

# Клинический случай поздней диагностики мышечной дистрофии Эмери—Дрейфуса, ассоциированной с мутацией в гене *LMNA*

Сивицкая Л.Н.<sup>1</sup>, Вайханская Т.Г.<sup>2</sup>, Даниленко Н.Г.<sup>1</sup>, Курушко Т.В.<sup>2</sup>, Давыденко О.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, г.Минск, Беларусь, cytoplasmic@mail.ru

<sup>2</sup> — Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г.Минск, Беларусь

В статье представлен клинический случай мышечной дистрофии, манифестирующей в 5-летнем возрасте слабостью в мышцах верхних и нижних конечностей. На основании клинической симптоматики, данных электромиограммы, активности креатинфосфокиназы и «мягкой формы» течения заболевания был установлен диагноз мышечной дистрофии Беккера. Сердечная недостаточность манифестировала в 40-летнем возрасте пациента в виде нарушения сердечного ритма и проводимости с дилатацией желудочков и систолической дисфункцией левого желудочка, что указывало на ламин-ассоциированный генез мышечной дистрофии Эмери—Дрейфуса (МДЭД). Анализ гена ламина А/С (*LMNA*) выявил у пациента гетерозиготное носительство мутации с.1247C>G (*Thr528Arg*, rs57629361, NM\_001257374.2) в экзоне 9. У родственников 1-й степени родства мутации обнаружено не было. Изучение родословной показало, что МДЭД, как и другие типы мышечной дистрофии, ранее не были характерны для семьи пациента.

**Ключевые слова:** мышечная дистрофия Эмери—Дрейфуса, ламинопатия, дилатационная кардиомиопатия, ламин А/С, ген *LMNA*

## Введение

Мышечные дистрофии (МД) относятся к генетически гетерогенной группе заболеваний, для которых характерна прогрессирующая атрофия и слабость скелетных мышц. Клиническая диагностика основана на тяжести и распределении мышц, вовлеченных в патологию, типе наследования и сопутствующих симптомов. Вариабельность клинических признаков среди разных типов МД затрудняет определение точного диагноза. Молекулярно-генетическое тестирование дает возможность верифицировать клинический диагноз.

МД Эмери—Дрейфуса (МДЭД) — это наследственное заболевание, симптомами которого являются плече-перонеальная атрофия и слабость мышц, контрактуры локтевых и голеностопных суставов, жесткость позвоночника и сердечная недостаточность с дефектами проводимости. Генетической причиной развития наибольшего количества МДЭД являются мутации в генах эмерина (*EMD*) и ламина А/С (*LMNA*). На их долю приходится около 40% от всех случаев МДЭД [8].

Первый случай МД этого типа был описан как нетипичная форма дистрофии Беккера [5]. Через несколько лет, в 1966 г., А.Емери и F.Dreifuss определили его как X-сцепленное рецессивное заболевание, изучив семью, где в трех поколениях только мужчины страдали МД, а женщины являлись бессимптомными носителями генетического дефекта [6]. Впервые мутации в гене *LMNA* при аутосомно-доминантной МДЭД были выявлены в 1999 г. Позже были описаны мутации в этом же гене, определяющие рецессивный тип наследования МДЭД [1, 2]. Несмотря на часто доминирующую неврологическую симптоматику, основной угрозой для жизни таких

пациентов являются тяжелые нарушения сердечного ритма и проводимости, определяющие высокий риск внезапной сердечной смерти [7]. Поэтому важным клиническим аспектом в этой нозологической группе является своевременная диагностика и определение тактики лечения.

В статье представлен клинический случай поздней верификации диагноза МДЭД аутосомно-доминантного типа (OMIM 181350), ассоциированной с мутацией в гене *LMNA*.

## Материалы и методы

Клинический диагноз был верифицирован на основе комплекса исследований, включающих: детальное изучение семейного анамнеза; нейромышечное обследование невропатологом; кардиологическое обследование с использованием электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), суточного холтеровского мониторинга ЭКГ; лабораторные исследования. Коронарная ангиография была применена для исключения атеросклеротических изменений в сосудах сердца.

