

УДК 616.74-009.5-02:616-008.9-003.83  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-172-177>

## Миопатический синдром при болезни накопления гликогена IV типа на примере семейного случая

Федосеева И.Ф.<sup>1</sup>, Попонникова Т.В.<sup>1</sup>, Пиневиц О.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кемеровский государственный медицинский университет (КемГМУ)  
Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

<sup>2</sup> Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева  
Россия, 650061, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Исследование клинической картины и дифференциальная диагностика редкого наследственного заболевания – болезни накопления гликогена IV типа с поражением скелетной мускулатуры на примере семейного случая.

**Материалы и методы.** Наблюдение двух пациентов в условиях специализированного неврологического отделения областной клинической больницы и амбулаторно.

**Результаты.** Длительное наблюдение и обследование в двух клинически схожих случаях миопатии у сибсов позволило установить диагноз наследственной болезни обмена веществ. Врожденная мышечная форма болезни накопления гликогена IV типа проявлялась синдромом миопатии, периферическим тетрапарезом с развитием костных деформаций. Сложность диагностики обусловлена прогрессирующим изолированно-миопатическим синдромом при отсутствии симптомов поражения печени. Диагноз установлен с учетом клинических проявлений, прогрессирующего течения заболевания, данных электромиографии, результатов молекулярно-генетического исследования патогенных мутаций, ассоциированных с нервно-мышечными болезнями.

**Заключение.** Болезнь накопления гликогена IV типа может клинически манифестировать в виде прогрессирующей миопатии без патологии печени и изменений биохимических показателей крови. Представленные клинические случаи у сибсов идентичны. Миопатический синдром не имеет клинических особенностей, значимых для дифференциальной диагностики с другими наследственными нервно-мышечными болезнями. Генетическое исследование выявило мутацию в гене *GBE1* и рассматривается как основной диагностический критерий заболевания.

**Ключевые слова:** болезнь накопления гликогена IV типа, миопатия, нервно-мышечные болезни

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Для цитирования:** Федосеева И.Ф., Попонникова Т.В., Пиневиц О.С. Миопатический синдром при болезни накопления гликогена IV типа на примере семейного случая. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(3):172–177. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-172-177>.

## Myopathy in glycogen storage disease type IV: case report of a family

Fedoseeva I.F.<sup>1</sup>, Poponnikova T.V.<sup>1</sup>, Pinevich O.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kemerovo State Medical University (KemSMU)  
22a, Voroshilova Str., Kemerovo, 650056, Russian Federation

<sup>2</sup> Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev  
22, Oktyabrsky Av., Kemerovo, 650061, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** To study the clinical presentation and differential diagnosis of a rare hereditary disease glycogen storage disease type IV with progressive skeletal myopathy in a case report of a family.

**Materials and methods.** Two patients were followed up in the specialized neurology unit of the regional clinical hospital and in the outpatient setting.

**Results.** Long-term follow-up and examination in two clinically similar cases of myopathy in siblings allowed us to diagnose a hereditary metabolic disease. The congenital muscular form of glycogen storage disease type IV was manifested by myopathy and peripheral tetraparesis with the development of bone deformities. Difficulty in the diagnosis was due to isolated myopathy progression with no signs of liver involvement. The diagnosis was established with account of clinical manifestations, the progressive course of the disease, electromyography findings, and the results of molecular genetic testing for pathogenic mutations associated with hereditary neuromuscular diseases.

**Conclusion.** Glycogen storage disease type IV can clinically manifest itself by progressive myopathy without liver involvement and changes in blood biochemistry. The presented clinical cases in siblings are identical. Myopathy does not have clinical features that are significant for the differential diagnosis with other hereditary neuromuscular diseases. Genetic testing identified a mutation in the *GBE1* gene and is considered as the main diagnostic criterion of the disease.

**Keywords:** glycogen storage disease type IV, myopathy, neuromuscular diseases

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**For citation:** Fedoseeva I.F., Poponnikova T.V., Pinevich O.S. Myopathy in glycogen storage disease type IV: case report of a family. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(3):172–177. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-172-177>.

## ВВЕДЕНИЕ

Достижения последних лет в области генетики расширили представления о разнообразии болезней накопления и перспективах их ранней диагностики, что определяет актуальность исследования и систематизации клинических аспектов данной патологии. Болезни накопления гликогена – это группа наследственных энзимопатий, возникающих в связи с генетически детерминированными дефектами ферментов, участвующих в метаболизме гликогена. Нарушение метаболизма приводит к изменению структуры гликогена и накоплению его в органах и тканях, что является основой формирования клини-

ческих проявлений. Болезни накопления гликогена характеризуются широким спектром клинических фенотипов [1, 2].

