

Emery Dreifuss muskulární dystrofie autosomálně dominantní v důsledku nové mutace v *LMNA* genu.

Laššuthová P, Baránková L, Maříková T,
Kraus J, Lukáš Z a Seeman P.

DNA Laboratoř, Klinika Dětské Neurologie FN Motol, Praha

Muskulární dystrofie typu Emery Dreifuss: Svalová dystrofie + kontraktury loktů + postižení srdce

- X- vázaná forma:

- Chybění proteinu emerinu, a mutace v genu EMD
- Dg.: imunohistochemie (sval. biopsie, stěr bukální sliznice) + event. DNA

- Autosomálně dominantně dědičná forma:

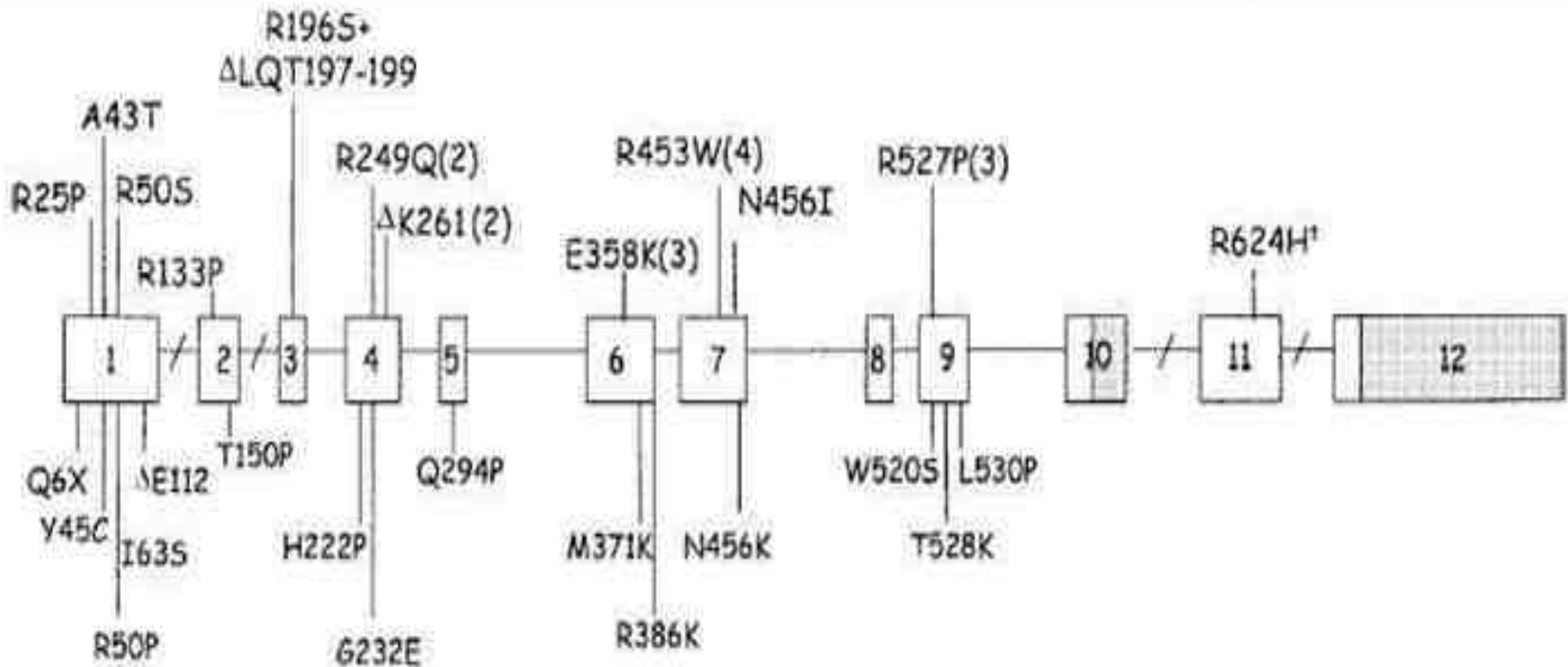
- Norm. přítomný emerin, ale mutace v genu *LMNA*
- Dg.: DNA

■ Časná diagnóza je velice důležitá, protože implantace kardioverter-defibrilátoru může zabránit náhlé srdeční smrti.

