

Dziecko wiotkie

Monika Gos

Zakład Genetyki Medycznej

Instytut Matki i Dziecka

Kurs: Genetyka neonatologiczna - nie tylko testy przesiewowe.



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl

wiotkość (obniżenie napięcia mięśniowego)
w okresie noworodkowym i niemowlęcym –
objaw niespecyficzny, który może wystąpić w
przebiegu wielu schorzeń

1. Pozycja żaby – nieprawidłowe ułożenie ciała dziecka
2. Obniżony opór na ruchy bierne w stawach
3. Zwiększony zakres ruchu w stawach



Przyczyny wystąpienia zespołu dziecka wiotkiego

Nabyte

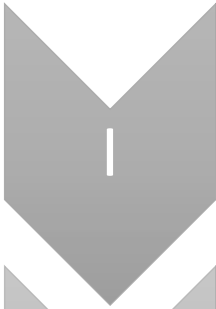
(uszkodzenia OUN, urazy, wcześniactwo,
niedotlenienie, krwawienia, infekcje, toksyny,
zaburzenia metaboliczne)

Wrodzone

(wady OUN, zespoły genetyczne, choroby
metaboliczne i nerwowo-mięśniowe, choroby
tkanki łącznej)

Zespół dziecka wiotkiego – postępowanie diagnostyczne

70-80% przypadków
wyjaśnionych
w najlepszych
ośrodkach na świecie

- 
- wykluczenie nabytych przyczyn zespołu dziecka wiotkiego

- 
- określenie charakteru wiotkości (centralna/obwodowa)
 - ocena współwystępowania osłabienia siły mięśniowej

- 
- jeśli wiotkość obwodowa i osłabienie siły mięśniowej → choroby nerwowo-mięśniowe (biopsja mięśnia?)
 - dodatkowe badania diagnostyczne (obrazowe np. MRI, elektromiografia - EMG, u dzieci problematyczne)
 - badania genetyczne celowane (SMA, PWS, aberracje chromosomowe, DMPK)

Wiotkie dziecko

Hypotonia plus

cechy choroby
wieloukładowej

Zajęcie innych narządów

Objawy neurologiczne
Dysmorfia twarzy
Wady kończyn
(syndaktylia, artrogrypoza)
Szczególny zapach
Objawy niespecyficzne

Choroby metaboliczne Zespoły genetyczne

dodatkowe badania:
badania obrazowe (TK, MRI)
badania biochemiczne
badania genetyczne (kariotyp,
aCGH)

Hypotonia

bez osłabienia
siły mięśniowej

1) Obwodowa
nadmierna ruchomość w
stawach, zachowane
odruchy, brak uszkodzenia
OUN

Choroby tkanki łącznej

2) Centralna
Wiotkość osiowa, zaburzenia
ssania, oddychania,
świadomości, drgawki

Przyczyny nabyte PWS

z osłabieniem
siły mięśniowej

Brak / osłabienie odruchów,
zaburzenia ssania / połykania
Cichy płacz
Zachowana czujność
**Choroby nerwowo-
mięśniowe**

EMG
Neurogenne
SMA, SMARD, CMT3
Miogenne
Dystrofie wrodzone,
miopatie strukturalne,
metaboliczne
(biopsja mięśnia)

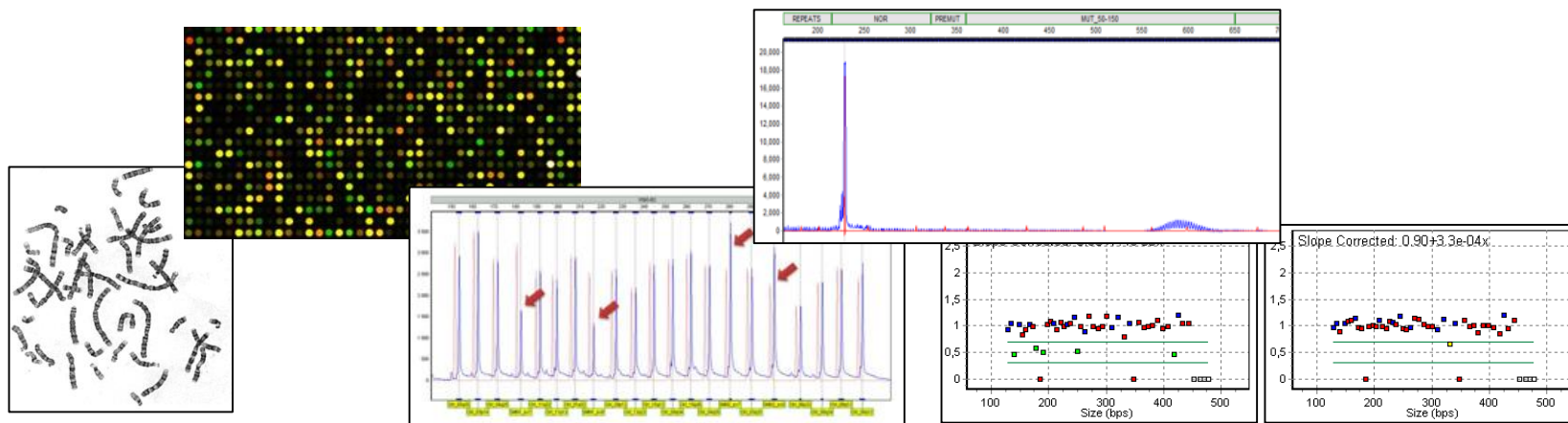


Genetic evaluation of the floppy infant.

Prasad A. Sem Fet Neonat Med. 2011; 16:99-108

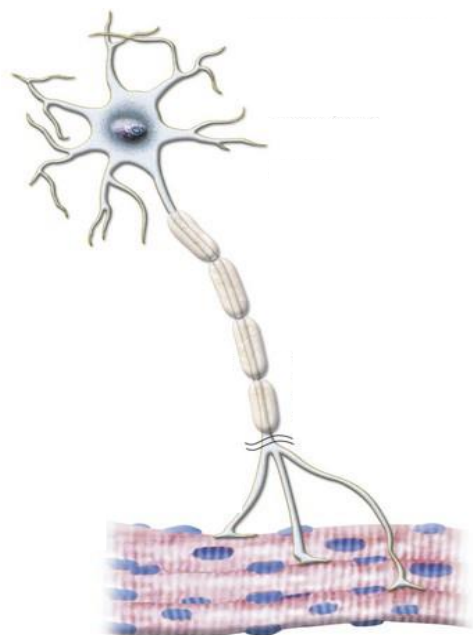
277 dzieci

- 31% aberracje chromosomowe ← aCGH / karyotyp
- 13% wrodzone wady OUN
- 5% miopatie wrodzone
- 4% wrodzona dystrofia miotoniczna ← TP-PCR
- 2% SMA ← MLPA
- 2% wrodzone dystrofie mięśniowe
- 3% wrodzone błędy metabolizmu



Choroby nerwowo-mięśniowe

grupa chorób w przebiegu których dochodzi do zaburzenia czynności struktur układu nerwowego (centralnego lub obwodowego) lub mięśni, które są przez nie pobudzane. Zaburzenia mogą także dotyczyć połączeń nerwowo-mięśniowych.



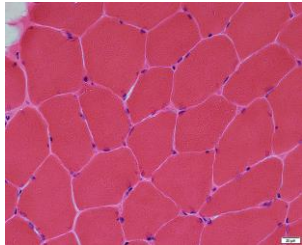
zaburzenia dotyczące
neuronów ruchowych CUN
(*rdzeniowy zanik mięśni – różne typy*)

zaburzenia dotyczące
nerwów obwodowych
(*neuropatie np. zespół Charcot-Marie-Tooth*)

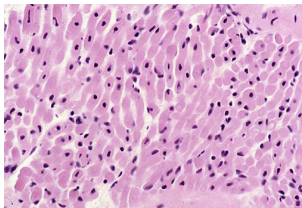
zaburzenia dotyczące
połączeń nerwowo-mięśniowych
(*zespoły miasteniczne*)

zaburzenia dotyczące
włókna mięśniowego
(*miopatie, dystrofie, miotonie*)

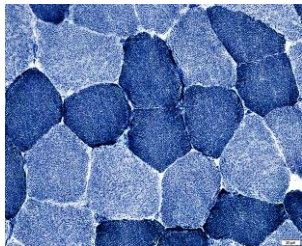
Diagnostyka i różnicowanie NMD



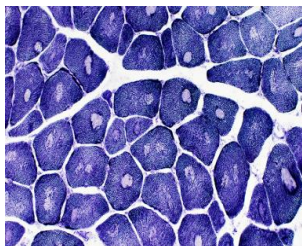
NORMAL HE



CENTRONUCLEAR HE

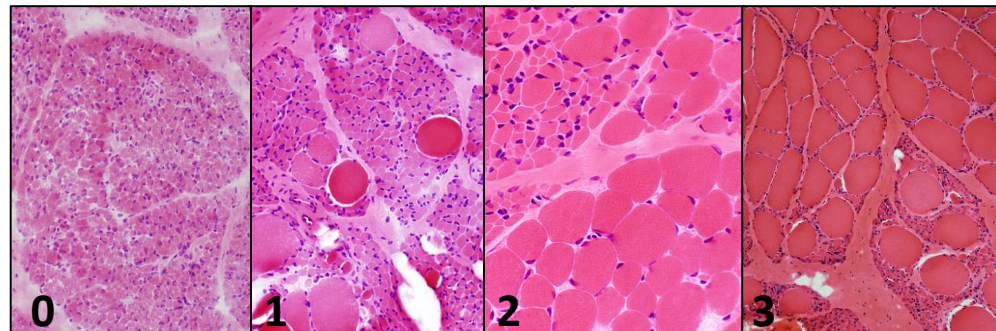


NORMAL NADH



CENTRAL CORE NADH

- Badanie podmiotowe (wywiad osobniczy i rodzinny) i przedmiotowe (ocena słabości określonych grup mięśniowych, badanie fizykalne i wizualne, obecność objawów pozamięśniowych)
- Badania laboratoryjne, w tym badania genetyczne (heterogenność), biochemiczne (choroby metaboliczne) i immunologiczne
- Badanie elektrofizjologiczne (elektromiografia)
- Badanie histopatologiczne (biopsja mięśnia)
- Badanie obrazowe (USG, TK, MRI)



Choroby nerwowo-mięśniowe



ELSEVIER



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Neuromuscular Disorders 28 (2018) 1031–1063



www.elsevier.com/locate/nmd

The 2019 version of the gene table of neuromuscular disorders (nuclear genome)

Gisèle Bonne^{a,*}, François Rivier^b, Dalil Hamroun^c

^aSorbonne Université, INSERM UMRS_974, Centre de Recherche en Myologie, Institut de Myologie, G.H. Pitié-Salpêtrière, Paris, France

^bNeuropédiatrie & CR Maladies Neuromusculaires, CHU de Montpellier, U1046 INSERM, UMR9214 CNRS, Université de Montpellier, France

^cCHRU de Montpellier, Direction de la Recherche et de l'Innovation, Hôpital La Colombière, Montpellier, France

- **Disease group:** 16 categories as in the printed version

1. Muscular dystrophies	5. Other myopathies	9. Metabolic myopathies	13. Hereditary ataxias
2. Congenital muscular dystrophies	6. Myotonic syndromes	10. Hereditary cardiomyopathies	14. Hereditary motor and sensory neuropathies
3. Congenital myopathies	7. Ion channel muscle diseases	11. Congenital myasthenic syndromes	15. Hereditary paraplegias
4. Distal myopathies	8. Malignant hyperthermia	12. Motor neuron diseases	16. Other neuromuscular disorders

955 Diseases

535 Different genes

535 Different proteins, of which 56 are mitochondrial (M)

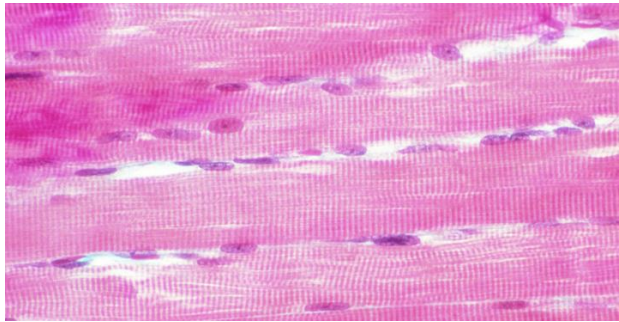
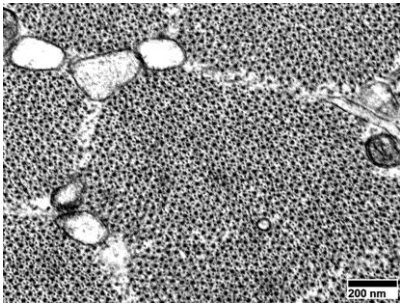
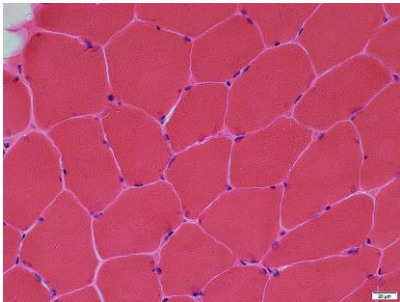
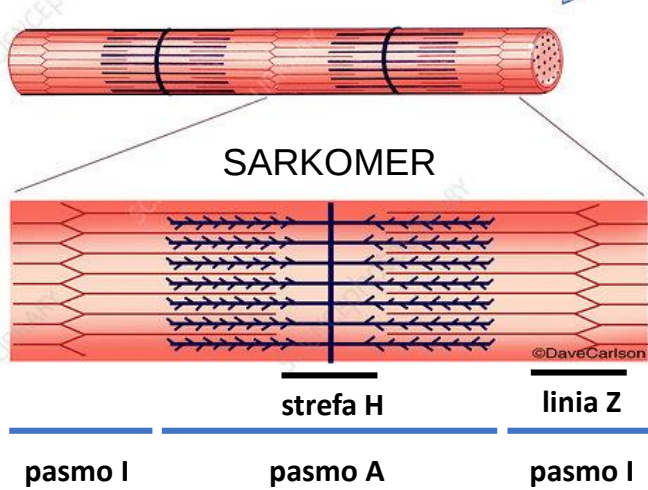
69 Mapped loci awaiting gene identification

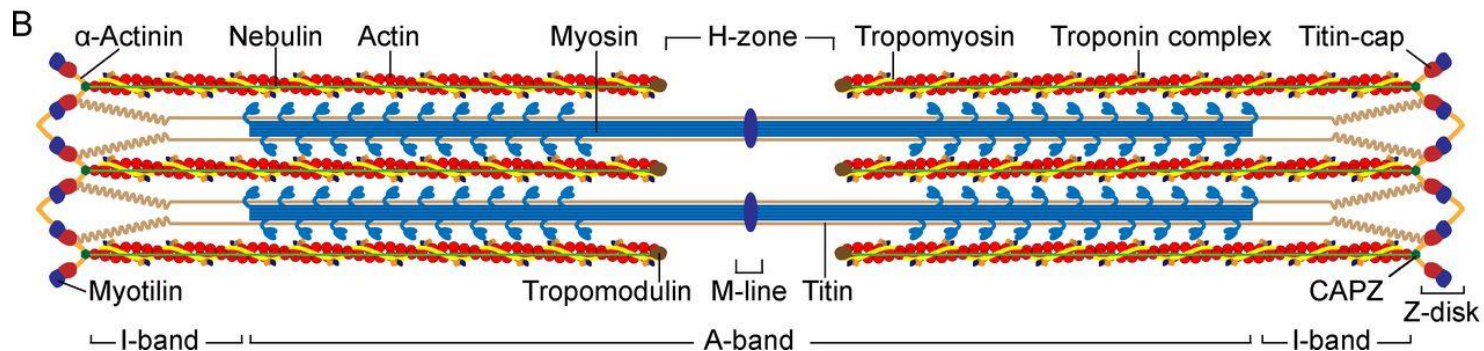
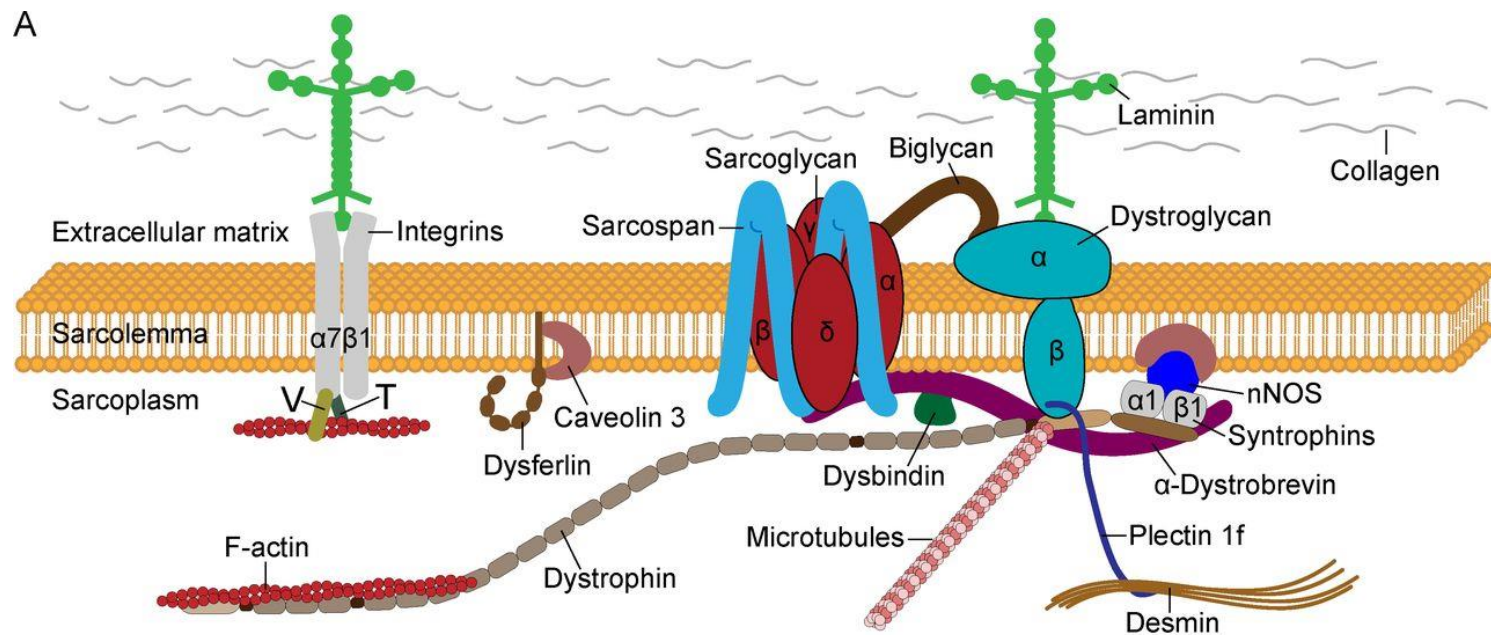
<http://www.musclegenetable.fr/>

ŚCIĘGNO



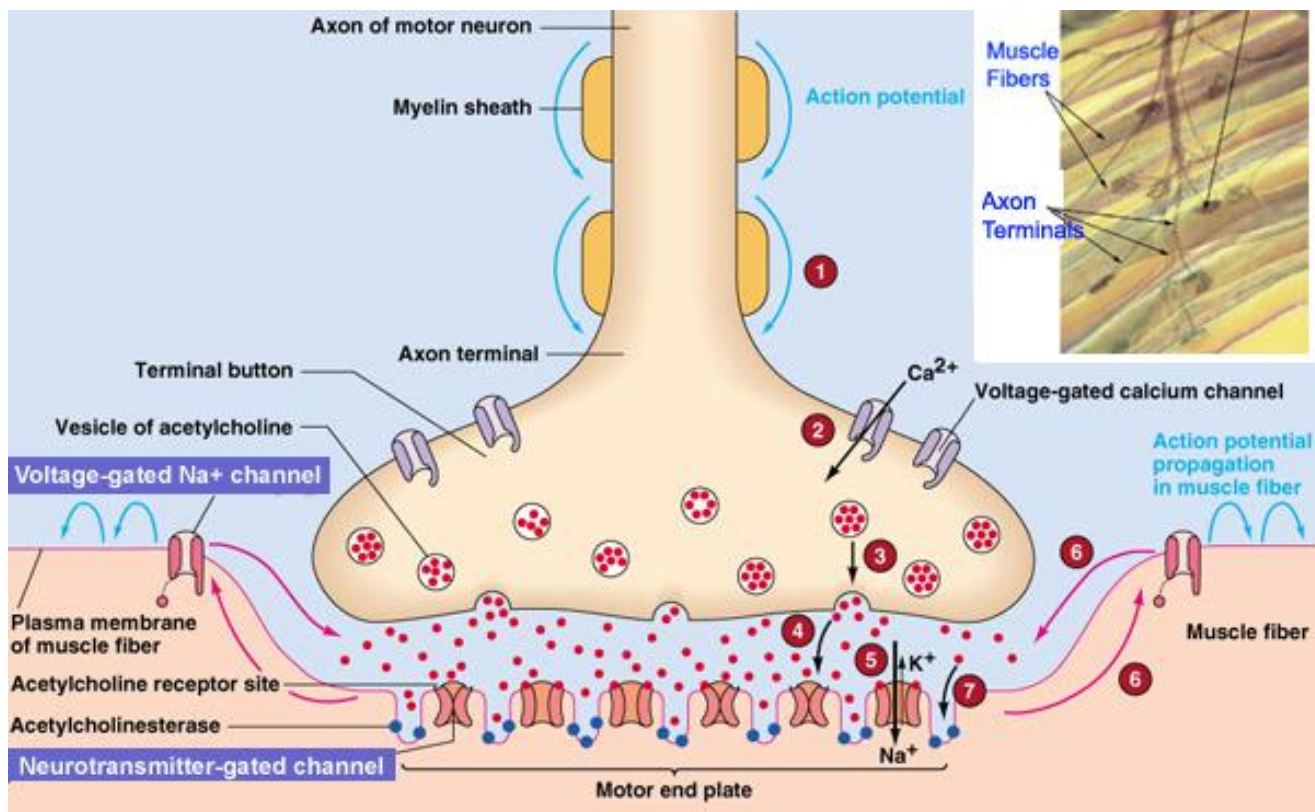
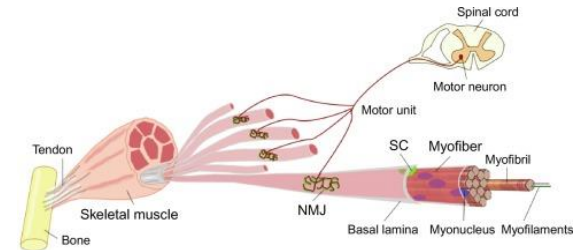
JEDNOSTKA MOTORYCZNA
grupa włókien mięśniowych unerwionych przez jedno włókno nerwowe (1-160)





<http://jcb.rupress.org/content/201/4/499>

Złącze nerwowo-mięśniowe



<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0070215317300455>
<http://cmceducation2012.blogspot.com/2012/09/neuromuscular-junction.html>

Grupa	Geny
Miopatie wrodzone	ACTA1, BIN1, CACNA1S, CCDC78, CFL2, CNTN1, DNM2, HACD1, HNRNPA1, HRAS, KBTBD13, KLHL40, KLHL41, LMOD3, MAP3K20, MEGF10, MTM1 , MYBPC3, MYH2, MYH7, MYMK, MYO18B, MYPN, NEB, PTPLA, RYR1, RYR3, SEPN1, SPEG, SPTBN4, STAC3, TNNT1, TPM2, TPM3, TRIM32, <u>TTN</u>
Wrodzone dystrofie mięśniowe	ACTA1, ALG13, ALG13B3, B3GALNT2, B3GNT1, B4GAT1, CHKB, COL12A1, COL6A1, COL6A2, COL6A3, DAG1, DNM2, DPM1, DPM2, <u>FHL1</u> , FKRP, FKTN, GALNT2, GMPPB, GOLGA2, GOSR2, GTDC2, INPP5K, ISPD, ITGA7, LAMA2, LARGE, <u>LMNA</u> , POMGNT1, POMGNT2, POMK, POMKC, POMT1, POMT2, SELENON (SEPN1), SPD, TCAP, TMEM5, TRAPPC11, TRIP4
Dystrofie mięśniowe	ANO5, BVES, CAPN3, CAV3, DAG1, DES, DMD, DNAJB6, DPM3, DUX4, DYSF, EMD, <u>FHL1</u> , FKRP, FKTN, GAA, GMPPB, HNRNPDL, ISPD, LIMS2, <u>LMNA</u> , MYOT, PLEC, POGLUT1, POMGNT1, POMT1, POMT2, PTRF, SGCA, SGCB, SGCD, SGCG, SMCHD1, SYNE1, SYNE2, TCAP, TMEM43, TNPO3, TOR1AIP1, TRAPPC11, TRIM32, <u>TTN</u> , VCP
Miopatie metaboliczne	ABHD5, ACAD9, ACADVL, AGL, CPT2, ENO3, ETFA, ETFB, ETFDH, FLAD1, GAA, GBE1, GYG1, GYS1, LDHA, LPIN1, PFKM, PGAM2, PGK1, PGM1, PHKA1, PNPLA2, PNPLA8, PRKAG2, PYGM, RBCK1, SLC16A1, SLC22A5, SLC25A20
Miopatie dystalne	DYSF, <u>TTN</u> , GNE, MYH7, MATR3, TIA1, MYOT, NEB, CAV3, LDB3, ANO5, DNM2, KLHL9, FLNC, VCP, ADSSL1, SQSTM1, DNAJB6
Inne miopatie	ACVR1, BAG3, CASQ1, CAV3, CLN3, CRYAB, DES, <u>FHL1</u> , FLNC, HNRNPA2B1, ISCU, KY, LAMP2, LDB3, MSTN, MYOT, ORAI1, PABPN1, PLEC, PYRODX1, RYR1, SELENON (SEPN1), STIM1, TRIM54, TRIM63, <u>TTN</u> , VCP, VMA21
Zespoły miotoniczne	DMPK, CNPB, CLCN1, CAV3, HSPG2, ATP2A1
Choroby neuronu ruchowego	AARS, ALS2, ANG, ANXA11, AR, ASAH1, ASCC1, ATP7A, ATXN2, BICD2, BSCL2, C9orf72, CHCHD10, CHMP2B, DCTN1, DNAJB2, DYNC1H1, ERBB3, ERBB4, EXOSC3, EXOSC8, FBXO38, FIG4, FUS, GARS, GLE1, HEXB, HNRNPA1, HSPB1, HSPB3, HSPB8, IGHMBP2 , MATR3, NEFH, NEK1, OPTN, PFN1, PIP5K1C, PLEKHG5, PRPH, PRUNE1, RBM7, REEP1, SETX, SIGMAR1, SLC25A46, SLC52A2, SLC52A3, SLC5A7, SMN1 , SOD1, SPG11, SQSTM1, TARDBP, TRIP4, TRPV4, TUBA4A, UBA1 , UBQLN2, VAPB, VCP, VRK1, VRK1, WARS
Wrodzone zespoły miasteniczne	AGRN, ALG14, ALG2, CHAT, CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE, CHRNG, COL13A1, COLQ, DOK7, DPAGT1, GFPT1, GMPPB, LAMA5, LAMB2, LRP4, MUSK, MYO9A, PLEC, PREPL, RAPSN, RPH3A, SCN4A, SLC18A3, SLC25A1, SLC5A7, SNAP25, SYT2, UNC13B, VAMP1

Cytogenetic location: Xq26.3 **Genomic coordinates (GRCh38):** X:136,146,701-136,211,358 (from NCBI)

[View clinical synopses as a table](#)

PA1, HRAS, KBTBD13, KLHL40, KLHL41, LMOD3,
3, MYPN, NEB, PTPLA, RYR1, RYR3, SEPN1, SPEG,

ABHD5, ACAD9, ACADVL, AGL, CPT2, PGAM2, PGK1, PGM1, PHKA1, PNPLA

DYSF, TTN, GNE, MYH7, MATR3, TIA1,

ACVR1, BAG3, CASQ1, CAV3, CLN3, CTRP1, CTRP2, CTRP3, CTRP4, CTRP5, CTRP6, CTRP7, CTRP8, CTRP9, CTRP10, CTRP11, CTRP12, CTRP13, CTRP14, CTRP15, CTRP16, CTRP17, CTRP18, CTRP19, CTRP20, CTRP21, CTRP22, CTRP23, CTRP24, CTRP25, CTRP26, CTRP27, CTRP28, CTRP29, CTRP30, CTRP31, CTRP32, CTRP33, CTRP34, CTRP35, CTRP36, CTRP37, CTRP38, CTRP39, CTRP40, CTRP41, CTRP42, CTRP43, CTRP44, CTRP45, CTRP46, CTRP47, CTRP48, CTRP49, CTRP50, CTRP51, CTRP52, CTRP53, CTRP54, CTRP55, CTRP56, CTRP57, CTRP58, CTRP59, CTRP60, CTRP61, CTRP62, CTRP63, CTRP64, CTRP65, CTRP66, CTRP67, CTRP68, CTRP69, CTRP70, CTRP71, CTRP72, CTRP73, CTRP74, CTRP75, CTRP76, CTRP77, CTRP78, CTRP79, CTRP80, CTRP81, CTRP82, CTRP83, CTRP84, CTRP85, CTRP86, CTRP87, CTRP88, CTRP89, CTRP90, CTRP91, CTRP92, CTRP93, CTRP94, CTRP95, CTRP96, CTRP97, CTRP98, CTRP99, CTRP100, CTRP101, CTRP102, CTRP103, CTRP104, CTRP105, CTRP106, CTRP107, CTRP108, CTRP109, CTRP110, CTRP111, CTRP112, CTRP113, CTRP114, CTRP115, CTRP116, CTRP117, CTRP118, CTRP119, CTRP120, CTRP121, CTRP122, CTRP123, CTRP124, CTRP125, CTRP126, CTRP127, CTRP128, CTRP129, CTRP130, CTRP131, CTRP132, CTRP133, CTRP134, CTRP135, CTRP136, CTRP137, CTRP138, CTRP139, CTRP140, CTRP141, CTRP142, CTRP143, CTRP144, CTRP145, CTRP146, CTRP147, CTRP148, CTRP149, CTRP150, CTRP151, CTRP152, CTRP153, CTRP154, CTRP155, CTRP156, CTRP157, CTRP158, CTRP159, CTRP160, CTRP161, CTRP162, CTRP163, CTRP164, CTRP165, CTRP166, CTRP167, CTRP168, CTRP169, CTRP170, CTRP171, CTRP172, CTRP173, CTRP174, CTRP175, CTRP176, CTRP177, CTRP178, CTRP179, CTRP180, CTRP181, CTRP182, CTRP183, CTRP184, CTRP185, CTRP186, CTRP187, CTRP188, CTRP189, CTRP190, CTRP191, CTRP192, CTRP193, CTRP194, CTRP195, CTRP196, CTRP197, CTRP198, CTRP199, CTRP200, CTRP201, CTRP202, CTRP203, CTRP204, CTRP205, CTRP206, CTRP207, CTRP208, CTRP209, CTRP210, CTRP211, CTRP212, CTRP213, CTRP214, CTRP215, CTRP216, CTRP217, CTRP218, CTRP219, CTRP220, CTRP221, CTRP222, CTRP223, CTRP224, CTRP225, CTRP226, CTRP227, CTRP228, CTRP229, CTRP230, CTRP231, CTRP232, CTRP233, CTRP234, CTRP235, CTRP236, CTRP237, CTRP238, CTRP239, CTRP240, CTRP241, CTRP242, CTRP243, CTRP244, CTRP245, CTRP246, CTRP247, CTRP248, CTRP249, CTRP250, CTRP251, CTRP252, CTRP253, CTRP254, CTRP255, CTRP256, CTRP257, CTRP258, CTRP259, CTRP260, CTRP261, CTRP262, CTRP263, CTRP264, CTRP265, CTRP266, CTRP267, CTRP268, CTRP269, CTRP270, CTRP271, CTRP272, CTRP273, CTRP274, CTRP275, CTRP276, CTRP277, CTRP278, CTRP279, CTRP280, CTRP281, CTRP282, CTRP283, CTRP284, CTRP285, CTRP286, CTRP287, CTRP288, CTRP289, CTRP290, CTRP291, CTRP292, CTRP293, CTRP294, CTRP295, CTRP296, CTRP297, CTRP298, CTRP299, CTRP300, CTRP301, CTRP302, CTRP303, CTRP304, CTRP305, CTRP306, CTRP307, CTRP308, CTRP309, CTRP310, CTRP311, CTRP312, CTRP313, CTRP314, CTRP315, CTRP316, CTRP317, CTRP318, CTRP319, CTRP320, CTRP321, CTRP322, CTRP323, CTRP324, CTRP325, CTRP326, CTRP327, CTRP328, CTRP329, CTRP330, CTRP331, CTRP332, CTRP333, CTRP334, CTRP335, CTRP336, CTRP337, CTRP338, CTRP339, CTRP340, CTRP341, CTRP342, CTRP343, CTRP344, CTRP345, CTRP346, CTRP347, CTRP348, CTRP349, CTRP350, CTRP351, CTRP352, CTRP353, CTRP354, CTRP355, CTRP356, CTRP357, CTRP358, CTRP359, CTRP360, CTRP361, CTRP362, CTRP363, CTRP364, CTRP365, CTRP366, CTRP367, CTRP368, CTRP369, CTRP370, CTRP371, CTRP372, CTRP373, CTRP374, CTRP375, CTRP376, CTRP377, CTRP378, CTRP379, CTRP380, CTRP381, CTRP382, CTRP383, CTRP384, CTRP385, CTRP386, CTRP387, CTRP388, CTRP389, CTRP390, CTRP391, CTRP392, CTRP393, CTRP394, CTRP395, CTRP396, CTRP397, CTRP398, CTRP399, CTRP400, CTRP401, CTRP402, CTRP403, CTRP404, CTRP405, CTRP406, CTRP407, CTRP408, CTRP409, CTRP410, CTRP411, CTRP412, CTRP413, CTRP414, CTRP415, CTRP416, CTRP417, CTRP418, CTRP419, CTRP420, CTRP421, CTRP422, CTRP423, CTRP424, CTRP425, CTRP426, CTRP427, CTRP428, CTRP429, CTRP430, CTRP431, CTRP432, CTRP433, CTRP434, CTRP435, CTRP436, CTRP437, CTRP438, CTRP439, CTRP440, CTRP441, CTRP442, CTRP443, CTRP444, CTRP445, CTRP446, CTRP447, CTRP448, CTRP449, CTRP450, CTRP451, CTRP452, CTRP453, CTRP454, CTRP455, CTRP456, CTRP457, CTRP458, CTRP459, CTRP460, CTRP461, CTRP462, CTRP463, CTRP464, CTRP465, CTRP466, CTRP467, CTRP468, CTRP469, CTRP470, CTRP471, CTRP472, CTRP473, CTRP474, CTRP475, CTRP476, CTRP477, CTRP478, CTRP479, CTRP480, CTRP481, CTRP482, CTRP483, CTRP484, CTRP485, CTRP486, CTRP487, CTRP488, CTRP489, CTRP490, CTRP491, CTRP492, CTRP493, CTRP494, CTRP495, CTRP496, CTRP497, CTRP498, CTRP499, CTRP500, CTRP501, CTRP502, CTRP503, CTRP504, CTRP505, CTRP506, CTRP507, CTRP508, CTRP509, CTRP510, CTRP511, CTRP512, CTRP513, CTRP514, CTRP515, CTRP516, CTRP517, CTRP518, CTRP519, CTRP520, CTRP521, CTRP522, CTRP523, CTRP524, CTRP525, CTRP526, CTRP527, CTRP528, CTRP529, CTRP530, CTRP531, CTRP532, CTRP533, CTRP534, CTRP535, CTRP536, CTRP537, CTRP538, CTRP539, CTRP540, CTRP541, CTRP542, CTRP543, CTRP544, CTRP545, CTRP546, CTRP547, CTRP548, CTRP549, CTRP550, CTRP551, CTRP552, CTRP553, CTRP554, CTRP555, CTRP556, CTRP557, CTRP558, CTRP559, CTRP560, CTRP561, CTRP562, CTRP563, CTRP564, CTRP565, CTRP566, CTRP567, CTRP568, CTRP569, CTRP570, CTRP571, CTRP572, CTRP573, CTRP574, CTRP575, CTRP576, CTRP577, CTRP578, CTRP579, CTRP580, CTRP581, CTRP582, CTRP583, CTRP584, CTRP585, CTRP586, CTRP587, CTRP588, CTRP589, CTRP590, CTRP591, CTRP592, CTRP593, CTRP594, CTRP595, CTRP596, CTRP597, CTR

