

Шнайдер Н.А., Артюхов И.П.

Проблемы диагностического менеджмента врожденной миотонии: казнить нельзя помиловать

ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск

Shnayder N.A., Artyukhov I.P.

Problems of diagnostic management of congenital myotonia: to execute or to pardon

Резюме

Врожденная миотония – моногенное заболевание, наследственная каналопатия, при которой поражаются скелетные мышцы. Выделяют два типа врожденной миотонии: аутосомно-доминантную врожденную миотонию, также называемую миотонией Томсена (OMIM 160800), и аутосомно-рецессивную генерализованную миотонию (РГМ) или миотонию Беккера (OMIM 255700). Поскольку несколько мутаций гена хлорного канала CLCN1 могут вызвать либо миотонию Томсена, либо миотонию Беккера, врачи обычно полагаются на характерные признаки и симптомы, чтобы различать эти две формы врожденной миотонии. Однако диагностические ошибки очень часты на уровне первичного звена здравоохранения. Одной из ведущих проблем диагностического менеджмента врожденной миотонии является низкая доступность молекулярно-генетического исследования для населения нашей страны, потому что этот вид диагностики не входит в программу государственных гарантий до настоящего времени. Авторами представлен клинический случай поздней диагностики врожденной миотонии (вариант псевдо-Беккера) у 42-летнего мужчины. Казнить или помиловать врача, который назначил молекулярно-диагностическое обследование, не входящее в утвержденные стандарты?

Ключевые слова: врожденная миотония, CLCN1, диагностика, менеджмент, редкий клинический случай

Summary

Congenital myotonia is a monogenetic disease, hereditary neuromuscular channelopathy that affects skeletal muscles. Two types of myotonia congenita exist; autosomal dominant myotonia congenita also called Thomsen disease (OMIM 160800), and recessive generalized myotonia (RGM) or Becker myotonia (OMIM 255700). Because several CLCN1 mutations can cause either Becker myotonia or Thomsen myotonia, doctors usually rely on characteristic signs and symptoms to distinguish the two forms of myotonia congenita. However, diagnostic errors are very common at the level of primary health care. The authors present a clinical case of late diagnosis of congenital myotonia (variant pseudo-Becker) in 42 years old man. Execution or to pardon the doctor who prescribed molecular diagnostic testing, which is not included in the approved standards?

Key words: congenital myotonia, CLCN1, diagnosis, management, rare clinical case

Введение

Врожденная миотония – это моногенное заболевание, относящееся к группе наследственных каналопатий, при которых поражаются калиевые каналы мембраны миоцитов скелетных мышц [1]. Выделяют два типа врожденной миотонии: аутосомно-доминантную врожденную миотонию, также называемую миотонией Томсена (OMIM 160800), и аутосомно-рецессивную генерализованную миотонию (РГМ) или миотонию Беккера (OMIM 255700) [2]. Врожденная миотония является редким заболеванием – среднепопуляционная распространенность составляет около 1 случая на 1000000 населения в мире [3], лишь в некоторых странах заболевание встречается чаще. Например, в северной Скандинавии распро-

страненность миотонии Томсена достигает 1 случая на 100000 в популяции [4].

Поскольку несколько мутаций гена CLCN1, кодирующего хлорный канал мембраны миоцитов, могут вызвать либо миотонию Томсена, либо миотонию Беккера, практикующие врачи обычно полагаются на характерные клинические признаки и симптомы, чтобы различать эти две формы врожденной миотонии [5]. Однако диагностические ошибки очень часты на уровне первичного звена здравоохранения. Одной из ведущих проблем диагностического менеджмента врожденной миотонии является не столько низкая настороженность относительно выявления редких клинических форм наследственных нервно-мышечных заболеваний, сколько низкая доступность

молекулярно-генетического исследования для населения нашей страны, потому что этот вид диагностики не входит в программу государственных гарантий до настоящего времени. Зачастую для врачей первичного звена местными органами здравоохранения даются настоятельные рекомендации не назначать методы диагностики, которые не входят в программу государственных гарантий или утвержденные стандарты. Однако поздняя диагностика врожденной миотонии чревата упущенными возможностями социальной и трудовой реабилитации пациентов, снижением качества их жизни и риском жизнеугрожающих осложнений, включая предрасположенность к злокачественной гипертермии [2]. Казнить или помиловать врача, который назначил молекулярно-диагностическое обследование, не входящее в утвержденные стандарты? Представляем на третейский суд коллег клинический случай поздней диагностики миотонии (вариант псевдо-Беккера) у молодого мужчины.

