

Myotonická dystrofie

Helena Šimíková

David Schneider

Silvia Slamová

Jan Pavlas

Peter Kováč

Kristýna Špundová

- Multisystémová choroba (postihuje svaly – i hladké, GIT, oči, srdce, endokrinní systém, CNS)
- Dělíme na 2 typy:
 - myotonická dystrofie typu 1 a 2 a samostatně se vyčleňuje také kongenitální forma

Klinické projevy obecně

- Svalová slabost (dist. část DKK a HKK, krk, obličej), atrofie, myotonie
- Kortikální katarakta, ptóza
- Poruchy převodního srdečního systému
- Hypersomnie
- Kognitivní deficit
- Hypogonadismus
- Porucha glukózové tolerance/ diabetes
- Zácpa/ průjem, dysfagie
- Riziko náhlé smrti ze srdečních příčin

Genetická příčina

Myotonická dystrofie typu 1

- expanze CTG trinukleotidů v 3' nepřekládané oblasti genu DMPK (Dystrofia Myotonica Protein Kinase), který se nachází na dlouhém raménku chromosomu 19
- u normální populace je počet trinukleotidů v repetici 5 – 30
- klinické příznaky při počtu opakování nad 50 trinukleotidů, ale může být i několik tisíc
- alely, u kterých počet trinukleotidů překročí hranici 30, jsou geneticky nestabilní a náchylné k dalším expanzím

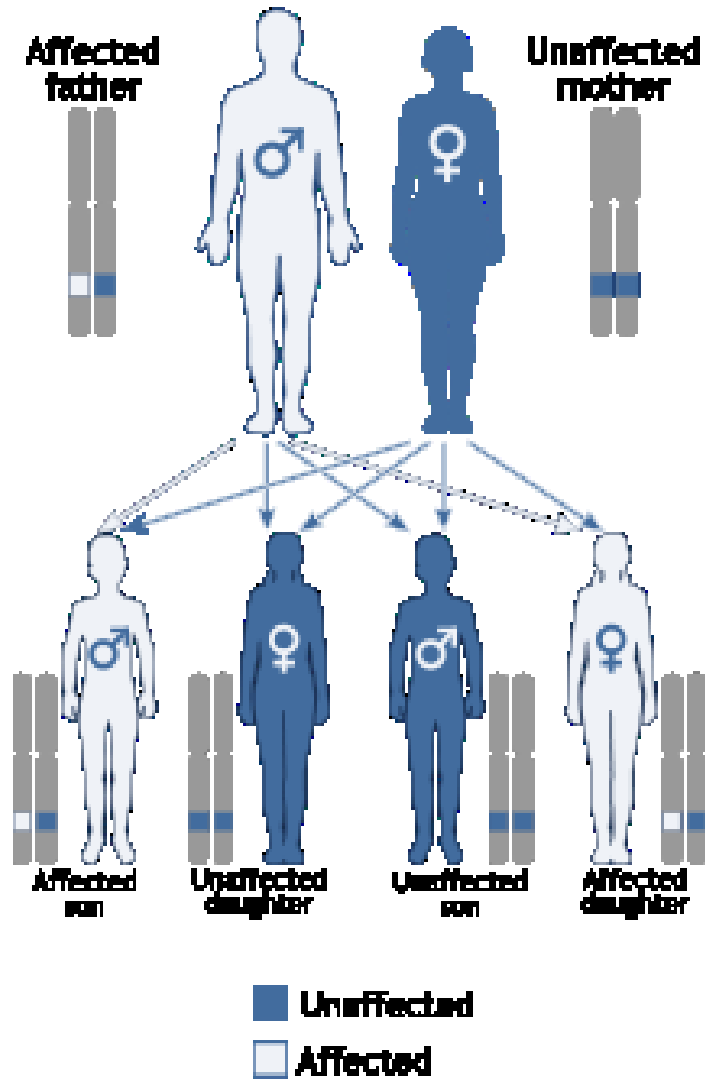
Myotonická dystrofie typu 2

- expanze CCTG tetranukleotidu v genu ZNF9 na chromosomu 3
- u nemocných je počet opakování od 75 do 11 000

Oba typy se dědí autosomálně dominantně!

- **Fenomén anticipace** = dřívější výskyt a horší symptomy v následující generaci
 - u MD 1
 - důvod: dochází k růstu nestabilní oblasti DMPK genu, a tím roste délka repetice při přenosu z generace na generaci

Autosomal dominant



Myotonická dystrofie typu 1

- Formy (podle počtu repetit + klinické příznaky):
 - Mírná – 50 – 150 repetit
 - katarakta, mírná myotonie
 - Klasická – 100-1000 repetit
 - svalová slabost, atrofie, diabetes, poruchy srdečního rytmu, hypersomnie
 - Kongenitální – až 3000 repetit
 - těžká svalová slabost, respirační insuficience, mentální retardace, srdeční problémy

Riziko opakovaného výskytu MD v rodině

- Typy:
 - Myotonická dystrofie 1 – nejčastější výskyt
 - Myotonická dystrofie 2
 - Myotonická dystrofie kongenitální
- Typ 1 - expanze trinukleotidové tandemové repetice CTG na chromozomu 19q
 - normalně 5-35 CTG, u nemocných >50 CTG tripletů (50-150)
- Typ 2 - expanze tetranukleotidové repetice CCTG, na chromozomu 3q
 - u nemocných 150 – 1500 repetit
- Kongenitální DM - expanze CTG repetit (až 1000-2000 tripletů)
 - zdedění DMPK alely od matky (i od otce je možné)

- Expanze probíhá již v období gametogeneze – proto můžou vzniknout delší nukleotidové repetice
- časnější začátek, těžší průběh, výraznější progres, časná smrt
- detekce expanze CTG trinukleotidových repetit na lokusu 19q13 – *senzitivita 100%* - PCR
- Genetické poradenství v rámci celé rodiny
- Incidence 1 : 8 000
- Kongenitální forma – dědí se po postižené matce (u postižených otců se u potomků neobjeví – uplatňuje se imprinting)
- Může dojít k neúplné penetraci a variabilní expresi
- Riziko opakování:
 - Rodiče pacienta
 - Mají abnormální počet repetit, ale ještě ne tak velký (neprojeví se MD), nebo mají abnormální počet repetit, který už způsobí projevy MD
 - Sourozenci pacienta
 - Záleží na alelách rodičů, pokud jeden rodič má mutantní alelu -> 50% riziko pro každého sourozence
 - Potomci pacienta
 - 50 % šance na zdědění mutantní alely + možnost prodloužení repetit (fenomén anticipace)

Riziko opakovaného výskytu MD v rodině

- Každý má 2 kopie genu myotonické dystrofie
- Pro vzniku onemocnění stačí 1 změněný gen (zdravý – nezměněný gen nedokáže vyvážit mutovaný gen)
- Děti postižených jedinců mají šanci
 - a) Zdědit nezmutovanou formu genu
 - b) Zdědit zmutovanou formu genu

To znamená, že každý jedinec má 50% šanci na zděnění zmutovaného genu.

ALE !Taky 50 % šanci na zděnění nepoškozeného genu-narození zdravého dítěte

<http://www.geneticalliance.org.uk/docs/translations/english/17-myotonic-t.pdf>

Prevalence

- 1 / 8000 ve světové populaci ➔ nejčastější neuromuskulární onemocnění dospělého věku
- celosvětově převažuje typ 1
- častější výskyt typu 2 je v severních státech Evropy
- nedávné studie prokazují, že v Německu a Finsku se pravděpodobně vyskytují oba typy s podobnou frekvencí

Diagnostika

- Prenatální (na základe genetického poradenství) – vyšetření DNA získané z biopsie choriových klků (11.-14. týden gravidity) nebo aminocentézy (15.-18. týden gravidity)
- Postnatální – DNA analýza **CTG repetit u 1. typu na 19q** případně **CCTG repetit na 3q u 2. typu**
- Ve FN Brno (Centrum molekulární biologie a genové terapie IHOK) možné u pacientů s nejasnou klinickou diagnózou neuromuskulárního onemocnění analyzovat souvisejících 42 genů v rámci jednoho vyšetření
- Další vyšetření: EMG, kreatinkináza, svalová biopsie

Možnosti léčby

- Kauzální léčba není, pouze symptomatická
- Pacemaker při poruchách převodního systému
- Myotonie – fenytoin, karbamazepin, **mexiletin** (nelze ovlivnit projevy dystrofie)
- Hypersomnie – methylfenidát, modafinil
- Katarakta, diabetes, hypothyroidismus, syndrom spánkové apnoe – léčí se klasicky
- Rehabilitace
- Sledování nemocných – kardiologie, glykémie,...

Etické aspekty genetického vyšetření

- Přesná prenatální/presymptomatická diagnostika vs. následná terapie
- Důvěryhodnost a odborná způsobilost testujícího pracoviště, protokoly
- Dobrovolnost (pacient informovaný + písemný souhlas)
- Vliv nové životní situace na pacienta a jeho okolí (práce, rodina, finance)
- Netestují se asymptomatictí nezletilí
- Prenatální diagnostika pouze u potomků nositele mutace
- Přerušování těhotenství ?

Zdroje

- <http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2004/03/04.pdf>
- <http://www.mda.org/disease/myotonic-muscular-dystrophy/medical-management/adult-mmd1-mmd2-juvenile-mmd1>
- <http://www.molekulara.cz/co-vysetrujeme/myotonicka-dystrofie-typu-1/>
- <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/myotonic-dystrophy>
- <http://www.myotonic.org/what-dm/types-dm>
- http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=206647
- <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:dPRlt-SPWP8J:files.molekularnidiagnostika.webnode.cz/200000040-59e995ae38/myotonick%25C3%25A1%2520dystrofie%2520typu%25201.pdf+%&cd=6&hl=cs&ct=clnk&gl=cz>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/>