

# Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера (ПМДД/ПМДБ)

## Клиническая характеристика

Дистрофинопатии представляют собой группу X-сцепленных нервно-мышечных заболеваний как с мягким, так и с тяжелым течением, развитие которых обусловлено мутациями в гене *DMD*, кодирующем белок дисторфин.

Тяжесть течения заболевания определяется **типом мутации** и **функциональным доменом**, в котором она локализуется.

<b>Мягкое течение</b>	Характеризуется бессимптомным повышением сывороточной креатинфосфокиназы и мышечными судорогами с миоглобинурией.
-----------------------	---

<b>Тяжелое течение</b>	Проявляется развитием классических синдромов, включающих в себя прогрессирующую мышечную дистрофию Дюшенна (ПМДД), прогрессирующую мышечную дистрофию Беккера (ПМДБ) и <i>DMD</i> -ассоциированную дилатационную кардиомиопатию.
------------------------	--

Заболевание характеризуется **прогрессирующей слабостью проксимальных мышц**, вызванной дегенерацией мышечных волокон. Дегенерация возникает в результате нарушения устойчивости и эластичности мышечных волокон при сокращениях.

По мере развития заболевания мышечное волокно практически полностью разрушается и замещается соединительной тканью, что приводит к **псевдогипертрофии мышц** — увеличению их объема при утрате или значительном ослаблении функциональных возможностей.

МДД входит в перечень наиболее распространенных X-сцепленных заболеваний [1].

Прогрессирующая мышечная дистрофия, как правило, начинает проявляться с повышенной утомляемостью и слабости мышц нижних конечностей

## Дифференциальный диагноз

- Мышечная дистрофия поясно-конечностная (Limb-girdle muscular dystrophy) — ген **FKRP**
- Дистрофия Эмери-Дрейфуса (Emery-Dreifuss muscular dystrophy) — гены **EMD, FHL1, LMNA**
- Спинальная мышечная атрофия (spinal muscular atrophy) — ген **SMN1**
- Синдром Барта (Barth syndrome) — ген **TAZ**

