

Клинико-генетические характеристики спинальной мышечной атрофии с преимущественным поражением ног, обусловленной мутациями в гене *DYNC1H1*

Е.Л. Дадали¹, С.С. Никитин², Ф.А. Коновалов³, И.А. Акимова¹, С.А. Коростелев³

¹ФБГНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1;

²Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117258 Москва, ул. Кржижановского, 17/2;

³ООО «Геномед»; Россия, 115093 Москва, Подольское шоссе, 8, корп. 5

Контакты: Ирина Алексеевна Акимова akimova@med-gen.ru

Введение. Спинальные мышечные атрофии (СМА) — группа генетически гетерогенных заболеваний, обусловленных мутациями в нескольких десятках генов. Одна из редких форм аутосомно-доминантных СМА характеризуется преимущественным поражением мышц нижних конечностей.

Цель исследования — описание клинико-генетических характеристик больных, проживающих на территории России, со СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей, обусловленной мутациями в гене *DYNC1H1*, выявленными в результате проведения секвенирования экзона нового поколения.

Материалы и методы. Для диагностики синдрома использовали комплекс методов обследования: генеалогический анализ, неврологический осмотр, электронейромиографию и ДНК-диагностику. Выявленные при проведении массового параллельного секвенирования изменения нуклеотидной последовательности у пробандов и их родителей были исследованы методом прямого автоматического секвенирования с использованием олигонуклеотидных праймеров.

Результаты. Выявлены 5 больных из 4 семей с гетерозиготными мутациями в гене *DYNC1H1*. У пациентов предполагался один из вариантов СМА с преимущественным поражением нижних конечностей. До проведения секвенирования экзона все больные наблюдались с диагнозом миелодисплазии, причем при проведении магнитно-резонансной томографии спинного мозга у 4 из них выявлялись протрузии и/или спондилолистез поясничных позвонков. Полученные результаты могут свидетельствовать как о гипердиагностике, так и о том, что патология позвоночника может быть одним из характерных симптомов СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей.

Заключение. Полученные результаты позволяют высказать предположение о значительном размахе клинического полиморфизма у больных с мутациями в гене *DYNC1H1*. Помимо типичных клинических проявлений СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей, у пациентов могут диагностироваться наследственная моторно-сенсорная нейропатия 2-го типа, миелодисплазия и врожденный артрогрипоз, что необходимо учитывать при проведении диагностического поиска.

Ключевые слова: спинальные мышечные атрофии с преимущественным поражением мышц нижних конечностей, ген *DYNC1H1*, спинальная амиотрофия

Для цитирования: Дадали Е.Л., Никитин С.С., Коновалов Ф.А. и др. Клинико-генетические характеристики спинальной мышечной атрофии с преимущественным поражением ног, обусловленной мутациями в гене *DYNC1H1*. Нервно-мышечные болезни 2018;8(2):59–67.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-2-59-67

Spinal muscular atrophy with lower limbs phenotype: clinical and genetic description of novel mutation in the *DYNC1H1* gene

E.L. Dadali¹, S.S. Nikitin², F.A. Kononov³, I.A. Akimova¹, S.A. Korostelev³

¹Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115478, Russia;

²Medical Center "Practical Neurology"; Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia;

³Genomed; Build. 5, 8 Podol'skoe Shosse, Moscow 115093, Russia

Background. Spinal muscle atrophies (SMA) are a group of diverse heterogenous diseases caused by mutations in several dozens of genes. A rare form of autosomal dominant SMA predominantly affects muscles of the lower extremities.

The study objective is to describe clinical and genetic characteristics of Russia-living patients with SMA predominantly affecting muscles of the lower extremities caused by the *DYNC1H1* gene mutation discovered by next-generation exome sequencing.

Materials and methods. To diagnose the syndrome a complex of examination techniques was used: genealogical analysis, neurological examination, electromyography, and DNA diagnostics. Changes in the nucleotide sequence in the probands and their parents identified with massive parallel sequencing were studied using direct automatic sequencing with oligonucleotide primers.

Results. Five (5) patients from 4 families with heterozygous mutations in the *DYNC1H1* gene were identified. In the patients, one type of SMA predominantly affecting the lower extremities was assumed. Prior to exome sequencing, all patients were monitored for myelodysplasia diagnosis, and magnetic resonance imaging of the spine has showed protrusions and/or spondylolisthesis of the lumbar spine in 4 of the patients. The obtained results can demonstrate both hyperdiagnosis and that spinal pathology is one of the characteristic symptoms of SMA predominantly affecting the lower extremities.

