

OKULOFARYNGEÁLNÍ SVALOVÁ DYSTROFIE (OPMD) V ČESKÉ RODINĚ

KORELACE GENOTYP-FENOTYP

MAZANEC R¹, MILLER-REIBLE C³, BOJAR M¹, RYCHLÝ Z⁴,
SEEMANOVÁ E²

¹Neurologická klinika 2.LF UK a FN Motol, Praha

²Ústav biologie a lékařské genetiky 2.LF UK a FN Motol, Praha

³Institut für Humangenetik, Universität Würzburg, Německo

⁴Neurologické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice, Praha

OPMD - prevalence

- Ubikvitní rozšíření po celém světě
- Extrémní geografické rozdíly
- Québec – francouzští Kanad'ané 1: 1000 a Židé v Buchaře 1 : 700
- Francie 1 : 200 000

OPMD - klinika

Klasická trias

- Asymetrická bilaterální ptóza (2/3 případů)
- Dysfagie (1/3 případů)
- Dysartrie

Plus symptomy

- Zevní oftalmoplegie s diplopií
- Slabost proximálních svalů DK>HK
- Kondukční kardiomyopatie

OPMD - genetika

Short GCG expansions in the *PABP2* gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy

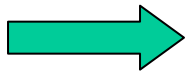
Bernard Brais¹, Jean-Pierre Bouchard², Ya-Gang Xie¹, Daniel L. Rochefort¹, Nathalie Chrétien¹, Fernando M.S. Tomé³, Ronald G. Lafrenière¹, Johanna M. Rommens⁴, Eichiro Uyama⁵, Osamu Nohira⁶, Segiu Blumen⁷, Amos D. Korczyn⁸, Peter Heutink⁹, Jean Mathieu¹⁰, André Duranceau¹¹, François Codère¹², Michel Fardeau³ & Guy A. Rouleau¹

Nature Genetics 1998

- Stabilní trinukleotidová expanze (GCG) v exonu 1 v genu (*PABP2*) polyadenylát vázající protein 2
- Lokus 14q 11-13
- Norma (GCG)₆, manifestace choroby při expanzi (GCG)₈₋₁₃
- Autozomálně dominantní dědičnost

