

Случай псевдоминантного наследования поясно-конечностной мышечной дистрофии, обусловленной мутациями в гене *CAPN3*

И.В. Шаркова, М.В. Булах, Л.А. Бессонова, О.А. Шагина, Е.Л. Дадали

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

Введение. В группе поясно-конечностных мышечных дистрофий (ПКМД), включающей более 30 форм и обусловленных мутациями в генах, локализованных на аутосомах, наиболее распространённой является кальпаин-3-связанная ПКМД с аутосомно-рецессивным типом наследования (ОМIM 253600). Наряду с этим предполагается существование доминантно наследуемой формы ПКМД (ОМIM 618129), причиной развития которой является гетерозиготная мутация с.643_663del в гене *CAPN3*.

Цель работы — представить описание семейного случая ПКМД, обусловленной мутациями в гене *CAPN3*, с псевдоминантным типом наследования.

Материалы и методы. Объект исследования — 2 больных ПКМД: женщина 59 лет и её дочь 38 лет. Использовались клинико-генеалогический и молекулярно-генетические методы: таргетная MPS-панель «Поясно-конечностные мышечные дистрофии», секвенирование по Сенгеру ДНК пробанда, её больной дочери и 6 родственников 1-й и 2-й степеней родства из 4 поколений.

Результаты. Установлено, что идентичные варианты нуклеотидной последовательности с.598_612del и с.1746-20C>G, выявленные у пробанда и её дочери в гене *CAPN3*, находятся в транс-положении (компаунд-гетерозиготном состоянии) и являются причиной развития аутосомно-рецессивной кальпаин-3-связанной ПКМД. Это пример редчайшего феномена псевдоминантного наследования аутосомно-рецессивного заболевания, установленного в результате получения косвенных данных о гетерозиготном носительстве одной из нуклеотидных замен в гене *CAPN3* мужем пробанда.

Заключение. При планировании деторождения и уточнении прогноза потомства в семье больного с аутосомно-рецессивным заболеванием необходимо обследовать брачного партнера на наличие гетерозиготного носительства мутации в гене, ответственном за развитие болезни. Учитывая существование позднего (после 30 лет) фенотипа ПКМД, связанного с геном *CAPN3*, при уточнении диагноза в семьях с поздней манифестацией дифференциально-диагностический поиск следует начинать с тестирования этого гена.

Ключевые слова: поясно-конечностные мышечные дистрофии; аутосомно-рецессивные ПКМД; кальпаинопатия; кальпаин-3-связанная мышечная дистрофия; ген *CAPN3*; псевдоминантный тип наследования; клинический случай

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1. ФГБНУ МГНЦ. E-mail: sharkova-inna@rambler.ru. Шаркова И.В.

Для цитирования: Шаркова И.В., Булах М.В., Бессонова Л.А., Шагина О.А., Дадали Е.Л. Случай псевдоминантного наследования поясно-конечностной мышечной дистрофии, обусловленной мутациями в гене *CAPN3*. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021; 15(3): 85–91.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.10>

Поступила 29.06.2020 / Принята в печать 25.08.2020

A case of pseudodominant inheritance of limb-girdle muscular dystrophy caused by mutations in the *CAPN3* gene

Inna V. Sharkova, Mariya V. Bulakh, Liudmila A. Bessonova, Olga A. Shchagina, Elena L. Dadaly

Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

Introduction. Limb-girdle muscular dystrophy (LGMD) includes more than 30 forms caused by mutations in genes located on autosomes. The most common form is calpain-3-related LGMD, with autosomal recessive inheritance pattern (OMIM 253600). An autosomal dominant form of LGMD (OMIM 618129) caused by с.643_663del heterozygous mutation in the *CAPN3* gene is also supposed to exist.

This article describes a family case of LGMD caused by mutations in the *CAPN3* gene with pseudodominant inheritance.

Materials and methods. Two patients with LGMD were studied: a 59-year-old woman and her 38-year-old daughter. Clinical, genealogical and molecular genetics methods were used: limb girdle muscular dystrophy MPS panel, Sanger sequencing of DNA of the proband, her affected daughter, and six first- and second-degree relatives across four generations.

Results. It was found that identical variants of the nucleotide sequence, c.598_612del and c.1746-20C>G, identified in the *CAPN3* gene of the proband and her daughter, are in the trans position (compound heterozygous state), causing autosomal recessive calpain-3-related LGMD. This is an example of an incredibly rare pseudodominant inheritance of an autosomal recessive disease, established through indirect evidence that the proband's husband is a heterozygous carrier of a nucleotide substitution in the *CAPN3* gene.

Conclusion. It is crucial to examine the marriage partner for heterozygous carrier status of a gene mutation responsible for the disease in family planning and when clarifying the child's prognosis for a patient with an autosomal recessive disease. Considering the existence of a late-onset (after 30 years) LGMD phenotype associated with the *CAPN3* gene, differential diagnosis should begin with testing this gene in families with late disease onset.

Keywords: limb-girdle muscular dystrophy; autosomal recessive LGMD; calpainopathy; calpain-3-related muscular dystrophy; *CAPN3* gene; pseudodominant inheritance; case report

Source of funding. The work was conducted as part of the state task of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for the N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 115522, Russia, Moscow, Moskvorechie str., 1. Research Centre for Medical Genetics.

E-mail: sharkova-inna@rambler.ru. Inna V. Sharkova.

For citation: Sharkova I.V., Bulakh M.V., Bessonova L.A., Shchagina O.A., Dadaly E.L. [A case of pseudodominant inheritance of limb-girdle muscular dystrophy caused by mutations in the *CAPN3* gene]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2021; 15(2): 85–91. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.10>

Received 29.06.2020 / Accepted 25.08.2020

Введение

Поясно-конечностные мышечные дистрофии (ПКМД) — группа клинически полиморфных и генетически гетерогенных заболеваний, дебютирующих после периода нормального моторного развития и характеризующихся прогрессирующей слабостью и гипотрофией мышц поясов конечностей, снижением сухожильных рефлексов, повышением уровня активности креатинфосфокиназы (КФК) и миогенным уровнем поражения нейромоторного аппарата [1–3]. Выделение ПКМД в качестве самостоятельной единицы впервые было предложено в 1954 г. [1], хотя описание больных с таким фенотипом встречалось ещё в публикациях последнего десятилетия XIX в. [4]. К настоящему времени идентифицированы более 30 генов, локализованных на аутосомах, мутации в которых ответственны за развитие этой группы заболеваний¹ [5, 6]. Частота встречаемости ПКМД в различных популяциях мира колеблется от 5 до 70 больных на 1 млн населения [7–14].