Conclusion. The obtained results allow to make an assumption about a wide range of clinical polymorphisms in patients with mutations of the *DYNC1H1* gene. Apart from typical clinical manifestations of SMA predominantly affecting the lower extremities, patients can be diagnosed with hereditary motor and sensory neuropathy 2, myelodysplasia, and congenital arthrogyposis which has to be taken into account during diagnostic search.

Key words: spinal muscular atrophy with lower limbs phenotype, *DYNC1H1* gene, spinal amyotrophy

For citation: Dadali E.L., Nikitin S.S., Kononov F.A. et al. Spinal muscular atrophy with lower limbs phenotype: clinical and genetic description of novel mutation in the *DYNC1H1* gene. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(2):59–67.

Введение

Спинальные мышечные атрофии (СМА) — группа генетически гетерогенных болезней, обусловленных мутациями в нескольких десятках генов. В зависимости от преимущественной топографии мышечного поражения выделяют 3 основных их варианта: проксимальные, дистальные и бульбоспинальные, особенности клинических проявлений которых хорошо описаны, и их диагностика не вызывает затруднений. Основную группу составляют проксимальные СМА с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленные делециями 7 и/или 8 экзонов гена *SMN*, на долю которых приходится около 85 % всех заболеваний этой группы. СМА, наследуемые аутосомно-доминантно, встречаются значительно реже, и их клинико-генетические характеристики изучены недостаточно. В настоящее время известен генетический дефект только для 30 % болезней из этой группы [1].

Одна из редких форм аутосомно-доминантных СМА характеризуется преимущественным поражением мышц нижних конечностей. Сегодня идентифицированы 3 гена, ответственных за возникновение клинических проявлений данного заболевания: *BICD2*, *TRPV4* и *DYNC1H1* [1–3]. Чаще всего диагностируется вариант СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей (OMIM:158600), обусловленный мутациями в гене *DYNC1H1*, локализованном на хромосоме 14q32.31 [4]. Белковый продукт гена формирует тяжелую цепь цитоплазматического *динеина*, основными функциями которого являются обеспечение ретроградного транспорта разных везикул и органелл вдоль микротрубочек аксонов центральных и периферических нейронов, а также сортировка белков между их апикальной и базолатеральной поверхностями [5, 6]. Первые клинические проявления возникают в широком возрастном диапазоне — с рождения до взрослого возраста и характеризуются поражением мышц дистальных и проксимальных отделов преимущественно нижних конечностей. В большинстве случаев отмечается медленное прогрессирование симптомов, и пациенты сохраняют способность к само-

стоятельной ходьбе до возраста 60–70 лет. Описаны редкие клинические варианты СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей с врожденной деформацией стоп и контрактурами крупных суставов (преимущественно нижних конечностей), препятствующими формированию способности к самостоятельной ходьбе [7, 8].

Идентифицировано более 60 мутаций в гене *DYNC1H1*, приводящих к возникновению нескольких аллельных вариантов, характеризующихся выраженной гетерогенностью клинических проявлений. Самое большое количество мутаций выявлено у больных с двумя нозологическими формами — пороками развития мозга, умственной отсталостью и судорогами (47 %) и СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей (35 %) [9]. В большинстве случаев у пациентов имеются описанные проявления этих двух заболеваний, но в отдельных случаях отмечается сочетание умственной отсталости и СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей [10, 11]. Описаны больные с клиническими проявлениями моторно-сенсорной нейропатии (16 %) [12], врожденной катарактой, мышечной гипотонией и пороками развития желудочно-кишечного тракта (2 %) [13], а также со спастической параплегией [14]. Считается, что разнообразие клинических проявлений при мутациях в гене *DYNC1H1* связано с разным влиянием мутаций на функцию белкового продукта гена, однако четкой корреляции типа с локализацией мутаций и характером нарушения функционирования различных белковых доменов до настоящего времени не выявлено. Это диктует необходимость продолжения исследований, направленных на изучение фенотипа больных с разными мутациями в гене *DYNC1H1* и уточнение особенностей патогенетических механизмов возникновения заболевания.

