

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.74:576.311.347

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИНФАНТИЛЬНОЙ ФОРМЫ ТК2-АССОЦИИРОВАННОЙ МИОПАТИИ, УСПЕХИ ТЕРАПИИ НУКЛЕОЗИДАМИ

**Мамаева Е. А., Артамонова И. Н., Петрова Н. А., Колбина Н. Ю.,
Первунина Т. М.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Петрова Наталья Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: natalja5@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 15.05.2024
и принята к печати 29.05.2024.

РЕЗЮМЕ

ТК2-ассоциированная митохондриальная миопатия — клинически гетерогенное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся преимущественно миопатическим фенотипом с переменным возрастом дебюта. Выделяют 3 основные клинические формы в зависимости от возраста дебюта: инфантильная, детская (ювенильная) и с поздним началом (взрослая). В статье представлено описание клинического случая пациента с инфантильной формой заболевания со значительным положительным эффектом на фоне патогенетической терапии нуклеозидами.

Ключевые слова: митохондриальная миопатия, синдром истощения митохондриальной ДНК, ТК-2 дефицит, тимидин и дезоксицитидин.

Для цитирования: Мамаева Е.А., Артамонова И.Н., Петрова Н.А. и др. Клинический случай инфантильной формы ТК2-ассоциированной миопатии, успехи терапии нуклеозидами. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2024;4(4):313-318. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-313-318. EDN: GQMIXC

CLINICAL CASE OF INFANTILE FORM OF TK2 ASSOCIATED MYOPATHY, SUCCESS OF NUCLEOSIDE THERAPY

Mamaeva E. A., Artamonova I. N., Petrova N. A., Kolbina N. Yu., Pervunina T. M.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Petrova Natalia A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: natalja5@yandex.ru

Received 15 May 2024; accepted 29 May 2024.

ABSTRACT

TK2-associated mitochondrial myopathy is a clinically heterogeneous autosomal recessive disease characterized by a predominantly myopathic phenotype with variable age of onset. There are 3 main clinical forms depending on the age of onset: infantile, childhood (juvenile) and late onset (adult). The article presents a description of a clinical case of a patient with an infantile form of the disease with a significant positive effect of pathogenetic therapy with nucleosides.

Key words: DNA depletion syndrome, mitochondrial myopathy, thymidine and deoxycytidine, TK2 deficiency.

For citation: Mamaeva EA, Artamonova IN, Petrova NA, et al. Clinical case of infantile form of TK2 associated myopathy, success of nucleoside therapy. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(4):313-318. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-4-313-318. EDN: GQMIXC

Список сокращений: ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, дНТФ — дезоксинуклеозидтрифосфаты, КФК — креатинфосфокиназа, мтДНК — митохондриальная ДНК, НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких, ТК2 — тимидинкиназа 2, ФВД — функция внешнего дыхания, ЦНС — центральная нервная система, ЭНМГ — электронейромиография, HFMSSE — шкала оценки моторных функций больницы Хаммерсмит.

ВВЕДЕНИЕ

Миопатия, ассоциированная с дефицитом тимидинкиназы 2 (ТК2) (синдром истощения митохондриальной ДНК, тип 2), (OMIM #609560) — клинически гетерогенное аутосомно-рецессивное заболевание с различным возрастом начала, характеризующееся преимущественно миопатическим фенотипом. Впервые заболевание описано в 2001 году [1, 2].