Cytogenetic location: 2q31.2 **Genomic coordinates (GRCh38):**

[View clinical synopses as a table](#)

*BSC2, C9orf72, CHCHD10, CHMP2B, DCTN1, DNAJB2, GLE1, HEXB, HNRNPA1, HSPB1, HSPB3, HSPB8, H, PRUNE1, RBM7, REEP1, SETX, SIGMAR1, SLC25A46, RIP4, TRPV4, TUBA4A, **UBA1**, UBQLN2, VAPB, VCP,*

UNC13B, VAMP1

COL13A1, COLQ, DOK7, DPAGT1, GFPT1, GMPPB, CN4A, SLC18A3, SLC25A1, SLC5A7, SNAP25, SYT2,

Zaburzenia dotyczące włókna mięśniowego

- dystrofie mięśniowe - degeneracja i utrata miofibryli – charakterystyczny wynik badania hist-pat.; często przebiegające z podwyższeniem poziomu CK;
- miopatie wrodzone - problemy z utrzymaniem skurczu mięśnia wynikające z zaburzeń struktury miofibryli lub nieprawidłowej akumulacji białka z cytoplazmie komórki mięśniowej;
- dystrofie miotoniczne / miotonie - opóźnienie relaksacji włókien mięśniowych; sztywność
- miopatie metaboliczne – przebiegające z zaburzeniami metabolicznymi (choroby spichrzeniowe glikogenu, zaburzenia metabolizmu lipidów)

Wrodzone dystrofie mięśniowe

- heterogenna grupa chorób zazwyczaj o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym
- objawy już w trakcie życia płodowego lub przed ukończeniem 1 r.ż. – uogólniona wiotkość, osłabienie mięśni, przykurcze mięśni; dodatkowo mogą wystąpić zmiany w CUN, którym może towarzyszyć opóźnienie rozwoju intelektualnego
- mutacje w genach kodujących elementy macierzy zewnątrzkomórkowej (kolagen – Bethlem – AD, Ulrich - AR, merozyna) lub białka zaangażowane w proces glikozylacji (Zespół Walkera-Warburg – *POMT1* – wady CUN, narządu wzroku)

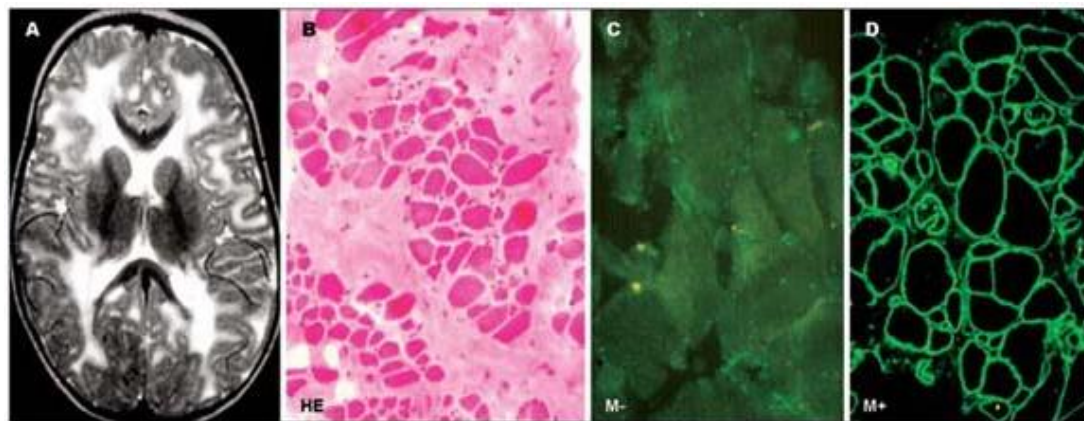
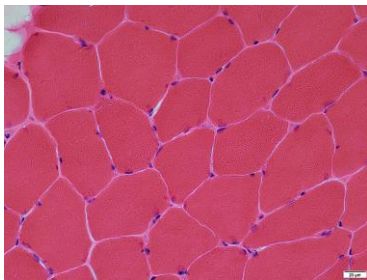


Fig 2. Muscular biopsy and neuroimaging findings in a child with MDC1A: (A) extensive white matter abnormality on brain MRI; (B) dystrophic pattern on HE staining of muscular biopsy; (C) immunohistochemical analysis of laminin alpha-2 (merosin) on muscular biopsy showing absence of expression; (D) control: immunohistochemical analysis of merosin in a child with merosin-positive CMD showing normal expression.

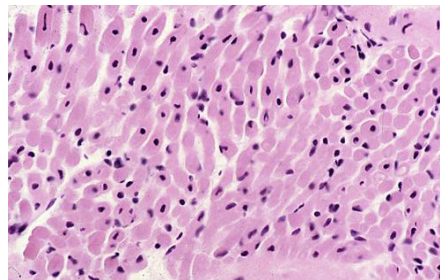


Miopatie wrodzone

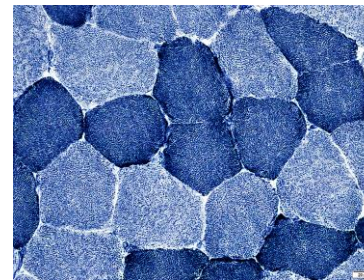
- Zaburzenia struktury miofibryli lub akumulacja białek we włóknie mięśniowym
- Choroby o wczesnym początku, o łagodnym przebiegu, hipoplazja układu mięśniowego z dysmorfizmem kostnym
- Podstawowe badanie różnicujące: morfologia komórek mięśniowych i ocena budowy komórek, położenia jądra komórkowego, obecności ciałek cytoplazmatycznych



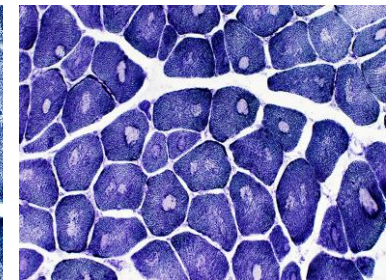
NORMAL HE



CENTRONUCLEAR HE



NORMAL NADH



CENTRAL CORE NADH

<https://neuromuscular.wustl.edu/pathol/>

Miopatie wrodzone

- Miopatiamiotubularna – *MTM1* – dziedziczenie recesywne sprzężone z chr. X; chorują głównie chłopcy
- Miopatia centronuklearna – AR (*BIN1*) i AD (*DMN2*)
- Miopatia nitkowata (nemalinowa) - *ACTA1*, *NEB*, *TPM2*, *TPM3*, *TNNT1*, *CFL2*, *KLHL40*, *KLHL41*, *LMOD3*, *MYPN*, *KBTD13*
- Miopatia typu central core – *RYR1*, *SELENON* (*SEPN1*)
- Miopatia czapeczek – mutacje genów kodujących białka tworzące linię A sarkomeru
- Miopatia z ciałkami redukującymi – *FHL1*
- Miopatia z ciałkami cytoplazmatycznymi
- Miopatia z tubularnymi agregatami
- Desminopatie – mutacje w genie *DES* (białko filamentów pośrednich)



Dystrofie miotoniczne

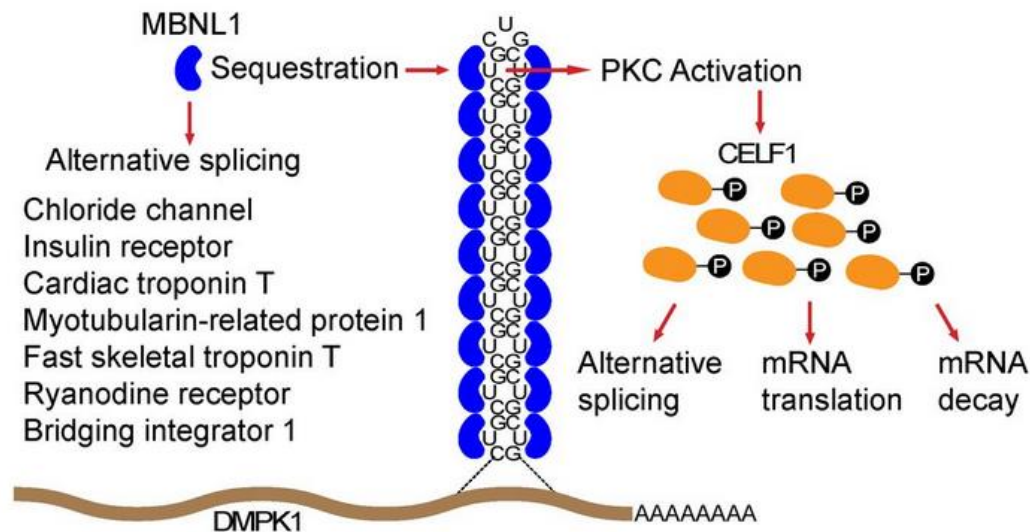
- Najczęściej występująca choroba nerwowo-mięśniowa (DM1: Orphanet 1-5/10 000)
- Choroba wieloukładowa (mięśnie szkieletowe, sercowy, gładkie, zaćma, zaburzenia hormonalne) wymagająca opieki wielospecjalistycznej, w tym kardiologicznej
- Choroby związane z obecnością mutacji dynamicznej (DM1 – *DMPK*, DM2 – *CNBP*)
- Antycypacja – nasilenie objawów w kolejnych pokoleniach (DM1 - matczyzna)

Allel	Liczba powtórzeń	
	DM1 - CTG	DM2 - CCTG
Prawidłowy	<35	11-26
Premutacja	35-49	27-74
Mutacja Forma łagodna (20-70r.ż.) Forma klasyczna (10-30r.ż.) Forma wrodzona (do 10 r.ż.)	50-150 100-1000 >1000	>74 (do 11000)

<https://neuromuscular.wustl.edu/>

Dystrofie miotoniczne

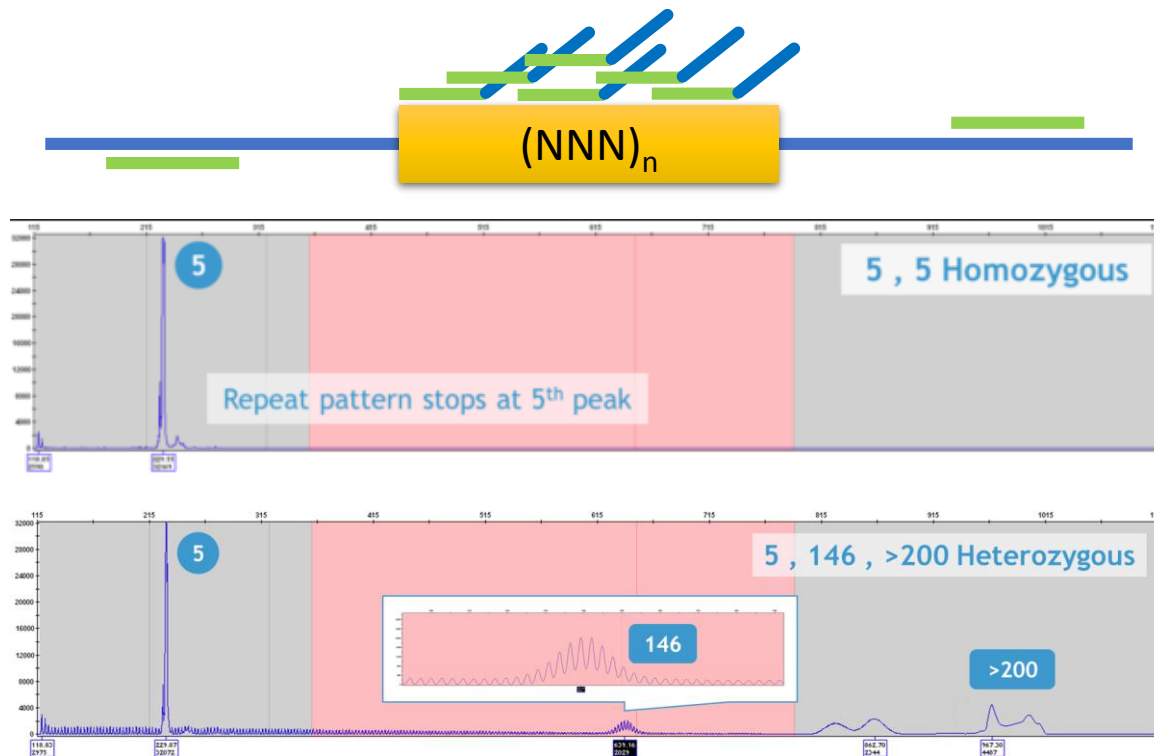
- Powtórzenia w obu genach zlokalizowane są w sekwencji niekodującej
- Toksyczyny RNA – RNA pozostaje w jądrze komórkowym i tworzy agregaty z białkami, zaburza składanie RNA innych genów



<http://jcb.rupress.org/content/201/4/499>

Badania genetyczne w DM1

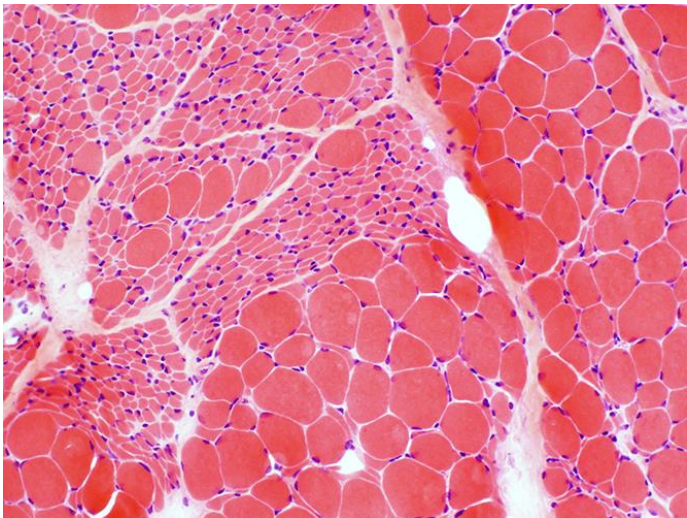
Metoda TP-PCR - odmiana PCR do identyfikacji mutacji dynamicznych



Materiały Asuragen

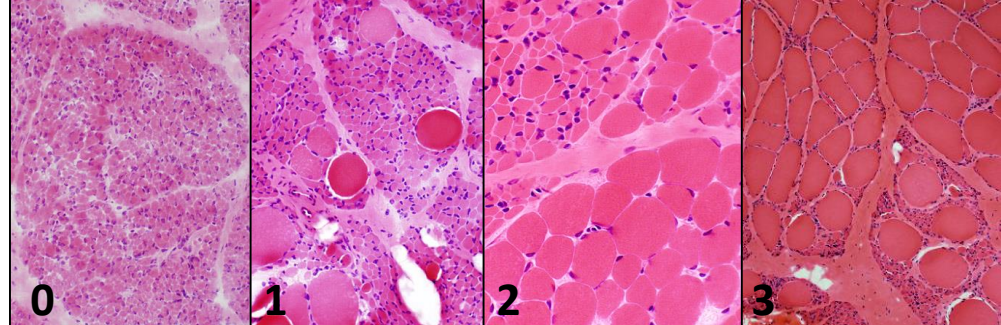
Rdzeniowy zanik mięśni

- postępująca choroba neurodegeneracyjna
- osłabienie i atrofia mięśni
- zanik neuronów ruchowych rdzenia kręgowego i pnia mózgu
- częstość występowania: 7.8-10 / 100 000 żywych urodzeń



nieprawidłowy rozwój systemu nerwowo-mięśniowego, zwłaszcza w zakresie połączeń nm. (zwiększona apoptoza neuronów ruchowych)
histopatologicznie: mniejsze i zgrupowane mikrotubule obok hypertroficzných włókien mięśniowych

Klasyfikacja SMA

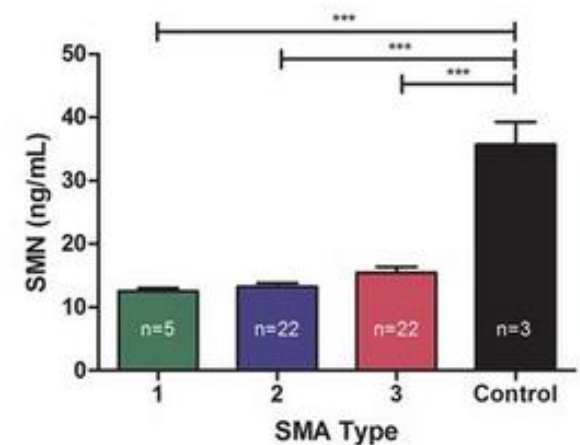
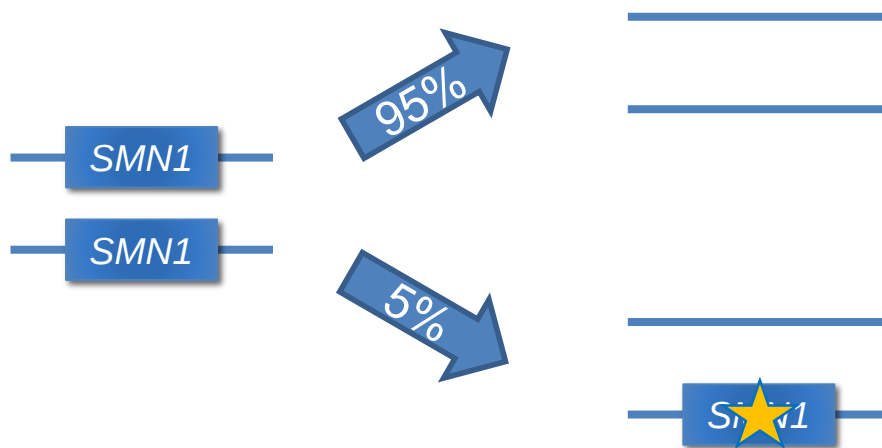


typ podtyp	początek objawów	osiągnięte kroki milowe	objawy	rokowanie
SMA0	pren	brak	ciężka hipotonia, arefleksja, przykurcze, słabe ruchy	niewydolność oddechowa pierwsze minuty- dni życia, zgon w pierwszych tygodniach życia
SMA1	A	<2 tyg. życia	wiotkość, nie siedzi, nie siada, nie obraca się na boki, oddech przeponą; w postaci 1c- możliwa kontrola głowy	zgon/sztuczna wentylacja do 2/4 rż
	B	<3 mż		
	C	<6 mż		
SMA2	6-18 mż	siedzenie	osłabienie proksymalne, nigdy nie chodzi samodzielnie	przeżycie do wieku dorosłego
SMA3	A	< 3rż	proksymalne osłabienie siły mięśniowej, kkd>kkd; u części chorych utrata zdolności samodzielnego chodzenia	przeżycie jak w populacji ogólnej
	B	>3 rż		
	C	>12rż		
SMA4	>20-30rż	prawidłowy rozwój	proksymalne osłabienie siły mięśniowej, głównie obręcz biodrowa	przeżycie jak w populacji ogólnej

Ann Neurol 2017;81:355–368

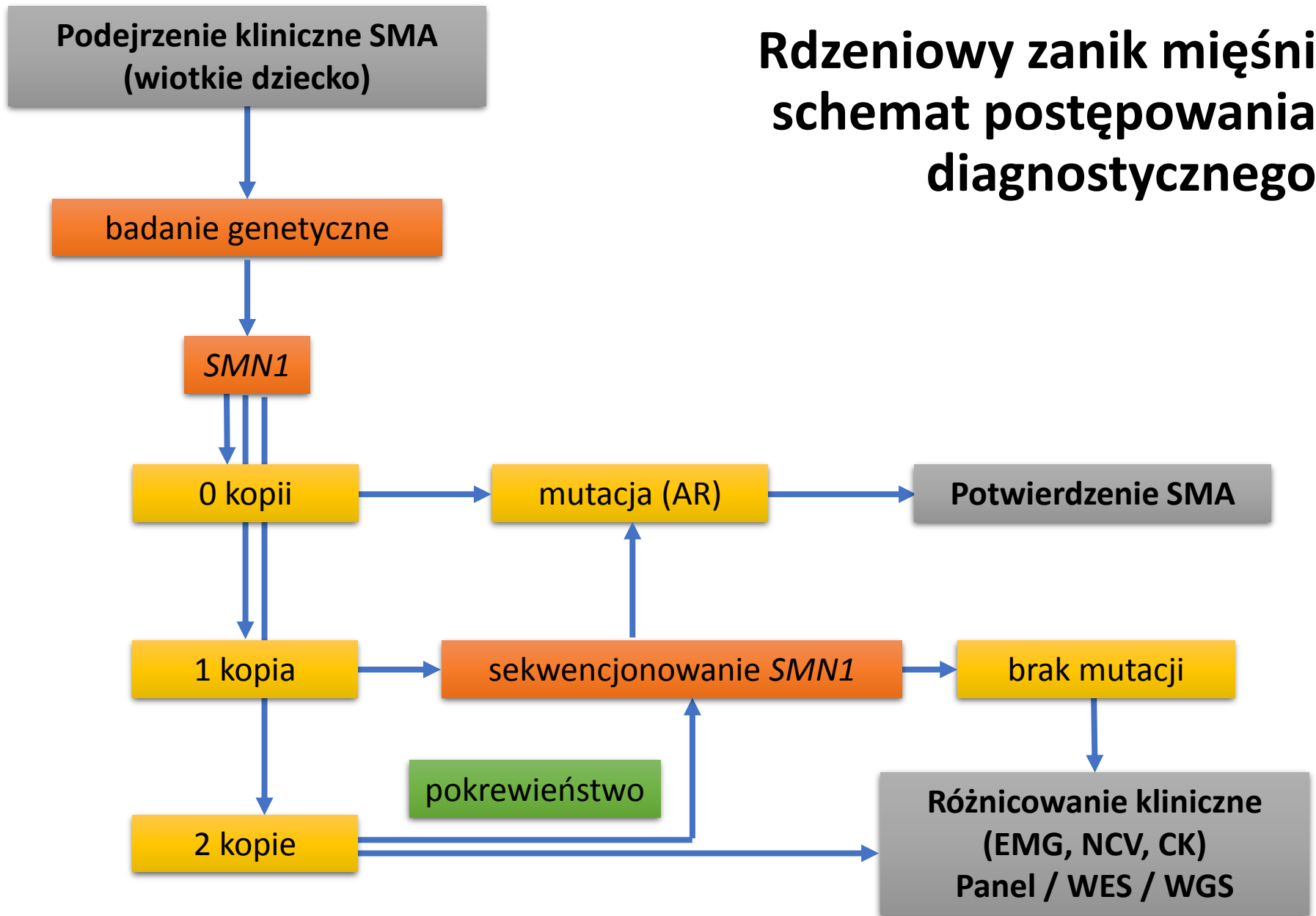
Rdzeniowy zanik mięśni - przyczyny

- 95% delecja homozygotyczna eksonu 7 *SMN1*
- w większości przypadków: odziedziczona od obojga rodziców
- 2% - delecja *de novo* (zazwyczaj dziedziczona od ojca)
- delecja eksonu 7 *SMN1* może wynikać z konwersji *SMN1:SMN2*
- 5% - złożona heterozygotyczność: delecja eksonu 7 *SMN1* i punktowa mutacja patogenna w obecnej kopii genu *SMN1*



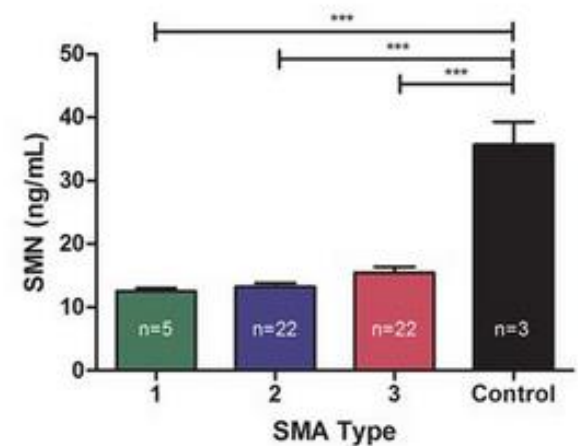
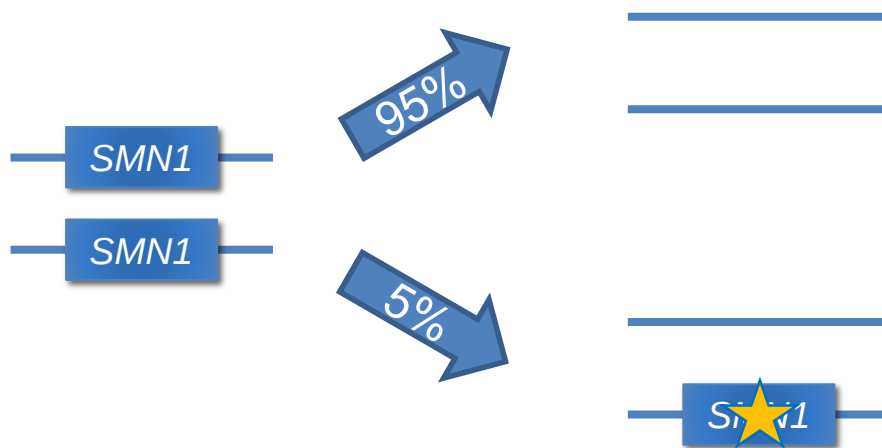
PLOS One 2016

Rdzeniowy zanik mięśni schemat postępowania diagnostycznego

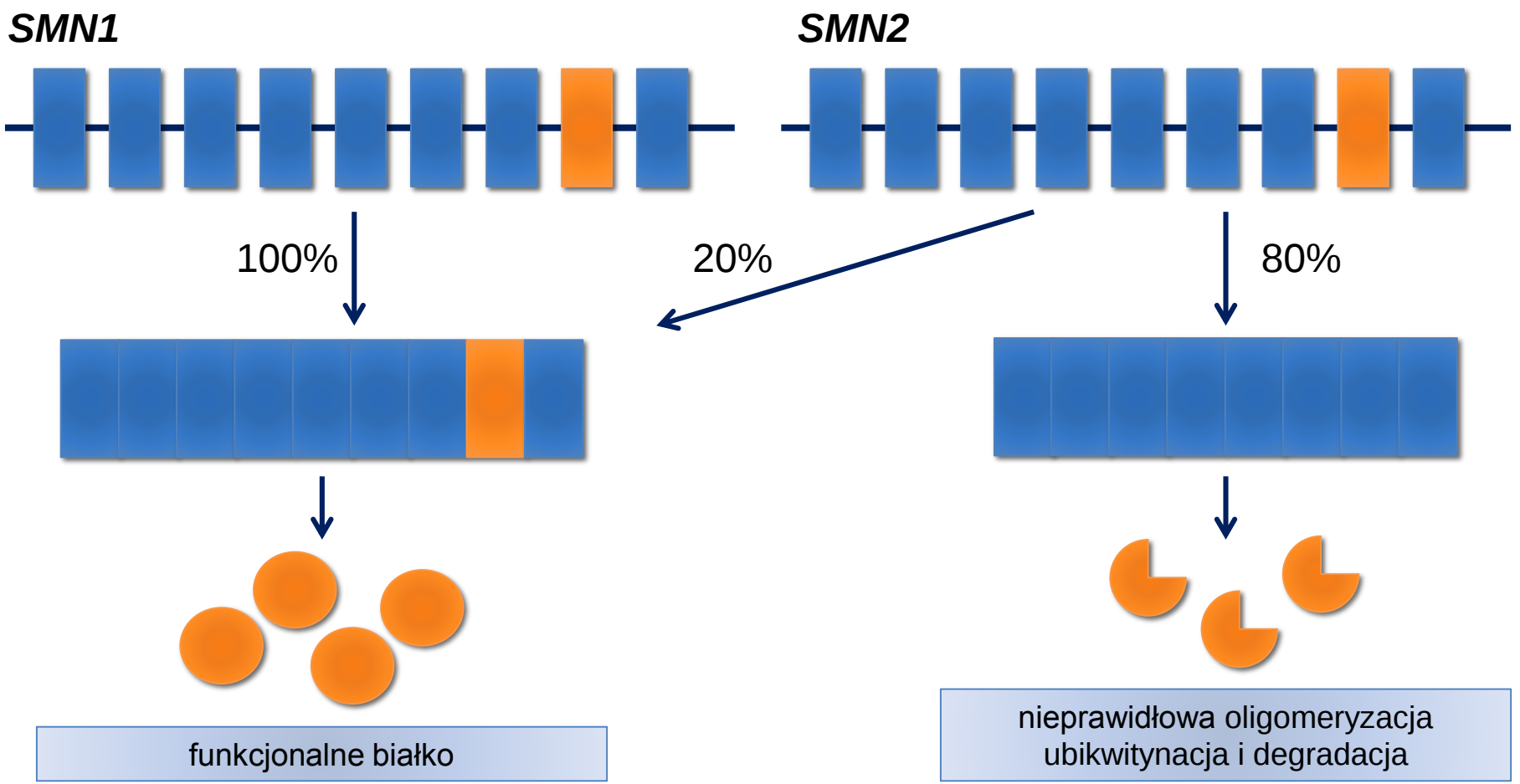
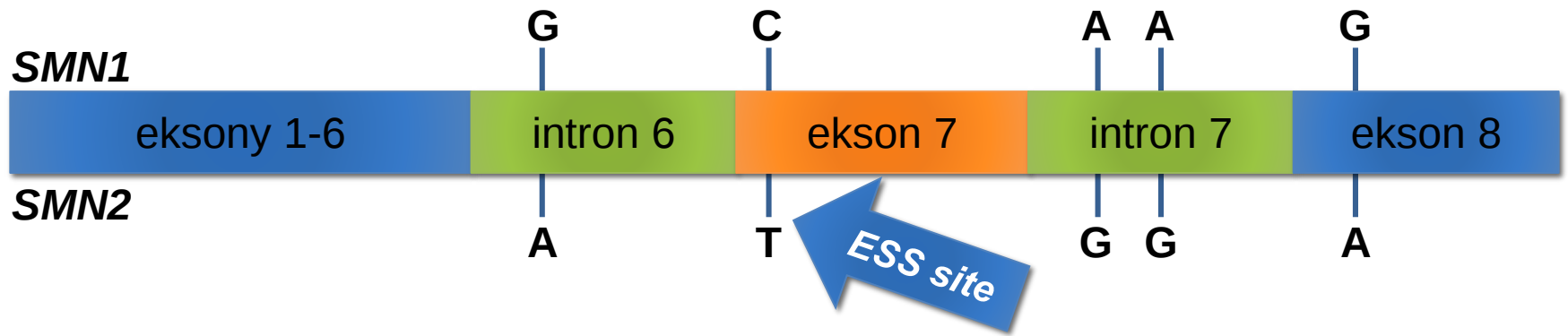


Rdzeniowy zanik mięśni - przyczyny

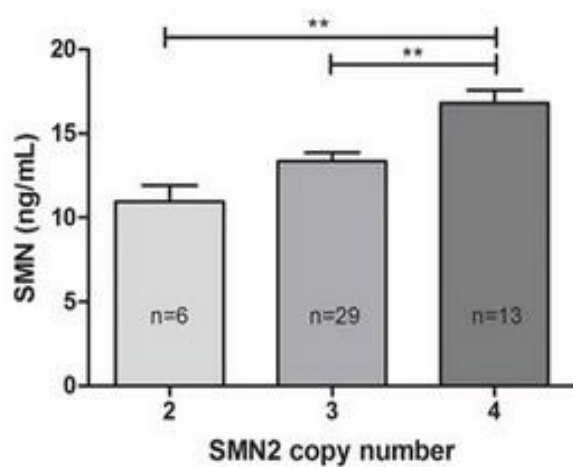
- 95% delecja homozygotyczna eksonu 7 *SMN1*
- w większości przypadków: odziedziczona od obojga rodziców
- 2% - delecja *de novo* (zazwyczaj dziedziczona od ojca)
- delecja eksonu 7 *SMN1* może wynikać z konwersji *SMN1:SMN2*
- 5% - złożona heterozygotyczność: delecja eksonu 7 *SMN1* i punktowa mutacja patogenna w obecnej kopii genu *SMN1*



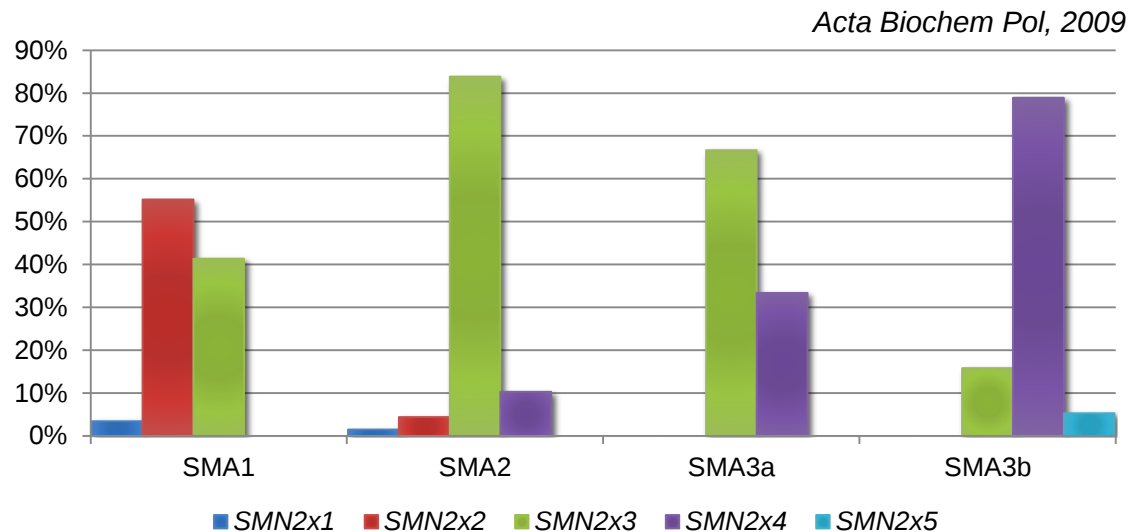
PLOS One 2016



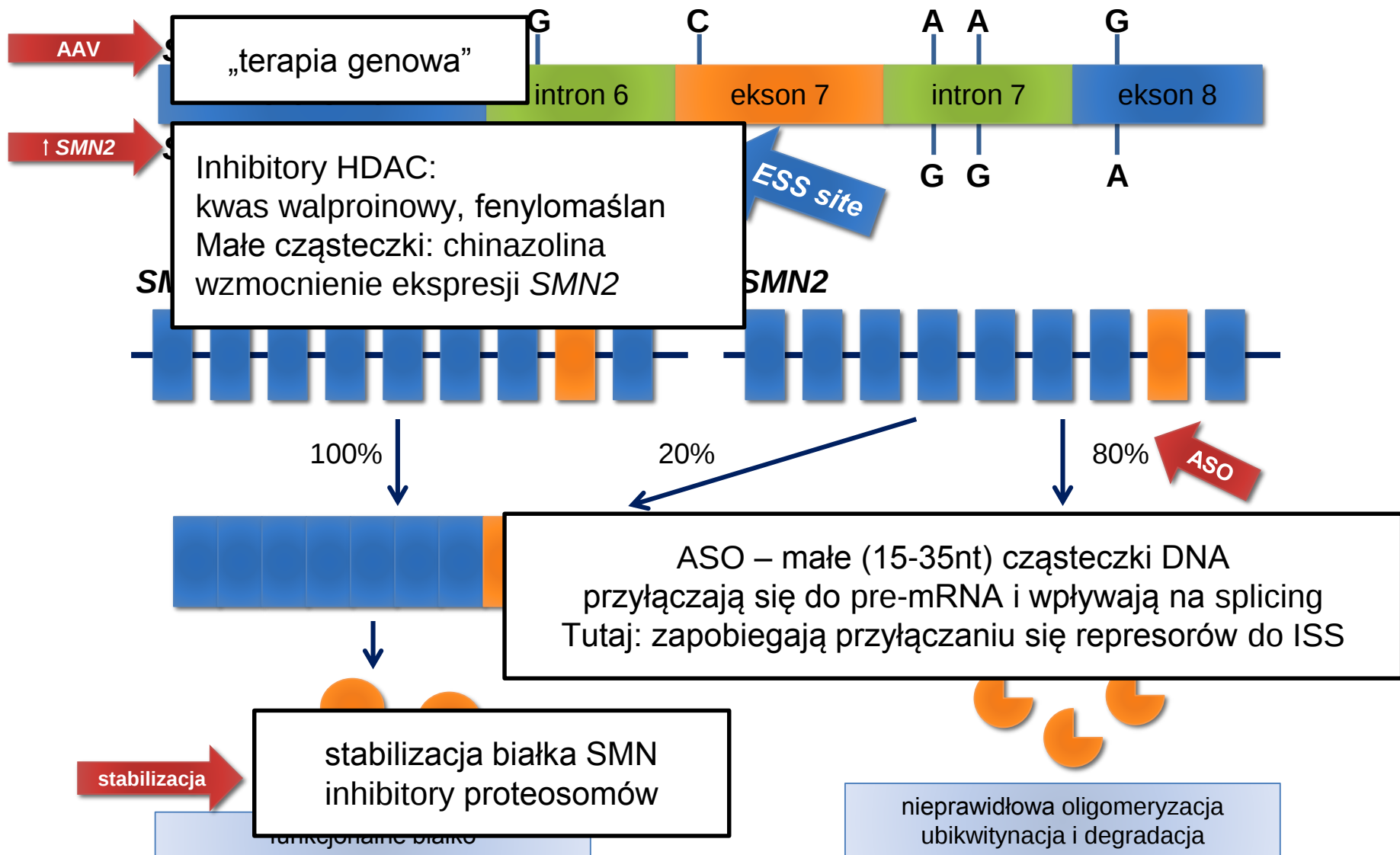
SMN2 jako modyfikator obrazu klinicznego choroby



PLOS One 2016



Acta Biochem Pol, 2009



Dostępne terapie w SMA

- ***nusinersen (Spinraza, Biogen)***
ASO – od 01.2019 dostępne leczenie dla wszystkich postaci SMA w ramach programu lekowego MZ (1 dawka leku – 90tys. EUR; co 4 m-ce)
- ***onasemnogen abeparwówek (Zolgensma, Novartis)***
AAV – najdroższy lek świata - 2,1mln\$; podanie jednorazowe; dzieci <13.5kg, do 6 m-ca życia; pozostałe przypadki – stały monitoring w celu wczesnej identyfikacji ewentualnych skutków ubocznych; pacjenci SMA0 mogą nie skorzystać z wdrożenia leczenia (leczenie paliatywne)
- ***risdiplam (RG7916; Evrysdi™, Roche)***
mikromolekuła podawana doustnie, zmieniająca składanie (splicing) *SMN2*; w trakcie zaawansowanych badań klinicznych, dopuszczony do leczenia w USA, w Europie podawany jest w ramach programu dostępu przedrejestracyjnego

Rdzeniowy zanik mięśni to nie tylko *SMN1*

- heterogenna grupa chorób, w których przebiegu występuje utrata neuronów ruchowych rdzenia kręgowego
- formy proksymalne: SMA (*SMN1* - >90%), SMA z hipoplazją mózdzku (*VRK*), SMA z wrodzonymi złamaniami i artrogrypozą (*UBA1*), zespół Kennedy'ego (*AR*)
- formy dystalne: dystalny rdzeniowy zanik mięśni (dziedziczna odsiebna neuronopatia ruchowa dHMN – spektrum CMT), w tym postać przeponowa SMA (*SMARD1*, *IGHMBP2*), łopatkowo-strzałkowy rdzeniowy zanik mięśni (*TRPV4*)



Wiotkie dziecko

Hypotonia plus

cechy choroby
wieloukładowej

Zajęcie innych narządów

Objawy neurologiczne
Dysmorfia twarzy
Wady kończyn
(syndaktylia, artrogrypoza)
Szczególny zapach
Objawy niespecyficzne

Choroby metaboliczne Zespoły genetyczne

dodatkowe badania:
badania obrazowe (TK, MRI)
badania biochemiczne
badania genetyczne (kariotyp,
aCGH)

Hypotonia

bez osłabienia
siły mięśniowej

1) Obwodowa
nadmierna ruchomość w
stawach, zachowane
odruchy, brak uszkodzenia
OUN

Choroby tkanki łącznej

2) Centralna
Wiotkość osiowa, zaburzenia
ssania, oddychania,
świadomości, drgawki

Przyczyny nabyte PWS

z osłabieniem
siły mięśniowej

Brak / osłabienie odruchów,
zaburzenia ssania / połykania
Cichy płacz
Zachowana czujność
**Choroby nerwowo-
mięśniowe**

EMG
Neurogenne
SMA, SMARD, CMT3
Miogenne
Dystrofie wrodzone,
miopatie strukturalne,
metaboliczne
(biopsja mięśnia)



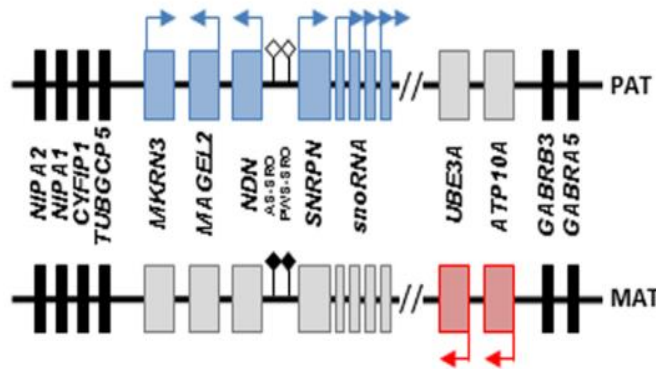
Zespół Pradera-Williego

Objawy kliniczne:

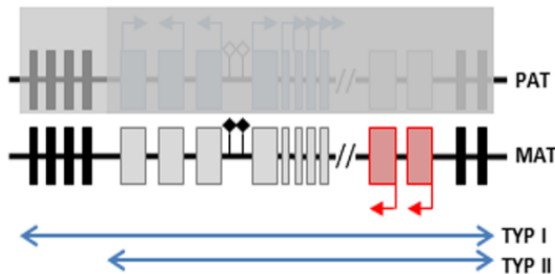
- hipotonia
- trudności w karmieniu
- nadmierne łaknienie
- otyłość
- zaburzenia funkcji poznawczych (NI)
- specyficzny fenotyp behawioralny
- hypogonadyzm
- niskorostłość, małe dłonie i stopy
- subtelna dysmorfia twarzoczaszki
- zez
- skolioza



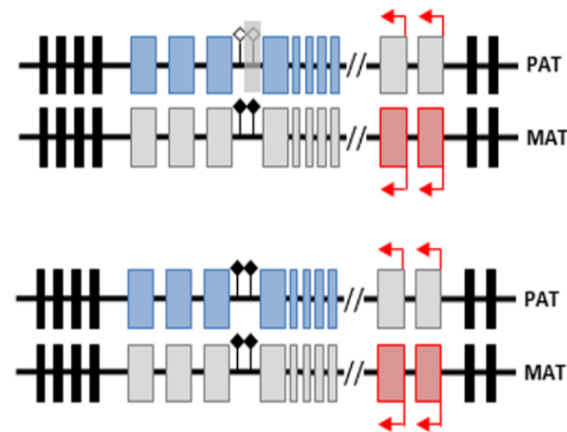
15q11.2



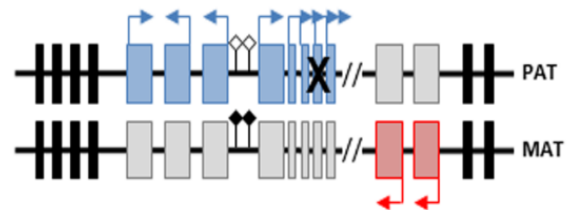
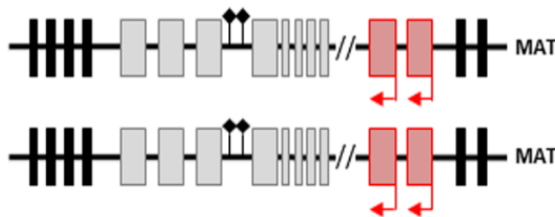
Delecja 70-75%



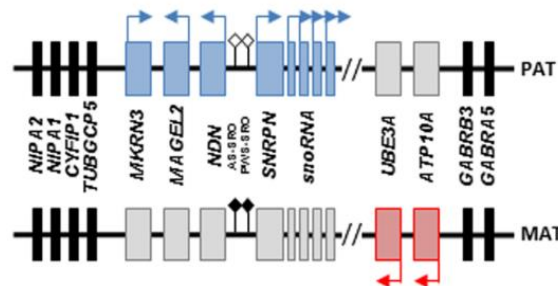
Inne defekty: <1%



Disomia jednorodzicielska 25-30%

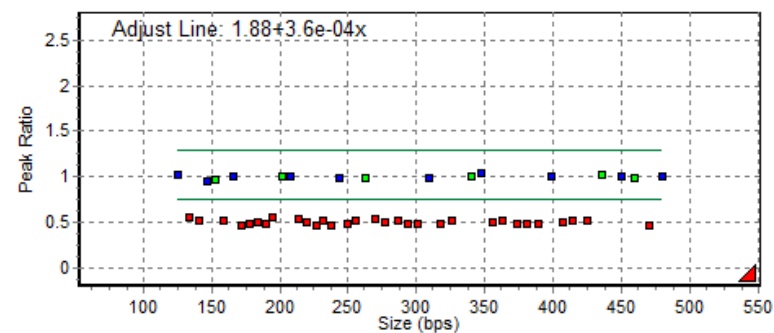
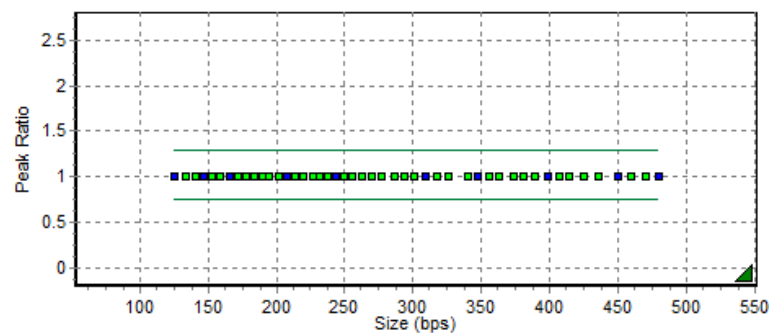
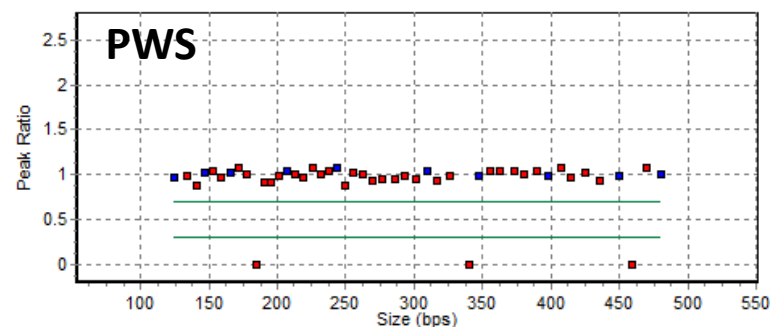
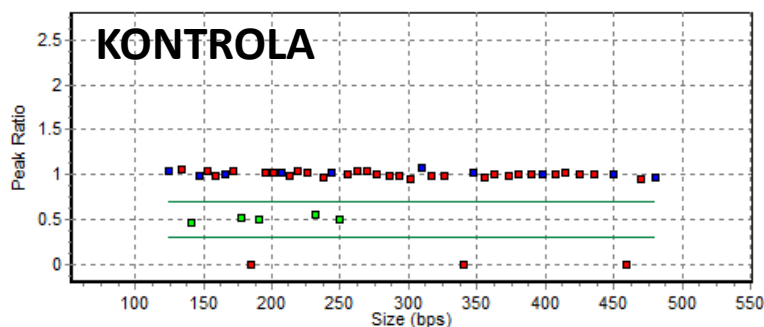


15q11.2



Diagnostyka: analiza metylacji w regionie 15q11-q13

Technika: MS-MLPA (alternatywnie MS-PCR)



Wiotkie dziecko

Hypotonia plus

cechy choroby
wieloukładowej

Zajęcie innych narządów

Objawy neurologiczne
Dysmorfia twarzy
Wady kończyn
(syndaktylia, artrogrypoza)
Szczególny zapach
Objawy niespecyficzne

Choroby metaboliczne Zespoły genetyczne

dodatkowe badania:
badania obrazowe (TK, MRI)
badania biochemiczne
badania genetyczne (kariotyp,
aCGH)

Hypotonia

bez osłabienia
siły mięśniowej

1) Obwodowa
nadmierna ruchomość w
stawach, zachowane
odruchy, brak uszkodzenia
OUN

Choroby tkanki łącznej

2) Centralna
Wiotkość osiowa, zaburzenia
ssania, oddychania,
świadomości, drgawki

Przyczyny nabyte PWS

z osłabieniem
siły mięśniowej

Brak / osłabienie odruchów,
zaburzenia ssania / połykania
Cichy płacz
Zachowana czujność
**Choroby nerwowo-
mięśniowe**

EMG
Neurogenne
SMA, SMARD, CMT3
Miogenne
Dystrofie wrodzone,
miopatie strukturalne,
metaboliczne
(biopsja mięśnia)



Choroby tkanki łącznej (dawniej kolagenozy)

Grupa chorób, w których stwierdza się zaburzenia funkcjonowania tkanki łącznej (chrząstka, tkanka tłuszczowa, kość, skóra)

Jednostki chorobowe – o podłożu genetycznym i środowiskowym (autoimmunologicznym)

Genetyczne przyczyny: >200 jednostek klinicznych

W przypadku dziecka wiotkiego: hypotonia + nadmierna ruchliwość stawów

- Zespół Ehlersa-Danlosa – typ kyfoskopiotyczny
- Zespół Marfana / zespół Loeysa-Dietza
- Zespół Bethlema / Ullricha (wrodzone dystrofie mięśniowe) – mutacje *COL6A*

Dziękuję za uwagę.
e-mail: monika.gos@imid.med.pl



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



edu-metgen.imid.med.pl