Описаны варианты с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования. Основная доля нозологических форм этой группы наследуется аутосомно-рецессивно. Их распространённость составляет 1 случай на 14 000–232 500 населения в различных популяциях мира [11, 15–18]. В большинстве европейских стран до 40% всех случаев приходится на ПКМД, обусловленную мутациями в гене *CAPN3* [11, 14, 19–21], локализованном на хромосоме 15q15.1-q21.1 [22]. К настоящему времени идентифицированы около 500 различных мутаций в этом гене², которые в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии приводят к развитию ПКМД P1 (ранее известной как ПКМД 2A) (OMIM 253600) [22]. В 2016 г. J. Vissing с соавт. сообщили о 37 больных с гетерозиготной делецией 21 пары нуклеотидов (c.643_663del) в гене *CAPN3*, идентифицированной в результате секвенирования экзона нового поколения, и предположили возмож-

ность существования доминантно наследуемой формы кальпаин3-связанной ПКМД (OMIM 618129) [14]. Больные с этим нозологическим вариантом имеют сходные с ПКМД P1/2A клинические проявления, но более поздний возраст дебюта (средний возраст 34 года) и мягкое течение заболевания [14, 23].

Нами представлено описание семейного случая ПКМД P1/2A с псевдоминантным типом наследования.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 2 больных с ПКМД — женщина И. 59 лет и её дочь Е. 38 лет. Диагноз ПКМД устанавливался на основании данных генеалогического анализа, неврологического осмотра, электронейромиографического исследования (ЭНМГ), показателей активности КФК в сыворотке крови и результатов молекулярно-генетического анализа. Неврологический осмотр пациентов проводили с учётом жалоб и анамнеза по стандартной методике, включающей оценку функции черепных и периферических нервов, тонуса и силы мышц спины и шеи, проксимальных и дистальных отделов верхних и нижних конечностей, нарушения чувствительности и координации, вегетативных и высших корковых функций. Анализ геномной ДНК осуществляли на секвенаторе нового поколения «Ion S5». Для пробоподготовки использовалась технология ультрамультимплексной ПЦР, сопряжённая с последующим секвенированием («AmpliSeq™»). Анализ проведён с использованием таргетной MPS-панели «Поясно-конечностные мышечные дистрофии», включающей кодирующие последовательности с прилежащими интронными областями 15 генов: *CAPN3*, *DMD*, *EMD*, *SGCA*, *SGCB*, *SGCG*, *SGCD*, *TCAP*, *FKRP*, *POMT1*, *ANO5*, *FKTN*, *ISPD*, *LMNA*, *CAV3*. Для названия выявленных вариантов использовали Sequence Variant Nomenclature³ версии 19.01. Для обработки данных секвенирования применяли стандартный автоматизированный алгоритм, предлагаемый «TermoFisher Scientific»

¹ URL: <http://neuromuscular.wustl.edu/musdist/lg.html>

² URL: www.dmd.nl/capn3_home.html; <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/all>

³ <http://varnomen.hgvs.org/recommendations/DNA>

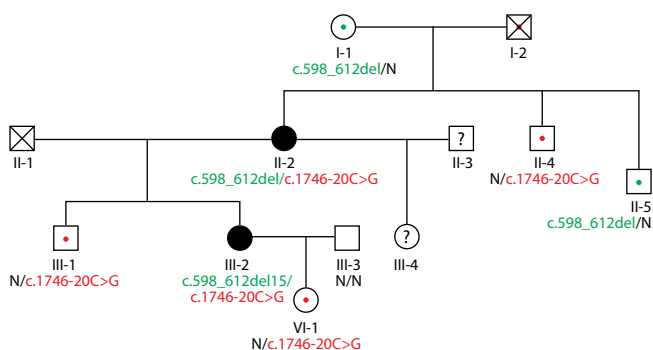


Рис. 1. Родословная семьи.

Чёрным цветом обозначены больные члены семьи с мутациями c.1746-20C>G/c.598_612del; II-2 — пробанд; III-2 — её дочь 38 лет. Фигуры с зелёной точкой внутри — здоровые гетерозиготные носители мутации c.1746-20C>G; фигуры с красной точкой внутри — здоровые гетерозиготные носители мутации c.598_612del; перечёркнутые фигуры — умершие члены семьи; фигуры со знаком «?» — необследованные члены семьи

Fig. 1. Family pedigree.

Black indicates affected family members with c.1746-20C>G/c.598_612del mutations; II-2 — proband; III-2 — her 38-year-old daughter. Figures with a green dot inside — healthy heterozygous carriers of the c.1746-20C>G mutation; figures with a red dot inside — healthy heterozygous carriers of the c.598_612del mutation; crossed-out figures — deceased family members; figures with the «?» sign — unexamined family members.

(Torrent Suite™), а также программное обеспечение «GeneTalk»⁴. Популяционные частоты выявленных вариантов оценивали с использованием выборки проекта Genome Aggregation Database⁵, версия 2.1.1, клиническую релевантность выявленных вариантов — по данным базы OMIM⁶ и HGMD® Professional⁷, версия 2020.1. Генотипирование 6 здоровых членов семьи пробанда 1-й и 2-й степени родства из 4 поколений (рис. 1) было проведено методом прямого автоматического секвенирования по Сенгеру.

У всех обследованных было получено письменное информированное согласие на использование их биологического материала в данных исследованиях.

