



Т. А. ДОВБОНОС, Л. С. ТУРУК

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, Київ

Міотонічна дистрофія. Клінічний випадок

Висвітлено сучасні уявлення про етіопатогенез, класифікацію, характерні клінічні ознаки, діагностичний алгоритм та підходи до лікування міотонічної дистрофії. Описано власне клінічне спостереження.

Ключові слова: міотонічна дистрофія, нервово-м'язове захворювання.

Міотонічна дистрофія (МД, myotonic dystrophy, «дистрофічна міотонія», хвороба Штейнберта—Баттена—Куршмана—Россолімо, G 71.1 за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду) — спадкове нервово-м'язове багатосистемне захворювання з характерним поєднанням ознак міотонії та дистрофічних процесів у м'язовій, серцево-судинній, нервовій і ендокринній системах, структурах ока. Має автосомно-домінантний тип успадкування з варіабельною пенетрантністю гена. Вважається найпоширенішою міотонією, яка може дебютувати від пренатального періоду до 50—60 років, найчастіше — у віці 15—35 років. Виділяють вроджену, юнацьку, класичну (20—30 років), мінімальну (50—60 років) форму. Частота розвитку патології становить 2,5—5,0 випадку на 100 тис. населення (міотонія Томсена і Беккера — 0,3—0,7 випадку на 100 тис.). Це найпоширеніша мідистрофія зрілого віку [11].

Перші уявлення про клініку хвороби запропонували незалежно один від одного уродженець Одеси Г. І. Россолімо (1901), німецькі вчені Н. Steiner і F. Batten (1909). Лише дев'яносто років потому, у 1997 р., Н. Hofmann-Radvanyi та G. Gourdon, досліджуючи ДНК хворого з клінічними ознаками МД, виявили мутований відрізок із ЦТГ (цитозин-тіамінгуанін)-повторами. Пізніше було встановлено патогенетичну роль білків MBNL (Muscleblind-like protein) і редукції каналів хлору 1-го типу (CLC1) у м'язах. У 2007 р. для поінформованості пацієнтів

із МД та надання їм підтримки було створено Фундацію міотонічної дистрофії (Myotonic Dystrophy Foundation (MDF)) [1, 3, 4, 6].

Відомо, що МД є гетерогенним захворюванням: підтип МД 1 спричиняє мутація гена на 19-й хромосомі (19q13.3), підтип МД 2 — мутація гена на 3-й хромосомі (3q21), інші рідкісні типи МД — мутації генів на 15-й хромосомі (15q21—q24) [2, 9]. У 98 % випадків визначають підтип МД 1 (DMPK ген 19q13). Продуктом гена є білок міотонінпротеїнкіназа (серинтреонінпротеїнкіназа, DM-протеїнкіназа, myotonicdystrophyproteinkinase (DMPK)). Шість підтипів DM-протеїнкінази трапляються у скелетних і гладеньких м'язах, міокарді (волокна Пуркіньє, вставні диски кардіоміоцитів), центральній нервовій системі (на апікальній мембрані епендими, судинному сплетенні, синапсах мозочка, гіпокампі, довгастому і середньому мозку), фібробластах, лімфоцитах [4].

Генетичний дефект при МД зумовлений декількома механізмами, провідним з яких вважають явище експансії (повторення) тринуклеотидної послідовності ЦТГ (рис. 1). У нормі кількість ЦТГ-повторів варіює від 5 до 37. Зазвичай МД маніфестує за наявності понад 50 повторів. Захворювання дебютує раніше і перебігає тяжче у разі різкого збільшення кількості повторів (понад 3000), у гомозигот, а також у разі успадкування МД від матері (імпринтинг). У нащадків пацієнтів із МД виявляють динамічну мутацію, тобто полегшення мутацій у потомків, а також феномен антиціпації — тяжчий перебіг і більш ранню маніфестацію хвороби [5, 6, 13].

