



# UNIVERSITY OF TAMPERE

This document has been downloaded from  
TamPub – The Institutional Repository of University of Tampere

 *Publisher's version*

The permanent address of the publication is <http://urn.fi/URN:NBN:fi:uta-201501051010>

Author(s): Jokela, Manu; Palmio, Johanna; Sandell, Satu; Penttilä, Sini;  
Suominen, Tiina; Udd, Bjarne

Title: Hartia-lantiodystrofioiden (LGMD) kasvava kirjo - uusia tautigenejä  
löytyy myös Suomesta

Year: 2013

Journal Title: Duodecim

Vol and number: 129 : 19

Pages: 2011-2020

ISSN: 0012-7183

Discipline: Neurosciences

School /Other Unit: School of Medicine

Item Type: Journal Article

Language: fi

URN: URN:NBN:fi:uta-201501051010

URL: <http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo11243.pdf>

All material supplied via TamPub is protected by copyright and other intellectual property rights, and duplication or sale of all part of any of the repository collections is not permitted, except that material may be duplicated by you for your research use or educational purposes in electronic or print form. You must obtain permission for any other use. Electronic or print copies may not be offered, whether for sale or otherwise to anyone who is not an authorized user.

# Hartia-lantiodystrofioiden (LGMD) kasvava kirjo – uusia tautigeenejä löytyy myös Suomesta

Hartia-lantiodystrofiat (Limb Girdle Muscular Dystrophies, LGMD) ovat geneettisiä sairauksia, jotka aiheuttavat lihasheikkoutta etenkin raajojen tyviosissa. LGMD alkaa usein lapsuudessa tai nuoruudessa mutta joskus vasta vanhuusiällä. Vanhemmalla iällä alkavien alamuotojen taudinkuvasta ja etiopatogeneesistä on viime vuosina kertynyt paljon uutta tutkimustietoa. Pelkästään kahden viime vuoden aikana on löydetty viisi uutta LGMD-geeniä: LGMD1E-tauti on osoittautunut desmiinigeenin mutaatioista johtuvaksi sairaudeksi, ja suomalaisilta potilailta löytyi ensimmäisenä maailmassa LGMD1D-taudin aiheuttaja *DNAJB6*-geenistä. *ANO5*-geenivirheestä johtuva LGMD2L on puolestaan tunnistettu hyvin merkittäväksi peittyvästi periytyvän LGMD:n ja muun lihasdystrofian aiheuttajaksi. Suomalaisilta potilailta on löydetty seitsemää LGMD-tautien 25 alamuodosta; kahta vallitsevasti (LGMD1) ja viittä peittyvästi periytyvää (LGMD2) tautimuotoa.

**Lihasdystrofiolla** on kaksi erilaista määritelmää: kliininen ja patologinen. Dystrofian patologis-anatominen määritelmä edellyttää muun muassa biopsiassa näkyviä nekroottisia lihassyitä, jotka elektromyografiassa (EMG) ilmenevät patologisena spontaanitoimintana lihaksissa. Kliinisen, laajemman määritelmän mukaan lihasdystrofialla tarkoitetaan etenevää lihaskatoa aiheuttavaa perinnöllistä lihassairautta. Esimerkiksi fakio-skapulo-humeraalinen lihasdystrofia ja dystrofia myotonican tyyppi II eivät lihaspatologiselta kannalta välttämättä näytä dystrofialta, kun taas distaaliset myopatiat ovat nimestään huolimatta dystrofioita. Hartia-lantiodystrofiassa (LGMD)

raajojen tyviosien isot lihakset, kuten reisien, pakaroiden ja lapaluiden, olkaseudun sekä selkä- ja vatsalihakset vaurioituvat raajojen ääreisosien lihaksia enemmän.

LGMD-taudit ovat hyvin heterogeeninen lihastautien ryhmä sekä monien että samankin geenimutaatioiden aiheuttaman vaihtelevan taudinkuvan vuoksi. Aikuisiällä alkavassa taudissa tyypillisiä ensioireita ovat portaiden nousemisen vaikeutuminen ja yläraajojen kannatteluvaikeus. Jos oireet kehittyvät viikoissa tai kuukausissa tai ovat vaihtelevia, on syytä epäillä muita sairauksia kuten neurogeenista syytä, myosiittia tai myasteniaa. Kreatiini-kinaasipitoisuus (CK) on usein selvästi suurentunut LGMD-taudeissa. Peittyvästi periytyvässä LGMD2-taudeissa sukuanamneesi on usein negatiivinen. Potilas ei välttämättä tiedä sukulaisten diagnooseja, joten asiaa voidaan tiedustella kiertoteitse kysymällä, onko joku sukulainen käyttänyt esimerkiksi liikkumisen apuvälineitä ja kuinka pitkään sukulaiset ovat eläneet ja mihin he ovat kuolleet.

LGMD-tauteja tunnetaan tällä hetkellä 25 alatyyppeä (**TAULUKOT 1 ja 2**), joiden yhteenlaskettu esiintyvyys Suomessa on arviolta 5/100 000. Historiallisista syistä X-kromosomissa peittyvästi periytyviä Duchennen (esiintyvyys 1/3 500 poikalasta) ja Beckerin lihasdystrofiata (esiintyvyys 2/100 000) ei luokitella LGMD-taudeiksi, vaikka niiden ilmiäisy voi olla samanlainen kuin esimerkiksi sarkoglykanopatioissa (LGMD 2C-F).

Kliinisen tutkimuksen lisäksi diagnostikassa tarvitaan yleensä elektroneuromyografi (ENMG) ja lihasbiopsiaa. Lihasbiopsiasta tehdään perusvärjäysten lisäksi erilaisia immunohistokemiallisia ja western blotting -tutkimuksia proteiinipuutosten tai poikkeavien proteiinisäaumien osoittamiseksi.