Результаты

Нами проведены клинико-молекулярно-генетическое обследование двух больных женщин с признаками ПКМД и ДНК-анализ образцов крови их 6 здоровых родственников.

Пробанд И. (II-2), 59 лет, осмотрена нами по поводу жалоб на повышенную мышечную утомляемость, боли в области поясницы, прогрессирующую слабость в нижних и верхних конечностях, трудности при подъёме по лестнице и с корточек, тенденцию к ходьбе на носках. Из анамнеза известно, что пациентка росла и развивалась нормально, до 18-летнего возраста занималась академической греблей. После 30 лет женщина стала отмечать слабость в мышцах спины, сопровождавшуюся ограничением наклона туловища вперед, и неловкость в руках. Наблюдалась неврологом по месту жительства с диагнозом: распространённая дорсопатия, хроническая люмбагия. Жалобы на слабость в ногах, трудность при подъёме по лестнице и из положения

⁴ URL: <https://www.gene-talk.de>

⁵ URL: <http://gnomad.broadinstitute.org>

⁶ URL: <http://www.omim.org>

⁷ URL: <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/all.php>

сидя на полу у пациентки появились в 39-летнем возрасте и длительное время связывались с рождением третьего ребёнка. В течение последних 5 лет появились изменения походки и явная слабость в руках. При проведении ЭНМГ по месту жительства выявлены признаки миогенного поражения нейромоторного аппарата. Исследование уровня активности КФК в сыворотке крови больной показало повышение его концентрации до 640 Ед/л (норма до 190 Ед/л).

При осмотре пациентки выявлены гипотрофия мышц поясов конечностей с легкой асимметрией (больше слева), выраженный поясничный гиперлордоз, симптом «крыло-видных лопаток». Походка «утиная» с преимущественной опорой на передний край стопы (больше слева). На носках ходит хорошо, на пятках ходьба невозможна. При подъёме с корточек использует приёмы Говерса. Отмечается тугоподвижность в голеностопных суставах S > D. Сила мышц снижена в проксимальных отделах ног справа до 3,5 балла, слева до 3 баллов, в проксимальных отделах рук справа до 3 баллов, слева до 2,5 балла. Сухожильные рефлексы с рук снижены, коленные резко угнетены, ахилловы не вызываются. Нарушения координации и чувствительности не выявлено. Мышцы лица, гортани и глотки интактны.

Поиск генетической причины заболевания решено было начать с тестирования 15 генов, ассоциированных с наиболее распространёнными формами мышечных дистрофий.

В результате проведённого исследования идентифицированы две нуклеотидные замены в экзоне 4 и интроне 13 гена *CAPN3* в гетерозиготном состоянии. Первая замена — c.598_612del (CD982533) приводит к делеции 5 аминокислот (p.Phe200_Leu204del, NM_000070.2) и образованию укороченной формы белка. Она описана ранее как патогенная [12, 24, 25] и является одной из мажорных мутаций у российских больных [12]. Представленные в литературе данные о патогенности второй мутации, локализованной в интроне, — c.1746-20C>G (CS053449) — противоречивы. Так, в сообщении М. Krahn с соавт. и М. Abouelhoda с соавт. этот вариант нуклеотидной последовательности расценивался как доброкачественный, поскольку в гомозиготном состоянии не приводил к формированию картины ПКМД у наблюдаемых ими больных [26, 27]. С другой стороны, имеется ряд публикаций, свидетельствующих о патогенности этого варианта, поскольку он обнаружен в компаунд-гетерозиготном состоянии с известными патогенными мутациями в гене *CAPN3* у больных ПКМД P1/2A [25, 28–32].

Таким образом, данные проведённого молекулярно-генетического анализа с большой долей вероятности свидетельствовали в пользу кальпаин-3-связанной аутосомно-рецессивной ПКМД. Однако при уточнении генеалогического анамнеза пробанд (II-2) сообщила, что её старшая дочь от первого брака (III-2) имеет сходные признаки заболевания, а 82-летняя мать (I-1) с 50 лет отмечает слабость в мышцах конечностей без явных признаков прогрессии. Другие кровные родственники: братья 55 (II-4) и 44 (II-5) лет, 30-летний сын от первого брака (III-1), дочь от второго брака (III-4), внучка (IV-1) от больной дочери (III-2) сходных жалоб не предъявляют. Этот факт обусловил необходимость осмотра дочери пробанда.

Дочь пробанда Е. (III-2), 38 лет, росла и развивалась в соответствии с возрастом. Первые признаки заболевания в виде

прогрессирующей слабости ног и изменения походки стала отмечать после 20 лет. С 36 лет появился выраженный поясничный лордоз и присоединилась слабость в мышцах рук. Исследование уровня активности КФК в сыворотке крови и ЭНМГ не проводили.

При осмотре выявлены гипотрофия мышц поясов конечностей, выраженный поясничный лордоз, симптом «крыловидных лопаток». Походка «утиная», ходьба на пятках значительно затруднена. При подъёме с корточек использует приёмы Говерса. Сила мышц в проксимальных отделах рук и ног снижена до 3,5–3,0 баллов. Сухожильные рефлексы с рук снижены, коленные — угнетены, ахилловы не вызываются. Нарушения координации и чувствительности не выявлено. Мышцы лица, гортани и глотки интактны.

Для уточнения генетического статуса проведён ДНК-анализ с целью поиска мутаций в гене *CAPN3*. В результате у дочери пробанда обнаружены те же две нуклеотидные замены, которые были идентифицированы у пробанда И. (II-2).

Подобная идентичность генотипов у обеих больных женщин могла быть следствием:

- 1) цис-положения выявленных нуклеотидных замен (обе находятся на одной, а не на разных гомологичных хромосомах) в гене *CAPN3*. В таком случае мутации не должны иметь отношения к заболеванию, а причина его развития, возможно, обусловлена мутацией в одном из генов, ответственном за развитие АД ПКМД;
- 2) у обеих консультирующихся диагностирована кальпаин-3-связанная аутосомно-рецессивная ПКМД. Наличие такого варианта может возникнуть при гетерозиготном носительстве одной из двух выявленных мутаций биологическим отцом (III-1) больной дочери пробанда. Однако он умер в возрасте 37 лет от инсульта, и его молекулярно-генетическое обследование было невозможно.

