

Ходьба на носках у гетерозиготных носителей болезни Мак-Ардла

Д. Помарино¹, ORCID: 0000-0002-2592-9348, info@ptz-pomarino.de

А. А. Емелина¹, info@ptz-pomarino.de

Й. Р. Трен¹, ORCID: 0000-0001-6049-3511, info@ptz-pomarino.de

К. Ростазы², ORCID: 0000-0002-2180-5321, info@ptz-pomarino.de

¹ Praxis Pomarino для детей с аномалиями походки; 22143, Германия, Гамбург, Ралштедтер Банхофштрассе, 9

² Клиника детской и юношеской медицины, Университет Виттен-Хердеке; 45711, Германия, Даттельн, Роттштрассе, 11

Резюме. Болезнь Мак-Ардла (болезнь накопления гликогена V типа) представляет собой метаболическую миопатию, часто дебютирующую в первом десятилетии жизни. К основным симптомам заболевания относят миалгию и утомляемость в первые несколько минут физической нагрузки, а также ее непереносимость, включая контрактуры, скованность и/или слабость используемых мышц. Эти симптомы обычно провоцируются изометрическими упражнениями (например, подъемом тяжестей) или длительными энергичными аэробными упражнениями (в частности, подъемом по лестнице, бегом трусцой), часто интенсивность данных симптомов снижается в покое. В литературе описывают клиническую неоднородность симптомов заболевания — помимо тяжелой быстро прогрессирующей формы, у 10% пациентов наблюдаются легкие проявления (например, утомляемость и низкая выносливость, но без формирования контрактур) или практически бессимптомное в повседневной жизни течение. Слабость, которая возникает примерно у 20% больных, с большей вероятностью затрагивает проксимальные мышцы и чаще встречается у людей старше 40 лет. Примечательно, что для вариантов гена *PYGM* характерна фенотипическая гетерогенность; два пациента могут иметь идентичный генетический вариант, но проявлять симптомы различной степени тяжести. В данной статье приводится описание клинического случая 9-летнего пациента с мутацией *c.1354G > A, Ala452Thr* в гене *PYGM*. Мутация этого гена ассоциируется с болезнью Мак-Ардла, которая имеет рецессивный тип наследования. У обследуемого гетерозиготного носителя гена наблюдались легкие симптомы заболевания, среди которых основными были быстрая утомляемость и ходьба на носках. Из-за сформировавшейся деформации стоп было принято решение о необходимости оперативного вмешательства. Пациенту выполнена перкутанная миофасциотомия. Послеоперационный период прошел без осложнений. При осмотре через 6 месяцев рецидива ходьбы на носках не наблюдалось. Таким образом, проявления болезни Мак-Ардла весьма разнообразны, они могут манифестировать в виде аномалий походки и деформаций стоп, в том числе и у носителей гена.

Ключевые слова: ходьба на носках, болезнь Мак-Ардла, идиопатическая ходьба на носках, ген *PYGM*, наследственность.

Для цитирования: Помарино Д., Емелина А. А., Трен Й. Р., Ростазы К. Ходьба на носках у гетерозиготных носителей болезни Мак-Ардла // Лечащий Врач. 2022; 5-6 (25): 57-59. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.010

Toe-walking in heterozygous carriers of McArdle disease

David Pomarino¹, ORCID: 0000-0002-2592-9348, info@ptz-pomarino.de

Anna A. Emelina¹, info@ptz-pomarino.de

Johanna R. Thren¹, ORCID: 0000-0001-6049-3511, info@ptz-pomarino.de

Kevin Rostazy², ORCID: 0000-0002-2180-5321, info@ptz-pomarino.de

¹ Praxis Pomarino for children with gait abnormalities, 9 Rahlstedter Bahnhofstraße, Hamburg, Germany, 22143

² Clinic for Pediatric and Youth Medicine, University of Witten-Herdecke, 45711, Germany, Datteln, Rottstraße, 11

