

Е.А. Мамаева¹, Л.А. Федорова^{2,3}, С.Э. Воронович³, В.Д. Назаров⁴, А.И. Цветкова⁵

ТЯЖЕЛАЯ ВРОЖДЕННАЯ ФОРМА МИОТОНИЧЕСКОЙ ДИСТРОФИИ 1-го ТИПА

¹ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ²ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, ³ДГБ № 17 Святителя Николая Чудотворца,

⁴ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, ⁵СПб ГБУЗ «Городской поликлиники № 118», г. Санкт-Петербург, РФ



Миотоническая дистрофия 1-го типа – аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся выраженным клиническим полиморфизмом, причиной которого является мутация в 3'-нетранслируемом регионе гена *DMPK* в виде экспансии тринуклеотидных СТГ-повторов. Дебют варьирует от первых дней жизни до 50–60 лет. В статье освещены вопросы генетики, патогенеза, клинической картины неонатальной и инфантильной форм заболевания. Представлено собственное клиническое наблюдение пациента с генетически подтвержденной тяжелой формой неонатальной миотонической дистрофии 1-го типа.

Ключевые слова: неонатальная форма миотонической дистрофии Штейнера, мышечная гипотония, дыхательная недостаточность, клиническое наблюдение.

Цит.: Е.А. Мамаева, Л.А. Федорова, С.Э. Воронович, В.Д. Назаров, А.И. Цветкова. Тяжелая врожденная форма миотонической дистрофии 1-го типа. Педиатрия. 2018; 97 (1): 78–81.

Е.А. Mamaeva¹, L.A. Fedorova^{2,3}, S.E. Voronovich³, V.D. Nazarov⁴, A.I. Tsvetkova⁵

SEVERE CONGENITAL MYOTONIC DYSTROPHY TYPE 1

¹Almazov National Medical Research Center; ²St. Petersburg State Pediatric Medical University; ³City Children's Hospital № 17 of St. Nicholas; ⁴Pavlov First St. Petersburg State Medical University; ⁵City Polyclinic № 118, St. Petersburg, Russia

Myotonic dystrophy type 1 is an autosomal dominant disease characterized by a pronounced clinical polymorphism caused by a mutation in the 3' untranslated region of the *DMPK* gene in the form of trinucleotide STH repeats expansion. The debut varies from the first days of life to 50–60 years. The article covers issues of genetics, pathogenesis, clinical picture of neonatal and infantile forms of the disease. It presents clinical observation of a patient with a genetically confirmed severe form of neonatal myotonic dystrophy type 1.

Keywords: neonatal form of Steinert myotonic dystrophy, muscle hypotension, respiratory insufficiency, clinical observation.

Quote: E.A. Mamaeva, L.A. Fedorova, S.E. Voronovich, V.D. Nazarov, A.I. Tsvetkova. Severe congenital myotonic dystrophy type 1. *Pediatrics*. 2018; 97 (1): 78–81.

Миотоническая дистрофия 1-го типа (МД1) или миотоническая дистрофия Штейнера представляет собой аутосомно-доминантное мульти-системное заболевание, поражающее скелетную и гладкую мускулатуру, сердце, эндокринную систему, глаза и ЦНС. Причиной МД1 является

мутация в виде экспансии тринуклеотидных повторов СТГ в нетранслируемом регионе гена миотонинпротеинкиназы (*DMPK*), картированном в локусе 19q13.2-q13.3. В норме количество СТГ-повторов в гене *DMPK* варьирует от 5 до 34 [1].

Контактная информация:

Мамаева Екатерина Александровна – врач-невролог, младший научный сотрудник НИИ физиологии и патологии новорожденных ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ

Адрес: Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Тел.: (981) 955-04-92, E-mail: bregmi@yandex.ru

Статья поступила 15.11.17, принята к печати 10.01.18.

Contact Information:

Mamaeva Ekaterina Aleksandrovna – neurologist, junior researcher of the Research Laboratory of Physiology and Pathology of Newborns, Almazov National Medical Research Center

Address: Russia, 197341, St. Petersburg, Akkuratova str., 2

Tel.: (981) 955-04-92, E-mail: bregmi@yandex.ru

Received on Nov. 15, 2017, submitted for publication on Jan. 10, 2018.

МД1 – наиболее распространенная форма мышечной дистрофии среди взрослого населения с частотой 1 на 8000 человек. Спектр клинических проявлений очень широк и представляет собой спектр симптомов со значительной вариабельностью в зависимости от возраста дебюта, коррелирующего с числом CTG-повторов [2].