Для уточнения типа наследования заболевания проведён анализ мутаций в гене *CAPN3* у здоровых родственников пробанда: матери, двух родных братьев, сына, внучки от больной дочери и мужа больной дочери. При их генотипировании получены следующие результаты:

- вариант нуклеотидной последовательности с.598_612del в гетерозиготном состоянии обнаружен у 82-летней матери (I-1) и 44-летнего брата (II-5) пробанда;
- вариант нуклеотидной последовательности с.1746-20C>G в гетерозиготном состоянии обнаружен у 55-летнего брата (II-4), 30-летнего сына (III-1) и 18-летней внучки (VI-1) пробанда;
- у мужа больной дочери (III-3) пробанда выявленные ранее замены с.598_612del и с.1746-20C>G не обнаружены.

Электрофореграммы результатов прямого секвенирования по Сенгеру представлены на рис. 2.

Установлено, что пробанд (II-2) является компаунд-гетерозиготой, т.к. вариант с.598_612del она унаследовала от своей матери (I-1), как и её здоровый sibс (II-5). А нуклеотидная замена с.1746-20C>G, наиболее вероятно, унаследована от покойного отца (I-2), поскольку также выявлена в гетерозиготном состоянии у её 55-летнего брата (II-4). Наличие у двух здоровых родных sibсов пробанда разных вариантов гена *CAPN3* является доказательством того, что они находятся на разных хромосомах. Если бы эти

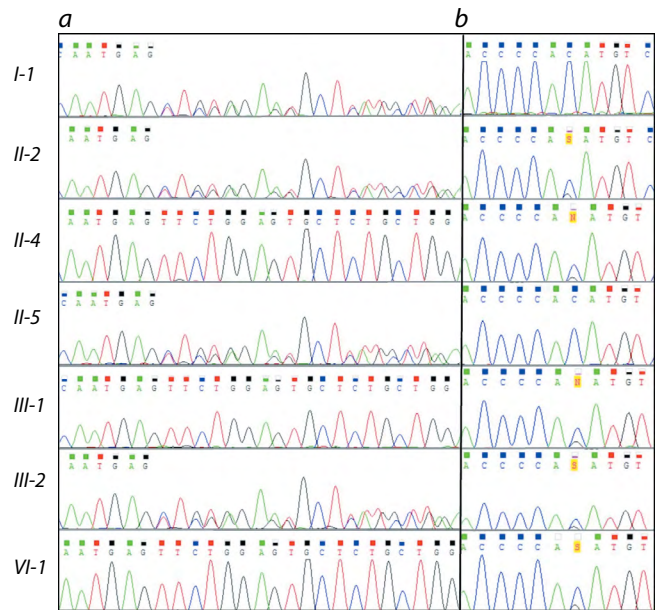


Fig. 2. Электрофореграммы результатов прямого секвенирования по Сенгеру фрагментов ДНК членов семьи.

a — экзон 4 гена *CAPN3*. У I-1, II-2, II-5 и III-2 вариант с.598_612del гена *CAPN3* выявлен в гетерозиготном состоянии, у II-4, III-1 и VI-1 вариант с.598_612del не выявлен; *b* — интрон 13 гена *CAPN3*. У II-2, II-4, III-1, III-2 и VI-1 вариант с.1746-20C>G гена *CAPN3* выявлен в гетерозиготном состоянии, у I-1 и II-5 вариант с.1746-20C>G гена *CAPN3* не выявлен.

Fig. 2. Electroforetograms of direct Sanger sequencing results of DNA fragments from family members.

a — exon 4 of the *CAPN3* gene. The c.598_612del variant of the *CAPN3* gene was detected in a heterozygous state in I-1, II-2, II-5 and III-2, while the c.598_612del variant was not detected in II-4, III-1 and VI-1; *b* — intron 13 of the *CAPN3* gene. The c.1746-20C>G variant of the *CAPN3* gene was detected in the heterozygous state in II-2, II-4, III-1, III-2, VI-1, while the c.1746-20C>G variant of the *CAPN3* was not detected in I-1 and II-5.

замены находились в цис-положении и представляли комплексный аллель, то были бы выявлены совместно у здоровых родственников или не были бы обнаружены ни у кого из них.

Дочь пробанда (III-2) унаследовала идентифицированные мутации от своих родителей, но от кого и какую именно — сказать точно не представляется возможным из-за отсутствия доступного биологического материала её отца (II-1) и его кровных родственников. Однако транс-положение вариантов у этой больной подтверждается генотипами её дочери (IV-1) и родного sibса (III-1) — гетерозиготными по варианту с.1746-20C>G.

Таким образом, установлено, что у пробанда и её дочери варианты нуклеотидной последовательности с.598_612del и с.1746-20C>G находятся в транс-положении (компаунд-гетерозиготном состоянии) и являются причиной развития ПКМД P1/2A. Следовательно, в результате молекулярно-генетического исследования в наблюдаемой нами семье установлен псевдоминантный характер наследования болезни, являющийся следствием случайного совпадения, обусловленного достаточно высокой частотой носительства вариантов с.598_612del и с.1746-20C>G у жителей России.

Обсуждение

ПКМД, обусловленная мутациями в гене *CAPN3*, является самым распространённым генетическим вариантом ПКМД. По мнению международного консорциума по изучению нервно-мышечных заболеваний, существуют три фенотипа ПКМД P1/2A типа, различающихся возрастом начала и степенью генерализации процесса [33]. Первый манифестирует до 12 лет, характеризуется поражением мышц тазового и плечевого пояса, тяжёлым течением и ранним возникновением контрактур в крупных суставах. Второй — часто обозначаемый как мышечная дистрофия Лейдена–Мебиуса — дебютирует в возрастном интервале 13–29 лет и проявляется изолированным поражением мышц тазового пояса и бёдер. При третьем варианте, с началом в возрасте старше 30 лет, преимущественно поражаются мышцы тазового пояса. Все эти клинические фенотипы являются аллельными вариантами, обусловленными мутациями в гене *CAPN3*. Однако до настоящего времени не показано значимых клинико-генетических корреляций, определяющих зависимость тяжести течения заболевания от типа и локализации мутаций.