2011



# HARVINAISET SAIRAUDET

**TAULUKKO 1.** Autosomissa vallitsevasti periytyvät LGMD1-taudit.

Tauti	Geeni (proteiini)	Esiintyvyys maailmalla	Oleelliset piirteet	Kardio-myopatia	Hengityslihasten heikkeneminen
LGMD1A	<i>MYOT</i> (myotiliini)	LGMD-ulkoasulla harvinainen	Alkaa nuorella aikuisiällä	Melko usein	Melko usein
LGMD1B	<i>LMNA</i> (lamiini A/C)	Yleinen	Lapsuudessa tai nuorena alkava, hidas eteneminen	Usein	Melko usein
LGMD1C	<i>CAV3</i> (kaveoliini 3)	Harvinainen	Alkaa myöhemmin, joskus lihasväreilyä (rippling), erittäin suuri CK-pitoisuus	Ei	Ei
LGMD1D	<i>DNAJB6</i> (DNAJB6)	Suomessa yleisin dominantti muoto, esiintyy myös muissa maissa	Raportoidut tapaukset alkaneet myöhään ja edenneet hitaasti. Tyypillinen MK-löydös	Ei	Ei
LGMD1E	<i>DES</i> (desmiini)	Yksi laaja suku, mahdollisesti yleisempi	Etenee hitaasti, alkamisikä 10–20 vuotta	Usein	Usein
LGMD1F	<i>TNPO3</i> (transportin 3)	Yksi suku	LGMD-heikkous, myöhemmin distaaliset lihakset	Ei	Joskus
LGMD1G	Ei tiedossa	Yksi suku	Alkaa myöhään, sormien fleksorikontraktuuria	Ei	Ei
LGMD1H	Ei tiedossa	Yksi suku	Pohjehypertrofiaa, mitokondriopatologiaa	Ei	Ei

Alaraajalihasten magneettikuvaus (MK) on usein hyödyllinen apuväline, koska lihasvaurion vaikeusaste ja jakauma vaihtelevat eri taudissa. Elektromyografia ja lihasbiopsia voivat jäädä normaaleiksi tai epäspesifisiksi silloinkin kun MK osoittaa selvän dystrofisen lihasvaurion. Tietyissä sairauksissa vauriojakauma on lähes patognomoninen (esimerkiksi LGMD1D), ja usein se ainakin rajaa vaihtoehtoja. Myös muiden liitännäisoireiden (mm. arytmiat, kardiomyopatia, hengitysvaikeus) huomioiminen voi tarkentaa diagnostiikkaa (Rocha ja Hoffman 2010). Definiitiviseen geneettiseen diagnoosiin pyritään edellä mainittujen kliinisten tietojen ja lisätutkimusten antamien vihjeiden mukaisesti toistaiseksi yksi geenitutkimus kerrallaan. Uuden sukupolven geenisekvensointimenetelmät ovat lupaavia, mutta toistaiseksi niiden kattavuus suuri-kokoisten lihastautigeenien osalta on ollut epätäydellistä.

## Suomen tunnistetut resessiiviset LGMD-alamuodot

**CAPN3-geenin virheistä johtuva LGMD2A, 2012 kalpainopatia**, alkaa yleensä kouluiässä

(8–15-vuotiaana) tai joskus huomattavasti myöhemmin aikuisiällä. Kalpaiini 3 on proteaasi, joka osallistuu lihassolun säätelyyn, tukirakenteen muovaamiseen ja pilkkoo muun muassa titiiniproteiinia. Suurimmalla osalla potilaista on hartia-lantioseudun lihasten heikkoutta, mutta tauti voi ilmetä myös oireetomana CK:n suurentumisena. Tyypillinen kliininen löydös jopa 4/5:lla potilaista on lapaluun tukilihasten heikkoudesta johtuva lapaluiden siirrottaminen (Luo ym. 2011). Kasvolihasten säästyminen ja lihasvaurion symmetrisyys auttavat erottamaan LGMD2A:n fakio-skapulo-humeraalisesta lihasdystrofiasta (FSH). Nivelkontraktuurat sormissa, nilkoissa ja kyynärpäissä ovat varsin yleisiä, ja nilkkanivelten jäykistymisen seurauksena potilas saattaa kävellä jatkuvasti päkiöillä. Lannelordoosi on myös tavallista ja potilaiden pohkeet voivat olla pseudohypertrofiset. CK-pitoisuudet ovat yleensä korkeat (tyypillisesti 1 000–10 000 U/l). Kävelykyky voi säilyä yli 20 vuotta taudin alkamisesta. Suurimmalla osalla LGMD2A-potilaista on osoitettavissa kalpaiiniproteiinin vähenemää lihaskudoksen western blotting-tutkimuksessa. Valitettavasti myös muissa lihastaudivaasi esiintyy sekundaari-

**TAULUKKO 2.** Autosomissa peittyvästi periytyvien LGMD2-tautien kliiniset piirteet (mukaiiltu Bushby ym. 2009, Hermans ym. 2010, Hara ym. 2011, Pegoraro ym. 2012, Melia ym. 2013).

Tauti	Geeni (proteiini)	Esiintyvyys maailmalla	Oleelliset piirteet	Kardio-myopatia	Hengitysli-hasten heikkeneminen
LGMD2A	<i>CAPN3</i> (kalpaiini 3)	Maailman yleisimpiä LGMD-tauteja	Vaihteleva ilmiasu ja alkamisikä, usein lapaluiden siirrotus	Ei	Ei
LGMD2B	<i>DYSF</i> (dysferliini)	Joissakin maissa yleinen, Suomessa harvinainen	Erittäin suuri CK-pitoisuus, yläraajalihakset usein normaalit	Ei	Ei
LGMD2C-F	<i>SGCG, SGCA, SGCB, SGCD</i> ( $\alpha$ - $\delta$ -sarkoglykaanit)	Alfasarkoglykopatia yleisin Suomessa ja Euroopassa	Usein dystrofinopatia-fenotyyppi, LGMD2D:ssä lievempi	Usein	Usein
LGMD2G	<i>TCAP</i> (teletoniini)	Erittäin harvinainen	Alkaa lapsuudessa, pohjehypertrofia	Usein	Ei
LGMD2H	<i>TRIM32</i> (Tripartite motif containing 32)	Harvinainen	Alkaa lapsuudessa, hyvin hidas eteneminen	Ei merkittävää	Joskus
LGDM2I	<i>FKRP</i> (Fukutin related protein)	Yleinen. Erytisesti Euroopassa ja Suomessa	Vaihteleva taudinkuva dystrophia musculorum pseudohypertrophicasta lievempään tautiin	Usein	Usein (myös kävelykykyisillä potilailla)
LGMD2J	<i>TTN</i> (titiini)	Toistaiseksi vain Suomessa	Alkaa lapsuudessa. Vanhemmalla TMD	Ei	Joskus
LGMD2K	<i>POMT1</i> (protein-O-mannosyltransferase 1)	Hyvin harvinainen	Alkaa lapsuudessa, etenee hitaasti	Ei	Ei
LGMD2L	<i>ANO5</i> (anoktamiini 5)	Yleinen myös Suomessa	Asymmetria, yläraajat säästävät, naisilla lievempi, erittäin suuri CK-pitoisuus	Ei	Ei
LGMD2M	<i>FKTN</i> (fukutiini)	Esiintyy Japanissa	Alkaa alle 1-vuotiaana, suuri CK-pitoisuus	Joskus	Ei
LGMD2N	<i>POMT2</i>	Muutama potilas	Alkaa varhaislapsuudessa	Ei	Ei
LGMD2O	<i>POMGnT1</i> (protein O-linked mannose beta1,2-N-acetylglucosaminyltransferase)	Yksi potilas	Melko nopeasti etenevä	Ei	Ei
LGMD2P	<i>DAG1</i> (dystroglykaani)	Yksi potilas	Lievä lihastauti, kognitiivisen tason lasku	Ei	Ei
LGMD2Q	<i>PLEC</i> (plektiini)	Turkissa muutama suku	Alkaa varhaislapsuudessa	Ei	Ei

