

6. Sirimarco, G. Atherogenic dyslipidemia in patients with transient ischemic attack / G. Sirimarco, D. Deplanque, PC. Lavallée, J. Labreuche, E. Meseguer, L. Cabrejo, C. Guidoux, JM Olivot, H Abboud, B Lapergue, IF Klein, M Mazighi, PJ Touboul, E. Bruckert, P. Amarenco // Stroke. 2011 №45. P. 2131-7.

УДК 616.8-056.7

Е.Р. Байдуллина, О.В. Овсова
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ И
ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ КАРТИНЫ ПАЦИЕНТОВ С
НАСЛЕДСТВЕННЫМИ МИОТОНИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ

Кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Россия

E.R.Baydullina, O.V.Ovsova
CLINICAL, LABORATORY AND INSTRUMENTAL FEATURES OF
PATIENTS WITH HEREDITARY MYOTONIC SYNDROMES

The department of nervous diseases, neurosurgery and medical genetics
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russia

E-mail: Mar-tlet@yandex.ru

Аннотация. В статье рассмотрены 17 случаев наследственных миотонических синдромов, среди которых представлены миотония Томсена/Беккера и дистрофическая миотония I типа. Проанализированы данные клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Выявлен мультисистемный характер данных заболеваний. Доказана необходимость ранней диагностики, применения молекулярно-генетических методов исследования, необходимых для предотвращения ранней инвалидизации больных и профилактики данной патологии при прогнозе потомства в семьях пробанда.

Annotation. The article describes 17 cases of hereditary myotonic syndromes, romelic among listed myotonia Thomsen/Becker and myotonic dystrophy I type. Data analyzed clinical, laboratory and instrumental research methods. Multisystem nature of these diseases has been identified. Proved the need for early diagnosis, the use of molecular-genetic research methods, necessary to prevent early disability of patients and the prevention of this pathology in predicting offspring in the family proband.

Ключевые слова: дистрофическая миотония, миотония Томсена/Беккера.
Keywords: myotonic dystrophy, myotonia Thomsen/Becker

Наследственные миотонические синдромы относятся к каналопатиям, характеризующихся повышенной возбудимостью мембраны мышечных волокон, проявляющиеся миотоническими феноменами и слабостью скелетной мускулатуры. В современной классификации существуют различные генетические формы недистрофических и дистрофических миотоний [2]. К первой группе относятся генерализованные конгенитальные миотонии (миотония Томсена/Беккера; калийзависимые миотонии; врожденная парамиотония), обусловленные мутацией генов, кодирующих белки хлорного (CLCN1) на хромосоме 7q35 или натриевого (SCN4A) каналов [1]. Вторая группа заболеваний относится к болезням экспансии и включает в себя 3 вида дистрофических миотоний: миотония Куршмана-Баттена-Штейнерта-Россолимо, дистрофические миотонии 2 (болезнь Thornton — Griggs — Moxley) и 3 типа. Для данных заболеваний характерны широкий спектр клинических фенотипов, вариабельность возраста дебюта, степени тяжести и генетический полиморфизм, что в дальнейшем приводит к снижению качества жизни и инвалидизации [3].

Цель исследования - оценить клинико-лабораторную и инструментальную картину пациентов с наследственными миотоническими синдромами.

Материалы и методы исследования

Настоящая работа основана на ретроспективном исследовании 17 случаев больных с наследственными миотоническими синдромами (n=17). Нами проведен анализ историй болезни 11 пациентов, находившихся на стационарном лечении в неврологическом отделении СОКБ №1 г. Екатеринбурга и 6 пробандов, наблюдающихся на базе клинико-диагностического центра «Охрана здоровья матери и ребенка» в возрасте от 2 до 57 лет. Протокол исследования включал: сбор анамнеза, клинико-генеалогический метод, физикальное обследование, лабораторные (биохимический анализ крови с определением уровня креатинфосфокиназы, печеночных трансаминаз, тиреотропного гормона) и инструментальные методы исследования (игольчатая электронейромиография конечностей, электрокардиография, эхокардиография, магнитно-резонансная томография головного мозга), ДНК-диагностику, проводившуюся в Медико-генетическом научном центре РАМН. Статистическая обработка проводилась методом вариационной статистики с использованием программы Microsoft office Excel 2003 for Windows.