В обследованной нами семье выявлены 2 нуклеотидные замены в гене *CAPN3* в компаунд-гетерозиготном состоянии. Патогенность мутации с.598_612del многократно подтверждена. Относительно значимости нуклеотидной замены с.1746-20C>G в литературе существуют противоречивые данные. Так, в контрольной выборке базы gnomAD⁸ частота варианта с.1746-20C>G составляла 0,0034 с максимальным значением 0,011 в популяции финнов, а в обобщённой выборке данных полноэкзомного (125 748 образцов) и полногеномного (15 708 образцов) секвенирования выявлены 3 человека без признаков поражения мышц поясов конечностей с этим интронным вариантом в гомозиготном состоянии. К сожалению, информация о возрасте и состоянии здоровья этих людей на момент включения в выборку оказалась недоступной, что не позволяет проверить гипотезу об отсутствии у них признаков заболевания, учитывая варьирующий возраст манифестации.

A.C. Nascimbeni с соавт. провели функциональный анализ методом вестерн-блоттинга для 6 больных с ПКМД, обусловленной комбинацией варианта с.1746-20C>G с различными миссенс-мутациями в гене *CAPN3*. В результате этого исследования был установлен суммарный негативный эффект тестируемых генотипов, выражающийся в резком снижении или полном отсутствии кальпаина-3 в биоптате мышечной ткани больных [34]. Наряду с этим в ходе масштабного исследования в Нидерландах выявлены больные с манифестацией клинических проявлений ПКМД в 46-летнем возрасте и повышением уровня активности КФК в сыворотке крови до 5800 Ед/л, которые имели нуклеотидную замену с.1746-20C>G в гомозиготном состоянии [25]. Результаты, полученные нами при обследовании семьи пробанда, могут служить дополнительным свидетельством в пользу патогенности этой мутации.

Тип наследования абсолютного большинства случаев ПКМД, обусловленной мутациями в гене *CAPN3*, — аутосомно-рецессивный. Однако в последние годы в литературе появилось несколько работ, указывающих на возможность существования аутосомно-доминантного типа наследова-

ния этого генетического варианта [14, 23]. О наличии отдельных нозологических форм, имеющих оба типа наследования, обусловленных мутациями в одном гене, хорошо известно. Так, описаны генетические варианты аутосомно-рецессивных и аутосомно-доминантных моторно-сенсорных нейропатий, обусловленных мутациями в генах *MPZ*, *GDAP*, *EGR*, врождённой миопатии с заменами в одном из генов коллагена VI, *CLCN1*-связанной миотонии, десминопатии и др. Однако перечень таких заболеваний не велик. Это связано, в первую очередь, с необходимостью получения чётких доказательств патогенности нуклеотидной замены в гетерозиготном состоянии для подтверждения аутосомно-доминантного типа наследования. Анализ гаплотипов, проведённый в 4 семьях, отягощённых ПКМД, из трёх разных стран, позволил J. Vissing с соавт. предположить, что делеция 21 пары нуклеотидов (с.643_663del), обнаруженная при секвенировании экзома нового поколения, в гене *CAPN3* в гетерозиготном состоянии является этиологическим фактором заболевания [14]. Однако до настоящего времени не показано существование других мутаций в этом гене, которые в гетерозиготном состоянии могли бы приводить к возникновению доминантно наследуемой кальпаин-3-ассоциированной ПКМД.

В последние годы в практической работе врачей-неврологов широко используется метод секвенирования экзома нового поколения. Это позволило существенно повысить эффективность диагностики различных групп наследственных заболеваний. Так, при его использовании невозможно выявлять мутации, локализованные глубоко в интроне и в промоторных областях генов, а также экспансии тринуклеотидных повторов, делеции/дупликации целого гена и т.д. Это обуславливает необходимость использования дополнительных уточняющих методов исследования. Кроме того, при выявлении вариантов, которые могут быть причиной клинического фенотипа у отдельного пробанда, возникает необходимость использования дополнительных методов исследования для уточнения патогенности выявленных изменений нуклеотидной последовательности, а в некоторых случаях (таких, как описываемый) — и для определения типа наследования. Для подтверждения этиологической роли нуклеотидной замены в гене в гетерозиготном состоянии необходимо ее обнаружение у больных из нескольких семей, а также обследование их здоровых родственников. Молекулярно-генетический анализ образцов ДНК членов наблюдаемой нами семьи показал, что первый супруг (II-1) больной И. (II-2) с аутосомно-рецессивной ПКМД P1/2A являлся здоровым гетерозиготным носителем мутации в том же гене, который вызвал заболевание и у неё, и у их дочери (III-2).

В связи с этим можно сделать вывод, что при планировании деторождения и уточнении прогноза потомства в семье больного с заболеванием, имеющим аутосомно-рецессивный тип наследования, необходимо обследовать его брачного партнера на наличие гетерозиготного носительства мутации в гене, ответственного за развитие болезни. Особая актуальность проведения такого анализа возникает при наличии аутосомно-рецессивного заболевания, встречающегося в популяции с высокой частотой, которым является и ПКМД P1/2A. Кроме того, учитывая существование клинического фенотипа этого генетического варианта с поздним дебютом (после 30 лет), дифференциально-диагностический поиск причин развития ПКМД следует начинать с тестирования гена *CAPN3*.

