

# Дистальный артрогрипоз 5-го типа – артрогрипоз с офтальмоплегией, полиневропатией. Клинический случай

О.П. Сидорова<sup>✉1</sup>, С.В. Котов<sup>1</sup>, Н.С. Демикова<sup>2</sup>, Е.В. Бородатая<sup>1</sup>, И.А. Василенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Представлен клинический случай пациентки 27 лет с дистальным артрогрипозом 5-го типа – артрогрипозом с офтальмоплегией, который сочетался у больной с полиневропатией. Для оценки тканевого дыхания (дыхательной цепи митохондрий) и других видов обмена в митохондриях проводили цитохимический анализ лимфоцитов в периферической крови по методу A. Pearse в модификации Р.П. Нарциссова. Оценивали активность 4 ферментов митохондрий, участвующих в углеводном обмене (лактатдегидрогеназа), обмене аминокислот (глутаматдегидрогеназа), обмене жирных кислот (α-глицерофосфатдегидрогеназа) и II комплексе дыхательной цепи митохондрий (сукцинатдегидрогеназа). Определено легкое снижение активности фермента сукцинатдегидрогеназы, входящей во второй комплекс дыхательной цепи митохондрий. Более значительно снижена активность фермента α-глицерофосфатдегидрогеназы, отмечено повышение активности лактатдегидрогеназы. В представленном наблюдении наряду с типичными проявлениями заболевания (контрактуры кистей и стоп, офтальмоплегия, птоз век, нарушение зрения) выявлена полиневропатия с нарушением чувствительности по полиневритическому типу. Таким образом, у больной с полиневропатией оказалось наследственное заболевание – артрогрипоз 5-го типа. Наряду с типичными проявлениями заболевания выявлена полиневропатия с гипорефлексией и нарушением чувствительности по полиневритическому типу. Были выявлены вторичные митохондриальные нарушения, что было основанием для назначения энерготропной терапии.

**Ключевые слова:** артрогрипоз, артрогрипоз 5-го типа, полиневропатия, митохондрии, дыхательная цепь, сукцинатдегидрогеназа, глицерофосфатдегидрогеназа, глутаматдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа

**Для цитирования:** Сидорова О.П., Котов С.В., Демикова Н.С., Бородатая Е.В., Василенко И.А. Дистальный артрогрипоз 5-го типа – артрогрипоз с офтальмоплегией, полиневропатией. Клинический случай. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 181–183. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200645

## CASE REPORT

## Distal arthrogryposis type 5 – arthrogryposis with ophthalmoplegia, polyneuropathy. Case Report

Olga P. Sidorova<sup>✉1</sup>, Sergey V. Kotov<sup>1</sup>, Natalya S. Demikova<sup>2</sup>, Elena V. Borodataya<sup>1</sup>, Irina A. Vasilenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

A clinical case of a 27-year-old patient with distal arthrogryposis of the 5th type – arthrogryposis with ophthalmoplegia, which was combined in a patient with polyneuropathy is presented. To assess tissue respiration (mitochondrial respiratory chain) and other types of metabolism in mitochondria, cytochemical analysis of lymphocytes in peripheral blood was carried out according to A. Pearse's method modified by R.P. Narcissov. The activity of four mitochondrial enzymes involved in carbohydrate metabolism (lactate dehydrogenase), amino acid metabolism (glutamate dehydrogenase), fatty acid metabolism (α-glycerophosphate dehydrogenase) and the second complex of the mitochondrial respiratory chain (succinate dehydrogenase) was assessed. A slight decrease in the activity of the enzyme succinate dehydrogenase, which is part of the second complex of the mitochondrial respiratory chain, was determined. The activity of the enzyme α-glycerophosphate dehydrogenase was more significantly reduced, an increase in the activity of lactate dehydrogenase was noted. In the presented observation, along with the typical manifestations of the disease (contractures of the hands and feet, ophthalmoplegia, ptosis of the eyelids, visual impairment), polyneuropathy with impaired sensitivity of the polyneuritic type was revealed. Thus, a patient with polyneuropathy had a hereditary type 5 arthrogryposis disease. Along with the typical manifestations of the disease, polyneuropathy with hyporeflexia and impaired sensitivity of the polyneuritic type was revealed. Secondary mitochondrial disorders were identified, which was the basis for the appointment of energotropic therapy.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Сидорова Ольга Петровна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: sidorovaop2019@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4113-5799; SPIN-код: 9828-2653

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, зав. каф. неврологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: kotovsv@yandex.ru; SPIN-код: 9828-2653

Демикова Наталья Сергеевна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ndemikova@pedklin.ru; ORCID: 0000-0003-0623-0301; SPIN-код: 2995-3594

Бородатая Елена Васильевна – канд. биол. наук, лаборант ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: elena.borodataya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0096-9140; SPIN-код: 4356-0811