У пациента и родственников, принимавших участие в исследовании, было получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов биологического материала и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования. Биологическим материалом послужили буккальные эпителиоциты ротовой полости. Выделение ДНК осуществляли фенол-хлороформным методом по стандартному протоколу. Поиск мутаций в гене *LMNA* осуществляли методом прямого секвенирования

экзонов и прилегающих к ним интронных регионов. Методом ПДРФ с помощью рестриктазы *RsaI* проводили верификацию мутации *Thr528Arg*, повреждающей сайт рестрикции. Генетическое тестирование родственников 1-й степени родства также осуществляли методом ПДРФ.

### Результаты и обсуждение

У пациента N, мужского пола, 1969 г.р., первые признаки слабости в мышцах верхних и нижних конечностей появились в 5-летнем возрасте. Предварительно был установлен диагноз *мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера*. Это генетически единая форма дистрофиопатии, ассоциированная с мутациями в гене дистрофина *DMD*, клинически разделяемая на миодистрофию Дюшенна (МДД, OMIM 310200) и миодистрофию Беккера (МДБ, OMIM 300376). Пациент наблюдался детским неврологом до пубертатного возраста. В возрасте 20 лет на основании клинической симптоматики, данных электромиограммы, с учетом активности креатинфосфокиназы и мягкой формы заболевания диагноз МДД был исключен.

К третьей декаде жизни ретракция ахилловых сухожилий и заднешейных мышц отразились на изменении походки «по типу утиной» с появлением вынужденной позы пациента с запрокидыванием головы назад. Преимущественное поражение заднешейных, перонеальных мышц и мускулатуры проксимальных отделов рук симметричного характера прогрессировало с возрастом, приводя к контрактурам в шейном отделе позвоночника, локтевых и голеностопных суставах. К четвертому десятилетию жизни у пациента сформировался миопатический симптомокомплекс с выраженным проксимальным тетрапарезом и множественными сухожильными контрактурами.

В возрасте 40 лет у пациента появились жалобы на слабость, предобморочные состояния и приступы потери сознания. При комплексном исследовании сердца выявлены нарушения сердечного ритма (фибрилляция предсердий) и проводимости (полная атриовентрикулярная блокада) с умеренной дилатацией обоих желудочков и систолической дисфункцией, преимущественно левого желудочка. Фракция выброса левого желудочка по данным ЭхоКГ составляла 44%. В сыворотке крови пациента обнаружено повышение уровня натрийуретического пептида типа В (213 пг/ммоль), продуцируемого кардиомиоцитами при чрезмерном растяжении клеток сердечной мышцы, и высокая активность креатинфосфокиназы (471 U/L). Пациенту был имплантирован электрокардиостимулятор и назначена медикаментозная терапия.

С учетом появления клинических признаков дилатационной кардиомиопатии, нарушения сердечного ритма и проводимости, а также развития сгибательных контрактур локтевых, голеностопных суставов и шей-

ного отдела позвоночника, было выдвинуто предположение о ламин-ассоциированном генезе МДЭД. Для его верификации был проведен поиск мутаций в гене *LMNA*.

Молекулярно-генетическое исследование выявило гетерозиготное носительство мутации с.1247C>G (rs57629361, NM\_001257374.2) в экзоне 9 гена *LMNA*. Этот экзон кодирует карбокси-терминальный «хвостовой» домен ламина А/С, мутация в нем приводит к замене аминокислотных остатков — *Thr528Arg*. Ни у родителей, ни у единственной сестры пробанда мутация обнаружено не было, что свидетельствует о ее происхождении *de novo*. Изучение родословной показало, что МДЭД, как и другие типы МД, ранее не были характерны для семьи пациента.

В опубликованных ранее случаях МДЭД, ассоциированной с мутацией *Thr528Arg*, дилатационная кардиомиопатия и нарушения проводимости проявлялись к 30-летнему возрасту пациентов. Более ранними симптомами манифестации сердечной недостаточности были одышка, фибрилляция предсердий и синусовая тахикардия в возрасте 12—23 лет [9—11]. В представленном клиническом случае диагноз МДЭД был заподозрен только в 40-летнем возрасте пациента, когда манифестировала кардиальная патология, специфическая для этого типа МД.