Различают 5 фенотипов МД1: премутация (35–49 CTG-повторов), взрослая форма с поздним началом (50–100/150 CTG-повторов), классическая взрослая форма (100–1000 CTG-повторов), детская (>800 CTG-повторов) и врожденная (неонатальная) формы (>1000 CTG-повторов). Для МД1 характерен феномен антиципации, проявляющийся манифестацией более тяжелых форм болезни с ранним началом в каждом последующем поколении [3]. Это объясняется нестабильностью участка CTG-повторов и последующим увеличением экспансии у сибсов.

Лица, несущие аллель с премутацией (количество CTG повторов от 35 до 49), асимптомны, но их дети имеют риск наследования мутантной экспансии (>50 CTG повторов) и появления симптомов заболевания [2].

Средний возраст дебюта взрослой формы с поздним началом составляет около 40–45 лет. Как указано выше, данный фенотип коррелирует с числом CTG-повторов от 50 до ~100–150. М.Е. Arsenault и соавт. в серии наблюдений 102 взрослых пациентов с «малой» экспансией CTG-повторов показали, что при экспансии от 50 до 99 повторов в клинической картине преобладала изолированная катаракта [4]. Миотония, слабость, дневная сонливость, миотонический паттерн на ЭНМГ значительно чаще выявлялись в группе с количеством CTG-повторов от 100 до 200.

Классическая форма заболевания дебютирует во втором десятилетии жизни развернутой мультисистемой клинической картиной. На первый план выступают дистальная мышечная слабость, миотония. Характерны катаракта, нарушения сердечной проводимости, реже выявляется дилатационная кардиомиопатия [5]. Вовлечение гладкой мускулатуры приводит к дисфагии, запорам, кишечной псевдообструкции или диарее [6, 7]. Патология со стороны эндокринной системой представлена гиперинсулинизмом, сахарным диабетом, дисфункцией щитовидной железы [8].

Несмотря на то, что первые описания миотонической дистрофии датируются еще началом XX века (Steinert, 1909), детская и врожденная формы заболевания не выделялись как специфические до 1960 г. [9].

Детская форма манифестирует в возрасте от 1 года до 10 лет и характеризуется диффузной мышечной гипотонией, слабостью, вовлечением лицевой мускулатуры, дизартрией, гнусавостью. Частой жалобой являются рецидивирующие боли в животе. Характерны интеллектуальные нарушения (средний уровень IQ варьирует от 70 до 80) [3].

Врожденная миотоническая дистрофия (ВМД) встречается гораздо реже – 1 случай на

47 619 живых новорожденных [10]. В течение многих лет считалось, что дети с данной формой заболевания рождаются только от матерей, страдающих МД1. Однако в 1994 г. Vergoffen и соавт. опубликовали первый случай отцовской трансмиссии врожденной формы МД1 [11]. В настоящее время описаны менее 10 клинических примеров с дебютом заболевания в неонатальном периоде и с передачей мутации от отцов [12–16].

Выделяют две формы ВМД – тяжелая и среднетяжелая. При тяжелой форме ВМД характерными осложнениями беременности являются многоводие, слабое шевеление плода, задержка внутриутробного развития, преждевременные роды [17, 18]. Клиническая картина характеризуется наличием дыхательных и бульбарных расстройств, потребностью в респираторной поддержке (искусственная вентиляция легких – ИВЛ), выраженной диффузной мышечной гипотонией, гипо- или арефлексией. Частым симптомом являются артрогриппоз и/или двусторонняя косолапость.

Среднетяжелую форму ВМД характеризуют отсутствие дыхательной недостаточности, множественные врожденные контрактуры или изолированная двусторонняя эквиноварусная косолапость, неэффективное сосание в первые недели жизни на фоне генерализованной мышечной гипотонии [10].

У детей с ВМД часто присутствуют слабость лицевой мускулатуры (лицевая диплегия), умеренный птоз в сочетании с выгнутой «шатровой» верхней губой.

В серии наблюдений [19–21] было показано, что унилатеральный парез правого купола диафрагмы в сочетании с респираторным дистресс-синдромом и диффузной мышечной гипотонией представляет собой значимый, но не патогномичный диагностический симптом. Вовлечение в патологический процесс диафрагмы также описано у новорожденных с врожденными миопатиями [20], спинальной мышечной атрофией с респираторным дистрессом 1-го типа (SMARD) [22].