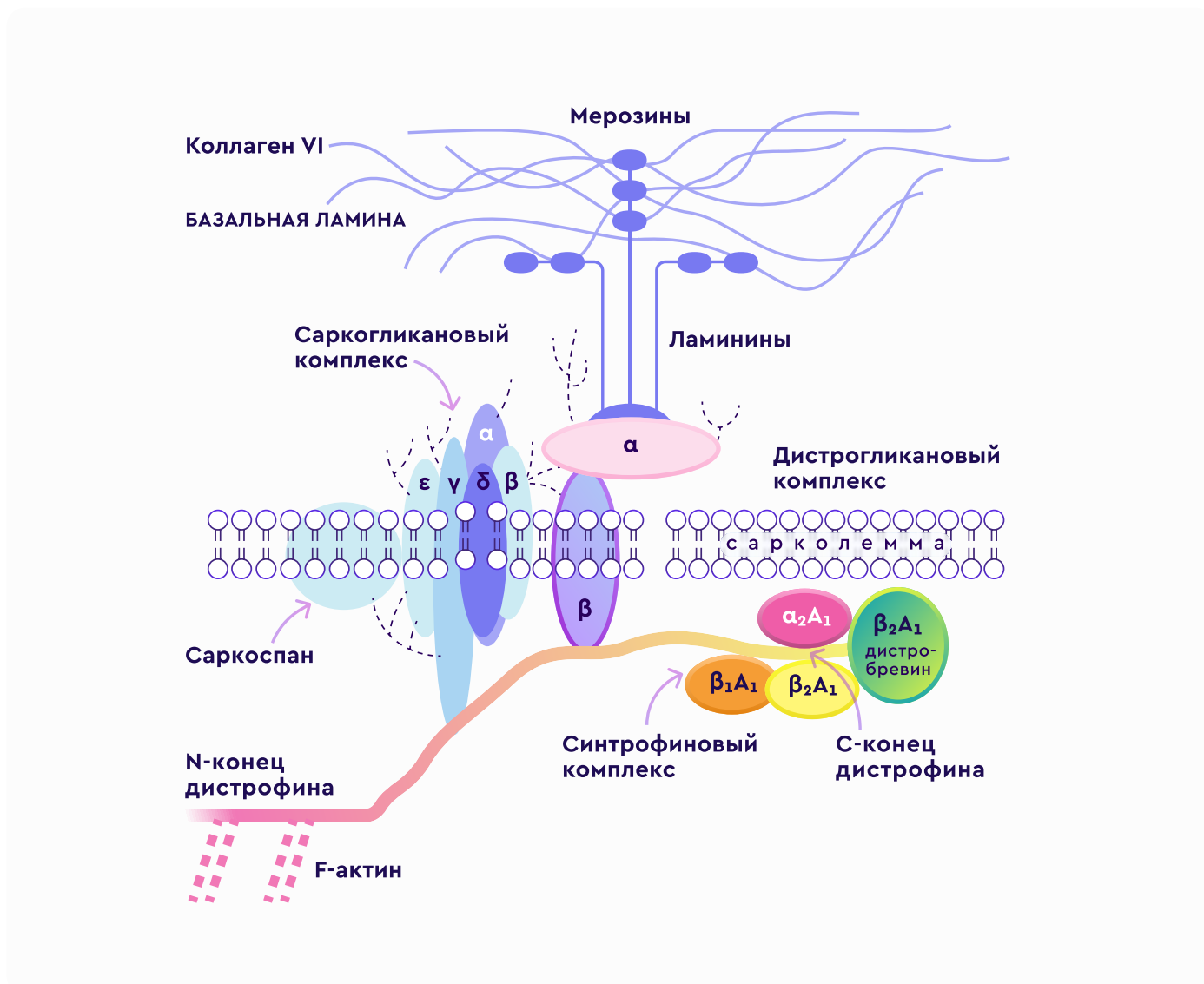
## Патогенез

**Дистрофин** является мембранным белком, а дистрофин-ассоциированный комплекс представляет собой наиболее важный элемент **мышечного цитоскелета**, который обеспечивает взаимодействие внутренних и внешних структур клетки, участвует в регуляции уровня кальция в мышце и передаче импульсов через мембрану мышечного волокна.

Дистрофин находится, главным образом, в мышечных клетках и некоторых нейронах. В норме в его функции входит обеспечение эластичности и устойчивости мышечного волокна при сокращении.

При отсутствии дистрофина мембрана разрушается и, как следствие, мышечное волокно разрушается и замещается соединительной тканью, что приводит к значительному ослаблению функциональных возможностей.

## Расположение дистрофина и дистрофин-ассоциированных белков на мембране мышечного волокна:



**79%**

от общего числа мутаций составляют крупные делеции и дупликации.

**21%**

составляют небольшие изменения, включающие однонуклеотидные замены, небольшие вставки и делеции, а также мутации сайтов сплайсинга, причем миссенс-варианты не характерны для ПМДД/Б [3].



## Типы мутаций

Особенности клинических проявлений связывают с типом мутации в гене дистрофина:

### При ПМДД

Делеции в гене в большинстве случаев приводят к сдвигу рамки считывания и преждевременному окончанию считывания информации о построении белка, в результате **дистрофин не образуется**.

### При ПМДБ

Структурные нарушения гена не нарушают рамку считывания, в результате **образуется дефектный, функционально неполноценный белок**.

### При DMD-ассоциированной дилатационной кардиомиопатии

Функционально активный **дистрофин отсутствует в миокарде, но присутствует в скелетной мускулатуре**, поскольку при данном типе дистрофинопатий патогенные варианты приводят к различным тканеспецифической транскрипции или альтернативному сплайсингу в сердечной мышце и в скелетной [Ferlini et al 1999, Neri et al 2007].

## Выделяют следующие клинические формы:

### Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна (ПМДД)

Самая распространенная форма данного заболевания.

**1–5 лет** Проявление первых признаков в виде задержки моторного развития. При начале ходьбы отмечаются частые падения, неловкость и утомляемость, трудности при подъеме по лестнице, беге и прыжках

**10–12 лет** Пациенты теряют способность к ходьбе

**18 лет** Практически у всех пациентов с ПМДД развивается кардиомиопатия

**до 30 лет** Заболевание быстро прогрессирует и в этом возрасте, как правило, наступает гибель в результате респираторных осложнений и прогрессии дилатационной кардиомиопатии

### Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера (ПМДБ)

Более поздняя манифестация и мягкие клинические проявления.

**10–20 лет** Начало проявления клинических признаков

**40 лет** Заболевание прогрессирует достаточно медленно, в большинстве случаев, пациент утрачивает способность к передвижению без инвалидной коляски к этому возрасту.

**40–50 лет** Не смотря на более мягкий нервно-мышечный фенотип, сердечная недостаточность является наиболее частой причиной смерти при ПМДБ

## DMD-ассоциированная дилатационная кардиомиопатия

По данным источников, мутации в гене *DMD* могут стать причиной не только ПМДД/Б, но и дилатационной кардиомиопатии 3В [2,6], которая является заболеванием сердечной мышцы и приводит к дисфункции желудочков и, как следствие, сердечной недостаточности.

