

# Μυϊκή Δυστροφία

## Duchenne - Becker

Γεώργιος Παγουμτζής, Βιολόγος,  
Λέκτορας ΠΩ 907/80, Τμ. Φαρμακευτικής, Παν/μιο Πατρών  
Γρηγόριος Κόρδης, Βιολόγος, Τμ. Φαρμακευτικής, Παν/μιο Πατρών  
Κωνσταντίνος Πουλός, Λέκτορας Βιοχημείας, Τμ. Φαρμακευτικής, Παν/μιο Πατρών

**Η** μυϊκή δυστροφία τύπου Duchenne είναι η πιο συχνή κληρονομική νόσος του νευρομυϊκού συστήματος. Μεταβιβάζεται με φυλοσύνδετο υπολειπόμενο τρόπο. Η μυϊκή δυστροφία τύπου Becker οφείδεται στην ίδια γενετική ανωμαλία όπως και η Duchenne, αλλά κλινικά ακολουθεί ηπιότερη και πιο μακριά πορεία. Και οι δύο τύποι οφείδονται σε μεταλλάξεις του γονιδίου της δυστροφίνης (δυστροφινοπάθειες). Στην παρούσα εργασία γίνεται μια ανασκόπηση των κλινικών χαρακτηριστικών των παραπάνω νόσων.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με τον όρο μυϊκή δυστροφία καλούμε μια ομάδα κληρονομικών μυϊκών ασθενειών που προκαλούν προοδευτικό εκφυλισμό και αδυναμία των κινητήριων μυών. Ως κοινό χαρακτηριστικό έχουν την προοδευτική μυϊκή αδυναμία, διαφέρουν όμως ως προς τη γενική κλινική εικόνα, το φάσμα των συμπτωμάτων, τον τρόπο εκδήλωσης και το βαθμό επιδείνωσής τους. Επιπλέον, εμφανίζουν ποικιλία ως προς την ηλικία εκδήλωσής τους και το γενετικό υπόβαθρο (1). Υπάρχουν τρεις βασικές κατηγορίες μυϊκών δυστροφιών:

- Μυϊκή δυστροφία τύπου Duchenne-Becker
- Προσωπομυοβραχιόνος μυϊκή δυστροφία
- Μυοτονική μυϊκή δυστροφία

Η μυϊκή δυστροφία τύπου Duchenne-Becker αποτελεί ένα από τα συχνότερα κληρονομικά νοσήματα του νευρομυϊκού συστήματος. Είναι μια ασθένεια που προσβάλλει τις μυϊκές ίνες και μεταβιβάζεται με φυλοσύνδετο υπολειπόμενο τρόπο.

### ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η μυϊκή δυστροφία τύπου Duchenne (DMD: Duchenne Muscular Dystrophy) πρωτοπεριγράφηκε το 1860 από το Γάλλο νευρολόγο Guillaume Benjamin Amand Duchenne (2). Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (~65%) οφείδεται σε ελλείψεις εξόνιων του γονιδίου της δυστροφίνης (3). Το γονίδιο της δυστροφίνης είναι το μεγαλύτερο γονίδιο στο ανθρώπινο γονιδίωμα με περίπου  $2.6 \times 10^6$  bp. Το γονίδιο περιέχει 79 εξόνια και εδράζεται στο χρωμόσωμα Χρ21 (4,5). Σε άλλες περιπτώσεις (~35%) η νόσος οφείδεται σε σημειακές μεταλλάξεις του γονιδίου (6). Η νόσος προσβάλλει περίπου 1/3500 γεννήσεις αρρένων ατόμων.

Η μυϊκή δυστροφία τύπου Becker (BMD: Becker Muscular Dystrophy) είναι μια παραλλαγή της Duchenne και πρωτοπεριγράφηκε το 1950 από το Γερμανό ιατρό Peter Emil Becker (7). Η τύπου Becker μυϊκή δυστροφία οφείδεται στην ίδια γενετική ανωμαλία όπως και η Duchenne, αλλά κλινικά ακολουθεί ηπιότερη και πιο μακροχρόνια πορεία. Είναι πιο σπάνια και συναντάται σε συχνότητα 1/20000 γεννήσεις.

### ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

#### ➔ Τύπου Duchenne:

Τα πρώτα συμπτώματα της μυϊκής δυστροφίας τύπου Duchenne μπορεί να είναι εμφανή από τη γέννηση, αλλά συνήθως γίνονται αντιληπτά σε ηλικία περίπου 3-5 ετών. Η έκδηλη μυϊκή αδυναμία σε συνδυασμό με υποτονία (χαλαρότητα των μυών) αποτελεί χαρακτηριστικό σύμπτωμα της DM/D.

Αρχικά η κινητική εξέλιξη του παιδιού μπορεί να είναι ικανοποιητική, αλλά με διήνη καθυστέρηση. Με την πάροδο όμως του χρόνου οι αποκλίσεις από το

φυσιολογικό γίνονται ολόενα και πιο εμφανείς. Στις περισσότερες περιπτώσεις παρατηρείται μεγάλη προσπάθεια για τη βάρδια. Το παιδί βαδίζει με μικρά βήματα, δεικνυόμενο (χύνει βάρδια), ενώ δυσκολεύεται να τρέξει ή να ανέβει σκάλες. Το γεγονός αυτό οφείδεται στο ότι το παιδί αδυνατεί να δώσει την απαιτούμενη ώθηση που χρειάζεται για να ανυψώσει τα κάτω άκρα του. Για να αυτεπεξεργαστεί της κινητικής του δυσκολίας, αναγκάζεται να κάνει υπερβολική δόρωση της σπονδυλικής του στήλης έτσι ώστε να κρατήσει το κέντρο βάρους του.

Τα άτομα με DM1 πέφτουν συχνά και πολύ εύκολα, ενώ δυσκολεύονται να σηκωθούν από το έδαφος. Το καταφέρνουν είτε με βοήθεια, είτε με χαρακτηριστική αλάνηδουσία κινήσεων: κυλούν γύρω από το κορμό τους σε πρηνή θέση βάζοντας τα γόνατα στο έδαφος και με τεταμένα τα χέρια προσπαθούν να σηκωθούν τεταίνοντας τα πόδια. Στη συνέχεια μεταφέρουν διαδοχικά τα χέρια τους στα γόνατα για να στηρίξουν το σώμα τους και αναρριχώνται σταδιακά στην όρθια θέση.

Σε ηλικία 9-12 ετών τα περισσότερα αγόρια υποχρεούνται σε μετακίνηση με αναπηρικό καροτσάκι. Σε αυτό το στάδιο η δόρωση έχει γίνει πολύ βαριά. Καθώς η νόσος προχωρά προσβάλλονται τα άνω άκρα και οι προσωπικοί μύες. Ο λόγος, η κατάσταση και οι κινήσεις των οφθαλμών διατηρούνται ανεπηρέαστες. Σε ηλικία περίπου 20 ετών προσβάλλονται και οι αναπνευστικοί μύες με αποτέλεσμα να χρειάζεται η άμεση μηχανική υποστήριξη και διασωλήνωση του ατόμου. Σε κάποιες περιπτώσεις (περίπου 30%) παρατηρείται και νοσική καθυστέρηση.

#### → *Τύπου Becker:*

Τα κυρίαρχα συμπτώματα της μυϊκής δυστροφίας τύπου Becker είναι παρόμοια με αυτά της Duchenne. Η δυστροφία τύπου Becker - κατά κανόνα - γίνεται εμφανής στη ηλικία περίπου των 12 ετών, ενώ έχει πιο αργή εξέλιξη από τη Duchenne. Τα άτομα με BM1 μπορεί να βαδίζουν μέχρι τα 20 ή και περισσότερο.

#### **ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Πολλές φορές οι γονείς αποδίδουν τις διάφορες κινητικές δυσκολίες στην «ιδιαιτερότητα» και τη «μουαδικότητα» του παιδιού τους. Άλλες πάλη φορές, οι ίδιοι ανησυχούν, αλλά γιατροί με σχετικά μικρή εμπειρία στο θέμα τους καθυστερούν.

Η διάγνωση της μυϊκής δυστροφίας Duchenne-Becker αυτόματα συνεπάγεται και την αποδοχή μιας

όχι και τόσο ευχάριστης, αλλά δυστυχώς προδιαγεγραμμένης πορείας της νόσου, τόσο για το ασθενή όσο και για το οικογενειακό του περιβάλλον. Γι' αυτό το λόγο είναι απαραίτητο να τεθεί η έγκαιρη και σωστή διάγνωση της νόσου, να αποκλεισθούν άλλες πιθανές νόσοι που μπορεί να παραπλανήσουν τον κλινικό ιατρό και να συζητηθούν οι πιθανές προοπτικές που θα επηρεάσουν την εξέλιξη της νόσου και θα υποστηρίξουν τον ασθενή.

Αρχικά, ο κλινικός ιατρός μπορεί να ζητήσει ένα οικογενειακό ιστορικό πριν προχωρήσει στη φυσική εξέταση του ασθενούς. Το ιστορικό και η φυσική εξέταση είναι τα πρώτα και τα πιο σημαντικά βήματα για την ορθή διάγνωση της νόσου. Το γεγονός όμως ότι τα συμπτώματα της μυϊκής δυστροφίας Duchenne-Becker μοιάζουν με αυτά άλλων ασθενειών (π.χ. Πρωτοπαθής Μυϊκή Δυστροφία), επιβάλλει την επιβεβαίωση ύπαρξης της νόσου και με άλλες παρακλινικές/εργαστηριακές εξετάσεις.

Η αύξηση της συγκέντρωσης του ευζύμου κινάση της κρεατίνης στο ορό του αίματος του ασθενούς είναι χαρακτηριστικός δείκτης της νόσου. Ιδιαίτερης επίσης αξίας εξέταση για το κλινικό ιατρό είναι η βιοψία ιστού (μυός) από την περιοχή που πάσχει. Ουσιαστικά η βιοψία είναι και η πιο σημαντική εξέταση, αφού δίνει πολύ σημαντικές πληροφορίες στον ιατρό για την ύπαρξη ή μη της νόσου.

Τα τελευταία χρόνια με διάφορες τεχνικές DNA τεχνολογίας μπορεί να γίνει περαιτέρω επιβεβαίωση των παρακλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων και να πιστοποιηθεί η ύπαρξη της νόσου. Ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του '90, το Εργαστήριο της Ιατρικής Γενετικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Χωρέμειο Ερευνητικό Εργαστήριο του Ποσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία», έχει αποτελέσει κέντρο αναφοράς για όλο τον ελληνικό πληθυσμό για τη μυϊκή δυστροφία Duchenne-Becker (8).

#### **ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Όσο αφορά τη θεραπεία της μυϊκής δυστροφίας, μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κάποια ειδική θεραπευτική αγωγή που να εξασφαλίζει την πλήρη ίαση. Οι μέχρι σήμερα θεραπευτικές προσεγγίσεις εστιάζουν στην εξάλειψη ή την προσωρινή ανακούφιση από τα συμπτώματα της νόσου. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών έχει δώσει κάποια καλά αποτελέσματα κυρίως όσο αφορά την επιβράδυνση επιδείνωσης της νόσου (9). Επιπλέον, γίνονται προσπάθειες για

μεταμόσχευση υγιών μυοβλαστών στους μύες, έτσι ώστε να παράγεται δυστροφίνη.

Βοηθητικού τύπου χειρουργικές επεμβάσεις στη σπινθηδική στήλη για καλύτερη στήριξη επιχειρούνται με αρκετά καλά αποτελέσματα, συγχρόνως προς τη χορήγηση κορτικοστεροειδών.

Οι μελέτες τα τελευταία χρόνια επεκτείνονται προς τη γονιδιακή τύπου προσέγγιση της νόσου, καθώς και την πιθανή παρέμβαση για επιδιόρθωση σε εμβρυϊκή ηλικία. Πιο συγκεκριμένα:

- **Επιδιόρθωση της μετάλλαξης:**

Με εφαρμογή τεχνολογίας DNA είναι πολύ πιθανό να μπορούμε να διορθώσουμε την μετάλλαξη που προκαλεί τη βλάβη στο γονίδιο της δυστροφίνης. Η μεθοδολογία προϋποθέτει την χορήγηση μικρών δίκλωνων μορίων DNA που θα εμπεριέχουν τη σωστή νουκλεοτιδική αλληλουχία και που με την εμφύτευσή τους στο μυϊκό ιστό θα επιτυγχάνεται η αποκατάσταση της συγκεκριμένης βλάβης (μετάλλαξης) του γονιδίου (10).

- **Μεταμόσχευση μυοβλαστών:**

Η μέθοδος της μεταμόσχευσης υγιών μυοβλαστών στοχεύει κυρίως στην αποκατάσταση των μυϊκών κυττάρων, που στη περίπτωση της μυϊκής δυστροφίας σταδιακά εκφυλίζονται. Η μέθοδος αρχικά είχε διώσει αρκετά καλά αποτελέσματα σε πειραματόζωα (11), αλλά στη συνέχεια οι περισσότερες κλινικές μελέτες που έγιναν σε ανθρώπους ανέστρεψαν το θετικό αυτό κλίμα, αφού διαπιστώθηκε ότι δημιουργούσε αρκετά προβλήματα-επιπλοκές (απόρριψη μοσχεύματος, αλλεργική αντίδραση κ.α.).

- **Αντικατάσταση του γονιδίου της δυστροφίνης:**

Η μεθοδολογία αυτή αφορά την εξολοκλήρου αντικατάσταση του γονιδίου που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή δυστροφίνης. Η τεχνική προϋποθέτει τη μεταφορά με ειδικά μόρια-οχήματα DNA (αδενοϊούς, πλάσμιδια, κ.α.) που θα εμπεριέχουν ολόκληρη την αλληλουχία του γονιδίου και που θα εγχύονται στους μύες του ασθενούς. Η μέθοδος βρίσκει αρκετά πρόσφορο έδαφος από άποψη αποτελεσμάτων (12), ενώ έχουν ξεκινήσει κλινικές μελέτες (Φάση I) σε ανθρώπους (13).

- **Χορήγηση αντιβιοτικών (αμινογλυκοσιδών):**

Έχει παρατηρηθεί ότι σε ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό η νόσος σφειδεται στη δυσλειτουργία της μεταγραφικής-μεταφραστικής «μηχανής» των μυϊκών κυττάρων που παράγουν δυστροφίνη. Αποτέλεσμα αυτής της δυσλειτουργίας είναι η παραγωγή ατελών μη λειτουργικών μορίων δυστροφίνης. Η χορήγηση συγκεκριμένων αντιβιοτικών (αμινογλυκοσιδών), έχει ως στόχο την αποκατάσταση αυτής της δυσλειτουργίας των κυττάρων. Οι αμινογλυκοσιδές δρουν διορθωτικά στο μηχανισμό της μεταγραφής και μετάφρασης του μηνύματος RNA που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη (δυστροφίνη). Αν και το σκεπτικό είναι σχετικά απλό, παρόλο αυτά οι προσπάθειες μέχρι σήμερα είναι ανεπιτυχείς (14).

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η εύρεση μιας ειδικής θεραπείας για τη μυϊκή δυστροφία Duchenne-Becker είναι επιβεβλημένη για τους πάσχοντες από τη νόσο. Το πρόβλημα εντονίζεται κυρίως στην εύρεση μιας θεραπείας που να είναι εύκολα εφαρμόσιμη και αρκετά αποτελεσματική. Όλες οι προσπάθειες που γίνονται μέχρι σήμερα - ειδικότερα οι προσεγγίσεις προς μια γονιδιακού τύπου θεραπεία - είναι αρκετά υποσχόμενες. Βέβαια, υπάρχει ακόμα πολύ δρόμος που πρέπει να διανυθεί μέχρι την εφαρμογή τους σε ευρεία κλίμακα και σίγουρα πρέπει να προσπελαστούν αρκετά εμπόδια μέχρι το στάδιο των κλινικών μελετών.

Το σίγουρο είναι ότι κρίνεται απαραίτητο να συνεχιστούν και να ενισχυθούν οι προσπάθειες προς αυτή τη κατεύθυνση, που θα έχει ως αποτέλεσμα την εύρεση και εφαρμογή μιας θεραπείας που θα ανακουφίσει πολλούς ασθενείς με μυϊκή δυστροφία Duchenne-Becker. Στη χώρα μας το κοινωφελές σωματείο MDA Ελλάς (Muscular Dystrophy Association Hellas) με σειρά από παρεμβάσεις στοχεύει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και στην ευαισθητοποίηση των φορέων της Πολιτείας. Προς το στόχο αυτό συμβάλλει το ειδικό κέντρο περίθαλψης και υποστήριξης νέων που πάσχουν από νευρομυϊκά νοσήματα το οποίο λειτουργεί στους χώρους του Ποσοκομείου Παιδων «Η Αγία Σοφία».

**ΣΗΜΕΙΩΣΗ**

Το Τμήμα Φαρμακευτικής και το Κοινωφελές Σωματείο MDA Ελλάς χρηματοδοτούνται από το Πρόγραμμα EQUAL του Υπουργείου Απασχόλησης και Κοινωνικής Προστασίας για τη βοήθεια που προσφέρουν στα άτομα που πάσχουν από νευρομυϊκές παθήσεις

# ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ουδάκος Π. (2004). Μυϊκές δυστροφίες και Μυοπάθειες - πρακτικά θέματα και σύγχρονοι θεραπευτικοί στόχοι. Εκδ. ΜΙΔΑ-Hellas Επιμέλωση, 1: σελ. 7.
2. Duchenne G.B.A. (1868). Resherches sur la paralysie musculaire - pseudo - hypertrophique ou paralysie myo - sclérotique. Archives Générale Médecine, 11: 5-25.
3. Hoffman E.P., Dressman D. (2001). Molecular pathophysiology and targeted therapeutics for muscular dystrophy. Trends Pharmacol. Sci., 22 :465-470.
4. Kunkel L.M., Monaco A.P., Middlesworth W., Ochs H.D., Latt S.A. (1985). Specific cloning of DPA fragments absent from the DPA of a male patient with an X chromosome deletion. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 4778-4782.
5. Ray Π, Belfall B., and Dull C. (1985). Cloning of the breakpoint of an Xp21 translocation associated with Duchenne muscular dystrophy. Nature, 318: 672-675.
6. Blake D.J., Weir A., Newey S.E., Davies K.E., (2002). Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. Physiol. Rev., 82: 291-329.
7. Becker P.E., (1962). Two new families of benign sex-linked recessive muscular dystrophy. Rev. Can. Biol., 21: 551-566.
8. Μεταξιώτου Α. (2004). Μυϊκή δυστροφία - διάγνωση της νόσου και αποκάθαρση των φορέων της νόσου με τεχνολογία DPA. Εκδ. ΜΙΔΑ-Hellas Επιμέλωση, 1: σελ. 6.
9. DB Drachman, KV Toyka and E Myer. (1974). Prednisone in Duchenne muscular dystrophy. Lancet 142, pp. 1409-1412.
10. Kapsa R., Quigley A., Lynch GS., Steeper K., Kornberg AJ., Gregorevic P., Austin L., Byrne E., (2001). In vivo and in vitro correction of the mdx dystrophin gene nonsense mutation by short fragment homologous replacement. Hum. Gene. Ther., 12: 629-642.
11. Partridge TA, Morgan JE, Coulton GR, Hoffman EP, Kunkel LM (1989). Conversion of mdx myofibers from dystrophin negative to positive by injection of normal myoblasts. Nature 337: 176-179.
12. Scott JM, Li S, Harper SQ, Welikson R, Bourque D, DelloRusso C, Hauschka SD, Chamberlain JS, (2002). Viral vectors for gene transfer of micro-, mini-, or full-length dystrophin. Neuromuscul Disord 12: S23-S29.
13. Romero Π, Benvéniste O, Payan C, Braun S, Squiban P, Herson S, Fardeau M, (2002). Current protocol of a research phase I clinical trial of full-length dystrophin plasmid DPA in Duchenne/Becker muscular dystrophies: part II, clinical protocol. Neuromuscul Disord 12: S45-S48.
14. Dunant P, Walter MC, Karpatis G, Lochmüller H, (2003). Gentamicin fails to increase dystrophin expression in dystrophin-deficient muscle. Muscle Nerve 27: 624-627.