

**Duchenneova/Beckerova
svalová dystrofie
a
Parent Project**

Oddělení lékařské genetiky FN Brno

Renata Gaillyová

Vzácné nemoci

- V EU se nemoc považuje za vzácnou, jestliže postihuje méně než 5 osob z každých 10 000 (1:2000).
- Počet pacientů, kteří vzácnými nemocemi trpí, však může být vysoký, neboť těchto nemocí existuje přibližně 7 000-8 000.
- Většinu z nich způsobují genetické vady, přičemž dalšími příčinami jsou vlivy prostředí v těhotenství nebo později, často v kombinaci s genetickou predispozicí.

Vzácná dědičná onemocnění

- Dědičná onemocnění se obvykle vyskytují v populaci poměrně vzácně.
- Tato vzácnost způsobuje i to, že ani profesionálové se s takovou chorobou nemusí setkávat často.
- V péči o pacienty mohou významně pomoci specializovaná centra poskytující služby nejen medicínské, ale i sociální, psychologické, pedagogické...

Svépomocné organizace

- Organizace obvykle zaměřené na jednu chorobu nebo skupinu onemocnění s podobnou symptomatologií a mohou významně pomáhat lidem, kteří mají zájem sdílet své zkušenosti s někým, kdo má stejné problémy, předávají vzácné informace (novým pacientům, ale i lékařům a dalším profesionálům), sledují novinky v léčbě a prevenci, podporují výzkum onemocnění....

Nejčastější svalové dystrofie

Duchenne	XR (Xq21.2)
Becker	XR
Emery-Dreifuss	XR
Duchenne like (early onset types)	AR
Limb-girdl (late onset types)	AR
Cong. Musk. Dystr.	AR
Facioscapulohumer	AD
Distal	AD
Emery -Deifuss	AD
Adult-limb-girdl	AD
Myotonic. Dystr.1,2	AD (+anticipace)

Duchenneova/Beckerova svalová dystrofie (D/BMD)

- Gen pro dystrofin je lokalizován na chromosomu Xp21, jedná se o jeden z největších genů člověka
- asi v 60-65% je onemocnění způsobeno delecí, chyběním určité části genu pro dystrofin, v dalších asi 5-10% duplikací - zdvojením určité jeho části
- Dědičnost XR
- Výskyt především u chlapců
- Frekvence cca 1/3000 chlapců
- Mírnější forma Beckerova svalová dystrofie (1/18000)

Duchenneova svalová dystrofie (D/BMD)

Klinické potíže

- Projev od předškolního věku, svalová slabost především pánevního pletence (pády, neobratnost), postupně progredující i na další svalové skupiny, hyperlordosa, „šplhání“, ztráta samostatné chůze obvykle kolem 9-11 roku, potíže ortopedické v souvislosti se svalovou slabostí těžké postižení páteře, kontraktury kloubů, kardiomyopatie, dechové potíže
- Pacient je postupně zcela odkázán na péči druhé osoby
- Zkrácená délka života
- Forma Becker je mírnější, pomalu progredující

Guillaume-Benjamin-Amand Duchenne (de Boulogne)