Цель исследования — описание клинико-генетических характеристик больных, проживающих на территории России, со СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей, обусловленной мутациями в гене *DYNC1H1*, выявленными в резуль-

тате проведения секвенирования экзона нового поколения.

Материалы и методы

Для диагностики синдрома использовали комплекс методов обследования: генеалогический анализ, неврологический осмотр, электронейромиографию (ЭНМГ) и ДНК-диагностику. Неврологический осмотр проводили по стандартной методике. ЭНМГ-исследование включало анализ скорости распространения возбуждения по моторным и сенсорным волокнам нервов рук и ног с соблюдением температурного режима, а также анализ потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) и спонтанной активности мышечных волокон в мышцах конечностей стандартными методами на электромиографах Keypoint (Дания) и Нейрософт (Россия) двумя независимыми исследователями.

ДНК выделяли по стандартной методике. Секвенирование экзона выполняли на секвенаторе IlluminaNextSeq 500 со средним покрытием не менее 70–100х с применением панели, включающей 4800 генов, мутации в которых ответственны за возникновение известных заболеваний и синдромов.

Выявленные при проведении массового параллельного секвенирования изменения нуклеотидной последовательности у пробандов и их родителей были исследованы методом прямого автоматического секвенирования с использованием олигонуклеотидных праймеров.

Пациенты или их представители дали письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и разрешение на анонимную публикацию результатов исследования.

Результаты

В результате проведения секвенирования экзона выявлены 5 больных из 4 семей с гетерозиготными мутациями в гене *DYNC1H1*. Клинико-генетические характеристики пациентов представлены в таблице.

Первые признаки заболевания у 4 из 5 больных обнаружены с момента начала самостоятельной ходьбы, в возрасте от 1 года 4 мес до 2 лет. Лишь у 1 больной варусную деформацию стоп диагностировали с рождения. Клинические проявления у всех пациентов соответствовали таковым при СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей и характеризовались варусной, вальгусной или эквиварусной деформацией стоп, слабостью и гипотрофией дистальных и проксимальных групп мышц нижних конечностей, нарушением походки, трудностями при подъеме по лестнице и беге, сухожильной гипорефлексией с ног и гипотрофией мышц стоп. У пациентов отмечалась специфическая походка с наклоном туловища вперед и наличием степпажа. Все

они сохранили способность к самостоятельной ходьбе без вспомогательных средств, однако при подъеме с пола использовали приемы Говерса, что свидетельствовало о заинтересованности проксимальных групп мышц ног и тазового пояса. Характерным признаком у всех больных была тугоподвижность в голеностопных суставах. Лишь у 1 больной в возрасте 17 лет в патологический процесс были вовлечены также коленные и тазобедренные суставы. Типичным клиническим проявлением болезни был гиперлордоз поясничного отдела позвоночника. Больные испытывали выраженные затруднения при беге и не могли прыгать. У 3 пациентов отмечались фасцикуляции в языке при отсутствии в других мышечных группах. У всех больных не зарегистрировано вовлечение в патологический процесс мышц рук, однако у 3 пациентов наблюдалась слабость надостных и подостных мышц. Следует отметить, что у всех пациентов до проведения молекулярно-генетического анализа в качестве основного диагноза рассматривалась миелодисплазия поясничного отдела. Для подтверждения этого диагноза было выполнено рентгенологическое обследование или магнитно-резонансная томография (МРТ) пояснично-крестцового отдела спинного мозга. В результате у 3 больных выявлены протрузии диска L5, спондилолистез L5–S1 I степени, что давало основание врачам обосновать диагноз. При ЭНМГ-обследовании у 4 пациентов в мышцах голени и бедра обнаружены признаки хронического денервационно-реиннервационного процесса с наличием ПДЕ увеличенной амплитуды (до 3–9–14 мВ) и длительности, снижением паттерна рекрутирования по нейрогенному типу, а также со спонтанной активностью мышечных волокон малой выраженности. У 1 больного изменения проявлялись только по наличию выпадающих ПДЕ (до 4 ПДЕ имели амплитуду выше нормы при нормальных параметрах средних значений), при этом паттерн рекрутирования был снижен. Полученные ЭНМГ-данные констатировали вовлечение мотонейронов спинного мозга на уровне поясничного утолщения.

