

Случай дистрофической миотонии 1-го типа с утяжелением клиники по линии отца

С.А. Курбатов, В.П. Федотов, Н.М. Галева, В.В. Забненкова А.В. Поляков

АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр»;

БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»;

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва)

Дистрофическая миотония 1 типа (ДМ1) – аутосомно-доминантное заболевание, связанное с экспансией тринуклеотидных СТГ-повторов в гене миотонинпротеинкиназы (DMPK). Клинически ДМ1 проявляется сочетанием миотонии, прогрессирующей атрофии скелетной мускулатуры и полисистемным характером поражения, тяжесть которых коррелирует с длиной СТГ-тракта. Для ДМ1 характерна антиципация, проявляющаяся утяжелением и более ранним дебютом болезни в каждом последующем поколении, особенно при наследовании от клинически больных матерей. На примере клинического наблюдения семьи с двумя случаями развернутых форм ДМ1 показана необходимость проведения клинического, электромиографического и молекулярно-генетического исследований всем родственникам первой степени родства (родители, сибсы, дети) для корректного прогноза заболевания и проведения медико-генетического консультирования.

Ключевые слова: дистрофическая миотония 1-го типа, ген *DMPK*, экспансия СТГ-повторов, антиципация, миотонические разряды, декремент амплитуды М-ответа.

Дистрофические миотонии (ДМ) – группа наследственных мышечных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, клинически проявляющихся сочетанием миотонии и прогрессирующей атрофии скелетной мускулатуры, полисистемным характером поражения и выраженным клиническим полиморфизмом. В настоящее время на основании клинической картины и молекулярно-генетической природы выделяют две формы ДМ, обозначаемые как ДМ 1-го и 2-го типов. В 2004 г. I. Le Ver et al. предложили выделять также ДМ 3-го типа [21], однако год спустя в оригинальной семье был верифицирован диагноз болезни Педжета с установлением характерной мутации в гене *VSP* (локус 9p13.3), после чего ДМ3 была исключена из классификации [29].

ДМ 1-го типа (атрофическая миотония Россолимо-Штейнерга-Баттена-Куршмана) – самая распространенная форма ДМ, средняя частота составляет 1:8000 населения [25]. Клиническая картина этой аутосомно-доминантной болезни включает: миотонический тип нарушения движений, миодистрофию с характерным распределением амиотрофий (мышц лица, шеи и дистальных мышц конечностей) и разнообразную внешнемышечную симптоматику (ранняя катаракта, эндокринные проявления, вегетативные расстройства, нарушения сердечного ритма и проводимости, а также изменение личности – апатия, безынициативность) [10, 18]. ДМ1 обусловлена динамической мутацией в 3'-нетранслируемом регионе гена *DMPK* (локус 19q13) в виде экспансии тринуклеотидных СТГ-повторов [17]. Такой тип мутаций по типу экспансии тринуклеотидных повторов типичен для ряда неврологических заболеваний [5, 19]. В большинстве случаев при наследовании болезни от матери имеет место антиципация – утяжеление и более ранний дебют заболевания в ряду поколений, иногда даже с рождения, что связано

с увеличением числа копий СТГ-повторов в нисходящих поколениях [8, 9]. Однако в редких случаях заболевание прогрессирует при передаче по отцовской линии; описаны случаи врожденной дистрофической миотонии 1-го типа при наследовании от отцов [14].