© Т. А. Довбонос, Л. С. Турук, 2018

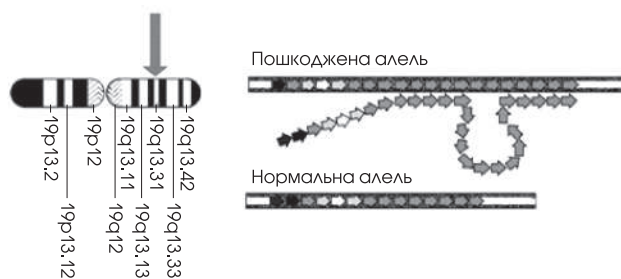


Рис. 1. Експансії тринуклеотидних повторів ЦТГ у протеїнкіназному гені 19-ї хромосоми (19q13.3) (10)

Іншим генетичним механізмом, який впливає на клінічний фенотип МД, є залучення у патологічний процес сусідніх з DMPK генів (мультигенний синдром). Зокрема зі зменшенням вмісту білка гена SIX5 підвищується активність Na^+/K^+ -АТФ-ази, що призводить до порушення серцевої провідності, метаболізму в кристалику тощо. Виникнення міотонічних феноменів пов'язують з редукцією каналів хлору 1-го типу (CLC1), мозаїчний характер ураження яких пояснює варіабельність клінічної симптоматики МД навіть у членів однієї родини [12].

Третьою патогенетичною складовою МД вважають токсичність мРНК. Синтезована із мутованої ділянки ДНК, вона містить надмірну кількість триплетів ЦУГ (цитозин-урацил-гуанін) [4, 13]. Крім того, її токсичність пов'язана з порушенням сплайсингу (процесу «вирізання» із пре-мРНК). Ці процеси у головному мозку призводять до порушення синтезу і розподілу NMDA-рецепторів 1-го типу на мембрані нейронів. Крім того, підвищення експресії фетальних ізоформ мікротубулін-асоційованого τ -протеїну в головному мозку спричиняє розвиток церебральної дегенерації [12].

Захворювання не має гендерних та географічних особливостей [4] і характеризується повільним прогресуванням. Останнє може бути спричинене поступовим накопиченням ЦТГ-повторів до 50—80 щорічно.

Клінічна картина МД здебільшого характеризується полісистемністю, але домінуючими виявами зазвичай є ознаки дистрофії та спазматичних скорочень у смугастих м'язах. Міотонічні спазми виявляються на початку довільного активного руху, наприклад, при спробі розтиснути кулак, відкрити рот, свиснути. Вони переважно спостерігаються у згиначах рук і ніг, частіше — в пальцях, та жувальних м'язах за відсутності вираженої м'язової атрофії.

Опорними клінічними симптомами МД є такі ознаки:

- міотонія дії — спазм м'язів та утруднення розслаблення після форсованого скорочення м'язів; після повторних рухів інтенсивність спазму зменшується і після 5—7 спроб зникає;
- перкусійна міотонія — на місці удару по м'язу неврологічним молоточком на 4—8-й секунді з'являється заглиблення («міотонічний рівчак»).

Симптом «валика» частіше спостерігається при ударі молоточком у ділянці тенора кисті, чотириголового м'яза стегна, дельтоподібного м'яза і в дебюті хвороби в ділянці язика;

- ЕМГ міотонія — активний рух або перкусія м'яза спричиняє високочастотні повторні розряди, які спочатку збільшуються за частотою та амплітудою, а потім зменшуються (звуковий еквівалент «бомбардувальник, котрий пікірує»). Виявляють міотонічні тривалі розряди великої тривалості, потенціали фібриляції і гострих хвиль переважно у дистальних м'язах кінцівок.

З наростанням м'язової слабкості й атрофії симптоми міотонії на пізніх стадіях захворювання зникають. Атрофія м'язів часто виражена в жувальних (скроневого), над- і підосного, грудниноключично-соскоподібному м'язах, а також у перонеальній групі. Можлива атрофія мімічних м'язів і м'яза-підіймача верхньої повіки.

Генетично детерміновані зміни м'язів обличчя формують характерні фенотипні риси: амімія, напівзаплющені очі, виражені скроневі ямки, видовжена тонка шия. Внаслідок атрофії лицьової мускулатури, сіруватого відтінку шкірних покривів обличчя хворих часто набуває маскоподібного, похмурого, сумного виразу. Враження бульбарних м'язів надає носового відтінку голосу, робить мало розбірливою мову, спричиняє утруднення ковтання, поперхування.

