

NOWE POGLĄDY NA PATOGENEZĘ DYSTROFII MIĘŚNIOWYCH POSTĘPUJĄCYCH (DMP): DYSTROFINOPATII, NUKLEOPATII, DYSTROFII OBRĘCZOWO-KOŃCZYNOWYCH I DYSTROFII TWARZOWO-ŁOPATKOWO- -RAMIENIOWEJ

Elżbieta Szmidt-Sałkowska¹, Małgorzata Dorobek²

¹Klinika Neurologii Akademii Medycznej w Warszawie

²Klinika Neurologii CSK, MSWiA w Warszawie

W P R O W A D Z E N I E

Terminem chorób pierwotnie mięśniowych, do których należą dystrofie mięśniowe postępujące (DMP, *dystrophia musculorum progressiva*), określa się grupę schorzeń, w których proces chorobowy (zwyrodnieniowy) toczy się w samym mięśniu. Przez długie lata podstawą rozpoznania dystrofii były jedynie obraz kliniczny, badanie elektromiograficzne (EMG) i biopsja mięśniowa. Ogromny rozwój badań z dziedziny genetyki molekularnej, wykorzystanie badań immunocytochemicznych i mikroskopu elektronowego zmieniły poglądy na zespoły uszkodzeń pierwotnie mięśniowych i pozwoliły na wyodrębnienie określonych grup dystrofii: dystrofinopatii, nukleopatii, dystrofii obręczowo-kończynowych, dystrofii twarzowo-łopatkowo-ramieniowej [1, 2]. Udowodniono, że dystrofinopatie (postać Duchenne’a, Beckera) zależą od różnych mutacji tego samego genu odpowiedzialnego za brak lub ubytek białka komórki mięśniowej — dystrofiny. Z defektem struktury białek błony jądra komórkowego wiąże się grupa nukleopatii: dystrofie Emery-Dreifussa I i II. Niejednorodną klinicznie i genetycznie grupę schorzeń mięśni stanowią dystrofie obręczowo-kończynowe, w których stwierdza się brak lub deficyt wielu białek lub kompleksów białkowych, pełniących ważne funkcje w komórce mięśniowej. Wykazano, że dystrofia twarzowo-łopatkowo-ramieniowa, dziedziczona autosomalnie dominująco jest spowodowana głównie delecją powtórzonych sekwencji DNA zlokalizowaną na chromosomie 4., jednak genu tego do tej pory nie zidentyfikowano.

Badania genetyczne niewątpliwie pogłębiły wiedzę medyczną na temat różnych postaci dystrofii i umożliwiły przeprowadzenie ich podziału na dystrofinopatie, nukleopatie i dystrofie obręczowo-kończynowe (z dystrofią twarzowo-łopatkowo-ramieniową). Uwzględniając więc nową klasyfikację dystrofii, w kolejnych trzech artykułach przedstawiono charakterystykę ich obrazu klinicznego z uwzględnieniem nowych badań diagnostycznych, różnicowania i postępowania terapeutycznego.

Dystrofinopatie

Elżbieta Szmidt-Sałkowska¹, Małgorzata Dorobek²

¹Klinika Neurologii Akademii Medycznej w Warszawie
²Klinika Neurologii CSK, MSWiA w Warszawie

STRESZCZENIE

Do grupy dystrofinopatii zalicza się choroby pierwotnie mięśniowe, związane z mutacją genu dystrofiny (*locus* Xp21). Mutacja (zwykle delecja) genu dystrofiny, kodującego jedno ze strukturalnych białek błony komórki mięśniowej, powoduje brak lub deficyt dystrofiny. Do dystrofinopatii należą między innymi dystrofia mięśniowa Duchenne'a i Beckera. Charakterystyczny obraz kliniczny stanowi zanik i osłabienie siły mięśniowej obręczy biodrowej i barkowej oraz przerost łydek. Swoistą cechą biopatu mięśniowego jest obecność włókien ulegających martwicy, włókien regenerujących, włókien o różnej średnicy oraz przerost tkanki łącznej. Odzwierciedleniem zmian strukturalnych dystroficznego mięśnia jest miopatyczny obraz elektromiograficzny, charakteryzujący się nadmiernie bogatym zapisem wysiłkowym, rejestrowanym z zanikłego i osłabionego mięśnia, oraz skrócone i niskie pojedyncze potencjały czynnościowe. U chorych z nasilonymi objawami klinicznymi obecne są liczne fibrylacje. W dystrofii typu Duchenne'a i Beckera stwierdza się podwyższoną aktywność kinazy kreatynowej w surowicy.