⁸ URL: <http://gnomad.broadinstitute.org>

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Walton J.N., Nattrass F.J. On the classification, natural history and treatment of the myopathies. *Brain*. 1954;77(2):169–231. DOI: 10.1093/brain/77.2.169. PMID: 13190076.
- Nonaka I. Muscular dystrophy: advances in research works and therapeutic trials. *Rinsho Shinkeigaku*. 2004;44(11):901–904. PMID: 15651326.
- Straub V., Murphy A., Udd B. et al. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies – nomenclature and reformed classification, Naarden, the Netherlands, 17–19 March 2017. *Neuromusc Disord*. 2018;28(8):702–710. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.05.007. PMID: 30055862.
- Erb W. Dystrophia muscularis progressiva. Klinische und pathologisch anatomische Studien. *Dtsch Nervenhe*. 1891;1:13 DOI: 10.1007/BF01669210.
- Nigro V., Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. *Acta Myol*. 2014;33(1):1–12. PMID: 24843229.
- Benarrocha L., Bonne G., Rivier F., Hamroun D. The 2020 version of the gene table of neuromuscular disorders (nuclear genome). *Neuromusc Disord*. 2019;29(12):980–1018. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.10.010. PMID: 31791870.
- Dincer P., Leturcq F., Richard I. et al. A biochemical, genetic, and clinical survey of autosomal recessive limb girdle muscular dystrophies in Turkey. *Ann Neurol*. 1997;42(2):222–229. DOI: 10.1002/ana.410420214. PMID: 9266733.
- Fanin M., Duggan D.J., Mostacciolo M.L. et al. Genetic epidemiology of muscular dystrophies resulting from sarcoglycan gene mutations. *J Med Genet*. 1997;34(12):973–977. DOI: 10.1136/jmg.34.12.973. PMID: 9429136.
- Bashir R., Britton S., Strachan T. et al. A gene related to *Caenorhabditis elegans* spermatogenesis factor fer-1 is mutated in limb-girdle muscular dystrophy type 2B. *Nat Genet*. 1998;20(1):37–42. DOI: 10.1038/1689. PMID: 9731527.
- Urtasun M., Saenz A., Roudaut C. et al. Limb-girdle muscular dystrophy in Guipuzcoa (Basque Country, Spain). *Brain* 1998;121(Pt 9):1735–1747. DOI: 10.1093/brain/121.9.1735. PMID: 9762961.
- Norwood F.L., Harling C., Chinnery P.F. et al. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* 2009; 132(Pt 11):3175–3186. DOI: 10.1093/brain/awp236. PMID: 19767415.
- Dadali E.L., Шагина О.А., Рыжкова О.П. и др. Клинико-генетические характеристики пояснично-конечностной мышечной дистрофии 2А типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(4):79–83.
- Hicks D., Sarkozy A., Muelas N. et al. A founder mutation in Anoctamin 5 is a major cause of limb girdle muscular dystrophy. *Brain*. 2011;134(Pt 1):171–182. DOI: 10.1093/brain/awq294. PMID: 21186264.
- Vissing J., Barresi R., Witting N. et al. A heterozygous 21-bp deletion in CAPN3 causes dominantly inherited limb girdle muscular dystrophy. *Brain*. 2016;139(Pt 8):2154–2163. DOI: 10.1093/brain/aww133. PMID: 27259757.
- Fanin M., Nascimbeni A.C., Fulizio L., Angelini C. The frequency of limb girdle muscular dystrophy 2A in northeastern Italy. *Neuromusc Disord*. 2005;15(3):218–224. DOI: 10.1016/j.nmd.2004.11.003. PMID: 15725583.
- Todrova A., Tournev I., Ninova N. et al. Screening for C283Y gamma-sarcoglycan mutation in a high-risk group of Bulgarian Gypsies: evidence for a geographical localization and a non-random distribution among Gypsy subgroups. *Community Genet*. 2002;5(4):217–221. DOI: 10.1159/000066687. PMID: 14960875.
- Kefi M., Amouri R., Driss A. et al. Phenotype and sarcoglycan expression in Tunisian LGMD 2C patients sharing the same del521-T mutation. *Neuromusc Disord*. 2003;13(10):779–787. DOI: 10.1016/s0960-8966(03)00136-6. PMID: 14678800.
- Spengos K., Walter M.C., Dekomien G. et al. C283Y mutation in the gamma-sarcoglycan gene in Greek Gypsies with severe limb girdle muscular dystrophy. *Eur J Neurol*. 2010;17(6):e41–e42. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03004.x. PMID: 20345928.
- Piluso G., Politano L., Aurino S. et al. Extensive scanning of the calpain-3 gene broadens the spectrum of LGMD2A phenotypes. *J Med Genet*. 2005;42(9):686–693. DOI: 10.1136/jmg.2004.028738. PMID: 16141003.
- Zatz M., Starling A. Calpains and disease. *N Engl J Med*. 2005;352(23):2413–2423. DOI: 10.1056/NEJMra043361. PMID: 15944426.
- Guglieri M., Magri F., D'Angelo M.G. et al. Clinical, molecular, and protein correlations in a large sample of genetically diagnosed Italian limb girdle muscular dystrophy patients. *Hum Mutat*. 2008;29(2):258–266. DOI: 10.1002/humu.20642. PMID: 17994539.
- Richard I., Broux O., Allamand V. et al. Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Cell*. 1995;81(1):27–40. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90368-2. PMID: 7720071.
- Martinez-Thompson J.M., Niu Z., Tracy J. A. et al. Autosomal dominant calpainopathy due to heterozygous CAPN3 c.643_663del21. *Muscle Nerve*. 2018;57(4):679–683. DOI: 10.1002/mus.25970. PMID: 28881388.
- Häffner K., Speer A., Hübner C. et al. A small in-frame deletion within the protease domain of muscle-specific calpain, p94 causes early-onset limb-girdle muscular dystrophy 2A. *Hum Mutat*. 1998;Suppl 1:S298–S300. DOI: 10.1002/humu.1380110193. PMID: 9452114.
- Dam L.T., Frankhuizen W.S., Linssen W.H.J.P. et al. Autosomal recessive limb-girdle and Miyoshi muscular dystrophies in the Netherlands: The clinical and molecular spectrum of 244 patients. *Clin Genet*. 2019;96(2):126–133. DOI: 10.1111/cge.13544. PMID: 30919934.

