

Исаев Ф.И.¹, Антипенко Е.А.¹, Ерохина М.Н.¹, Паршина Е.В.^{1,2}, Козлова Т.Ю.²

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ИЗОЛИРОВАННОЙ IBM — HNRNPA2B1-АССОЦИИРОВАННОЙ МИОПАТИИ С ТЕЛЬЦАМИ ВКЛЮЧЕНИЙ

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603005, Нижний Новгород, Россия

²ТБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», 603126, Нижний Новгород, Россия

Герeditарная (наследственная) миопатия с тельцами включений (IBM) представляет собой вариант мультисистемной протеинопатии. Это генерализованное прогрессирующее заболевание с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся развитием дегенеративного процесса в мышечных волокнах вследствие накопления в них окаймленных вакуолей и ядерных промежуточных филаментов. В статье приводится клиническое наблюдение редкого варианта IBM — HNRNPA2B1-ассоциированной миопатии, протекающей с фенотипически различной картиной у представителей одной семьи разных поколений.

Ключевые слова: наследственная миопатия, мультисистемная протеинопатия, окаймленные вакуоли, атрофия мышц; фенотипическая гетерогенность.

Для цитирования: Исаев Ф.И., Антипенко Е.А., Ерохина М.Н., Паршина Е.В., Козлова Т.Ю. Редкий случай изолированной IBM — HNRNPA2B1-ассоциированной миопатии с тельцами включений. *Клиническая медицина*. 2023;101(4–5):247–251.
DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-247-251>

Для корреспонденции: Ерохина Маргарита Николаевна — e-mail: mne_001@mail.ru

Isaev F.I., Antipenko E.A., Erokhina M.N., Parshina E.V.^{1,2}, Kozlova T.Yu.²

A RARE CASE OF ISOLATED IBM — HNRNPA2B1-ASSOCIATED MYOPATHY WITH INCLUSION BODIES

¹Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Russia

²Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, 603126, Nizhny Novgorod, Russia

Hereditary inclusion body myopathy (IBM) is a variant of multisystem proteinopathy. It is a generalized progressive disease with autosomal recessive or autosomal dominant inheritance, characterized by the development of a degenerative process in muscle fibers due to the accumulation of rimmed vacuoles and nuclear intermediate filaments. This article presents a clinical observation of a rare variant of IBM — HNRNPA2B1-associated myopathy with a phenotypically diverse picture in representatives of one family from different generations.

Key words: hereditary myopathy, multisystem proteinopathy, rimmed vacuoles, muscle atrophy; phenotypic heterogeneity.

For citation: Isaev F.I., Antipenko E.A., Erokhina M.N., Parshina E.V., Kozlova T.Yu. A rare case of isolated IBM — HNRNPA2B1-associated myopathy with inclusion bodies. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(4–5):247–251.
DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-247-251>

For correspondence: Margarita N. Erokhina — e-mail: mne_001@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 29.12.2022

Миопатии — гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся нарушениями в строении и метаболизме мышечной ткани, которые приводят к прогрессирующей мышечной слабости и атрофии скелетных мышц.

Как правило, для наследственных миопатий характерны ранний дебют (обычно в первые дни или месяцы жизни), симметричная проксимальная мышечная атрофия и слабость, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов. Трудности диагностики возникают при поздней манифестации заболевания, когда необходимо провести дифференциальную диагностику с нейродегенеративными заболеваниями, полиневропатиями, другими нервно-мышечными болезнями, в том числе с вторичными миопатиями.

Мультисистемная протеинопатия (MSP) — это группа редких наследственных дегенеративных плеiotропных заболеваний, при которых могут поражаться мышечная, костная и центральная нервная система с развити-

ем классического бокового амиотрофического склероза (ALS), ранней лобно-височной дегенерации (FTD), болезни Педжета (PDB), миопатии с тельцами включений (IBM) с различной фенотипической пенетрантностью или комбинации этих заболеваний.

MSP может развиваться при мутации в шести известных генах: *Valosin Containing Protein (VCP)*, *Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A2/B1 (hnRNPA2B1)*, *Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A1 (hnRNPA1)* и *Squestosome 1 (SQSTM1)*, а также *TIA1* и *OPTN*.