Результаты исследования и их обсуждение

Нозологический спектр в исследуемой группе был представлен следующим образом: 6 пробандов (35%) с недистрофической формой миотонии Томсена/Беккера, 10 (59%) – с дистрофической миотонией 1 типа Куршмана – Баттена-Штейнерта-Россолимо и 1 больной (6%) – с неуточненной формой миотонии в сочетании с наследственной моторно-сенсорной невропатией I типа

Шарко-Мари-Туса. 71 % составили взрослые пациенты, старше 17 лет (n=12) и 29% дети (n=5). Практически одинаково были представлены пациенты по полу: 8 лиц женского (47%) и 9 лиц мужского пола (53%).

Средний возраст начала дебюта заболевания приходился на возраст $18,7 \pm 14,3$ лет. У пациентов с недистрофической формой миотонии средний возраст дебюта составил $5,5 \pm 3,4$ лет, а с дистрофической формой - $26,7 \pm 12,1$ лет. Причем 53% (n=9) пациентов стали отмечать первые проявления болезни в возрасте до 18 лет. На момент поступления больные предъявляли следующие жалобы: скованность мышц- 35 % (n=6), спазмы мышц -29% (n=5), слабость в верхних конечностях- 29% (n=5), слабость в нижних конечностях- 29% (n=5), быстрая утомляемость при физической нагрузке- 65% (n=11), затруднение при подъеме на лестницу- 47% (n=8), боли в мышцах- 18% (n=3), поперхивание - 23% (n=4), гнусавость и нечеткость произношения речи - 35% (n=6), невозможность разжать руку- 47% (n=8), онемение в пальцах рук - 12% (n=2). Клинико-генеалогический анализ выявил отягощенность по миотонии Томсена у 2 (12%) больных. В одной родословной болезнь прослеживалась в четырех поколениях (см. рис. 1): у пробанда, его отца, троюродных братьев и сестры, тети, бабушки по отцовской линии и ее брата и у прабабушки. В 1(6%) случае у пациента помимо миотонического синдрома диагностирована наследственная моторно-сенсорная невропатия I типа Шарко-Мари-Туса, унаследованная от отца, и подтвержденная молекулярно-генетическим исследованием (дупликация в гене RMP22 на хромосоме 17p.2-p12).

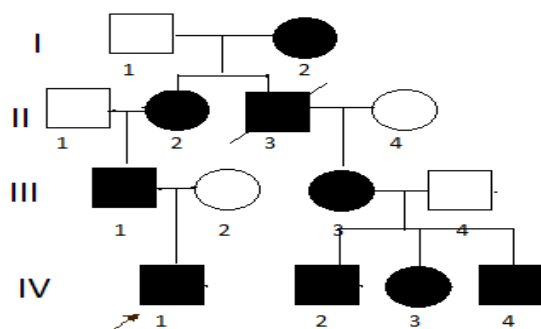


Рис.1 Родословная пациента с миотонией Томсена, семейная форма.

IV₁ - пробанд (I₂, II₂, II₃, III₁, III₃, IV₁, IV₂, IV₃, IV₄ - больные, миотония Томсена)

Экстрамышечная патология была обнаружена 58% больных (n=10), выявлены лобное облысение, стеатогепатоз, гастродуоденит, вегетативные расстройства в виде дистального гипергидроза. При этом преобладали офтальмологические нарушения у 41% пробандов (n=7), такие, как заднекапсулярная катаракта, ангиопатия сетчатки обоих глаз, миопия.

При осмотре обращал на себя внимание атлетический тип телосложения у больных с недистрофической формой миотонии 23% (n=4), псевдогипертрофия икроножных мышц в 41% (n=7) случаев, «фридрейховская» стопа - 12% (n=2). При исследовании неврологического статуса выявлено: снижение мышечной силы у 53% (n=9), чаще в дистальных отделах верхних и нижних конечностей - 23% (n=4), снижение мышечного тонуса у 18 % (n=3). Сухожильные рефлексy

симметрично снижены с верхних конечностей у 59% (n=10), с нижних конечностей у 47% (n=8), у 12 % (n=2) - утрата ахиллова рефлекса. Нарушение походки наблюдалось у 41% больных (n=7). Гипотрофии мышц чаще отмечались у больных с миотонической дистрофией Куршмана- Баттена - Штейнерта–Россолимо, характерна ранняя атрофия дистальных отделов мышц конечностей, лицевой, жевательной и мимической мускулатуры; у половины пациентов регистрировался двусторонний птоз (см. рис. 2).



Рис.2 Распределение гипотрофии и слабости мышц у больных

Наличие бульбарного синдрома, нарушения речи по дизартрическому типу выявлены в 35% (n=6) случаев. У всех больных был верифицирован миотонический синдром, определенный с помощью следующих тестов: симптом мышечного валика- 88% (n=15), феномен «врабатывания» - 29% (n=5), симптом возвышения большого пальца- 18% (n=3), феномен миотонического спазма разгибателей кисти - 23% (n=4).

В биохимическом анализе крови у больных с миотонической дистрофией выявлено умеренное повышение уровня КФК (среднее значение - $294,8 \pm 233,4$); трансаминазы на верхних границах нормы (среднее значение: АЛТ - $37,2 \pm 24,4$ Е/л, АСТ - $39,4 \pm 24$ Е/л). Увеличение показателя ТТГ ($4,98$ мМЕ/л) обнаружено было у 1 больного.

По данным электромиографии у большинства больных была зафиксирована патологическая возбудимость мембраны мышечных волокон в виде миотонических разрядов и изменение амплитуд потенциалов двигательной единицы; изменения по первично-мышечному типу, данные за миотонию зарегистрированы у 59% (n=10).

На электрокардиограммах нарушения зарегистрированы у 47% пациентов (n=8): синусовая аритмия, брадикардия, тахикардия, блокада левой/правой ножки пучка Гиса, нарушение реполяризации задней стенки левого желудочка и атриовентрикулярная блокада. При проведении эхокардиографии сердца у 12% (n=2) больных с миотонией Томсена/Беккера была обнаружена дополнительная хорда левого желудочка. Магнитно-резонансная томография была проведена у 4 (23%) больных, выявлены признаки множественной перивентрикулярной лейкомаляции у одного больного, лейкоэнцефалопатии у двух и сочетание лейкоэнцефалопатии и лейкоареоза у одного пациента.

ДНК-диагностика проведена у 18% (n=3) человек. У больного с миотонией Беккера при молекулярно-генетическом анализе в гене хлорного

канала CLCN1 обнаружены: мутация Thr550Met/N в экзоне 15 у самого пробанда и его отца, мутация Arg894Stop/N в экзоне 23 - у пробанда и его матери. У пациента с дистрофической миотонией I типа в гене миотонинпротеинкиназы DMPK выявлено в 3'-нетранслируемой области увеличение CTG-повторов. У третьего пробанда диагностировано два наследственных заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования: наследственная моторно-сенсорная полинейропатия IA типа (болезнь Шарко-Мари-Туса) и миотония. Первое заболевание подтверждено ДНК-диагностикой (в гене периферического белка миелина дупликация на хромосоме 17p.2-p12 у пробанда, его отца и бабушки). Для подтверждения второго диагноза проведено исследование в гене хлорного канала, где не было обнаружено частых мутаций, что не исключает диагноза миотонии. Планируется поиск мутаций в гене натриевого канала (SCN4A).

Выводы:

1. Средний возраст начала дебюта заболевания у больных с миотонией Томсена/Беккера составил - $5,5 \pm 3,4$ лет, с дистрофической миотонией I типа - $26,7 \pm 12,1$ лет.
2. Отягощенный семейный анамнез по наследственным заболеваниям с аутосомно-доминантным типом наследования был отмечен у 16% пациентов.
3. В клинической картине первыми признаками заболевания являются слабость и скованность мышц, быстрая утомляемость при физической нагрузке, затруднение при подъеме на лестницу, трудности при разгибании кисти.
4. Для больных с недистрофическими формами миотонии характерен атлетический тип телосложения за счет гипертрофии скелетной мускулатуры, для пациентов с миотонической дистрофией типичны ранняя атрофия дистальных отделов мышц, лицевой, жевательной и мимической мускулатуры.
5. Среди используемых тестов на наличие миотонических феноменов наиболее информативным явился симптом мышечного валика, регистрирующийся у 88% больных (n=15).

Литература:

1. Dupre, N. Genotype-phenotype correlation and identification of new mutations in non-dystrophic myotonias / N. Dupre, N. Chrestian, D. Brunet, J. Bouchard, J. Mathieu, J. Puymirat // Neuromuscular Disorders. Vol. 17. Issues 9-10. P.822
2. Mankodi, A. Review Article: Myotonic disorders // Neurology. India. 2008. P.298-304.
3. Matthews, E. The non-dystrophic myotonias: molecular pathogenesis, diagnosis and treatment / E. Matthews, D. Fialho, S. V. Tan, S. L. Venance, S. C. Cannon, D. Sternberg, B. Fontaine, A. A. Amato, R. J. Barohn, R. C. Griggs Brain // Vol.133. Issue 1. P. 9-22.