

К. С. Саражина, Ю. О. Солодовнікова, А. С. Сон

## ВИВЧЕННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ МІОПАТІЇ МІОШІ ТА ПРОВЕДЕННЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ З ІНШИМИ ВИДАМИ СПАДКОВИХ МІОПАТІЙ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 616.8-056.76;616.74

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-14

К. С. Саражина, Ю. О. Солодовнікова, А. С. Сон

### ВИВЧЕННЯ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ МІОПАТІЇ МІОШІ ТА ПРОВЕДЕННЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ З ІНШИМИ ВИДАМИ СПАДКОВИХ МІОПАТІЙ

*Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна*

Міопатія Маркесбері — Гріггса, тип Міоші (ММ), належить до рідкісних типів міопатій, форма дистальної попереково-кінцевої м'язової дистрофії. Через використання молекулярно-генетичних методів дослідження встановлення діагнозу у більшості випадків ґрунтується виключно на клінічному спостереженні за пацієнтом, що відображає актуальність даного клінічного випадку. Дебют захворювання відбувається у дитячому або юнацькому віці, починається з ураження литкових м'язів, супроводжується збільшенням креатинфосфокінази та повільно прогресуючим висхідним перебігом. Захворювання належить до дисферлінопатій з різноманітними мутаціями у гені *DYSF*. Білок дисферлін локалізується у плазматичній мембрані та в системі Т-каналців скелетних м'язів. Метою статті є демонстрація клінічного випадку пацієнта з міопатією Міоші та приклад можливого клінічного встановлення діагнозу за відсутності можливостей для проведення молекулярно-генетичного тестування.

**Ключові слова:** міопатія Маркесбері — Гріггса, дистальні міопатії, дисферлінопатія.

UDC 616.8-056.76;616.74

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-14

K. S. Sarazhyna, Yu. O. Solodovnikova, A. S. Son

### STUDY OF CLINICAL CASE OF MYOCHE'S MYOPATHY AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS WITH OTHER TYPES OF ADVERSE MYOPATHIES

*Odesa National Medical University MH of Ukraine, Odesa, Ukraine*

Markesbery–Griggs myopathy, Miyoshi type (MM) is a rare type of myopathy, a form of muscular dystrophy with the main involvement of the lower girdle and distal parts of the legs. Due to complexity of genetic testing, the diagnosis is mainly made on the neurological examination of the patient, which adds value to this case report. The childhood or adolescence onset of the disease is characterized initially by the calf muscles' wasting, accompanied by the severe elevation of the serum creatine kinase, as well as a slowly progressive ascending course. The disease refers to dysferlinopathies with various mutations in the *DYSF* gene. The dysferlin protein is localized in the plasma membrane and in the T-tubule system of skeletal muscles. Physiologically, skeletal muscles are constantly exposed to micromembrane lesions. Depending on the severity, these damages are restored using various complexes. One of the main reparative complexes is the dysferlin-dependent mechanism. Mutations can lead to a defect in the membrane repair, causing the influx of  $Ca^{2+}$  into the cell, which leads to a cell's destruction. There are three genetically identifiable types of Miyoshi myopathy: MMD1, MMD2, MMD3. The main clinical signs of the disease are the muscle weakness and atrophy, with predominant involvement of the distal parts of the lower limbs, especially in the gastrocnemius and plantar muscles. The MM causes tip toe walking disturbances and difficulties in climbing the stairs. Progression of the disease and further atrophy leads to the wasting of the lower girdle muscles, mainly gluteal ones. Peculiarity of these myopathies is the absence of cardiomyopathy, due to the immunity of cardiomyocytes to a deficiency of the protein dysferlin. Diagnosis is made on the basis of muscle biopsy and molecular genetic testing. The gold standard is immunoblotting or immunohistochemistry. One of treatment methods is the use of improperly folded dysferlin (treatment with a proteasome inhibitor MG-132) in fibroblasts with restoration of membrane sealing. The aim of this case report is to present an example of a possible clinical diagnosis of MM in a young man, in the absence of opportunities for molecular genetic testing.

**Key words:** Markesbery–Griggs myopathy, distal myopathies, dysferlinopathy.



Міопатія Маркесбері — Гріггса, тип Міюші (ММ), — форма дистальної попереково-кінцевої м'язової дистрофії, дебют якої відбувається у дитячому або юнацькому віці. Хвороба починається з ураження литкових м'язів, супроводжується вираженою гіперкреатинфосфатемією та повільно прогресуючим висхідним перебігом. Належить до дисферлінопатій з різноманітними мутаціями у гені *DYSF* [1].

