

Данный клинический случай показывает нарушения в назначении терапии болезни Паркинсона на ранней стадии и в молодом возрасте.

Целесообразно было пациенту П., назначить агонисты дофаминовых рецепторов, вместо леводопасодержащей терапии, которая хорошо эффективна на ранней стадии, но имеет ряд побочных явлений в будущем и тем самым ухудшает течение болезни.

В результате корректно подобранной схемы лечения болезни Паркинсона, мы наблюдаем значительную динамику заболевания.

Ранняя диагностика и грамотное лечение позволяют улучшить качество жизни пациентов и увеличить ее продолжительность.

Список литературы:

1. Иванов М.В. Количественные изменения астроглии в черной субстанции мозга человека при старении и болезни Паркинсона / М.В. Иванов, К.А. Кутукова, Р.М. Худоев // Болезнь Паркинсона и расстройства движения: руководство для врачей. – Москва. - 2017. - Ч.1. - С. 29-33

2. Нодель М.Р. Актуальные вопросы лечения развернутой стадии Паркинсонизма / Нодель М.Р. [и др.] // Атмосфера. Нервные болезни. - 2009. - № 4. С. 8-12

3. Lees AJ. Drugs for Parkinson's disease / Lees AJ. [et al.] // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2002. –№73. – P. 607-610

4. Marsden C.D. Parkinson's disease / Marsden C.D. [et al.] // Journal NeurolNeurosurg Psychiatry. -1994; -№ 57. – P. 672–81

УДК 616.8-056.7

Янцева Е.К., Овсова О.В., Евсева Ю.В.

МИОПАТИЯ НОНАКА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Кафедра нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики

Уральский государственный медицинский университет

Екатеринбург, Российская Федерация

Yantseva E.K., Ovsova O.V., Evseva Yu.V.

NONACA MYOPATHY: DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE

Department of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics

Ural state medical university

Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: e.yantseva@ya.ru

Аннотация. В статье представлены основные клинико-диагностические характеристики редкой дистальной миопатии Нонака и рассмотрен клинический случай пациента с данным диагнозом.

Annotation. The article presents the main clinical and diagnostic characteristics of rare distal Nonaka myopathy and considers one clinical case of a patient with this diagnosis.

Ключевые слова: миопатия Нонака, дистальные миопатии, ген GNE.

Key words: Nonaka myopathy, distal myopathies, gent GNE.

Введение

Дистальные миопатии – группа наследственных нервно-мышечных заболеваний, характеризующаяся прогрессирующей мышечной слабостью и атрофиями, преимущественно в дистальных отделах конечностей. Первые публикации описаний клинических наблюдений появились в 1885-1893 годах. Термин «дистальная миопатия» впервые введен в 1902 г. W.R.Gowers. С 1995 года начало молекулярно-генетических исследований данной группы заболеваний. В настоящее время известно 28 ответственных генов. Возможен любой возраст дебюта. Описаны формы с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным, X-сцепленным типом наследования. Характерна избирательность поражения мышц, не отмечается атрофии короткого разгибателя пальцев стопы, возможно разгибание пальцев стоп при фиксированной пятке, сохраненный ахиллов рефлекс. Часто данные заболевания остаются нераспознанными. Диагностика дистальных миопатий включает проведение ЭНМГ, МРТ мышц (преимущественное вовлечение переднего компартамента), биопсию мышц. Молекулярно-генетическая верификация требует использования методов секвенирования нового поколения (NGS). Дифференциальный диагноз проводится с дистальными формами спинальных мышечных атрофий, с наследственными моторно-сенсорными невропатиями. Миопатия Нонака (OMIM: 605820) - редкая дистальная миопатия с поздним дебютом и аутосомно-рецессивным наследованием. Впервые была описана I. Nonaka и соавторами в 1981 г. и имела разные названия, отражающие историю ее описания, патоморфологическую картину, клинические особенности: миопатия Нонака, дистальная миопатия с обранными вакуолями, наследственная миопатия с мышечными включениями 2-го типа, GNE-миопатия, миопатия без поражения четырехглавых мышц [1,2,4]. В 2014 г. международный консорциум исследователей принял решение об использовании единого термина «GNE-M» [2]. Это отражает общую тенденцию в номенклатуре наследственных болезней: переход от описательных названий и эпонимов к обозначениям по причинному гену.

