

Красноярский государственный медицинский
Университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ ГНЕТИКИ И КЛИНИЧЕСКОЙ НЕЙРОФИЗИОЛОГИ И ИПО

КОНЕЧНОСТНО-ПОЯСНАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ

G 71.0

СТУДЕНТКА ГРУППЫ №401 ЛЕЧ

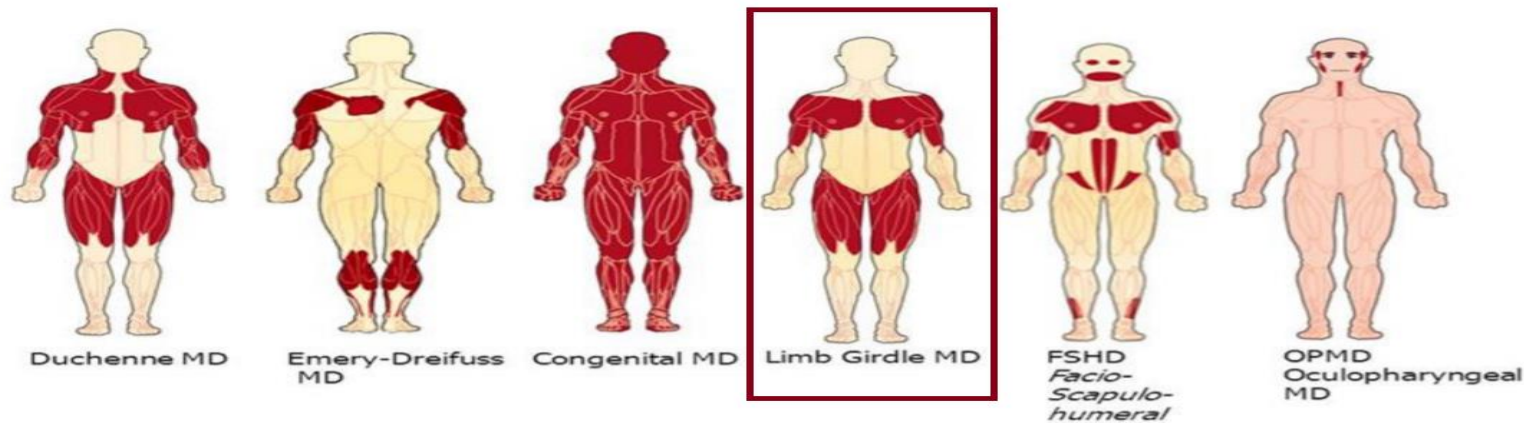
АНАСТАСИЯ СЫСОЕВА

КРАСНОЯРСК, 2020

КОНЕЧНОСТНО-ПОЯСНАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ — КПМД,

limb-girdle muscular dystrophy – LGMD – генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний мышц со сходным фенотипом: слабость возникает из-за генерализованного поражения проксимальных мышц конечностей, плечевого и тазового пояса с медленно прогрессирующим развитием.

Differential Patterns of Initial Muscle Weakness in MD



**Аутосомно-доминантные
КМПД 1А-Н
8 нозологических форм**

**Аутосомно-рецессивные
КМПД 2А-Q
17 нозологических форм**

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота всех **КОНЕЧНОСТНО-ПОЯСНЫХ МЫШЕЧНЫХ ДИСТРОФИЙ** колеблется от 5 до 70 больных на 1 миллион населения.

Все прогрессирующие мышечные дистрофии – генетически обусловленные заболевания! Установлена связь дистрофий с определенными дефектными генами, с отсутствием или дефицитом белков, которые являются продуктами этих генов.