Смертность в неонатальном периоде достигает 30–40% [23]. Выжившие дети демонстрируют уникальный «бифазный» тип течения заболевания [24]. В течение нескольких недель (иногда до нескольких месяцев) значительно снижается выраженность симптомов неонатального периода. Мышечная сила постепенно улучшается [25] и большинство пациентов в возрасте от 2 до 5 лет приобретает способность к самостоятельной ходьбе.

Мышечная слабость и миотонические феномены медленно прогрессируют и становятся выраженными только к 3-й декаде жизни, аналогично течению взрослой классической формы болезни. В ряде случаев потеря способности к самостоятельному передвижению возникает уже в возрасте 15–20 лет [2, 18].

Характерны трудности в обучении, задержка речевого развития, психиатрические отклонения, аутистическое поведение. Ряд авторов при

сравнении врожденной и детской форм показали, что дети с ВМД имеют более тяжелые интеллектуальные нарушения [25]. Ekström и соавт. в серии наблюдений 19 детей с тяжелой и 18 детей со среднетяжелой ВМД выявили трудности в обучении у 95 и 83% соответственно, при этом средние показатели IQ составили 40,3 (22–71) и 47,9 (26–85) соответственно [18]. Часто встречаются разнообразные гастроинтестинальные симптомы: запоры, диарея, диффузные боли в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс, недержание кала, что, вероятно, связано с поражением гладкой мускулатуры [17].

Такие «ключевые» особенности классической взрослой формы, как катаракта, сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология крайне редко манифестируют в детском возрасте. При исследовании зрительной функции у детей и подростков моложе 18 лет с ВМД не было выявлено ни одного случая истинной катаракты, однако патология хрусталика встречалась у 41% [18]. Также обращали на себя внимание высокая частота гиперметропии и астигматизма.

Описание клинического случая

Новорожденная девочка Ч. родилась от женщины 28 лет от I беременности, протекавшей на фоне многоводия, слабого шевеления плода, экстренного оперативного лечения флегмонозного аппендицита в 23 нед, угрозы прерывания в 28 нед, острого респираторного заболевания с подъемом температуры тела до субфебрильных цифр в 29 нед (получала антибактериальную терапию цефтриаксоном). У матери отягощен соматический анамнез: гипотиреоз (получает заместительную гормонотерапию), пролапс митрального клапана II степени, хронический тонзиллит. Роды I естественные преждевременные в 30^{6/7} недель. Масса тела при рождении 1330 г, длина 41 см, окружность головы 30 см, окружность груди 32 см. Оценка по шкале Апгар 3/5/7 баллов.

Обращали на себя внимания особенности фенотипа ребенка: готическое небо, микрогнатия, эквиноварусная двусторонняя деформация стоп, долихоцефалическая форма черепа (рис. 1).

Состояние при рождении крайне тяжелое за счет дыхательной недостаточности III степени, выраженного синдрома угнетения ЦНС. В родильном зале начата ИВЛ, однократно проведена заместительная терапия сурфактантом в дозе 180 мг/кг.

В возрасте 6 ч жизни ребенок переведен из родильного дома в отделение реанимации ДГБ № 17 г. Санкт-Петербурга с диагнозом: синдром дыхательных расстройств, дыхательная недостаточность III степени. Внутриамниотическая инфекция неуточненного генеза. Открытый артериальный проток? Асфиксия тяжелой степени. Анемия II степени. Пневмоторакс ненапряженный слева? Недоношенность 30^{6/7} недель.

При поступлении в отделение реанимации клиническая картина представлена тяжелым кардиореспираторным дистресс-синдромом, течением инфекционного процесса на фоне выраженного синдрома угнетения ЦНС. В течение 5 дней проводилась высокочастотная ИВЛ 100% кислородом, в дальнейшем с постепенным снижением параметров вентиляции.

По данным рентгенограммы органов грудной клетки выявлено высокое стояние (парез?) правого купола диафрагмы (рис. 2), проводилась дифференциальная диагностика с врожденным пороком развития, ателектазом средней доли правого легкого.

На 9-е сутки жизни по результатам нейросонограммы отмечены асимметричная бивентрикулодилатация VLS>VLD, внутрижелудочковое кровоизлияние II степени слева, повышение эхогенности перивентрикулярных зон с исходом в умеренную симметричную бивентрикулодилатацию без значимого нарастания размеров боковых желудочков к 26-м суткам жизни.

По результатам УЗИ органов брюшной полости выявлено повышение эхогенности пирамид в почках, в остальном без особенностей.

ЭХОКГ не выявила морфологических и гемодинамических нарушений.

К 30-м суткам жизни на фоне положительной динамики в соматическом статусе у ребенка сохранялись потребность в ИВЛ в связи с неэффективностью самостоятельного дыхания, выраженная диффузная мышечная гипотония, арефлексия, минимальная спонтанная двигательная активность.



Рис. 1. Особенности внешнего вида больной Ч. (описание в тексте).

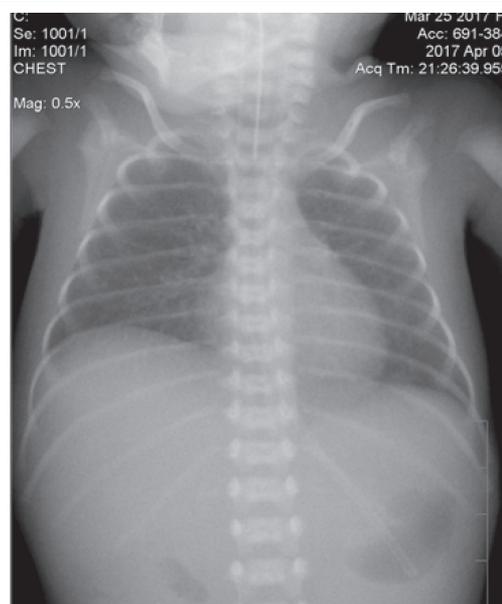


Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки больной Ч. (описание в тексте).

С диагностической целью проведена люмбальная пункция, общеклинический и вирусологический анализ ликвора исключил течение нейроинфекции. Результаты тандемной масс-спектрометрии исключили течение органических ацидурий, аминокислотопатий, дефектов β -окисления жирных кислот.

Был заподозрен дебют нервно-мышечного заболевания. Анализ крови на креатининфосфокиназу (КФК), лактатдегидрогеназу (ЛДГ) – в пределах возрастной нормы (КФК 64,6 ед/л, ЛДГ 252,4 ед/л). Игольчатая электронейромиограмма (ЭНМГ) выявила признаки выраженного первично-мышечного поражения.

Характерные фенотипические особенности, преобладание симптомов мышечной слабости над мышечной гипотонией, потребность в непрерывной респираторной поддержке (ИВЛ), нормальные значения КФК, а также первично-мышечный паттерн поражения по данным ЭНМГ позволили сузить круг дифференциальной диагностики до следующих групп заболеваний: врожденные структурные миопатии (немалиновая, центронуклеарная и др.), метаболические (митохондриальные) миопатии, ВМД 1-го типа.

Тщательный неврологический осмотр матери выявил особенности фенотипа: удлиненное гипомимическое лицо, атрофия височных и жевательных мышц, феномен «разогрева» в речи, миотонический спазм при разжимании пальцев рук, что характерно для взрослой формы МД1.

Молекулярно-генетическое исследование подтвердило наличие патологической экспансии СТГ повторов в гене *DMPK* у матери и ребенка (более 150 СТГ-повторов в первой аллели в гене *DMPK*), что на основании клинической картины позволило диагностировать тяжелую неонатальную форму ВМД у ребенка и классическую взрослую форму заболевания у матери.

При дальнейшем наблюдении ребенка отмечалась положительная динамика в неврологическом статусе: к 3,5 месяцев увеличился объем антигравитационных движений, усилился мышечный тонус. В 4 месяца появился сосательный рефлекс, синхронизированный с актом глотания. В 5 месяцев ребенок переведен на самостоятельное дыхание.

Таким образом, фенотип врожденной формы МД1 разительно отличается как от детской, так и от классической взрослой форм заболевания: отсутствуют клинические и электрофизиологические паттерны миотонии, в патологический процесс не вовлечены эндокринная и сердечно-сосудистая системы. Улучшение симптоматики в течение нескольких недель после рождения часто приводит к отсроченной, ретроспективной постановке диагноза при появлении развернутой клинической картины в более старшем возрасте.

Конфликт интересов: авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Guida M, Marger RS, Papp AC, Snyder PJ, Sedra MS, Kissel JT, Mendell JR, Prior TW. A molecular protocol for diagnosing myotonic dystrophy. *Clin. Chem.* 1995; 41: 69–72.
- Echene B, Rideau A, Roubertie A, Sébire G, Rivier F, Lemieux B. Myotonic dystrophy type 1 in childhood. Long-term evolution in patients surviving the neonatal period. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2008; 12: 210–223.
- Harper PS, Harley HJ, Reardon W, Shaw DJ. Anticipation in myotonic dystrophy: new lights on an old problem. *Am. J. Hum. Genet.* 1992; 51: 10–16.
- Arsenault ME, Prevost C, Lescault A, Laberge C, Puymirat J, Mathieu J. Clinical characteristics of myotonic dystrophy type 1 patients with small CTG expansions. *Neurology.* 2006; 66: 1248–1250.
- Petri H, Vissing J, Witting N, Bundgaard H, Køber L. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *Int. J. Cardiol.* 2012; 160: 82–88.
- Bellini M, Biagi S, Stasi C, Costa F, Mumolo MG, Ricchiuti A, Marchi S. Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 1821–1828.
- Glaser AM, Johnston JH, Gleason WA, Rhoads JM. Myotonic dystrophy as a cause of colonic pseudoobstruction: not just another constipated child. *Clin. Case Rep.* 2015; 3: 424–426.
- Ørngreen MC, Arlien-Søborg P, Duno M, Hertz JM, Vissing J. Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. *J. Neurol.* 2012; 259: 912–920.
- Vanier TM. Dystrophia myotonica in childhood. *Br. Med. J.* 1960; 2: 1284–1288.
- Hageman AT, Gabreëls FJ, Liem KD, Renkawek K, Boon JM. Congenital myotonic dystrophy; a report on thirteen cases and a review of the literature. *J. Neurol. Sci.* 1993; 115: 95–101.
- Bergoffen J, Kant J, Sladky J, McDonald-McGinn D, Zackai EH, Fischbeck KH. Paternal transmission of congenital myotonic dystrophy. *J. Med. Genet.* 1994; 31: 518–520.
- Ohya K, Tachi N, Chiba S, Sato T, Kon S, Kikuchi K, Imamura S, Yamagata H, Miki T. Congenital myotonic dystrophy transmitted from an asymptomatic father with a DM-specic gene. *Neurology.* 1994; 44: 1958–1960.
- Nakagawa K, Yamada H, Higuchi I, Kaminishi Y, Miki T, Johnson T, Osame M. A case of paternally inherited congenital myotonic dystrophy. *J. Med. Genet.* 1994; 31: 397–400.
- Tanaka Y, Suzuki Y, Shimozawa N, Nanba E, Kondo N. Congenital myotonic dystrophy: Report of paternal transmission. *Brain Dev.* 2000; 22: 132–134.
- Zeesman S, Carson N, Whelan DT. Paternal transmission of the congenital form of myotonic dystrophy type 1: a new case and review of the literature. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 107: 222–226.
- Di Costanzo A, de Cristofaro M, Di Iorio G, Daniele A, Bonavita S, Tedeschi G. Paternally inherited case of congenital DM1: brain MRI and review of literature. *Brain Dev.* 2009; 31: 79–82.
- Rönblom A, Forsberg H, Danielsson A. Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy. *Scand. J. Gastroenterol.* 1996; 31: 654–657.
- Ekström AB, Tulinus M, Sjöström A, Aring E. Visual function in congenital and childhood myotonic dystrophy type 1. *Ophthalmology.* 2010; 117: 976–982.
- Chudley AE, Barmada MA. Diaphragmatic elevation in neonatal myotonic dystrophy. *Am. J. Dis. Child.* 1979; 133: 1182–1185.
- Moerman P, Fryns JP, Devlieger H, Van Assche A, Lauweryns J. Congenital eventration of the diaphragm: an unusual cause of intractable neonatal respiratory distress with variable etiology. *Am. J. Med. Gen.* 1987; 27: 213–218.
- Kahn JA. A 35-week neonate with respiratory failure, hypotonia, and joint contractures. *Curr. Opin. Pediatr.* 1996; 8: 583–588.
- Grohmann K, Schuelke M, Diers A, Hoffmann K, Lucke B, Adams C, et al. Mutations in the gene encoding immunoglobulin mu-binding protein 2 cause spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1. *Nat. Genet.* 2001; 29: 75–77.
- Campbell C, Sherlock R, Jacob P, Blayney M. Congenital myotonic dystrophy: assisted ventilation duration and outcome. *Pediatrics.* 2004; 113: 811–816.
- Hageman AT, Gabreëls FJ, Liem KD, Renkawek K, Boon JM. Congenital myotonic dystrophy; a report on thirteen cases and a review of the literature. *Neurol. Sci.* 1993; 115: 95–101.
- Roig M, Balliu PR, Navarro C, Brugera R, Losada RN. Presentation, clinical course, and outcome of the congenital form of myotonic dystrophy. *Pediatr. Neurol.* 1994; 11: 208–213.