Клиническое наблюдение

Приводим клиническое наблюдение семьи с ДМ1, обследованной в медико-генетической консультации Воронежского областного клинического консультативно-диагностического центра. Электронейромиография (ЭНМГ) и игольчатая электромиография (ЭМГ) проведены в диагностическом центре «Диагностика плюс» на приборе «МВП-микро» («Нейрософт», РФ). Игольчатая ЭМГ проводилась концентрическим игольчатым электродом с большеберцовой мышцы. Спонтанную активность регистрировали при полном расслаблении мышцы. Для набора 20 потенциалов двигательной единицы (ПДЕ) использовался стандартный MultiMUP-анализ. Рассчитывались средние длительности и амплитуда ПДЕ, число полифазных ПДЕ. С целью выявления декремента амплитуды М-ответа была проведена ритмическая стимуляция (РС) с *n. ulnaris (m. abductor digiti minimi)* по стандартному встроеному протоколу исследования нервно-мышечной передачи с пробой тетанизации. Декремент амплитуды и площади М-ответа при высокочастотной стимуляции (50 Гц, 200 стимулов) рассчитывался в процентах. Все расчеты при ЭНМГ-исследовании проводились с использованием встроженных в протокол нормативных таблиц и формул. Молекулярно-генетическое обследование проведено в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ РАМН пяти членам семьи (пробанду, его двоюродному брату с выраженными проявлениями ДМ1 и 3-м членам семьи без клинических проявлений (рис. 1).



рис. 1: Обследованная семья с ДМ1.
А – родословная семьи К. Обозначения родословной: + – клинически осмотренные и генотипированные члены семьи с установленной экспансией тринуклеотидных повторов (СТG)_n >50 в гене *DMPK*; заштрихованные фигуры – больные члены семьи; незаштрихованные фигуры – здоровые члены семьи; N – клинически здоровые носители мутации; перечеркнутые фигуры – умершие члены семьи;
Б – пациентка М., 33 года (III:5), асимптомный носитель мутантного гена;
В, Г – пациент Е., 33 лет (III:3), хорошо видны птоз, гипотрофии *m. temporalis*, *m. masseter*, *m. sternocleidomastoideus*, мышц предплечий, лобное облысение;
Д – пробанд П., 21 год (III:7).

Больной П., 21 год (III:7 на родословной на рис. 1А), работает установщиком наружной рекламы. Направлен в медико-генетическую консультацию неврологом с предположительным диагнозом «миотония Томсена». Предъявлял жалобы на непродолжительные спазмы и затруднения при первых движениях при разжимании сжатых пальцев в кулак и легкую скованность в языке в начале речи (фото пробанда на рис. 1Г).

Анамнез. Рос и развивался в соответствии с возрастом. Первые признаки заболевания отметил с 17 лет, когда обратил внимание на затруднение при разжимании кистей после покоя. Миотония в кистях медленно нарастала, с 20 лет появились смазанность и нечеткость речи в начале разговора, с 21 года – непостоянные миотонические задержки в мышцах голени.

Неврологический статус. Контактен, эмоционально сохранен. Легкая гипотрофии жевательных мышц, умеренная гипотрофия грудино-ключично-сосцевидных мышц, выраженные миотонические феномены в жевательных мышцах. Круговые мышцы глаз интактны. Достаточно развита скелетная мускулатура. Сила не снижена (кистевая динамометрия – 48 кг). Сухожильные рефлексы с рук живые, равномерные, коленные и ахилловы – не вызываются. Выраженная активная миотония в кистях, которая полностью проходит после 3–5 повторных форсированных сжиманий кисти в кулак (феномен «врабатывания»). ПеркуSSIONных миотонических феноменов с мышц конечностей нет. Чувствительных и координаторных нарушений не выявлено.

Биохимический анализ крови: креатинкиназа – 121 ед/л (норма – 30–180 ед/л).

ЭНМГ: Скорость проведения импульсов (СПИ) по двигательным и сенсорным волокнам периферических нервов рук и ног не нарушена. При РС выявлен декремент амплитуды М-ответа (30,0%), площади М-ответа (57,1%).

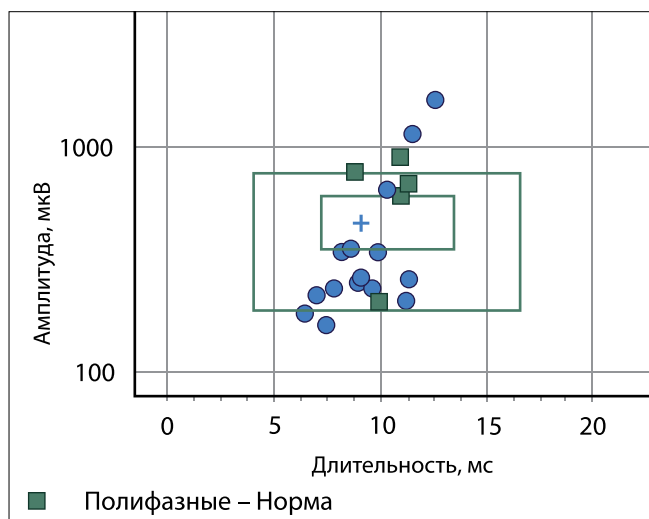
ЭМГ: выявлена спонтанная активность в виде единичных миотонических разрядов, средняя продолжительность трех типичных миотонических разрядов составила 3870 мс. Средняя амплитуда и длительность ПДЕ находилась в пределах нормальных значений (рис. 2А), однако установлена тенденция к уменьшению средней длительности ПДЕ до 9,5 мс (норма 10,3 мс) и увеличению числа полифазных ПДЕ до 25 %.

Мать пробанда, 59 лет (II:5 на рис. 1А), считает себя здоровой, проходит диспансеризацию по месту жительства.

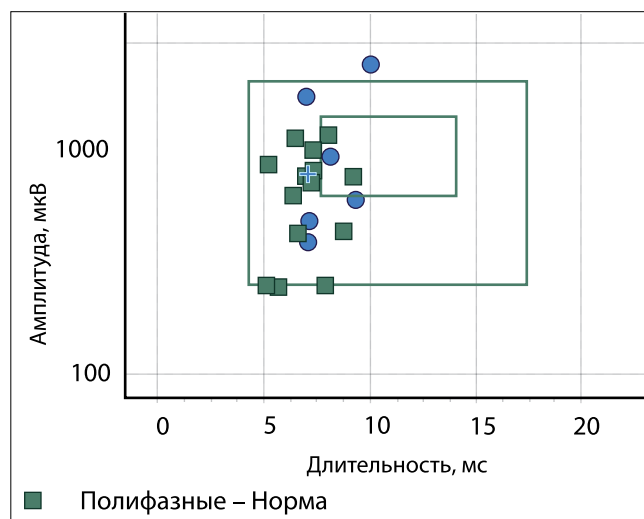
Отец пробанда, 66 лет (II:3), отслужил срочную службу в армии, до 28 лет занимался гиревым спортом, получил спортивный разряд. Клинически здоров, атлетически сложен, при неврологическом осмотре атрофий и миотонии в скелетной мускулатуре не выявлено, кистевым динамометром выжимает 44 кг.

Двоюродная сестра по линии отца, 33 года (III:5), развивалась в соответствии с возрастом. Имеет двух здоровых дочерей. При неврологическом обследовании миотонии и другой симптоматики не выявлено (кистевая динамометрия – 28 кг). Имеет хорошо развитую скелетную мускулатуру (рис. 1Б).

Двоюродный брат по линии отца, 33 лет (III:3), с типичной клинической картиной ДМ1. В настоящее время частный предприниматель. Обратился с жалобами на слабость в кистях и стопах, затруднения при ходьбе из-за свисания левой стопы; выраженные длительные спазмы при первых движениях в кистях. Рос и развивался в соответствии с возрастом, отслужил срочную службу в армии. Дебют заболевания с 24 лет со скованности первых движений в пальцах рук после покоя. С 26 лет появилась слабость в кистях – при подъеме «привычных» тяжелых предметов разжимались пальцы, через 4 года появилась слабость в ногах – левая стопа при ходьбе цеплялась за пол. Заболевание протекает с прогрессированием, стал спотыкаться и периодически падать при ходьбе; на консультацию к генетику был направлен с предположительным диагнозом «болезнь Шарко-Мари-Туса» (рис. 1В, Г). При осмотре: типичные проявления ДМ1 в виде лобно-височного типа облысе-