В настоящее время известны более 20 типов болезней накопления гликогена, включая подтипы, из них наиболее полно изучены девять типов, различающихся особенностями ферментной недостаточности, клинической манифестации и вариабельностью прогноза – от благоприятного течения до тяжелых прогрессирующих форм с летальным исходом в детском возрасте. По мере изучения различных аспектов данной патологии совершенствуется их классификация [1–3].

Болезни накопления гликогена отнесены к группе орфанных заболеваний, их распространенность

в популяции составляет 1 : 20000–1 : 43000 [1, 3]. Низкий уровень распространенности наследственных болезней накопления в популяции, клинический полиморфизм и большое число фенокопий определяют сложность диагностики [4–7]. Болезнь накопления гликогена IV типа – аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся дефицитом амило-1,4:1,6-глюкантрансферазы, обусловленное мутацией в кодирующем данный фермент гене *GBE1*, что приводит к накоплению гликогена с амилопектиноподобной структурой в различных органах и тканях, включая печень и мышцы [1, 2].

Генный локус болезни накопления гликогена IV типа соответствует 3p12.2. [1, 2, 6]. Распространенность этого типа болезни накопления гликогена составляет от 1 : 600000 до 1 : 800000 [7]. Известно несколько клинических форм болезни накопления гликогена IV типа: классическая печеночная, прогрессирующая печеночная, фатальная перинатальная нервно-мышечная, врожденная нервно-мышечная, детская нервно-мышечная, взрослая нервно-мышечная с изолированной миопатией. Возможны разнообразные и топически неоднородные синдромы диффузного поражения нервной системы [2, 6, 7]. На современном этапе важно накопление данных о корреляциях генотипа и фенотипа при этом редком заболевании.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

**Пациент М. 7 лет** находился на обследовании в неврологическом отделении областного стационара с жалобами на периодические боли в спине и нижних конечностях. Родители отмечали у ребенка слабость в мышцах спины и конечностей, нарушение походки и осанки. Болен с рождения, имеет инвалидность. Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне анемии и угрозы прерывания в I триместре. Роды в 40 нед, самостоятельные. Вес при рождении 3 340 г, длина тела 56 см. Оценка по шкале Апгар 9/9 баллов.

После рождения отмечались диффузная мышечная гипотония, гипорефлексия. В раннем возрасте находился под наблюдением с диагнозом «миелоишемия на поясничном уровне, синдром двигательных нарушений». Отмечалась слабость в конечностях, гипотония, задержка моторного развития. Родители здоровы, матери 34 года, отцу – 43 года. Брат пациента в возрасте 5 лет имеет подобную симптоматику, сестра (возраст 3 года) – здорова. Ребенок неоднократно обследован и получал курсы лечения в условиях многопрофильных стационаров. Общее состояние не страдало, соматической патологии выявлено не было. Состояние ребенка трактовалось как

синдром двигательных нарушений с задержкой моторного развития вследствие перинатальной патологии нервной системы, впоследствии – как возможное наследственное нервно-мышечное заболевание.

С учетом медленно прогрессирующей отрицательной динамики двигательных нарушений и отсутствия значимого эффекта от проведенного лечения (метаболическая терапия в сочетании с лечебной физкультурой, массажем и физиолечением) в дифференциально-диагностическом аспекте рассматривалась миопатия. Уровень креатинфосфокиназы (КФК) в крови на протяжении всего периода наблюдения соответствовал нормальным значениям. По результатам электромиографического исследования (ЭМГ) отмечены неубедительные признаки первичного мышечного поражения. Повторная ЭМГ выявила симптомы передне-рогового поражения, в связи с чем в круг дифференциальной диагностики включена спинальная мышечная атрофия I-го типа. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и поясничного отдела позвоночника и спинного мозга патологии не выявила.

Неврологический статус. Ребенок активен, психоречевое развитие соответствует возрасту. Функции черепных нервов не нарушены. Мышечный тонус в конечностях диффузно снижен, симметричен. Сухожильные рефлексы в руках средней живости, в ногах – низкие, симметричные. Сила в конечностях 3–4 балла, ниже в дистальных отделах. Отмечается гипотрофия мышц конечностей, спины; выраженный поясничный гиперлордоз, сколиоз грудно-поясничного отдела, плоско-вальгусные стопы. Подъем из положений сидя и лежа – со вспомогательными приемами. Походка переваливающаяся. Нарушений чувствительности, статики, координации не выявлено.