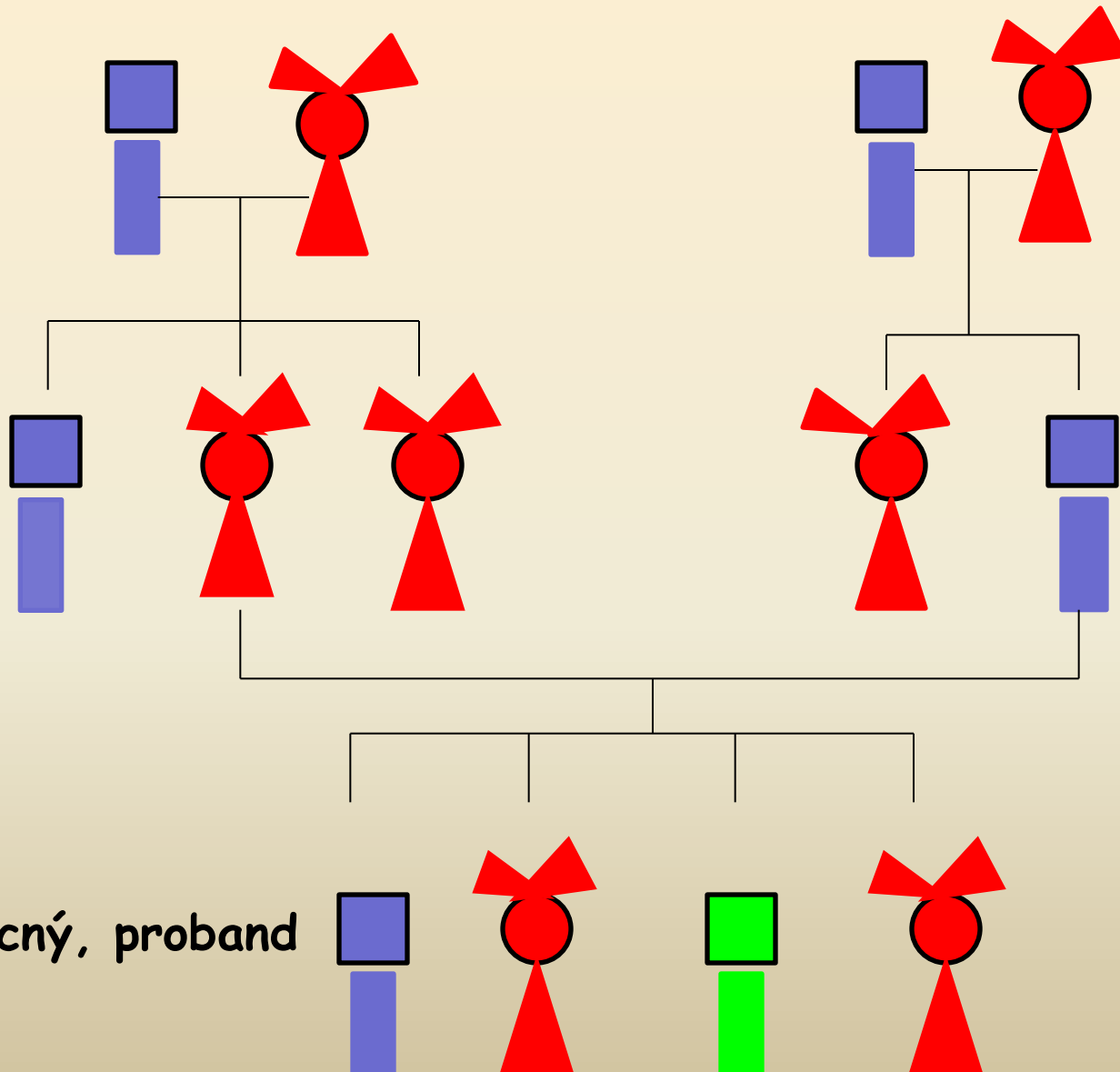
- Fransouzský neurolog a fotograf (1806-1875), který v roce 1868 poprvé popsal svalovou dystrofii, dnes označovanou jako Duchennova
- Onemocnění je způsobeno chybou v genu pro bílkovinu dystrofin, která je v každé svalové buňce, u pacientů s DMD tato bílkovina chybí nebo má chybnou funkci - někdy hovoříme o dystrofinopathii

Diagnostika DMD/BMD

- Neurologické vyšetření
- UZ svalů
- Biochemické vyšetření - jaterní testy (elevace enzymů)
- Výrazná elevace enzymu kreatinkináza (CK)
- Elektromyografie - EMG
- Genetické poradenství
- Molekulárně genetické vyšetření - DNA analýza
- Svalová biopsie a imunohistochemické vyšetření pouze, pokud není dg. stanovena méně invazivními metodami
- Prenatální diagnostika

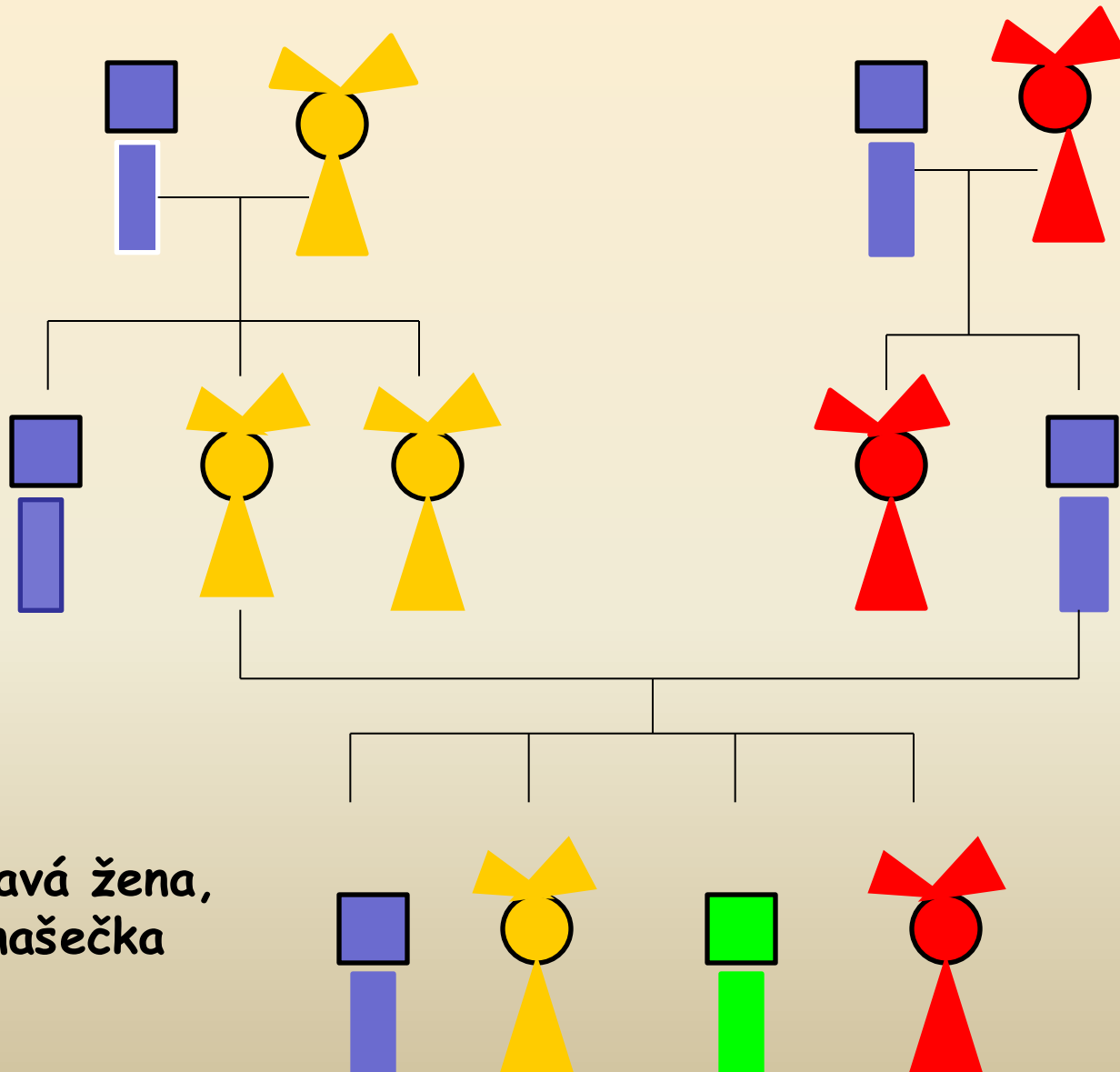
Rodokmen

X-recesivní dědičnost



Rodokmen

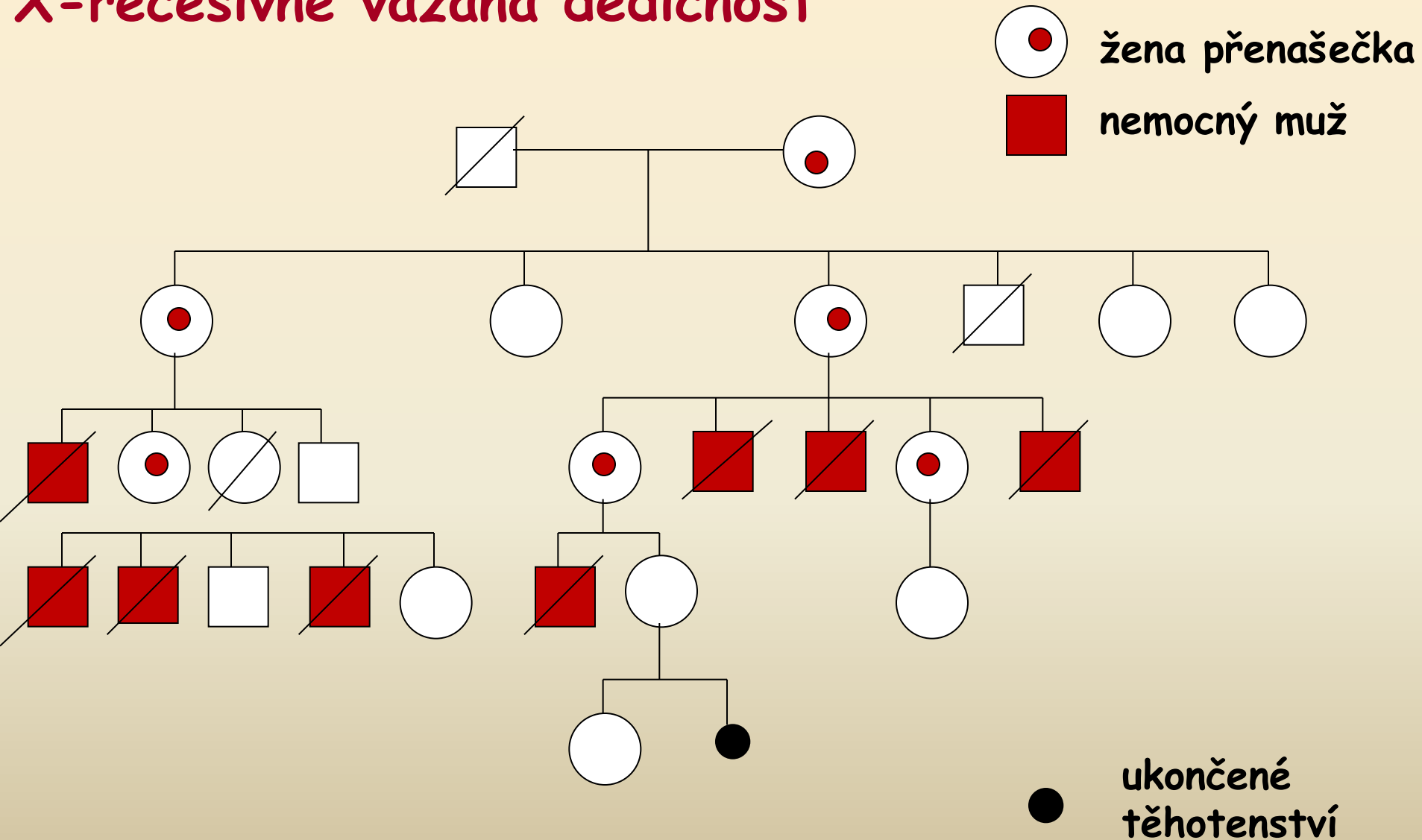
X-recesivní dědičnost



 Zdravá žena,
přenašečka

Rodokmen rodiny s opakovaným výskytem Duchenneovy svalové dystrofie

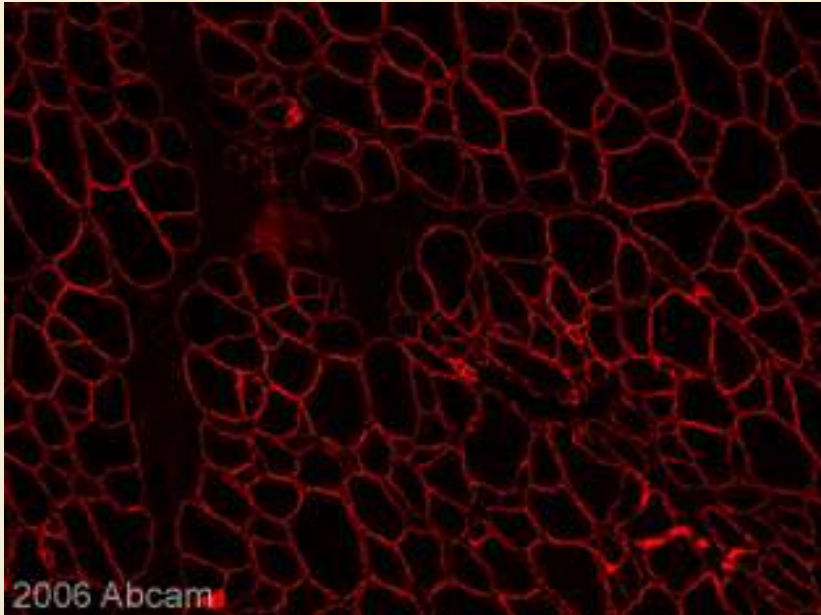
X-recesivně vázaná dědičnost