rista kalpaiinin puutosta ja toisaalta normaali western blotting -tulos ei täysin sulje pois kalpainopatiaa, mikäli geenivirhe ei aiheuta proteiinin määrän vähenemistä. Myös geeni-diagnostiikka on vaativaa, koska geeni on suurikokoinen ja mutaatioita esiintyy laajalla alueella ilman yleistä valtamutaatiota (Groen ym. 2007). Suomesta on tavattu ainakin kah-

deksan eri mutaatiota *CAPN3*-geenissä. Näiden yhteinen frekvenssi on väestötasolla noin 0,18 % eli vähintään yksi 550 suomalaisista kantaa jotain *CAPN3*-geenin mutaatiota.

**Lihassolukalvoa vaurioittava LGMD2B** aiheutuu lihassykalvolla ilmentyvän valtavan (230 kDa) dysferliiniproteiinin geenivirheistä. Dysferliiniproteiinilla on useita tehtäviä, mut-

2013

## YDINASIAT

- ▶▶ Viime vuosina on löytynyt merkittäviä LGMD-tautigeenejä, ja nykyisillä menetelmillä voidaan saada tarkka molekyyliogeneettinen diagnoosi yli 75 %:ssa tapauksista.
- ▶▶ ANO5-lihastauti on syytä muistaa hoitoon reagoimattoman myosiitin ja epäselvän CK-pitoisuuden tai ALAT-arvojen suurentumisen erotusdiagnoositiikassa.
- ▶▶ Uusia geenisekvensointimenetelmiä käytetään yhä enemmän lihastautien rutiinimaiseen diagnostiikkaan.
- ▶▶ Diagnoosiin on tärkeää päästä hoidon ennusteen, komplikaatioihin varautumisen ja perinnöllisyysneuvonnan kannalta.

ta sillä on ilmeisesti tärkeä rooli lihassolukalvon vaurioiden korjaamisessa. LGMD2B-tauti alkaa varhaisella aikuisiällä, ja erittäin suuret CK-arvot ovat sille tyypillistä (yleensä 5 000–15 000 U/l) ja sydämen sekä hengityselinten säästyminen. Mielenkiintoinen lihastaudille epätyypillinen piirre on se, että dysferlinopatia voi alkaa subakuutisti pohkeen kivulla ja turvotuksella. *DYSF*-geenin virheet voivat aiheuttaa myös distaalista dystrofiaa (Miyoshi myopathy). Lihاسبiopsian perusvärjäykset eivät paljasta diagnoosia, mutta dysferliinin puutos western blotting -menetelmällä todettuna on hyvin luotettava menetelmä dysferlinopatian toteamisessa. Pohjoismaiden ainut tätä tutkimusta suorittava laboratorio sijaitsee TAYS:n lihastautien tutkimuskeskuksessa (LTK). LGMD2B:n geenidiagnostiikka on vaativaa kuten LGMD2A:ssakin ja pääosin samoista syistä (Pegoraro ym. 2012).

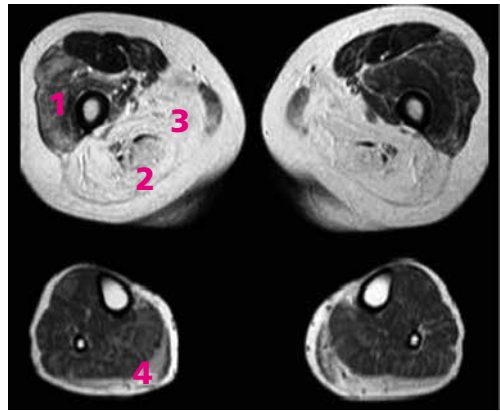
**Sarkoglykanopatia LGMD2D.** Sarkoglykaaniproteiinit ( $\alpha$ - $\delta$ ) kuuluvat lihassolukalvon tukirakenteen muodostavaan dystrofiinilykoproteiinikompleksiin. LGMD2D eli alfasarkoglykanopatia on myös varsin yleinen LGMD-tauti Suomessa. Kuten LGMD2A:ssa, myös LGMD2D:ssa lapaluiden symmetrinen siirrotus on tavallinen löydös (yli puolella po-

tilaista), mutta muissa LGMD-taudeissa se on harvinaista. Yleensä LGMD2D on kuitenkin alaraajapainotteinen. Tauti voi alkaa lapsuudessa Duchennen lihasdystrofian kaltaisena sairautena, jossa CK-pitoisuudet ovat hyvin suuret (yli 5 000 U/L) ja pyörätuolia tarvitaan jo nuorella iällä. Hengityselinten vajaatoimintaa kehittyä myöhemmällä iällä mutta kardiomyopatiaa hyvin harvoin. Immunohistokemiallisesti voidaan todeta alfasarkoglykaaniproteiinin värjäytymisen puuttuminen tai vähenemä lihassytkälvolla. Suomessa tavaetaan useimmin *SGCA*-geenin eurooppalaista valtamutaatiota c.229C>T p.R77C, joka on toistaiseksi esiintynyt kaikilla ainakin toisessa kromosomissa. Mutaation kantajafrekvenssi Suomessa on 1/150 (Hackman ym. 2005).