References

- Walton J.N., Nattrass F.J. On the classification, natural history and treatment of the myopathies. *Brain*. 1954;77(2):169–231. DOI: 10.1093/brain/77.2.169. PMID: 13190076.
- Nonaka I. Muscular dystrophy: advances in research works and therapeutic trials. *Rinsho Shinkeigaku*. 2004;44(11):901–904. PMID: 15651326.
- Straub V., Murphy A., Udd B. et al. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies – nomenclature and reformed classification, Naarden, the Netherlands, 17–19 March 2017. *Neuromusc Disord*. 2018;28(8):702–710. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.05.007. PMID: 30055862.
- Erb W. Dystrophia muscularis progressiva. Klinische und pathologisch anatomische Studien. *Dtsch Nervenhe*. 1891;1:13 DOI: 10.1007/BF01669210.
- Nigro V., Savarese M. Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. *Acta Myol*. 2014;33(1):1–12. PMID: 24843229.
- Benarrocha L., Bonne G., Rivier F., Hamroun D. The 2020 version of the gene table of neuromuscular disorders (nuclear genome). *Neuromusc Disord*. 2019;29(12):980–1018. DOI: 10.1016/j.nmd.2019.10.010. PMID: 31791870.
- Dincer P., Leturcq F., Richard I. et al. A biochemical, genetic, and clinical survey of autosomal recessive limb girdle muscular dystrophies in Turkey. *Ann Neurol*. 1997;42(2):222–229. DOI: 10.1002/ana.410420214. PMID: 9266733.
- Fanin M., Duggan D.J., Mostacciolo M.L. et al. Genetic epidemiology of muscular dystrophies resulting from sarcoglycan gene mutations. *J Med Genet*. 1997;34(12):973–977. DOI: 10.1136/jmg.34.12.973. PMID: 9429136.
- Bashir R., Britton S., Strachan T. et al. A gene related to *Caenorhabditis elegans* spermatogenesis factor fer-1 is mutated in limb-girdle muscular dystrophy type 2B. *Nat Genet*. 1998;20(1):37–42. DOI: 10.1038/1689. PMID: 9731527.
- Urtasun M., Saenz A., Roudaut C. et al. Limb-girdle muscular dystrophy in Guipuzcoa (Basque Country, Spain). *Brain* 1998;121(Pt 9):1735–1747. DOI: 10.1093/brain/121.9.1735. PMID: 9762961.
- Norwood F.L., Harling C., Chinnery P.F. et al. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* 2009; 132(Pt 11):3175–3186. DOI: 10.1093/brain/awp236. PMID: 19767415.
- Dadali E.L., Shagina O.A., Ryzhkova O.P. et al. Clinical-genetic characteristics of limb girdle-muscular dystrophy type 2A. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(4):79–83. PMID: 20517216. (In Russ.)
- Hicks D., Sarkozy A., Muelas N. et al. A founder mutation in Anoctamin 5 is a major cause of limb girdle muscular dystrophy. *Brain*. 2011;134(Pt 1):171–182. DOI: 10.1093/brain/awq294. PMID: 21186264.
- Vissing J., Barresi R., Witting N. et al. A heterozygous 21-bp deletion in CAPN3 causes dominantly inherited limb girdle muscular dystrophy. *Brain*. 2016;139(Pt 8):2154–2163. DOI: 10.1093/brain/aww133. PMID: 27259757.
- Fanin M., Nascimbeni A.C., Fulizio L., Angelini C. The frequency of limb girdle muscular dystrophy 2A in northeastern Italy. *Neuromusc Disord*. 2005;15(3):218–224. DOI: 10.1016/j.nmd.2004.11.003. PMID: 15725583.
- Todrova A., Tournev I., Ninova N. et al. Screening for C283Y gamma-sarcoglycan mutation in a high-risk group of Bulgarian Gypsies: evidence for a geographical localization and a non-random distribution among Gypsy subgroups. *Community Genet*. 2002;5(4):217–221. DOI: 10.1159/000066687. PMID: 14960875.
- Kefi M., Amouri R., Driss A. et al. Phenotype and sarcoglycan expression in Tunisian LGMD 2C patients sharing the same del521-T mutation. *Neuromusc Disord*. 2003;13(10):779–787. DOI: 10.1016/s0960-8966(03)00136-6. PMID: 14678800.
- Spengos K., Walter M.C., Dekomien G. et al. C283Y mutation in the gamma-sarcoglycan gene in Greek Gypsies with severe limb girdle muscular dystrophy. *Eur J Neurol*. 2010;17(6):e41–e42. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03004.x. PMID: 20345928.
- Piluso G., Politano L., Aurino S. et al. Extensive scanning of the calpain-3 gene broadens the spectrum of LGMD2A phenotypes. *J Med Genet*. 2005;42(9):686–693. DOI: 10.1136/jmg.2004.028738. PMID: 16141003.
- Zatz M., Starling A. Calpains and disease. *N Engl J Med*. 2005;352(23):2413–2423. DOI: 10.1056/NEJMra043361. PMID: 15944426.
- Guglieri M., Magri F., D'Angelo M.G. et al. Clinical, molecular, and protein correlations in a large sample of genetically diagnosed Italian limb girdle muscular dystrophy patients. *Hum Mutat*. 2008;29(2):258–266. DOI: 10.1002/humu.20642. PMID: 17994539.
- Richard I., Broux O., Allamand V. et al. Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Cell*. 1995;81(1):27–40. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90368-2. PMID: 7720071.
- Martinez-Thompson J.M., Niu Z., Tracy J. A. et al. Autosomal dominant calpainopathy due to heterozygous CAPN3 c.643_663del21. *Muscle Nerve*. 2018;57(4):679–683. DOI: 10.1002/mus.25970. PMID: 28881388.
- Häffner K., Speer A., Hübner C. et al. A small in-frame deletion within the protease domain of muscle-specific calpain, p94 causes early-onset limb-girdle muscular dystrophy 2A. *Hum Mutat*. 1998;Suppl 1:S298–S300. DOI: 10.1002/humu.1380110193. PMID: 9452114.
- Dam L.T., Frankhuizen W.S., Linssen W.H.J.P. et al. Autosomal recessive limb-girdle and Miyoshi muscular dystrophies in the Netherlands: The clinical and molecular spectrum of 244 patients. *Clin Genet*. 2019;96(2):126–133. DOI: 10.1111/cge.13544. PMID: 30919934.