Выделяют три основные клинические формы в зависимости от возраста дебюта [1, 3]:

- Инфантильная форма (дебют до 2 лет) характеризуется ранним острым/подострым дебютом с быстрым прогрессированием клинической картины и летальным исходом в раннем возрасте. Наиболее часто встречаются следующие симптомы: диффузная мышечная гипотония, быстро прогрессирующая мышечная слабость, повышение уровня общей фракции креатинфосфокиназы (КФК) выше 5 норм, дыхательная недостаточность с потребностью в респираторной поддержке, регресс ранее приобретенных моторных навыков, снижение или полное отсутствие сухожильных рефлексов, лактат-ацидоз, слабость лицевой мускулатуры. У 25 % пациентов описано поражение центральной нервной системы (ЦНС): эпилептические приступы, когнитивная дисфункция, единичные случаи лиссэнцефалии, нейро-сенсорной тугоухости. До 33 % пациентов демонстрируют внесмышечные проявления заболевания, в том числе описаны случаи сочетания с кардиомиопатией, аритмией, атрезией пищевода, микроцефалией, атрофией зрительных нервов, ригидным позвоночником, анемией, тромбозом, хилотораксом [1], а также синдромом цитолиза [3–5].

- Ювенильная/детская (дебют в возрасте от 2 до 18 лет) характеризуется прогрессирующей мышечной слабостью с акцентом в проксимальных отделах конечностей и аксиальной мускулатуре, использованием приемов Говерса, регрессом ранее приобретенных навыков. Частым симптомом является слабость лицевой мускулатуры, повышение уровня КФК выше 5 норм. Описаны редкие случаи наружной офтальмоплегии, потери слуха, интел-

лектуальной недостаточности, синдрома удлиненного QT, аритмии, множественных переломов, тулопатии и гинекомастии [1, 6].

- С поздним началом/взрослая (средний возраст дебюта — 30 лет), в клинической картине преобладает медленно прогрессирующая мышечная слабость в конечностях, мышцах шеи, птоз, офтальмоплегия. По мере прогрессирования заболевания развивается регресс навыков крупной моторики, в том числе потеря способности к самостоятельной ходьбе до 22 % случаев, дыхательная недостаточность, трудности при глотании, потеря веса, сенсорная аксональная полинейропатия, нейросенсорная тугоухость [1, 7].

При любой форме встречаются частые респираторные инфекции, а основной причиной смерти является развитие дыхательной недостаточности [8–10].

В основе заболевания лежит недостаточность ТК2, что вызывает дефицит тимидин- и цитидинмонофосфата, что в свою очередь приводит к уменьшению пула митохондриальной ДНК (мтДНК).

Впервые о возможности терапии ТК2-дефицита заявили Dominguez-Gonzalez и соавторы: в 2019 году были получены первые данные об эффективности и безопасности терапии дезоксицитидином и тимидином в группе из 28 пациентов [4, 11]. На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение мышечной силы, снижение зависимости от респираторной поддержки, положительная динамика в навыках крупной моторики, в том числе в некоторых случаях отмечено возобновление самостоятельной ходьбы. Ни одного серьезного нежелательного явления, связанного с терапией, зарегистрировано не было [12].

Мы представляем собственное клиническое наблюдение ребенка с инфантильной формой ТК2-ассоциированной миопатии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка пяти лет. Из анамнеза известно, что ребенок родился от срочных родов в 40 недель, семейный анамнез по нервно-мышечным и другим нейродегенеративным заболеваниям не отягощен, в семье два здоровых сибса женского пола. Масса тела при рождении 3750 г, длина 52 см, оценка по шкале Апгар 9/9 баллов.

До 12 месяцев девочка развивалась в соответствии с возрастом. В 14 месяцев без явного триггера впервые был отмечен выраженный поясничный лордоз при ходьбе. В 15 месяцев на фоне ОРВИ развился острый регресс навыков крупной моторики: ребенок утратил способность удержи-

вать голову в вертикальном положении (симптом «вислой шеи»), перестал самостоятельно садиться и вставать без посторонней помощи. На фоне мышечной гипотонии отмечалось нарастание дыхательной недостаточности, девочка нуждалась в респираторной поддержке (неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) 16 часов в сутки во время дневного и ночного сна, использование откашливателя каждые 4 часа). Лабораторно было выявлено умеренное повышение уровня трансаминаз (аланинаминотрансфераза 86 Ед/л, аспаратаминотрансфераза 126 Ед/л), резкое повышение уровня КФК (до 2333 Ед/л). По результатам электронейромиографии (ЭНМГ) — признаки умеренного первично-мышечного поражения мышц верхних и нижних конечностей с преобладанием нарушений в паравертебральных мышцах.

На основании жалоб пациентки, особенностей неврологического статуса и результатов ЭНМГ проведено таргетное молекулярно-генетическое обследование (автоматическое секвенирование гена ТК2). Выявлена патогенная компаунд-гетерозиготная мутация: в 3 экзоне выявлена миссенс-замена NM 004614.4:c.191C>T (p.Trp64Met), в 8 экзоне гена выявлена миссенс-замена NM 004614.4:c.547>T (p.Arg183Trp), на основании чего у ребенка диагностирован синдром истощения митохондриальной ДНК тип 2, миопатическая форма.

С 20 месяцев жизни, через 6 месяцев после дебюта заболевания, начата патогенетическая терапия нуклеозидами (тимидин и дезоксицитидин) с постепенной титрацией дозы до терапевтической (400 мг/кг/сут каждого нуклеозида). До начала терапии оценка по шкале оценки моторных функций больницы Хаммерсмит (HFMSE) составила 34 балла из 64.

В возрасте 5 лет, через 3 года приема патогенетической терапии нуклеозидами, отмечена значимая положительная динамика: девочка бегает, приседает, поднимается и спускается по лестнице, может поднять груз над головой, оценка по шкале Хаммерсмит — 61 балл из 64 (+ 27 баллов за 3 года) (рис. 1).

Также на фоне терапии отмечается нормализация респираторной функции — функция внешнего дыхания (ФВД) соответствует возрастной норме, с 3,5 лет не нуждается в респираторной поддержке во время сна, откашливатель использует только при респираторных инфекциях.

На момент последнего обследования физическое развитие ребенка соответствовало возрасту (вес 18 кг (SD — 0,01), рост 110,5 см (SD — 0,7), индекс массы тела 14,74 кг/м² (-0,35 SD). Темпы роста-весовых прибавок за последние 1,5 года: рост + 12,5 см, вес + 2,5 кг), лабораторно уровень КФК в норме (110 Ед/л).



