

Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 1 / 2015 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Клинично описание на семейство с Болест на Steinert

Мариета Пейчева¹, Стефка Мантарова², Тонка Василева²

¹ Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив
² Катедра по Неврология, Медицински университет – Пловдив

Болестта на Steinert (миотонична дистрофия) е автосомно доминантно заболяване в резултат на динамични мутации в DMPK гена, локализиран в 19q13.32 хромозома. Характерна е полово – диференцирана експресия на гена. Заболяването е мултисистемно, като засяга скелетната и гладката мускулатура, очите, сърцето, ендокринната система и централната нервна система. Различават се три основни форми: конгенитална, в ранно детство и класическа с вариабилност в клиничната симптоматика.

Представяме семейство, страдащо от миотонична дистрофия – жена на 57 години и трите ѝ деца (две момичета и едно момче). Дебютът на болестта при майката е на 30 годишна възраст с класически симптоми – миотония, хипотрофия за лицева мускулатура, особено за гръбкателни мускули, изразена хипотрофия на дисталните мускули на ръцете и подбедриците. Налице са и типичното засягане и на други системи – катаракта, ендокринни смущения, пролапс на предно митрално платно с митрална регургитация при situs inversus totalis. Насочена за диагностично уточняване от личния лекар, поради силно ограничение на физическите ѝ способности (затруднено изкачване на стълби, лесна умора, изразен миотоничен феномен). Установява се антиципация за всяко следващо дете – начало на симптомите в юношеска и детска възраст, като при второто и третото са налице катаракта и умствена ретардация. Зависими от чужда помощ. Електромиографията е типична с миотонични феномени и миогенна увреда. КФК е с повишени стойности. Насочени за генетично изследване.

Случаят е показателен за късно поставяне на диагнозата на типично протичащо наследствено заболяване (27 години след началото на симптомите) и липсата на достатъчна информираност на лекарите за възможностите за пренатална диагностика.

Ключови думи: болест на Steinert, миотонична дистрофия, DMPK ген

Clinical description of a family with Steinert disease

Marieta Peycheva¹, Stefka Mantarova², Tonka Vasileva²

¹ Clinic of Neurology, „St. George“ University Hospital – Plovdiv
² Medical University - Plovdiv, Department of Neurology

Steinert's Disease (myotonic dystrophy) is an autosomal dominant disease as a result of dynamic mutations in the DMPK gene localized in chromosome 19q13.32. A Gender - differential expression of the gene is characteristic. The disease is a multisystemic, affecting skeletal and smooth muscle, eye, heart, endocrine and central nervous systems. There are three main forms: prenatal, early childhood, and classical with variability in clinical symptoms.

We are introducing a family, suffering from myotonic dystrophy – a woman 57 years old and her three children (two girls and a boy). The debut of the disease in the mother is 30 years of age with classical symptoms – myotonia, facial muscles hypotrophy, especially for chewing muscles, an expressed hypotrophy of the distal muscles of the hands and lower legs. There is also typical involvement of other systems - cataracts, endocrine disorders, prolapse of mitral valve with mitral regurgitation in Situs inversus totalis with dextrocardia. The patients were sent from their GP because of the limit of their physical abilities (difficulty climbing stairs, fatigue, expressed myotonic phenomenon). We observed anticipation for each subsequent child – beginning of symptoms from youth and childhood, and more symptoms as cataracts and mental retardation on the second and third child. The patients are dependent on foreign aid. Electromyography is typical with myotonic phenomena and myogenic damage.

The case is indicative of a delay in diagnosis of typically inherited disease, occurring (27 years after the onset of symptoms) and the lack of sufficient awareness of physicians about the possibilities for prenatal diagnosis.

