные стопы». Говорит около 15 слов, 2-3 сложные фразы.

Заключение

Таким образом, болезнь Ульриха – наследственное нервно-мышечное заболевание, дебютирующее с рождения, проявляющееся главным образом задержкой статико-моторного развития, диффузной мышечной гипотонией, с появлением в дальнейшем гипермобильности в дистальных суставах и контрактур в проксимальных суставах.

Подтверждение диагноза возможно только при проведении молекулярно-генетического анализа, но наличие 3 вовлеченных генов, возможность доминантных и рецессивных мутаций затрудняет данный этап диагностики. Этиологического лечения болезни Ульриха в настоящее время не существует, однако, имеются методы для облегчения жизни пациентов, улучшения прогноза и адаптации. ■

Овсова Ольга Викторовна (Ovsova Olga Viktorovna) – к.м.н., доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», врач-невролог отделения медико-генетического консультирования ГБУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка». **Михайлова Екатерина Петровна** – клинический ординатор кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России». Автор, ответственный за переписку: Овсова Ольга Викторовна – 620041, г. Екатеринбург, ул. Флотская, 52, e-mail: ovsovaolga@gmail.com

Литература:

1. Rivier F., Meyer P., Walther-Louvie U., Mercier M., Echenne B., Quijano-Roy S. Врожденные мышечные дистрофии: классификация и диагностика. *Нервно-мышечные болезни*. 2014; 1:6-20.
2. Харламов Д.А. Симптомокомплекс «вялый ребенок» – взгляд детского невролога. *Практика педиатра*. 2010; февраль: 21-5.
3. Lampe A.K., Bushby K.M.D. Collagen VI-related muscle disorders. *J. Med. Genet.* 2005; 42: 673-85.
4. Айкарди Ж., ред. *Заболевания нервной системы у детей*. т.1. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний; 2013.