Ген *GNE* содержит 13 кодирующих экзонов. Его белковый продукт – бифункциональный фермент уридилдифосфат-N-ацетилглюкозамин-2-эпимераза/N-ацетилманозаминкиназа – участвует в разных биохимических процессах, в том числе катализирует первые 2 этапа синтеза сиаловой кислоты (СК) в тканях. [2] Попытки лечения GNE-M препаратами СК повысили интерес к этой форме. Этот ген также ответствен за развитие наследственной формы миозита с включениями, описанного Z. Argov в 1984 г. [1].

Возраст дебюта при миопатии Нонака имеет широкий диапазон от 10 до 61 года (в среднем- 28 лет). Для начала заболевания характерны слабость и гипотрофия мышц передней группы голени с развитием степпажа [1,3]. Заболевание имеет неуклонно прогрессирующее медленное течение с постепенным распространением моторного дефицита на проксимальные группы мышц ног и тазового пояса. Мышцы рук вовлекаются в процесс спустя несколько лет. Особенностью этого варианта миопатии является сохранность четырехглавой мышцы, которая обычно не поражается даже в развернутых стадиях болезни. Кардиомиопатия, дыхательные нарушения и слабость мышц шеи описаны в отдельных сообщениях и появляются только на поздних стадиях болезни [5]. Обычно пациенты утрачивают способность самостоятельной ходьбы через 5–10 лет от момента манифестации болезни [3]. Новые наблюдения расширяют представления о клинической картине болезни.

В данной статье представлен случай GNE-M, верифицированный с использованием панельного исследования генов, предшествующим долгим диагностическим поиском.

Цель исследования – описание клинического случая, оценка клинико-лабораторной картины заболевания

Материалы и методы исследования

Настоящая работа содержит данные отделения медико-генетического консультирования ГБУЗ СО КДЦ ОЗМР г. Екатеринбурга. Протокол исследования включал: данные анамнеза, неврологический и соматический статус, данные лабораторно-инструментальных методов обследования, молекулярно-генетического исследования на базе лаборатории молекулярной патологии «Геномед».

Результаты исследования и их обсуждение

Клинический случай

Пациентка, 26 г., впервые обратилась в медико-генетический центр в 25 лет в связи прогрессирующей слабостью мышц верхних и нижних конечностей, изменением походки по направлению врача-невролога СОКБ №1 для уточнения диагноза.

Дебют заболевания с 18 лет (2014г.), когда после рождения первого ребенка появились изменение походки, слабость в нижних конечностях. С данными жалобами обратилась к неврологу по месту жительства. Была проведена ЭНМГ, по результатам которой предполагалась мышечная дистрофия (Говерса-Веландера). Пациентке проведена МРТ головного мозга, обнаружена врожденная арахноидальная киста больших размеров в лобно-височно-теменной области и кортикальная церебральная атрофия 2-3 степени. Женщина обследована в нейрохирургическом отделении ГКБ№40, поставлен диагноз: врожденная арахноидальная киста больших размеров в лобно-височно-теменной области; прогрессирующая мышечная дистрофия (миопатия), преимущественно плече-лопаточно-перонеальная форма; умеренный вялый парез в стопах.

Через 4 года (в конце 2018г.) на фоне второй беременности и родов симптоматика стала прогрессировать – нарастание мышечной слабости в дистальных отделах конечностей, гипотрофии мышц кистей, передней группы мышц голеней и стоп. В августе 2019 года женщина была госпитализирована в неврологическое отделение СОКБ№1 для обследования. В неврологическом статусе отмечалась умеренная слабость мимических мышц, преимущественное вовлечение плече-лопаточной и перонеальной мускулатуры, легкий верхний вялый парез проксимально и дистально в руках, выраженный дистальный в ногах, нарушение функции ходьбы. Проведена ЭНМГ - выявлены миотонические разряды, что указывает на мышечную дистрофию, по данным фонокардиограммы обнаружен пролапс передней створки митрального клапана без нарушения запирающей функции, на ЭКГ - синусовая тахикардия, нарушение процессов реполяризации левого желудочка, УЗДГ вен нижних конечностей – без нарушения проходимости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек – без изменений, показатель уровня активности креатинфосфокиназы (КФК) крови в норме – 64,7 Ед/л. Повторно проведена МРТ головного мозга - врожденная арахноидальная киста больших размеров в области передней и средней черепных ямок, асимптомная, без динамического роста. По данным офтальмологического исследования – миопия 1 степени. Пациентке поставлен диагноз: нервно-мышечное заболевание, случай спорадический: миотоническая дистрофия Россолимо-Куршмана-Штенерта-Баттена. Дифференциальный диагноз с миотонией Томсена, миопатией Давиденкова, амиотрофией Шарко-Мари-Тута, миопатией Ландузи-Дежерина. С 2019 года оформлена инвалидность.