Сьогодні питання діагностики і лікування різних видів міопатій залишається недостатньо вивченим. Через досить складні методи дослідження встановлення діагнозу у більшості випадків ґрунтується на клінічному спостереженні за пацієнтом, даних біохімії та електроміографії, молекулярно-генетичного тестування. База даних з мутацій *UMD DYSF* містить 1174 зареєстрованих дисферлінових мутацій [2].

Міопатія Міюші — дисферлінопатія, що належить до аутосомно-рецесивних дистальних міопатій із переважним залученням литкових м'язів. Захворювання спричинене мутаціями у гені дисферліну (*DYSF*), розміром 150 т. п. н. у хромосомі 2p13, яка містить 55 кодуєчих екзонів [3]. Білок дисферлін локалізується у плазматичній мембрані та в системі Т-канальців у скелетних м'язах. У фізіологічному стані скелетні м'язи постійно піддаються мікрOMEMбранним ураженням. Залежно від обсягу ці ушкодження відновлюються за допомогою різних комплексів. Одним з основних репаративних комплексів є дисферлін-залежний механізм. Мутації можуть призвести до дефекту відновлення мембрани, викликаючи надходження  $Ca^{2+}$  в клітину, що призводить до її руйнування. Відповідно мутації в

гені *DYSF*, що кодує дисферлін, призводять до розвитку кількох м'язових патологій — дисферлінопатій [4].

Існують три генетично ідентифікованих типи міопатії Міюші: MMD1, MMD2, MMD3 [5]:

— MMD1 виникає через мутації у гені дисферліну (*dysferlin*);

— MMD3 утворюється через мутації у гені аноктаміну 5 (*Anoctamin 5*);

— ген, пов'язаний з MMD2, поки ще не ідентифікований, але відомо, що MMD2 відрізняється від форм MMD1 та MMD3.

Клінічні ознаки, найчастіше асоційовані з дисферлінопатією, можуть включати прояви попереково-кінцевої м'язової дистрофії 2B, міопатії Міюші, дистальної міопатії з первинним ураженням передньої групи м'язів гомілки (*distal myopathy with anterior tibial onset (DMAT)*), проксимально-дистальної (*proximodistal*) слабкості, псевдометаболічної міопатії (*pseudometabolic myopathy*) та гіперкреатинкіназемії (*hyperCKemia*).

Міопатія Міюші (середній вік дебюту захворювання 19 років) характеризується м'язовою слабкістю і атрофією, найбільш вираженою у дистальних відділах ніг, особливо в литкових і підшовних м'язах, супроводжується порушенням ходи навшпиньки й утрудненням підйому сходами. Установлено, ММ не супроводжується кардіоміопатією, тому що кардіоміоцити не сприйнятливі до дефіциту дисферліну [6]. Надалі слабкість і атрофія можуть розповсюджуватися на стегна та сідничні м'язи з висхідним типом ураження. Діагностика включає комбінацію м'язової біопсії та молекулярно-генетичного тестування. Імуноблот або імуногістохімія є «золотим стан-

дартром», оскільки вони мають високу діагностичну цінність. Тестування дисферліну на моноцитах є цінною альтернативою імуноблотингу м'язів. Молекулярні методи для виявлення генних мутацій, такі як секвенування, поліпшили генетичний діагноз, який має вирішальне значення для лікування та генетичного консультування [7].

Доведено, що характерною ознакою міопатії є наявність «ромба» у ділянці чотириголового м'яза. Ромб з'являється тільки у певному положенні напівсидячи, коли чотириголовий м'яз знаходиться в максимальному напруженні. За даними Індійського неврологічного центру, у 21 пацієнта (8 з LGMD-2B і 13 з ММ) при проведенні проби було виявлено опуклість у формі ромба з атрофією м'язів вище і нижче. Опуклість була помітна у положенні стоячи або сидячи, як відомо, саме у цьому положенні м'яз не знаходиться в напруженні. Серед пацієнтів з іншими типами м'язової дистрофії (контрольна група) не виявлено ромбоподібної або невеликої опуклості, як при дисферлінопатії [8].

Нині активно розробляються різні методи лікування міопатії. Один з них — використання неправильно згорнутого дисферліну (лікування інгібітором протеасоми MG-132) у фібробластах із відновленням герметизації мембрани [9].

