

Единственный в родословной случай миотонической дистрофии 1 типа (клиническое наблюдение)

1 – ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург. 2 – Поликлиника УрО РАН, г. Екатеринбург. 3 – ГБУЗ СО «Психиатрическая больница № 3», г. Екатеринбург

Kodintsev A.N., Egorova A.D., Shirokov V.A., Potaturko A.V.

A clinical observation of myotonic dystrophy type 1, the single known case in the family

Резюме

Миотоническая дистрофия – наследственное заболевание из группы нервномышечных заболеваний, характеризующееся поражением различных органов и систем. В данном наблюдении описывается клинический случай миотонической дистрофии 1 типа у пациента, которому был поставлен диагноз спустя 15 лет от дебюта заболевания вследствие нестандартного внешнего вида пациента, полиморбидности, отсутствия генетической предрасположенности, вариабельной клиники. Особенностью данного наблюдения является то, что данный случай МД 1 типа является единственным в семье. Благодаря доступности современных молекулярно-генетических методов исследования, удалось обнаружить основной субстрат данного заболевания и окончательно подтвердить предварительный диагноз.

Ключевые слова: миотоническая дистрофия, болезнь Штейнерта, клинический случай

Summary

Myotonic dystrophy is a genetic muscle disease, characterized by multiorgan damage. We report a clinical case of type 1 myotonic dystrophy diagnosed 15 years after the onset of the disease. Such a delay in diagnosis can be attributed to a number of circumstances including a negative family anamnesis, variability in patient's clinical manifestations, multimorbidity and a specific habitus aegroti. This case of myotonic dystrophy is the only reported in the family. Due to the modern molecular genetic research methods, it became possible to detect the main substrate of this disease and finally confirm the preliminary diagnosis.

Key words: myotonic dystrophy, Steinert disease, case report

Введение

Миотоническая дистрофия (Россолимо-Куршмана-Штейнерта-Баттена), МД, G 71.1, – наследственное мультисистемное заболевание из группы нервномышечных заболеваний, при котором сочетается миотония с дистрофическими процессами в мышцах. Это генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и сильно вариабельной экспрессией гена. Заболевание встречается с частотой 13,5 на 100000 живых новорожденных [1].

Впервые наиболее полное и всеобъемлющее описание миотонической дистрофии было выполнено в 1909 году немецким врачом Штейнертом и его коллегами. Однако до Штейнерта многие ученые и врачи также публиковали случаи данного заболевания, в том числе Куршман и Баттен, но именно Штейнерт смог впервые объединить и связать отдельные симптомы в единое заболевание, тем самым сформировав полноценную клиническую картину, в результате МД 1 типа была названа в его честь «болезнь

Штейнерта», а ее причина (мутация гена DMPK) была открыта в 1992 г. [2, 3].

В настоящее время, благодаря развитию диагностических возможностей и появлению молекулярно-генетических методов исследования выявлены основные генетические мутации, которые приводят к развитию МД (например, экспансия повторов ЦТГ в ранее упомянутом гене DMPK на 19 хромосоме при МД 1 типа и 4-нуклеотидных повторов ЦЦТГ в гене ZnFP9 (CNBP) на 3 хромосоме при МД 2 типа) [2, 4].

В настоящее время выделяют два основных типа миотонической дистрофии. Для первого типа (болезни Штейнерта) характерно развитие мышечной слабости преимущественно в дистальных отделах конечностей (длинного сгибателя пальцев рук, передней большеберцовой мышцы, длинного разгибателя большого пальца и длинного разгибателя пальцев ног). Выделяют три формы МД 1 типа: врожденную (наиболее тяжелую), ювенильную и взрослую (наиболее распространенная).

При МД 2 типа (болезни Рикера, проксимальная миотоническая миопатия) характерно преимущественное вовлечение проксимальных мышц конечностей, развитие мышечных болей без атрофии. Системные проявления, такие как сердечные аритмии, гиперсомния, когнитивные нарушения, поведенческие изменения, катаракта, мужской гипогонадизм, алопеция чаще встречаются при МД 1 типа. Глухота встречается в приблизительно одинаковом проценте случаев. Нередко при МД 2 типа может наблюдаться выраженный тремор и несколько чаще развивается сахарный диабет 2 типа [2, 5, 6].