26. Krahn M., Pécheux C., Chapon F. et al. Transcriptional explorations of CAPN3 identify novel splicing mutations, a large-sized genomic deletion and evidence for messenger RNA decay. *Clin Genet.* 2007;72(6):582–592. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00906.x. PMID: 17979987.
27. Abouelhoda M., Faquih T., El-Kalioby M., Alkuraya F.S. Revisiting the morbid genome of Mendelian disorders. *Genome Biol.* 2016;17(1):235. DOI: 10.1186/s13059-016-1102-1. PMID: 27884173.
28. Avila J.D., Lacomis D. Neuromuscular Pathology Case. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2015;17(1):30–33. DOI: 10.1097/CND.000000000000090. PMID: 26301378.
29. Reddy H.M., Cho K.A., Lek M. et al. The sensitivity of exome sequencing in identifying pathogenic mutations for LGMD in the United States. *J Hum Genet.* 2017;62(2):243–252. DOI: 10.1038/jhg.2016.116. PMID: 27708273.
30. Harris E., Topf A., Barresi R. et al. Exome sequences versus sequential gene testing in the UK highly specialised Service for Limb Girdle Muscular Dystrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):151. DOI: 10.1186/s13023-017-0699-9. PMID: 28877744.
31. Arrigoni F., De Luca A., Velardo D. et al. Multiparametric quantitative MRI assessment of thigh muscles in limb-girdle muscular dystrophy 2A and 2B. *Muscle Nerve.* 2018;58(4):550–558. DOI: 10.1002/mus.26189. PMID: 30028523.
32. Peric S., Stevanovic J., Johnson K. et al. Phenotypic and genetic spectrum of patients with limb-girdle muscular dystrophy type 2A from Serbia. *Acta Myol.* 2019;38(3):163–171. PMID: 31788660.
33. Bushby K.M., Beckmann J.S. The limb-girdle muscular dystrophies—proposal for a new nomenclature. *Neuromuscul Disord.* 1995;5(4):337–343. DOI: 10.1016/0960-8966(95)00005-8. PMID: 7580247.
34. Nascimbeni A.C., Fanin M., Tasca E., Angelini C. Transcriptional and translational effects of intronic CAPN3 gene mutations. *Hum Mutat.* 2010;31(9):E1658–E1669. DOI: 10.1002/humu.2132. PMID: 20635405.
26. Krahn M., Pécheux C., Chapon F. et al. Transcriptional explorations of CAPN3 identify novel splicing mutations, a large-sized genomic deletion and evidence for messenger RNA decay. *Clin Genet.* 2007;72(6):582–592. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00906.x. PMID: 17979987.
27. Abouelhoda M., Faquih T., El-Kalioby M., Alkuraya F.S. Revisiting the morbid genome of Mendelian disorders. *Genome Biol.* 2016;17(1):235. DOI: 10.1186/s13059-016-1102-1. PMID: 27884173.
28. Avila J.D., Lacomis D. Neuromuscular Pathology Case. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2015;17(1):30–33. DOI: 10.1097/CND.000000000000090. PMID: 26301378.
29. Reddy H.M., Cho K.A., Lek M. et al. The sensitivity of exome sequencing in identifying pathogenic mutations for LGMD in the United States. *J Hum Genet.* 2017;62(2):243–252. DOI: 10.1038/jhg.2016.116. PMID: 27708273.
30. Harris E., Topf A., Barresi R. et al. Exome sequences versus sequential gene testing in the UK highly specialised Service for Limb Girdle Muscular Dystrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):151. DOI: 10.1186/s13023-017-0699-9. PMID: 28877744.
31. Arrigoni F., De Luca A., Velardo D. et al. Multiparametric quantitative MRI assessment of thigh muscles in limb-girdle muscular dystrophy 2A and 2B. *Muscle Nerve.* 2018;58(4):550–558. DOI: 10.1002/mus.26189. PMID: 30028523.
32. Peric S., Stevanovic J., Johnson K. et al. Phenotypic and genetic spectrum of patients with limb-girdle muscular dystrophy type 2A from Serbia. *Acta Myol.* 2019;38(3):163–171. PMID: 31788660.
33. Bushby K.M., Beckmann J.S. The limb-girdle muscular dystrophies—proposal for a new nomenclature. *Neuromuscul Disord.* 1995;5(4):337–343. DOI: 10.1016/0960-8966(95)00005-8. PMID: 7580247.
34. Nascimbeni A.C., Fanin M., Tasca E., Angelini C. Transcriptional and translational effects of intronic CAPN3 gene mutations. *Hum Mutat.* 2010;31(9):E1658–E1669. DOI: 10.1002/humu.2132. PMID: 20635405.

Информация об авторах

Шаркова Инна Валентиновна — к.м.н., в.н.с. научно-консультативного отд. ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-5819-4835

Булах Мария Васильевна — к.м.н., н.с. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-8674-7230

Бессонова Людмила Александровна — врач-генетик Консультативного отд. ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Россия, orcid.org/0000-0002-5946-4577

Шагина Ольга Анатольевна — к.м.н., в.н.с. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Россия, orcid.org/0000-0003-4905-1303

Дадали Елена Леонидовна — д.м.н., проф., зав. научно-консультативного отд. ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Россия, orcid.org/0000-0001-5602-2805

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Inna V. Sharkova — Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Scientific advisory department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-5819-4835

Maria V. Bulakh — Cand. Sci. (Med.), researcher, DNA diagnostics laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-8674-7230

Liudmila A. Bessonova — geneticist, Advisory department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0002-5946-4577

Olga A. Shchagina — Cand. Sci. (Med.), leading researcher, DNA diagnostics laboratory, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0003-4905-1303

Elena L. Dadaly — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Scientific advisory department, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia, orcid.org/0000-0001-5602-2805

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.