Василенко Ирина Анатольевна – д-р мед. наук, зав. лаб. биомедицинских методов исследования ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: vasilenko0604@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6374-9786; SPIN-код: 6611-9990

<sup>✉</sup>Olga P. Sidorova – D. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: sidorovaop2019@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4113-5799; SPIN code: 9828-2653

Sergey V. Kotov – D. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: kotovsv@yandex.ru; SPIN code: 9828-2653

Natalya S. Demikova – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ndemikova@pedklin.ru; ORCID: 0000-0003-0623-0301; SPIN code: 2995-3594

Elena V. Borodataya – Cand. Sci. (Biol.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: elena.borodataya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0096-9140; SPIN code: 4356-0811

Irina A. Vasilenko – D. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: vasilenko0604@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6374-9786; SPIN code: 6611-9990

**Keywords:** arthrogryposis, type 5 arthrogryposis, polyneuropathy, mitochondria, respiratory chain, succinate dehydrogenase, glycerophosphate dehydrogenase, glutamate dehydrogenase, lactate dehydrogenase

**For citation:** Sidorova OP, Kotov SV, Demikova NS, Borodataya EV, Vasilenko IA. Distal arthrogryposis type 5 – arthrogryposis with ophthalmoplegia, polyneuropathy. Case Report. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 181–183. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200645

Представляется клинический случай пациентки с дистальным артрогрипозом 5-го типа – артрогрипозом с офтальмоплегией, который сочетался у больной с полиневропатией.

Под нашим наблюдением находилась больная 27 лет, которая поступила в отделение неврологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» с жалобами на невозможность поднять глаза вверх, небольшой птоз век, постоянную зябкость рук, периодические покалывания в ногах, снижение памяти, рассеянность, повышенную раздражительность, снижение зрения, ограничение движений в кистях и стопах.

Родилась с массой тела 3900 г с косоглазием, двусторонней косопластостью. С детства наблюдается у невролога по поводу перинатальной энцефалопатии. С 22 лет отмечает нарушение зрения. Диагностирована частичная атрофия зрительных нервов.

При осмотре отмечался необычный фенотип. У больной был энтофтальм, атрофия крыльев носа, небольшой птоз век, сходящееся косоглазие, ограничение движений, неполное разгибание в пальцах кистей и стоп, гипотрофия мышц кистей и стоп. Также наблюдалось ограничение движений в правом голеностопном суставе.

В неврологическом статусе выявлено ограничение движений глазных яблок вверх и кнаружи. Были снижены коленные и ахилловы рефлексы. Отмечено нарушение чувствительности в конечностях по полиневритическому типу. Больная не могла стоять на пятках. В позе Ромберга была устойчива. Пальце-носовую и пяточно-коленную пробы выполняла точно.

На магнитно-резонансной томограмме головного мозга патологии не выявлено. Кариотип 46, XX (нормальный женский кариотип). Проведена электронейромиография. Скорости проведения по срединному нерву справа составили 63,5 м/с, слева 48,4 м/с, по большеберцовому нерву 55,6 м/с. На электрокардиограмме выявлена неполная блокада правой ножки предсердно-желудочкового пучка.

Было проведено исследование функции митохондрий. Для оценки тканевого дыхания (дыхательной цепи митохондрий) и других видов обмена в митохондриях проводили цитохимический анализ лимфоцитов в периферической крови по методу A. Pearse в модификации Р.П. Нарцисова [1]. Оценивали активность 4 ферментов митохондрий, участвующих в углеводном обмене (лактатдегидрогеназа – ЛДГ), обмене аминокислот (глутаматдегидрогеназа), обмене жирных кислот ( $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназа –  $\alpha$ -ГФДГ) и II комплексе дыхательной цепи митохондрий (сукцинатдегидрогеназа – СДГ). Ферментативная активность митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови при использовании этого метода выражается в гр./лимфоцит, что соответствует среднему числу гранул продукта цитохимической реакции. У обследуемой больной определено легкое снижение активности СДГ (18 гр./лимфоцит при референсных значениях 18,5–19,0 гр./лимфоцит). Более значительно была снижена активность фермента  $\alpha$ -ГФДГ (8,3 гр./лимфоцит при референсных значениях 9,0–12,0 гр./лимфоцит). Активность глутаматдегидрогеназы была в пределах нормальных значений (9,1 гр./лимфоцит при референсных значениях 9,0–12,0 гр./лимфоцит). Отмечено повышение активности ЛДГ (17,9 гр./лимфоцит у больной при референсных значениях 10,0–17,0 гр./лимфоцит).

Таким образом, у больной отмечался необычный лицевой фенотип. Имеющиеся контрактуры пальцев кистей и стоп

с мышечной гипотрофией в данной локализации являются проявлением дистального артрогрипоза. Отмечалась офтальмоплегия. Выявлена аксональная полиневропатия. При исследовании функции митохондрий определено нарушение в дыхательной цепи и в жировом обмене митохондрий, что является показанием для назначения энерготропных препаратов (коэнзима Q10 и карнитина).