Миопатия с тельцами включений в рамках мультисистемной протеинопатии впервые описана в 2004 г. G.D. Watts и соавт. [1], когда в ходе обследования 61 пациента из 13 североамериканских семей были выявлены 6 миссенс-мутаций в гене *VCP* в 9-й хромосоме с фенотипическими проявлениями в виде IBM, PDB и ранней FTD, объединенных под акронимом IBMPFD, с различной пенетрантностью. При этом фенотипический вари-

ант IBM имелся у 82%, PDB — у 49% и FTD — у 30% обследованных. Мутация в гене *VCP* была классифицирована как MSP1.

Дальнейшие исследования пациентов со сходной клинической картиной, но отсутствием мутации в гене *VCP*, привели к открытию мутаций в генах, которые позже были классифицированы как MSP2 (*hnRNPA2B1*) и MSP3 (*hnRNPA1*).

В 2013 г. H.J. Kim и соавт. [2] обследовали пациентов из трех семей с клинической картиной MSP. В первой семье с мутацией в гене *hnRNPA2B1* наблюдали IBM, PDB, FTD и болезнь двигательного нейрона в различных вариациях. Во второй семье с мутацией в гене *hnRNPA1* регистрировались IBM и PDB. И, наконец, в третьей семье с мутацией в гене *hnRNPA1* был выявлен фенотип БАС. У всех обследованных пациентов в мышечных биоптатах были обнаружены атрофии мышечных волокон и центрального ядра, окаймленные вакуоли. В цитоплазме в виде клеточных включений определялись мутантные *hnRNPA2B1* и *hnRNPA1*, в то время как в норме они должны находиться в клеточном ядре.

Гетерогенные ядерные нуклеопротеиды (hnRNP) A2B1 и A1 представляют собой комплексы, образованные РНК-связывающими белками (RBP) и молекулами РНК. RBP hnRNP содержат прионоподобные домены (PrLD), которые опосредуют образование стрессовых гранул и участвуют в сборке молекул РНК посредством разделения жидких фаз. Обычно эти гранулы растворяются после завершения клеточного стресса. Но стрессовые гранулы, образованные мутантными RBP, остаются нерастворимыми и приводят к агрегации RBP с накоплением в цитоплазме токсичных амилоидных агрегатов [3–5].

Дополнительным доказательством патогенности hnRNP при MSP является подтвержденный факт прямого взаимодействия *hnRNPA2B1* и *hnRNPA1* с TDP-43 (TAR DNA-binding protein 43) через их С-концевые домены, богатые глицином, которые совместно опосредуют метаболизм РНК. Это приводит к изменению динамики сборки молекул РНК и ее метаболизма [6, 7].

Основным гистологическим признаком мутаций в генах *hnRNPA2B1* и *hnRNPA1* являются окаймленные вакуоли, особенно в атрофических волокнах, без признаков воспаления (в отличие от спорадических IBM). Окрашенные вакуоли содержат белковые агрегаты убиквитина, TDP-43 и маркера аутофагии p62, как и при других миопатиях с окаймленными вакуолями, включая спорадические IBM, миопатию GNE, дистальную миопатию Веландера и дистальную миопатию MATR3 [8].

Другие патологические признаки включают, помимо атрофированных, гипертрофированных мышечных волокон, увеличенные ядра и аномальное накопление убиквитилированных белков. Мышечные волокна иногда демонстрируют миофибрилярную дезорганизацию с большим скоплением Z-диска или белков промежуточных филаментов, таких как миотилин.

Несмотря на фенотипическую гетерогенность у больных с мультисистемной протеинопатией, встречаются

случаи с изолированным проявлением одной из нозологий (IBM, PDB или FTD).

Описаны случаи изолированной миопатии у пациентов с мутацией в гене *hnRNPA1*. Так, в 2015 г. R. Izumi и соавт. [9] наблюдали 4 пациентов из двух семей с мутацией *p.D314N*. Клиническая картина у пациентов из обеих семей была схожа. Трудности в ходьбе, особенно при подъеме по лестнице, они стали испытывать в среднем в возрасте 44 лет. Через 10 лет пациенты не могли уже самостоятельно передвигаться. Слабость в основном проявлялась в подвздошно-поясничной, четырехглавой мышцах бедра, подколенных сухожилиях, передней большеберцовой мышце и двуглавой мышце плеча. Сухожильные рефлексы были снижены. Уровень КФК был около 500 МЕ/л, ЩФ в пределах нормы. По данным рентгенографии поражение костной системы не было выявлено. Данные проведенной игольчатой ЭМГ обнаружили миопатический паттерн без спонтанной активности в пораженных мышцах. Проведение по двигательным и сенсорным нервам было нормальным.

Изолированный фенотип PDB у троих пациентов с мутацией в гене *hnRNPA2B1* с.929C > T описан в работе X. Qi и соавт. [10].