А



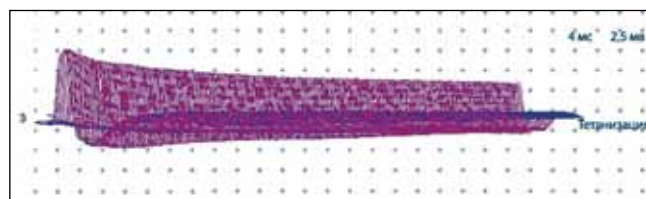
Б

рис. 2: Гистограммы распределения длительности и амплитуды ПДЕ при игольчатой ЭМГ с правой *m. tibialis anterior* у пробанда П., 21 года (А), и его двоюродного брата Е., 33 лет (Б).

А – нормальная средняя длительность ПДЕ и увеличение числа полифазных ПДЕ до 25%; отдельные ПДЕ имеют двухфазное распределение: одна группа с тенденцией к укорочению длительности и снижению амплитуды ПДЕ, другая группа с нормальной длительностью и увеличением амплитуд ПДЕ;

Б – значительное уменьшение средней длительности ПДЕ и увеличение числа полифазных ПДЕ до 70%; гистограмма смещена влево от нормального распределения, отдельные ПДЕ имеют двухфазное распределение по амплитуде, но все с укорочением длительности.

ния, полуптоза век, гипомимии. Отмечаются гипотрофии лицевой и жевательной мускулатуры, гнусавый оттенок голоса, слабость круговых мышц глаз и рта, жевательной мускулатуры, грудино-ключично-сосцевидных мышц, легкая гипотрофия мышц кистей и перонеальной группы мышц. Умеренно выраженная активная миотония в жевательных мышцах. Выраженная активная миотония в кистях с незначительным феноменом «вратывания». При ударе молоточком по дельтовидным мышцам образуется миотоническая «ямка», сохраняющаяся в течение 1–2 с. Снижена сила до 2 баллов в кистях (кистевая динамометрия – 5 кг), подошвенных и тыльных сгибателях стоп до 2 баллов слева и 3 баллов справа (походка по типу «степпажной»), в проксимальных отделах конечностей сила до 4–5 баллов. Сухожильные рефлексы с бицепсов равномерные, низкие; аrefлексия карпорадиальных, коленных и ахилловых рефлексов.



Частота, Гц	50,0
Количество стимулов	200
Амплитуда базы, мВ	11,9
Декремент амплитуды, %	47,9
Декремент площади, %	50,8
Стимулы, мА	30
Стимулы, мс	0,2

рис. 3: График и таблица параметров декремента М-ответа при высокочастотной ритмической стимуляции у больного Е., 33 лет.

Биохимический анализ крови: повышение креатинкиназы до 324 Е/л (30–150), при нормальных показателях АСТ, АЛТ и креатинина.

ЭНМГ: СПИ по двигательным и сенсорным волокнам периферических нервов рук и ног не нарушена. Снижение амплитуд М-ответа с *m. extensor digitorum brevis* при стимуляции малоберцовых нервов до 1,5 мВ справа и 0,6 мВ слева. При РС выявлен декремент амплитуды М-ответа (47,9%), площади 50,8 % (рис. 3).

ЭМГ (рис. 2Б, 4): выявлена бурная спонтанная активность в виде множественных миотонических разрядов, средняя продолжительность трех типичных разрядов составила 1530 мс. Средняя длительность ПДЕ значительно укорочена до 7,3 мс (норма 11,0 мс) с увеличением числа полифазных ПДЕ до 70%. Средняя амплитуда ПДЕ – 400 мкВ (норма 475 мкВ).

КТ мышц ног (рис. 5): с двух сторон установлены дистрофические изменения с замещением мышечной ткани жировой в нижней порции *m. gluteus maximus*, *m. vastus intermedius*, задней группе мышц голени и *m. extensor digitorum longus*, более выраженные слева.