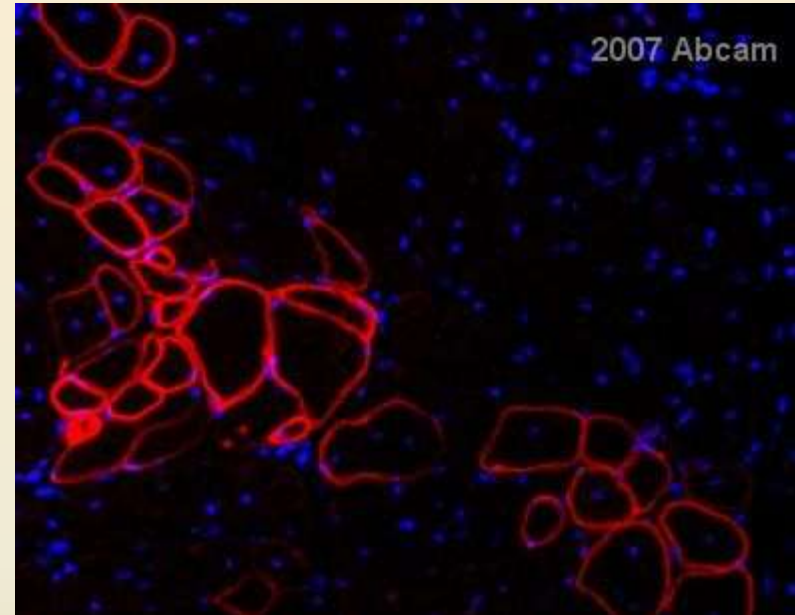
Možnosti vyšetření pacientů DMD/BMD

- přímá DNA analýza genu pro dystrofin syntézou 19 exonů dle Abbse 1991 (oblast Pm, ex 3, 4, 6, 8, 13, 19, 42, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 60)
- nepřímá DNA analýza s využitím intragenových polymorfních míst STR44, STR45, STR49, STR50, 5' (CA)_n, 3' (CA)_n
- MLPA - vyšetření delecí a duplikací v celé kódující sekvenci genu pro dystrofin (v současné době tzv. zlatý standard - test první volby)
- RNA analýza svalové tkáně, reverzní transkripce, PCR, sekvenční analýza
- PT test
- od 2006 DHPLC u probandů bez delece a RNA

Svalová biopsie



normální nález



částečně chybějící dystrofin
u pacienta s DMD/BMD

Detekce bílkoviny dystrofinu

Možnosti vyšetření potenciálních přenašečů

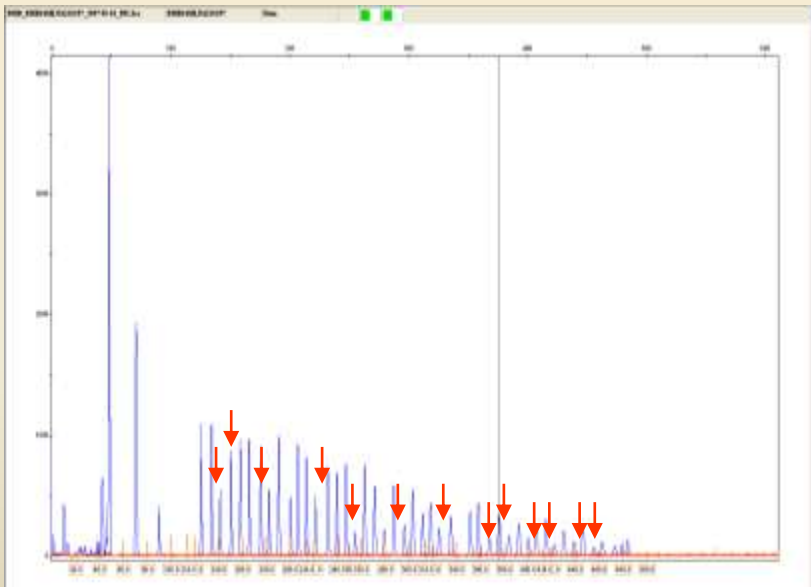
- nepřímá DNA analýza
- mRNA ze svalové biopsie
- real time PCR využívající fluorescenčních sond a koamplifikace referenčního genu
- FISH - detekce delecí v genu pro dystrofin - sondy Cytocel (ex 3-6, 8, 12, 13, 17, 19, 32-34, 43, 44, 45, 46-47, 48, 50, 51, 60)
- **MLPA - detekce delecí a duplikací**

Metoda MLPA® Multiplex Ligation Probe Amplification

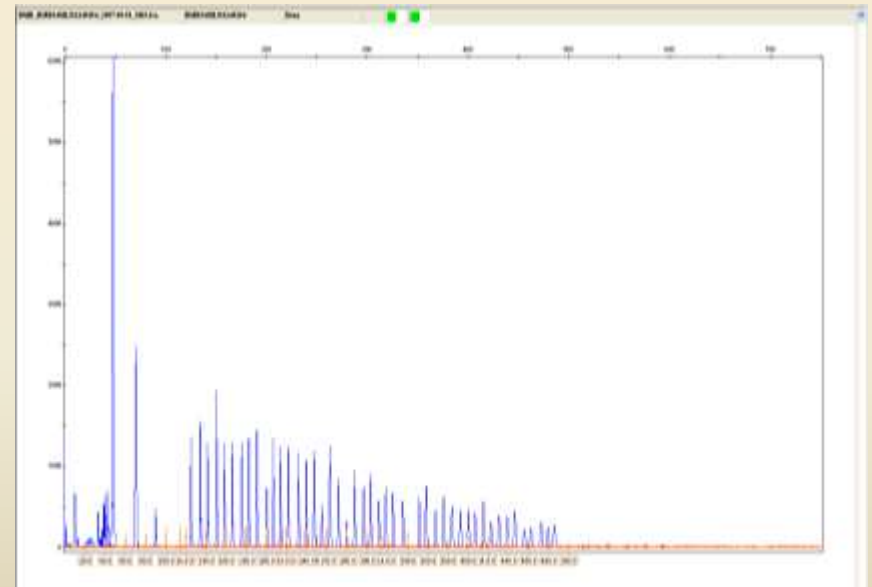
- Detekce delecí a duplikací
- Doplnuje a rozšiřuje spektrum metod využívaných v DNA diagnostice i v oblasti molekulární cytogenetiky