Słowa kluczowe: dystrofinopatie, DMP typu Duchenne'a, DMP typu Beckera

Wstęp

Dystrofinopatie to najczęstsza postać dystrofii mięśniowych postępujących, które są schorzeniami allelicznymi, to znaczy wynikają z różnych mutacji tego samego genu. Do dystrofinopatii zalicza się: dystrofię mięśniową Duchenne'a, Beckera, postać pośrednią, izolowany wzrost stężenia kinazy kreatynowej (CK, *creatine kinase*) w surowicy,

postać ze skurczami mięśni z mioglobinurią oraz izolowaną miopatię mięśni czworogłowych [2].

Dystrofia mięśniowa postępująca typu Duchenne'a

Dystrofia mięśniowa postępująca typu Duchenne'a (DMD, *Duchenne muscular dystrophy*) jest chorobą postępującą — najcięższą i najczęstszą dystrofią mięśniową. Częstość DMD to 1 przypadek na około 3500 narodzonych chłopców. Objawy kliniczne pojawiają się na ogół w początku pierwszej dekady życia (2–4 rż.), a u części chłopców rozwój ruchowy może być upośledzony już w wieku niemowlęcym. Pierwsze objawy to: częste upadki, niezgrabny chód z tendencją do chodzenia na palcach, trudności we wstawianiu z pozycji leżącej i we wchodzeniu na schody. Obserwuje się tak zwany manewr Gowersa, który polega na wspinaniu się po sobie przy wstawianiu z pozycji leżącej. Chód jest kaczkowy, pogłębia się lordoza lędźwiowa. Osłabienie, a następnie zanik mięśni są symetryczne. Początkowo osłabienie i zanik dotyczą mięśni dosiebnych obręczy biodrowej, a następnie obręczy barkowej. Najbardziej i najwcześniej osłabione są mięśnie: biodrowo-lędźwiowy, czworogłowy uda, zębaty przedni, piersiowy, najszerszy grzbietu [2].

Zwykle obserwuje się przerost mięśni łydek (prawdziwy lub rzekomy); w części przypadków przerost może dotyczyć mięśni podgrzebiennowych, naramiennych, czworogłowych uda i pośladków (ryc. 1). Osłabienie lub zanik odruchów głębokich najwcześniej dotyczą odruchów kolanowych, a później innych.

Między 3. a 6. rokiem życia może wystąpić krótkotrwała poprawa sprawności ruchowej, co w lite-

Adres do korespondencji: dr Elżbieta Szmidt-Sałkowska
 Klinika Neurologii Akademii Medycznej w Warszawie
 02-097 Warszawa, ul. S. Banacha 1a
 e-mail: ela.szmidt@wp.pl
 Polski Przegląd Neurologiczny 2006, tom 2, 3, 118–124
 Wydawca: Wydawnictwo Via Medica
 Copyright © 2006 Via Medica



Rycina 1. Chorzy chłopcy (bracia) z DMD — charakterystyczny przerost łydek

raturze angielskiej jest nazywane *honeymoon phase*. Uważa się, że poprawa ta wiąże się z przewagą tempa fizjologicznego rozwoju ruchowego nad postępowaniem choroby. Najczęściej pod koniec pierwszej dekady życia obserwuje się przykurcze ścięgna Achillesa. Pacjenci z DMD przestają samodzielnie chodzić zwykle w pierwszej połowie 2. dekady życia. Wówczas, czyli po unieruchomieniu chorego, powstają przykurcze w stawach biodrowych, kolanowych, łokciowych oraz innych. W związku z osłabieniem mięśni przykręgosłupowych pojawia się skrzywienie kręgosłupa. Pogłębiające się skrzywienie boczne kręgosłupa, zniekształcenie klatki piersiowej i osłabienie mięśni oddechowych są przyczyną rozwoju postępującej niewydolności oddechowej i powikłań z tym związanych. Wiek, w którym dochodzi do niewydolności oddechowej, wiąże się ze stopniem nasilenia kyfoskoliozy [3]. Większość chorych umiera około 20. roku życia, często z powodu niewydolności oddechowej (ok. 40%) powiązanej z infekcją płucną lub bez niej. Niewydolność serca, wtórna do postępującej kardiomiopatii, jest kolejną (10–40%) przyczyną śmierci w przebiegu DMD [4]. W tym scho-

zeniu, poza objawami bezpośrednio związanymi z dysfunkcją mięśni szkieletowych, stwierdza się także wady zgryzu, upośledzenie rozwoju umysłowego (ok. 50% przypadków), wczesną osteoporozę (jeszcze u chłopców samodzielnie chodzących), objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz kardiomiopatię. Uważa się, że upośledzenie umysłowe oraz objawy zajęcia mięśni gładkich (przewodu pokarmowego) i serca wynikają z deficytu dystrofiny w tych tkankach. Prawie u 90% pacjentów występują nieprawidłowości w zapisie EKG, zaburzenia przewodzenia są zwykle pochodzenia zatokowego lub przedsionkowego. Kardiomiopatia dotyczy prawie wszystkich pacjentów powyżej 18. roku życia [5]. W badaniu echokardiograficznym stwierdza się zmniejszoną kurczliwość mięśnia lewej komory serca. W późniejszych stadiach choroby może wystąpić niewydolność mięśnia sercowego [5].

Zmiany degeneracyjne w mięśniach gładkich przewodu pokarmowego są przyczyną osłabienia perystaltyki jelit i żołądka oraz opóźnienia pasażu jelitowego, co może prowadzić do wymiotów, bólów brzucha, a także innych poważniejszych powikłań, nawet zagrażających życiu [6].

W przypadkach konieczności leczenia operacyjnego dzieci z DMD do znieczulenia ogólnego nie powinno się stosować halotanu i sukcylocholi-ny, ponieważ mogą wystąpić reakcje, jak w hipertermii złośliwej, lub ostra hiperkaliemia bez zwiększenia temperatury ciała, wzrost stężenia CK czy objawy ostrej niewydolności serca [7]. W porównaniu z klasycznymi opisami hipertermii złośliwej, w DMD hipertermia i sztywność mięśniowa są rzadsze, natomiast częściej występuje mioglobinuria [5].

Dystrofia mięśniowa postępująca typu Beckera

W dystrofii mięśniowej postępującej typu Beckera (DMB, *dystrophia musculorum Beckeri*) osłabienie mięśni występuje później niż w DMD, a przebieg choroby jest powolniejszy i łagodniejszy. Średni wiek zachorowania przypada na 12. rok życia, choć pierwsze objawy choroby mogą się pojawić między 1. a 4. dekadą życia, a nawet później. Jednak zwykle przed ukończeniem 20. roku życia u około 90% pacjentów stwierdza się kliniczne cechy osłabienia mięśni. Jeśli objawy kliniczne pojawiają się przed końcem 1. dekady życia, różnicowanie między DMD a DMB może być trudne. Rozkład osłabienia poszczególnych grup mięśniowych jest podobny jak w DMD. Zwykle pacjenci z DMB zachowują zdolność samodzielnego poruszania się do 4. dekady życia lub dłużej. Powysiłkowe bóle mięśni łydek są jednym z wczes-

nych objawów choroby występującym u około 30% pacjentów; u niewielkiej części pacjentów może występować mioglobulinuria.

W DMB przykurcze i skolioza występują rzadziej niż w DMD — zwykle pojawiają się po unieruchomieniu chorego. Schorzenia mięśnia sercowego i upośledzenie rozwoju umysłowego są zdecydowanie rzadsze w porównaniu z DMD, a objawy ze strony przewodu pokarmowego właściwie nie występują. Rzadko znacznemu uszkodzeniu mięśnia sercowego może towarzyszyć jedynie niewielki deficyt siły mięśni szkieletowych lub nawet w niektórych przypadkach może je poprzedzać. Spektrum objawów klinicznych jest szerokie: opisuje się pacjentów jedynie z podklinicznymi objawami zajęcia mięśni szkieletowych, zwiększoną aktywnością CK, przerostem łydek, bólami i kurczami mięśni oraz wysiłkową mioglobinurią [8]. Pacjenci z DMB przeżywają zwykle ponad 30 lat. Przyczyną zgonu najczęściej jest niewydolność oddechowa, objawy kardiomiopatii lub serca płucnego.

Postać pośrednia

Postać pośrednia (15% przypadków dystrofinopatii) to „łagodny” fenotyp DMD lub „ciężki” DMB. Chorzy z postacią pośrednią zwykle tracą zdolność samodzielnego poruszania się między 12. a 16. rokiem życia. W tej postaci dystrofinopatii mogą występować kardiomiopatia i upośledzenie umysłowe.

Izolowana kardiomiopatia rozstrzeniowa sprzężona z chromosomem X

Postępująca kardiomiopatia rozstrzeniowa może być głównym objawem choroby. Zwykle nie stwierdza się objawów ze strony mięśni szkieletowych, a jeśli tak, to bardzo nieznaczne. U mężczyzn objawy zwykle występują w wieku kilkunastu lat lub w 3. dekadzie życia i mają charakter dość szybko postępujący, z komorowymi zaburzeniami rytmu.

Izolowana miopatia mięśni czworogłowych

W niektórych przypadkach względnie łagodna i powoli postępująca miopatia ograniczona jedynie do mięśni czworogłowych uda może być jedynym objawem dystrofinopatii.

Nosicielki z objawami choroby

U nosicielek mutacji Xp21 zwykle nie występuje deficyt siły mięśni szkieletowych, w części przypadków stwierdza się przerost mięśni łydek oraz zwiększenie aktywności CK. Jeśli występuje osłabienie mięśni, to ma ono charakter łagodny, sporadycznie może być wyraźne i mieć charakter postę-

pujący, co stwierdza się w 8% przypadków nosicielstwa objawowego [9].

W jednym z ostatnio przeprowadzonych badań u 8% pewnych nosicielek DMD wykazano obecność kardiomiopatii rozstrzeniowej, w około 50% przypadków objawy zajęcia mięśnia serca były niemal podkliniczne i polegały na dyskretnych odchyleniach od stanu prawidłowego [5].

Genetyka dystrofinopatii

Sposób dziedziczenia

Dystrofinopatie dziedziczone są w sposób recesywny w sprzężeniu z chromosomem X. Schorzenie przenoszone jest przez kobiety, które w większości są nosicielkami bez objawów, a chorują chłopcy lub mężczyźni. W przypadku matki nosicielki ryzyko urodzenia chorego chłopca wynosi 50% (przy każdej ciąży), podobnie 50% wynosi ryzyko urodzenia dziewczynki nosicielki. Wszystkie córki chorych na DMB są pewnymi nosicielkami, a synowie są zawsze zdrowi.

Rodzaje mutacji

Gen dystrofiny jest zlokalizowany w *locus* Xp21. Najczęstszą mutacją w tym *locus* jest delecja zwykle kilku lub kilkunastu egzonów genu kodującego dystrofinę. W DMD delecje wykrywa się w 65% przypadków, a w DMB — w 85%; około 5% stanowią duplikacje, a w pozostałej części są to mutacje punktowe. Gen dystrofiny jest duży i składa się z kilkadziesiątu egzonów. Najczęstsze miejsca delecji (tzw. *hot spot*) występują między egzonami 2.–20. i 44.–55. [2]. Objawowe nosicielstwo dystrofinopatii wynika z nierównej inaktywacji chromosomu X.

U kobiet we wczesnym okresie rozwoju zarodka jeden z chromosomów X w komórkach somatycznych ulega losowej inaktywacji, czyli tak zwanej lionizacji. Uszkodzenie genu XIST, który jest odpowiedzialny za losową inaktywację jednego z chromosomów X u kobiet, powoduje, że inaktywacja chromosomu X przestaje być losowa. Jeśli u nosicielki dystrofinopatii inaktywacji ulegnie większa liczba chromosomów X z prawidłowym genem dystrofiny, to przewagę uzyska linia komórkowa z defektywnym genem dystrofiny, zatem objawy choroby mogą się ujawnić klinicznie. Nasilenie objawów chorobowych zależy wówczas od proporcji komórek z aktywnym i nieprawidłowym (tj. z mutacją w Xp21) chromosomem X.

Szczególne przypadki dystrofinopatii u kobiet wiążą się z nieprawidłowościami chromosomalnymi. Rzadko stwierdza się translokację fragmentu chromosomu X na autosom, z miejscem przełama-

nia w *locus* Xp21. Zwykle w takich przypadkach inaktywacji ulega prawidłowy chromosom X, a aktywny jest chromosom z defektem w *locus* Xp21.

Diagnostyka prenatalna jest możliwa, a wstępna ocena polega na ocenie kariotypu komórek płodowych. Jeśli płód okazuje się być rodzaju męskiego, a mutacja w rodzinie jest znana, wówczas poszukuje się konkretnej mutacji w genie dystrofiny w DNA wyizolowanym z komórek płodowych.

Rozpoznanie

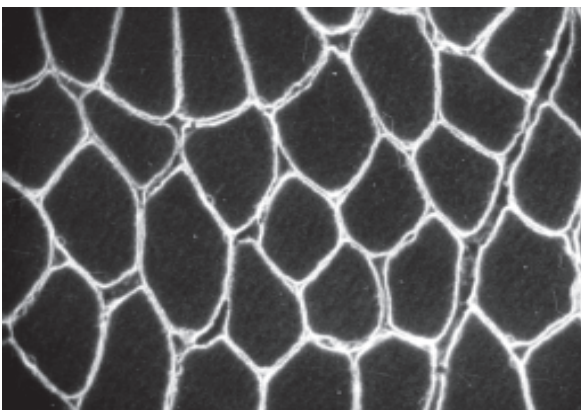
Rozpoznanie dystrofinopatii dokonuje się na podstawie obrazu klinicznego, oceny sposobu dziedziczenia oraz wyników badań dodatkowych. W elektromiografii i biopsji mięśnia stwierdza się cechy miogenne oraz brak lub deficyt dystrofiny w biopsji mięśniowej; zwiększona jest aktywność CK, aldolazy, transaminaz w surowicy, a badanie DNA wykazuje mutacje w *locus* Xp21.

Diagnostyka różnicowa

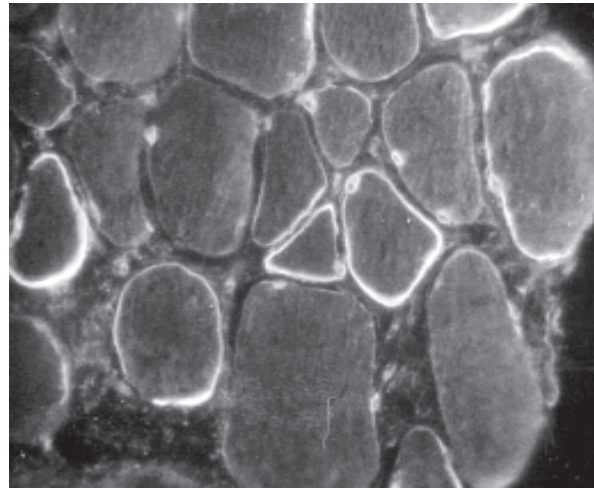
Diagnostyka różnicowa obejmuje przypadki dystrofii obręczowo-kończynowej oraz schorzenia przejawiające się zespołem obręczowo-kończynowym wynikającym między innymi z deficytu kwasnej maltazy, rdzeniowego zaniku mięśni, wrodzonej dystrofii oraz zespołu deplekcji mitochondrialnego DNA [5].

Badania dodatkowe w dystrofinopatiach

Dystrofinopatie należące do chorób pierwotnie mięśniowych zależą od różnych mutacji tego samego genu odpowiedzialnego za brak lub ubytek dystrofiny (ryc. 2, 3). Białko to jest odpowiedzialne w błonie komórki mięśniowej za jej stabilizację w czasie skurczu i rozkurczu mięśnia, a także two-



Rycina 2. Mięsień dwugłowy ramienia u osoby zdrowej; badanie immunofluorescencyjne z użyciem przeciwciał przeciw dystrofinie



Rycina 3. Mięsień dwugłowy ramienia u chorego z DMB — nieregularny rozkład dystrofiny; badanie immunofluorescencyjne z użyciem przeciwciał przeciw dystrofinie

rzy pomost między białkami wewnątrzkomórkowymi i środowiskiem zewnątrzkomórkowym oraz utrzymuje odpowiednią homeostazę jonów wapnia komórki. Istnieje zależność między ilością dystrofiny a ciężkością przebiegu choroby. Łagodny fenotyp kojarzy się ze stężeniem dystrofiny powyżej 20% normy; w DMD obecność tego białka w mięśniach, oceniana ilościowo z wykorzystaniem metody *Western blot*, stwierdza się tylko w zakresie 5–10% lub wcale. W odróżnieniu do dystrofii typu Duchenne’a, w postaci Beckera stężenie dystrofiny jest obniżone w mniejszym stopniu, a w 70–80% przypadków masa cząsteczkowa jest mniejsza od prawidłowej [10–12].

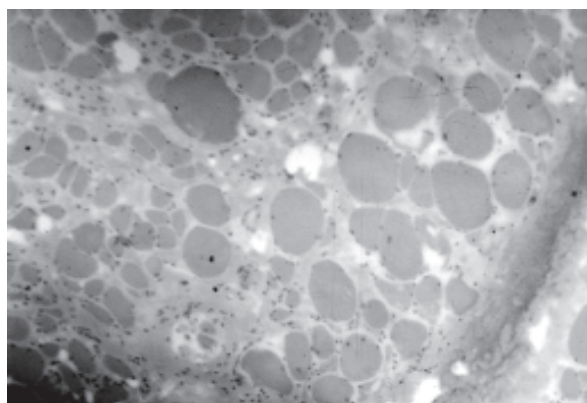
Stalą cechą obrazu histopatologicznego dystroficznego mięśnia jest zwyrodnienie i ubytek włókien mięśniowych z towarzyszącą regeneracją i rozplemieniem tkanki łącznej. Włókna mięśniowe regenerujące powstają z komórek satelitarnych i/lub są wynikiem reinnerwacji odszczepionych (w wyniku martwicy) segmentów włókien mięśniowych. Najważniejszą zmianą stwierdzaną w dystrofiach są różnice w średnicy włókien mięśniowych wynikające z ich zaniku, regeneracji lub rozszczepiania. Włókna mięśniowe wykazują zróżnicowane zmiany strukturalne. Do najczęstszych należą zatarcie poprzecznego prążkowania, ujednolicenie struktury lub zeszkliwienie (tab. 1).

Swoisty obraz dystrofii typu DMD stanowią martwica i rozpad włókien z czynną fagocytozą (ryc. 4). Dowodem nasilenia procesu martwicze- go mięśnia jest obecność komórek zapalnych (makrofagów i limfocytów) oraz włókien regenerują-

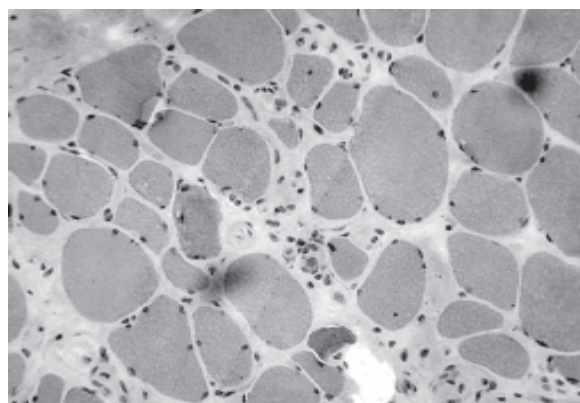
Tabela 1. Zmiany morfologiczne w mięśniu chorych z DMD, DMB, EDMD, LGMD

Typ zmian	EDMD	DMD	DMB	LGMD
Dysproporcja typów włókien	+	-	-	-
Ubytek włókien	+	+++	+	+
Przerost włókien	+	+	+	+
Rozszczepienie włókien	+++	+	++	++
Martwica włókien	+/-	+++	+	+
Regeneracja włókien	+/-	++	+	+
Różnice w średnicy zachowanych włókien	++	+++	++	+++
Rozrost tkanki łącznej	+/-	+++	+/-	+++
Rozrost tkanki tłuszczowej	-	+++	++	+++

EDMD (*Emery-Dreifuss muscular dystrophy*) — dystrofia mięśniowa Emery-Dreifussa; DMD (*Duchenne muscular dystrophy*) — dystrofia mięśniowa postępująca typu Duchenne'a; DMB (*dystrophia musculorum Beckeri*) — dystrofia mięśniowa postępująca typu Beckera; LGMD (*limb-girdle muscular dystrophy*) — dystrofia kończynowo-obręczowa



Rycina 4. Obraz histopatologiczny mięśnia w DMD — obecne włókna mięśniowe o różnej średnicy, część z nich ulegająca martwicy i regeneracji; obecny przerost tkanki łącznej



Rycina 5. Obraz histopatologiczny mięśnia w DMB — obecne włókna przerosłe, ulegające rozszczepieniu

cych, tworzących skupiska miotub powstałych w wyniku niepełnej fuzji. Włókna regenerujące, skupione w miejscu włókien rozpadłych, charakteryzują się dużymi, pęcherzykowatymi jądrami z wyraźnym jąderkiem i zasadochłonną cytoplazmą oraz słabo zaznaczonym prążkowaniem. Ilość włókien regenerujących maleje w miarę postępu choroby, a w miejsce włókien mięśniowych, ulegających zanikowi, rozrasta się tkanka łączna. Stwierdzany w badaniu ultrastrukturalnym komórki mięśniowej ogniskowy ubytek sarkolemy uważa się za zmianę swoistą dla dystrofii Duchenne'a, ponieważ jest obserwowany nawet w komórkach mięśniowych o niezmięnionej strukturze.

Zmiany strukturalne włókien mięśniowych w DMB są mniej nasilone [13]. W zaawansowa-

nych stadiach choroby, obok zaniku włókien, są widoczne włókna przerosłe (ryc. 5). Rzadziej występują włókna martwicze (głównie pojedyncze, a nie w grupach) i włókna regenerujące. Rdzeń i nerwy obwodowe pozostają nieuszkodzone w DMD i w DMB.

Odzwierciedleniem zmian strukturalnych obserwowanych w biopsji dystroficznego mięśnia jest obraz elektromiograficzny [14].

Badanie elektromiograficzne (EMG), poza ustaleniem charakteru uszkodzenia mięśnia, wykorzystuje się do analizy zaawansowania i intensywności zmian chorobowych zachodzących w mięśniach. Spełnia ono także istotną rolę w badaniach nosicielstwa dystrofii [15].

W tak zwanych chorobach pierwotnie mięśniowych najistotniejsze cechy zapisu EMG wynikają

z uszkodzenia pojedynczych włókien mięśniowych, a zaoszczędzenia liczby jednostek ruchowych. W obrębie jednostki ruchowej znajdują się włókna o różnej średnicy, co wpływa na duży polimorfizm potencjałów czynnościowych. Najczulszym, swoistym dowodem miopatycznego uszkodzenia mięśnia są obecność patologicznie interferencyjnego, to znaczy nadmiernie bogatego, zapisu wysiłkowego powstającego przy słabym wysiłku, skrócenie czasu trwania potencjałów i zmniejszenie obszaru jednostki ruchowej. Schematycznie potencjał — tak zwany miopatyczny, to potencjał krótki, niski i wielofazowy (ryc. 6). Obniżenie wartości parametrów potencjałów czynnościowych jednostki ruchowej (PCJR) tłumaczy się zmniejszeniem obszaru jednostki ruchowej, a więc ubytkiem liczby i mniejszą średnicą włókien mięśniowych [16–19].

Zaawansowanie zmian strukturalnych mięśnia w DMD znajduje odbicie w nasileniu zmian miogennych w zapisie EMG (ryc. 6). U tych chorych szczególnie nasilone zmiany miopatyczne w zapisie EMG rejestruje się w mięśniach zajętych klinicznie, przede wszystkim ksoonych (mięśnie dwugłowy ramienia i czworogłowy uda). W mięśniach chorych z dystrofią o długim przebiegu, w wyniku rozrostu tkanki łącznej, często nie uzyskuje się czynności bioelektrycznej (obszary ciszy elektrycz-

nej). Potencjały *macro* EMG wykazują obniżone wartości amplitudy i powierzchni, co świadczy o zmniejszonym obszarze jednostki ruchowej.

Przewodzenie ruchowe i czuciowe jest prawidłowe.

W odróżnieniu od DMD, w DMB nasilenie zmian pierwotnie mięśniowych w zapisie EMG jest mniejsze. Obok typowych, małych potencjałów rejestruje się potencjały o zwiększonej amplitudzie i liczbie faz, co najprawdopodobniej wynika z mniej zaawansowanych zmian strukturalnych mięśnia: stwierdza się mniejszą liczbę włókien martwiczych, większą liczbę włókien regenerujących i przerosłych oraz występuje zjawisko rozszczepienia przerosłych włókien [20].

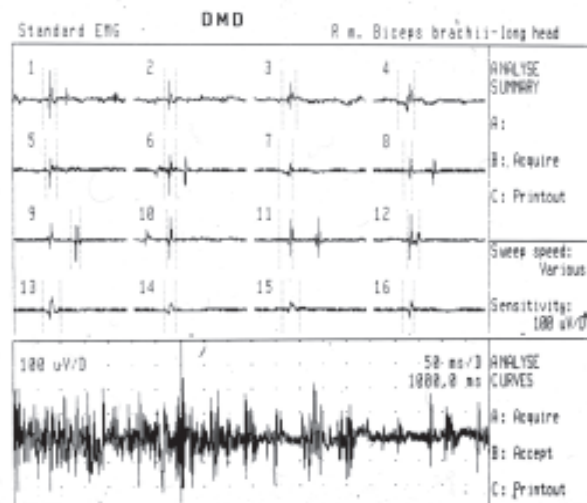
W dystrofii typu Duchenne’a i Beckera stwierdza się podwyższoną aktywność CK w surowicy. Wysokie stężenie CK często występuje u chorych przed 10. rokiem życia, w miarę postępu choroby aktywność enzymu obniża się.

U nosicieli DMD i DMB (rodziny i sporadycznych) aktywność CK w surowicy często jest podwyższona i różne jest nasilenie zmian miogennych w zapisie EMG.

Profilaktyka i próby leczenia

Profilaktyka obejmuje poradnictwo genetyczne i diagnostykę prenatalną w rodzinach, w których wcześniej stwierdzono przypadki dystrofinopatii. U dzieci chodzących stosuje się steroidy. W randomizowanym i kontrolowanym badaniu przeprowadzonym przez Beenakker i wsp. [21] stwierdzono, że prednizon podawany dzieciom samodzielnie chodzącym spowalniał postępujący proces osłabienia mięśni u pacjentów z DMD. Dlatego krótkotrwałe leczenie steroidami w celu uzyskania przedłużenia okresu samodzielnego poruszania się w DMD może być zalecane [21]. Według obecnie dostępnych danych zalecane dawki steroidów wahają się między 0,3 a 0,75 mg/kg mc. na dobę, podawanych co drugi dzień lub codziennie z wprowadzeniem 10-dniowej, comiesięcznej przerwy w ich podawaniu [2].

Dość duże znaczenie ma zbalansowana dieta bogatobiałkowa i bogatowitaminowa. Niekorzystne są otyłość i unieruchomienie, nawet krótkotrwałe. Trzeba koniecznie zapewnić pacjentom stałą rehabilitację ruchową w celu zapobiegania powstawaniu przykurczów w stawach oraz skrzywieniu kręgosłupa. Istotne znaczenie ma leczenie i kontrola pulmonologiczna oraz kardiologiczna, szczególnie w okresie od początku 2. dekady życia.



Rycina 6. Obraz elektromiograficzny w DMD; potencjały czynnościowe jednostek ruchowych o niskich amplitudach i krótkich czasach trwania; zapis wysiłkowy o zmniejszonej amplitudzie i zwiększonej gęstości wyładowań — typowe cechy miopatycznego uszkodzenia mięśnia

PIŚMIENNICTWO

1. Kissel J.T. Muscular dystrophy: Historical overview and classification in the genetic era. *Semin. Neurol.* 1999; 19: 5–7.
2. Hausmanowi-Petrusewicz I. Choroby nerwowo-mięśniowe. Czelej, Lublin 2005; 167–178.
3. Fukunaga H., Sonoda Y., Atsuchi H. i wsp. Respiratory failure and its care in Duchenne muscular dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku* 1991; 31: 154–158.
4. Mukoyama M., Kondo K., Hizawa K. i wsp. Life spans of Duchenne muscular dystrophy patients in the hospital care program in Japan. *J. Neurol. Sci.* 1987; 81: 155–158.
5. Royden H.J., Darryl C., de Vivo B.T.D. Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence, A clinician's approach., Butterworth Heinemann, Elsevier Science Inc., Boston, USA 2003; 662–664.
6. Griggs R.C., Mendell J.R., Miller R.G. Evaluation and treatment of myopathies. Philadelphia, Davis 1995.
7. Sethna N.F., Rockoff M.A., Worthen H.M. i wsp. Anesthesia-related complications in children with Duchenne muscular dystrophy. *Anesthesiology* 1988; 68: 462–465.
8. Angelini C., Fanin M., Pegoraro E. i wsp. Clinical-molecular correlation in 104 mild X-linked muscular dystrophy patients: characterization of sub-clinical phenotypes. *Neuromuscul. Disord.* 1994; 4: 349–358.
9. Norman A., Harper P. A survey of manifesting carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy in Wales. *Clin. Genetics* 1989; 36: 31–37.
10. Hoffman E.P., Brown R.H. Jr., Kunkel L.M. Dystrophin: The protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987; 51: 919–928.
11. Bulman D.E., Gangopadhyay S.D., Bechuck K.G. Point mutation in the human dystrophin gene: identification through Western blot analysis. *Genetics* 1991; 10: 457–560.
12. Monaco A.P. Dystrophin, the protein product of the Duchenne/Becker muscular; Amato A.A., Dumitru D.A. Agured myopathies. W: Dumitru D., Amato A.A., Zwartz M.J. (red.). *Electrodiagnostic Medicine*. Wyd 2. Haney & Belfas, Philadelphia 2002; 937–1041.
13. Goebel H.H., Prange H., Gulotta F. i wsp. Becker's X-linked muscular dystrophy: Histological, enzyme-histochemical and ultrastructural studies of two cases originally reported by Becker. *Acta Neuopathol.* 1979; 46: 69–77.
14. Hausmanowa-Petrusewicz I. Elektromiografia kliniczna. PZWL, Warszawa 1986; 144–165.
15. Szmids-Salkowska E., Rowińska-Marcińska K., Fidziańska A. i wsp. Macroemg in manifesting carriers of Duchenne Muscular Dystrophy. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 1999; 39: 87–92.
16. Buchthal F., Kamieniecka H. The diagnostic yield of quantified electromyography and quantified muscle biopsy in neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 1982; 5: 265–280.
17. Nandedkar S., Sanders D. Simulation of myopathic motor unit potentials. *Muscle Nerve* 1989; 12: 197–202.
18. Stalberg E., Trontelj J. Clinical Neurophysiology: the motor unit in myopathy. Rowland L., DiMauro S. (red.). *Handbook of Clinical Neurology. Myopathies*. Elsevier Science Publishers, New York 1992; 18: 49–84.
19. Liguori R., Fuglsang-Frederiksen A., Nix W. i wsp. Electromyography in myopathy. *Clin. Neurophysiol.* 1997; 27: 200–203.
20. Uncini A., Lange D., Lovelace R. i wsp. Long-duration polyphasic motor unit potentials in myopathies: a quantitative study with pathological correlation. *Muscle Nerve* 1990; 13: 263–280.
21. Beenakker E.A., Fock J.M., Van Tol M.J. i wsp. Intermittent prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy: a randomized controlled trial. *Arch. Neurol.* 2005; 62 (1): 128–32.