



# ***Klinický obraz FSHMD v české populaci***



**Stanislav Voháňka, Jana Sedláčková, Lenka  
Fajkusová, Josef Bednařík**

**Neurologická klinika FN Brno a LF MU Brno**

**Centrum molekulární biologie a genové terapie FN Brno**

*Neuromuskulární kongres Brno 23. května 2008*

# Epidemiologie

- Prevalence: 1- 5/ 100 tis
  - **3. nejčastější svalová dystrofie** po DMD/BMD a MD
  - Muži častěji symptomatictí než ženy
  - Věková penetrance ve 30: 95% muži; 69% ženy
  - Muži mají časnější začátek a častější peroneální slabost
  - Začátek v kojeneckém věku
    - 2% FSH
    - Asociace s těžkou a generalizovanou slabostí
  - Další systémové příznaky (porucha sluchu a zraku)

# Biologický podklad nemoci

- **Redukce velikosti DNA fragmentu v telomerické oblasti 4q (4q35)**
- Normálně 10-100 tandemových opakování D4Z4
- Nekóduje žádné geny
  - Asi ovlivnění okolních genů
    - Změny v organizaci sarkolemy a subsarkolemálního cytoskeletu (Reed a spol. 2006)
- V 98% homologní s telomerickou oblastí 10. chromozomu
- FSH velikost: 1- 8 D4Z4
  - Alela D4Z4 A a D4Z4 B
  - Méně než 1 opakování D4Z4- FSH nevznikne

# Klinicko- genetická korelace

- Dominantní: 70% - 90%
- Sporadický výskyt: 10%- 30%
  - Min. 50% somatický mosaicismus u asymptomatických rodičů, zvl. matek. (Lemmers a spol. 2004)
- Velikost delece 4q35 koreluje s tíží choroby
- „FSH-like“ bez vazby na 4q35: 0% to 5%

# Klinický obraz- slabost (1)

- První potíže od narození po pozdní dospělost
- Mimické svalstvo
  - Postižení mimického svalstva je ve 30 letech 95%
    - M. orbicularis oris
      - » Pískání, nafukování balónku, používání slámky, retní hlásky
    - M. orbicularis oculi
      - » lagofthalmus ve spánku
- Fixátory lopatky
  - M. latissimus dorsi, trapezius, romboides, serratus ant.
- Paže
  - Především biceps brachii
- Peroneální svalová skupina
- Často asymetrické postižení

# Klinický obraz- slabost (2)

## – Kořenové svaly HK

- M. pectoralis
- **M. deltoides ušetřen**

## – Kořenové svaly DK

- příznak rozvinuté choroby

## – Ušetřené svaly

- Respirační (RI v 1% případů)
- Bulbární
- Extraokulární

# Klinický obraz

- **Délka života není zkrácena**
- **Anticipace není známa**
- **Další systémové příznaky**
  - Percepční nedoslýchavost
  - Retinální vaskulopatie
  - Postižení srdce není (kondukční poruchy 2-5%)
  - Mentální retardace a epilepsie
    - Spojeno s rozsáhlými delecemi

# Pomocná vyšetření

- CK
  - 25% normální, max. 5x
- Svalová biopsie
  - Myogenní změny
    - Kolísání velikosti vláken, oj. nekrotická vlákna, angulární vlákna, vnitřní jádra
  - Zánětlivý infiltrát v 75%
    - Endomysiálně
      - » CD8
    - Perivaskulárně
      - » CD4
  - Biopsie zpravidla není nutná
    - Pokud ano: BICEPS



# Cíl - účastníci - metody

**Analýza klinického obrazu 38 dosud geneticky verifikovaných pacientů**

## **Metody**

- 1. Molekulárně genetické vyšetření**
  - Štěpení genomické DNA pomocí EcoRI a BlnI Separace pomocí pulzní gelové elektroforézy
  - Southern blot a hybridizace s radioaktivně značenou sondou
- 2. Analýza strukturovaných dotazníků pozitivních nemocných**

# Výsledky

- **38 nemocných** s redukcí D4Z4 repetice
  - 21 mužů a 17 žen
- Věk manifestace od 6 do 50 let
  - medián 18 roků
- 13 sporadických případů
- 25 s familiárním výskytem
  - 6 rodin s 3 generacemi postižených příbuzných

# Výsledky

- Zřetelná asymetrie postižení
  - 19 případů (50%)
- Postižení mimické muskulatury
  - 30x (79%)
- *Kontraktury v oblasti předloktí a chodidel byly nalezeny 1x*

# Svaly HK

Fixátory lopatek	37	97%
Prsní svaly	31	82%
Biceps	27	71%
Triceps	25	66%
Deltoides	25	66%

\*Pletenec ramenní byl postižen u všech nemocných

# Svaly DK

Pletenec pánevní	20	53 %
Peroneální svaly	14	37 %

- Slabost dolních končetin
  - 24x (63%)
  - Ve všech případech se jednalo o projev rozvinutého onemocnění

# Výsledky

- **Porucha srdečního rytmu**
  - 4 případy
    - 3x benigní supraventrikulární arytmií
    - 1x paroxysmální FiSi (starší pacient s ischemickou chorobou srdeční)
- **Retinální vaskulopatie**
  - 4 případy
- **Porucha sluchu**
  - 2 nemocní
- *Jiné extramuskulární abnormality nebyly zaznamenány*

# Závěr

FSHMD je i v české populaci častou svalovou dystrofií

Klinické projevy se významně neliší od souborů popsaných v zahraničí