**Hengityselinten heikentävä LGMD2I.** *FKRP*-geenin mutaatioista johtuva LGMD2I on taudinkuvaltaan vaihteleva sairaus, joka voi alkaa ennen kouluikää tai vasta 25 ikävuo- den jälkeen. Varhain alkavissa muodoissa taudinkulku on nopea, dystrophia musculorum pseudohypertrophican kaltainen, mutta myöhemmin alkaneissa muodoissa potilaat voivat kävellä vielä keski-ikäisenäkin. Joskus hengityselinten heikentyminen jo varhaisessa vaiheessa edelleen kävelevillä potilailla. Jopa kolmasosalle potilaista kehittyä hengityksen vajaatoiminta ja vielä suuremmalle osalle jonkinasteista dilatoivaa kardiomyopatiaa, joka kuitenkin tyypimutaation kantajilla on yleensä oireetonta. Statuslöydöksinä suurimmalla osalla potilaista on hypertrofiset pohkeet, ja heillä esiintyy usein myös nilkan kontraktuuria sekä skolioosia (Poppe ym. 2003). CK-pitoisuudet ovat yleensä luokkaa 1 000–10 000 U/l. Lihاسبiopsiassa ei esiinny spesifisiä löydöksiä, mutta glykosyloidun alfadystroglykaaniproteiinin värjäytyminen on alentunut. *FKRP*-proteiinin tarkkaa toimintaa ei tunneta, mutta se on entsyymi, joka osallistuu solukalvon rakenneproteiinin, alfadystroglykaanin glykosylaatioon (Bushby 2009). Suurin osa suomalaisista ja muista pohjoiseurooppalaisista potilaista on homotsygootteja *FKRP*-geenin c.826C>A p.L276I-valtamutaation suhteen, joka keskimäärin aiheuttaa lievemmän taudinkuvan kuin muut mutaatiot.

**Yleisimmän titiinimutaation harvinaisempi ilmentymä LGMD2J.** Titiini on suurin luonnossa esiintyvä proteiini. Se ohjaa lihassolun supistuvan yksikön eli sarkomeerin rakentumista sekä muodostaa sitä tukevan, joustavan kehikon. LGMD2J-tauti johtuu titiinigeenin (*TTN*) homotsygoottisesta FINmaj-mutaatiosta. Sama mutaatio heterotsygoottisena aiheuttaa Suomen yleisimmän lihastaudin eli symmetrisellä nilkan dorsifleksioheikkoudella ilmenevän tibiaalisen lihasdystrofian (TMD) (Udd ym. 2005). LGMD2J on lapsena tai nuorena alkava vaikea tauti, joka johtaa kävelykyvyn menettämiseen noin 20 vuoden kuluessa taudin alkamisesta. LGMD2J on Suomessakin harvinainen, joskin viime aikoina on todettu uusia titiinin mutaatioita, jotka yhdessä FINmaj-mutaation kanssa voivat aiheuttaa LGMD2J-taudin yhdistelmäheterotsygotian kautta (Udd, julkaisematon havainto).

**LGMD2L eli anoktaminopatia** (*ANOS*-geenivirhe) todettiin hiljattain ranskalaiskanadalaisessa perheessä sekä suomalaisilla ja hollantilaisilla potilailla (Bolduc ym 2010). *ANOS*-geenivirhe on osoittautunut hyvin yleiseksi syyksi diagnosoimattomissa lihastaudeissa myös Suomessa. Omassa 101 potilaan seulontatutkimuksessamme *ANOS*-geenin mutaatio löytyi 25 %:lla tutkimuksiin valituista potilaista, joilla oli toistaiseksi tuntematon pohkeisiin painottuva lihastauti tai resessiivinen LGMD-muoto tai CK-pitoisuus yli 2000 U/l (Penttilä ym. 2012). Taudin LGMD2L-muoto ilmenee yleensä 30 ikävuoden jälkeen alaraajojen proksimaalilihaksiston heikkoutena, mutta osalla potilaista oireet ovat ilmaantuneet vasta 60–70 vuoden iässä. Potilaiden kävelykyky säilyy jopa vanhuusiikään, eikä sydän- tai hengityselinongelmat ole kehittyneet. Yläraajalihakset säästyvät melkein kaikilla pidemmällekin edenneessä taudissa. CK-pitoisuus on tyypillisesti hyvin suurentunut (jopa kymmeniä tuhansia U/l) mutta vaihtelee, ja pienellä osalla potilaista se on ollut lähes normaali. Erikoinen piirre sairauksessa on usein merkittävä asymmetria lihasheikkoudessa ja atrofiassa puoltien välillä (kuva 1). Nuoremmilla 20–30-vuotiailla miespotilailla voi esiintyä vain pohkeisiin painottuvaa dis-



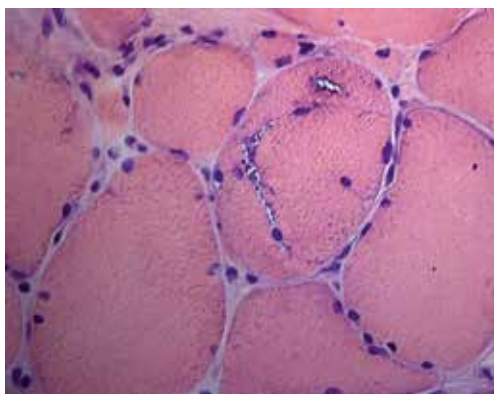
**KUVA 1.** Anoktaminopatiaa sairastava 65-vuotias mies, jolla taudille tyypillisesti reiden takaosan lihakset ovat korvautuneet rasva- ja sidekudoksella. Nelipäisessä reisilihaksessa esiintyy lievempiä muutoksia, enemmän oikeassa alaraajassa. Pohkeissa m. gastrocnemiuksset ovat vaurioituneet. Kuvaan merkityt lihakset tai lihasryhmät: 1 = vastus lateralis, 2 = hamstring-ryhmän lihakset 3 = adduktori-lihakset, 4 = gastrocnemius medialis

taalista Miyoshin myopatian kaltaista fenotyyppiä (Mahjneh ym. 2010 ja 2012), mutta tämä on harvinaisempi ilmiö ja on mahdollista, että tauti etenee myöhemmässä vaiheessa proksimaalisempiin alaraajalihaksiin. Lihasbiopsiassa ei esiinny patognomonisia löydöksiä, mutta suurimmalla osalla nähdään nekrotisoivaa myopatiaa. Anoktamiini 5 -proteiinin normaalia toimintaa ei tiedetä. Suomalaisesta väestöstä on löytynyt seitsemän eri tautimutaatiota, joista toistaiseksi selvästi yleisin on c.2272C>T p.R758C ja toiseksi yleisin on yleiseurooppalainen c.191dupA. Taudin oirekirjo ei ole vielä kokonaan selvillä, ja on mahdollista, että vasta osa mutaatioista on löydetty. DNA-diagnostiikassa tutkitaan ensin kaksi tavallisinta mutaatiota ja tarvittaessa tehdään koko geenin sekvensointi.

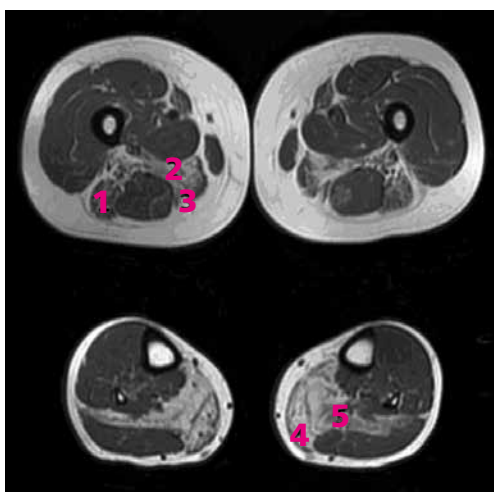
## Muut LGMD2-taudit

Muita sarkoglykanopatioita (LGMD2C, 2E ja 2F) ei ole toistaiseksi löydetty Suomesta. Kiinnostavaa on dysferlinopatioiden harvinaisuus suomalaisessa väestöstä. TAYS:n LTK:ssa yhdeksän vuoden aikana suoritetuissa noin 170 dystrofiapotilaan multiplex western blotting

2015



**KUVA 2.** LGMD1D-tauti, jossa havaittavissa reunusrakkulamuutosta lihasbiopsian H&E-värjäyksessä.



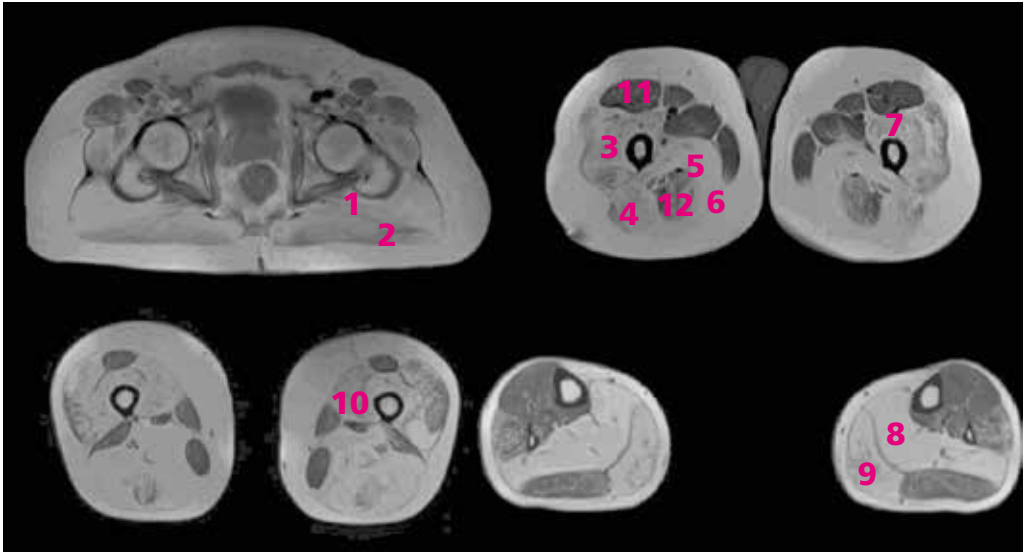
**KUVA 3.** LGMD1D-tautia sairastavan tyypillinen lihasen MK-löydös, jossa reiden alueella m. adductor magnus, biceps femoris, semimembranosus ja säären alueella m. gastrocnemius medialis sekä soleuslihakset ovat suurelta osin korvautuneet rasva- ja sidekudoksella. Kyseessä on 45-vuotias mies, jolla on lievä pohjelihasheikkous, joka ei aiheuta merkittävää toiminnallista haittaa. Sairauden ensioireet alkoivat noin 20-vuotiaana, yläraajat ovat oireettomat. Numeroidut lihakset: 1 = biceps femoris, 2 = adductor magnus, 3 = semimembranosus, 4 = gastrocnemius medialis, 5 = soleus

-tutkimuksissa ei ole toistaiseksi todettu vielä yhtäkään dysferlinopatiaan sopivaa löydöstä suomalaisella potilaalla. LGMD2G ja 2H sekä 2K, 2M-Q ovat maailmanlaajuisestikin harvinaisia sairauksia, joita ei toistaiseksi ole osoitettu esiintyvän Suomessa.

## Suomen tunnistetut dominantit LGMD-alamuodot

**LGMD1B-tauti** on eräs lukuisista tuman lamiini A/C-rakenneproteiinia koodaavan *LMNA*-geenin mutaatioiden ilmenemismuodoista. Saman geenin eri mutaatiot aiheuttavat myös muun muassa arytmoogeenista tai dilaatoivaa kardiomyopatiaa, progeriaa, spinaalista lihasatrofiaa, Emery–Dreifussin lihasdystrofiaa ja partiaalista lipodystrofiaa. LGMD1B-tauti alkaa yleensä lapsuus- tai nuoruusiällä ja painottuu proksimaalisiin alaraajoihin. Suurimmalle osalle potilaista kehittyy kardiomyopatiaa ja sydämen johtumiskatkoksia, ja potilaat tarvitsevat kardiologista seuranta (Bushby 2009). Toisin kuin Emery–Dreifussin lihasdystrofiassa, LGMD1B-potilaille ei kehity merkittäviä nivelten jäykistymiä. Suomesta LGMD1B-tautia aiheuttavia *LMNA*-mutaatioita on löydetty muutamia. Yhdessä perheessä keski-ikäinen indeksipotilas kuoli äkillisesti kotonaan, ennen kuin tauti oli identifioitu ja arytmiavaara tiedostettu.

**LGMD1D-taudin** geenivirhettä ei tunnettu vielä muutama vuosi sitten (Raheem ym. 2006). Aivan äskettäin taudin aiheuttava geenivirhe, *DNAJB6*, selvisi suomalaisperheistä alkunsa saaneessa tutkimuksessa (Sandell ym. 2010, Sarparanta ym. 2012). Kirjallisuudessa kuvattujen potilaiden oireet ovat alkaneet yleensä alaraajojen proksimaalisten lihasen heikkoudella 20–60 vuoden ikäisenä. Kävelykyky heikkenee pikkuhiljaa, mutta säilyy vuosikymmeniä. Yläraajaoireet rajoittuvat proksimaalisiin lihaksiin, lapa-hartiaseutuun ja olkavarren lihaksiin myöhemmässä iässä. Myös nuorempi alkamisikä ja vaikeampi taudinkuva ovat mahdollisia, vaikka julkaistuja tapauksia ei toistaiseksi ole. Lihasbiopsiassa nähdään reunusrakkulapatologiaa ja proteiinikasaumia (KUVA 2). Kliinikon näkökulmasta LGMD1D-sairauden kiinnostavin piirre on MK:ssa nähtävä lihasen vaurioituminen tietystä järjestyksessä. Lihasvauriokuvio (KUVA 3 ja 4) on niin tyypillinen, että sen herättäessä epäilyn LGMD1D-sairaudesta voidaan siirtyä suoraan *DNAJB6*-geenin testaukseen (Sandell ym. 2013). *DNAJB6*-proteiini toimii normaali-



**KUVA 4.** 51-vuotias LGMD1D-tautia sairastava mies, jolla huomattava osa gluteaalilihaksista (gluteus maximus ja medius) ja reiden lihaksista (vastus medialis, lateralis ja intermedius, semimembranosus, semitendinosus, biceps femoris ja adduktorilihakset), ovat laajalti vaurioituneet erityisesti distaaliosistaan. Proksimaalisemmin nähdään kompensatorista hypertrofiaa semitendinosuksessa ja rectus femoriksessa. Pohkeiden alueella vaurio näkyy taudille tyypilliseen tapaan selvimmin gastrocnemius medialis- ja soleuslihaksissa. Potilas pystyy kuitenkin kävelemään ilman apuvälineitä. Katso myös internetoheisaineisto: videolinkki potilaan statuksesta. Kuvaan merkityt lihakset: 1 = gluteus medius, 2 = gluteus maximus, 3 = vastus lateralis, 4 = biceps femoris, 5 = adductor magnus, 6 = semimembranosus, 7 = vastus intermedius, 8 = soleus, 9 = gastrocnemius medialis, 10 = vastus medialis, 11 = rectus femoris, 12 = semitendinosus

listi kaitsijaproteiiniina (chaperone), joka estää muiden proteiinien kasaantumista. Mutatoitunut proteiini aiheuttaa poikkeavien proteiinkasaumien kertymisen soluun samaan tapaan kuin vialliset proteiinit niin sanotuissa myofibrillaarisissa myopatioissa (MFM) (Sarparanta ym. 2012). Toistaiseksi Suomesta on löytenyt 16 LGMD1D-potilasta.

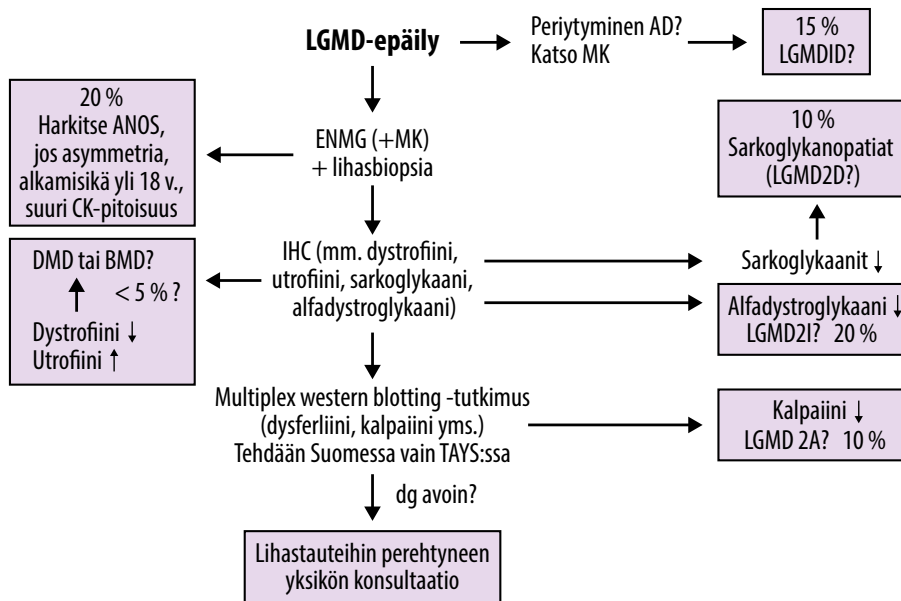
## Pohdinta

Edellisen tässä lehdessä julkaistun LGMD-katsauksemme (Raheem ym. 2006) jälkeen on tuntemattomien lihasdystrofasairauksien määrä entisestään pienentynyt (TAULUKOT 1 ja 2). Uusia LGMD-mutaatioita on löydetty suomalaisesta väestöstä, ja muutaman viime vuoden aikana satakunta potilasta on saanut geneettisen täsmädiagnoosin lihastautiinsa. Viime vuosien geenilöydöistä anoktaminopatia on osoittautunut varsin yleiseksi sairaudeksi ja tavallisimman mutaation kantajafrekvenssin

perusteella arvioidaan, että potilaita on Suomessa ainakin 100 (Penttilä ym. 2012). Huolimatta jatkuvasti merkittävästi suurentuneista CK-pitoisuuksista (keskimäärin 5000 U/l), anoktaminopatia on yksi hyvänlaatuisimmista tunnetuista lihasdystrofoioista. Kävelykyvyn menetys on anoktaminopatiassa erittäin harvinaista; jotkut potilaat ovat muun muassa kenneet juoksemaan maratoneja aikuisiällä (Hicks ym. 2011). Osalla potilaista todetaan lymfosyyttikertymiä lihasbiopsiassa ja jotkut potilaistamme ovatkin saaneet aluksi myosiitidiagnoosin. Anoktaminopatia onkin syytä muistaa hoitoon reagoimattoman myosiitin erotusdiagnostiikassa. Pieniä lymfosyyttikertymiä esiintyy muissakin lihasdystrofoioissa, esimerkiksi FSH:ssa, LGMD1B-, LGMD2B- ja jopa TMD-taudissa. Lihasdystrofoioissa ei kuitenkaan myosiiteista poiketen nähdä laajalaista HLA (major histocompatibility, MHC class I) -värväytymistä lihassykalvoilla. Suurentuneiden maksa-arvojen selvittelyssä on

2017





**KUVA 5.** Diagnostinen vuokaavio LGMD-tautia epäiltäessä. Prosenttiluvut edustavat karkeita arvioita kunkin alatyyppien osuudesta kaikista Suomen LGMD-tapauksista ja perustuvat TAYS:n LTK:ssa diagnosoitujen potilaiden määriin. DMD = Duchennen lihasdystrofia, BMD = Beckerin lihasdystrofia, IHC = immunohistokemia, AD = autosomissa vallitsevasti periytyvä, MK = magneettikuvaus

syytä muistaa lihastaudin mahdollisuus: kahdelle potilaallemme ehdittiin tehdä maksa-biopsia ennen kuin ALAT-arvon suureneman havaittiin olevan lihasperäistä (Penttilä ym. 2012).

*DNAJB6*-geenivirheen aiheuttaman LGMD1D-taudin tunnistamisessa auttaa valitsevan periytymismekanismien todentaminen ja tyypillinen alaraajalihasten MK-löydös (Sandell ym. 2013). Lihاسبiopsiassa voi esiintyä taudin suhteen vahvasti viitteellisiä löydöksiä: reunusrakkulalöydös LGMD-potilaalla antaa aiheen tämän geenin tutkimiseen.

On arveltu, että kehittyneillä lihasbiopsian tutkimusmenetelmillä ja kohdennetulla DNA-seulonnalla päästään yli 75 %:ssa LGMD-tapauksista täsmädiagnoosiin (Bushby ym. 2009). Lihasdystrofioiden osalta Suomessa päästään jo vähintään tälle tasolle TAYS:n lihastautien tutkimuskeskuksen menetelmillä. Oikea diagnoosi auttaa oikean hoitosuunnitelman teossa, esimerkiksi komplikaatioiden monitorointitarpeen osalta. Se helpottaa ennusteen arviointia ja mahdollistaa perinnöllis-

syysneuvonnan. Hyvänlaatuisissa sairauksissa diagnoosi on hoito sinänsä. Esimerkiksi anoktaminopatiapotilaan nekrotisoiva lihasbiopsialöydös ja erittäin suuret CK-pitoisuudet voisivat asiaan vihkiytymättömän silmiin näyttää vakavan sairauden ja huonon ennusteen merkeiltä. Oikean diagnoosin myötä anoktaminopatiapotilaat voivat päästä eroon vääristä hoidoista, suurten CK-pitoisuuksien vahtaamisesta ja diagnostisesta kierteestä. Kaikki edellä mainitut LGMD-taudit voidaan diagnostisesti tutkia proteiini- tai geenitasolla (laajennettu immunohistokemia, immunoblotaus, DNA-tutkimukset) TAYS:n lihastautien tutkimuskeskuksessa ([www.pshp.fi/led](http://www.pshp.fi/led)). Pieni osa tutkimuksista, esimerkiksi lihaskalvoproteiinien, kuten dystrofiiin, utrofiiin ja sarkoglykaanien immunohistokemia sekä joitakin geenitutkimuksia on mahdollista tehdä myös muissa yliopistosairaaloissa, mutta täsmädiagnoosiin näillä suppeilla menetelmillä päästään vain harvoin (KUVA 5).

LGMD-tautien geeniterapiassa on jo siirretty eläinmalleista ensimmäisiin ihmiskokei-

siin. Alustavia positiivisia tuloksia on saatu LGMD2D-taudissa AAV (adeno associated virus) -vektorilla siirretyllä SGCA-geenillä, jolla on saatu toimivaa proteiinia ilmentymään potilaiden jalkaterän lihaksessa (Mendell ym. 2010).

Erityisesti LGMD1B, 1E, 2A, 2D ja 2I:ssä on syytä muistaa kardiologinen ja keuhko-funktioarvojen seuranta. Sydämen vajaatoimintaa hoidetaan yleisten periaatteiden mukaan beetasalpaajilla tai ACE:n estäjillä tai ATR:n salpaajilla. Hengityksen tukihoidoksi voidaan tarvita noninvasiivista ventilaatiota joko yölliseen käyttöön tai vaikeammissa tapauksissa myös päiväaikaan. Hengityksen vajaatoimintaa esiintyy yleensä vain kävelykyvyttömillä potilailla; tästä poikkeuksena on kuitenkin LGMD2I-tauti. Potilaille, joiden hengitysfunktio on alentunut, suositellaan jokavuotista influenssarokotusta.

## Lopuksi

LGMD-tautien geenidiagnostiikka on viime vuosina edistynyt merkittävästi. Äskettäin Euroopan lääkevirasto EMA hyväksyi arvioitavaksi PTC Therapeutics -lääkeyhtiön markkinointilupahakemuksen PTC124-lääkkeestä dystrophia musculorum pseudohypertrophican hoitoon. Lääkeaine soveltuu mahdollisesti muidenkin nonsense-mutaatioista johtuvien (eli proteiinin luennan ennenaikaiseen keskeytymisen aiheuttavien) sairauksien hoitamiseen, ja sitä tutkitaan myös kystisessä fibroosissa. Muutkin geneettisten lihastautien hoidot tulevat olemaan täsmähoitoja, jotka edellyttävät tarkan molekyylogeneettisen diagnoosin. Sairauden ilmiäsen kuvaaminen ENMG:llä, lihasbiopsialla ja lihasten magneettikuvauksella tulee todennäköisesti jatkossakin olemaan tärkeää. ■

**MANU JOKELA, LL, erikoistuva lääkäri**  
TYKS, neurologia

**JOHANNA PALMIO, dosentti, neurologian erikoislääkäri**  
Lihastautien tutkimuskeskus, TAYS ja Tampereen yliopisto

**SATU SANDELL, LL, neurologian ja neurofysiologian erikoislääkäri, apulaisylilääkäri**  
Seinäjoen keskussairaala, neurologia

**SINI PENTTILÄ, FM, molekyylogeneetikko**

**TIINA SUOMINEN, FT, molekyylogeneetikko**

Tampereen yliopiston lihastautien tutkimusyksikkö

**BJARNE UDD, professori, neurologian erikoislääkäri**  
Lihastautien tutkimuskeskus TAYS ja Tampereen yliopisto  
Folkhälsanin tutkimuskeskus  
Biomedicum, Helsingin yliopisto  
Vaasan keskussairaala, neurologia

### SIDONNAISUUDET

**Manu Jokela:** Ei sidonnaisuuksia

**Johanna Palmio:** Luentopalkkio (Orion Pharma)

**Satu Sandell:** Ei sidonnaisuuksia

**Sini Penttilä:** Ei sidonnaisuuksia

**Tiina Suominen:** Ei sidonnaisuuksia

**Bjarne Udd:** Ei sidonnaisuuksia



**VIDEON TEKSTI:** LGMD1D-tautia sairastava 51-vuotias mies, jonka lihasoireet ovat alkaneet 35-vuotiaana portaissa kulkemisen vaikeutena. Hän ei ole pystynyt enää juoksemaan 40 ikävuoden jälkeen. Kuvassa 4 esitetty saman potilaan lihasten MK.

**KIRJALLISUUTTA**

- Bolduc V, Marlow G, Boycott KM, ym. Recessive mutations in the putative calcium-activated chloride channel anoctamin 5 cause proximal LGMD2L and distal MMD3 muscular dystrophies. *Am J Hum Genet* 2010;86:213–21.
- Bushby K. Diagnosis and management of the limb girdle muscular dystrophies. *Pract Neurol* 2009;9:314–23.
- Groen EJ, Charlton R, Barresi R, ym. Analysis of the UK diagnostic strategy for limb girdle muscular dystrophy 2A. *Brain* 2007;130:3237–49.
- Hackman P, Juvonen V, Sarparanta J, ym. Enrichment of the R77C alpha-sarcoglycan gene mutation in Finnish LGMD2D patients. *Muscle Nerve* 2005;31:199–204.
- Hara Y, Balci-Hayta B, Yoshida-Moriguchi T, ym. A dystroglycan mutation associated with limb-girdle muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2011;364:939–46.
- Hermans M, Pinto Y, Merkies I, ym. Hereditary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord* 2010;20:479–92.
- Hicks D, Sarkozy A, Muelas N, ym. A founder mutation in anoctamin 5 is a major cause of limb girdle muscular dystrophy. *Brain* 2011;134:171–82.
- Luo S, Xi J, Lu J, ym. Clinical and pathological features in 15 Chinese patients with calpainopathy. *Muscle Nerve* 2011;43:402–9.
- Mahjneh I, Jaiswal J, Lamminen A, ym. A new distal myopathy with mutation in anoctamin 5. *Neuromuscul Disord* 2010;20:791–5.
- Mahjneh I, Bashir R, Kiuru-Enari S, ym. Selective pattern of muscle involvement seen in distal muscular dystrophy associated with anoctamin 5 mutations: a follow-up muscle MRI study. *Neuromuscul Disord* 2012;22:S130–6.
- Melià MJ, Kubota A, Ortolano S, ym. Limb-girdle muscular dystrophy 1F is caused by a microdeletion in the transportin 3 gene. *Brain*, julkaistu verkossa 29.3.2013.
- Mendell JR, Rodino-Klapac LR, Rosales XQ. Sustained alpha-sarcoglycan gene expression after gene transfer in limb-girdle muscular dystrophy, type 2D. *Ann Neurol* 2010;68:629–38.
- Pegoraro E, Hoffman EP. Limb-Girdle Muscular Dystrophy Overview. [päivitetty 30.8.2012]. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1408/>
- Penttilä S, Palmio J, Suominen T, ym. Eight new mutations and the expanding phenotype variability in muscular dystrophy caused by ANO5. *Neurology* 2012;78:897–903.
- Poppe M, Cree L, Bourke J, ym. The phenotype of limb-girdle muscular dystrophy type 2I. *Neurology* 2003;60:1246–51.
- Raheem O, Suominen T, Hackman P, ym. Hartia-lantiodystrofioiden molekyylietiikka Suomessa. *Duodecim* 2006;122:2130–6.
- Rocha CT, Hoffman EP. Limb-girdle and congenital muscular dystrophies: current diagnostics, management, and emerging technologies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10:267–76.
- Sandell S, Huovinen S, Sarparanta J, ym. The enigma of 7q36 linked autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:834–9.
- Sandell S, Mahjneh I, Palmio J, ym. Pathognomonic muscle imaging findings in DNAJB6 mutated LGMD1D. *Eur J Neurol*, julkaistu verkossa 19.7.2013.
- Sarparanta J, Jonson PH, Golzio C. Mutations affecting the cytoplasmic functions of the co-chaperone DNAJB6 cause limb-girdle muscular dystrophy. *Nat Genet* 2012;44:450–5.
- Udd B, Vihola A, Sarparanta J, Richard I, Hackman P. Titinopathies and extension of the M-line mutation phenotype beyond distal myopathy and LGMD2J. *Neurology* 2005;64:636–42.

**Summary**

**The expanding spectrum of LGMD – recently discovered disease genes are important also in Finnish patients**

Limb-girdle muscular dystrophies (LGMD) are autosomal disorders with a range of manifestations varying from almost asymptomatic late-onset patients to severe childhood onset forms. Recently identified disease genes explain the majority of LGMD cases in Finland. Prognosis, potential cardiac and respiratory complications and symptomatic treatment options differ in different LGMD subtypes. This means that the gold standard of diagnosis is the molecular genetic definition of the disease in each patient. Despite evolving sequencing techniques, the clinical, pathological, neurophysiological and imaging characterisation of patients will not become obsolete, but rather, even more important during the next years to enable targeted genetic diagnostics.