Abstract. McArdle disease (glycogen storage disease type V) is a metabolic myopathy often onset in the first decade of life. The main symptoms of the disease include myalgia and fatigue in the first few minutes of exercise, as well as its intolerance, including contractures, stiffness and / or weakness of the muscles used. These symptoms are usually precipitated by isometric exercise (eg, weight lifting) or long-term vigorous aerobic exercise (eg, stair climbing, jogging), and often improve with rest. The literature describes the clinical heterogeneity of the symptoms of the disease — in addition to a severe, rapidly progressive form, 10% of patients have mild manifestations (for example, fatigue and low endurance, but without the formation of contractures) or a practically asymptomatic course in everyday life. Weakness, which occurs in about 20% of patients, is more likely to involve the proximal muscles and is more common in people over 40 years of age. It is noteworthy that the *PYGM* gene variants are characterized by phenotypic heterogeneity; two patients may have an identical genetic variant but show symptoms of varying severity. This article describes a clinical case of a 9-year-old patient with the *c.1354G>A, Ala452Thr* mutation in the *PYGM* gene. Mutation of this gene is associated with McArdle disease, which has a recessive mode of inheritance. The examined heterozygous carrier of the gene had mild symptoms of the disease, among which the main ones were fatigue and toe walking. Due to the formed deformity of the feet, it was decided that surgery was necessary. The patient underwent percutaneous myofasciotomy. The postoperative period passed without complications. When examined after 6 months, there was no recurrence of walking on toes. Thus, the manifestations of McArdle disease are very diverse, they can manifest, among other things, in the form of gait anomalies and foot deformities, including in carriers of the gene.

Keywords: toe-walking, McArdle disease, idiopathic toe walking, *PYGM* gene, heredity.

For citation: Pomarino D., Emelina A. A., Thren J. R., Rostasy K. Toe-walking in heterozygous carriers of McArdle disease // *Lechaschi Vrach.* 2022; 5-6 (25): 57-59. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.010

Ходьба на носках (ХН) присутствует у 5% здоровых детей, при этом, несмотря на достаточно широкую распространенность данного феномена, его причина до сих пор остается не известной [1].

Недавние результаты показывают, что у пациентов с идиопатической, или привычной, ходьбой на носках нередко можно обнаружить генетическую причину данной аномалии походки [2]. В частности, это могут быть наследственные заболевания, среди симптомов которых отмечается слабость мышц голени, обуславливающая патологический паттерн походки. Одной из таких патологий является болезнь Мак-Арда (БМА).

БМА (болезнь накопления гликогена V типа) представляет собой метаболическую миопатию, часто дебютирующую в первом десятилетии жизни [3]. К основным симптомам БМА относят миалгию и утомляемость в первые несколько минут физической нагрузки (ФН), а также ее непереносимость, включая контрактуры, скованность и/или слабость используемых мышц. Эти симптомы обычно провоцируются изометрическими упражнениями (например, подъемом тяжестей) или длительными энергичными аэробными упражнениями (в частности, подъемом по лестнице, бегом трусцой), часто интенсивность данных симптомов снижается в покое. Любая скелетная мышца может быть поражена. У пациентов с данным диагнозом также возможно нарушение рефлексов [3].

Примерно у 50% больных возникают рецидивирующие эпизоды миоглобинурии из-за рабдомиолиза после интенсивных упражнений [5]; несмотря на риск острой почечной недостаточности, она развивается у очень немногих [6]. Одним из симптомов, который помогает заподозрить данный диагноз, является появление темной мочи [7]. Еще одним признаком заболевания является повышение уровня креатинкиназы в крови [8].

Уже известно, что причиной БМА являются мутации в гене *PYGM*, которые приводят к развитию у пациентов симптомов различной степени тяжести [10].