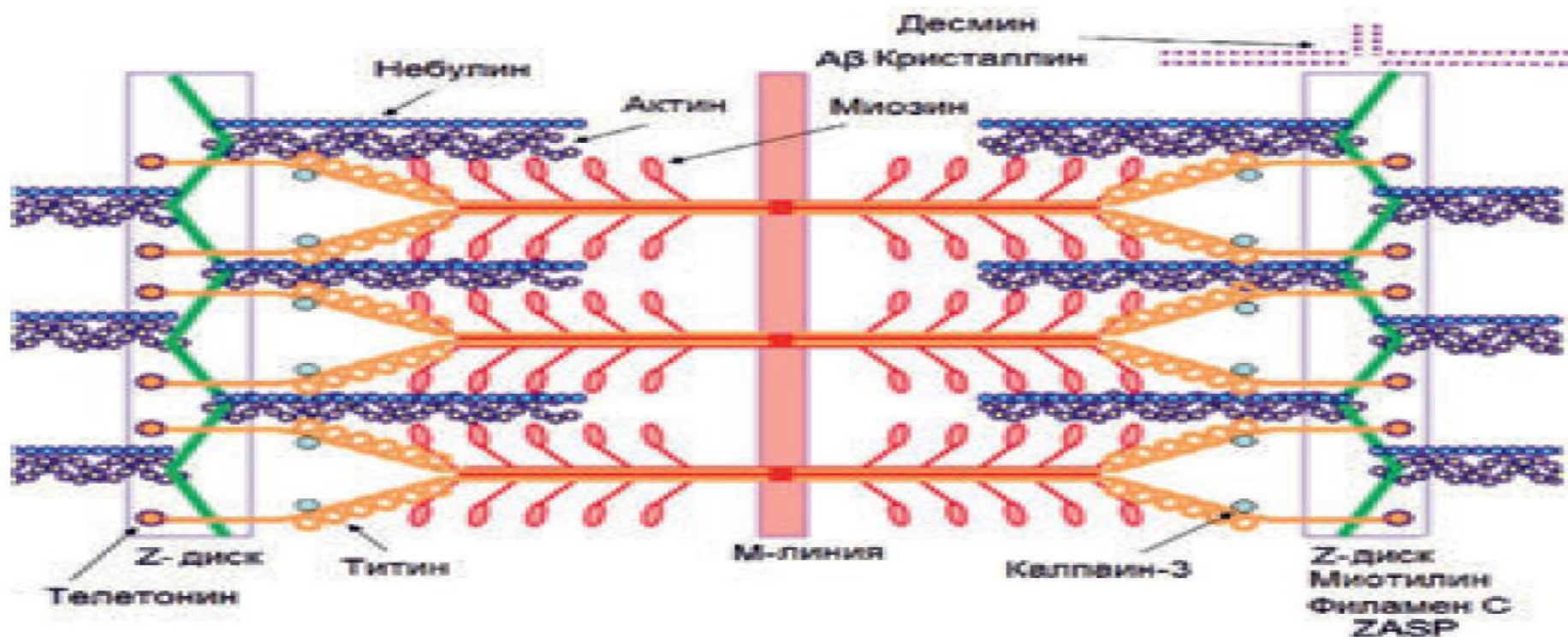


Схема саркомера с мечеными молекулярными компонентами, которые вызывают КПМД. Мутации генов актина, небулина могут быть причиной миопатии, а мутации миозина – причиной семейной гипертрофической кардиомиопатии.

Аутосомно-доминантные КПМД 1А-Н = 10%

КЛИНИЧЕСКАЯ ФОРМА	ВОЗРАСТ ДЕБЮТА	СИМПТОМЫ	ПРОЯВЛЕНИЯ	ПОЗДНИЕ СИМПТОМЫ
Миотилинопатия КПМД 1А типа	18–40 лет	Проксимальная мышечная слабость	Уплотнение ахиллова сухожилия Дизартрия, речь с носовым оттенком голоса (50 %) Дисфагия, Дыхательная недостаточность	Дистальная мышечная слабость
КПМД 1В типа	От новорожденных до взрослых; ~1/2 случаев с дебютом в детском возрасте	Проксимальная слабость нижних конечностей	-	Негрубые контрактуры коленных суставов Аритмия и другие сердечные осложнения (25–45 лет) Внезапная смерть
Кавеолинопатия КПМД 1С типа	~5 лет	Умеренная проксимальная мышечная слабость, Мышечная ригидность, Мышечная боль, индуцированная физическими упражнениями	Гипертрофия икроножных мышц	-

Аутосомно-доминантные КПМД 1А-Н = 10%

КЛИНИЧЕСКАЯ ФОРМА	ВОЗРАСТ ДЕБЮТА	СИМПТОМЫ	ПРОЯВЛЕНИЯ	ПОЗДНИЕ СИМПТОМЫ
КПМД 1D типа	< 25 лет	Нарушения сердечной проводимости, проксимальная мышечная слабость	-	Все индивидуумы наблюдаются амбулаторно
КПМД 1E типа	18–40 лет	Прогрессирующая проксимальная или дистальная мышечная слабость нижних конечностей с постепенным вовлечением непораженных отделов	Негрубая контрактура голеностопного сустава описана у 1 пациента	Необходимость в инвалидной коляске возникает в возрасте 45–62 лет
КПМД 1F типа	1–58 лет	Мышечная слабость проксимальных отделов нижних и верхних конечностей	Сывороточная КФК (от нормы до 20-кратного повышения)	Дистальная мышечная слабость
КПМД 1G типа	30–47 лет	Мышечная слабость проксимальных отделов нижних конечностей	Прогрессирующее ограничение сгибания пальцев кистей и стоп	Мышечная слабость проксимальных отделов верхних конечностей
КПМД 1H типа	16–50 лет (пик в возрасте 39 лет)	Мышечная слабость проксимальных отделов нижних конечностей	Гипотрофия мышц тазового пояса с гипертрофией икроножных мышц	-