Клинический случай

Больной А., 42 года, бизнесмен, впервые обратился на консультацию к неврологу неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (далее - НЦ УК) в сентябре 2015 года с жалобами на скованность движений после отдыха с затруднением инициации движений во всех мышечных группах, включая мышцы конечностей, туловища, цилиарные мышцы (трудность фокусировки зрения при быстром переводе взора с ближнего на отдаленный объект), периоральной мускулатуры и мышц языка с трудностью начала речи, по мере повторения движений скованность мышц уменьшалась; постуральную неустойчивость с падением при попытках быстрой инициации ходьбы или при быстрых поворотах, трудности быстрого подъема после падений (пациенту нужен вариабельной продолжительности период отдыха для релаксации мышц); появление вторичной тревоги (агорафобии) при ходьбе в крупных магазинах и т.п. (у мужчины был страх падений на глазах у большого количества людей и затруднения быстрого подъема после падения), в связи с чем мужчина стал реже ходить в магазинах и других общественных местах ближе к стенам, минимизировал резкие повороты и быстрое начало движения; со слов супруги – у мужчины отмечался храп и короткие периоды остановок дыхания во время ночного сна.

Наследственный анамнез по врожденной миотонии отягощен. Пациенту (пробанду), 42 года, врожденная миотония ранее ему не установлена, хотя в детском возрасте (до 10 лет) он активно осматривался врачом генетиком Красноярского краевого медико-генетического центра во время обследования своего старшего брата (см. далее), признан здоровым, электромиографически и молекулярно-генетически не обследовался и на диспансерном учете у генетика и невролога по месту жительства не состоял, несмотря на наличие клинической симптоматики с детского возраста - мальчик падал в детстве и не мог некоторое время подняться при быстром начале движения и

бега (с его слов на момент настоящей консультации) и нарастания симптоматики в течении последующих лет до настоящего времени. Пробанд женат, имеет 2-х детей – старшему сыну 20 лет, младшему 17 лет, дети на предмет врожденной миотонии ранее не обследованы, но осмотрены врачом неврологом по линии военно-врачебной комиссии военкомата по месту жительства, признаны здоровыми, но электромиографически и молекулярно-генетически не обследованы.

Старший брат пациента (сибс, 45 лет) страдает миотонией Томсена, которую ему диагностировали клинически в подростковом возрасте, но в настоящее время мужчина на диспансерном учете у генетика и невролога не состоит, комплексная диагностика по плану диспансеризации и профилактики осложнений не осуществляется. В зарегистрированном браке (в настоящее время развод) у мужчины рождено 2 детей (сыну 16 лет, дочери 10 лет), дети на предмет наследования миотонии Томсена ранее клинически, электромиографически и молекулярно-генетически не обследованы. Считаются здоровыми.

Отцу пробанда 72 года, ранее врожденная миотония не установлена, но мужчина в настоящее время ходит с тростью, отмечается скованность мышц, особенно ног и спины, что связывают с альтернативными диагнозами, включая «остеохондроз». Мужчина проживает в сельской местности, не дообследован.

У отца пробанда есть 2 брата – старшему брату отца пробанда (дядя пробанда по отцовской линии) 77 лет, клинических признаков врожденной миотонии нет, но мужчина не дообследован. Средний брат отца пробанда (дядя пробанда по отцовской линии) умер в 68 лет в связи с патологией сердца (какой уточнить не удалось, но не исключается врожденная миотония с вовлечением миокарда).

По материнской линии анамнез по наследственной нервно-мышечной патологии не отягощен, но мать пробанда и ее родственники 1 и 2 степени родства осмотру и сбору анамнеза не доступны.

Молекулярно-генетическая диагностика с целью уточнения наследуемой по отцовской линии врожденной миотонии у членов родословной пробанда ранее не проводилась.

Объективно (на момент первичной консультации в НЦ УК): состояние пациента удовлетворительное, сознание ясное, мужчина адекватен, критичен, общий фон настроения несколько угнетен, умеренно повышен уровень ситуативной тревожности, интеллект сохранен. Когнитивных нарушений нет. Мужчина высокого роста, с достаточно развитым мышечным корсетом. Периферических лимфоузлов не пальпируются. Зев спокойный, язык у корня обложен желтоватым налетом. Загар на открытых участках кожи легким лимонно-желтым оттенком. Легкая иктеричность склер. Печень не пальпируется, живот при пальпации, в том числе в точке желчного пузыря, безболезненный. Черепномозговые нервы: обоняние сохранено, острота зрения сохранена, но мужчина испытывает сложности при чтении текста при быстром переводе взора с близкорасположенного текста на отдаленный в те-