При проведении секвенирования экзона у 3 больных зарегистрированы ранее описанные мутации в гетерозиготном состоянии в гене *DYNC1H1*, а у 2 больных (отца и дочери) мутация в гене *динеин* выявлена впервые. У наблюдаемого нами больного с обнаруженной мутацией отмечены типичные признаки СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей при отсутствии расстройств чувствительности и координации, характерных для аксональных вариантов наследственных моторно-сенсорных нейропатий (НМСН). При проведении ЭНМГ-обследования потенциалы действия сенсорного нерва для икроножного нерва были сохранены.

Нами выявлена только одна мутация в гене *DYNC1H1*, которая не была описана ранее, у пробанда – девочки 8 лет и ее отца 37 лет. С учетом наличия

Клинико-генетические и ЭМГ-характеристики больных со спинальной мышечной атрофией 1-го типа с преимущественным поражением нижних конечностей

Clinical, genetic, and EMG characteristics of patients with spinal muscular atrophy type 1 predominantly affecting the lower extremities

№ пациента Patient No.	Пол Sex	Возраст на момент осмотра, лет Age at the time of examination, years	Возраст дебюта болезни Age of disease onset	Деформация стоп Feet deformation	Выраженный кифоз в грудном отделе позвоночника Pronounced kyphosis in the thoracic spine	Деформация грудной клетки Rib cage deformation	Коленные рефлексы Knee reflexes	Патология пояснично-крестцового отдела позвоночника Pathology of the lumbosacral spine	Контрактуры суставов Joint contractures
1	Мужской Male	6	1,5 года 1.5 years	Эквиноварусная Equinovarus	+	+	Отсутствуют Absent	+	—
2	Женский Female	17	2 года 2 мес 2 years 2 mnths	Вальгусная Valgus	—	—	Отсутствуют Absent	+	Коленных, тазобедренных, голеностопных Knee, hip, ankle
3	Мужской Male	4	1 год 4 мес 1 year 4 months	Варусная Varus	—	—	Сохранены Preserved	—	—
4	Женский Female	8	1 год 5 мес 1 year 5 months	Варусная Varus	—	—	Отсутствуют Absent	+	Голеностопных Ankle
5	Мужской Male	38	2 года 2 years	Варусная Varus	—	—	Отсутствуют Absent	+	Голеностопных Ankle

Примечание. ЭМГ — электромиография; СРВ — скорость распространения возбуждения; ПД — потенциал действия; N — норма; СА — спонтанная активность мышечных волокон; НП — нейрогенный паттерн рекрутирования двигательных единиц; (+) — минимальная выраженность СА; НД — нет данных.

Note. EMG — electromyography; NCV — nerve conduction velocity; AP — action potential; N — normal; SA — spontaneous activity of motor fibers; NP — neurogenic pattern of motor unit recruitment; (+) — minimal SA; N/A — data not available.

полиморфизма клинических проявлений заболеваний, обусловленных мутациями в гене *DYNC1H1*, приводим более подробное описание клинических и ЭМГ-характеристик 2 больных с ранее не описанными нуклеотидными заменами.

Пробанд — девочка, 8 лет, с жалобами на нарушение походки, трудности при подъеме по лестнице и из горизонтального положения. Родилась от первой физиологически протекавшей беременности, в срок, с массой тела 3100 г, длиной 50 см, оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов.

Раннее развитие пациентки протекало с задержкой темпов набора моторных навыков — голову держала с 3 мес, самостоятельно садилась с 7 мес, самостоятельная ходьба оказалась возможной с 1,5 года. Нарушения походки отмечены с момента начала самостоятельной ходьбы, не могла бегать и прыгать.

При осмотре в возрасте 8 лет (рис. 1) наблюдаются грудной сколиоз, поясничный гиперлордоз, эквиноварусная деформация стоп, нарушение походки по типу «утиной» с наклоном туловища вперед. При вставании