Приводим собственное клиническое наблюдение семьи с изолированной *hnRNPA2B1*-ассоциированной миопатией с тельцами включений.

Пробанд, пациентка А., 22 года, поступила в клинику с жалобами на слабость в нижних конечностях, больше в левой стопе, невозможность встать на пятки, слабость при вставании на носки, похудение ног.

Анамнез заболевания: первые симптомы появились у пациентки в подростковом возрасте в виде слабости мышц плечевого пояса справа, поворота лопатки кверху, слабости мышц задней поверхности бедра. Визуально стала замечать похудение ног. В возрасте 19 лет развилась слабость в левой стопе, пациентка стала испытывать затруднения при подъеме на носок левой ноги. С течением времени возникла слабость в правой стопе. К проблемам упора на носки присоединилась невозможность подъема на пятки.

В ходе неврологического осмотра у пациентки выявлялась двусторонняя слабость мимической мускулатуры. Имела место слабость и атрофия мышц в плечевом поясе справа, крыловидная лопатка справа, снижение силы до 3 баллов в мышцах руки и верхнего плечевого пояса, арефлексия с рук (рис. 1). Фиксировались атрофия и слабость мышц в проксимальных отделах левой ноги — снижение мышечной силы до 3 баллов. Также наблюдались атрофии и снижение силы до 3 баллов в передней группе мышц голени с обеих сторон, в связи с чем был невозможен подъем на пятки и отмечались затруднения при подъеме на носки (рис. 2). Коленные рефлексы отсутствовали, ахилловы рефлексы сохранены — D=S. Имела место характерная «миопатическая» походка.

Среди клинико-лабораторных показателей обращал на себя внимание повышенный уровень ЛДГ — 509 ЕД/л (N = 0–480 ЕД/л) и КФК — 643 ЕД/л (N = 0–145 ЕД/л). Общие анализы крови и мочи без патологии. При элек-



Рис. 1. Пробанд. Атрофия мышц плечевого пояса. Крыловидная лопатка справа



Рис. 2. Пробанд. Атрофия мышц проксимальных отделов левой ноги и передней группы мышц голени с обеих сторон

тронеЙромиографическом исследовании выявлялись признаки незначительного прогрессирующего первично-мышечного процесса. При ДНК-секвенировании по панели нервно-мышечных заболеваний были найдены 3 мутации в генах *hnRNPA2B1* (с.928С > Т), *GYS2* (с.547С > Т), *FASTKD2* (с.8821G > А). С помощью сервиса Mutation Taster выявленные мутации проанализированы на предмет их патогенности.

Ген *GYS2* кодирует печеночный изофермент гликогенсинтазу, которая катализирует конечную стадию синтеза гликогена. Мутация в данном гене способна вызывать болезнь накопления гликогена в печени 0 типа (GSD0A; 240600), которая характеризуется гипогликемией натощак, проявляющуюся в младенчестве или раннем детстве и сопровождающуюся высоким содержанием кетонов в крови и низкими концентрациями аланина и лактата. Хотя кормление снимает симптомы, оно часто приводит к постпрандиальной гипергликемии и гиперлактатемии [11].

Мутация в гене *FASTKD2* может вызывать дефицит митохондриального комплекса IV ядерного типа 1 (MC4DN1, 220110) и представляет собой метаболическое нарушение с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое проявляется в виде быстро прогрессирующей нейродегенерации с двигательными и когнитивными нарушениями, развивающимися в возрасте примерно от 5 до 18 мес. после нормального раннего развития. У больных наблюдаются гипотония, потеря способности сидеть или ходить, нарушение речи и пло-

хой зрительный контакт [12]. Также есть данные, что мутация в гене *FASTKD2* может быть причиной развития MELAS-синдрома [13].

Фенотипических проявлений, типичных для мутаций в генах *GYS2* и *FASTKD2*, мы у пациентки не наблюдали. Имеющие у пациентки нарушения были обусловлены исключительно миссенс-мутацией с.928С > Т, р.Pro310Ser в локусе NM_031243.2 гена *hnRNPA2B1*, находящегося в 7p15.2 в гетерозиготном состоянии (OMIM 600124).

Учитывая характерную клиническую картину характерного мышечного поражения, данных лабораторно-инструментальных исследований был поставлен диагноз: «Мультисистемная протеинопатия 2-го типа. Изолированная *hnRNPA2B1*-ассоциированная миопатия с тельцами включений».

При анализе родословной выявлено, что сходные симптомы отмечались в четырех поколениях (рис. 3). Выяснилось, что данная мутация носит аутосомно-доминантный характер наследования. К сожалению, полной информации о фенотипе у всех родственников в I–II поколениях не получено.

Были осмотрены отец и брат пробанда.

Отец, 50 лет. Работает водителем. Служил в армии. Каких-либо ограничений физической активности, по его собственным словам, не испытывал.

При осмотре обращали на себя внимание атрофия мышц плечевого пояса, крыловидные лопатки, справа более выраженная (рис. 4). Поднятие вытянутых вперед рук выше горизонтального уровня было невозможно,

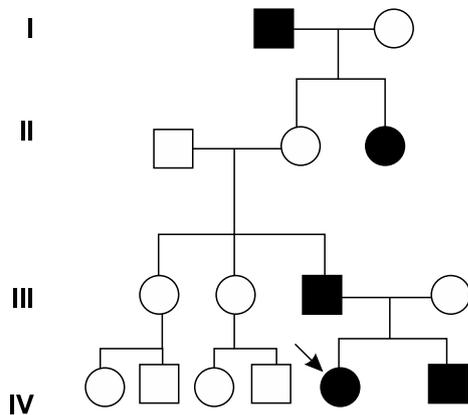


Рис. 3. Родословная пациентки А.

а поднятие вверх через стороны выполнялось по инерции с использованием вспомогательных мышц. При дыхании отмечалось некоторое ограничение экскурсии грудной клетки. Двигательных нарушений в ногах и изменения походки не наблюдалось.

Брат, 26 лет. В подростковом возрасте занимался плаванием, служил в армии, посещал тренажерный зал. Работает в шиномонтажном сервисе.

Считает себя больным с 20 лет, когда появились слабость мышц плечевого пояса, чувство «выпираания» правой лопатки, не мог без фиксации лопатки поднимать тяжести. Испытывает трудности с набором массы тела, несмотря на высококалорийное питание.



Рис. 4. Отец пробанда. Крыловидные лопатки с обеих сторон, справа — более выраженная

При осмотре выявлялись слабость мимической мускулатуры, крыловидные лопатки, больше выражена справа, асимметрия в плечевом поясе за счет перемещения правой лопатки вверх. Имели место атрофии дельтовидной, трапециевидной, грудной, передней зубчатой, ромбовидной мышц с обеих сторон, также больше выраженные справа (рис. 5). Изменений в мышцах ног и нарушения походки зафиксировано не было.

В данном клиническом наблюдении у троих обследованных пациентов наблюдалась фенотипически различная картина изолированной hnRNPA2B1-ассоциированной миопатии с тельцами включений. Помимо наличия общих клинических признаков, таких как крыловидные лопатки, асимметрично выраженная слабость мышц плечевого пояса, в IV поколении у сестры и брата определялась двусторонняя недостаточность мимической мускулатуры, а у пробанда были выявлены и такие симптомы, как мышечная слабость и арефлексия в ногах.

Таким образом, клинические проявления изолированной миопатии с тельцами включений и степень выраженности мышечных нарушений могут значительно отличаться даже у членов одной семьи, что затрудняет выявление наследственного характера заболевания. Миопатический синдром часто служит причиной обращения к неврологу, а не к генетику. В связи с этим необходимо повышать информированность врачей-неврологов, а также врачей общей практики о вариантах клинических проявлений описанного заболевания.



Рис. 5. Брат пробанда. Атрофия мышц плечевого пояса с обеих сторон, больше выраженная справа. Крыловидная лопатка справа