Очевидна необходимость наиболее ранней постановки правильного диагноза у таких пациентов для своевременного принятия мер, направленных на замедление прогрессирования заболевания, так как именно тяжесть поражения сердца определяет витальный прогноз в большинстве случаев. Применение молекулярно-генетических методов в диагностике МД, характеризующейся вариабельностью признаков, позволяет верифицировать диагноз. Определение генотипа в контексте фенотипа МД может иметь решающее значение в выборе терапевтического подхода к заболеванию.

### Список литературы

1. Benedetti S., Menditto I., Degano M., et al. Phenotypic clustering of lamin A/C mutations in neuromuscular patients // *Neurology* — 2007. — Vol. 69. № 12. — P. 1285-1292
2. Bonne G., Di Barletta M. R., Varnous S., et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy // *Nat Genet.* — 1999. — Vol. 21. № 3. — P. 285-288
3. Bonne G., Mercuri E., Muchir A., et al. Clinical and molecular genetic spectrum of autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy due to mutations of the lamin A/C gene // *Ann Neurol.* — 2000. — Vol.48. № 2. — P. 170-180
4. Di Barletta M. R., Ricci E., Galluzzi G., et al. Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive emery-dreifuss muscular dystrophy // *Am J Hum Genet.* — 2000. — Vol. 66. № 4. — P. 1407-1412

5. Dreifuss F.E., Hogan G.R. Survival in X-chromosomal muscular dystrophy // *Neurology*. - 1961. — Vol. 11. — P.734-737
6. Emery A.E.H., Dreifuss F.E. Unusual type of benign X-linked muscular dystrophy // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. - 1966. — Vol. 29. — P. 338-342
7. Hermans M.C.E., Pinto Y.M., Merkies I.S.J. et al. Hereditary muscular dystrophies and the heart // *Neuromuscular Disorders*. — 2010. — Vol. 20. — P. 479-492
8. Meinke P., Nguyen T.D., Wehnert M.S. The LINC complex and human disease // *Biochem Soc Trans*. — 2011. — V. 39 — P. 1693-1697
9. Sanna T., Dello Russo A., Toniolo D., et al. Cardiac features of Emery-Dreifuss muscular dystrophy caused by lamin A/C gene mutations // *Eur Heart J*. — 2003. — Vol. 24. № 24. — P. 2227-2236
10. Vytopil M., Benedetti S., Ricci E, et al. Mutation analysis of the lamin A/C gene (LMNA) among patients with different cardio-muscular phenotypes // *J Med Genet*. - 2003. — Vol. 40. № 12. — e132
11. Zhang L., Shen H., Zhao Z., Bing Q., Hu J. Cardiac effects of the c.1583 C>G LMNA mutation in two families with Emery-Dreifuss muscular dystrophy // *Molecular Medicine Reports*. — 2015. — Vol. 12. № 4. — P. 5065-5071

## Case report of late diagnosis of Emery—Dreifuss muscular dystrophy associated with mutation in the *LMNA* gene

Sivitskaya L.N.<sup>1</sup>, Vaikhanskaya T.G.<sup>2</sup>, Danilenko N.G.<sup>1</sup>, Kurushka T.V.<sup>2</sup>, Davydenko O.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — Institute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences, Minsk, Belarus, cytoplasmic@mail.ru

<sup>2</sup> — Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus

The paper presents a case report of muscular dystrophy manifested in the 5-year-old patient in muscles weakness of the upper and lower extremities. The Becker muscular dystrophy was diagnosed on the basis of clinical symptoms, electromyogram data, activity of creatine phosphokinase and «mild form» of dystrophy. The cardiac abnormalities manifested in age of 40 years in irregular heart rhythm and conduction disease, ventricular dilatation and left ventricular systolic dysfunction indicated lamin-associated genesis of Emery—Dreifuss muscular dystrophy (EDMD). Analysis of lamin A/C gene (*LMNA*) revealed heterozygous mutation c.1247C>G (*Thr528Arg*, rs57629361, NM\_001257374.2) in exon 9. The mutation was not found in first-degree relatives. The study of pedigrees showed that EDMD has not been characterized for the patient's family previously, as well as other types of muscular dystrophy.

**Key words:** Emery—Dreifuss muscular dystrophy, laminopathies, dilated cardiomyopathy, lamin A/C, LMNA