Слабкість і атрофія розвиваються також у дистальних відділах верхніх кінцівок та перонеальній групі м'язів, що з часом призводить до формування «мавпячої кисті», стопи Фридрайха, зміни ходи за типом «степаж».

На електроміограмі спостерігають поєднання міопатичних і невропатичних змін. Спорідненою ознакою МД з іншими м'язовими дистрофіями є підвищення вмісту креатинкінази в крові. Результати біопсії м'язів засвідчують наявність атрофованих і гіпертрофованих м'язових волокон.

Позам'язові порушення виявляються психічними, ендокринними, вісцеральними розладами та очними порушеннями (рис. 2). Зниження інтелекту відзначають у 30—50% хворих з МД. Кожен третій пацієнт з МД має порушення сну: нічне апное («прокляття Ондіна») та/або гіперсомнію [2]. У хворих часто виявляють кардіоміопатію, напади Адамса—Стокса, серцеву недостатність, пролапс мітрального клапана (у 20—30%), мегаколон, альвеолярну гіповентиляцію та рецидивну легеневу інфекцію (внаслідок слабкості діафрагми і міжреберних м'язів), катаракту (близько 90%), ендокринні розлади (гіпотиреоз, первинний гіпогонадізм, цукровий діабет). Тому, окрім генеалогічного та молекулярно-генетичного досліджень, до рекомендованої програми обстеження хворого входять електрокардіограма, ехокардіоскопія, консультація терапевта, ендокринолога, окуліста.

Генетичне тестування MDF рекомендує для оцінки ризику при плануванні сім'ї та моніторингу під