Таким чином, на нашу думку, найбільш важливими діагностичними критеріями ММ у диференційній діагностиці з іншими формами міодистрофій є:

1) аутосомно-рецесивний тип спадкування, при зборі анамнезу в пацієнта не виявляються хворі родичі у більшості випадків;



2) дебют захворювання частіше у 15–30 років [10];

3) повільно прогресуючий перебіг із висхідним типом ураження;

4) належить до дистальних міопатій: спочатку уражаються литкові м'язи, порушується хода навшпиньках і виникають труднощі вставання навшпиньки, підйом сходами; підошовні м'язи, що супроводжується слабкістю і зміною форми стопи за типом *pes cavus*; слабкість м'язів гомілок на тлі нормально розвиненої мускулатури плечового пояса і тулуба;

5) ознака «ромба» в ділянці чотириголового м'яза [8];

6) випадіння або зниження сухожилкових рефлексів на ногах при їхньому збереженні на руках;

7) істотне збільшення рівня креатинкінази;

8) при проведенні м'язової біопсії спостерігається заміщення нормальної м'язової тканини жировими включеннями і сполучною тканиною;

9) не супроводжується кардіоміопатією.

При клінічному спостереженні отримано такі дані.

Пацієнтка 54 років звернулася зі скаргами на слабкість у дистальних відділах рук і ніг, утруднення при ходьбі, підйомі сходами, неможливість ходи навшпиньки.

Спадковий анамнез не обтяжений.

Вважає себе хворою з дитинства, коли у віці 10–12 років почала відзначати прогресуючу слабкість у ногах, швидко втому при ходьбі, неможливість стати навшпиньки та підйому вгору сходами. Через кілька років з'явилася виражена двостороння деформація стопи у вигляді *pes cavus* і була проведена ортопедична операція ахілопластика. Після

цього стан не погіршувався, проте нині пацієнтка помітила труднощі при вставанні з положення сидячи, порушення ходи на п'ятах, слабкість у руках.

Об'єктивний статус: нормостенічної статури, зниженого харчування. Відзначається атрофія гомілок і стегон більше у нижній та середній третині, м'язи значно контуруються. Артеріальний тиск 120/80 мм рт. ст., діяльність серця ритмічна, тони ясні, ЧСС 80 уд/хв.

Неврологічний статус: смак і нюх у нормі. Очні щілини D = S. Зіниці округлої форми, однакові. Фотореакції жваві, симетричні. Офтальмодинаміка у повному обсязі, ністагму немає. Конвергенція не змінена. Чутливість на обличчі не порушена. Тригемінальні точки при пальпації безболісні. Ковтання і фонація не порушені. Язик по середній лінії. Активні рухи у нижніх кінцівках обмежені переважно у стопах за рахунок периферичного дистального парапарезу. М'язова сила у проксимальних відділах рук знижена на 0,5 бали, у ногах дистально на 2 бали, проксимально на 1 бал, м'язовий тонус дифузно знижений.

Гіпотрофія нижніх кінцівок із дистальним превалюванням, фасцикуляції у м'язах відсутні. Ознаки «ромба» у ділянці чотириголового м'яза (рис. 1, 2). Сухожилкові та періостальні рефлекси на верхніх кінцівках незначно знижені, симетричні, з нижніх кінцівок не викликаються. Патологічні рефлекси не визначаються. Черевні рефлекси жваві, симетричні. Хода паретична, із положення сидячи навприсядки самостійно піднятися не може. У позі Ромберга стійка. Пальце-носову та п'яtkово-колінну проби виконує задовільно з обох боків. У чутливій сфері порушень



Рис. 1. Ознака «ромба» у ділянці чотириголового м'яза



Рис. 2. Гіпотрофія нижніх кінцівок у ділянці чотириголового м'яза

не виявлено. Менінгеальні знаки відсутні. Функція тазових органів у нормі.

За даними електронейроміографії ознаки первинно-м'язового ураження за міодистрофічним типом із вираженістю відповідно до клінічної картини (зміни більше виражені у більш гіпотрофічних м'язах) з наявністю «струнких» потенціалів рухомої одиниці скороченої довжини й амплітуди.

Комп'ютерна томографія органів грудної клітки: патологічних утворень в органах грудної клітки не виявлено. Комп'ютерно-томографічні ознаки атрофічних змін м'язів: м'язи мають неоднорідну структуру за рахунок включень жирової щільності.

Ехокардіограма: без патології.

Креатинфосфокіназа 1225 Од/л (норма для жінок 19–26 Од/л), інших лабораторних відхилень не виявлено.