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Watts G.D., Wymer J., Kovach M.J. et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat. Genet.* 2004;36(4):377–81. DOI: 10.1038/ng1332
2. Kim H.J., Kim N.C., Wang Y.D., Scarborough E.A., Moore J., Diaz Z., MacLea K.S., Freibaum B., Li S., Molliex A., Kanagaraj A.P., Carter R., Boylan K.B., Wojtas A.M., Rademakers R., Pinkus J.L., Greenberg S.A., Trojanowski J.Q., Traynor B.J., Smith B.N., Topp S., Gkazi A.S., Miller J., Shaw C.E., Kottlors M., Kirschner J., Pestronk A., Li Y.R., Ford A.F., Gitler A.D., Benatar M., King O.D., Kimonis V.E., Ross E.D., Wehl C.C., Shorter J., Taylor J.P. Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS. *Nature.* 2013;495(7442):467–73. DOI: 10.1038/nature11922
3. Baradaran-Heravi Y., Van Broeckhoven C., van der Zee J. Stress granule mediated protein aggregation and underlying gene defects in the FTD-ALS spectrum. *Neurobiol. Dis.* 2020;134:104639. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104639
4. Molliex A., Temirov J., Lee J., Coughlin M., Kanagaraj A.P., Kim H.J., Mittag T. and Taylor J.P. Phase Separation by Low Complexity Domains Promotes Stress Granule Assembly and Drives Pathological Fibrillization. *Cell.* 2015;163(1):123–33. DOI: 10.1016/j.cell.2015.09.015
5. Patel A., Lee H.O., Jawerth L., Maharana S., Jahnel M., Hein M.Y., Stoyanov S., Mahamid J., Saha S., Franzmann T.M., Pozniakovski A., Poser I., Maghelli N., Royer L., Weigert M., Myers E., Grill S., Drechsel D., A Hyman A., Alberti S. A Liquid-to-Solid Phase Transition of the ALS Protein FUS Accelerated by Disease Mutation. *Cell.* 2015;162(5):1066–77. DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.047
6. Курушина О.В., Андрущенко Ф.А., Агаркова О.И., Дворецкая Ю.А. Современный подход к диагностике и лечению первичных и вторичных миопатий. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2017;1(61):16–26. [Kurushina O.V., Andryushchenko F.A., Agarkova O.I., Dvoretzkaya Y.A.. Modern approach to diagnostics and treatment of primary and secondary myopathies. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2017;1(61):16–26 (In Russian)]. URL: <http://vestnik.volgmed.ru/ru/>
7. Buratti E., Brindisi A., Giombi M., Tisminetzky S., Ayala Y.M., Baralle F.E. TDP-43 binds heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A/B through its C-terminal tail: an important region for the inhibition of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator exon 9 splicing. *J. Biol. Chem.* 2005;280(45):37572–84. DOI: 10.1074/jbc.M505557200
8. Broccolini A., Mirabella M. Hereditary inclusion-body myopathies. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1852(4):644–50. DOI: 10.1016/j.bba-dis.2014.08.007

9. Izumi R., Warita H., Niihori T., Takahashi T., Tateyama M., Suzuki N., Nishiyama A., Shirota M., Funayama R., Nakayama K., Mitsuhashi S., Nishino I., Aoki Y., Aoki M. Isolated inclusion body myopathy caused by a multisystem proteinopathy-linked hnRNPA1 mutation. *Neurol. Genet.* 2015;1(3):e23. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000023
10. Qi X., Pang Q., Wang J., Zhao Z., Wang O., Xu L., Mao J., Jiang Y., Li M., Xing X., Yu W., Asan, Xia W. Familial Early-Onset Paget's Disease of Bone Associated with a Novel hnRNPA2B1 Mutation. *Calcif. Tissue Int.* 2017;101(2):159–169. DOI: 10.1007/s00223-017-0269-0.
11. Iijima H., Ago Y., Fujiki R., Takayanagi T., Kubota M. Novel GYS2 mutations in a Japanese patient with glycogen storage disease type 0a. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2021;26:100702. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2020.100702.e
12. Ghezzi D., Saada A., D'Adamo P., Fernandez-Vizarra E., Gasparini P., Tiranti V., Elpeleg O., Zeviani M. FASTKD2 nonsense mutation in an infantile mitochondrial encephalomyopathy associated with cytochrome c oxidase deficiency. *American Journal of Human Genetics.* 2008;83(3):415–23. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.08.009
13. Yoo D.H., Choi Y.C., Nam D.E., Choi S.S., Kim J.W., Choi B.O., Chung K.W. Identification of FASTKD2 compound heterozygous mutations as the underlying cause of autosomal recessive MELAS-like syndrome. *Mitochondrion.* 2017;35:54–58. DOI: 10.1016/j.mito.2017.05.005

Поступила 29.12.2022

Информация об авторах / Information about the authors

Исаев Фарид Исаевич (Isaev Farid I.) — ординатор кафедры неврологии, психиатрии и наркологии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России
Антипенко Елена Альбертовна (Antipenko Elena A.) — д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-8972-9150>
Ерохина Маргарита Николаевна (Erokhina Margarita N.) — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0003-0025-8848>
Паршина Елена Валерьевна (Parshina Elena V.) — канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, заведующая 2-м неврологическим отделением ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»
Козлова Татьяна Юрьевна (Kozlova Tatiana Yu.) — врач-невролог, 2-е неврологическое отделение, ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»