Mutace v genu *LMNA* u pacientů s AD EDMD

- většinou missense a ve všech částech genu

– není prevalentní mutace



Lokalizace mutací v *LMNA* genu, které byly nalezeny u pacientů s EDMD.

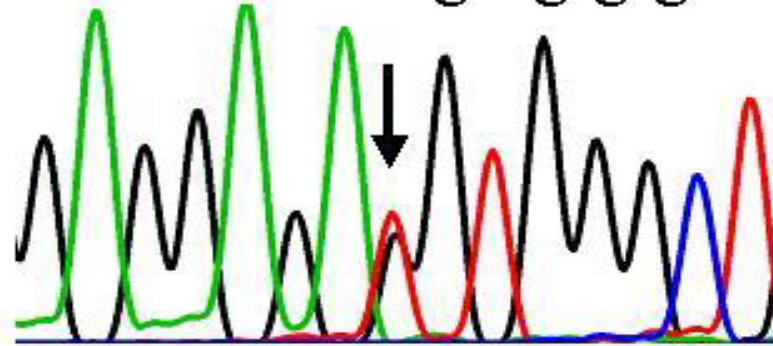
Vyšetření **LMNA** u českých pacientů se svalovou dystrofií – s podezřením na EDMD

- Vyšetřeno **8 pacientů** sekvenováním všech 12 exonů genu **LMNA**
- Mutace **p. Arg386Met** u jednoho pacienta – 12,5 %
- **Pacient se sporadickým výskytem EDMD v rodině**

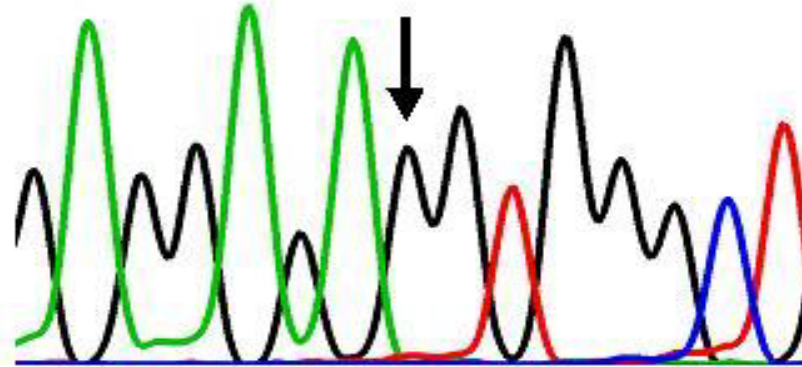
Mutace p. Arg386Met (c.1157 G>T)

G A G G A G A G g t g g g c t

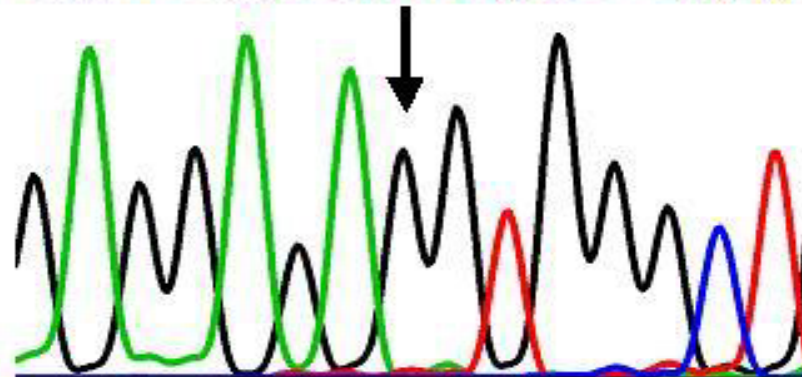
Patient



Patient's
Father
(healthy)



Patient's
Mother
(healthy)



**U pacienta,
ale ne u
rodičů
(de-novo)**

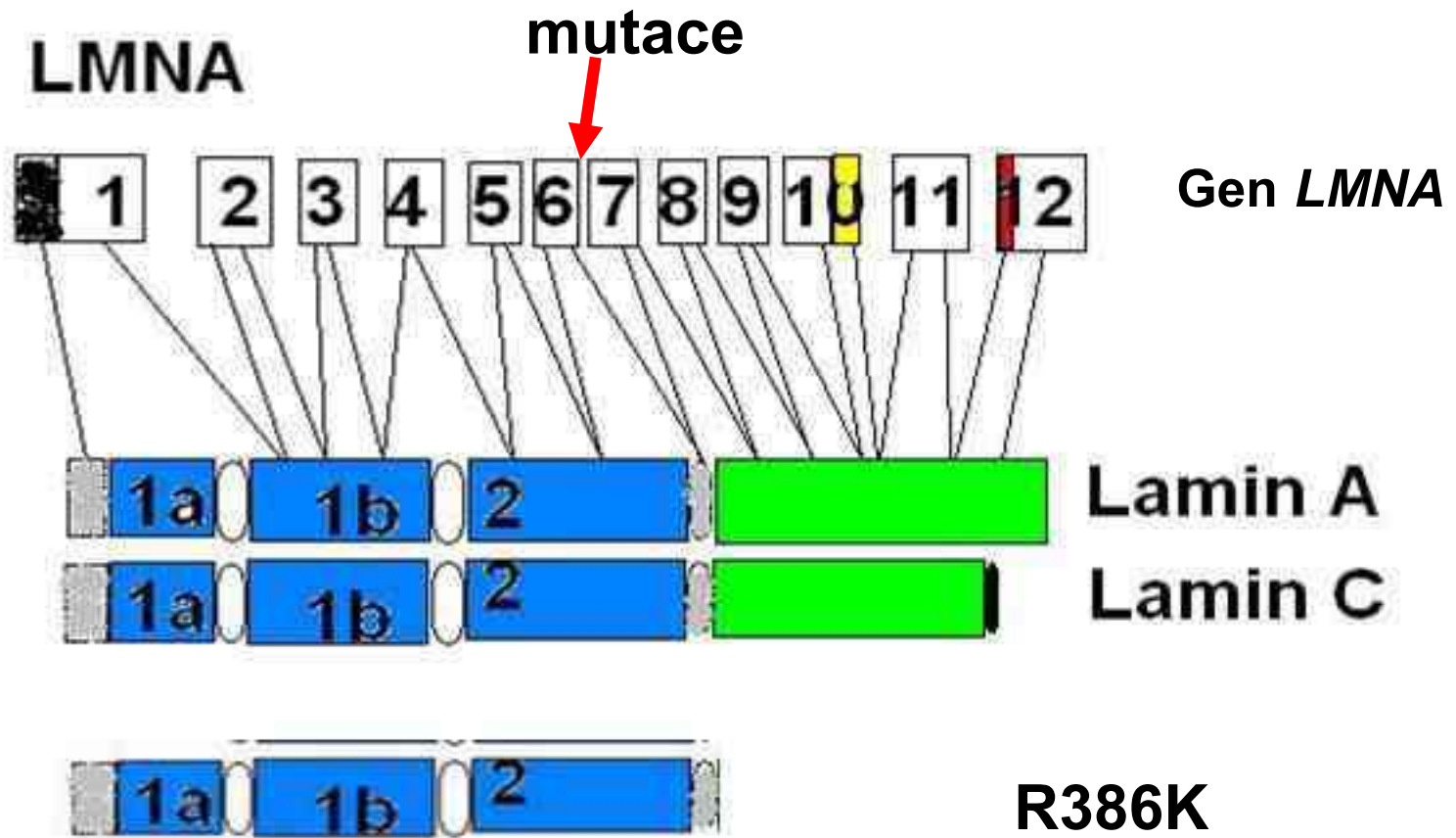
**Parentita
ověřena
sadou 10
STR
markerů**

Mutace p. Arg386Met predikuje poruchu sestřihu mRNA a tvorbu aberantního proteinu:

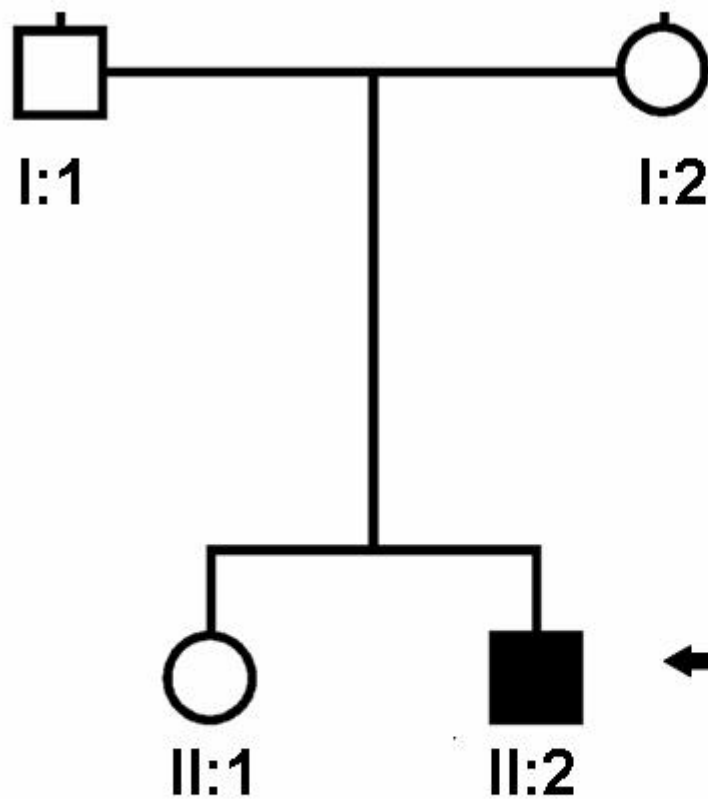
- p. Arg386Met (AGG-ATG, AGgtggg-ATgtggg)
- Mutace poslední base exonu 6 *LMNA* genu,
- (**invariabilní „povinné“ G zmizí**)

- Bonne et al. u rodiny s EDMD : p.Arg386Lys (AGG-AAG, AGgtggg-AAgtggg) Dokázali na RNA úrovni, že tato mutace vede k zániku sestřihového místa a ke vzniku aberantního proteinu.

Mutace R386K: mechanismus na proteinové úrovni



Rodokmen:



← c. 1157 G>T

Klinický náález

- **První příznaky od jednoho roku života:** potíže se vstáváním a posazováním se
- Od 5ti let- **kontraktury Achill. šlach**
- Od 9ti let- kontraktury flexorů obou loktů
- Od 15ti let používání vozíku- omezená schopnost chůze
- **Dosud neměl postižení srdce**

Laboratoř:

CK: 11.75 μ Kat/L, LD 14.5 μ Kat/l (ve 3 letech)

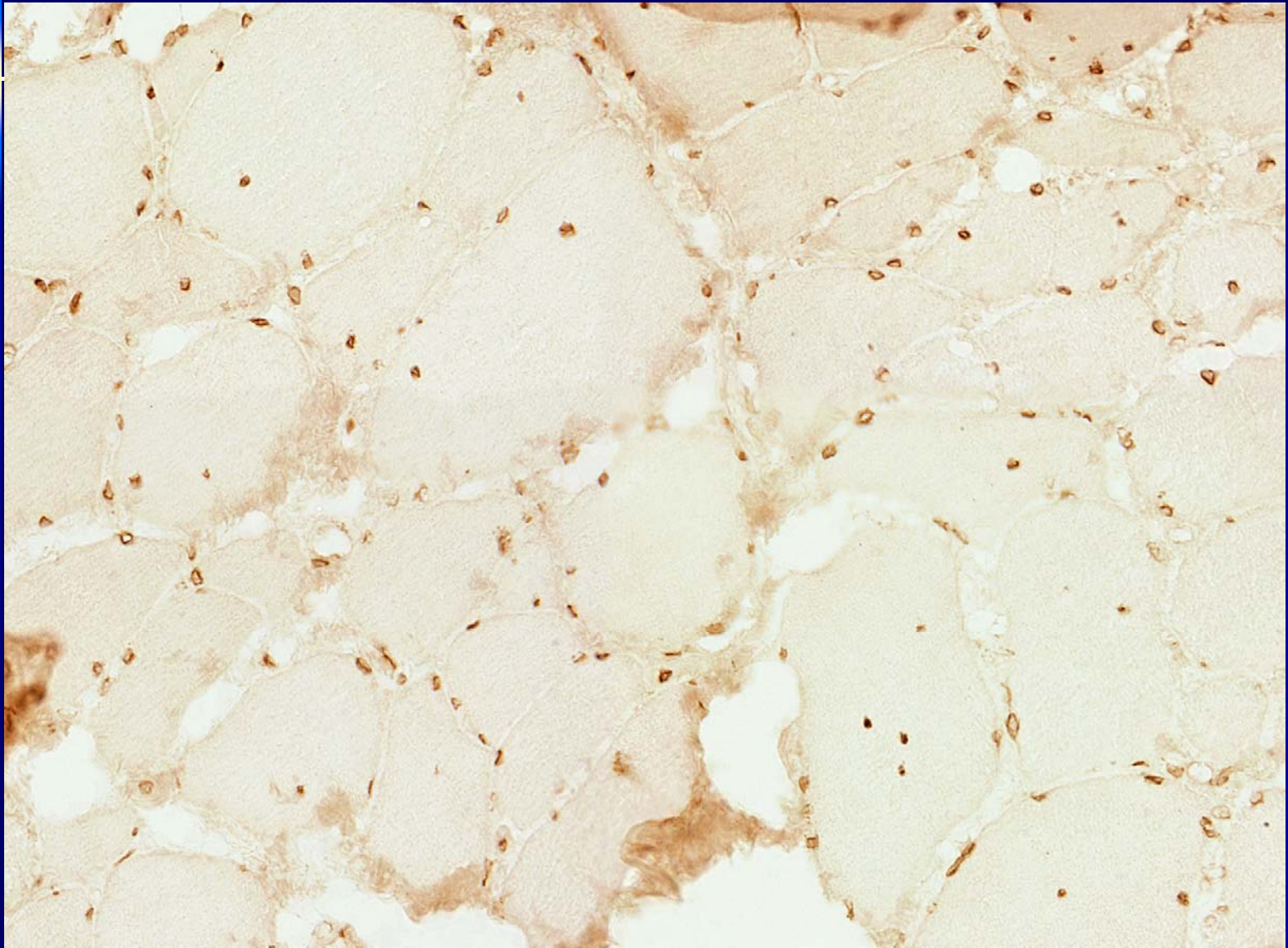
CK: 9.81 μ Kat/L, LD 11.2 μ Kat/l (v 11ti letech)

Svalové biopsie:

V 5ti letech- dystrofin- norm. náález

V 11ti letech- emerin- emerin norm. přítomen

Svalová biopsie (40x) - emerín normálně přítomen



Věk 21 let.

- **Difúzní atrofie svalstva**

- Minim. vrstva podkožního tuku

- **Horní končetiny:** proximální slabost a atrofie svalstva paží, předloktí a ruce bez atrofií a svalové slabosti, reflexy C5-8 bilat. oslabené, zhoršení kontraktur loktů - do 90 stupňů

- **Dolní končetiny:** proximální slabost, atrofie svalstva lýtek i stehen, reflexy L2-S2 bilat. oslabené, kontraktury Achill. šlach: 100 stupňů

- **Trupové svaly** – skoliosa Th páteře a výrazná slabost bederních svalů – znemožnila chůzi

Věk 21 let.

- Skolióza Th páteře
- Rigid spine syndrome

Hyperlordósa bederní

**24 hodinové EKG
(každoročně)-
norm. nález**

Závěry

- **Dostupnost vyšetření *LMNA* genu pro pacienty s EDMD s normálním emerinem v ČR**
- **AD EMD je i bez postižení srdce – aspoň do začátku 3. dekády**
- **Doporučení vyšetřit *LMNA* gen u pacientů s časným začátkem svalové dystrofie a kontrakturami, bez ohledu na výskyt v rodině a na pohlaví**

**Vyšetření genu pro
Lamin A a C bylo
provedeno díky podpoře
grantu**

IGA MZ ČR NR 8330-3

Poděkování:

- **Děkuji všem spoluautorům a celému kolektivu DNA laboratoře za spolupráci**