На підставі вищенаведених даних пацієнтці встановлено діагноз: Пізня дистальна міопатія Маркесбері — Гріггса, тип Міюші. Периферичний симетричний тетрапарез, виражений до легкого ступеня у верхніх кінцівках, помірного ступеня у нижніх. G71.2.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

**Ключові слова:** міопатія Маркесбері — Гріггса, дистальні міопатії, дисферлінопатія.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Novel duplication mutation of the DYSF gene in a Pakistani family with Miyoshi myopathy / M. I. Ullah et al. *Saudi Med J*. 2017. Dec. Vol. 38, № 12. DOI: 10.15537/smj.2017.12.20989.
2. The UMD-DYSF locus specific database. Statistics module. URL : <http://www.umd.be/DYSF/>
3. De novo dysferlin gene mutations in a patient with Miyoshi myopathy / Y. Y. Hu et al. *Neurosci Lett*. 2018. Jan. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.10.048.
4. Late-onset myopathy of the posterior calf muscles mimicking Miyoshi myopathy unrelated to dysferlin mutation / Neusch C., Kuhlmann T., Kress W., Schneider-Gold C. *J Med Case Rep*. 2012. Oct. DOI: 10.1186/1752-1947-6-345.
5. Rubin M., Cornell W. Duchenne muscular dystrophy and Becker muscu-

lar dystrophy. URL : <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/inherited-muscular-disorders/duchenne-muscular-dystrophy-and-becker-muscular-dystrophy>

6. Increased susceptibility to complement attack due to down-regulation of decay-accelerating factor/CD55 in dysferlin-deficient muscular dystrophy / K. Wenzel et al. *J Immunol*. 2005. Nov. DOI: 10.4049/jimmunol.175.9.6219.

7. Dysferlinopathy / Aoki M., Adam M. P., Ardinger H. H., Pagon R. A. *University of Washington, Seattle. Rev. and updated*. 2004 Feb 5. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1303/>

8. Pradhan S. Clinical and magnetic resonance imaging features of 'diamond on quadriceps' sign in dysferlinopathy. *Neurol India*. 2009 Mar-Apr. Vol. 57, № 2. DOI: 10.4103/0028-3886.51287.

9. Phenotypic drug screening for dysferlinopathy using patient-derived induced pluripotent stem cells / Kokubu Y. et al. *Stem Cells Transl Med*. 2019, Jun 28. DOI: 10.1002/sctm.18-0280.

10. Late onset in dysferlinopathy widens the clinical spectrum / Klinge L. et al. *Neuromuscul Disord*. 2008, Apr. Vol. 18, № 4. DOI: 10.1016/j.nmd.2008.01.004.

#### REFERENCES

1. Ullah MI, Ahmad A, Zarkovic M et al. Novel duplication mutation of the DYSF gene in a Pakistani family with Miyoshi myopathy. *Saudi Med J* 2017. Dec;38(12). DOI: 10.15537/smj.2017.12.20989.
2. The UMD-DYSF locus specific database. Statistics module. URL : <http://www.umd.be/DYSF/>
3. Hu YY, Lian YJ, Hong-Liang Xu, et al. De novo dysferlin gene mutations in a patient with Miyoshi myopathy. *Neurosci Lett*. 2018. Jan. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.10.048.

4. Neusch C, Kuhlmann T, Kress W, Schneider-Gold C. Late-onset myopathy of the posterior calf muscles mimicking Miyoshi myopathy unrelated to dysferlin mutation. *J Med Case Rep*. 2012. Oct. DOI: 10.1186/1752-1947-6-345.

5. Rubin M, Cornell W. Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy. URL : <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/inherited-muscular-disorders/duchenne-muscular-dystrophy-and-becker-muscular-dystrophy>

6. Wenzel K, Zabojszcza J, Carl M, et al. Increased susceptibility to complement attack due to down-regulation of decay-accelerating factor/CD55 in dysferlin-deficient muscular dystrophy. *J Immunol*. 2005. Nov. DOI: 10.4049/jimmunol.175.9.6219.

7. Aoki M, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA. Dysferlinopathy. *University of Washington, Seattle. Rev. and updated*. 2004 Feb 5. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1303/>

8. Pradhan S. Clinical and magnetic resonance imaging features of 'diamond on quadriceps' sign in dysferlinopathy. *Neurol India*. 2009 Mar-Apr;57;2. DOI: 10.4103/0028-3886-51287.

9. Kokubu Y, Nagino T, Sasa K, et al. Phenotypic drug screening for dysferlinopathy using patient-derived induced pluripotent stem cells. *Stem Cells Transl Med*. 2019 Jun 28. DOI: 10.1002/sctm.18-0280.

10. Klinge L, Dean AF, Kress W, et al. Late onset in dysferlinopathy widens the clinical spectrum. *Neuromuscul Disord*. 2008 Apr;18(4). DOI: 10.1016/j.nmd.2008.01.004.

Надійшла до редакції  
10.11.2021 р.

Прийнята до друку 18.11.2021 р.

Електронна адреса  
для листування  
[katasarazina@gmail.com](mailto:katasarazina@gmail.com)