Слабость надостных и подостных мышц Supraspinatus and infraspinatus muscle weakness	Стимуляционная ЭНМГ Stimulatory EMG				Паттерн ЭНМГ игольчатым электродом Needle EMG pattern			Мутация Mutation
	Амплитуда М-ответа, СРВ M response amplitude, NCV	<i>n. peroneus</i>	<i>n. medianus</i>	ПД нерва, СРВ (<i>n. suralis</i>) Nerve A, NCV (<i>n. suralis</i>)	<i>m. Vastus lateralis</i> (CA) <i>m. Vastus lateralis</i> (SA)	<i>m. Tibialis</i> (CA) <i>m. Tibialis</i> (SA)	<i>m. Deltoideus</i> (CA) <i>m. Deltoideus</i> (SA)	
–	N	N	N	N	НП (нет) NP (no)	НП (нет) NP (no)	N	Описана, p.Arg598Cys, c.1792C>T Described, p.Arg598Cys, c.1792C>T
+	N	N	N	N	НП (нет) NP (no)	НП (+) NP (+)	НД N/A	Описана, p.Arg598Leu, c.1793G>T Described, p.Arg598Leu, c.1793G>T
–	N	N	N	N	НП (нет) NP (no)	НП (+) NP (+)	N	Описана, p.Arg251His, c.752G>A Described, p.Arg251His, c.752G>A
+	N	N	N	N	НП (нет) NP (no)	НП (+) NP (+)	N	Не описана, p.Val560Met, c.1678G>A Not described, p.Val560Met, c.1678G>A
+	Снижена Decreased	N	N	Нет ответа No response	НП (нет) NP (no)	НП (+) NP (+)	НП (нет) NP (no)	Не описана, p.Val560Met, c.1678G>A Not described, p.Val560Met, c.1678G>A

с короточек пациентка использует приемы Говерса. Ходьба на пятках невозможна, на носках затруднена. Сухожильные рефлексы с рук не изменены, с ног – отсутствуют. Сила мышц плечевого пояса во всех отделах, дистальных мышц рук и кисти – 5 баллов; в проксимальных мышцах ног – 3,5 балла, в дистальных отделах – до 3 баллов. В позе Ромберга устойчива, однако выявлен интенционный тремор при проведении пальце-носовой пробы. Расстройств чувствительности не отмечено.

При проведении генеалогического анализа обнаружено наличие идентичных жалоб у отца ребенка 38 лет (рис. 2). Интересно отметить, что ребенок наблюдался с диагнозом миелодисплазии, а отец – вертеброгенной дорсопатии.

По данным ЭНМГ-исследования моторных волокон срединного и малоберцового нервов не выявлено отклонений от нормальных значений дистальной латентности, скорости распространения возбуждения и амплитуды М-ответов. Удочери сенсорные ответы при стимуляции



Рис. 1. Фенотип пациентки 4

Fig. 1. Phenotype of the female patient 4

икроножного нерва не отличались от нормы; у отца — не зарегистрированы.

При исследовании мышц ног игольчатыми электродами у дочери и отца отмечены однотипные изменения ПДЕ по нейрогенному типу со значительным увеличением амплитуды потенциалов до 8–14 мВ; у отца аналогичные изменения обнаружены также и в проксимальных мышцах рук. Спонтанная активность мышечных волокон минимальной выраженности зарегистрирована только в мышцах голени у отца; в остальных мышцах не выявлено денервационных изменений и потенциалов фасцикуляций ни у дочери, ни у отца. Полученные результаты были расценены как проявления хронического нейронального процесса с преимущественным вовлечением сегментарных мотонейронов поясничного утолщения.

Таким образом, на основании анамнеза (начало заболевания в детском возрасте в виде задержки моторного развития), данных неврологического осмотра (нарушение походки, снижение коленных рефлексов, тонуса и силы мышц нижних конечностей, деформация стоп), результатов ЭНМГ (наличие заинтересованности мотонейронов спинного мозга в большинстве случаев) у пациентов предполагался один из вариантов СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей.

Обсуждение

СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей — группа генетически гетерогенных заболеваний, обусловленных мутациями



Рис. 2. Фенотип пациента 5

Fig. 2. Phenotype of the male patient 5

в 3 генах. Наиболее часто диагностируется 1-й тип, обусловленный мутациями в гене *DYNC1H1*, кодирующем тяжелую цепь динеина, осуществляющего ретроградный аксональный транспорт молекул. Помимо СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей, мутации в этом гене могут приводить к возникновению врожденных пороков развития мозга, скелетных деформаций и НМСН 2-го типа. Показано, что белковый продукт гена — тяжелая цепь динеина — состоит из 2 доменов: моторного и хвостового. Считается, что к возникновению СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей и НМСН чаще приводят мутации, нарушающие аминокислотную последовательность хвостового домена белка, а к умственной отсталости и порокам развития мозга — мутации, нарушающие функцию моторного домена тяжелой цепи динеина [15, 16]. Основная функция хвостового домена заключается в осуществлении димеризации белка и его взаимодействия с другими

белками, прежде всего с динактином, а также сцепления с транспортируемыми субстратами, в то время как моторный домен обеспечивает перемещение белкового комплекса в концевой участок микротрубочек, используя энергию молекулы аденозинтрифосфата [11, 17].

Необходимо отметить, что мутации в хвостовом домене белка обнаруживаются как у больных со СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей, так и при НМСН 2-го типа. Однако клинические проявления заболеваний в значительной степени сходны, особенно на начальных стадиях, что затрудняет проведение их дифференциальной диагностики. Основными дифференциально-диагностическими признаками могут быть расстройства чувствительности, которые выявляются у большинства больных с аксональным вариантом НМСН и не отмечены при СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей. Так, при стимуляционной ЭНМГ у пораженных отца и дочери обнаружены различия в регистрации сенсорных ответов – они не отличались от нормы у 8-летней дочери и отсутствовали у 38-летнего отца.

Все больные до проведения секвенирования экзона наблюдались с диагнозом миелодисплазии, причем при выполнении МРТ спинного мозга у 4 из них выявлялись протрузии и/или спондилолистез поясничных позвонков. К сожалению, нам не удалось получить снимки МРТ больных. Результаты могут свидетельствовать как о гипердиагностике, так и о том, что патология позвоночника может быть одним из характерных симптомов СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей. В пользу последнего предположения косвенно могут свидетельствовать данные, полученные J. Punetha и соавт., которые наблюдали больного со СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей, обусловленной мутацией в гене *DYNC1H1*, в сочетании с патологией позвонков в поясничном отделе (*lumbar hemivertebrae*) [18]. Наличие подобной патологии позволяет предположить СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей среди больных с диагнозом миелодисплазии. Кроме того, у 1 больной в нашей выборке и у нескольких пациентов, описанных в литературе, первые симптомы возникали с рождения и характеризовались варусной деформацией стоп. Эти наблюдения позволили E. Mercuri и соавт. предположить, что у части пациентов с врожденной деформацией стоп и кистей, сходной с таковой при артрогрипозе, могут быть выявлены мутации в гене *DYNC1H1* [19].

Гетерозиготная мутация в экзоне 4 гена *DYNC1H1* (с.752G>A), приводящая к замене аминокислоты в позиции 251 белка (p.Arg251His, NM_001376.4), обнаруженная нами у больного 3, зарегистрирована T. Antoniadis и соавт. при проведении секвенирования

экзона в выборке пациентов с НМСН 2-го типа [20]. К сожалению, авторы не приводят клинические и ЭНМГ-характеристики больного с данной мутацией. Однако другая гетерозиготная мутация, приводящая к замене аминокислоты в той же позиции (p.Arg251Cys) описана S. Chan и соавт. у пациента со СМА с преимущественным поражением нижних конечностей [21]. Аналогичная ситуация, обнаруженная при гетерозиготной мутации с. 1792C>T в экзоне 8 гена *DYNC1H1*, приводящей к замене аминокислоты в позиции 598 белка (p.Arg598Cys, NM_001376.4), выявлена нами у больного 1. Гетерозиготная мутация обнаружена J. Punetha и соавт. у пациентов со СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей [18], а K. Peeters и соавт. зарегистрировали ее у больного с НМСН 2-го типа [22]. Третья мутация (с.1793G>T), приводящая к замене аминокислоты в позиции 598 белка (p.Arg598Leu, NM_001376.4) и выявленная нами у пациентки 2, описана ранее M. Scoto и соавт. у больного с типичными проявлениями СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей [2].

У всех наблюдаемых пациентов в процессе предварительного ЭНМГ-обследования игольчатыми электродами отмечены изменения, аналогичные описанным в литературе, – хронический денервационно-реиннервационный процесс с характерным снижением паттерна рекрутирования ПДЕ увеличенной амплитуды в мышцах ног (в 1 случае амплитуда ПДЕ в *m. quadriceps* была увеличена до 20 мВ [7]) на фоне сохранной проводящей функции моторных и сенсорных волокон периферических нервов [18, 23, 24]. Следует отметить, что в литературе есть сообщения о снижении проводящей функции по нервам ног в редких случаях, например по большеберцовому нерву у 1 пациента [14], что не может иметь решающего диагностического значения при оценке совокупности нейрофизиологических изменений. Отсутствие потенциалов действия икроножного нерва у отца пробанда 38 лет, имеющего длительное время деформацию стоп, ставит под сомнение информативность обнаруженной аномалии. Нейрогенный паттерн изменения подтверждается результатами биопсии мышц бедра [7, 14, 23].

Заключение

Полученные нами результаты и анализ данных литературы позволяют высказать предположение о значительном диапазоне клинического полиморфизма у больных с мутациями в гене *DYNC1H1*. Помимо типичных клинических проявлений СМА с преимущественным поражением мышц нижних конечностей, у пациентов могут диагностироваться НМСН 2-го типа, миелодисплазия и врожденный артрогрипоз, что необходимо учитывать при проведении диагностического поиска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Neveling K., Martinez-Carrera L.A., Hölker I. et al. Mutations in BICD2, which encodes a Goldin and important motor adaptor, cause congenital autosomal-dominant spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet* 2013;92(6):946–54. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.04.011. PMID: 23664116.
- Scoto M., Rossor A.M., Harms M.B. et al. Novel mutations expand the clinical spectrum of *DYNC1H1*-associated spinal muscular atrophy. *Neurology* 2015;84(7):668–79. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001269. PMID: 25609763.
- Astrea G., Brisca G., Fiorillo C. et al. Muscle MRI in TRPV4-related congenital distal SMA. *Neurology* 2012;78(5):364–5. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318245295a. PMID: 22291064.
- van der Vleuten A.J., van Ravenswaaij-Arts C.M., Frijns C.J. et al. Localisation of the gene for a dominant congenital spinal muscular atrophy predominantly affecting the lower limbs to chromosome 12q23–q24. *Eur J Hum Genet* 1998;6(4):376–82. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200229. PMID: 9781046.
- Allan V.J. Cytoplasmic dynein. *Biochem Soc Trans* 2011;39(5):1169–78. DOI: 10.1042/BST0391169. PMID: 21936784.
- Schiavo G., Greensmith L., Hafezparast M., Fisher E.M. Cytoplasmic dynein heavy chain: the servant of many masters. *Trends Neurosci* 2013;36(11):641–51. DOI: 10.1016/j.tins.2013.08.001. PMID: 24035135.
- Harms M.B., Allred P., Gardner R. et al. Dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance: linkage to 14q32. *Neurology* 2010;75(6):539–46. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ec800c. PMID: 20697106.
- Tsurusaki Y., Saitoh S., Tomizawa K. et al. A *DYNC1H1* mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance. *Neurogenetics* 2012;13(4):327–32. DOI: 10.1007/s10048-012-0337-6. PMID: 22847149.
- Willemsen M.H., Vissers L.E., Willemsen M.A. et al. Mutations in *DYNC1H1* cause severe intellectual disability with neuronal migration defects. *J Med Genet* 2012;49(3):179–83. DOI: 10.1136/jmedgenet-2011-100542. PMID: 22368300.
- Poirier K., Lebrun N., Broix L. et al. Mutations in *TUBG1*, *DYNC1H1*, *KIF5C* and *KIF2A* cause malformations of cortical development and microcephaly. *Nat Genet* 2013;45(6):10.1038/ng.2613. DOI: 10.1038/ng.2613. PMID: 23603762.
- Fiorillo C., Moro F., Yi J. et al. Novel dynein *DYNC1H1* neck and motor domain mutations link distal spinal muscular atrophy and abnormal cortical development. *Hum Mutat* 2014;35(3):298–302. DOI: 10.1002/humu.22491. PMID: 24307404.
- Weedon M.N., Hastings R., Caswell R. et al. Exome sequencing identifies a *DYNC1H1* mutation in a large pedigree with dominant axonal Charcot–Marie–Tooth disease. *Am J Hum Genet* 2011;89(2):308–12. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.07.002. PMID: 21820100.
- Gelineau-Morel R., Lukacs M., Weave K.N. et al. Stottmann congenital cataracts and gut dysmotility in a *DYNC1H1* dyneinopathy patient. *Genes (Basel)* 2016;7(10):85. DOI: 10.3390/genes7100085. PMID: 27754416.
- Strickland A.V., Schabhuhtl M., Offenbacher H. et al. Mutation screen reveals novel variants and expands the phenotypes associated with *DYNC1H1*. *J Neurol* 2015;262(9):2124–34. DOI: 10.1007/s00415-015-7727-2. PMID: 26100331.
- Beecroft S.J., McLean C.A., Delatycki M.B. et al. Expanding the phenotypic spectrum associated with mutations of *DYNC1H1*. *Neuromuscul Disord* 2017;27(7):607–15. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.04.011. PMID: 28554554.
- Hoang H.T., Schlager M.A., Carter A.P., Bullock S.L. *DYNC1H1* mutations associated with neurological diseases compromise processivity of dynein-dynactin-cargo adaptor complexes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(9):E1597–606. DOI: 10.1073/pnas.1620141114. PMID: 28196890.
- Lipka J., Kuijpers M., Jaworski J., Hoogenraad C.C. Mutations in cytoplasmic dynein and its regulators cause malformations of cortical development and neurodegenerative diseases. *Biochem Soc Trans* 2013;41(6):1605–12. DOI: 10.1042/BST20130188. PMID: 24256262..
- Punetha J., Monges S., Franchi M.E. et al. Exome sequencing identifies *DYNC1H1* variant associated with vertebral abnormality and spinal muscular atrophy with lower extremity predominance. *Pediatr Neurol* 2015;52(2):239–44. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.09.003. PMID: 25484024.
- Mercuri E., Messina S., Kinali M. et al. Congenital form of spinal muscular atrophy predominantly affecting the lower limbs: a clinical and muscle MRI study. *Neuromuscul Disord* 2004;14(2):125–9. DOI: 10.1016/j.nmd.2003.09.005. PMID: 14733958.
- Antoniadi T., Buxton C., Dennis G. et al. Application of targeted multi-gene panel testing for the diagnosis of inherited peripheral neuropathy provides a high diagnostic yield with unexpected phenotype-genotype variability. *BMC Med Genet* 2015;16:84. DOI: 10.1186/s12881-015-0224-8. PMID: 26392352.
- Chan S., Ip J., Mak C. et al. Lower extremity predominance spinal muscular atrophy by *DYNC1H1* mutation. Conference: 29th Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Neurological Society. Hong Kong, 2016.
- Peeters K., Bervoets S., Chamova T. et al. Novel mutations in the *DYNC1H1* tail domain refine the genetic and clinical spectrum of dyneinopathies. *Hum Mutat* 2015;36(3):287–91. DOI: 10.1002/humu.22744. PMID: 25512093.
- Niu Q., Wang X., Shi M., Jin Q. A novel *DYNC1H1* mutation causing spinal muscular atrophy with lower extremity predominance. *Neurol Genet* 2015;1(2):e20. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000017. PMID: 27066557.
- Ding D., Chen Z., Li K. et al. Identification of a de novo *DYNC1H1* mutation via WES according to published guidelines. *Sci Rep* 2016;6:20423. DOI: 10.1038/srep20423. PMID: 26846447.

Вклад авторов

Е.Л. Дадали: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи;

С.С. Никитин: получение данных для анализа, написание текста рукописи;

Ф.А. Коновалов: анализ полученных данных;

И.А. Акимова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

С.А. Коростелев: получение данных для анализа.

Authors' contributions

E.L. Dadali E: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme;

S.S. Nikitin: obtaining data for analysis, article writing;

F.A. Konovalov: analysis of the obtained data;
I.A. Akimova: reviewing of publications of the article's theme, article writing;
S.A. Korostelev: obtaining data for analysis.

ORCID авторов

Е.Л. Дадали: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>
С.С. Никитин: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>
Ф.А. Коновалов: <https://orcid.org/0000-0001-6414-436X>
И.А. Акимова: <https://orcid.org/0000-0002-9092-6581>

ORCID of authors

E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>
S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>
F.A. Konovalov: <https://orcid.org/0000-0001-6414-436X>
I.A. Akimova: <https://orcid.org/0000-0002-9092-6581>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты или их родители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients and their parents gave written informed consent to participate in the study.