Keywords: Steinert's Disease myotonic dystrophy, DMPK gene

Кореспонденция :
Д-р Мариета Пейчева
e-mail: mpeitcheva@yahoo.com

Correspondence :
Dr. Marieta Peycheva, MD
e-mail: mpeitcheva@yahoo.com

Въведение

Миотоничната дистрофия е най-често срещаната форма на мускулна дистрофия при възрастни, с честота 1 на 8 000. Описана за първи път от Steinert, Batten и Gibb през 1909 г., като отделно заболяване, което се различава от недистрофичната миотония на Thomsen, както и от немитоничните мускулни дистрофии. Заболяването е с автосомно-доминантен тип на унаследяване, като са известни две основни форми, в зависимост от генетичните локуси, отговорни за него. Миотонична дистрофия тип 1 се дължи на динамични мутации в DMPK гена, локализиран в 19q13.32 хромозома, които от своя страна причиняват експанзията на тринуклеотида CTG. Тъй като тринуклеотидните CTG повтори в DMPK гена са нестабилни по време на митозата и се увеличават в следващите поколения, много типично явление е антиципацията – по-ранно начало и по-тежка клинична изява във всяко следващо поколение [1]. Установява се и полово-диференцирана експресия на гена с по-тежка клинична изява, ако се унаследи от майката [2]. Миотонична дистрофия тип 2 е по-рядка форма и с по-лека фенотипна изява и се дължи на нетранслируема CNBP експанзия, локализирана дългого рамо на 3 хромозома.

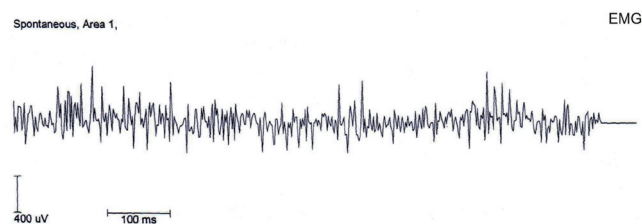
Болестта има мултисистемна клинична изява, като засяга скелетна и гладка мускулатура, очите, сърцето, ендокринната система и централната нервна система [3-5]. Според степента на генотипно-фенотипна корелация, се различават три основни форми: конгенитална, умерена и класическа с вариабилност в клиничната симптоматика.

Описаното от нас семейство има характеристика на класическата форма на миотонична дистрофия тип 1, с вариабилност в клиничната симптоматика при всеки от членовете и белези на антиципация в поколението.

Представяне на случай

Представяме семейство на жена на 57 години и трите ѝ деца (две момичета и едно момче), пролежали в Клиниката по Нервни болести на УМБАЛ „Св. Георги“ гр. Пловдив с цел диагностично уточняване. Пациентите са насочени от личния си лекар, поради силно ограничаване на физическите им способности – затруднено изкачване на стълби, лесна умора, говорни и гълтателни нарушения, затруднения в ежедневната работа, забавена релаксация на мускулите на ръцете след контракция. Дебютът на болестта при майката е на 30-годишна възраст, когато се появили нарушения на функциите на щитовидната жлеза. В същия период започнали да спадат клепачите ѝ, чувствала слабост и намалена мускулна сила в четирите крайника, трудно изкачвала стълби и ставала от клекнало положение. Забелязала, че при свиване на дланите в юмрук,

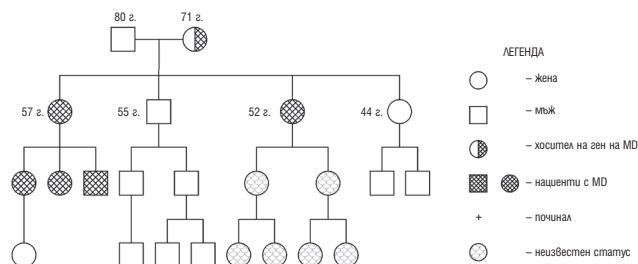
същите трудно се отпусkali. При рутинна рентгенография установена декстрокардия, а в последствие и установен ситус инверсус тоталис. На 48-годишна възраст по повод погуване и болка в областта на долна челюст е оперирана, като хистологично е установен амелобластом на мандибулата. Поради изразена катаракта на двете очи са поставени интраокулярни лещи. От неврологичния статус се установи характерен миопатен фациес с умерена птоза на клепачите без офталмопареза, хипотрофия на езика и гърбкателните мускули, мускулна слабост изразяваща се в невъзможност да издигне бузите си и да свире с уста, намалена мускулна сила и за четирите крайника с хипотрофии за мускулите по воларната част на тенара и мускулите на подбедриците, както и изразени миотонични феномени – забавена релаксация след стискане на ръката в юмрук (акционна миотония) и перкусионна миотонична реакция на тенара. Електромиографията от м.интеросеус 1 и м.делтоидеус е с данни за миогенна увреда и характерен миотоничен феномен на „пикиращ самолет“ (диагр.1).



Диаграма 1. Електромиография на пациентката с миотонични прояви

При пациентката се осъществи ехокардиография, където се потвърди декстрокардия и се обективизира пролапс на предно митрално платно с митрална регургитация. Електрокардиограмата е с данни за синусов ритъм и негативни Т вълни в долните прекордиални отвеждания. От параклиничните изследвания, се установяват данни за желязодефицитна анемия, както и завишени стойности на креатин фосфокиназа(258U/l) и лактат дехидрогеназа(600U/l). Пациентката има три деца с подобни оплаквания, като тези оплаквания са най-изразени при второто и третото дете. Първата дъщеря е с леки миотонични оплаквания, без други системни прояви. При втората дъщеря (39-годишна) давността на оплакванията са от юношеска възраст, като при нея освен типичните миопатни и миотонични прояви, се наблюдава катаракта на лявото око, лека умствена изостаналост и белези на кардиомиопатия. При третото дете – син на 37 години, начало на оплакванията от 10-годишна възраст, като при него се наблюдава още тежка умствена изостаналост, глухота, двустранна катаракта, сколиоза

и изразени ритъмно-проводни нарушения на сърцето. От електромиографията и при двете деца се обективизират белези на миогенна увреда и миотонични феномени. Параклиничните изследвания също показва завишени стойности на креатин фосфокиназата/втора гъщеря – 280U/l, син – 233U/l/. При пациентите се направи обстойно генеологично проучване, потвърждаващо автозомно-доминантния тип на унаследяване на болестта, като се насочиха за генетично изследване с цел определяне на (CTG)_n тринуклеотиден повтор в DMPK гена (диагр. 2).



Диаграма 2. Генеологично изследване на семейството

Заклучение

Описаното от нас семейство притежава клиничните белези за миотонична дистрофия тип 1 (Болест на Щайнерт). При всички описани членове се наблюдава специфично мултисистемно засягане – с нагаждане на скелетната и гладката мускулатура, характерен миопатен лицес с ангаждане на лицевата мускулатура, офталмопареза без офталмоплегия, слабост на гъвкателна мускулатура, хипотрофии по дисталните мускули на ръцете и подбедрици, белези на миотония. Налице са и типичното засягане и на други системи – катаракта, ендокринни смущения, пролапс на предно митрално платно с митрална регургитация при ситус инверзус тоталис, ритъмно-проводни нарушения и умствено изоставане. Болестта е с автозомно-доминантен тип на унаследяване с непълна пенетрантност и вариабилност в експресията на мултисистемното си проявление. Установява се и антиципация за всяко следващо дете – начало на симптомите в юношеска и детска възраст, като при второто и третото са налице глухота, кардиомиопатия и умствена ретаргация. В зависимост от давността на оплакванията и вариациите на клиничните белези, семейството проявява черти на класическата форма на болестта. Предстои осъществяването на генетично изследване при всеки от членовете на семейството с цел определяне на (CTG)_n тринуклеотиден повтор в DMPK гена, както и установяване на генотип-фенотипни корелации в клиничните белези. Такива корелации са описани по отношение сърдечното засягане, тежестта на симптомите, когнитивните нарушения и

продължителността на живот [6,7,8]. При пациентката не е изяснена връзката между заболяването и хистологично потвърдения амелобластом на мандибулата. Случаят е показателен и за късно поставяне на диагнозата на типично протичащо наследствено заболяване (27 години след началото на симптомите) и липсата на достатъчна информираност на лекарите за възможностите за пренатална диагностика.

Библиография

1. Harley HG, Rundle SA, MacMillan JC. Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet.* 1993; 52(6):1164–174.
2. Т. Чамова, В. Гергелчева, М. Райчева. Генотип-фенотипни корелации на когнитивните нарушения и промените на невроизобразяващите изследвания при пациенти с миотонична дистрофия тип 1, *Българска неврология*, 2012; 13(3), 31-7
3. Ropper AH, Samuels. MA. Adams & Victor's Principles of Neurology, 9th Edition, 2009, Chapter 50 The Muscular Dystrophies, Myotonic Dystrophy.
4. Amato AA, Russell JA. *Neuromuscular disorders*, 2008, Chapter 28, Myotonic Dystrophy, 647-53.
5. Миланов И, Търнев И. Миотонични заболявания. *Неврология*, 2012, 671-2.
6. Господинова М, Шопова А, Чамова Т. и сътр. Сърдечно засягане при миотонична дистрофия тип 1, *Българска кардиология*, 2013; 19(4): 26-30.
7. Чамова Т, Изследване на когнитивните нарушения при пациенти с невромускулни заболявания. Автореферат на дисертационен труд, Медицинска академия – София, 2012
8. Шопова А, Търнев И. Генотип-фенотип корелации при миотонични дистрофии тип 1 и тип 2. *Българска неврология*, 2014; 15(3):219-33