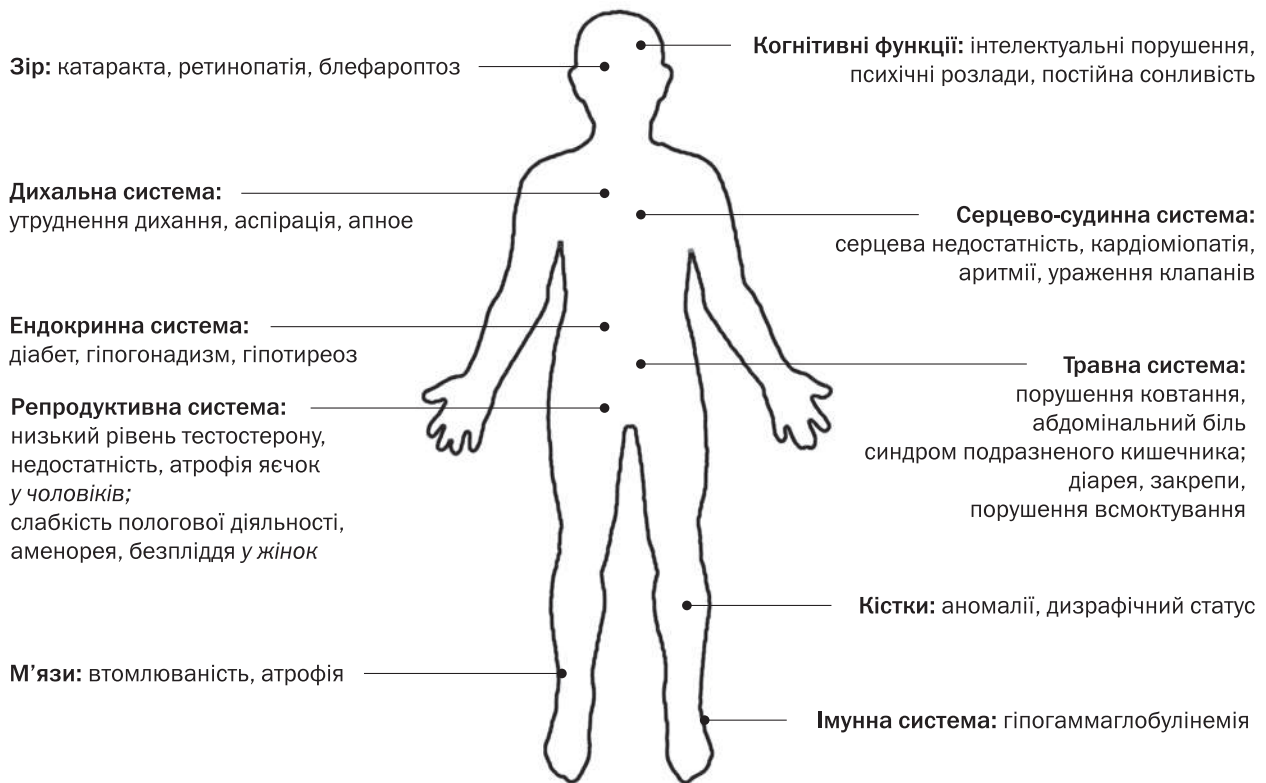


Рис. 2. Полісистемний характер ураження при міотонічній дистрофії (13)

час вагітності, при підготовці до операції, а також за бажанням пацієнта для зменшення комплексу додаткових медичних тестів. У разі неможливості проведення генетичного тестування електронейроміографія (ЕНМГ) є високоефективним методом підтвердження діагнозу за наявності характерного полісистемного комплексу ознак [10, 14].

Клінічний випадок

Пацієнт, 43 роки, звернувся зі скаргами на слабкість м'язів кінцівок, особливо кистей, утруднення при вставанні та підніманні сходами. З анамнезу відомо, що перші симптоми з'явилися після військової служби близько 20 років тому. Одружений, сімейний анамнез за нервово-м'язовими захворюваннями не обтяжений.

Під час огляду привертали увагу напівопущені повіки, слабкість і гіпотрофія м'язів обличчя, лобне облісіння, низьке розміщення вушних раковин, гіпотрофія скроневих м'язів (рис. 3), ознаки генікомастії.

Неврологічний статус: черепна іннервація без патології, помірний в'ялий тетрапарез, вираженіший у дистальних відділах кінцівок, фізіологічні рефлексивні з кінцівок знижені, патологічні — відсутні, гіпотрофія надосного і підосного м'язів (рис. 4), тенорів та гіпотенорів; чутлива і координаторна функції збережені; виражений дистальний гіпергідроз, акроціаноз, функцію тазових органів контролює.

Нанесення ударів молоточком по грудних м'язах, язика і тенора супроводжувалося появою

симптому «міотонічного ривчака» (рис. 5, 6). При пробі з навантаженням (багаторазове стискання пальців кисті в кулак) спостерігали тонічне приведення великого пальця, вираженіше на правій кисті. Під час вставання опирався на оточуючі предмети, поступово випростовуючись.

Загальні аналізи крові і сечі, біохімічний аналіз крові та коагулограма без ознак патології. В крові рівень тиреотропного гормону становив 1,34 мкМО/л (норма — 0,4—4,0 мкМО/л), γ -глутамінтрансферази — 45,2 ОД/л (норма — 0—55 ОД/л), аспартатамінотрансферази — 25 ОД/л (норма < 50 ОД/л), аланінамінотрансферази — 30,14 ОД/л (норма < 50 ОД/л), креатинкінази — 501,46 ОД/л (норма < 171 ОД/л). РІФ, РІБТ крові — негативний результат. ЕКГ-дослідження виявило синусовий правильний ритм, відхилення електричної осі серця вліво, блокаду передньоверхньої гілки лівої ніжки пучка Гіса, ознаки гіпоксії міокарда. За даними офтальмоскопії виявлено ознаки початкової катаракти. На магнітно-резонансній томограмі шийного відділу хребта відзначено інтраканальні протрузії міжхребцевих дисків С4—С5, С5—С6, С6—С7 (2,0 мм). Магнітно-резонансна томографія головного мозку: відсутність вогнищевих змін.

Під час ЕНМГ виявлено помірне зниження швидкості проведення збудження руховими волокнами окремих нервів верхніх кінцівок, помірне зниження амплітуди (сили скорочень) м'язів тенорів та гіпотенорів під час прямої стимуляції. Голко-



Рис. 3. Характерні фенотипічні риси обличчя хворого з міотонічною дистрофією



Рис. 4. Гіпотрофія надосного і підосного м'язів



Рис. 5. Симптом «міотонічного рівчака», акроціаноз



Рис. 6. Тонічне приведення великого пальця після удару молоточком по м'язах тенера

ва електроміографія дистальних і проксимальних м'язів кінцівок дала змогу визначити візуальні й аускультативні ознаки нейроміотонії. Параметри потенціалів рухових одиниць помірно змінені за міопатичним типом.

Клінічний випадок демонструє характерне для підтипу 1 МД ураження дистальних відділів м'язів верхніх та нижніх кінцівок, м'язів обличчя, поєднання симптомів міотонії дії, перкусійної міотонії, міотонічних реакцій під час електроміографії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — Т. Д.; збір та обробка матеріалу, написання тексту — Т. Д., Л. Т.

Література

1. Евтушенко С. К., Гончарова Я. А., Сергиенко А. В. и др. Миотония Куршманна—Баттена—Штейнерта—Россолимо: описание клинической картины и трудностей диагностического поиска // *Международ. неврол. журн.* — 2010. — № 3(33).
2. Стеценко Т. И. Миотоническая дистрофия. Современное представление и собственное наблюдение // *Совр. педиатрия.* — 2014. — № 1(57). — С. 64—66.
3. Шнайдер Н. А. Дистрофическая миотония и беременность // *Международ. неврол. журн.* — 2009. — № 1(23). — С. 135—141.
4. Шнайдер Н. А., Козулина Е. А., Дмитренко Д. В. Клинико-генетическая гетерогенность дистрофической миотонии // *Международ. неврол. журн.* — 2007. — № 3(13). — С. 119—130.
5. Fu Y.-H., Pizzuti A., Fenwick R. Jr. et al. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy // *Sci.* — 1992. — Vol. 255. — P. 1256—1258.
6. Huber S., Kissel J., Shuttleworth E., Chakeres D. et al. Magnetic Resonance imaging and clinical correlates of intellectual impairment in myotonic dystrophy // *Arch. Neurol.* — 1989. — Vol. 46. — P. 536—540.
7. Karpati G., Hilton-Jones D., Bushby K., Griggs R. C. Disorders of voluntary muscle. — 8th ed. — Cambridge University Press, 2009. — P. 347—358.
8. Mahadevan M., Tsiflidis C., Sabourin L. et al. Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3 untranslated region of the gene // *Sci.* — 1992. — Vol. 255. — P. 1253—1255.
9. Mahadevan M. S. Myotonic dystrophy: is a narrow focus obscuring the rest of the field? // *Curr. Opin. Neurol.* — 2012. — Vol. 25(5). — P. 609—613.
10. Myotonic Dystrophy Foundation. Testing and Diagnosis. <https://www.myotonic.org/living-dm/testing-and-diagnosis>
11. Ranum L. P., Day J. W. Myotonicdystrophy: RNA pathogenesis comes into focus // *Am. J. Hum. Genet.* — 2004. — Vol. 74(5). — P. 793—804.
12. Seznec H., Agbulut O., Sergeant N. et al. Mice transgenic for the human myotonic dystrophy region with expanded CTG repeats display muscular and brain abnormalities // *Hum. Mol. Genet.* — 2001. — Vol. 10. — P. 2717—2726.
13. Smeets H. J. M. A molecular genetic approach to myotonic dystrophy. Druk: 1991 SSN, Nijmegen. — P. 39—45.
14. UpToDate: Myotonic dystrophy: Etiology, clinical features, and diagnosis <https://www.uptodate.com/contents/myotonic-dystrophy-etiology-clinical-features-and-diagnosis>.

Т. А. ДОВБОНОС, Л. С. ТУРУК

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Миотоническая дистрофия. Клинический случай

Освещены современные представления об этиопатогенезе, классификации, характерные клинические признаки, диагностический алгоритм и подходы к лечению миотонической дистрофии. Описано собственно клиническое наблюдение.

Ключевые слова: миотоническая дистрофия, нервно-мышечное заболевание.

T. A. DOVBONOS, L. S. TURUK

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Myotonic dystrophy. Clinical case

The article presents modern issues on etiopathogenesis, classification, typical clinical signs, diagnostic algorithm and treatment approaches for myotonic dystrophy. The actual clinical case is described in the article.

Key words: myotonic dystrophy, neuromuscular disease.