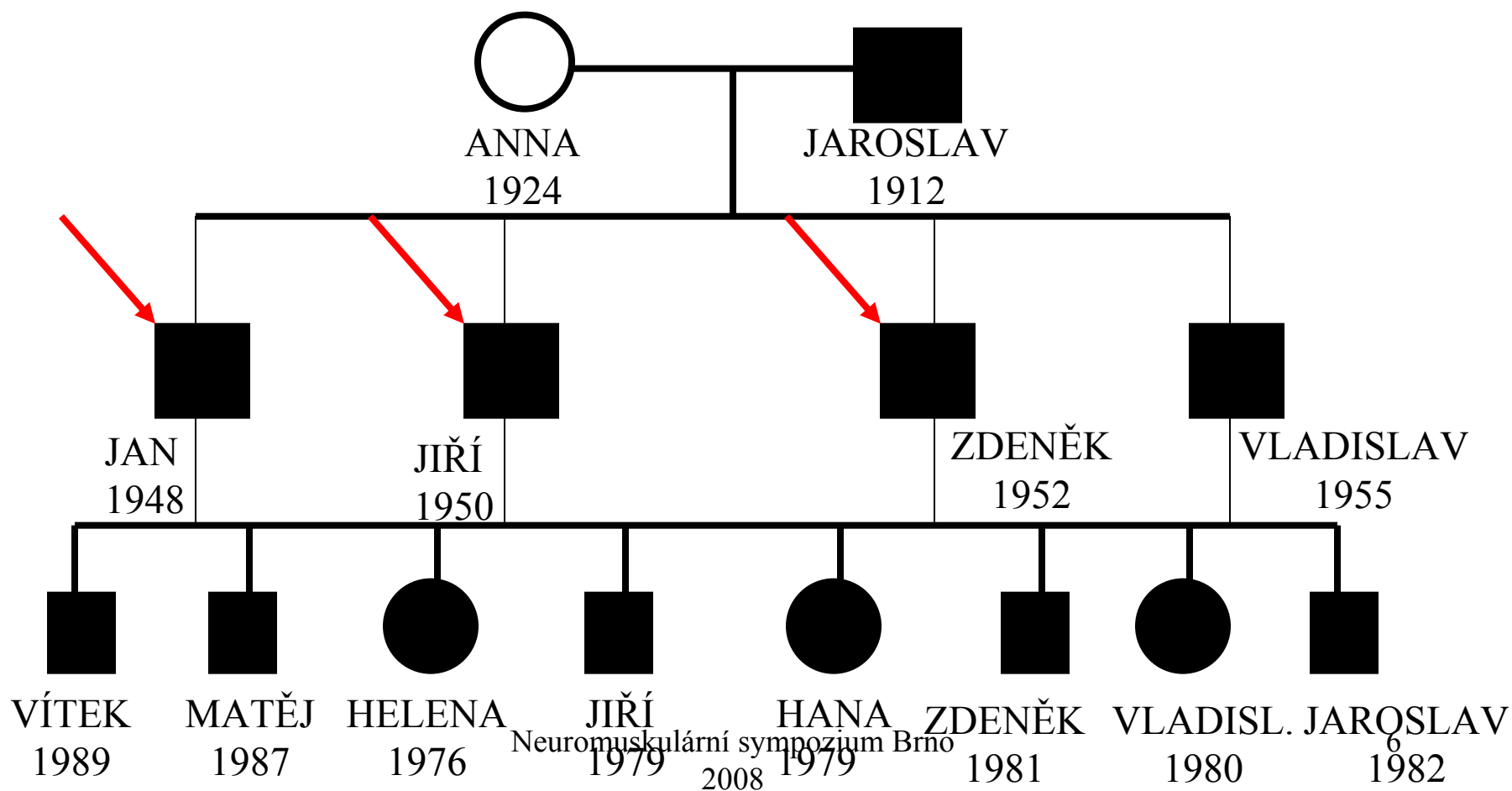
OPMD – genotyp-fenotyp

Manifestace u heterozygotů 4-6.dekáda
u homozygotů 2-4.dekáda

Potvrzená korelace genotyp-fenotyp tj. vyšší
počet tripletů  časný nástup a těžší
průběh choroby

OPMD rodina – rodokmen

heterozygoté (GCG)₁₁



Soubor - klinika

Subjekt	Věk	Ptóza	Dysfagie	Diplopie	Myopatie dřep	C5/8	L2/4	L5/S2	Vibrační čítí na DK
1	60	42	50	chybí	55	A	A	A	2/8
2	58	50	51	chybí	55	A	A	N	4/8
3	55	50	51	chybí	chybí	N	N	N	2/8

A – areflexie, N – nízké reflexy

Soubor - laboratoře

Subjekt	Kreatinkináza (ukat/l)	Myoglobin (ug/l)	Spirometrie FEV1(%)	TTE EF (%)	EMG
1	43	390	96	41	myog bez fibs
2	14.2	174	98	60	myog bez fibs
3	6.5	117	98	60	myog bez fibs

OPMD - fenotyp

- Ptóza bilaterálně
- Okohybné funkce zachované
- Atrofie mimických svalů
- Myopatická chůze
- Vážne dřep

OPMD - terapie

- Ptóza – chirurgická – až když je porucha visu (recidiva 13%)
alternativa – speciální brýle (ŘMV, čtení)
- Dysfagie - ztráta hmotnosti, opakované aspirace, pneumonie
 - myotomie horního esofageálního svěrače (recidiva u 50% do 6 let)
 - PEG
 - jazyk oslabený, ale funkční, bez atrofií

OPMD - závěr

- Relativně vzácná tripletová choroba s dobrou korelací genotyp-fenotyp
- Extrémně stabilní PABP2 gen-čerstvé mutace vzácně
- Stabilní fenotyp : ptóza-dysfagie-myopatie s nástupem v pozdní dospělosti
- DNA analýza – nejen potvrzení dg., ale podle počtu GCG tripletů lze stanovit přesnou prognózu
- Dif.dg : myastenia gravis, dystrofická myotonie, mitochondriální myopatie-oftalmoplegia plus