Дядя по отцу (отец больного двоюродного брата), 63 года (II:1), успешно занимался фехтованием в молодости. Кли-

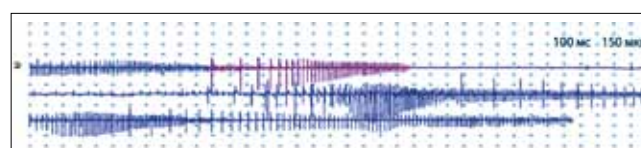


рис. 4: Графики миотонических разрядов при исследовании спонтанной активности у больного Е., 33 лет: множественные миотонические разряды длительностью более 1 с.

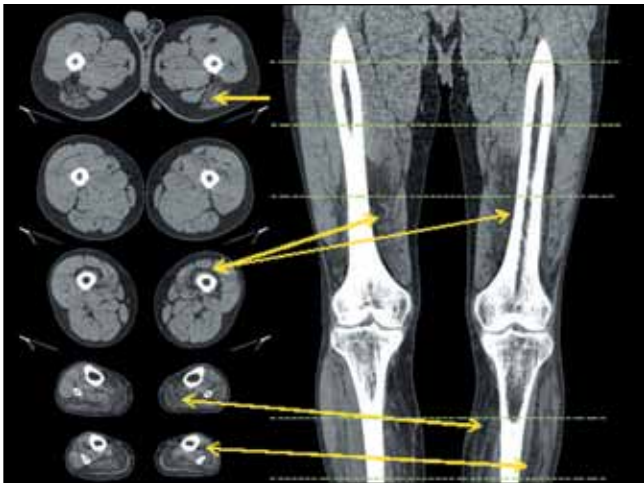


рис. 5: Рентгеновская КТ мышц бедер с захватом голеней у больного Е., 33 лет. Справа на рисунке представлен продольный срез, слева – поперечные срезы, которые соответствуют горизонтальным штриховым линиям на правом рисунке. Стрелками обозначены селективные дистрофические изменения с замещением мышечной ткани жировой.

нически здоров. При неврологическом осмотре атрофий и миотонии в скелетной мускулатуре не выявлено, имеет хорошо развитую скелетную мускулатуру, кистевая динамометрия – 42 кг. Наблюдается у кардиолога с неполной блокадой левой ножки пучка Гиса.

Клинико-генеалогические данные, возраст дебюта, аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью, результаты ЭНМГ и КТ-исследования мышц послужили основанием для проведения в данной семье ДНК-анализа с исследованием гене *DMPK*, отвечающего за развитие ДМ1. У пяти членов семьи (см. рис. 1Д) установлено носительство мутации в виде увеличения числа копий тринуклеотидных СТГ-повторов более 50 (норма <30) в гене *DMPK*.

Обсуждение

Диагностика ДМ1 в развернутой стадии заболевания, когда клиническая картина представлена полным набором симптомов, не представляет затруднений для невролога. Однако в дебюте заболевания, когда еще отсутствуют явные атрофии мышц и внескелетные симптомы, а клиническая картина ограничивается только миотоническими задержками, нозологическая диагностика вызывает определенные затруднения. В «догеномный период» длительное время дискутировался вопрос, является ли ДМ1 нозологически самостоятельной формой или все клинические варианты миотоний (митония Томсена, миотония Беккера, ДМ1 и др.) представляют собой проявления разных стадий одного и того же заболевания [1, 4]. Достижением молекулярной генетики последних двух десятилетий стало картирование нескольких локусов миотоний и установление мутаций в них, чем была подтверждена генетическая гетерогенность и опровергнуто предположение о нозологическом континууме миотоний [23].

В представленном клиническом наблюдении семьи К. пробанд был направлен неврологом на консультацию к генетику с подозрением на миотонию Томсена, однако при анализе родословной, осмотре и нейрофизиологиче-

ском обследовании членов семьи диагноз миотонии Томсена был подвергнут сомнению. На основании позднего дебюта, особенностей клинической картины (отсутствие как гипертрофии скелетной мускулатуры, так и механической и активной миотонии в проксимальных отделах мышц конечностей) и данных ЭМГ/ЭНМГ (миотонические разряды более 1 с и умеренный декремент М-ответа при высокочастотной РС) был предположен диагноз ДМ1. Генеалогический анализ позволил заподозрить миотонию у двоюродного брата пробанда, после осмотра которого выявлены классические симптомы ДМ1. Проведенное молекулярно-генетическое исследование гена *DMPK* у 5 членов семьи позволило подтвердить предположение о ДМ1 и верифицировать наличие мутантного аллеля гена у 3-х клинически здоровых родственников пробанда.

Использование предложенного нами в 2012 г. алгоритма и дифференциально-диагностических критериев диагностики миотонических синдромов [9] показало свою эффективность и в данном клиническом примере. При игольчатой ЭМГ (миотонические разряды >1 с) и высокочастотной РС (декремент М-ответа <60%) были установлены типичные признаки ДМ1 как у пробанда П. в дебюте болезни, так и у его двоюродного брата Е. в развернутой стадии заболевания. ЭНМГ остается одним из ведущих методов для дифференциальной диагностики миотоний, однако в литературе встречаются определенные различия в алгоритмах обследования и интерпретации полученных данных [10, 16, 23, 26].

В последние годы в дифференциальной диагностике наследственных мышечных заболеваний все шире используются КТ и МРТ, активно разрабатываются паттерны для различных нозологических форм [11, 12]. Ценность КТ и МРТ в том, что они являются неинвазивными методами, позволяющими объективно оценивать состояние мышечной системы в динамике. Для оценки поражения мышечной системы мы провели КТ мышц бедер и голеней больному Е. и верифицировали изменения, аналогичные таковым при других описанных в литературе случаях ДМ1 (атрофии промежуточной широкой мышцы бедра, задней группы голени, ассиметричной атрофии большеберцовой мышцы с длинным разгибателем пальцев) [20, 24]. Однако топография и степень атрофий на разных стадиях заболевания могут иметь значительные перекрытия в группе ДМ, что затрудняет дифференциальную диагностику. В качестве примера можно отметить у нашего пациента атрофию большой ягодичной мышцы, которая описывается при ДМ2 [20]. Поэтому в дифференциальной диагностике ДМ результаты КТ/МРТ-исследования мышц должны оцениваться совместно с клинической картиной и ЭНМГ-данными.

Характерными особенностями семей с ДМ1 являются выраженный клинический полиморфизм, обусловленный неполной пенетрантностью мутантного гена и различной экспрессивностью у отдельных больных в этих семьях, а также феномен антиципации, проявляющейся утяжелением и более ранним дебютом болезни в каждом последующем поколении, особенно при наследовании по материнской линии [6–8]. Однако известны примеры утяжеления заболевания и случаи врожденных форм ДМ1 при отцовской передаче мутации [30]. Причина антиципации – в генетической нестабильности и экспансии СТГ-повторов в нетранслируемой области гена *DMPK*, когда число копий повторов у потомства может достигать нескольких тысяч (при норме <30) [28]. Показана взаимосвязь между числом

копий СТG-повторов и тяжестью фенотипа ДМ1: больные с небольшой степенью экспансии повторов (50–99 копий) обычно являются асимптомными носителями или единственным проявлением заболевания у них может быть катаракта. Экспансия повторов от 100 до 200 копий приводит к развернутой клинической картине с развитием ювенильных и взрослых форм и линейной зависимостью возраста дебюта от числа копий СТG-повторов [27]. Убедительной корреляции между симптомами ДМ1 (миотонией, парезом, атрофией, полинейропатией и др.) и числом копий СТG-повторов на данный момент не установлено [22].

Влияние пола при передаче мутантного гена ДМ1 и проявления антиципации в ряду поколений зависит от числа копий СТG-повторов у родителей. Больные матери с $(\text{CTG})_n > 100$ обычно передают заболевание с нарастанием числа тринуклеотидных повторов и утяжелением клинической симптоматики в нисходящих поколениях. Врожденные формы ДМ1 почти исключительно передаются от больных матерей [13]. Однако при обследовании асимптомных родителей, имеющих $(\text{CTG})_n < 100$ и передающих детям раз-

вернутые клинические формы заболевания, установлено, что шансы передачи ДМ1 от отца в два раза выше, чем от матери [15]. В нашем наблюдении антиципация прослеживалась по линии отца. Выявление аналогичных проявлений в семье брата отца и ДНК-анализ позволили исключить спорадический характер ДМ1, выявить асимптомных родителей, установить высокий генетический риск (50%) для их детей и корректно провести медико-генетическое консультирование с предоставлением возможности пренатальной диагностики для профилактики заболевания у потомства. Можно сделать заключение, что в отягощенных семьях с ДМ1 при отсутствии клинических признаков заболевания у родителей необходимо проводить ДНК-анализ в первую очередь у отца пробанда. При выявлении $(\text{CTG})_n > 50$ у одного из родителей целесообразно проводить ДНК-диагностику всем лицам из группы риска. При отсутствии возможности проведения ДНК-диагностики родителям больного в семье необходимо проводить тщательный генеалогический анализ с последующим клиническим осмотром возможных носителей, а также ЭНМГ/МРТ/КТ-исследованием скелетных мышц.

Список литературы

1. Гаусманова-Петрусевиц И. Мышечные заболевания. Пер. с польского. Варшава: Польское мед. изд., 1971.
2. Гехт Б.М., Ильина Н.А. Нервно-мышечные болезни. М.: Медицина, 1982.
3. Евтушенко С.К., Гончарова Я.А., Сергиенко А.В. и др. Миотония Куршманна-Баттена-Штуйнберга-Россолимо: описание клинической картины и трудностей диагностического поиска. Межд. неврол. журн. 2010; 3: 45–48.
4. Зинченко А.П., Лобзин В.С., Бузиновский И.С. Наследственные формы миотонии и миотонические синдромы. Киев: «Здоров'я», 1979.
5. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. Новый механизм мутации у человека: экспансия тринуклеотидных повторов (обзор). Генетика 1995; 31: 1478–1489.
6. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2002.
7. Иллариошкин С.Н. Миотонические синдромы. Обзор. Неврол. журн. 1998; 6: 42–51.
8. Руденская Г.Е., Поляков А.В. Миотоническая дистрофия 2-го типа. Анн. клин. эксперимент. неврол. 2012; 2: 55–60.
9. Федотов В.П., Курбатов С.А., Иванова Е.А. и др. Клинико-электромиографические критерии диагностики наследственных миотонических синдромов. Нервно-мышечные болезни 2012; 3: 55–67.
10. Шнайдер Н.А., Шпраха В.В., Никулина С.Ю. Миотония. Руководство для врачей. М.: НМФ МБН, 2005.
11. Rivier F., Meyer P., Walther-Louvie U. et al. Врожденные мышечные дистрофии: классификация и диагностика. Нервно-мышечные болезни 2014; 1: 6–20.
12. Urtizberea J.A. Дисферлинопатии: проблема за пределами дистальных миопатий. Нервно-мышечные болезни 2012; 2: 20–29.
13. Ashizawa T., Dunne P.W., Ward P.A. et al. Effects of the sex of myotonic dystrophy patients on the unstable triplet repeat in their affected offspring. Neurology 1994; 44: 120–122.
14. Bergoffen J., Kant J., Sladky J. et al. Paternal transmission of congenital myotonic dystrophy. J. Med. Genet. 1994; 31: 518–520.
15. Brunner H.G., Bruggenwirth H.T., Nillesen W. et al. Influence of sex of the transmitting parent as well as of parental allele size on the CTG expansion in myotonic dystrophy (DM). Am. J. Hum. Genet. 1993; 53: 1016–1023.
16. Colding-Jorgensen E., Dun O.M., Schwartz M., Vissing J. Decrement of compound muscle action potential is related to mutation type in myotonia congenita. Muscle Nerve 2003; 27: 449–455.
17. Davis B.M., McCurrach M.E., Taneja K.L. et al. Expansion of a CUG trinucleotide repeat in the 3' untranslated region of myotonic dystrophy protein kinase transcripts results in nuclear retention of transcripts. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997; 94: 7388–7393.
18. Harper P.S. Myotonic dystrophy. 3rd ed. London: WB Saunders, 2001.
19. Illarioshkin S.N., Slominsky P.A., Ovchinnikov I.V. et al. Spinocerebellar ataxia type 1 in Russia. J. Neurol. 1996; 243: 506–510.
20. Kornblum C., Lutterbey G., Bogdanow M. et al. Distinct neuromuscular phenotypes in myotonic dystrophy types 1 and 2. A whole body high-field MRI study. J. Neurol 2006; 253: 753–761.
21. Le Ber I., Martinez M., Campion D. et al. A non-DM1, non DM2 multisystemic myotonic disorder with frontotemporal dementia: phenotype and suggestive mapping of the DM3 locus to chr 15q22-24. Brain 2004; 127: 1979–1992.
22. Marchini C., Lonigro, Verriello L. et al. “Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy. Clin. Genet. 2000; 57: 74–82.
23. Miller T.M. Differential diagnosis of myotonic disorders. Muscle Nerve 2008; 37: 293–299.
24. MRI pattern. <http://neuromuscular.wustl.edu/pathol/diagrams/musclmri.htm>.
25. Musova Z., Mazanec R., Krepelova A. et al. Highly unstable sequence interruptions of the CTG repeat in the myotonic dystrophy gene. Am. J. Med. Genet 2009; 149A: 1365–1374.
26. Myotonia. <http://www.neuromuscular.wustl.edu/activity.html#mc>.

27. Salehi L.B., Bonifazi E., Di Stasio E. et al. Risk prediction for clinical phenotype in myotonic dystrophy type 1: data from 2,650 patients. *Genet. Test* 2007; 11: 84–90.
28. The International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC). New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Neurology* 2000; 54: 1218–1221.
29. Udd B., Meola G., Krahe R. et al. Workshop report. 140th ENMC International Workshop: Myotonic Dystrophy DM2/PROMM and other

- myotonic dystrophies with guidelines on management. *Neuromusc. Disord.* 2006; 16: 403–413.
30. Zeesman S., Carson N., Whelan D.T. Paternal transmission of the congenital form of myotonic dystrophy type 1: a new case and review of the literature. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 107: 222–226.

A case of myotonic dystrophy type 1 with paternal history of clinical worsening

S.A. Kurbatov, V.P. Fedotov, N.M. Galeeva, V.V. Zabnenkova, A.V. Polyakov

Voronezh Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center (Voronezh, Russia);

Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1 (Voronezh, Russia);

Research Centre of Medical Genetics (Moscow, Russia)

Keywords: myotonic dystrophy type 1, *DMPK* gene, CTG repeat expansion, anticipation, myotonic discharges, decrement of M-response amplitude.

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is an autosomal dominant disease associated with the expansion of trinucleotide CTG repeats in the dystrophin protein kinase (*DMPK*) gene. DM1 is clinically manifested by a combination of myotonia, progressive atrophy of skeletal muscles, and the multisystemic character of the disorder, severity of which correlates with the CTG tract length. DM1 is characterized by anticipation that is manifested in the worsening and more early onset of the disease

in each succeeding generation, especially when inherited from clinically affected mothers. Using clinical observation of a family with two cases of advanced DM1 forms as an example, it was demonstrated that clinical, electromyographic, and molecular genetic examinations of all first-degree relatives (parents, siblings, children) are required for the correct prognosis and genetic counseling.

Контактный адрес: Курбатов Сергей Александрович – врач-генетик АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр». 394018 Воронеж, пл. Ленина, д. 5а. E-mail: Kurbatov80@list.ru

Федотов В.П. – зав. медико-генетич.консультацией БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1»;

Галеева Н.М. – науч. сотр. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»;

Забненкова В.В. – старш. науч. сотр. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»;

Поляков А.В. – зав. лаб. ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр».