

Kurs CMKP „Neurogenetyka i genetyka kliniczna chorób układowych”

22.11.2016

**Najczęstsze choroby nerwowo-mięśniowe:
dystrofia mięśniowa Duchenne’a/Beckera i
inne dystrofie, rdzeniowy zanik mięśni,
choroba Charcot-Marie-Tooth.
Klasyfikacja i obraz kliniczny.**

Dr n.med. Maria Jędrzejowska

Zespół Nerwowo-Mięśniowy IMDiK PAN, Warszawa

Choroby nerwowo-mięśniowe

- Grupa chorób heterogenna klinicznie i genetycznie (około 300 genów)
- Wspólne objawy:
 - osłabienie i zanik mięśni
 - wiotkość
 - brak lub osłabienie odruchów głębokich
 - podwyższone wartości CK (tylko w niektórych jednostkach chor.)
- Diagnostyka: EMG, biopsja mięśnia, w przypadku typowych klinicznie i homogennych molekularnie chorób jak DMD czy



Dystrofie mięśniowe

- Heterogenna klinicznie i genetycznie grupa chorób, charakteryzująca się **osłabieniem siły mięśniowej i zmianami dystroficznymi w mięśniu**
- Różny rozkład zaników, wiek zachorowania i sposób dziedziczenia
- Najczęstsze postaci:
 - DMD/BMD (dystrofia mięśniowa Duchenne'a/ Beckera)
 - LGMD (dystrofia mięśniowa obręczowo-kończynowa)
 - FSHD (dystrofia mięśniowa twarzowo-łopatkowo-ramieniowa)
 - DM1/2 (dystrofia miotoniczna 1 i 2)
 - EDMD (dystrofia mięśniowa Emery-Dreifussa)
 - CMD (wrodzone dystrofie mięśniowe)

Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a

- Chód kołyszący, wstawanie z pozycji leżącej przy pomocy manewru Gowensa
- Utrata umiejętności samodzielnego chodzenia około 11-13rż
- Przykurcze stawowe, skolioza
- Stopniowo rozwijająca się niewydolność oddechowa
- Czas przeżycia u pacjentów niewentylowanych około 19 rż
- Objawy ze strony innych narządów:
 - kardiomiopatia (1/3 chorych w 14rż, 100% chorych po 18 rż)
 - zaburzenia poznawcze (średnie II - dolna granica normy, często opóźniony rozwój mowy, deficyt uwagi, zaburzenia ze spektrum autyzmu)

Dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a- diagnostyka

- Bardzo wysokie wartości CK
 - przed 5 rż 50-200x (kilka- kilkadziesiąt tysięcy IU/l), spada ok. 20% na rok
- Diagnostyka genetyczna - mutacje genu DMD (1/3 mutacji *de novo*):
 - 65% delecje
 - 30% mutacje punktowe
 - 5% duplikacje
- W przypadku braku delecji – w pierwszej kolejności biopsja mięśnia- zmiany dystroficzne i brak/niedobór dystrofiny w immunohistochemii

DMD- standardy opieki

- Standardy opieki:
<http://www.treat-nmd.eu/dmd/care/family-guide/>
- Rejestr chorych WUM <http://neurologia1.wum.edu.pl/node/115>
- Wskazana sterydoterapia (prednison 0,6-1 mg/kg mc/dobę), wydłużająca okres samodzielnego chodzenia o około 2-5 lat, opóźniająca wystąpienie kardiomiopatii i skoliozy
- Mutacje punktowe- ataluren (supresja kodonów nonsensownych)

Inne dystrofinopatie

- BMD (Becker muscular dystrophy)- częstość 1: 20-30 tys.; łagodniejszy przebieg: pierwsze objawy zwykle 5- 20rż (śr. 12 rż), utrata zdolności chodzenia- zwykle 4 dekada, przeżycie przed 60 rż- niewydolność oddechowa lub powikłania kardiologiczne
- Forma pośrednia (między DMD a BMD)
- Kardiomiopatia rozstrzeniowa (objawy zwykle 2-3 dekada, podwyższone CK)
- Bezobjawowa hiperCK-emia (del. eksonów 33-45)

Nosicielki DMD, BMD

- 1/3 mutacji DMD - *de novo*
- 15-20% matek chłopców z DMD- mozaicyzm germinalny
- 50% nosicielek - podwyższone CK (2-10x n)
- Większość nosicielek bezobjawowa, poza niewielkim przerostem łydek i podwyższonym CK
- ok.8% nosicielek – objawowa
 - osłabienie siły mięśniowej (od niewielkiego do ciężkiego, imitującego DMD/BMD)
 - kardiomiopatia rozstrzeniowa
- do 40% zaburzenia kardiologiczne – zwykle po 30 rż, ale i wcześniej
- wskazana identyfikacja nosicielek w rodzinach ryzyka
- u potwierdzonych nosicielek: EKG + ECHO serca >16 rż/ 5 lat (chyba, że wcześniej występują objawy)

Dystrofia mięśniowa obręczowo-kończynowa (ang. Limb-girdle muscular dystrophy, LGMD)

- Heterogenna grupa genetycznie uwarunkowanych dystrofii mięśniowych, charakteryzująca się proksymalnym osłabieniem siły mięśniowej, oszczędzeniem mięśni twarzy i mm. gałkoruchowych)
- Dziedziczona AR i AD (AR znacznie częstsza)
 - AR- podtypy LGMD2A do LGMD2T
 - AD- podtypy LGMD1A do LGMD1H
- W sumie mutacje ok. 30 genów związanych z obrazem LGMD

LGMD2A – najczęstsza postać LGMD (kalpainopatia)

- ok. 40 % wszystkich LGMD
- początek zachorowania 2-40 rż
- przebieg różny - ciężki lub łagodny
- brak objawów kardiologicznych
- wysokie wartości CK – 5-20X n)
- dziedziczenie AR
- związana z mutacjami genu *CAPN3*
- najczęstsza mutacja- c.550delA
- mutacja c.550delA genu *CAPN3*
u 78% polskich pacjentów z LGMD2A
(Dorobek M et al., Genet Test Mol Biomarkers
2015; 19:637-400)

LGMD2B (dysferlinopatia)

- Początek ok. 20 rż, przebieg powoli postępujący, unieruchomienie w 4-ej dekadzie
- Początkowo zajęte mięśnie obręczy biodrowej i barkowej, ale także zanik mm. łydek!
- Wysokie wartości CK (20-150x n) w aktywnym okresie trwania choroby
- Heterogenność fenotypowa – miopatia Miyoshi, DMAT)
- Dziedziczenie AR
- Związana z mutacjami genu *DYSF*

LGMD współistniejące z kardiomiopatiami:

- LGMD1B (laminopatia)
- LGMD1D (desminopatia)
- LGMD2C, LGMD2E, LGMD2F
(sarkoglikanopatie)
- LGMD2G (teletoninopatia)
- LGMD2I (*FKRP*)

Diagnostyka LGMD

- Analiza rodowodu (AR vs AD) i obrazu klinicznego (wiek wystąpienia objawów, rozkład zaników, zajęcie m.serca, poziom CK)
- Badanie w kierunku najczęstszej mutacji c.550delA genu *CAPN3*
- Badanie biopsji mięśniowej z oceną immunohistochemiczną
- Panel NGS

Dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa (ang. facioscapulohumeral muscular dystrophy, FSHD)

- najczęstsza dystrofia po DMD i DM1
- częstość ok. 1-20 tys.
- dziedziczona AD
- duża penetracja
- duża zmienność objawów, międzyrodzinna i wewnątrzrodzinna
- heterogenność genetyczna:
 - delecja regionu D4Z4 w regionie subtelomerowym 4 q w 95%
 - mutacje genu *SMCHD1* w 5%

FSHD – objawy

- początek przed końcem drugiej dekady życia (90 % przypadków), progresja powolna, szybka lub przebieg stacjonarny
- osłabienie mięśni twarzy, ksobnych kończyn górnych, dystalnych w kończynach dolnych, znaczna hyperlordoza duża asymetria objawów
- u około 4% FSHD o wczesnym początku– objawy osłabienia mięśni twarzy przed 5 r.ż., osłabienie mięśni szkieletowych – przed 10 r.ż

FSHD- diagnostyka

- CK poniżej 5x n
(zwykle ok. 1000 IU/l)
- Badanie genetyczne:
 - FSHD1-delecja powtórzeń
D4Z4 w regionie
subtelomerowym 4q
n - 11-100 D4Z4
objawy n <10 D4Z4
 - Korelacja między liczbą
zachowanych powtórzeń a
nasileniem objawów
 - FSHD2- mutacje *SMCHD1*

Dystrofia mięśniowa Emery-Dreifuss'a (EDMD)

- Charakterystyczny fenotyp:
 - przykurcze ścięgien Achillesa i stawów łokciowych
 - powoli postępujące osłabienie i zanik mięśni
 - zaburzenia kardiologiczne-kardiomiopatia z zaburzeniami przewodzenia
- Dziedziczenie XR, AD, AR
- Mutacje genów *STA* i *LMNA* (u ponad 50% pacjentów)

Dziedziczna neuropatia ruchowo- czuciowa

Choroba Charcot-Marie Tooth (CMT, HMSN)

- Heterogenna grupa dziedzicznych neuropatii
- Częstość ok. 1: 2,5 tys.
- Różny wiek wystąpienia i nasilenie objawów
- Objawy: dystalne osłabienie i zanik mięśni z zaburzeniami czucia, deformacja stóp (stopy wydrążone)
- Heterogenność genetyczna- >70 genów związanych z patogenezą z CMT
- Klasyfikacja oparta na typie dziedziczenia i szybkości przewodzenia
 - CMT1 – AD, demielinizacyjne (NCV<38m/s)
 - CMT2 – AD, aksonalne , (NCV >38 m/s)
 - CMTX –X-linked
 - CMT4 – AR
 - Inne: Dejerine-Sotas, HSAN, HMN ...

CMT1A

- Najczęstsza postać CMT
 - około 50% wszystkich CMT, nawet 80% CMT1
 - w Polsce być może rzadsza- ok. 31% CMT w materiale IMDiK PAN
 - Dziedziczenie AD, niepełna penetracja
 - Związana z duplikacją genu *PMP22*
 - Inne fenotypy:
 - mutacje punktowe *PMP22*- CMT1E
 - delecje *PMP22* – HNPP
 - Początek objawów 1-2 dekada życia
 - Objawy:
 - wydrążone stopy
 - trudności w chodzeniu
 - zanik dolnej 1/3 podudzia,
 - dystalne osłabienie mięśni
 - zaburzenia czucia
 - Przebieg w większości przypadków łagodny
- Mutacje zwykle dziedziczne, ok. 10% *de novo*

CMT1B - gen *MPZ*

- Związany z mutacjami genu *MPZ*
- 2 fenotypy choroby:
- Łagodny z początkiem objawów około 40 rż
- Ciężki wczesnodziecięcy lub niemowlęcy z $NCV < 10\text{m/s}$ tzw. Dejerne-Sottas (inne geny związane z b. ciężkim fenotypem: *PMP22, EGR2*)

CMT4- cięższy przebieg

- Do tej grupy zalicza się wszystkie CMT o dziedziczeniu AR
- W badaniu elektrofizjologicznym zaburzenia demielinizacyjne
- Objawy choroby z reguły wcześniej, przebieg cięższy, prowadzący do unieruchomienia
- Najczęściej związany z mutacjami genu *GDAP1*

Diagnostyka CMT

1. Analiza fenotypu i rodowodu: AD, AR, X-linked
2. Badanie elektrofizjologiczne
3. Analiza w kierunku najczęstszych mutacji: dup/del PMP22
4. W zależności od obrazu pkt. 1 i 2- ew. analiza genów:
 - *GJB1* (conexin 32) (X-linked) – 10-15% CMT
 - *MPZ* (AD)
 - *GDAP1* (AR)
 - *IGHMBP2* (AR)
5. Panel NGS

Klasyfikacja rdzeniowego zaniku mięśni

• **Dosiebny SMA:**

90%

- SMA -5q (SMA 0,1, 2, 3, 4) dziedziczenie AR, gen *SMN1*
- SMA -non 5q
 - SMA z hipoplazją mózdzku [gen *VRK1*]
 - z wrodzonymi złamaniami i artrogrypozą [XR, gen *UBA1*])
- **SBMA** (choroba Kennedy'ego) dziedziczenie XR, gen *AR*

• **Dystalny SMA**

(dSMA lub dziedziczna odsiebna neuronopatia ruchowa dHMN)

- obecnie znanych 8 genów (*HSP22, HSP27, HSPL27, GARS, BSCL2, IGHMBP2, TRPV4, DCTN1, SETX, PLEKHG5, ATP7A*) i 7 loci genowych
- **SMARD1** (SMA with respiratory distress 1)- przeponowa forma SMA

SMA zależne od mutacji *SMN1*

- > 90% wszystkich postaci SMA
- Choroba o dziedziczeniu AR
- Częstość 1: 7 tys. urodzeń
- Objawy:
 - Symetryczne, postępujące osłabienie siły mięśniowej (najsłabsze są mięśnie obręczy biodrowej, w następnej kolejności obręczy barkowej)
 - Zaoszczędzenie mięśni przepony i mięśni zewnętrznych gałki ocznej
 - Wiotkie napięcie
 - Osłabienie lub brak odruchów głębokich (jako pierwszy zanika odruch kolanowy)
 - Drżenie palców



Klasyfikacja SMA

| Typ SMA | Początek | Rozwój ruchowy | Okres przeżycia |
|--|-------------|-------------------------|--|
| SMA0 | prenatalnie | nie dźwiga głowy | kilka tygodni-miesiące |
| SMA1 (postać ostra, choroba Werdniga-Hoffmanna) około 50% SMA | <6mż | nie siedzi samodzielnie | 2-4 lata, u około 10% dłuższy, zmiana naturalnej historii choroby! |
| SMA2 (postać pośrednia) | <18mż | siedzi samo, nie chodzi | często wieloletni |
| SMA3 (postać łagodna, choroba Kugelberga-Welander) | 18mż-20 rż | chodzi bez pomocy | przeciętny jak w populacji |
| SMA4 (postać dorosłych) | >20-30 rż | chodzi bez pomocy | przeciętny jak w populacji |

SMA1

choroba Werdniga-Hoffmanna

- Dziecko rodzi się pozornie zdrowe
- Pierwsze objawy najczęściej w 2-3 miesiącu życia- nie unosi głowy, słabiej porusza nogami, cicho płacze, łatwo męczy się przy ssaniu
- Zahamowany rozwój ruchowy
- Pozycja „żaby”
- Narastający wysięk oddechowy, oddech przeponą
- Dzwonowata klatka piersiowa
- Dobry kontakt emocjonalny
- Wcześnie niewydolność oddechowa, rokowanie niepomyślne

Objawy charakterystyczne:

pozycja „żaby”

prawidłowa
mimika

dzwonowata
klatka
piersiowa

wiotkość
zanik maskowany
tkanką tłuszczową

SMA 1 – oddech wspomagany

Niewydolność oddechowa u 100% (do 2 rż u 90%)
pacjentów z SMA1

Oddech wspomagany wydłuża okres przeżycia do kilku- kilkunastu lat

- Siła mięśniowa nie ulega poprawie, zajęte są także mięśnie mimiczne twarzy
- Powikłania ortopedyczne:
 - obustronne zwichnięcie stawów biodrowych (bezbolesne), skolioza (100%)
- Zaburzenia układu pokarmowego
 - zaburzenia połykania (gastrostomia u 100%)
 - u większości refluks żołądkowo-przełykowy
- Dysfunkcja układu autonomicznego
 - bradykardia <40/min, u połowy z utratą przytomności (24%)
- Zab. ukł. moczowo-płciowego i endokrynologiczne
 - 50% chłopców obustronne wnetrostwo
 - 50% cechy przedwczesnego dojrzewania (pojawienie się owłosienia łonowego około 4-5 rż)

„Zaniechanie i wycofanie się z uporczywego leczenia podtrzymującego życie u dzieci” Wytyczne dla lekarzy PTP 2011

„Procedura ta – w przypadkach dzieci

z ww. chorobami mięśni – polega na przedstawieniu dwóch dostępnych w Polsce i akceptowanych na gruncie etyki lekarskiej opcji postępowania:
(1) programu wentylacji domowej (leczenie respiratorem w domu) oraz
(2) rezygnacji z leczenia respiratorem na rzecz domowej opieki paliatywnej (oznacza to akceptację naturalnego przebiegu choroby i śmierci w domu).

W ten sposób świadoma decyzja dotycząca leczenia respiratorem lub zaniechanie

tej formy terapii zostaje podjęta w okresie, gdy pacjent nie znajduje się jeszcze w sytuacji zagrożenia życia.

Natomiast wycofanie się z leczenia respiratorem (in. odłączenie dziecka od respiratora i ekstubacja) pozostaje w Polsce kwestią kontrowersyjną...”

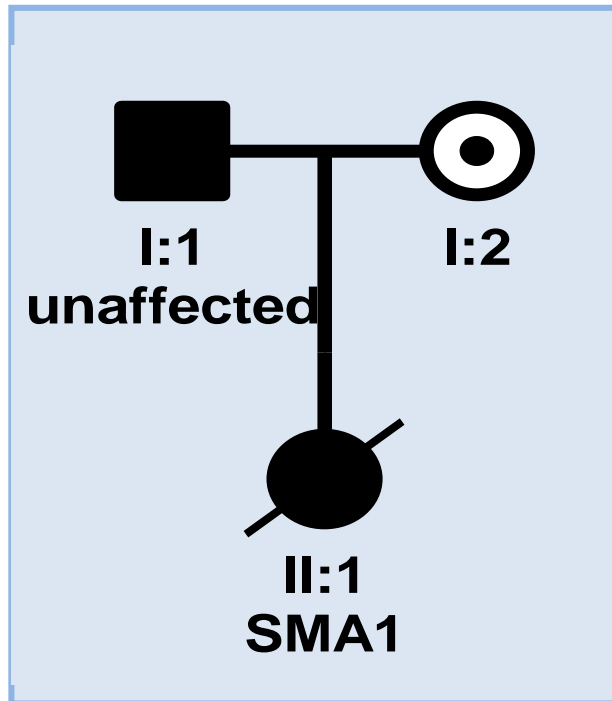
SMA 2 (postać pośrednia)

- Przebieg ciąży i poród prawidłowy
- Od około 6 mż zahamowanie rozwoju ruchowego- dzieci te nigdy nie chodzą samodzielnie
- Wcześnie skolioza i przykurcze stawowe
- Czas przeżycia zależny od profilaktyki powikłań

SMA 3 i 4

- Pierwsze > 18 mż
- Postać 3a i 3b, 4
- Trudności z bieganiem, wchodzeniem po schodach, wstawaniem w pozycji kucznej
- W badaniu wiotkość, osłabienie mm.obręczy biodrowej, barkowej, brak OK; stopniowo niedowład obejmuje mm.dystalne, zanikają inne odruchy ścięgn.
- Czasem przerost łydek
- CK norma lub podwyższone max. 10x n
- Diagnostyka różnicowa: przyczyny zespołu dwuobrzęcowego (BMD, LGMD, SBMA)

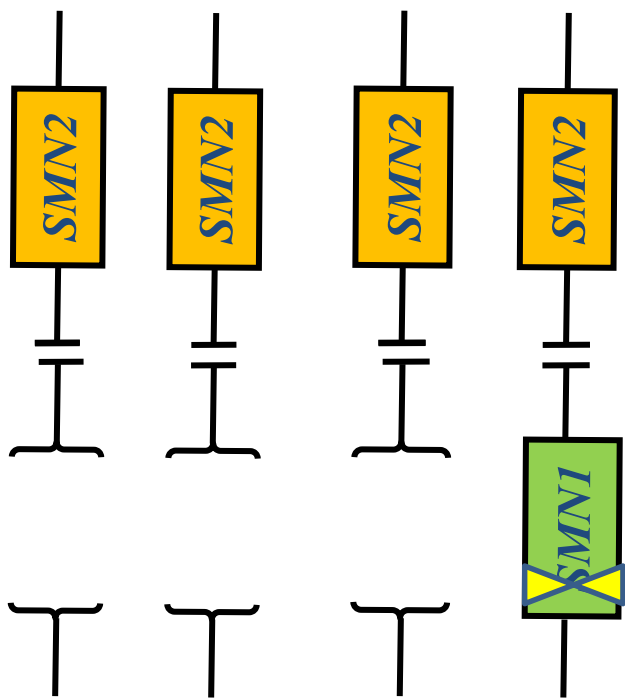
Bezobjawowa postać SMA (5 kopii *SMN2*)



- Ojciec dziewczynki z SMA1, 46 lat
 - bezobjawowy
 - del. exon 7 i 8 *SMN1* genu
 - 5 kopii *SMN2*
- Dziewczynka, 9 msc
 - objawy od urodzenia
 - del. exon 7 i 8 genu *SMN1*
 - 2 kopie *SMN2*

Diagnostyka SMA – oparta o badanie genetyczne

Mutacje genu *SMN1*



~95% - delecje
obu kopii
genu *SMN1*

~4% - mutacje
punktowe
genu *SMN1* +
delecja

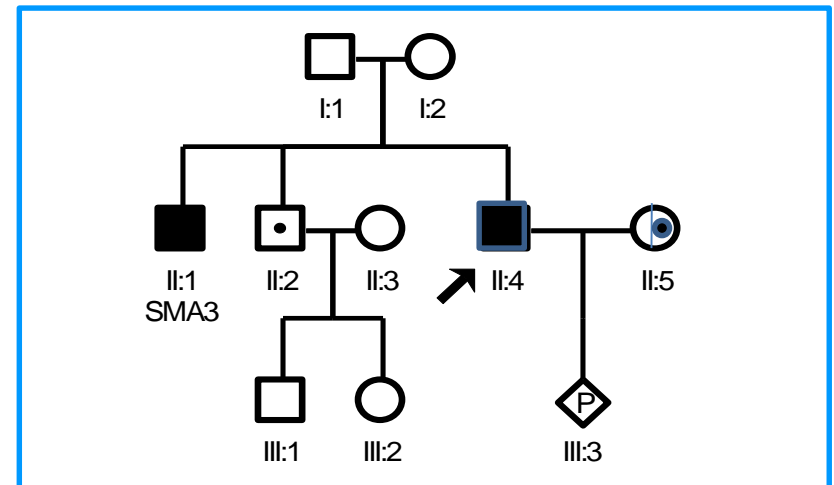
- Badanie genetyczne w kierunku mutacji genu *SMN1*
 - podstawowe – w kierunku delecji (96%)
 - w kierunku mutacji punktowych genu *SMN1* (4%)
- *Ocena liczby kopii SMN2*
 - zwiększenie liczby kopii genu *SMN2* (w wyniku duplikacji, konwersji) odpowiada za złagodzenie fenotypu SMA)

SMA- poradnictwo genetyczne

SMA- dziedziczenie autosomalne recesywne

- Poradnictwem genetycznym winni być objęci:
 - rodzice chorego
 - pacjent
 - rodzeństwo chorego
 - dalsza rodzina chorego
- Badania prenatalne w rodzinach wysokiego ryzyka
- Badania nosicielstwa
 - Częstość nosicielstwa w populacji ogólnej 1: 35 osób

Statystyczne ryzyko poniżej 1%...



- Statystyczne ryzyko wystąpienia choroby u potomstwa dla pary II4 i II5 znacznie poniżej 1% ($\frac{2}{3} \times \frac{1}{35} \times \frac{1}{4} = \frac{1}{210}$)
- Badania molekularne: II4- del. *SMN1*; II5- nosicielka
- Ryzyko wystąpienia choroby u potomstwa 50%

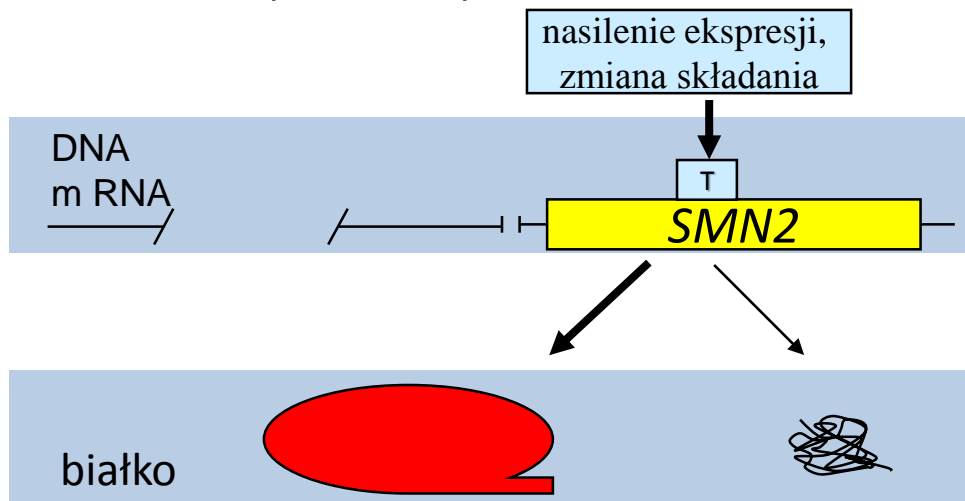
Próby terapeutyczne

Związane z genem *SMN2*

- Nusinersen (Biogen)- obecnie w trakcie rejestracji; bardzo dobre wyniki prób lekowych
- RG7916(Hoffmann- La Roche)
- LMI070 (Novartis)

Niezwiązane z genem *SMN2*

- Olesoxime (TROPHOS)
- Komórki macierzyste
- Terapia genowa



Ważne strony

- Standardy opieki w SMA <http://www.treat-nmd.eu/care/sma/family-guide-translations/>
- Fundacja SMA <http://www.fsma.pl/>
- Families of SMA <http://www.curesma.org/> (ang.)
- Polski Rejestr Pacjentów z Chorobami Nerwowo-Mięśniowymi <http://neurologia1.wum.edu.pl/node/115>

Przeponowa postać rdzeniowego zaniku mięśni (SMARD1)

- Dziedziczenie AR, związana z mutacjami genu *IGHMBP2*
- Pierwszy objaw- niewydolność oddechowa związana z porażeniem przepony
- Postępujące osłabienie siły mięśniowej (dys>proks) i objawy autonomiczne

Rdzeniowy zanik mięśni ze złamaniami kości i artrogrypozą (SMA X2)

- Bardzo rzadka postać SMA
- Dziedziczenie XR, mutacje genu *UBA1*
- Objawy charakterystyczne:
 - wiotkość
 - arefleksja
 - b.słabe ruchy czynne
 - artrogrypoza
 - wrodzone złamania kości
 - wnetrostwo