

KONGENITÁLNÍ SVALOVÉ DYSTROFIE

Vondráček P.
Hermanová M.
Fajkusová L.

Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno
Patologicko-anatomický ústav LF MU a FN Brno
CMBGT IHOK FN Brno

Kongenitální svalové dystrofie (CMD, MDC) (Batten 1903)

- ✦ Skupina vzácných AR onemocnění
- ✦ Manifestují se již u novorozence a v kojeneckém věku svalovou slabostí a hypotonií
- ✦ Časté a typické problémy již při kojení.
 - ✦ U některých CMD – MDC syndromů asociace svalového postižení se strukturální lézí mozku, PNS a retiny

Kongenitální svalové dystrofie (CMD, MDC)

- ✦ Řada CMD variant s odlišnými fenotypy a širokým spektrem – nejtěžší fenotyp - Walker Warburg syndrom
 - ✦ Mnoho regionálních variant
 - západní merosin deficientní (MDC1A)
 - východní Fukuyama (FCMD)
- ✦ **Není známa incidence a prevalence**

Patofyziologie CMD

- ★ Geny kódující strukturální proteiny bazální membrány nebo extracelulární matrix –
MDC1A, UCMD1,2,3, ITGA7

- ★ Geny kódující glykosylaci alfa-dystroglykanu –
alfa-dystroglykanopatie

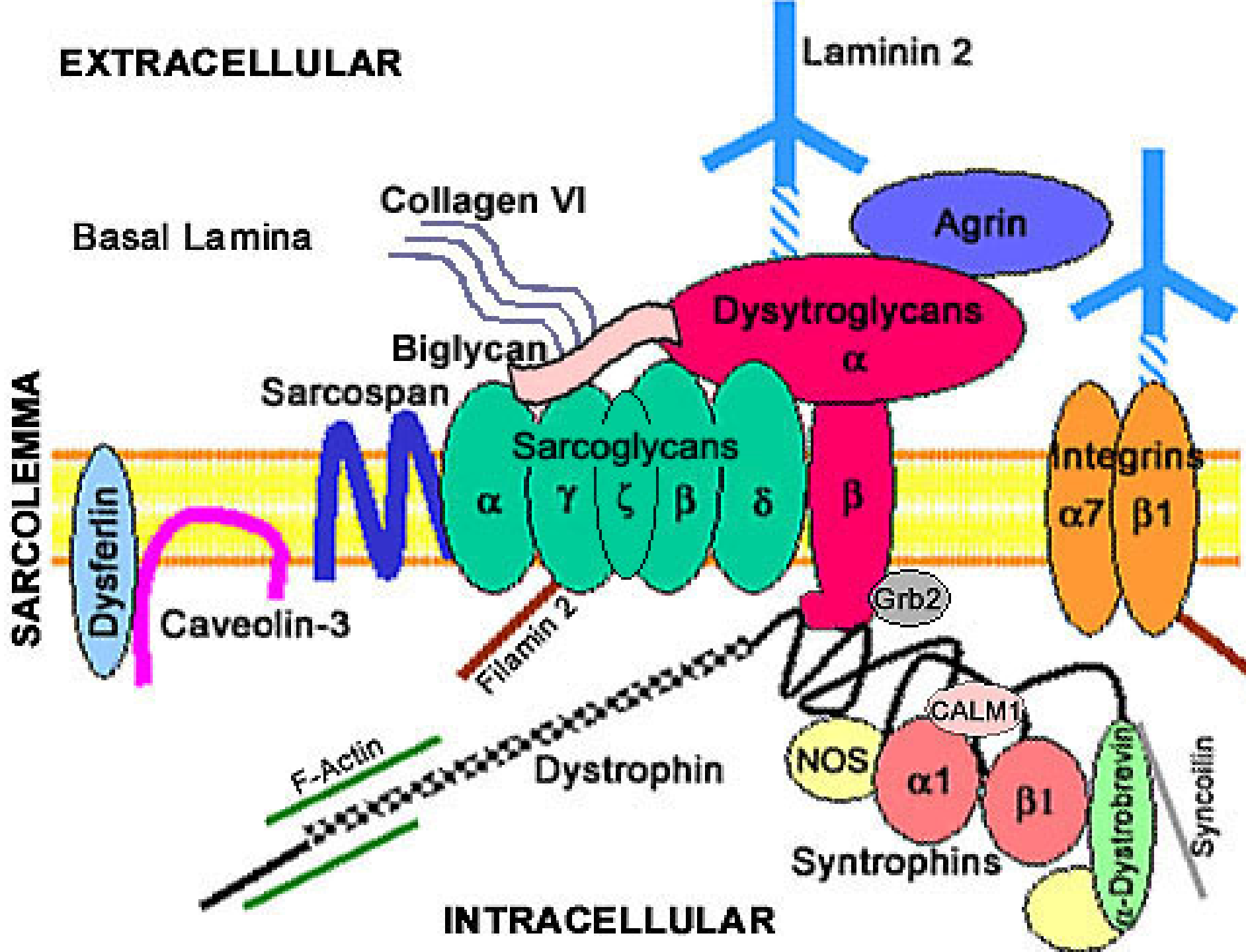
Abnormální glykosylace alfa-dystroglykanu.

Alfa-DG - extracelulární protein 156 kDa.

V interakci s beta-DG má transmembránovou signální funkci. Deficit Alfa-DG vede k rozpadu DAG.

**FCMD, WWS, MEB,
MDC1B, MDC1C, MDC1D**

- ★ Geny kódující proteiny endoplasmatického retikula – **RSMD1**



Klinické znaky CMD-MDC

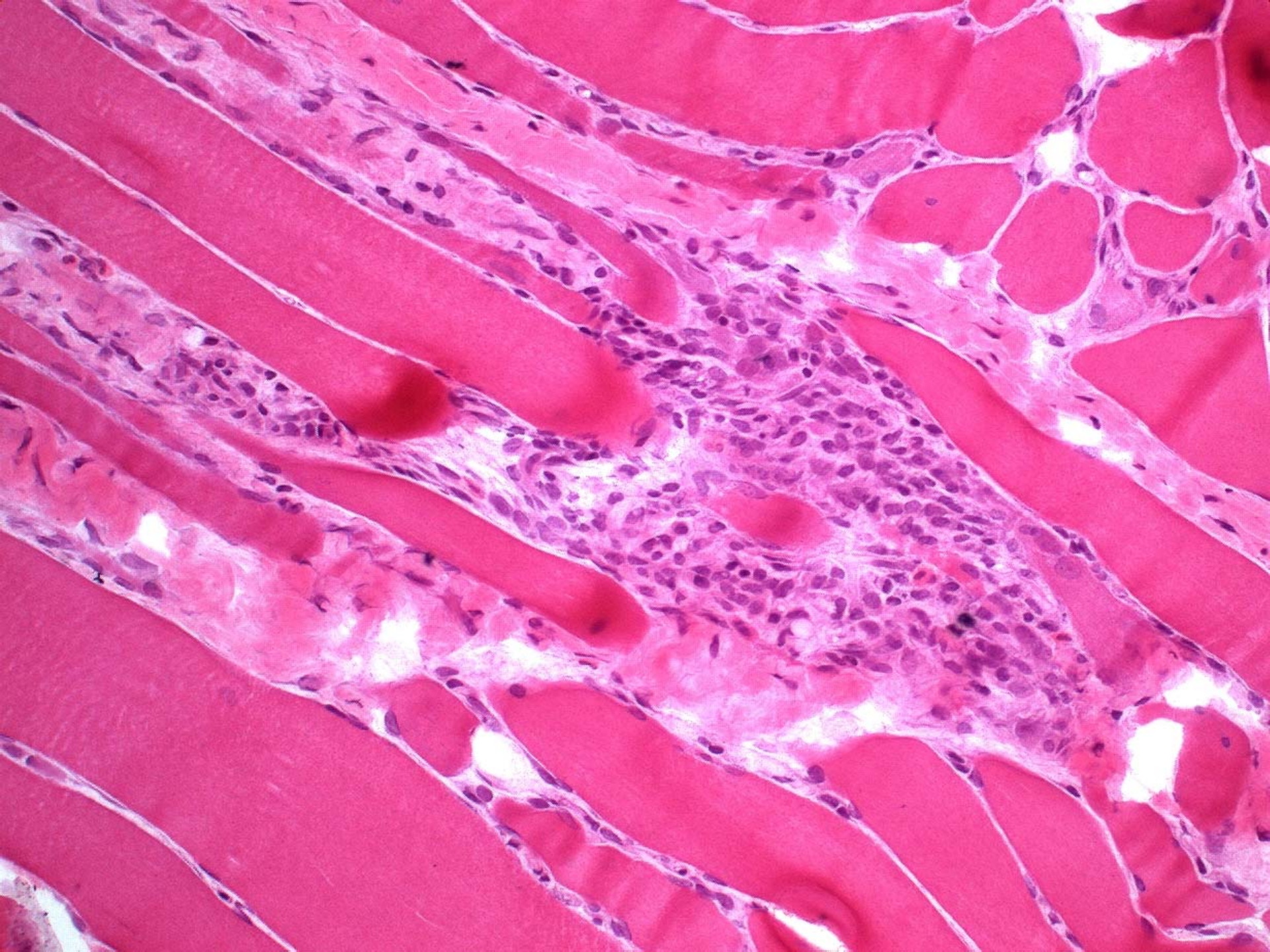
- ✱ Svalová slabost a hypotonie manifestní po porodu nebo v prvních měsících – floppy infant
- ✱ Problémy při kojení + neprospívání
 - ✱ Respirační insuficience
 - ✱ Pletencová svalová slabost
 - ✱ Svalové atrofie
- ✱ Kontraktury, arthrogryposa, skolióza
 - ✱ Parciální externí oftalmoplegie
 - ✱ Vysoká elevace CK

Diagnostika CMD-MDC

- ✱ **Klinický fenotyp**
 - ✱ **EMG**
 - ✱ **Svalové enzymy**
 - ✱ **Svalová biopsie – histologie + imunohistochemie, Western Blot**
- ✱ **Kožní biopsie (Laminin alfa2)**
 - ✱ **MRI mozku**
 - ✱ **Oční pozadí, ERG, VEP**
 - ✱ **DNA analýza**

Dif. diagnostika CMD-MDC

- ✱ SMA I. typu (M. Werdnig-Hoffmann)
- ✱ Kongenitální strukturální myopatie (např. myotubulární, CCD)
- ✱ Mitochondriální encefalomyopatie
 - ✱ Pompe + další metabol. myopatie
- ✱ Inflamatorní myopatie dětského věku (dermatomyositis) – zánětlivý lymfocytární infiltrát přítomen také u CMD !



Přehled a klasifikace CMD-MDC

- ★ **MDC1A** - LAMA 2 gen, 6q22. Klasická západní merosin deficientní varianta CMD - 40% CMD. Primární deficit merosinu (laminin alfa 2) Strukturální změny bílé hmoty na MRI mozku a demyelinizační periferní neuropatie.
- ★ **MDC1B** - 1q42. Svalové hypertrofie a časná respirační insuficience. Sekundární deficit merosinu, alfa i beta-dystroglykanu a integrinu alfa 7.

Přehled a klasifikace CMD-MDC

- ★ **MDC1C** - gen pro Fukutin - related protein (FKRP), 19q13.3.
Primární deficit alfa-dystroglykanu a sekundární deficit merosinu.
Těžší alelická varianta pletencové dystrofie LGMD 2I. Svalové hypertrofie.
- ★ **MDC1D** - LARGE gen, 22q12; humánní homolog genu LARGE mutovaného u myodystrofických myší, genový produkt – Large protein - glykosyltransferáza
1 případ – 17 letá dívka
deficit alfa-dystroglykanu, mentální retardace, strukturální změny BH mozku.

Přehled a klasifikace CMD-MDC

- ★ **Fukuyama CMD (FCMD)** - gen pro Fukutin, 9q3, sekundární deficit merosinu a alfa-DG závažné postižení mozku (mentální retardace, epilepsie), kosterního i srdečního svalu, Oční postižení – okohybné poruchy, retinopatie, katarakta. MRI mozku - Polymikrogyrie-pachygyrie až agyrie (cobblestone komplex).
Přežití 15-25 let
- ★ **Muscle-Eye-Brain (MEB) disease**, 1p3, mutace v genu POMGnT1, deficit alfa-DG, výraznější oční postižení (Santavuori et. al, Finsko 1977)
- ★ **Walker - Warburg (WWS)**, 9q34, mutace v genu POMT1, deficit alfa-DG, hydrocefalus, agyrie, oční malformace, amauróza
nejtěžší CMD fenotyp – přežití max. 3 roky

Přehled a klasifikace CMD-MDC

- ★ **Rigid spine with CMD (RSMD1), 1p35, mutace v genu SEPN1, Selenoprotein N, kontraktury extenzorů páteře – rigidita a skolióza (Dubowitz 1973)**
- ★ **ITGA7 - integrin alfa 7 deficit, 12q**
- ★ **Ullrich (UCMD1,2,3) – geny COL 6A1, A2, A3 kódující alfa 1, 2, 3 řetězce kolagenu 6 – časná kontraktury, hyperexkurzibilita distál. kloubů, folikulární hyperkeratóza.**

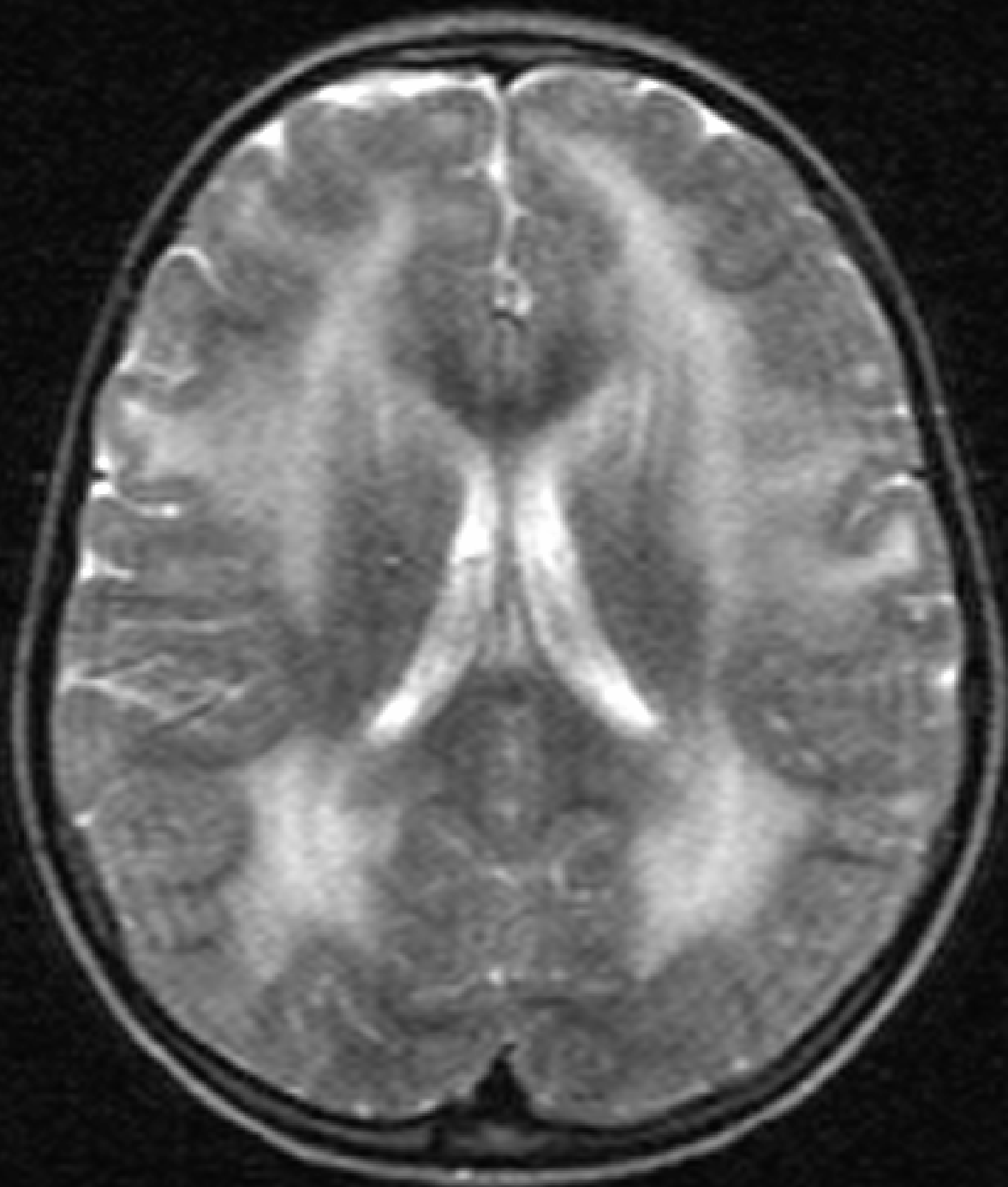
Kazuistika

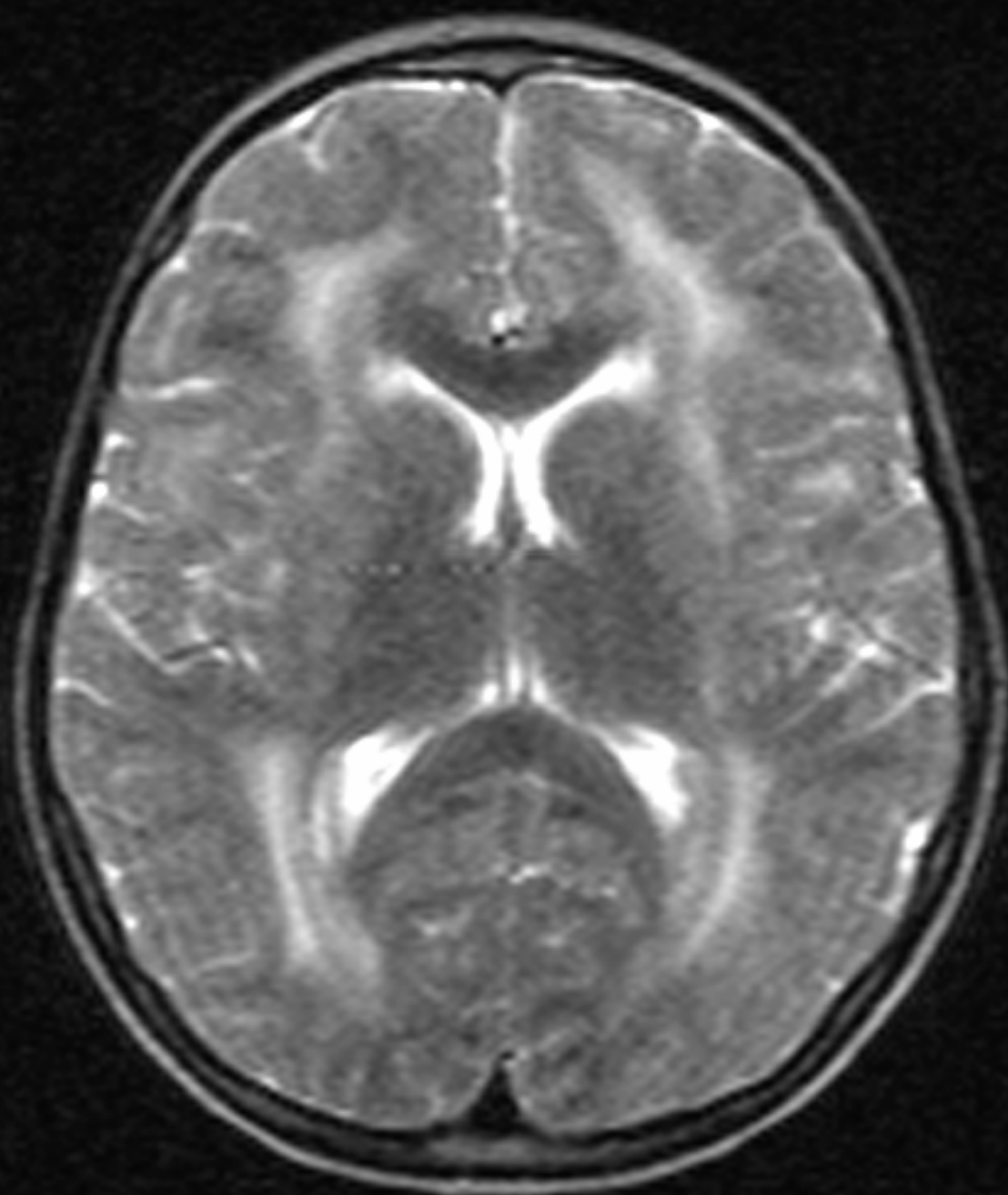
Magdalena 1995

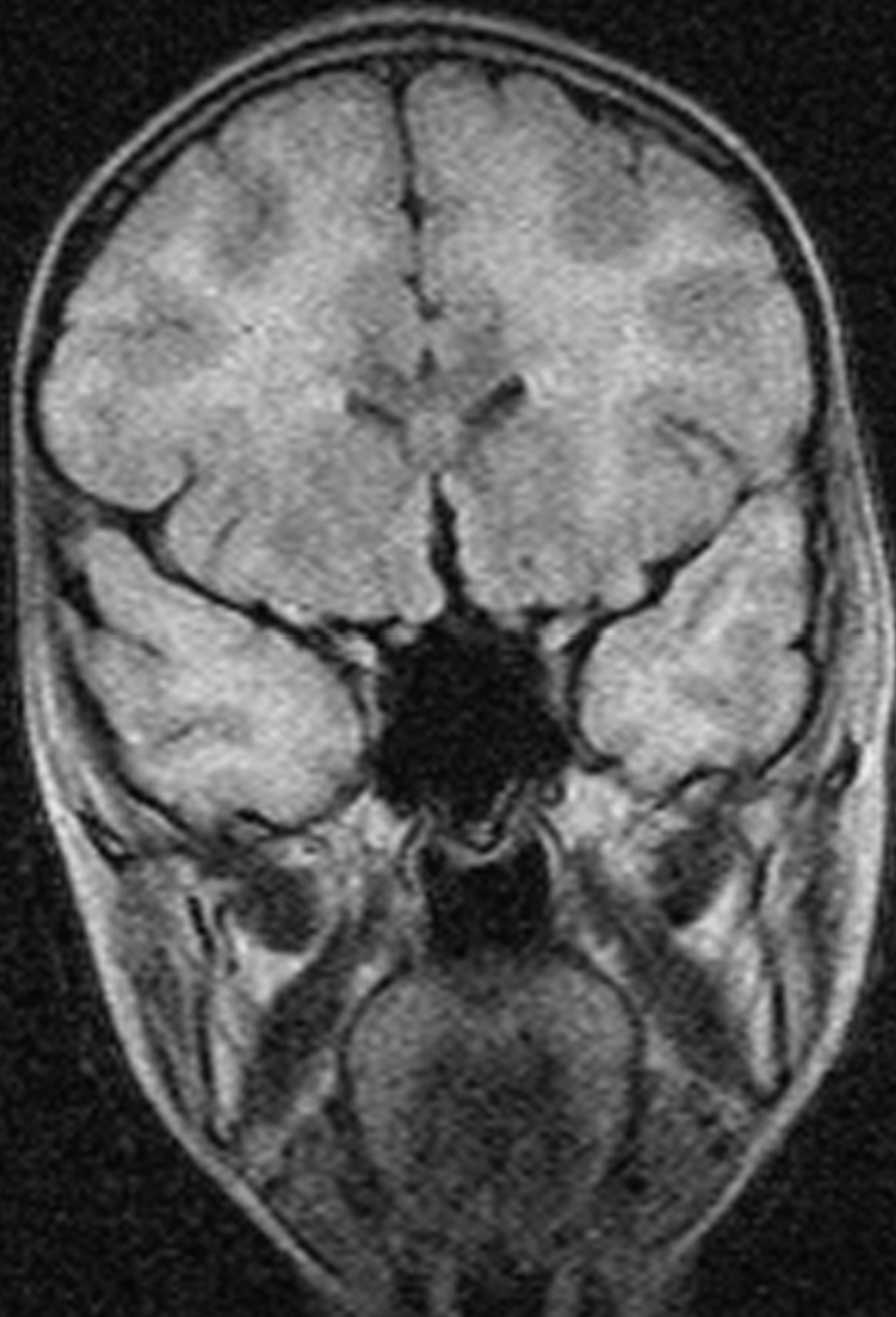
- ✦ Periferní hypotonický syndrom s časným rozvojem
- ✦ Retardace hrubé motoriky – sed a lezení v 1 roce, nikdy nechodila
 - ✦ 1997
 - ✦ EMG – myogenní léze
 - ✦ Svalová biopsie, kožní biopsie – deficit merosinu
 - ✦ MRI mozku – leukodystrofie
 - ✦ Dg. MDC1A

**★ 2007 – 2. gravidita matky.
Možnost prenatální diagnostiky?**

- ★ pletencová svalová slabost, masivní svalové atrofie, skolióza, trvale upoutána na vozík**
 - ★ CK 20 ukat/l**
 - ★ EMG – myogenní léze**
- ★ Kondukční studie – demyelinizační motoricko senzitivní neuropatie (MNCV n. peroneus 31 m/s, MNCV n. tibialis 34 m/s, SNCV n. suralis 38 m/s)**







DNA analýza

(Ruhr Universität, Bochum, SRN)

- ✱ Přímé sekvenování všech 64 exonů genu LAMA2 (6q22) a přilehlých intronových sekvencí
 - ✱ **Složený heterozygot**
- ✱ exon 46 c.6466C>T(p.Arg.2156Stop)
 - otec heterozygot
- ✱ IVS60-1G >C – matka heterozygot
 - ✱ **Prenatální diagnostika**
 - u plodu mužského pohlaví nebyla detekována žádná z mutací.

Kongenitální svalové dystrofie

- ★ Velká fenotypová i genotypová heterogenita – nové varianty
- ★ Celkově zatím identifikováno 12 genů, zodpovědných za CMD-MDC fenotyp. Předpokládá se existence min. 10 dalších – vazebná analýza (linkage).
- ★ Klinicky významná možnost záměny s inflamatorní myopatií dětského věku – neefektivní imunosupresivní léčba
 - ★ Genová terapie??