

Duchenneova-Beckerova svalová dystrofie

Eva Pažourková

Barbora Žajdlíková

Ondřej Veškrna

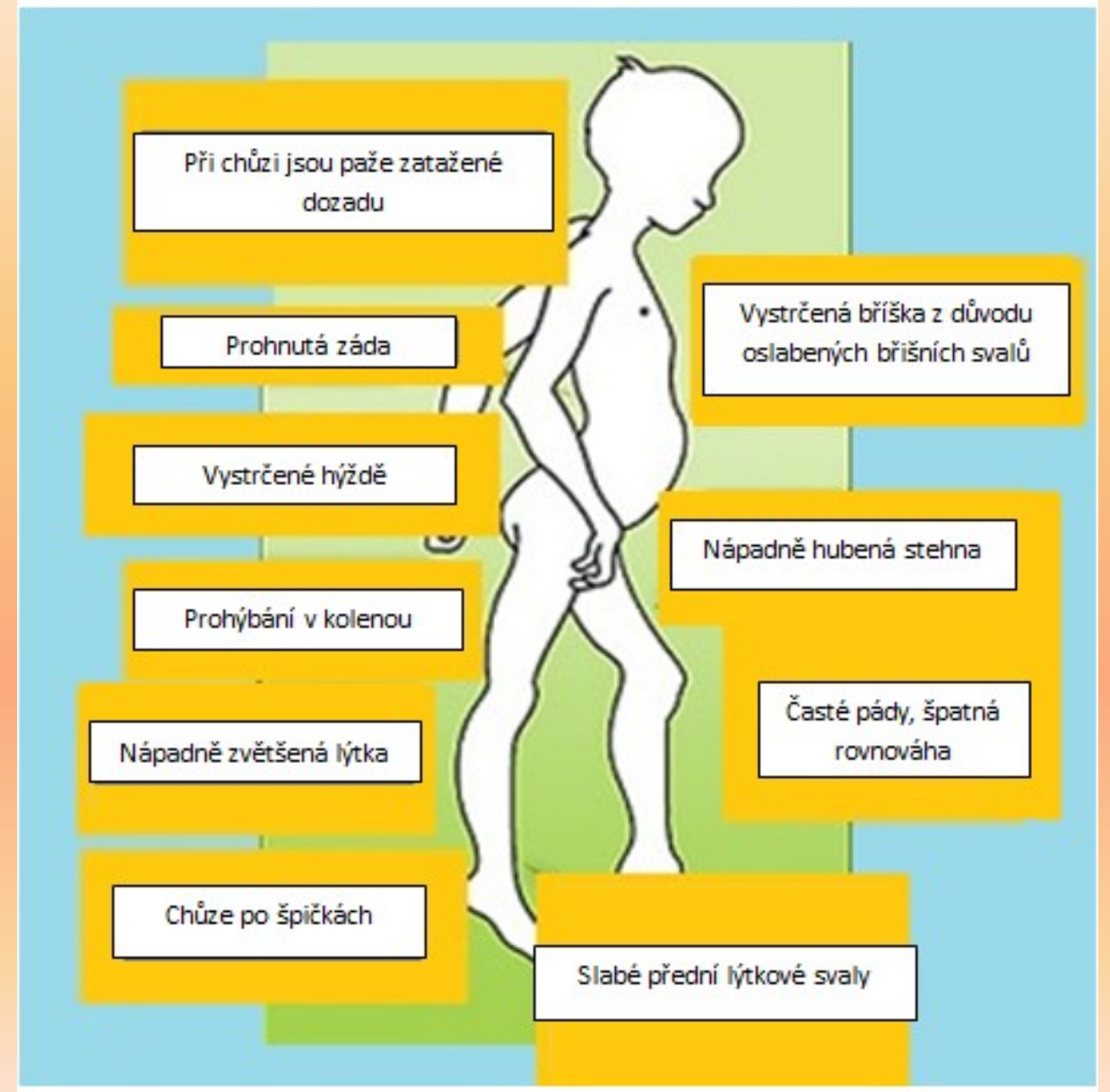
Radim Gerstberger

Klinické projevy

- vrozené dědičné onemocnění charakterizované ztrátou aktivní svalové hmoty
- dítě se většinou narodí bez jakýchkoliv příznaků
- postupem času se začne projevovat chybění dystrofinu, svalové buňky odumírají a jsou nahrazovány vazivem
- první příznaky mezi 2. - 6. rokem života u DMD, později mezi 10.-12.rokem u BMD: svalová slabost, problémy s chůzí, během, vstáváním z lehu či sedu
- nemoc dále progreduje, rozvíjí se typický myopatický syndrom dolních končetin, až postiženého upoutá na invalidní vozík
- kompenzačně dochází k tzv. pseudohypertrofii, která je patrná zejména na lýtkách
- onemocnění postihuje také sval srdeční a svaly dýchací (důvod možné dilatační kardiomyopatie s následným srdečním selháním a omezeného dýchání)

Beckerova svalová dystrofie (BMD) je mírnější formou onemocnění, dystrofin je při ní tvořen sice v malém množství a poškozený, nástup nemoci je však pozdější a celková progrese pomalejší. Postiženy bývají svaly nohou a pánve.

Pacienti s BMD mohou mít potomky.