Рис. 1. Оценка по шкале HFMSE в динамике

Figure 1. Assessment on the HAM SE scale in dynamics

На фоне терапии зарегистрировано одно нежелательное явление в виде дозозависимой диареи, купировалось самостоятельно, не требовало отмены или снижения дозы препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Регулирование уровня копий мтДНК имеет важное значение для нормального функционирования митохондрий. Эту задачу выполняет гамма-полимераза, в качестве субстрата используются дезоксирибонуклеозидтрифосфаты (дНТФ). Доставка дНТФ в митохондрии осуществляется либо их перемещением из цитоплазмы, где они синтезируются *de novo*, либо путем рециклизации дезоксирибонуклеозидов в матриксе митохондрий [13]. Доля использования каждого из этих путей различается в пролиферирующих и непролиферирующих клетках. ТК2, играющая ключевую роль в пути рециклизации, имеет особенно важное значение в непролиферирующих клетках [2, 7]. Дополнительная дотация дезоксицитидина и тимидина позволяет обеспечить достаточное количество копий митохондриальной ДНК за счет ферментов цитоплазмы, что может отсрочить начало заболевания и уменьшить его тяжесть, при этом не вызывает серьезных нежелательных явлений [4, 8, 12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На примере клинического случая продемонстрировано значительное функциональное улучшение у пациента с ТК2-ассоциированной миопатией на фоне проводимой патогенетической терапии дезоксирибонуклеозидами. Раннее начало терапии может обратить вспять симптомы мышечной слабости, значительно улучшить моторные функции, а также снизить зависимость от респираторной поддержки.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Garone C, Taylor RW, Nascimento A, et al. Retrospective natural history of thymidine kinase 2 deficiency. *J Med Genet*. August 2018;55(8):515–21.
- Saada A, Shaag A, Mandel H, et al. Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. *Nat Genet*. November 2001;29(3):342–4.
- Wang J, El-Hattab AW, Wong LJC. TK2-Related Mitochondrial DNA Maintenance Defect, Myopathic Form. В: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Интернет]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [цитируется по 24 октябрь 2021 г.]. Доступно на: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114628/>
- Lopez-Gomez C, Hewan H, Sierra C, et al. Bioavailability and cytosolic kinases modulate response to deoxynucleoside therapy in TK2 deficiency. *EBioMedicine*. August 2019;46:356–67.
- Finsterer J, Scorza FA, Fiorini AC, et al. TK2-related mitochondrial disorder is not restricted to the skeletal muscle. *Mol Genet Metab Rep*. September 2018;16:13–4.
- Oskoui M, Davidzon G, Pascual J, et al. Clinical spectrum of mitochondrial DNA depletion due to mutations in the thymidine kinase 2 gene. *Arch Neurol*. August 2006;63(8):1122–6.
- Bartesaghi S, Betts-Henderson J, Cain K, et al. Loss of thymidine kinase 2 alters neuronal bioenergetics and leads to neurodegeneration. *Hum Mol Genet*. May 1st 2010;19(9):1669–77.
- Hernandez-Voth A, Sayas Catalan J, Corral Blanco M, et al. Deoxynucleoside therapy for respiratory involvement in adult patients with thymidine kinase 2-deficient myopathy. *BMJ Open Respir Res*. November 2020;7(1):e000774.
- de Fuenmayor-Fernández de la Hoz CP, Moris G, Jiménez-Mallebrera C, et al. Recurrent rhabdomyolysis and exercise intolerance: A new phenotype of late-onset thymidine kinase 2 deficiency. *Mol Genet Metab Rep*. March 2021;26:100701.
- Domínguez-González C, Hernández-Laín A, Rivas E, et al. Late-onset thymidine kinase 2 deficiency: a review of 18 cases. *Orphanet J Rare Dis*. May 6 2019;14(1):100.
- Blázquez-Bermejo C, Molina-Granada D, Vila-Julià F, et al. Age-related metabolic changes limit efficacy of deoxynucleoside-based therapy in thymidine kinase 2-deficient mice. *EBioMedicine*. August 2019;46:342–55.
- Domínguez-González C, Madruga-Garrido M, Mavillard F, et al. Deoxynucleoside Therapy for Thymidine Kinase 2-Deficient Myopathy. *Ann Neurol*. August 2019;86(2):293–303.
- Zogenix MDS, Inc. A Phase 3b Single Arm Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MT1621 in Nucleos(t)ide Treatment Naïve Pediatric and Adolescent Subjects With Thymidine Kinase 2 (TK2) Deficiency [Интернет]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04581733); 2023 авг [цитируется по 1 январь 2024 г.]. Report No.: NCT04581733. Доступно на: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04581733>

Информация об авторах:

Мамаева Екатерина Александровна, врач-невролог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Артамонова Ирина Никитична, младший научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Петрова Наталья Александровна, к.м.н., доцент, заведующий НИЛ физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Колбина Наталья Юрьевна, заведующий отделением педиатрии и медицинской реабилитации Детского лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., доцент, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Mamaeva Ekaterina A., MD, neurologist, Almazov National Medical Research Centre;

Artamonova Irina N., MD, junior researcher at the Research Laboratory of Physiology and Pathology of Newborns, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Petrova Natalia A., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Research Laboratory of Physiology and Pathology of Newborns, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Kolbina Natalia Yu., MD, Head of the Department of Pediatrics and Medical Rehabilitation of the Children's Treatment and Rehabilitation Complex of the Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatyana M., MD, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre.