

DISTROFIA MUSCULARĂ MIOTONICĂ. PREZENTARE DE CAZ CLINIC

Olga Șchiopu, cercet. șt., **Nicolae Luchianic**, medic, **Svetlana Pleșca**, dr. în medicină,
Diana Găină, cercet. șt., Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

Distrofia musculară miotonică este de două tipuri: DM1 sau distrofia miotonică distală și DM2 sau distrofia miotonică proximală. Prevalența DM1 variază de la 1:100000 în unele regiuni ale Japoniei până la 1:10000 în Islanda, prevalența medie în lume este de 1:20000.

DM1 este cauzată de expansiunea tripletului CTG pe cromosomul 19, iar DM2 de expansiunea quadripletului CTG pe cromosomul 3. În DM1 și DM2, expansiunea transcripției ARN duce la perturbarea funcției proteinelor ARN-conjugate, ceea ce condiționează expresia fenotipică multisistemică a acestei patologii.

Defectul genetic se exprimă clinic prin deficiența enzimei miotonin-protein-kinaza, prezentă în multiple țesuturi, și este codificat prin succesiunea nucleotidelor citozina-timina-guanina. În mod normal această succesiune se repetă de 5-37 ori în lanțul AND, în gena DM aceste secvențe se repetă de 50 și mai multe ori, iar în unele cazuri depășește 2000 (*tab.1*).

Tabelul 1

Corelația genotip – fenotip

<i>Fenotip</i>	<i>Simptome clinice</i>	<i>Repetarea tripletului CTG</i>	<i>Vârsta de debut</i>
Ușoară	<ul style="list-style-type: none">• Cataractă• Miotonie ușoară	50 până ~150	20 până la 70 de ani
Clasică	<ul style="list-style-type: none">• Slăbiciune musculară• Miotonie• Cataractă• Alopecie frontală• Aritmii cardiace• Impotență• Diabet zaharat• Altele	~100 până ~1000	10 până la 30 de ani
Congenitală	<ul style="list-style-type: none">• Hipotonie infantilă• Deficit respirator• Retard mental	>2000	De la naștere până la 10 ani

Numărul tripletelor consecutive determină vârsta debutului și severitatea patologiei. Fenomenul de anticipație. Fiindcă lungimea alelelor genei distrofin-miotonin-protein-kinaza mai mare decât 35 de repetări de CTG este instabilă, alelele se pot alungi în timpul meiozei și probanzii din generația următoare moștenesc gena defectă mult mai lungă decât cea paternă. Acest fenomen rezultă în anticipație: expresia clinică a căreia este debutul mai precoce și clinica mai severă. Pentru anticipație este caracteristică moștenirea maternă, dar este posibilă și transmisia paternă.

Tabloul clinic tipic al distrofiei musculare miotonice tip I. Debutul tipic la 20-30 de ani, mai rar după 40 de ani. În DM1 clasică, simptomul predominant este slăbiciunea distală, care duce la tulburări de mers, perturbarea dexterităților manuale. Fața este tipică, din cauza slăbiciunii mușchilor faciali și a levatorului palpebrae, în unele cazuri se semnalează oftalmoplegie, dizartrie și voce nazonată. Implicarea mușchilor netezi duce la disfagie, constipații sau diaree. Cataracta se detectă prin examenul cu lampa unghiulară, practic, la toți pacienții; din această cauză pacienții tineri cu cataractă necesită investigații suplimentare pentru excluderea diagnosticului de DM1. Majoritatea pacienților în stadiul desfășurat al patologiei prezintă tulburări de conducere cardiacă de diversă severitate. Uneori se depistează deficiențe intelectuale minore. Ultimele publicații menționează tulburări de personalitate de tip obsesiv-compulsive și tulburări de somn de tipul hipersomniei și apneei în somn.

Tipice sînt endocrinopatiile: hiperinsulinism, atrofie testiculară și, posibil, anomalii în secreția

hormonului somatotrop (HST). Slăbiciunea și miotonia diafragmei crește riscul aspirației și infecțiilor respiratorii, de regulă, la stadiile avansate ale patologiei.

Diagnosticul pozitiv se face prin examenul AND, prin determinarea numărului CTG repetări în gena distrofin-miotonin-protein-kinazei.

Prezentare de caz clinic: Pacientul A., 57 de ani, internat în clinica neurologică cu următoarele acuze: slăbiciune în toate membrele, în special, în porțiunile distale, slăbiciune a musculaturii cervicale, contracție musculară prelungită imposibilă, dificultăți la relaxarea mușchilor, încordare musculară permanentă, crampe musculare periodice, masticatie dificilă din motivul slăbiciunii mușchilor masticatori, periodic dificultăți la deglutiție. Toate simptomele sus-numite se accentuează la frig, se ameliorează sub influența alcoolului, dușului fierbinte, exercițiilor fizice ușoare. Pacientul prezintă, de asemenea, scădere ponderală, în special, scăderea masei musculare, scăderea acuității vizuale (cataractă bilaterală). Periodic sînt înregistrate tulburări de conducere cardiacă. Debutul maladiei la vârsta de 45 de ani, primul simptom remarcat de pacient a fost contracția musculară prelungită dificilă, dificultăți la executarea unei acțiuni, manifestate prin deficiență la relaxarea musculară. Ulterior a apărut slăbiciune în porțiunile distale ale membrilor superioare, apoi ale membrilor inferioare și mușchilor extremității cefalice. Până în anul 1991 pacientul a făcut sport profesional. În 2000 a observat scăderea lent progresivă a acuității vizuale, s-a stabilit diagnosticul de cataractă bilaterală, peste 2 ani a fost operat pentru cataractă la ambii ochi, în 2003 a suportat operație repetată. În 2005 pacientul s-a adresat la cardiolog cu acuze la tulburări de ritm cardiac și a fost internat în secția de cardiologie, unde s-a diagnosticat un bloc incomplet al fascicolului Hiss.

Date relevante din anamnezicul eredocolateral: mama a fost bolnavă de aceeași patologie, a decedat la 72 de ani, sora pacientului în vîrstă de 52 de ani este sănătoasă. Pacientul are 3 copii cu vârstele cuprinse între 16-28 de ani, clinic sănătoși.

În statusul neurologic sînt prezente următoarele modificări: hipotrofie musculară generalizată mai exprimată a mușchilor maseteri, mușchilor sternocleidomastoidieni și în porțiunile distale ale membrilor superioare și inferioare. Hipotrofia este asimetrică, pe partea dreaptă a corpului mai exprimată. Hipotonia extremităților este ușor exprimată. Forța musculară diminuată, predominant în extensorii membrilor superioare și flexorii membrilor inferioare. Reflexele osteotendinoase: abolite bilateral, cu excepția celor rotuliene. La percuția mușchilor membrilor și ai limbii este prezent fenomenul miotonic – burelet muscular. Examinările de rutină: hemograma și urograma – fără particularități. EMG relevă fenomenul miotonic caracteristic. Consultația oftalmologului a evidențiat acuitatea vizuală OS-0,5, OD-0,7. RMN cerebral: fără patologie.

Concluzii

Distrofia musculară miotonică tip 1 este o patologie ereditară destul de rară. Prevalența medie în lume este de 1 la 20000 populație, în Republica Moldova numărul acestor pacienți este între 150-200. În realitate pe parcursul ultimilor 11 ani au fost diagnosticați doar 6 pacienți cu DM1.

Bibliografia selectivă

1. Fu, Pizzuti, Fenwick et al., *An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy*, Science, 1992; 255:1256–1258.
2. Ricker, Koch, Lehmann-Horn et al., *Proximal myotonic myopathy, Clinical features of a multisystem disorder similar to myotonic dystrophy*, Arch Neurol., 1995;52:25–31.
3. Ranum, Rasmussen, Benzow, Koob, Day, *Genetic mapping of a second myotonic dystrophy locus*, Nat Genet, 1998; 19:196–198.
4. Ricker, Grimm, Koch et al., *Linkage of proximal myotonic myopathy to chromosome 3q.*, Neurology, 1999;52: 170–171.
5. Ashizawa, Dubel, Dunne et al., *Anticipation in myotonic dystrophy. II. Complex relationships between clinical findings and structure of the CTG repeat*, Neurology, 1992;42:1877–1883.
6. Harley, Rundle, McMillan et al., *Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy*, Am J Hum Genet., 1993, 52:1164–1174.

7. Ashizawa, Zoghbi, *Diseases inherited with trinucleotide repeat expansion*,. In: Appel SH, ed. *Current Neurology*, Amsterdam:IOS Press, 1997;17:79–135.

8. Shelbourne, Davies, Buxton et al., *Direct diagnosis of myotonic dystrophy with a disease-specific DNA marker*; *Engl., Med*, 1993, 328:471–475.

Rezumat

Distrofia musculară miotonică (DMM) este cea mai frecventă entitate nozologică din șirul distrofiilor musculare (DM). Se transmite autosom dominant, are grad înalt de penetranță. Se caracterizează prin topografia unică de atrofiere musculară asociată cu mio-tonia și modificări distrofice în țesuturile nonmusculare (cristalin, testicole și alte glande endocrine, piele, esofag, cord și în unele cazuri encefal).

Summary

Dystrophia Myotonica is distinguished by an autosomal dominant pattern of inheritance with a high level of penetrance, a unique topography of the muscle atrophy, an associated myotonia, and the occurrence of dystrophic changes in nonmuscular tissues (lens of eye, testicle and other endocrine glands, skin, esophagus, heart, and, in some cases, the cerebrum).

SPECTRUL MUTAȚIILOR GENEI FENILALANINHIDROXILAZEI LA BOLNAVII CU FENILCETONURIE DIN REPUBLICA MOLDOVA

Angela Gavriliuc¹, dr. în biologie; Stanislav Groppa², dr. h. în medicină, prof.univ., Centrul Național de Sănătatea Reproducerii și Genetica Medicală¹; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”²

Mutațiile în gena fenilalaninhidroxilaza (FAH) cauzează o afecțiune autosomal-recisivă gravă– fenilcetonuria (FCU), care reprezintă una dintre cele mai răspândite dereglări ereditare ale schimbului de aminoacizi. Maladia se caracterizează prin afectarea preponderentă a sistemului nervos și prin diverse dereglări psihice, ca rezultat al modificării metabolismului fenilalaninei în organism, condiționat, la rândul său, de reducerea activității fermentului hepatic FAH.

Gena FAH este localizată pe brațul lung al cromozomului 12, în regiunea q22–24.1, are o lungime de 90 kb, este constituită din 13 exoni și codifică proteina ce conține 451 aminoacizi [1]. În prezent sînt descrise mai mult de 470 de mutații genetice, incidența cărora se caracterizează prin deosebiri fundamentale de la o populație la alta.

Materiale și metode. Pentru cercetările molecular-genetice întreprinse au fost folosite mostre de ADN colectate de la 59 de probanzi cu fenilcetonurie, forma clasică. Pentru toate familiile cu un astfel de diagnostic clinic, confirmat prin cercetările biochimice ale nivelului fenilalaninei serice, se completau fișe genetice cu alcătuirea obligatorie a arborelui genealogic detaliat.

Extragerea ADN-ului din limfocitele sîngelui venos a fost efectuată prin utilizarea metodei - standard de extracție fenol-chloroform. Amplificarea secvențelor de ADN prin metoda reacției de polimerizare în lanț s-a realizat cu programarea termociclerului cu utilizarea ADN-polimerazei.

Rezultate obținute și discuții. Mutația R408W, care duce la pierderea a 97% din activitatea fermentului FAH [1], este răspândită pe larg în Europa de Est și de Nord. La populația Republicii Moldova a fost identificată pe 58 din 118 cromozomi mutanți. Din 59 de pacienți, la 43 manifestarea FCU era legată de prezența mutației în starea de homo- și heterozigotă (respectiv 25% și 48%). Ca și în alte țări ale Europei, în Republica Moldova mutația dată este una predominantă și constituie 49% din toate alelele mutante.

În urma analizei cuplării dezechilibrate a mutației genei FAH cu haplotipul VNTR-Msp I(a)-Pvu II(a)-Bgl II s-a constatat că printre cromozomii cu mutația R408W cel mai răspândit este haplotipul 380-A₂-E₂-D₁ (84%), care corespunde, conform datelor bibliografice, haplotipului PLFR 2 [2]. Acest haplotip indică asupra unei asocieri destul de puternice cu mutația R408W în estul Europei și în țările