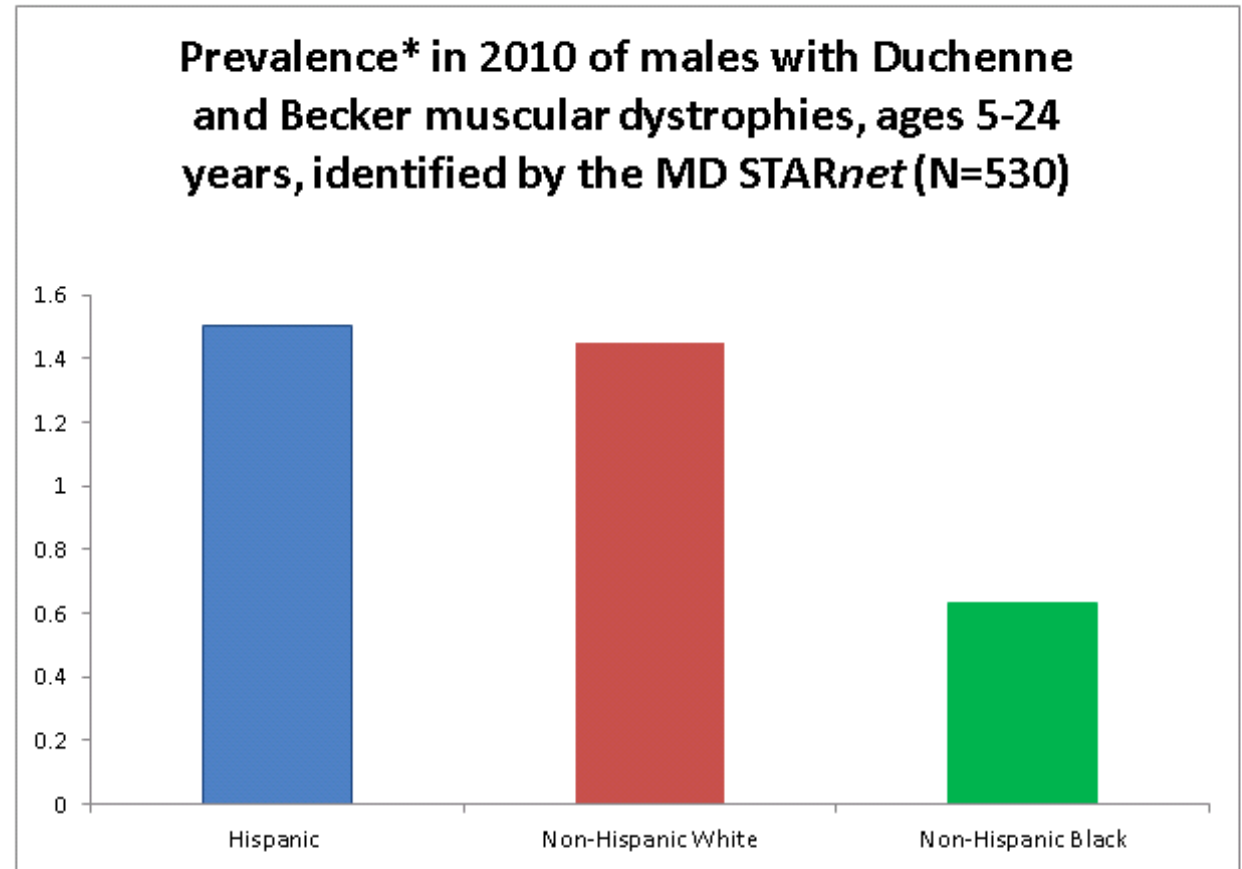
Genetický podklad onemocnění

- chybný gen pro svalovou bílkovinu dystrofin (specifické strukturální bílkoviny sarkolemy)
- jedná se o X-vázanou recesivní chorobu, gen pro DMD je lokalizován na krátkém raménku chromozomu X (Xp21), je to jeden z největších lidských genů
- v 60-65% je onemocnění zapříčiněno delecí (chyběním určité části genu), pouze v 5-10% duplikací (zdvojením určité jeho části), zbytek tvoří bodové mutace
- onemocnění je vázáno na mužské pohlaví (pokud se však narodí dívka ženě přenašečce a muži postiženému nemocí, existuje možnost, že se u dívky tato nemoc též projeví – pravděpodobnost je však velmi nízká)
- 1:3500 chlapců (DMD), 1:18000 (BMD)

Prevalence

- Americká společnost "Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking and Research Network (MD STARnet)" uveřejnila obsáhlou studii zabývající se prevalencí onemocnění DMD/BMD. Tato studie mapuje prevalenci onemocnění a její vývoj pro rasu hispanickou, non hispanickou bílou, a nonhispanickou černou.

- Do této studie byl zapojen vzorek 10 000 vyšetřovaných subjektů, mužů. Celosvětová hodnota prevalence je podle MD STARnet 1,38



*Per 10,000 males. Overall prevalence is 1.38.

Prevalence of DBMD among Non-Hispanic Blacks is lower than prevalence among Hispanics and Non-Hispanic Whites.

Prenatální diagnostika

- odběr choriové biopsie (11. - 14. týden gravidity), z materiálu se izoluje DNA, následně vyšetření pohlaví plodu
- může být i odběr plodové vody v 16. týdnu
- pokud je plod mužského pohlaví, proběhne DNA analýza DMB/BMD genu na kauzální mutace, či přítomnost rizikového haplotypu

Postnatální diagnostika

- neurologické vyšetření
- vyšetření hladiny sérové kreatinkinázy (chlapci s DMD ji mají extrémně vysokou již při narození)
- EMG, MRI, UZ svalů
- molekulárně genetické vyšetření
- biopsie svalu

Molekulárně genetické vyšetření

- z nesrážlivé venózní krve (odběr do zkumavky s EDTA)

1) Detekce delecí DMD exonů v hotspot oblastech (DMD exony 1-22, DMD exony 44-54) dystrofinového genu

- prováděna multiplex PCR (amplifikace promotorové oblasti a 18 DMD exonů)
- multiplex PCR neodhalí ženu přenašečku

2) MLPA (Multiple Ligation Probe Amplification)

- DNA test 1. volby
- detekce aberantních DNA sekvencí jednoduchým provedením na základě PCR reakce
- vyšetření delecí a duplikací v celé kódující sekvenci genu pro dystrofin
- detekuje i ženy přenašečky

3) FISH (Fluorescenční in situ hybridizace)

- Se používá jako alternativní metoda k MLPA v situaci, kdy známe lokalizaci delece
- lokalizuje cílové nukleotidové sekvence přímo v buňkách
- založena na schopnosti jednořetězové DNA sondy vázat komplementární úsek cílové DNA fixované na mikroskopickém skle
- používají se lymfocyty periferní krve

4) Metody sekvencování dystrofinového genu

- Detekce bodových mutací nebo malých delecí/inzercí

5) Nepřímá diagnostika

- v rodinách s postiženými chlapci se zjišťuje pravděpodobnost přenašečství choroby u žen a pravděpodobnost vzniku choroby u plodů mužského pohlaví
- pomocí intragenových a extragenových polymorfismů se na základě genetické vazby identifikuje potenciálně mutantní alela nebo alela bez mutace a dále se sleduje její segregace ve vyšetřované rodině
- pro vazebnou analýzu se dnes využívají zejména polymorfismy krátkých tandemových repetací v nekódujících oblastech dystrofinového genu

Možnosti léčby

ve smyslu rehabilitačních cvičení, pomůcek nebo

ATB při častých pneumoniích

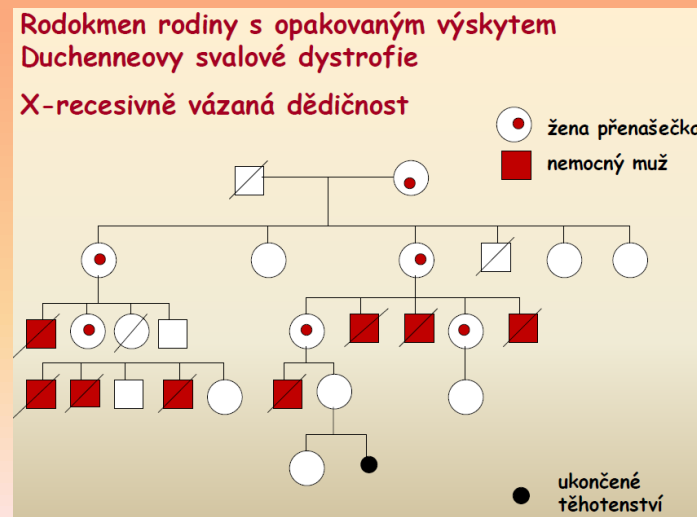
- léčba steroidy - zpomalují pokles svalové síly a funkčnosti (zahájit co nejdřív, ovšem až od dvou let věku)

Preventivní opatření

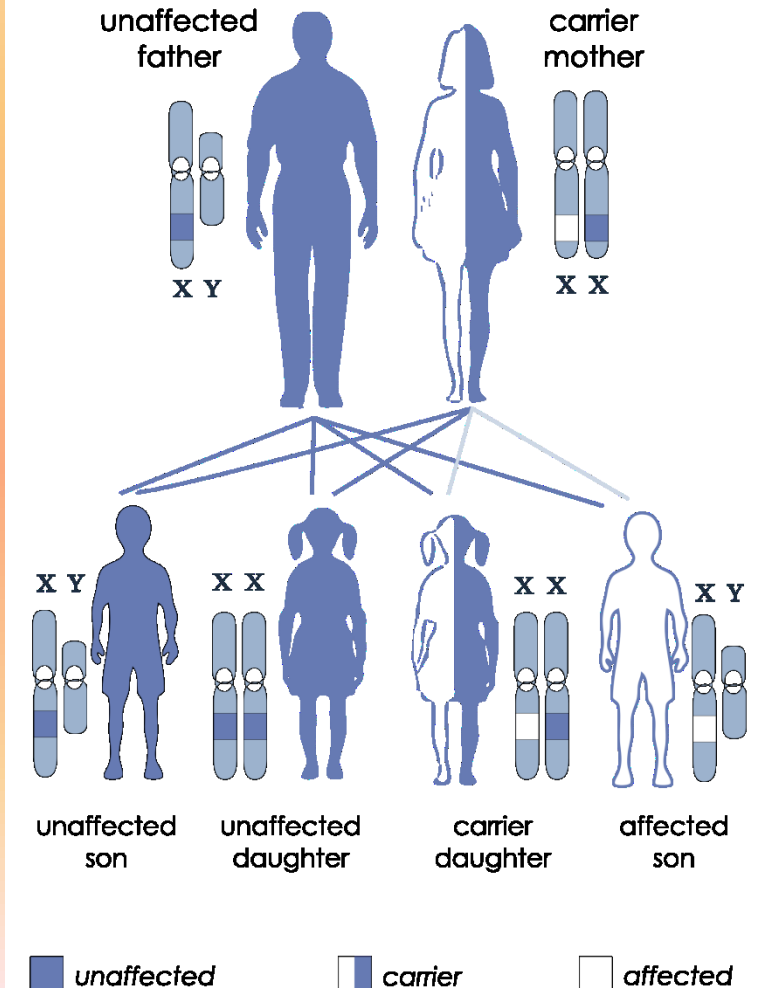
- vyšetření matky probanda, pokud je u ní pozitivní výsledek na mutaci v DMD genu, vyšetřují se i ostatní ženy v rodině (sestry probanda, sestry matky, popřípadě babička)
- sestry probanda se vyšetřují i v případě negativního nálezu u matky kvůli možnosti germinálního mozaicismu
- preimplantační diagnostika u embryí - haplotypová analýza, podmínkou pro tuto diagnostiku je genetické vyšetření obou partnerů a přímého příbuzného s geneticky potvrzenou chorobou (provádí se při IVF, před níž bylo provedeno prekoncepční určení genetických rizik pro plánované těhotenství, doporučena je konzultace s lékařem a genetikem CAR (centra asist.reprodukce))

Riziko opakování stejného onemocnění pro příbuzné pacienta

- pravděpodobnost onemocnění dítěte **přenašečky** je 50:50 u syna a pravděpodobnost přenašečství je 50:50 u dcery
- pravděpodobnost onemocnění syna **nemocného muže** je nulová, avšak stoprocentní je pravděpodobnost, že jeho dcera bude přenašečkou = gen nebývá nikdy přenesen z otce na syna, ale je přenášen postiženým mužem na všechny jeho dcery



X-linked recessive inheritance



Etické a právní aspekty vyplývající z genetického vyšetření

- umělé ukončení těhotenství
 - na žádost těhotné je možná interrupce **do 12. týdne gravidity**, pokud tento výkon není z nějakého hlediska kontraindikován
 - **po uplynutí 12 týdnů** gravidity lze uměle přerušit těhotenství jen je-li:
 - ohrožen život ženy
 - prokázáno těžké postižení plodu
 - plod neschopen života
 - svědčí-li pro umělé přerušování těhotenství genetické důvody, lze uměle přerušit těhotenství **nejpozději do 24. týdne** gravidity
 - nikdo ze zdravotníků nesmí být nucen spolupracovat na ukončení těhotenství
- matka po zjištění patologie může být pod tlakem lékařů a okolí -> nerozhoduje se zcela svobodně, proto je důležité při každém genetickém vyšetření zachovat nedirektivní přístup genetického poradenství s klinickým genetikem
- v případě zjištění, že matka je přenašečkou tohoto typu svalové dystrofie, rodiče si v rámci preimplantační diagnostiky mohou vybrat pohlaví dítěte, tedy holčičku (což je akceptované u závažných X-vázaných onemocnění, nutné je však zabránit zneužití)
- limitace genetického vyšetření, predikce rizik u dalších příbuzných, i pro ještě nenarozené potomky (ženy přenašečky v rodině), právo vědět x nevědět, zachování lékařského tajemství

Zdroje:

<http://telemedicina.med.muni.cz/pdm/genetika/res/f/2011-dmd.pdf>

<http://www.slg.cz/molekularne-geneticke-vysetrovani-duchenovy-a-beckerovy-muskularni-dystrofie>

<http://files.molekularnidiagnostika.webnode.cz/200000038->

[83ccc854bc/Duchennova%20Beckerova%20muskul%C3%A1rn%C3%AD%20dystrofie.pdf](http://files.molekularnidiagnostika.webnode.cz/200000038-83ccc854bc/Duchennova%20Beckerova%20muskul%C3%A1rn%C3%AD%20dystrofie.pdf)

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000705.htm>

<https://www.genome.gov/19518854>

Děkujeme za pozornost