Таким образом, данный диагноз крайне затруднителен в постановке, так как сочетает в себе поражение не только нервно-мышечной системы, но и остальных органов и систем. При неврологическом осмотре выявляются специфичные признаки, позволяющие заподозрить наличие миотонической дистрофии: сочетание миотонии и дистрофии мышц, лобная алопеция, атрофии мимических мышц, круговой мышцы глаза и мышцы, поднимающей верхнее веко («уставшее» лицо), атрофия жевательных и височных мышц, отставание в умственном развитии. Для установления диагноза нередко требуется провести тщательную дифференциальную диагностику и исключить другие миопатии/миодистрофии. Для этого нередко измеряется концентрация КФК (которая может быть умеренно повышена – не более, чем в три раза). Также может наблюдаться гипергликемия. В 90% случаев по данным ЭХО-КГ выявляются признаки поражения сердца. Обследование с помощью щелевой лампы позволяет выявить катаракту. При электрофизиологическом исследовании (ЭНМГ, ЭМГ) в ряде случаев выявляются миопатические изменения, снижение амплитуды М-ответа (чаще при МД 1 типа), миотонические разряды. Однако наиболее точным методом диагностики, позволяющим установить диагноз МД, является генетическое исследование, позволяющее выявить мутации генов, характерных для разных типов миотонической дистрофии [1, 7, 8].

Клиническое наблюдение

Больной С., 36 лет поступил в неврологическое отделение ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП (г. Екатеринбург) с жалобами на слабость мышц, преимущественно выраженную в ногах. Пациент отмечает эпизоды падения (связывает с тем, что стопы «подгибаются кнаружи»), самостоятельно подняться не может. Слабость усиливается при подъеме по лестнице. Отмечает эпизоды головной боли (2 раза в месяц, преимущественно в весенне-летний период), связывает с физической нагрузкой (работа в саду), головная боль умеренной интенсивности, локализуется в височной области с двух сторон, не иррадирует, купируется приемом НПВС внутрь. Ночью головная боль не беспокоит, физическую активность не нарушает.

Также пациент отмечает боль в эпигастриальной области после нарушения диеты, умеренной интенсивности. Жалобы на облысение, снижение веса, потерю аппетита. Родственники отмечают снижение памяти пациента на текущие события.

Анамнез заболевания: с детства состоял на учете у

невролога и психиатра с диагнозом «задержка психического развития». Считает себя больным с 22 лет, когда впервые отметил постепенное снижение веса (со слов – на призывной комиссии в военкомате масса тела = 62 кг), потерю аппетита. В 22 года попал в ДТП, сильно ударился головой (со слов – сотрясение головного мозга) потерял сознание на 10 минут, за медицинской помощью не обращался. В период с 22 лет до 27 лет отметил усиленное выпадение волос на голове, снижение веса. С 27 лет отметил появление слабости в ногах (больше справа). В течение 3 лет слабость нарастала одинаково в двух ногах (с 30 лет не прогрессирует), в этот период отметил эпизоды падения (связывает с «подгибанием стоп» при ходьбе), изначально вставал самостоятельно, с 30 лет нуждается в посторонней помощи. Головная боль с 16 лет (частота, характер, интенсивность со временем не менялась). Со слов мамы: пациент с детства был неактивным ребенком, в настоящий момент нуждается в постоянном присмотре, живет с родственниками, апатичен. Подобные жалобы и симптомы у близких родственников не отмечаются.

ВИЧ, сифилис, туберкулез – отрицает, гепатиты – не помнит. Пациент не курит, употребляет алкоголь, преимущественно некрепкий (пиво) 1-2 дозы эпизодически, 1-2 раза в месяц употребляет крепкий алкоголь (200-300 мл). Хронические заболевания отрицает. Постоянно принимает витамины (Супрадин), гормональные препараты не принимал, кровь пациенту не переливали. Аллергологический анамнез – спокойный.

Объективный осмотр: Общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Масса тела – 50 кг. Рост – 178 см. Кожный покров бледной окраски, определяется иктеричность склер, диффузно расположенные гиперпигментированные очаги по телу (предположительно невусы), облысение лобной, теменной и частично височных областей головы, приоткрытый рот, крупные зубы, язык влажный, обложен коричнево-желтым налетом. Границы сердца не расширены, тоны сердца ритмичные, чистые, дополнительные шумы не выслушиваются. Артериальное давление – 116/72 мм.рт.ст. на обеих руках. При перкуссии грудной клетки – ясный легочный звук, при аускультации – везикулярное дыхание, хрипов нет. Язык влажный, обложен коричнево-желтым налетом по средней линии. Живот мягкий, безболезненный, перитонеальные симптомы отрицательные. Печень по краю реберной дуги. Симптомы Кера, Орнтера-Грекова, Мерфи, Пекарского, Керте, Мейо-Робсона, Шоффара, Мюсси-Георгиевского (справа и слева) – отрицательные. Поясничная область без особенностей, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Неврологический статус: Менингеальные симптомы отсутствуют. Обоняние сохранено, отмечает снижение остроты зрения, глазные щели D=S, зрачки круглые, равномерные, прямая и содружественная реакция зрачков на свет живая. Ограничено отведение правого и левого глаза кнаружи, акт конвергенции и аккомодации ослаблен с двух сторон. Косоглазия, диплопии – нет, определяется установочный двухсторонний нистагм. Корнеальные рефлексы сохранены, отмечается локальная гипестезия в

области надпереносья. Определяется гипотрофия височных, щечных и жевательных мышц с двух сторон. Сглажена носогубная складка слева. Определяется лагофталм с двух сторон, слабость щечной мышцы больше справа. Глоточный рефлекс снижен с двух сторон. Гипотрофия трапецевидных и грудинно-ключичных мышц. Дизартрия, дисфония, аномалия прикуса.

Гипотония и гипотрофия мышц верхних и нижних конечностей (больше выражены в дистальных отделах). Тонус снижен больше в правой нижней конечности. Сила мышц снижена в дистальных отделах верхних и нижних конечностей – 3/4 балла, в проксимальных отделах – 5 баллов. Положительный симптом Говерса. Походка – по типу степпажной. Пошатывание в позе Ромберга. В сенсibilизированной пробе Ромберга падение (больше выражено влево), пальценосовая проба – с интенцией. При оценке чувствительности: локальная гипестезия по передней поверхности плеча справа, гиперестезия стоп, глубокомышечное чувство сохранено. Болевой синдром отсутствует, положительный симптом Тиннеля на уровне запястного канала слева. Сухожильные бицепс-рефлексы, трицепс-рефлексы – равномерные, живые, карпорадиальные рефлексы отсутствуют. Коленные, ахилловы рефлексы справа отсутствуют, слева – снижены. Брюшные рефлексы оживлены. Патологические рефлексы и рефлексы орального автоматизма отсутствуют. При перкуссии области тенара определяется симптом «мышечного валика» больше справа, также данный симптом выявляется при перкуссии языка (больше слева). Ходьба на носках и пятках невозможна. При скрининговом исследовании когнитивных функций выявлено нарушение краткосрочной памяти, ошибки при счете ($100 - 7 = 93$, $93 - 7 = 83$ и т.д.), тест рисования часов – 10/10 баллов.

Результаты обследований: Оценка когнитивного статуса по шкале MoCA – 21 балл. Госпитальная шкала тревоги и депрессии: депрессия – 7 баллов, тревога – 6 баллов. ОАК, ОАМ, иммунологический анализ крови – без значимых изменений. ЭКГ – очаговая блокада правой ножки пучка Гиса, синдром ранней реполяризации желудочков. Биохимический анализ крови: повышение уровня КФК – 291,2 Е/л (норма 190 Е/л). УЗИ брахиоцефальных артерий, шейных сегментов сонных артерий в норме. УЗИ артерий основания головного мозга: признаки стеноза легкой степени средней мозговой артерии в сегменте M1 с обеих сторон. УЗИ сердца: минимальная митральная регургитация. ЭНМГ верхних и нижних конечностей: отмечается некоторое снижение амплитуды М-ответа по локтевым, срединным, лучевым, малоберцовым и большеберцовым нервам, что свидетельствует об аксональном характере нарушений. При проведении игольчатой миографии (m. deltoideus dex., m. vastus later. dex), определяется спонтанная активность в виде положительных острых волн и миотонические разряды; потенциалы фибрилляций и фасцикуляций не регистрируются; определяются потенциалы двигательных единиц уменьшенной длительности и сниженной амплитуды. МРТ головного мозга (от 2015 г.): перивентрикулярная лейкоэнцефалопатия, возможно, гипоксического генеза.

В отделении больной прошел курс медикаментозной терапии: витамин В12, тиоктоцид, пирацетам, нейромидин. Курс физиолечения: массаж нижних конечностей, ЛФК верхних и нижних конечностей, грязевые аппликации на область верхних и нижних конечностей. Вихревые ванны. Магнитотерапия на область верхних и нижних конечностей. Из отделения выписался с незначительным улучшением, отмечал улучшение устойчивости при ходьбе.

Обсуждение

Первоначально пациенту был поставлен диагноз «Мультифокальная моторная полинейропатия». Обратил на себя внимание тот факт, что пациенту не был установлен диагноз в течение 15 лет вследствие нестандартного внешнего вида, полиморбидности, отсутствия генетической предрасположенности, вариабельной клиники, которая не соответствовала ни одному ранее установленному диагнозу. Был поставлен вопрос о наследственной амиотрофии, в ходе обсуждения были исключены детские и юношеские типы заболеваний, так как у пациента впервые клиническая манифестация проявилась в 22 года. Также был учтен длительно текущий характер патологии. Проводился дифференциальный диагноз с БАС, но игольчатая миография исключила данную патологию. При этом, не было зарегистрировано фасцикуляций, выявлена спонтанная активность в виде положительных острых волн, что подтверждает гибель мышечных волокон, зарегистрированы миотонические разряды.

Таким образом, предварительный клинический диагноз «Миотоническая дистрофия Россолимо-Куршмана-Штейнберга» был установлен как диагноз – исключение. Пациент был направлен на медико-генетическое консультирование в ГБУЗ СО КДЦ «Охраны здоровья матери и ребенка» (г. Екатеринбург). Был проведен генетический ДНК-анализ (Центр молекулярной генетики, г. Москва) наиболее частых мутаций в гене DMPK, по результатам которого было выявлено, что в одной из хромосом выявлено увеличенное число копий СТГ-повторов 3'-нетранслируемой области гена миотонинпротеинкиназы, ответственного за развитие миотонической дистрофии. На основании клинко-нейрофизиологического и генетического обследования пациенту был установлен окончательный диагноз миотонической дистрофии 1 типа.

К сожалению, в настоящее время эффективная этиотропная и патогенетическая терапия МД отсутствует. Основные подходы заключаются в симптоматическом лечении миотонии, мышечной боли, гиперсомнии и других системных проявлений, профилактике кардиопульмональных осложнений, сохранении двигательных функций и способности к самообслуживанию. Для лечения выраженной миотонии применяются антиконвульсанты (фенитоин, карбамазепин) и антиаритмики (мексилетин) [7, 8]. В небольшом исследовании Bassez с соавт. (2018) выявлена эффективность метформина, которая выражалась в увеличении мышечной силы и улучшении результатов 6-минутного теста ходьбы. Подтверждение данных результатов в более крупных исследованиях позволит

применять метформин не только для терапии сахарного диабета 2 типа у пациентов с МД, но и для улучшения двигательных функций [9].

В декабре 2014 г. начато исследование, оценивающее эффективность антисмысловой терапии (ISIS-DMPKRx) у взрослых пациентов с МД 1 типа (NCT03692312, clinicaltrials.gov). Ранние результаты (фаза 1/2a) продемонстрировали хорошую переносимость и функциональные исходы применения тестируемого антисмыслового олигонуклеотида ISIS-DMPKRx, что позволяет дальше продолжить исследование его эффективности.

Продолжается изучение (NCT02858908, clinicaltrials.gov, запущено в 2018 г.) эффективности и безопасности препарата тидеглусиба (ингибитор гликоген-синтазы киназы 3) в мультицентровом РКИ у детей и подростков (6-16 лет) с врожденной МД. В более раннем исследовании (NCT02858908, clinicaltrials.gov, завершено в 2018 г.) во 2 фазе тидеглусиб позволил улучшить когнитивные и двигательные функции, уменьшить выраженность слабости у 16 пациентов с врожденной и ювенильной формой МД 1 типа.

Также в настоящее время продолжают исследования возможности использования генной терапии (с помощью TALEN или CRISP-Cas9 нуклеаз) для уменьшения количества ЦТГ повторов в соответствующем гене [10].

Заключение

Как показывает описанный нами случай, в клинической практике важно обращать внимание на нетипичные особенности различных заболеваний нервной системы. У данного пациента не прослеживалась прямая наследственная предрасположенность, отсутствовали системные проявления заболевания, а также наблюдались нетипичные признаки (гиперестезия стоп, изменения по данным ЭНМГ), что изначально навело на мысль о прогрессирующей нейропатии. Однако, в последующем при

многократном повторном осмотре (в том числе более позднее выявление слабо выраженных миотонических знаков) и анализе всего анамнеза был установлен предварительный диагноз миотонической дистрофии 1 типа, в последствии подтвержденный генетическим исследованием.

Таким образом, мы надеемся, что данный клинический случай позволит практикующим врачам обеспечить своевременную диагностику МД, сформировать тактику ведения пациента и выбор симптоматической терапии (при необходимости хирургической коррекции) для предотвращения развития осложнений. ■

Кодинцев Антон Николаевич (Kodintsev Anton Nikolaevich) – клинический ординатор 2-го года обучения ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора; врач-терапевт поликлиники УрО РАН. **Егорова Анна Дмитриевна** (Egorova Anna Dmitrievna) – врач-невролог государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Психиатрическая больница № 3». **Широков Василий Афонасьевич** (Shirokov Vasily Afonasevich) – д.м.н., профессор, руководитель НПО «Клиника неврологии» ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора. **Потатурко Алексей Владимирович** (Potaturko Alexey Vladimirovich) – к.м.н., заведующий неврологическим отделением ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора. Автор, ответственный за переписку: Кодинцев Антон Николаевич. Адрес для переписки: – улица Московская 12, Екатеринбург, 620014. Телефон: 89122109396, antonkodintsev@mail.ru

Литература:

1. Стеценко Т.И. Миотоническая дистрофия. Современное представление и собственное наблюдение. Современная педиатрия. 2014; 1(57): 64-7.
2. Meola G., Cardani R. Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. Biochim Biophys Acta. 2015; 1852(4): 594-606.
3. Mishra S.K., Singh S., Lee B. et al. "Dystrophia Myotonica" and the Legacy of Hans Gustav Wilhelm Steinert. Ann Indian Acad Neurol. 2018; 21(2): 116-18.
4. Day J.W., Ricker K., Jacobsen J.F. et al. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. Neurology. 2003; 60(4): 657-64.
5. Kamsteeg E.J., Kress W., Catalli C. et al. Best practice guidelines and recommendations on the molecular diagnosis of myotonic dystrophy types 1 and 2. Eur J Hum Genet. 2012; 20(12): 1203-8.
6. Руденская Г.Е., Поляков А.В. Миотоническая дистрофия 2-го типа. Анн. клин. эксперимент. неврол. 2012; 2: 55-60.
7. Thornton C.A. Myotonic dystrophy. Neurol Clin. 2014; 32(3): 705-19.
8. Brust John C.M., ed. Current diagnosis and treatment in neurology (Current Diagnosis and Treatment), 3rd ed. McGraw-Hill Education / Medical; 2019.
9. Bassez G., Audureau E., Hogrel J.Y. et al. Improved mobility with metformin in patients with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled trial. Improved mobility with metformin in patients with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled trial. Brain. 2018; 141(10): 2855-2865.
10. Gourdon G., Meola G. Myotonic Dystrophies: State of the Art of New Therapeutic Developments for the CNS. Front Cell Neurosci. 2017; 11: 101.