Многие авторы описывают клиническую неоднородность симптомов — помимо тяжелой быстро прогрессирующей формы, у 10% пациентов наблюдаются легкие проявления (например, утомляемость и низкая выносливость, но без формирования контрактур) или практически бессимптомное течение в повседневной жизни [5]. Слабость, которая возникает примерно у 20% больных, с большей вероятностью затрагивает проксимальные мышцы и чаще встречается у людей старше 40 лет [5]. Примечательно, что для вариантов гена *PYGM* характерна фенотипическая гетерогенность; два пациента могут иметь идентичный генетический вариант, но проявлять симптомы различной степени тяжести [5, 11].

Данная патология редко диагностируется до достижения пациентом совершеннолетия (обычно после 20 лет, средний возраст — 33 года), хотя многие больные указывают на появление симптомов еще в детстве [5, 7].

БМА — это аутосомно-рецессивное заболевание, однако известно, что у людей с гетерозиготным вариантом гена *PYGM* также могут возникать легкие симптомы БМА [12].

Приводим клинический случай пациента с гетерозиготным вариантом в гене *PYGM* и ходьбой на носках в качестве одного из главных симптомов.

Клинический случай

В феврале 2021 г. в Praxis Pomarino для детей с аномалиями походки (Гамбург, Германия) обратилась бабушка-опекун с мальчиком К. в возрасте 9 лет. Основная жалоба состояла в том, что ребенок с начала самостоятельной ходьбы ходит на носках. ХН наблюдалась постоянно, при этом при утомлении и возбуждении симптоматика усиливалась. Помимо аномалии походки, бабушка отмечала быструю утомляемость ребенка, по ее наблюдениям, он был слабее сверстников, после физической нагрузки мальчик жаловался на боли в мышцах голени.

Ребенок наблюдался педиатром, который выбрал выжидательную тактику, в результате ХН не только не прошла самостоятельно, но и способствовала развитию деформации стопы и позвоночника. Также пациент был осмотрен неврологом и ортопедом — патологии, обусловившей развитие ХН, не выявлено. Выставлен диагноз: «Идиопатическая ходьба на носках».

По данным медицинской документации ребенок от первой беременности, своевременных родов в 40 недель; беременность и роды протекали без осложнений. Ранний детский период — без особенностей. Начало самостоятельной ходьбы — в возрасте 12 мес. Нарушений походки и генетических заболеваний у родственников первой линии не отмечено.

Физикальный осмотр. У пациента наблюдался гиперлордоз поясничного отдела позвоночника — при гониометрии угол наклона к вертикали составил 40°. Грудная клетка воронкообразной формы. При осмотре верхних конечностей отмечено наличие клино- и брахидактилии. Также выявлен дельта-знак, характерный для БМА (признаки гипотрофии боковой части трехглавой мышцы плеча и длинной головки двуглавой мышцы плеча) [13]. Тазобедренные суставы — без особенностей. При осмотре стоп отмечено аномальное увеличение высоты арочного свода стоп (*pes cavus*) и их эквинусная деформация. Объем движений суставов определяли с помощью стандартизированного ортопедического индекса — метода нейтрального нуля: значения индекса составили с обеих сторон при дорсальном разгибании в голеностопном суставе 0-5-50, при подошвенном сгибании — 0-10-50.

Мышечные рефлексы изменены не были, симптом Бабинского отрицательный, рефлексорные зоны в норме.

Дополнительные исследования. Для исключения возможных нейропатии и генетических причин ХН проведено секвенирование 49 генов, ассоциированных с развитием заболеваний, протекающих с поражением нервной системы и миопатией, в том числе в эту панель входил ген *PYGM*, ассоциированный с БМА. Исследование этой панели генов входит в перечень диагностических мероприятий, рутинно проводимых в практике в отношении больных с ХН.

В результате секвенирования был обнаружен нуклеотидный вариант *c.1354G > A, Ala452Thr* в гене *PYGM*, который, возможно, явился причиной ХН.

В связи с тем, что мать пациента умерла в возрасте 45 лет после проведенной операции на сердце из-за врожденного порока, а отец страдает терминальной стадией цирроза, генетическое обследование родителей оказалось невозможным, поэтому нам не удалось узнать точное происхождение данной мутации.

Также мальчику было проведено лабораторное обследование. В биохимическом анализе крови уровень мочевой кислоты составил 3,2 мг/дл (норма — 2,1-7,6 мг/дл), креатинкиназа — 101 ед/л (норма — менее 171 ед/л). Таким образом, все исследуемые показатели оказались в пределах нормы.

УЗИ сердца — без патологии. Для проведения мышечной биопсии не было достаточных показаний.

Динамика и исходы. Из-за сформировавшейся деформации стоп проведение консервативной терапии было признано нецелесообразным. Принято решение о необходимости оперативного вмешательства. Мальчику выполнена перкутанная миофасциотомия. Послеоперационный период прошел без осложнений. При осмотре через 6 месяцев — рецидива ХН не наблюдалось.

Обсуждение

В работе представлено описание клинического случая пациента с ХН с обнаруженным вариантом *c.1354G > A, Ala452Thr* в гене *PYGM*.

Наследование БМА является аутосомно-рецессивным и гомозиготным, а не гетерозиготным, как у описываемого пациента. В связи с этим у него не отмечалось полной картины болезни, а наблюдались лишь отдельные симптомы.

Всего 4% случаев болезни Мак-Ардла диагностируются в возрасте до 10 лет [14, 15]. Именно к этой возрастной группе относится исследуемый пациент.

Главной медицинской проблемой пациента была ХН. Появление данной аномалии походки связано с мышечной слабостью. Такие симптомы, как слабость, дискомфорт, скованность, боль в мышцах и утомление в первые минуты физической активности, приводящие к снижению толерантности к ФН, являются одними из основных признаков БМА [16]. Эти симптомы также присутствовали у описываемого больного.

В некоторых литературных источниках приводятся данные о том, что симптомы заболевания могут проявляться только у взрослых. Это объясняет тот факт, что дети могут быть очень активными и у них проявления БМА могут отсутствовать [17]. Однако есть и другие работы, в которых исследуемые пациенты описывают мышечную усталость, мышечные спазмы и низкую толерантность к физическим нагрузкам, появившиеся еще в детстве [14, 16, 17].

Таким образом, проявления БМА весьма разнообразны, отдельные симптомы могут встречаться у носителей гена, в связи с чем у врачей должна быть настороженность в отношении данного заболевания. Что касается ХН, подвергается сомнению правомерность использования термина «идиопатическая», скорее всего речь идет о недообследованности пациентов.

Заключение

В данной публикации описывается пациент, у которого ведущими симптомами были ходьба на носках и повышенная утомляемость. У мальчика обнаружен рецессивный вариант *c.1354G > A, Ala452Thr* в гене *PYGM*. Полученные данные позволяют предположить, что у гетерозиготных носителей гена *PYGM* рецессивный ген также может оказывать влияние на фенотип и быть ответственным за формирование таких симптомов, как ходьба на носках и деформации стоп. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Д. Помарино, А. А. Емелина, Й. Р. Трен являются сотрудниками коммерческой организации Praxis Pomarino (Гамбург, Германия), которая занимается диагностикой и лечением детей с идиопатической ходьбой на носках. К. Ростазы подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. D. Pomarino, A. A. Emelina, J. R. Tren are employees of the commercial organization Praxis Pomarino (Hamburg, Germany), which deals with the diagnosis and treatment of children with idiopathic toe walking. K. Rostazy confirmed that there is no conflict of interest to report.