Болезнь	Генетический символ (локус)	Хромосомный локус
КПМД 1А (миотилинопатия)	MYOT	5q31.2
КПМД 1В (ламинопатия)	LMNA	1q22
КПМД 1С (кавеолинопатия)	CAV3	3p25.3
КПМД 1D	DES	2q35
КПМД 1E	DNAJB6	7q36.3
КПМД 1F	Неизвестен	7q32.1-q32.2
КПМД 1G	Неизвестен	4q21
КПМД 1H	Неизвестен	3p25.1-p23

ХРОМОСОМНЫЙ ЛОКУС:

5q31.2

5 - хромосома
q – длинное плечо
31.2 – область 3, полоса 1, поддиапазон 1

3p25.3

3 – хромосома
p – короткое плечо
25.3 – область 2, полоса 5, поддиапазон 3

Аутосомно-рецессивные КПМД 2А-Р

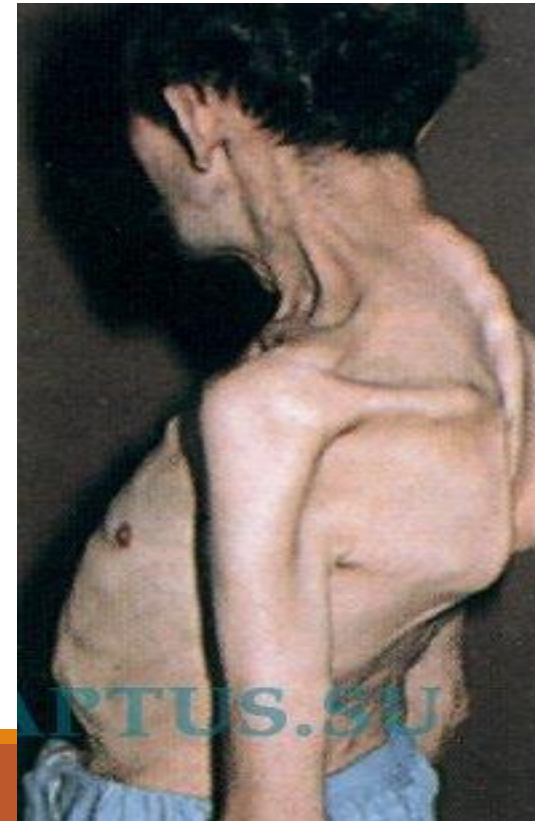
КЛИНИЧЕСКАЯ ФОРМА	ВСТРЕЧАЕМОСТЬ	РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ
КПМД 2А КАЛЬПАИНОПАТИЯ	39-59% 2-40 лет 15 q15.1-q21.1	Самая частая форма КПМД – встречается в Европе. Ответственен ген CAPN3 Кальпаин 3 – специфический энзим мышцы, кальций-зависимая протеаза, регулирует дифференцировку мышечных клеток
КПМД 2В ДИСФЕРЛИНОПАТИЯ	3-19% 10-30 лет 2p13.3-p13.1	Мутации в гене DYSF. Продукт гена – белок дисферлин, он взаимодействует с ядерной мембраной и саркоплазматическим ретикулумом.
КПМД 2С-2F САРКОГЛИКАНОПАТИИ	3-25%	2С – Тунис 2D – Европа, США, Бразилия 2Е и 2F – Бразилия Ответственен ген саркогликан за белок,

КАК ЗАПОДОЗРИТЬ КОНЕЧНОСТНО-ПОЯСНИЧНУЮ МЫШЕЧНУЮ ДИСТРОФИЮ?

По клиническим признакам различные типы КГМД крайне трудно дифференцировать между собой. КГМД – пример того, что мутации разных генов, локализованных в разных хромосомах и кодирующих разные белки, приводят к развитию

СХОДНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ!

- Ходьба «на цыпочках» (пальцах стоп)
- Переваливающаяся «утиная» походка
- «Осиная» талия
- «Крыловидные» лопатки
- Гиперлордоз в поясничном отделе
- Симптом «дряблых надплечий»
- Сухожильная гипорефлексия
- Мышечная гипотония и гипотрофия
- Приёмы Говерса



КАЛЬПАИНОПАТИЯ – КПМД 2А до 59% случаев

- ДЕБЮТ В ВОЗРАСТЕ 4-15 лет
- ПОСТЕПЕННОЕ РАЗВИТИЕ
- ЧЕРЕЗ 11-28 ЛЕТ ОТ НАЧАЛА БОЛЕЗНИ ПАЦИЕНТ МОЖЕТ ПЕРЕМЕЩАТЬСЯ ТОЛЬКО В ИНВАЛИДНОМ КРЕСЛЕ

Ответственен ген **CARN3 Кальпаин 3** –
специфический энзим мышцы, кальций-
зависимая протеаза, регулирует
дифференцировку мышечных клеток



Гиперлордоз в поясничном отделе – характерный ранний признак болезни!



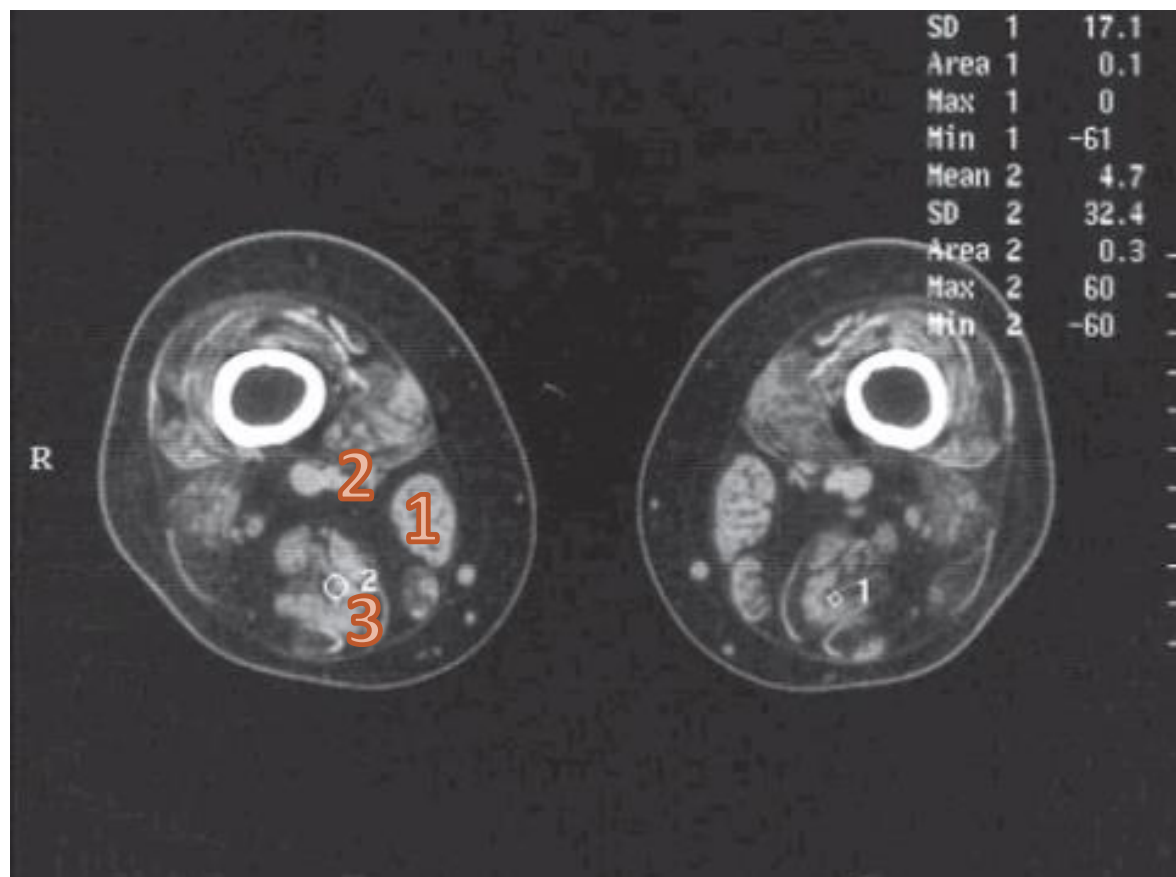
Лордоз усилен из-за слабости мышц живота и больших ягодичных мышц. Таз смещается кпереди и вниз. Нарушается равновесие – центр тяжести смещается кзади. Деформация грудной клетки может приводить к дыхательным расстройствам.