Для уточнения типа миопатического синдрома проведены полное секвенирование экзона, поиск патогенных мутаций, ассоциированных с мышечными дистрофиями, а также с другими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями. Выявлена ранее описанная гетерозиготная мутация в интроне 5 гена *GBE1* (chr3:81698005A>G, rs192044702), приводящая к нарушению канонического сайта сплайсинга (с.691+2T>C, NM\_000158.3).

Мутация описана в компаунд-гетерозиготной форме вместе с другими мутациями у пациентов с болезнью накопления гликогена, тип IV. По совокупности сведений ее следует расценивать как патогенную. В том же гене *GBE1* выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в экзоне 7 (chr3:81692139C>T, rs369574719), приводящая к замене аминокислоты в 262-й позиции белка

(p.Arg262His, NM\_000158.3). Гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации в гене *GBE1* описаны, в частности, у пациентов с болезнью накопления гликогена, тип IV (OMIM: 232500). Алгоритмы предсказания патогенности расценивают данную мутацию как вероятно патогенную (SIFT: 0.000, Polyphen2\_HDIV: 1.000, Polyphen2\_HVAR: 1.000, MutationTaster: 1.000, PROVEAN: -4.760, LRT: D). Мутация, приводящая к замене аминокислоты в той же позиции белка (p.Arg262Cys), описана в компаунд-гетерозиготной форме вместе с другой мутацией у пациента с болезнью накопления гликогена, тип IV (OMIM: 232500.0016). По совокупности сведений выявленную мутацию следует расценивать как вероятно патогенную.

При дальнейшем наблюдении отмечены признаки прогрессирования миопатического синдрома и вторичных изменений скелета (рис. 1). Прогрессировали в динамике гипотрофия мышц конечностей, спины, искривление позвоночника влево в ниже-грудном и поясничном отделах, поясничный гиперлордоз, сглаженность грудного кифоза, плоско-вальгусные стопы, ретракция ахилловых сухожилий, укорочение правой нижней конечности на 2 см, вторичная контрактура правого коленного сустава, нарушение функции сустава 1-й степени, вторичная разгибательная контрактура голеностопных суставов, нарушение функции сустава 2-й степени, снижение силы в конечностях, более выраженное в проксимальных отделах – до 3 баллов, симметричная сухожильная гипорефлексия.



Рис. 1. Пациент М.: *a* – гипотрофия мышц конечностей и спины, поясничный гиперлордоз, сглаженность грудного кифоза, плоско-вальгусные стопы; *b* – искривление позвоночника влево в нижегрудном и поясничном отделах, укорочение правой нижней конечности

Походка переваливающаяся, с участием вспомогательной мускулатуры. Не может прыгать, бегать, ходить на пятках. Биохимический анализ крови – без отклонений от нормы. Клинически и по результатам дополнительных исследований патологии со стороны внутренних органов не выявлено. На основании клинических проявлений прогрессирующего течения заболевания, данных ЭМГ и результатов молекулярно-генетической диагностики ребенку установлен клинический диагноз «наследственная болезнь обмена веществ. Болезнь накопления гликогена IV типа, врожденная мышечная форма, синдром миопатии, периферический тетрапарез с формированием костных деформаций».

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

**Пациент Г. 5 лет**, брат представленного выше пациента М. (рис. 2). Родители отмечают слабость в мышцах спины и конечностей, нарушение походки и осанки. Болен с рождения, имеет инвалидность. Ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне анемии, угрозы прерывания в I триместре. Роды вторые, в 37–38 нед, путем кесарева сечения в связи с тазовым предлежанием. Вес при рождении 2 860 г, длина тела 55 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Отмечалась задержка моторного и психоречевого развития.

Наблюдался неврологом с раннего возраста по поводу перинатальной патологии нервной систе-

мы, миопатического синдрома, задержки темпов моторного развития. Курсы амбулаторного и стационарного лечения проводились 2–3 раза в год, без эффекта. Обследован в условиях областного стационара. Содержание КФК и аминотрансфераз в крови – в норме. МРТ головного мозга, ниж-

не-грудного и поясничного отделов позвоночника – без патологических изменений. ЭМГ выявила синдром миопатии без признаков передне-рогового поражения. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружена гепатомегалия.



Рис. 2. Пациент Г: *a* – гипотрофия мышц конечностей и спины, поясничный лордоз, сглаженность грудного кифоза, плоско-вальгусные стопы; *b* – искривление позвоночника вправо в нижнегрудном и поясничном отделах, асимметрия положения таза

Неврологический статус. Психоречевое развитие соответствует возрасту. Функции черепных нервов не нарушены. Отмечены гипотрофия мышц конечностей и плечевого пояса, диффузная мышечная гипотония, «крыловидные» лопатки, снижение силы в руках и ногах до 3–4 баллов. Сухожильная гипорефлексия в конечностях, без асимметрии, патологических рефлексов нет. Походка переваливающаяся, с участием вспомогательной мускулатуры. При вставании использует характерные для миопатии приемы (симптом Говерса). Чувствительность не нарушена. Отмечаются искривление позвоночника вправо в нижнегрудном и поясничном отделах, выраженный поясничный гиперлордоз, сглаженность грудного кифоза, асимметрия положения таза. Плосковальгусная установка и деформация обеих стоп в виде уплощения продольного свода. Установлен клинический диагноз «наследственная болезнь обмена веществ. Болезнь накопления гликогена IV типа, мышечная форма (клинически), синдром миопатии, периферический тетрапарез с формированием костных деформаций».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи болезни накопления гликогена IV типа отражают разнообразие клинических форм данной патологии и демонстрируют сложность дифференциальной диагностики при поражении скелетной мускулатуры без проявлений печеночной патологии. Доминирующий в клинической картине синдром миопатии не имеет специфических особенностей, позволяющих отличить данное заболевание от других наследственных миопатий. Отсутствие характерного для первичного мышечного поражения повышения уровня КФК в крови в течение всего периода наблюдения увеличило диагностическое значение ЭМГ для постановки топического диагноза. Неоднозначность трактовки результатов данного исследования определяет актуальность дифференциальной диагностики мышечной дистрофии со спинальной мышечной атрофией. Схожесть клинической симптоматики у сибсов, прогрессирующее течение заболевания, симметричность и системность поражения мышеч-

ной ткани, формирование вторичных костных деформаций послужили поводом для генетического поиска. Уточнение диагноза стало возможным лишь при применении ДНК-диагностики и выявлении мутаций в гене *GBE1*. Таким образом, генетическое исследование при дифференциальной диагностике нервно-мышечных болезней является эффективным методом, результаты которого могут использоваться как надежный ориентир при медико-генетическом консультировании.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н., Гундобина О.С., Вишнева Е.А., Маргиева Т.В. и др. Ведение детей с гликогеновой болезнью (нозологические формы с поражением печени). Современные клинические рекомендации. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(4):303–317. DOI: 10.15690/pf.v17i4.2159.
2. Gümüş E, Özen H. Glycogen storage diseases: an update. *World J. Gastroenterol*. 2023;29(25):3932–3963. DOI: 10.3748/wjg.v29.i25.3932.
3. Куцев С.И. Путь пациента с редким диагнозом: нормативные документы и организация лечебно-диагностического процесса при орфанном заболевании в Российской Федерации. *Нервно-мышечные болезни*. 2017;7(4):61–63. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-61-63.
4. Попонникова Т.В., Федосеева И.Ф., Галиева Г.Ю., Мошнегуц С.В. Клинический случай редкого нейродегенеративного заболевания с накоплением железа в мозге, тип 4, у ребенка 15 лет. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(5):109–113. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-109-113.
5. Федосеева И.Ф., Попонникова Т.В., Галиева Г.Ю., Илясова О.В. Клинические наблюдения поздней младенческой и юношеской форм болезни Ниманна – Пика, тип С. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(3):210–217. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-3-210-217.
6. Moses S.W., Parvari R. The variable presentations of glycogen storage disease type IV: a review of clinical, enzymatic and molecular studies. *Curr. Mol. Med*. 2002;2(2):177–188. DOI: 10.2174/1566524024605815.
7. Ellingwood S.S., Cheng A. Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. *J. Endocrinol*. 2018;238(3):131–R141. DOI: 10.1530/JOE-18-0120.

### Информация об авторах

**Федосеева Ирина Фаисовна** – канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации, КемГМУ, г. Кемерово, irenfl@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3692-5673>

**Попонникова Татьяна Владимировна** – д-р мед. наук, профессор, кафедра неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации, КемГМУ, г. Кемерово, ptv@kemsma.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2894-3062>

**Пиневиц Ольга Сергеевна** – канд. мед. наук, зав. отделением для детей с поражениями ЦНС, психики и опорно-двигательного аппарата, Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева, г. Кемерово.

(✉) **Федосеева Ирина Фаисовна**, irenfl@yandex.ru

Поступила в редакцию 10.04.2024;  
одобрена после рецензирования 07.05.2024;  
принята к публикации 23.05.2024