**Женщины, гетерозиготные по патогенному варианту**, находятся в группе высокого риска развития данной патологии.

## Наследование и риски для членов семьи

### Частота

# 1 : 5000

новорожденных мальчиков

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна [4]

# 1 : 20–25 000

Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера [9]

### Наследование

Дистрофинопатии по типу наследования являются **X-сцепленными рецессивными заболеваниями**.

Пенетрантность дистрофинопатий полная у гемизиготных мальчиков; у гетерозиготных девочек-носителей патогенного варианта она варьирует.

### **Xp21.2–p21.1**

Ген дистрофина локализован на коротком плече X хромосомы (Xp21.2–p21.1) и является одним из самых протяженных в человеческом геноме (более 2Mb, содержит 79 экзонов).

### Вероятность передачи мутации

Если женщина является носительницей гетерозиготной патогенной мутации в гене *DMD*, вероятности передачи мутации:

### Если в семье мать-носитель



### При беременности мальчиком — 50%

Мутация будет передана сыну и он будет болен ПМДД/Б.

Все мальчики, унаследовавшие от матери патогенный вариант, будут **больны**.



### При беременности девочкой – 50%

Дочь унаследует данную мутацию и станет носительницей дефектной копии гена *DMD*.

Девочки, унаследовавшие патогенный вариант могут быть как **бессимптомными носителями** патогенной мутации в гетерозиготном состоянии, так и **иметь клинические проявления** классической дистрофинопатии.

#### Условия возникновения:

- > наличия делеции X-хромосомы в области Xp21.2;
- > однородительской дисомии по X-хромосоме;
- > компаунд-гетерозиготном состоянии двух патогенных вариантов;
- > неслучайной X-инактивации



Идентификация гетерозиготных носителей женского пола важна для **клинического мониторинга кардиологических патологий** у таких пациенток

Больные ПМДД мужского пола, как правило, не успевают оставить потомство из-за ранней гибели; пациенты с ПМДБ и *DMD*-ассоциированной дилатационной кардиомиопатией могут иметь потомство: все их дочери будут гетерозиготными носителями патогенного варианта и ни один из сыновей не унаследует патогенный вариант.

## Профилактика

Выявление носительства мутации гена *DMD* и планирование семьи с учетом риска рождения больного ребенка — **самый эффективный способ профилактики дистрофинопатий**

Отец больного мальчика, как правило, не нуждается в молекулярно-генетическом тестировании, поскольку если он здоров, то он не может быть гемизиготным по патогенному варианту.

**Остаточный риск** — это вероятность рождения мальчика с дистрофинопатией, даже если при исследовании гена *DMD* у матери носительства патогенного варианта в лейкоцитарной ДНК не обнаружено.

**15–20% случаев**

развитие мышечной дистрофии происходит из-за мутации, возникшей *de novo* (наиболее вероятен гонадный мозаицизм) [5].

В таком случае все братья пробанда-мальчика также имеют повышенный риск унаследовать патогенный вариант и при последующих беременностях целесообразно проведение пренатальной диагностики.



# СИМПТОМЫ

## Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна

### Первые признаки до 5 лет

Отмечается **низкая активность** ребёнка. Прогрессирующая симметричная мышечная **слабость** в проксимальных отделах. **Частые падения**, двигательная неловкость, быстрая утомляемость. На ранних стадиях снижаются сухожильные рефлексы.

### Зависимость от инвалидной коляски

Развивается до 13 лет.

### Кардиомиопатия

Развивается к 18 годам [8]. Она проявляется в виде гипертрофии левого желудочка и аритмии.

### Псевдогипертрофия мышц увеличение объема при снижении функциональных возможностей

Наиболее часто икроножных, может проявляться в форме ложного впечатления атлетического телосложения.

### Восходящий характер процесса

Патология поражает сначала мышцы нижних конечностей, затем плечевого пояса, спины и проксимальных отделов верхних конечностей.

## Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера

### Слабость мышц таза и ног

Дебют в возрасте от 10 до 20 лет. Прогрессирующая симметричная мышечная слабость в проксимальных отделах; слабость четырехглавой мышцы бедра **иногда является единственным признаком** развивающейся болезни.

### Зависимость от инвалидной коляски

Развивается **после 16 лет**. Хотя некоторые пациенты сохраняют самостоятельную двигательную активность в 30 и в редких случаях в **40 лет**.

### Сходство с ПМДД

Клинические проявления сходны с ПМДД, но выражены слабее.

### Гипогениализм и атрофия яичек

Выявляются в ряде случаев [9].

### Мышечные спазмы

Часто становятся ранними симптомами.

## DMD-ассоциированная дилатационная кардиомиопатия:

### Дилатационная кардиомиопатия

с застойной сердечной недостаточностью

Манифестация **у мужчин — 20 до 40 лет, у женщин — в более позднем возрасте.**

Как правило, клинические признаки поражения скелетных мышц отсутствуют.

### Быстрая прогрессия

Приводящая к смерти в течение нескольких лет у мужчин и более медленное прогрессирование (десятилетия и более) у женщин.

## Диагностика

### Методы молекулярно-генетической диагностики

Подход к молекулярно-генетической диагностике дистрофинопатий заключается в последовательном проведении следующих этапов:

# 1

#### Исследование гена *DMD*

Поскольку большинство патогенных вариантов представляют собой делеции/дупликации одного и более экзонов, то целесообразно начать с анализа вариации числа копий (MLPA, хромосомный микроматричный анализ экзонного уровня).

Если патогенный вариант не обнаружился, то следующим шагом проводится секвенирование гена *DMD* (с учетом протяженности гена, возможно начать поиск с «горячих точек»).

# 2

#### Исследование панели генов

Поиск мутаций, которые характерны для нервно-мышечных заболеваний, в том числе со сходными клиническими проявлениями (см. Дифференциальный диагноз).

# 3

## Расширенный генетический анализ

Полноэкзомное или полногеномное секвенирование может быть проведен в случае нетипичных клинических проявлений, с целью уточнения диагноза и установления возможных причинных находок в других генах.

## Биоматериал

Как правило, исследование проводится с учетом информации о ранее выявленных патогенных вариантах в гене DMD у членов семьи.

### Биологические образцы, пригодные для проведения молекулярно-генетического исследования:

- Периферическая кровь (пробирка с ЭДТА)
- Околоплодные воды, взятые на 16 неделе беременности
- Ворсины хориона
- Пуповинная кровь (пробирка с ЭДТА)

## Цитируемая литература

1. Marina Basta, Ashish M. Pandya. 2021 Jan Genetics, X-Linked Inheritance. Treasure Island. PMID: 32491315
2. Marla J. F. O'Neill, Victor A. McKusick. 2012 Jul 07 Cardiomyopathy, Dilated, X-Linked, XLCM. PMID: 302045
3. 2015 Apr The TREAT-NMD DMD Global Database: Analysis of More than 7,000 Duchenne Muscular Dystrophy Mutations. Human Mutation; 36(4): 395-402
4. Eppie M Yiu, Andrew J Kornberg. 2015 Aug Duchenne muscular dystrophy. J Paediatr Child Health; 51(8):759-64
5. к.м.н., доцент Вильчук К.У., к.б.н. Гусина Н.Б., к.м.н. Гусина А.А., Мясников С.О., 2016. «Метод молекулярно-генетического тестирования на носительство делеций и дубликаций экзонов гена DMD»
5. к.м.н., доцент Вильчук К.У., к.б.н. Гусина Н.Б., к.м.н. Гусина А.А., Мясников С.О., 2016. «Метод молекулярно-генетического тестирования на носительство делеций и дубликаций экзонов гена DMD»
6. Nakamura A. 2015 X-Linked Dilated Cardiomyopathy: A Cardiospecific Phenotype of Dystrophinopathy. Pharmaceuticals (Basel); 8:303-320.
7. Maria Sofia Falzarano, Chiara Scotton, Chiara Passarelli, Alessandra Ferlini. 2015 Oct 7 Duchenne Muscular Dystrophy: From Diagnosis to Therapy Molecules; 20(10):18168-84.
8. Van Westering T.L.E., Betts C.A., Wood M.J.A. 2015 Current understanding of molecular pathology and treatment of cardiomyopathy in Duchenne Muscular Dystrophy Molecules
9. Иванов В.И., Барышникова Н.В., Билева Д.С., Дадали Е.Л., 2006 Генетика

# Тест на выявление диагноза Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера (ПМДД/ПМДБ)



## Технология

Метод NGS позволяет оценить риск развития заболеваний одновременно по 419 синдромам



## Специалисты

Многолетний опыт работы в области генетики, лабораторной диагностики и биоинформатики



## Конфиденциальность

Все данные строго конфиденциальны и не могут быть переданы третьим лицам



## Консультация

Возможность проведения онлайн-консультации по результатам исследования



## Надежность

Контроль качества на каждом этапе исследования



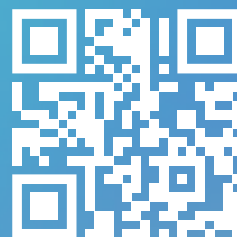
## Бесплатная доставка

Доставка биоматериала осуществляется по всей России

АО «Ферст Генетикс»

**+7 (800) 201-83-46**

info@f-genetics.com



f-genetics.com