Женщина консультирована генетиком, неврологом КДЦ ОЗМР, проведено обследование в МГЦ «Геномед». Методом высоко производительного секвенирования (MPS:MassiveParallelSequencing), «Большая неврологическая панель» выявлен описанный ранее патогенный вариант с.1853Т>С в гене *GNE* в гомозиготном состоянии. Биаллельные мутации в гене *GNE* приводят к развитию заболевания миопатия Нонака (*GNE*-миопатия) с аутосомно-рецессивным типом наследования. Клинические проявления у больной в большой степени соответствуют клинике данного заболевания, таким образом, выявленный патогенный вариант в гене *GNE* в гомозиготном состоянии можно оценить как вероятно каузативный.

В настоящее время в неврологическом статусе пациентки отмечается легкая гипомимия; мышечный тонус умеренно снижен, больше дистально; гипотрофия мышц плечевого пояса, лопаток, кистей, стоп, голеней. Затруднение при подъеме рук, не может ходить на пятках. При ходьбе отмечаются элементы ступажа. Рекурвация локтевых суставов, контрактуры голеностопных суставов, высокий свод стопы. Мышечная сила в дистальных и проксимальных отделах рук — 4 балла, проксимально нижние конечности – 3 балла, дистально нижние конечности – 2-3 балла. Сухожильные рефлексы с рук — снижены. Коленный и ахиллов рефлексы — не вызываются. Брюшные рефлексы – живые. Отмечается

нарушение осанки. Положительный прием Говерса. Показатель КФК крови 180 Ед/л (в пределах референсных значений).

На основании клинического, нейрофизиологического, лабораторного исследования и генетического тестирования пациентке поставлен диагноз: наследственное нервно-мышечное заболевание, с высокой степенью вероятности миопатия Нонаки (GNE-миопатия), обусловленная патогенным вариантом с.1853T>C в гене *GNE* в гомозиготном состоянии, выявленном методом массового параллельного секвенирования. Врожденная арахноидальная киста больших размеров в лобно-височно-теменной области. Женщине рекомендовано проведение валидирующей молекулярно-генетической диагностики — подтверждение мутации секвенированием по Сэнгеру (обследование консультируемой, матери и отца, либо только родителей консультируемой) и наблюдение в медико-генетическом центре.

Выводы:

1. Данный клинический случай показывает трудность в диагностике миопатии Нонака из-за схожести клинической картины с рядом наследственных нервно-мышечных заболеваний и их генетической гетерогенностью.
2. У пациентов со слабостью передней группы мышц голени алгоритм дифференциальной диагностики должен включать формы дистальных миопатий.
3. Для молекулярно-генетической диагностики данной миопатии предпочтительнее проведение панельного исследования генов или полное геномное секвенирование.

Список литературы:

1. Дадали Е.Л. Клинико-генетические характеристики миопатии Нонака (GNE-миопатии) у российских больных / Е.Л. Дадали, А.Ф. Муртазина, С.С. Никитин, Г.Е. Руденская, О.П. Рыжкова, И.В. Шаркова, А.Л. Чухрова // Нервно-мышечные болезни. – 2019 – Т.9. - №3 - С. 56-66
2. Руденская Г.Е. GNE-миопатия (миопатия Нонаки) / Г.Е. Руденская, О.П. Рыжкова, А.Л. Чухрова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии – 2019 – Т.13. - №4 – С. 85–90
3. Choi Y.C. Progression of GNE-myopathy based on the patient-reported outcome / Choi Y.C., Kim D.S., Park Y.E., Shin J.H. // ClinNeurol – 2019 – Т.15 - №3 – С. 75–84
4. Ishiura S. Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation / Ishiura S., Nonaka I., Satoyoshi E., Sunohara N. // Neurol Sci – 1981 – Т.51 - №1 – С. 41–55
5. Mansbach H. GNE-genotype explains 20 % of phenotypic variability in GNE-myopathy / Mansbach H., Pogoryelova O. Wilson I.J., // Neurol Genet – 2019 -Т.5. - №1. – С. 308