Detekce delecí a duplikací exonů v genu pro dystrofin

Metoda MLPA® Multiplex Ligation Probe Amplification



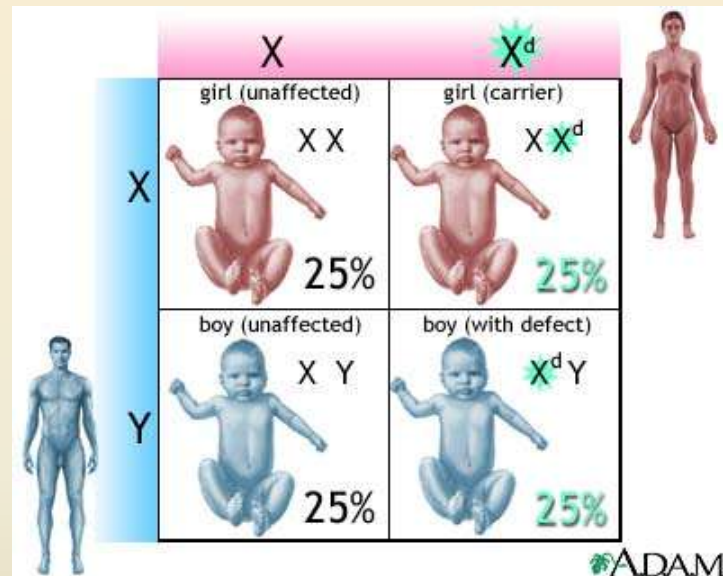
pacient s DMD
šipkami označeny deletované
úseky



zdravá kontrola

Duchennova svalová dystrofie

prenatální vyšetření plodu - matka přenašečka



Prenatální diagnostika DMD/BMD

- Metoda se volí dle výsledků genetického vyšetření rodiny
- **MLPA**
- přímá DNA analýza detekce delecí genu pro dystrofin u plodu mužského pohlaví
- nepřímá DNA analýza
- FISH delecí genu pro dystrofin
- volba pohlaví plodu (embrya)
- svalová biopsie plodu - již se neprovádí

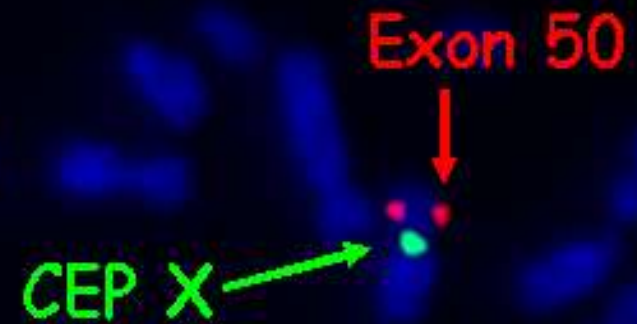
Preimplantační genetická diagnostika DMD -
detekován pouze jeden signál kontrolní DNA sondy
pro centromer chromosomu X, jedná se o nález
delece exonů 46-47 v genu pro dystrofin v embryu
mužského pohlaví (potvrzena DMD u embrya)

CEP X



del exon 46 - 47

Prenatální vyšetření z plodové vody – plod ženského pohlaví, normální nález, nebyla detekována delece exonu 50 v genu pro dystrofin ani na jednom X chromosomu



zelená - kontrolní DNA sonda pro centromeru chromosomu X

červená - lokus specifická DNA sonda pro exon 50 v genu pro dystrofin

Parent Project

Parent Project

(Projekt rodičů)

je sdružení rodičů a blízkých, jejichž děti se narodily se svalovou (muskulární) dystrofií Duchenne/Becker (DMD/BMD).



www.parentproject.cz