Литература/References

1. Radtke K., Karch N., Goede F., Vaske B., von Lewinski G., Noll Y., Thren A. Outcomes of Noninvasively Treated Idiopathic Toe Walkers // *Foot Ankle Spec.* 2019; 12 (1): 54-61. DOI: 10.1177/1938640018766609.
2. Pomarino D., Thren A., Morigeau S., Thren J. The genetic causes of toe walking in children // *Genet Mol Biol Res.* 2018; 2: 2-9.
3. Núñez-Manchón J., Ballester-Lopez A., Koehorst E., Linares-Pardo I., Coenen D., Ara I., Rodríguez-Lopez C., Ramos-Fransi A., Martínez-Piñero A., Lucente G., Almendrote M., Coll-Cantí J., Pintos-Morell G., Santos-Lozano A., Arenas J., Martín M.A., de Castro M., Lucia A., Santalla A., Nogales-Gadea G. Correction to: Manifesting heterozygotes in McArdle disease: a myth or a reality—role of statins // *J Inher Metab Dis.* 2018; 41 (6): 1295. DOI: 10.1007/s10545-018-0236-6. Erratum for: *J Inher Metab Dis.* 2018; 41 (6): 1027-1035. PMID: 30030676.
4. Braakhekke J. P., de Bruin M. I., Stegeman D. F., Wevers R. A., Binkhorst R. A., Joosten E. M. The second wind phenomenon in McArdle's disease // *Brain.* 1986; 109 (Pt 6): 1087-1101. DOI: 10.1093/brain/109.6.
5. Santalla A., Nogales-Gadea G., Encinar A. B., Vieitez I., González-Quintana A., Serrano-Lorenzo P., Consuegra I. G., Asensio S., Ballester-Lopez A., Pintos-Morell G., Coll-Cantí J., Pareja-Galeano H., Díez-Bermejo J., Pérez M., Andreu A.L., Pinós T., Arenas J., Martín M. A., Lucia A. Genotypic and phenotypic features of all Spanish patients with McArdle disease: a 2016 update // *BMC Genomics.* 2017; 18: 819. DOI: 10.1186/s12864-017-4188-2.
6. Lucia A., Ruiz J. R., Santalla A., Nogales-Gadea G., Rubio J.C., García-Consuegra I., Cabello A., Pérez M., Teijeira S., Vieitez I., Navarro C., Arenas J., Martín M. A., Andreu A. L. Genotypic and phenotypic features of McArdle disease: insights from the Spanish national registry // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012; 83: 322-8. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301593.

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://journal.lvrach.ru/>

Сведения об авторах:

Помарино Давид, владелец Praxis Pomarino для детей с аномалиями походки, 22143, Германия, Гамбург, Ралштедтер Банхофштрассе, 9; info@ptz-pomarino.de

Емелина Анна Александровна, к.м.н., врач Praxis Pomarino для детей с аномалиями походки, 22143, Германия, Гамбург, Ралштедтер Банхофштрассе, 9; info@ptz-pomarino.de

Трен Йоханна Ронья, сотрудник Praxis Pomarino для детей с аномалиями походки, 22143, Германия, Гамбург, Ралштедтер Банхофштрассе, 9; info@ptz-pomarino.de

Ростазы Кевин, профессор, доктор Клиники детской и юношеской медицины Университета Виттен-Хердеке, 45711, Германия, Даттельн, Роттштрассе, 11; info@ptz-pomarino.de

Information about the authors:

David Pomarino, owner of the Praxis Pomarino for children with gait abnormalities, 9 Rahlstedter Bahnhofstraße, Hamburg, Germany, 22143; info@ptz-pomarino.de

Anna A. Emelina, MD, doctor, Praxis Pomarino for children with gait abnormalities, 9 Rahlstedter Bahnhofstraße, Hamburg, Germany, 22143; info@ptz-pomarino.de

Johanna R. Thren, employee, Praxis Pomarino for children with gait abnormalities, 9 Rahlstedter Bahnhofstraße, Hamburg, Germany, 22143; info@ptz-pomarino.de

Kevin Rostasy, professor, doctor, Clinic for Pediatric and Youth Medicine, University of Witten-Herdecke, 45711, Germany, Datteln, Rottstraße, 11; info@ptz-pomarino.de

Поступила/Received 28.03.2022

Принята в печать/Accepted 31.03.2022