Ходьба «на цыпочках» (пальцах стоп)



Компенсация. Больной стоит на носках, широко расставив ноги – контрактура мышц задней группы голеней, задней группы бедер и отводящих мышц бедер.

Мышечная гипотония и гипотрофия



КТ мышц средней трети бедра.
Тяжелое вовлечение – замещение жировой тканью:

1. Большой приводящей мышцы,
2. Длинной приводящей мышцы
3. Полуперепончатой мышцы

Боли в мышцах голеней и бёдер.

КРЫЛОВИДНЫЕ ЛОПАТКИ



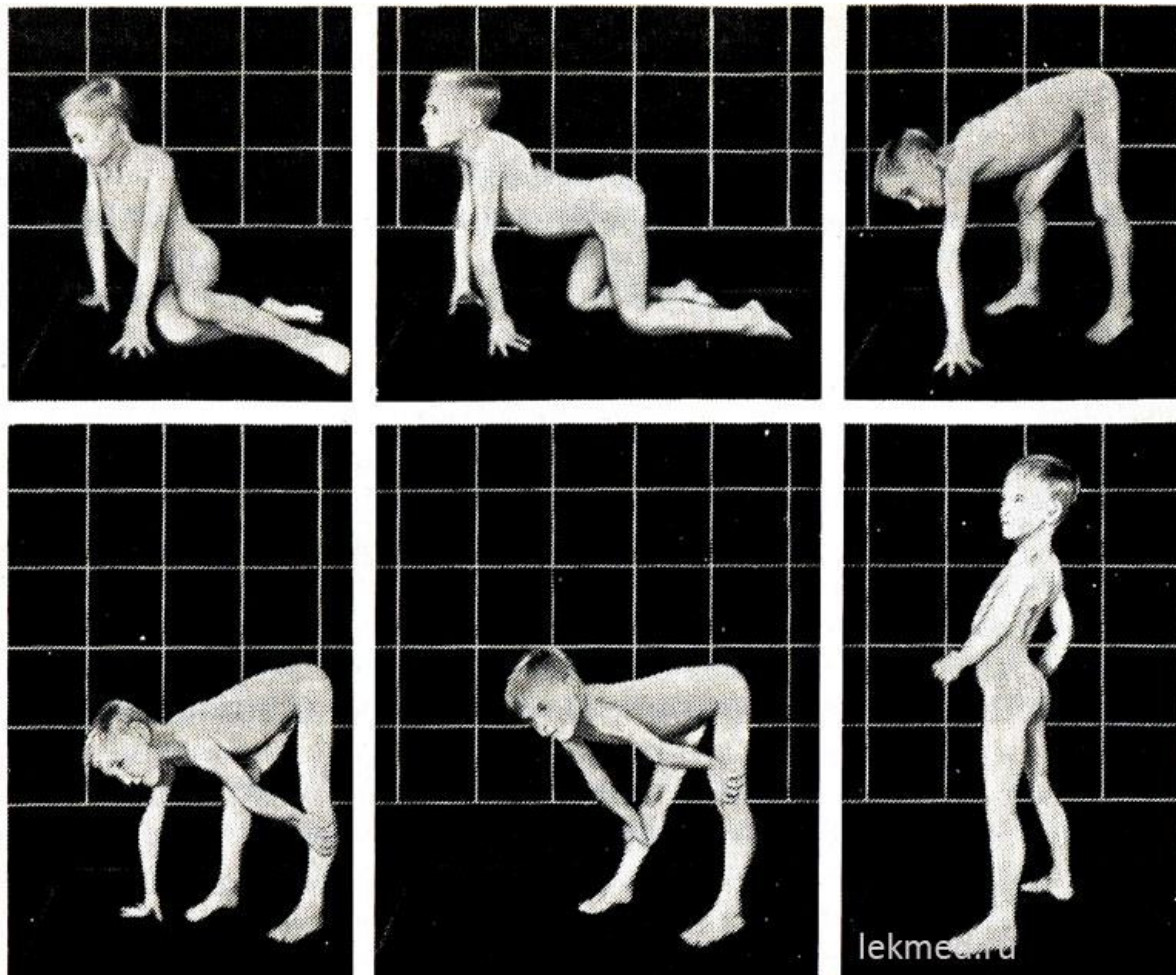
Больной не может отвести руки до горизонтального уровня.
Слабость мышц, фиксирующих лопатки – контрактура двуглавых мышц плеч.

КОНТРАКТУРА СГИБАТЕЛЕЙ



Больной не может разогнуть пальцы – контрактура сгибателей основных и средних фаланг.

СИМПТОМ ГОВЕРСА



Больной встаёт с пола с трудом.

Сначала на колени, опирается на руки, отталкивается от голеней, коленных суставов и бёдер.

Тяжело подниматься по лестнице.

ОСИНАЯ ТАЛИЯ



У пациентки поражение мышц конечностей и тазового пояса. Сколиоз груднопоясничного отдела позвоночника, гипотрофия мышц тазового пояса с подчеркнутой талией, гипотрофия мышц бедер (фиксирует себя в положении стоя, опираясь на кушетку). Запоры из-за слабости ПБС.

КАКИЕ ВРАЧИ ОБНАРУЖАЮТ КПМД?



ДИАГНОСТИКА КПМД:

1. Фенотипические особенности

2. Уровень КФК – первое диагностическое предположение.

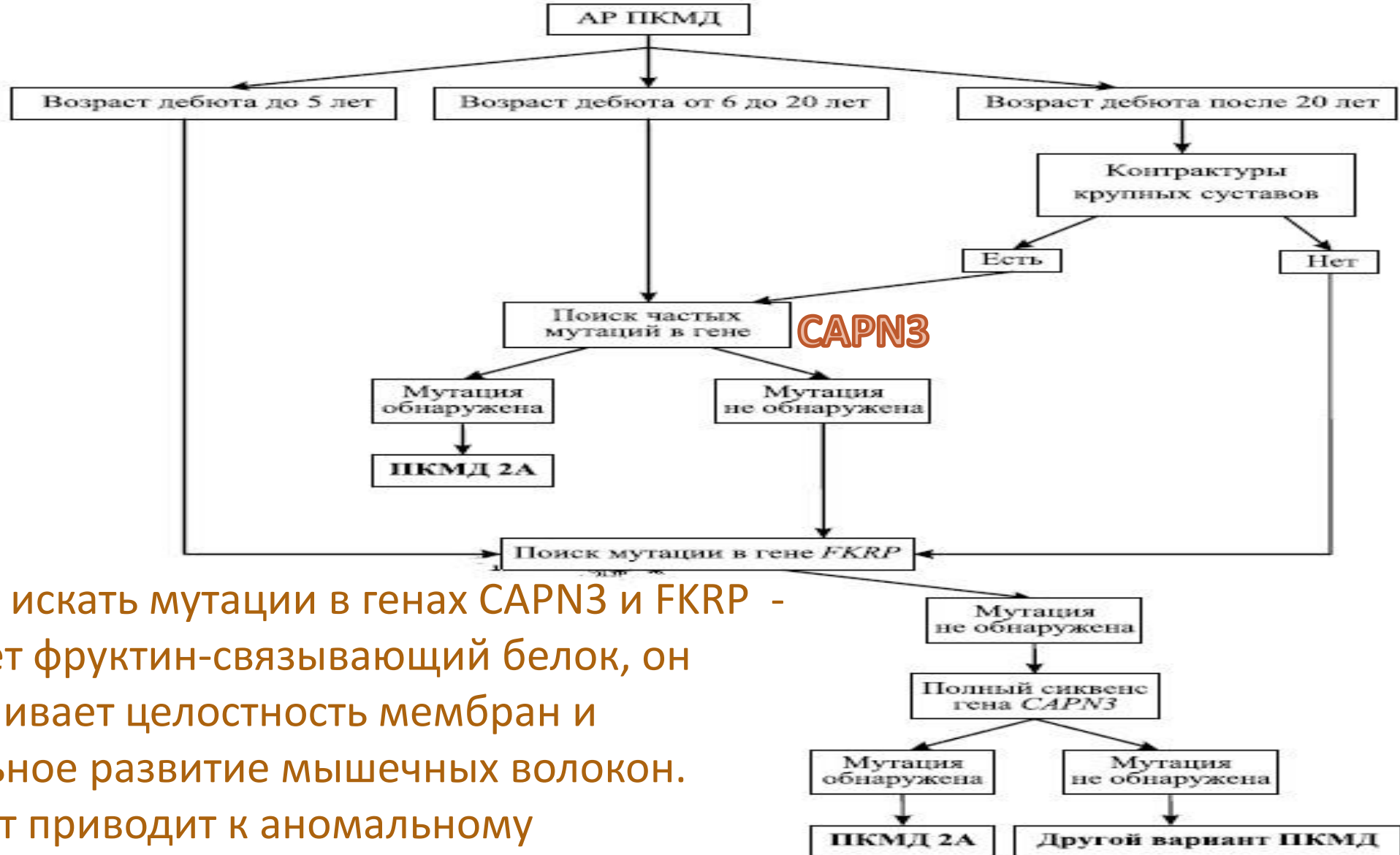
Маркер некроза мышечной ткани. Норма: Ж < 167 Ед/л, М < 190 Ед/л. При АР повышение в 5-80 раз. При АД не более 1000 Ед/л

3. ЭлектронеЙромиография – выявляет изменения, спонтанную активность, корреляцию прогрессирования дистрофии.

4. МРТ – атрофия мышц, разрастание жировой ткани.

5. Биопсия мышечных волокон – атрофия, некроз, замещение соединительной тканью.

6. Молекулярно-генетическое исследование – подтверждает диагноз, уточняет тип заболевания.



Следует искать мутации в генах **CAPN3** и **FKRP** - кодирует фруктин-связывающий белок, он обеспечивает целостность мембран и правильное развитие мышечных волокон. Дефицит приводит к аномальному гликозилированию и мышечной дистрофии.

БЕСПЛАТНЫЙ АНАЛИЗ НА 82 ПОЯСНО-КОНЕЧНОСТНЫЕ МИОПАТИИ³

Гликогеноз 1-29

AGL GYS1 GYG1
ALDOA LDHA GBE1
ENOS3 PFKM PKA1
GAA PGAM2 PYGM

Синдром деpleции митохондриальной ДНК

TMMP SLC1A2 TK2 30-32

Кальпаинопатия

CAPN3 33

Альфа/Бета-саркогликанопатия

SGCA SGC8 37-48

Гамма/Дельта-саркогликанопатия

SGCG SGCD 50-59

Синдром Барт 67

TAZ митопатия, нейтропения и дефектные митохондрии

Недостаточность ацил-CoA-дегидрогеназы

ACADL длинные цепи жирных кислот 62-63

ACADVL очень длинные цепи жирных кислот

ACADM средняя цепи жирных кислот

Рецидивирующая острая миоглобурия

LRP1

Повышение сывороточного креатина 68

CAU3 гипертензивная кардиомиопатия, синдром удлиненного QT

POLG 69

- POLG-ассоциированные (DNA polymerase γ defect) гамма-атаксия,
- сенсорная атаксия, дисартрия и офтальмопарез,
- синдром Алеркс,
- прогрессирующая внешняя офтальмопатия со ср. деpleцией митохондриальной ДНК,
- синдром деpleции митохондриальной ДНК

Дистрогликанопатии

DOLK GMPPB 70-79
DPM1 ISPD
DPM2 POMK
DPM3 TMEM5

Миопатия 37-39

FLAD1 ассоциированная с недостаточностью FLAD1 ISCU сопровождаемая латентной ацидозом

3-метилглутароновая ацидурия 40-44

DNAJC19 тип V (дilatирующая кардиомиопатия, сопр. Атаксией)
SERAC11 сопр. Гипокальциемией, энцефалопатией, синдромом Ланг
TMEM50 тип IX HTRA2 тип VIII
ALDH тип I CLPB тип VII

Мышечная дистрофия 52-59

FKTN дистрогликанопатия (поясно-конечностная), dilatационная кардиомиопатия
DYSF дистрофия Миши; поясно-конечностная мышечная дистрофия
FKBP дистрогликанопатия
TCAP поясно-конечностная, тип 2G

Недостаточность 62-73

SLC25A20 карнитин-ацилкарнитин трансферазы митохондриального комплекса V, сопр. 3-метилглутароновой ацидурией
TMEM70
SLC22A5 первичная системная недостаточность карнитина
ACAD9 ACAD9 (Acyl-CoA dehydrogenase family member 9, mitochondrial)

HADHA митохондриального трифункционального белка; недостаточность длинных цепей гидрокси-acyl-дегидрогеназы жирных кислот
ADCK3 CoQ10, прогрессирующая мышечная атаксия и атрофия, спинально-белочная атаксия

CPT2 карнитин-пальмитат-трансфераза II типа
HADHB трифункционального белка
AMPD1 митохондриального фосфоаминофосфатазы 1

RYR1 70

- болезнь центрального стереина,
- злокачественная гипертермия,
- центролобулярная миопатия,
- митохондриальная/мультисистемная миопатия

SCN4A 80

- периодические гиперкалиемические параличи,
- калий-зависимая миопатия;
- врожденная парамия;
- врожденный миостатический синдром;
- нормокальциемические калий-зависимые параличи

Дистрогликанопатии 25-29

ассоц. с O-гликозилирующими ферментами
B3GALNT2 POMGNT1 LARGE
B4GAT1 POMT1
GTDC2 POMT2

Глутаровая ацидурия 35-39

множественная карбоксилированная недостаточность
ETFA ETFB ETFDH

Атрофия зрительного нерва 45-49

OPR3 сопр. с 3-метилглутароновой ацидурией

OPR1

Недостаточность CoQ10

COQ2 49

Болезнь с полиглокановыми тельцами у взрослых

RSC1 50

Синдром Перро 55

C10orf2 синдром истощения митохондриальной ДНК

Прогрессирующая внешняя офтальмопатия 72-76

POLG2 сопр. деpleцией митохондриальной ДНК
RRM2B сопр. деpleцией митохондриальной ДНК; синдром деpleции митохондриальной ДНК

Врожденные нарушения, связ. с гликозилированием 6

PGM1

Гиперметионинемия 77

ANCU с недостаточностью S-аденозилметионин гидролазы

ANO5 88

- патологическая дисплазия;
- поясно-конечностная мышечная дистрофия типа 2;
- pop-duplication MyoD1 мышечная дисплазия (MMD)

TANGO2 89

- повторяющиеся миотонические энцефалопатические кризы, сопр. Родригесом, с выраженными аритмиями и нейродегенерацией

Каждый пациент имеет право знать свой истинный диагноз



➔ С 2018 года это просто и бесплатно.³
Отправьте образец крови на диагностическую панель.²

Для получения бланков позвоните по телефону горячей линии

8(800)100-24-94

В РФ НЕТ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ КПМД!

LGMD.RU – блог о конечностно-
поясной мышечной дистрофии:

- истории людей
- ссылки на зарубежные сайты
- полезные ссылки для больных

LGMD.RU

Блог о конечностно-поясной мышечной дистрофии

Блог ∨ О КПМД ∨ КПМД 2А ∨ КПМД 2I ∨ Лечение ∨ *Полезные сайты* ∨

ЛЕЧЕНИЕ КМПД?



СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ = сохранение функций пораженных мышц, снижение темпов прогрессирования, увеличение продолжительности жизни!

Профилактика сколиоза, контрактуры крупных суставов	Агрессивное использование пассивного растяжения, физиотерапия, использование трости, ходунков, ортопедических стелек, инвалидных колясок
Контроль веса	Соблюдение диеты, профилактика ожирения
Профилактика и коррекция сердечных осложнений	При серьезных нарушениях ритма – имплантация кардиостимулятора
Дыхательная недостаточность (апноэ сна)	Использовать дыхательное оборудование BiPAP-терапия и/или CPAP-терапия
Диспансерное наблюдение	1 раз в год у кардиолога, пульмонолога
Хирургическое вмешательство	Может понадобиться для лечения прогрессирующего сколиоза
Санаторно-курортное лечение 2 раза в год	ЛФК, лечебный массаж, аппаратная физиотерапия, грязевые аппликации

МУО-101 – КПМД2Е

МАРТ 2019 года



Компания Sarepta заявила о препарате генной терапии.

Он восстанавливает уровень бета-саркогликана в скелетных мышцах, мышцах сердца и диафрагмы, путём доставки гена, содержащего инструкции для построения правильного белка.

Используется адено-ассоциированный вирусный вектор.



Список использованной литературы

1. Конечностно-поясная мышечная дистрофия типа 2А – кальпаинопатия. Описание случая. В.М. Казаков, Д.И. Руденко и др. Неврологический журнал, №2, 2012
2. Конечностно-поясная мышечная дистрофия с аутосомно-доминантным типом наследования: пельвиофemorальная форма Лейдена-Мёбиуса. Н.А. Шнайдер, Т.Я. Николаева и др. Нервно-мышечные болезни, №1, 2013
3. Сравнительный анализ особенностей фенотипов поясно-конечностных мышечных дистрофий 2А и 2I типов. И.В. Шаркова, Е.Л. Дадали и др. Нервно-мышечные болезни, № 2, 2013
4. Врождённые мышечные дистрофии: классификация и диагностика. Francois Rivier? Pierre Meyer и др. Нервно-мышечные болезни, № 1, 2014
5. Методы реабилитации при прогрессирующих пояно-конечностных мышечных дистрофиях в условиях санатория М.А. Щербакова. Вопросы практической педиатрии, № 5, 2015

Ресурсы Интернет:

Lgmd.ru