чение нескольких минут (миотонический феномен спазма аккомодации); слабopоложительный миотонический симптом Греффе и слабость конвергенции, уменьшающиеся при повторных движениях глазами; чувствительность на лице сохранена, мимическая мускулатура симметрична; слух сохранен; глоточный рефлекс несколько усилен с обеих сторон (миотоническая реакция); транзитное затруднение при начале речи при быстрой ее инициации после периода молчания, обусловленного знакомством врача с предоставленной медицинской документацией. Двигательная сфера: парезов нет; рефлексy умеренные с верхних и нижних конечностей без асимметрии сторон; атлетический тип телосложения, хотя мужчина не занимается спортом; яркий перкуторные миотонические феномены «ролик/валик» с мышц плечевого пояса, мышц спины, мышц предплечий, менее выраженные с мышц нижних конечностей, с обеих сторон, без отчетливой асимметрии; положительный перкуторный миотонический феномен с m. thenar с обеих сторон; тупой угол тыльного сгибания кистей с обеих сторон (не менее 170 градусов), характерный для врожденной миотонии. В позе Ромберга устойчив. Координаторных нарушений при пальценосовой и коленопяточной пробах не выявлено. Трудности при стойке на пятках из-за миотонического феномена с мышц тыла стоп, с обеих сторон, с явлениями негрубой постуральной неустойчивости. Неустойчивость с риском падения при попытках быстрой смены траектории ходьбы. Расстройств чувствительности не выявлено. Тазовых нарушений нет. Менингеальных знаков нет.

С учетом жалоб, данных анамнеза, выявленных при неврологическом осмотре клинических и перкуторных миотонических феноменов, впервые выставлен клинический диагноз: G71.1 Врожденная миотония, семейная форма, аутосомно-доминантный тип наследования, медленно прогрессивный тип течения, генерализованные миотонические феномены средней степени тяжести, нарушение постуральной устойчивости, нарушение локомоторных функций, ронхопатия, синдром апноэ/гипопноэ сна.

Пациенту рекомендовано дообследование, включая игольчатую электромиографию с дельтовидных и трапециевидных мышц с обеих сторон, анализ крови на креатинфосфокиназу (КФК), лактатдегидрогеназу (ЛДГ), билирубин, алатаминотрансферазу (АлАТ) и аспартатдегидрогеназу (АсАТ), кардиореспираторный мониторинг ночного сна, мониторинг электрокардиографии по Холтеру (ХМ ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), консультацию нейроофтальмолога и молекулярно-генетическое исследование мутаций гена CLCN1 с целью дифференциальной диагностики миотонии Томсена и миотонии Беккера, а также молекулярно-генетическое исследование мутации гена UGT1A1 с целью исключения сопутствующей семейной доброкачественной гипербилирубинемии с учетом данных осмотра пациента и уточнения семейного анамнеза (со слов пациента по материнской линии наследуется особенность цвета кожи и желчекаменная болезнь). Кроме того, даны рекомендации по дообследованию родственников пациента (пробанда) 1 и 2 линии

родства, в первую очередь – сыновей пробанда. Пациенту разъяснено, что молекулярно-генетическое исследование не входит в программу государственных гарантий. Однако мужчина принял решение провести весь рекомендованный план диагностики после проведения молекулярно-генетического исследования образцов своей ДНК и ДНК своих сыновей за счет семейного бюджета, что было выполнено на базе Центра медицинской генетики (г. Москва) в течение 2-х месяцев с даты первичной консультации пробанда в НЦ УК. Во всех случаях был впервые молекулярно-генетически подтвержден клинический диагноз врожденной миотонии, диагноз сопутствующего синдрома Жильбера был исключен. После чего выполнено комплексное дообследование для уточнения тяжести врожденной миотонии, пациент повторно проконсультирован неврологом НЦ УК, активно приглашены на консультацию и осмотрены сыновья пациента, у которых также выявлены клинические, перкуторные и электромиографические миотонические феномены.

В результате пациенту (пробанду) в 42 года впервые выставлен заключительный клинический диагноз: G71.1 Врожденная миотония, семейная форма, аутосомно-доминантный тип наследования, вариант псевдо-Беккера (гемизиготный носитель мутаций гена CLCN1 - мутации R304S (c.912A>C) в 8 экзоне и мутации G411C (c.1231G>T) в 11 экзоне), медленно прогрессивный тип течения, генерализованный миотонический синдром 2 степени тяжести с миотонической дизартрией, миотоническим спазмом аккомодации, нарушением постуральной устойчивости, нарушением локомоторных функций, миотонической ронхопатией, осложненной синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна 1 степени тяжести с единичными эпизодами ночной синусовой аритмии во время респираторных событий и снижением циркадного ритма сердца во время сна. Врожденный порок развития сердца: трехстворчатый сформированный, функционирующий двухстворчатый аортальный клапан, с уплотнением створок аортального клапана и начальным их кальцинозом. Аортальная недостаточность 1 ст. Умеренное расширение корня аорты.

Старшему сыну пробанда в 20 лет впервые выявлен клинический диагноз: G71.1 Врожденная миотония, семейная форма, аутосомно-доминантный тип наследования, вариант Томсена (гетерозиготный носитель мутации R304S (c.912A>C) в 8 экзоне гена CLCN1), генерализованный миотонический синдром 2 степени тяжести с миотоническим спазмом аккомодации, с вовлечением скелетной мускулатуры, мимической мускулатуры, мышц верхних отделов дыхательного тракта (миотоническая ронхопатия, осложненная синдромом апноэ/гипопноэ сна 1 степени тяжести с умеренно выраженной транзиторной гипоксемией и нарушением сердечного ритма во время респираторных эпизодов), миокарда (нарушение сердечного ритма и проводимости – внутрисердечная блокада Брахмана 1 ст., снижение циркадного индекса, предутренняя наджелудочковая тахикардия, синдром преждевременной реполяризации желудочков, митральная и трикуспидальная регургитация 1 степени).

Младшему сыну пробанда в 17 лет впервые выставлен клинический диагноз: G71.1 Врожденная миотония, семейная форма, аутосомно-доминантный тип наследования, вариант Томсена (гетерозиготный носитель мутации R304S (с.912A>C) в 8 экзоне гена CLCN1), генерализованный миотонический синдром 1 степени тяжести с преимущественным вовлечением скелетной мускулатуры (с гипертрофией мышц плечевого пояса, бедер, живота), с вовлечением миокарда (нарушение сердечного ритма, митральная и трикуспидальная регургитация 1 степени).

В настоящее время все выявленные пациенты состоят на диспансерном наблюдении у невролога, даны рекомендации по рациональному выбору физических и спортивных нагрузок, рациональному выбору профессии, профилактике потенциально фатального осложнения общей анестезии (злокачественной гипертермии) в случае проведения плановых или экстренных оперативных вмешательств, впервые выявлены противопоказания к службе в рядах вооруженных сил сыновьям пробанда.

Повторно даны рекомендации по дообследованию членов родословной, включая сибса (старшего брата пробанда) и его детей, отца и дядей пробанда, однако до настоящего времени молекулярно-генетическое исследование не проведено в связи с тем, что ДНК-диагностика не входит в программу госгарантий, а выполнение исследования за счет бюджета семьи принимают не все пациенты и их родственники. Следует отметить, что члены родословной пробанда, входящие в группу риска по врожденной миотонии, не обращались и на клинический осмотр для уточнения наличия и степени выраженности миотонического синдрома, что законодательно является правом человека знать или не знать об имеющемся у него наследственном заболевании. Однако, несомненно, вызывает тревогу у лечащего врача невролога НЦ УК.

Заключение

Помните капризную принцессу из волшебной сказки "12 месяцев" Евгения Шварца, которая не хотела учиться и не знала, где поставить запятую в фразе «Казнить нельзя помиловать»? От ее решения зависела жизнь других людей.

Это задание вызвало затруднение и у героя отечественного мультфильма «В стране невыученных уроков» Вити Перестукина, который не любил учить уроки и попал в страну невыученных уроков, полную приключений и опасностей. От того, правильно ли он это сделает, зависела ни много ни мало его собственная жизнь.

Очень познавательные и полные философского смысла сказки! Так и в жизни человек сам выбирает, как ему жить и что делать. Как лечащий врач, так и пациент, несут ответственность за свои решения, в том числе каждый в праве решать, где поставить запятую в такой известной и доселе загадочной дилемме диагностического менеджмента врожденной миотонии. ■

Шнайдер Наталья Алексеевна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, заведующий неврологическим центром эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Артюхов Иван Павлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой управления в здравоохранении Института последипломного образования, ректор ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Автор, ответственный за переписку - Шнайдер Наталья Алексеевна, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. Телефон раб.: +7(391) 221 24 49, E-mail: nataliaashnayder@gmail.com

Литература:

1. Shnayder N.A. Myotonia Tomsen // *Neurological journal*. 2009; 14 (5): 4-10. [In Russian]
2. *Myotonia: The guide for physicians. 1st edition. / Edited by N.A. Shnayder, S.Yu. Nikulina, V.V. Shprakh. Moscow, NMF: «MBN», 2005: 320p. [In Russian]*
3. Emery A.E.H. *Population frequencies of inherited neuromuscular diseases - a world survey // Neuromuscular Disorders*. 1991; 1 (1): 19-29.
4. Papponen H., Toppinen T., Baumann P., Myllylä V., Leisti J., Kuivaniemi H., Tromp G., Myllylä R. *Founder mutations and the high prevalence of myotonia congenita in northern Finland // Neurology*. 1999; 53 (2): 297-302.
5. Shnayder N.A. *Clinical – diagnostics criteria of myotonia // Siberian medical review*. 2016; 3 (99): 95-102. [In Russian]