С учетом фенотипических особенностей и результатов исследования диагностирован дистальный артрогрипоз 5-го типа (артрогрипоз с офтальмоплегией), который сочетался у больной с полиневропатией. Выявлены вторичные митохондриальные нарушения.

Дистальный артрогрипоз – это группа аутосомно-доминантных заболеваний, при которых в основном поражаются дистальные отделы конечностей. Отмечаются врожденные контрактуры двух и более областей тела без первичного неврологического или мышечного поражения. Выделяют несколько вариантов дистального артрогрипоза. Дистальный артрогрипоз, тип 5 (OMIM 108145, Международная классификация болезней Q74.3) – аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся офтальмоплегией и другими поражениями со стороны глаз [энтофтальм, эпикант, блефарофимоз, гиперметропия, птоз век, синдром Duane (врожденное косоглазие с ограничением движений глазных яблок кнаружи), пигментная ретинопатия, страбизм, астигматизм, кератоконус]. Отмечаются высокое небо, возможно ограничение открывания рта. Могут быть ограничения движений позвоночника. Характерны врожденные контрактуры пальцев рук, длинные пальцы, отсутствие сгибательных фаланговых складок, плохое формирование кожного рисунка подушечек пальцев рук, ограничение разгибания в лучезапястных суставах, камптодактилия, клинодактилия, двусторонняя полая стопа. У больных наблюдается снижение мышечной массы, особенно нижних конечностей, мышцы плотные на ощупь. Выявляется рестриктивная болезнь легких. Интеллект сохранен. У некоторых больных снижены или отсутствуют коленные и ахилловы рефлексы. Заболевание обусловлено мутацией в гене *PIEZO2*, кодирующей механочувствительный ионный канал, нарушение функции которого приводит к плейотропному (влияние одного гена на несколько фенотипических признаков) действию на суставы, глазные мышцы, функцию легких, развитие костей [2].

В представленном наблюдении наряду с типичными проявлениями заболевания (контрактуры кистей и стоп, офтальмоплегия, птоз век, нарушение зрения) выявлена полиневропатия с нарушением чувствительности по полиневритическому типу. В проведенном исследовании активности митохондриальных ферментов лимфоцитов периферической крови определено легкое снижение активности фермента СДГ, входящего во II комплекс дыхательной цепи митохондрий. При нарушении активности этого фермента для назначения используют коэнзим Q10 (убихинон), который почти не проникает через гематоэнцефалический барьер из-за длинной боковой изопреноидной боковой цепи, или препарат идебенона, который легко проникает через гематоэнцефалический барьер из-за короткой боковой изопреноидной цепи. Суточная потребность в коэнзиме Q10 составляет 500 мг. Препараты коэнзима Q10 назначают обычно в дозе 90 мг/сут до 16:00.

Более значительно была снижена активность фермента  $\alpha$ -ГФДГ. Этот фермент участвует как в жировом обмене митохондрий, так и в дыхательной цепи (окислительное фосфорилирование). Для коррекции нарушений жирового обмена митохондрий назначают препараты карнитина, который уча-

ствует в переносе жирных кислот через мембрану митохондрий. Уровень ЛДГ у больной был повышен. Этот показатель отражает как углеводный обмен митохондрий, так и функцию дыхательной цепи (окислительное фосфорилирование). Для коррекции этих нарушений может быть назначен карнозин, который повышает работоспособность мышц при повышении уровня лактата. Наибольшая концентрация карнозина в организме содержится в мышцах и головном мозге.

Таким образом, у больной с полиневропатией оказалось наследственное заболевание артрогрипоз 5-го типа. Наряду с типичными проявлениями заболевания в виде контрактур кистей и стоп, офтальмоплегии, птоза век, нарушения зрения у больной была выявлена полиневропатия, которая проявлялась не только снижением коленных и ахилловых рефлексов, но и нарушением чувствительности по полиневритическому типу. Были выявлены вторичные митохонд-

риальные нарушения, что явилось основанием для назначения энерготропной терапии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

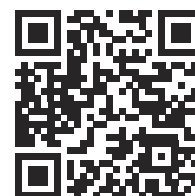
**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

### Литература/References

1. Курбатова О.В., Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., и др. Митохондриальная дисфункция у детей с печеночными формами гликогеновой болезни. *Вестн. РАМН*. 2014; 69 (7–8): 78–84 [Kurbatova OV, Surkov AN, Namazova-Baranova LS, et al. Mitochondrial dysfunction in children with hepatic forms of glycogen storage disease. *Ann Russ Acad Med Sci*. 2014; 69 (7–8): 78–84 (in Russian)].
2. Ma L, Yu X. Arthrogryposis multiplex congenita: classification, diagnosis, perioperative care, and anesthesia. *Front Med*. 2017; 11 (1): 48–52. DOI: 10.1007/s11684-017-0500-4

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU