



EFNS Guideline on Diagnosis and Management of Limb Girdle Muscular Dystrophies

EFNS TASK FORCE ARTICLE

European Journal of Neurology 2007; 14: 1305–12.

EFNS nuorodos apie galūnių-juosmens raumenų distrofijų diagnostiką ir gydymą

F. Norwood
M. de Visser
B. Eymard
H. Lochmüller
K. Bushby
EFNS nuorodų darbo grupės nariai

Santrauka. Galūnių-juosmens raumenų distrofijos (GJRD) taip vadinamos, kadangi joms būdingas tipiškas raumenų silpnumas, pirmiausia pasireiškiantis pečių juostos ir juosmens raumenyse. Šių distrofijų klasifikacija per pastaruosius metus buvo visiškai pakeista, kadangi išaiškinta daug genų ir baltymų pakitimų esant skirtingiems distrofijų potipiams. Kai kurios raumenų ląstelių funkcijos svarbios raumenų ligų patogenezėi. Šie ląstelių pakitimai gali padėti paaiškinti specifinius klininius požymius, taip pat padėti atskirti GJRD potipius ir leisti parinkti tinkamus tyrimus bei pateikti tinkamas gydymo rekomendacijas. Nepaisant gausios literatūros apie pavienius galūnių juosmens distrofijų atvejus, tokie straipsniai gali būti nepriemami neurologui praktikui. Šios nuorodos siūlo galūnių-juosmens raumenų distrofijų diagnostikos ir gydymo rekomendacijas, prieinamas klinikoje dirbančiam neurologui.

Raktažodžiai: diagnozė, galūnių-juosmens raumenų distrofijos, gydymas.

Neurologijos seminarai 2008; 12(36): 170–175

IVADAS

Tikslai

Pateikti rekomendacijas dėl geriausio galūnių-juosmens raumenų distrofijų (GJRD) gydymo, remiantis šiuo metu egzistuojančia klinicine ir mokslinė informacija, pateikiamą publikuotoje literatūroje.

Pagrindimas

GJRD, kaip klinikinį vienetą, pirmą kartą aprašė Walton ir Natrass 1954 m. [1]. Bet tik po 1990 m., kai buvo atlikti tyrimai ir nustatyta grupė baltymų, susijusių su sarkolemos

distrofinu, atskleistas GJRD heterogeniškumas. GJRD klasifikacija pateikta remiantis Europos neuroraumenų centro (angl. *European Neuromuscular Centre*, ENMC) darbo grupių pranešimais. Paskutinė klasifikacija pateikiama 1 lentelėje [2]. GJRD yra skiriamos į dvi grupes: autonominės dominantines (1) ir recesyvines (2). Toliau skiriamos pogrupiai, kiekvienam iš jų priskiriant priesagą pagal chronologinę genų identifikavimo tvarką. Kadangi vis nustatomi genai ir baltymai, dalyvaujantys vystantis raumenų distrofijoms, šią pažeisto geno lokalizacija paremtą klasifikaciją išstumia klasifikacija, paremta genetiniu defektu.

Tik pradėjus molekulinis tyrimus, tapo aišku, kad kai kuriais atvejais galima pastebėti būdingus tam tikros ligos klininius požymius. Ypač svarbūs yra širdies ir kvėpavimo sistemų pažeidimai, taip pat raumenų hipertrofijos buvimas, kontraktūros ir menčių atsikišimas. Šie požymiai gali padėti nustatyti teisingą diagnozę. GJRD prognozė nėra vienoda, taigi, anksti diagnozavus ligą ir atkreipus dė-

*Iš anglų kalbos vertė gydytoja neurologė
Ieva Runkauskaitė-Sereikė (VU MF Neurologijos ir
neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras)*

1 lentelė. 105 Europos neuroraumenų centro darbo grupės klasifikacija (literatūros šalt. 2).

Liga	Paveldėjimo būdas	Geno lokalizacija	Geno simbolis (geno produktas)
Galūnių-juosmens raumenų distrofijos, dominantinės	AD	5q22-q34	GJRD 1A (= MYOT) (miotilinas)
	AD (AR)	1q11-21	GJRD 1B (= LMNA) (laminas A/C)
	AD (AR)	3p25	GJRD 1C (= CAV3) (kaveolinas-3 ^a)
	AD	6q23	GJRD 1D (GJRD 1F)
	AD	7q	GJRD 1E
Galūnių-juosmens raumenų distrofijos, recesyvinės	AR	15q15.1-q21.1	GJRD 2A (= CAPN3) (kalpains 3)
	AR	2p13	GJRD 2B (= DYSF) (disferlinas)
	AR	13q12	GJRD 2C (= SGCG) (-sarkoglikanas)
	AR	17q12-q21.33	GJRD 2D (= SGCA) (-sarkoglikanas)
	AR	4q12	GJRD 2E (= SGCB) (-sarkoglikanas)
	AR	5q33-q34	GJRD 2F (= SGCD) (-sarkoglikanas)
	AR	17q11-q12	GJRD 2G (= TCAP) (teletoninas)
	AR	9q31-q34.1	GJRD 2H (= TRIM32)
	AR	19q13.3	GJRD 2I (= FKRP) (su fukutinu susijęs baltymas)
	AR	2q	GJRD 2J (= TTN) (titinas)
	AR	9q34	GJRD 2K (= POMT1)
	AR	9q31	GJRD 2L (= FCMD) (fukutinas)
	AR	11p13	GJRD 2M
	AR	19p13	GJRD 2N (= POMT2)

mesį į galimas komplikacijas, galima pagerinti išgyvenamumą.

Egzistuoja nemažai diagnostikos tyrimo metodų. Jie yra įvairaus sudėtingumo ir prieinamumo. Kai kurių genų mutacijų ar sintetinių baltymų analizė gali būti labai sudėtinga. Visgi nustatyta daugelis ligų sukeliančių genų mutacijų ir šiuo metu bandoma rasti šių ligų genotipo ir fenotipo ryšį. Taip pat aiškėja, kad kai kurie genai nešiotajams lemia skirtingus klinikinius požymius.

Paiėškos strategija

Paiėška buvo atliekama naudojantis susijusiais raktažodžiais: MEDLINE buvo ieškoma originalių ir apžvalginių straipsnių (1985–2005); Cochrane duomenų bazė (<http://www.cochrane.org/index0.htm>), Amerikos neurologijos akademijos (AAN) ir Europos neurologų draugijų federacijos (EFNS) praktiniai patarimai gydymo rekomendacijoms (<http://www.aan.com/professionals/practise/guideline/index.cfm>; <http://www.efns.org/>); EMBASE, pacientų organizacijos (<http://www.muscular-dystrophy.org>; <http://www.mdausa.org>; <http://www.mda.org.au>); ankstesnės rekomendacijos (http://www.inahta.org/inahta_web/index.asp; <http://www.york.ac.uk/inst/crd/darehp.htm>; <http://www.g-i-n.net/index.cfm?fuseaction=membersarea>).

Sutarimo strategija

Literatūros apžvalgos rezultatus vertino darbo grupės nariai; buvo vertinami tik su GJRD ar jų potipiais susiję tyrimai. Ankstesni iki 1985 m. tyrimai – tai „galūnių-juosmens distrofijos“ atvejai be tikslios molekulinės diagnozės, taigi nebuvo galima gauti patikimos informacijos, ir

šie atvejai nebuvo įtraukti į apžvalgą. Visi įrodymai buvo apibūdinti kaip IV klasės [3].

Rezultatai

GJRD yra santykinai neseniai identifikuotos ir klasifikuotos ligos. Tikimasi, kad bus surasta daugiau genų ir baltymų, susijusių su šiomis ligomis. Be to, šios būklės yra gana retos, kartais nustatomos tik keliuose šeimose. Iki šios dienos nebuvo atlikta esminių randomizuotų kontroliuojamų tyrimų apie šių genetinių GJRD gydymą. Kadangi kiekviena liga vis geriau suprantama, kiekvieno potipio fenotipiniai požymiai nustatyti remiantis atvejų aprašymais ir kohortos tyrimais. Taigi galima pateikti bendras ir specifines geros praktikos GJRD gydymo rekomendacijas [3].

EKSPERTŲ SUTARIMO REKOMENDACIJOS GJRD GYDYTI

Diagnostika

Klinikinis įvertinimas

Bendri principai. Išsamus klinikinis ištyrimas svarbus tolimiesiems tyrimams pasirinkti. Reikšmingi gali būti naujagimystės periodas, motorinis vystymasis ir gebėjimas atsistoti nuo grindų / Gowers'o požymis. Gebėjimas bėgti, šokinėti ir šuoliuoti, sportinis aktyvumas gali būti reikšmingai sutrikę jau vaikystėje arba išlikti normalūs net ir iki vidutinio amžiaus. Amžius simptomų pradžioje gali skirtis tarp atskirų potipių, tame pačiame potipyje arba netgi pacientams, turintiems tokią pat mutaciją.

2 lentelė. Dažnesnių GJRD vyraujantys klinikiniai požymiai.

Liga	Amžius ligos pradžioje ¹	Silpnumas ²	CK kiekis ³	Raumenų hipertrofija ⁴	Kontraktūros ⁵	Ypatingi požymiai ⁶	Kvėpavimas ⁷	Širdies veikla ⁸
GJRD 1A	c, d	Proksimalinis / distalinis	A	Ne	Ne	Dizartrijs	Ne	Taip
GJRD 1B	a, b	Proksimalinis / distalinis	A	Ne	Taip		Taip	Taip A, KM
GJRD 1C	a-d	Proksimalinis / distalinis	B/C	Kartais	Ne	PIRC, RMD	Ne	Ne
GJRD 2A	a-c	Proksimalinis	B/C	Kartais	Taip		Ne	Ne
GJRD 2B	b, c	Proksimalinis / distalinis	C	Ne	Ne		Ne	Ne
GJRD 2C-F	a, b	Proksimalinis	B/C	Taip	Antrinės		Taip	Taip KM
GJRD 2I	a-d	Proksimalinis	B/C	Taip	Ne		Taip	Taip KM

¹Amžius ligos pradžioje daugumai pacientų: a - < 10 metų; b - 10-20 metų; c - 20-40 metų; d - > 40 metų.

²Raumenų silpnumo pasiskirstymas galūnėse.

³Kreatinkinazės (CK) kiekis ligos pradžioje: A norma ar šiek tiek padidėjusi; B < 5 kartus viršija normą; C - 5-10 kartų viršija normą; C - > 10 kartų viršija normą.

⁴Raumenų hipertrofija galūnėse.

⁵Ankstyvų fiksuotų sąnarių kontraktūrų buvimas.

⁶Perkusijos sukeltas greitas raumens susitraukimas (PIRC); raibuliuojančių raumenų liga (RMD).

⁷Dažnų kvėpavimo komplikacijų buvimas.

⁸Dažnų širdies komplikacijų buvimas: A - aritmijos, KM - kardiomiopatija.

Pagal apibrėžimą, GJRD linkusios pasireikšti proksimaliniuose pečių lanko ir juosmens raumenyse, tačiau šie raumenys gali būti pažeisti skirtingai, ypač ankstyvose stadijose. Taip pat gali būti įtraukiami ir distaliniai raumenys. Raumenų silpnumo progresavimas gali būti nelineinis. Reikėtų įvertinti nugaros raumenų įtempimą, skoliozę ir galūnių kontraktūras. Gali būti hipertrofijos, dažniausiai blauzdų raumenų, kartais ir kitų raumenų, netgi liežuviu. Šeiminė anamnezė gali reikšti autosominį dominantinį paveldėjimą arba kraujomaišą.

Nors neįmanoma pateikti absoliutaus klinikinio pasireiškimo, 2 lentelėje apibendrinami tipiniai GJRD simptomai. Tai gali padėti nustatyti diagnozę [4-6]. Visgi gali būti išimčių, ir šia lentele reikėtų naudotis tik kaip bendra rekomendacija. Svarbu pabrėžti, kad kai kurioms genų mutacijoms būdingas klinikinis heterogeniškumas. Būdingi pavyzdžiai yra miotilino miopatijos (reta GJRD 1A ir miofibrilinė miopatija), kaveolino-3 mutacijos (pranešta apie įvairių pasireiškimą, įskaitant padidėjusį kreatinkinazės kiekį, GJRD 1C ir raibuliuojančių raumenų ligą (angl. *rippling muscle disease*), ir lamino A/C mutacijos, kurios ko gero yra labiausiai kliniškai išsiskiriančios ligos - gauta pranešimų apie bent septynias skirtingas ligas, kurių metu raumenų pažeidimas gali būti tik minimalus arba raumenys visai nepažeisti. Pasireiškimo įvairumas reiškia, kad skirtingiems šeimos nariams ar tam pačiam asmeniui tam tikro geno mutacija gali pasireikšti skirtingai.

Specifiniai klinikiniai požymiai. Priešingai įgimtoms raumenų distrofijoms ir miopatijoms, vienintelė GJRD, galinti sukelti naujagimių hipotoniją, yra GJRD 1B (lamina A/C). Nė viena GJRD nėra susijusi su naujagimių kontraktūromis. Dažniausiai ankstyvoje vaikystėje pasireiškia GJRD 1B, 1C (kaveolino-3 stoka), sarkoglikanopa-

tijos, GJRD 2A (kalpains stoka) ir kai kuriais atvejais GJRD 2I. Visos GJRD gali lemti menkesnius sportinius sugebėjimus. Tai mažiau būdinga GJRD 2B (disferlino stoka), kuri daugumai pacientų nemažina sportinių gebėjimų iki staigios negalios pradžios, prieš kurią kartais skausmingai patinsta blauzdos.

Amžius, kai pasireiškia ligos simptomai, kai kurioms būklėms labai būdingas: GJRD 2A pradžios amžiaus vidurkis yra ankstyvoje paauglystėje, GJRD 2B - 20 ± 5 metai [4]; bet kitoms būklėms ligos pradžia nustatoma įvairnesniame amžiuje, pavyzdžiui, GJRD 1C gali prasidėti ankstyvoje vaikystėje arba aštuntąjį dešimtmetį, priklauso nuo fenotipo [7]. GJRD 2C-F taip pat prasideda skirtingu amžiaus periodu; kai kurie pacientai (ypač sergantys - ir -sarkoglikanopatijomis) gali sirgti taip pat sunkiai, kaip ir sergantys Diušeno raumenų distrofija (DRD), o kiti gali vaikščioti iki 40 metų amžiaus. Alfa-sarkoglikanopatijos (GJRD 2D) yra lengviausia sarkoglikanopatijų forma [8].

Daugelis GJRD, remiantis apibrėžimu, dažniausiai pažeidžia proksimalinius raumenis, ypač kai liga visiškai pasireiškia, bet susidurti su diagnostiniais sunkumais galima, kai, pavyzdžiui, yra tik distalinių raumenų pažeidimas ankstyvoje Miyoshi tipo disferlino stokos stadijose (nors diagnozei gali padėti ankstyvas dvigalvio blauzdos raumens silpnumas), arba kai kuriems pacientams, sergantiems GJRD 1B ar 1C. Kitas padedantis atskirti faktorius yra sąlyginis klubą atitraukiančių raumenų jėgos išlikimas, sergant GJRD 2A [9, 10], ir ryškus užpakalinių šlaunies raumenų pažeidimas, stebimas MRT [11]. Mentės atsikišimas labiausiai būdingas GJRD 2A ir 2C-F.

Susiję požymiai, pavyzdžiui, raumenų hipertrofija, dažnai stebimi sergant GJRD 1C, 2C-F ir 2I (su Fukutinu susijęs baltymas, SFSB). Dažniausiai yra blauzdų hiper-

trofija, bet gali būti pažeisti kiti galūnių raumenys, taip pat ir liežuvis. Blauzdų hipertrofija, pasireiškianti GJRD 2I (kartu su širdies ir kvėpavimo pažeidimu), primena Beckerio fenotipą ir anksčiau dažnai lemdavo klaidingą diagnozę. Makroglosija stebima sergant GJRD 2C-F ir kartais 2I. Židininė raumenų atrofija labiausiai būdinga GJRD 2A.

Kontraktūros dažniausiai stebimos sergant GJRD 1B – jos gali atsirasti vaikystėje arba išsivystyti ligos eigoje; tai rodo bendrumą su autosomine dominantine Emery-Dreifuss raumenų distrofija, kurią taip pat gali sukelti lamino A/C mutacijos. Kontraktūros, tik lengvesnės, taip pat stebimos sergant GJRD 2A [9]. Nugaros rigidiškumas yra GJRD 1B, kartais GJRD 2A požymis [9]. Skoliozė dažniausiai stebima sergant GJRD 2C-F, ypač kai atsiranda prikaustymas prie invalido vežimėlio. Specifinis požymis dizartrijs, stebima sergant reta GJRD 1A (miotilinas). Iš kitos pusės, žinoma apie fenotipų variacijas toje pačioje šeimoje bei apie persidengiančius fenotipus: vieno GJRD geno, pavyzdžiui, kaveolino-3, mutacija gali pasireikšti vienu ar keliais sutrikimais, pavyzdžiui, raibuliuojančių raumenų liga arba perkusijos sukeltais greitais raumenų susitraukimais. Tai taip pat būdinga laminopatijoms, kada kai kuriems šeimos nariams greta raumenų silpnumo gali būti dalinė lipodistrofija arba periferinė neuropatija, o kitiems šeimos nariams gali būti tik širdies pažeidimo reiškiniai.

Intelektu sutrikimas ir veido raumenų silpnumas nėra būdingi. Piktybinė hiperterminė reakcija į bendrąją anesteziją stebėta tik dviem pacientams Hutterite populiacijoje, kurie turėjo SFSB mutacijas (o ne TRIM32).

Taip pat svarbus geografinis atvejų pasiskirstymas. GJRD 2G (teletoninas) iki šiol aprašyta tik brazilams. GJRD 2H (TRIM32) yra sąlyginai lengva forma, stebėta kai kuriose Kanados srityse, prasidedanti antrąjį ar trečiąjį dešimtmetį, lėtai progresuojanti; dauguma pacientų vaikšto iki 50 metų [12]. GJRD 2J (titinas) pradžia aprašyta suomių pacientams.

Širdies pažeidimas labai dažnas sergant GJRD 1B, 2C-F ir 2I, retesnis sergant GJRD 1C, 2A ir 2B. Širdies komplikacijos gali pasireikšti ritmo sutrikimais, hipertrofine ar dilatacine kardiomiopatija. Pacientams gali būti nustatomi kartu tiek ritmo sutrikimai, tiek kardiomiopatija, ypač sergant GJRD 1B. Kvėpavimo raumenų silpnumas nėra griežtai susijęs su širdies pažeidimu; jis dažniausiai stebimas sergant GJRD 2C-F ir 2I, nereikšmingas sergant 2A ir 2B. Naktinės hipoventiliacijos simptomai gali pranašauti reikšmingo kvėpavimo raumenų silpnumo išsivystymą.

Tyrimai

Serumo kreatinkinazė (CK) yra paprastas ir naudingas tyrimas, taip atmetamos su raumenų ligomis nesusijusios būklės. CK pakilimo lygis padeda atskirti diagnozę: tipiskai CK kiekis normalus arba tik šiek tiek padidėjęs sergant GJRD 1A, vidutiniškai padidėjęs (5–10 kartų viršija viršutinės normos ribas) sergant GJRD 1C, 2A, 2C-F ir 2I, labai padidėjęs (> 10 kartų) sergant GJRD 2B.

Neurofiziologiniai tyrimai nėra labai vertingi skiriant GJRD tipus. Nervų laidumo tyrimai gali padėti atmesti neuropatiją, jei dėl to išskyla diagnostinių sunkumų ankstyvoje ligos eigoje. Elektromiografijos tyrimas dažniausiai rodo miopatinius požymius pacientams, sergantiems bet kuriuo GJRD tipu, ir nėra galimybės labiau patikslinti diagnozę. Pacientams su laminopatija gali kartu būti ir periferinė neuropatija.

Raumenų vizualiniai tyrimai (kompiuterinė tomografija arba magnetinio rezonanso tomografija) vis plačiau taikomi siekiant nustatyti raumenų pažeidimą. Didelių GJRD klinikinių tyrimų nėra publikuota, bet atvejų aprašymai pateikia tam tikras būdingas savybes. Dažniausiai GJRD 2A selektyviai pažeidžia klubą tiesiančius ir pritraukiančius raumenis [1], esant alfa-sarkoglikanopatijai pažeidžiami sėdmenų raumenys [8], GJRD 2J metu pasireiškia šlaunų raumenų nykimas ir pažeidžiamas priekinis blauzdos raumuo [13].

Raumens biopsijos vieta turi būti pasirinkta remiantis vaizdinio tyrimo rezultatais. Vaizdiniai tyrimai suteikia daug informacijos, jei jie vizualizuoja kliniškai pažeistą, bet nevisiškai sunykusį raumenį. Nors imunohistocheminių ir imunoblotingo tyrimų daugėja, nėra tyrimų, kuriuose būtų lyginama atvira ir adatinė biopsija. Svarbu paimti pakankamai audinio, kad būtų galima tinkamai interpretuoti tyrimo atsakymą.

Raumens audinys iš pradžių turi būti tiriamas taikant įprastinę histologinę techniką. Visiems GJRD tipams būdingi distrofiniai pokyčiai: skirtingas skaidulų ilgis, padidėjęs centrinių branduolių skaičius, endomizijaus fibrozė. Uždegiminiai infiltratai dažniausiai randami esant disferlino trūkumui. Taigi dėl to gali būti neteisingai nustatoma diagnozė, ir kai kuriems pacientams gali būti diagnozuotas polimiozitas. Esant miotilino stokai, stebimos paryškintos vakuolės ir išsiliejusi Z-linija. 3 lentelėje apibendrinami būdingi kiekvienos būklės radiniai.

Imunohistocheminiai ir imunoblotingo tyrimai turi būti atliekami laboratorijoje, turinčioje patirties tiek atliekant šiuos tyrimus, tiek juos interpretuojant. Imunohistocheminis dažymas turėtų apimti daugumą antikūnų, įskaitant visus keturis anti-sarkoglikano antikūnus. Šie tyrimai gali rodyti vieną ar kelis pakitimus. Svarbu įvertinti, ar yra normalus disferlino dažymas (nors gali būti lengva antrinė sarkoglikano stoka). Kiekybinis baltymų tyrimas atliekamas Western bloto metodu – tai gali būti papildoma technologija siekiant išsiaiškinti pirminius ir antrinius baltymų pakitimus [14, 15].

Pirminiai pokyčiai imuniniuose tyrimuose gali būti aiškūs. Jais remiantis, galima atlikti specifinius tyrimus, siekiant išsiaiškinti genetinį defektą, pavyzdžiui, kaveolino-3 stoką sergant GJRD 1C. Esant kitoms ligoms dėl sarkolemos ir susijusių baltymų ryšio, vieno komplekso nario sutrikimas gali sukelti viso proceso sutrikimą. Tai ypač pažymėtina esant su distrofinu susijusių pakitimų kompleksui, kur gali būti nustatoma visų ar daugelio komplekso komponentų pakitimų; antrinis kalpains-3 stygius nustatomas pusei disferlino stokos atvejų ir pacientams, sergantiems GJRD 2J. Šie antriniai pakitimai gali sukelti diagnostinių

3 lentelė. Būdingi GJRD raumens biopsijos radiniai.

Liga	Baltymas	Histologiniai požymiai	Imunohistochemija: pirminiai pokyčiai	Antriniai pokyčiai
GJRD 1A	Miotilinas	Distrofiniai, uždegiminiai Infiltracija, paryškintos vakuolės	Miotilinas normalus, DGC nepažeistas	laminino 1
GJRD 1B	Laminas A/C	Distrofiniai	Laminas A/C dažniausiai normalus	laminino 1
GJRD 1C	Kaveolinas-3	Miopatiniai ar distrofiniai	kaveolino-3 žymėjimas	disferlino
GJRD 2A	Kalpains-3	Distrofiniai	Nėra, iš dalies trūksta ar norma	Kalpains-3 degradacija
GJRD 2B	Disferlinas	Distrofiniai, uždegiminiai	disferlino	kalpains-3 per pusę
GJRD 2C	-sarkoglikanas	Distrofiniai	-sarkoglikano	kitų SG, distrofino
GJRD 2D	-sarkoglikanas	Distrofiniai	-sarkoglikano	kitų SG, distrofino
GJRD 2E	-sarkoglikanas	Distrofiniai	-sarkoglikano	Labai kitų SG, distrofino
GJRD 2F	-sarkoglikanas	Distrofiniai	-sarkoglikano	Labai kitų SG, distrofino
GJRD 2G	Teletoninas	Distrofiniai, paryškintos vakuolės	Nėra teletonino žymėjimo	
GJRD 2H	TRIM32	Miopatiniai, sarkotubuliniai		
GJRD 2I, 2K, 2L ir 2N	FKRP	Distrofiniai	Dažniausiai norma	laminino 2 ir DG
GJRD 2J	Titinas	Miopatiniai, distrofiniai, paryškintos vakuolės	titino	kalpains-3

DGC – distrofino-glikoproteino kompleksas,
SG – sarkoglikanai,
DG – alfa-distroglikanas.

sunkumų, ypač kai tiesioginis pirminio defekto tyrimas yra sudėtingas.

Esant kitoms ligoms, antriniai pokyčiai gali būti vienintelė užuomina apie pagrindinę ligą. Pavyzdžiui, suaugusiems asmenims, sergantiems GJRD 1B lamino A/C, žymėjimas dažniausiai būna be pakitimų, bet dažnai yra antrinis laminino- 1 sumažėjimas. Sergant GJRD 2I, dauguma atvejų nustatomas antrinis laminino- 2 sumažėjimas [16] ir kartais –distroglikano sumažėjimas. Panašūs pokyčiai stebimi sergant retesnėmis būklėmis: GJRD 2K, 2L ir 2N. Tuomet nustatomas bendras šiai grupei alfa-distroglikano glikozilavimo sutrikimas [17]. 3 lentelėje apibendrinami stebėti pirminiai ir antriniai pokyčiai.

Imunoblotingas – tai tyrimas, būtinas GJRD 2A distrofijai patvirtinti [18]. Visgi kalpains-3 baltymo, nustatomo imunobloto metodu, kiekis ir funkcija gali labai skirtis, ypač tiems pacientams, kuriems kalpains mutacija yra įrodyta [19]. Taigi reikėtų atkreipti dėmesį į ankstesnę kalpains-3 geno analizę [20].

Sukurtas kraujo tyrimas disferlino ekspresijai monoklontuose nustatyti, tai yra susiję su skeleto raumenų ekspresija. Tai gali apsaugoti nuo raumens biopsijos, nors šiuo metu dar tik tiriama [21].

DNR tyrimais siekiama patvirtinti pažeisto geno mutaciją. Tai yra diagnostikos aukso standartas, todėl tyrimas turėtų būti pasiūlytas sergančio paciento šeimos nariams, kuriems simptomai dar nepasireiškė. Tyrimas gana paprastas esant kai kurioms GJRD formoms, priklauso nuo to, ar dažnai nustatomos mutacijos, ar mutacijos, aptinkamos skirtingose šeimose, yra unikalias. Pavyzdžiui, FKRP „dažna mutacija“ yra C82A. Sergant GJRD 2I gali būti pa-

prastai nustatoma diagnostikos laboratorijoje. Kai kurie genai yra dideli, pvz., disferlino (55 ekzonai), taigi mutacijos paieška gali būti sunki. Šių genų mutacijų analizė šiuo metu galima tik kai kuriose laboratorijose. Retesnių GJRD tipų mutacijos nustatymas yra dar tik tiriamas.

Geros praktikos rekomendacija. Išsamus klinikinis ištyrimas, įvertinant kai kuriuos veiksnius, pavyzdžiui, raumenų pažeidimo lokalizaciją, susijusius požymius ir šeimos anamnezę, turėtų leisti įtarti galimą GJRD diagnozę. Ją patvirtinti reikėtų atliekant pasirinktus pirmiausia laboratorinius tyrimus. Kai kurie jų yra labai specifiški ir turėtų būti atliekami tik tam tikrose laboratorijose. Esant kai kurioms būklėms tai yra paprasta, kitais atvejais mutacijos nustatymas tėra tik mokslinis tyrimas. Jungtinėje Karalystėje pacientai gali būti nukreipti į Galūnių juosmens raumenų distrofijos centrą (n.scag@ncl.ac.uk), kurį finansuoja Nacionalinės specialistų komisijos patariamoji grupė.

Kitų požymių įvertinimas ir stebėjimas

Kvėpavimo sutrikimų gydymas. Kvėpavimo raumenų silpnumas, lemiantis simptominę hipoventiliaciją ir kvėpavimo nepakankamumą, nustatomas esant kai kuriems GJRD tipams, dažniausiai GJRD 2I [16] ir sarkoglikanopatijoms. Sergant GJRD 2I ir retkarčiais sarkoglikanopatijomis, kvėpavimo nepakankamumas gali pasireikšti, kol pacientas dar vaiko [2, 16].

Nėra GJRD specifinių rekomendacijų, bet galima remtis rezultatais, gautais stebint ir tiriant kvėpavimo sutrikimus sergant kitomis neurorauenų ligomis. Svarbu išmanyti kvėpavimo nepakankamumo simptomus, pavyzdžiui,

dažnas kvėpavimo infekcijas, rytinį galvos skausmą ir mieguistumą dieną. Ambulatoriškai gali būti atliktas < 80% FVC tyrimas sėdint ir gulint. Jei FVC < 60%, rekomenduojama visą naktį stebėti pulsoksimetriją. Rekomenduojama kasmet skiepytis nuo gripo ir laiku pradėti gydyti kvėpavimo infekcijas. Siekiant užtikrinti naktinės namų ventilacijos paskyrimą laiku, būtina bendradarbiauti su plaučių ligų gydytoju, turinčiu patyrimo gydant neuroraumeninius susirgimus.

Širdies sutrikimų gydymas. 107-ajame ENMC darbo grupės susirinkime buvo svarstyta GJRD širdies komplikacijų svarba [22]. Širdies pažeidimas gali pasireikšti širdies laidumo sutrikimais ir/ar kardiomiopatija. Sergant laminopatija, daugumai pacientų iki 30 metų pasireiškia aritmijos – atrioventrikulinio mazgo blokada, prieširdžių veiklos sutrikimas ir prieširdžių virpėjimas / plazdėjimas, tuomet reikia nuolatinio stimulatoriaus. Visgi ir implantačius nuolatinį stimulatorių, lamino A/C mutacijos nešiotojams išlieka 46% staigios mirties rizika, todėl rekomenduojama implantuoti defibriliatorių [23]. Diliatacinė kardiomiopatija, dažniausiai sunki, pasireiškia trečdaliui asmenų, sergančių laminopatija. Aritmijos ir hipertrofinė ar diliatacinė kardiomiopatija pasireiškia maždaug 20% sarkoglikanopatija sergančių pacientų. Trečdalis GJRD 2I sergančių pacientų turi simptominę kardiomiopatiją. Likusiems GJRD širdies pažeidimas nėra būdingas.

GJRD 1B, 2C-F ir 2I sergančius pacientus reikia atidžiai stebėti dėl kardiologinių ligų. Įprastiniai pirminiai tyrimai yra EKG ir širdies echoskopija. Nesant tikslių tyrimų, širdies nepakankamumas gydomas laikantis bendrųjų principų, anksti skiriant angiotenziną konvertuojančių fermentų inhibitorių. Antikoagulantai gali būti skiriami pacientams, kuriems yra prieširdžių virpėjimas ar jų veiklos sutrikimas. Pacientams, kuriems labai ryškus širdies nepakankamumas, bet kvėpavimo funkcija sąlyginai gera, galima svarstyti širdies persodinimo galimybę.

Geros praktikos rekomendacija. Nors reguliarus kvėpavimo ir širdies funkcijos tikrinimas ir įvertinimas gali būti vykdomas ambulatoriškai prižiūrint neurologui, pacientus, sergančius GJRD potipiu, kuriam būdingas širdies ir kvėpavimo sistemos pažeidimas, turėtų gydyti kartu ir pulmonologas ir/ar kardiologas. Naktinė ventilacija, esant kvėpavimo nepakankamumui, arba nuolatinio širdies stimulatoriaus implantavimas gali išgelbėti gyvybę. Taip pat egzistuoja poreikis stebėti ir gydyti tuos pacientus, kurių tiksli diagnozė nėra žinoma, nes išlieka kardiovaskulinių komplikacijų rizika. Tuomet gali būti taikomi bendri priežiūros principai.

Reabilitacinis gydymas. Nėra straipsnių apie GJRD ir fizioterapiją, fizinius pratimus ar ortopedinių priemonių taikymą. Kaip teigia Eagle [24], tikslinga taikyti bendrojo principus. Gerinant funkcines galimybes tikslinga kontraktūrų prevencija, taikant tempiančias ir spaudžian-

čias ortopedines priemones. Kontraktūrų atpalaidavimas (ypač Achilo sausgyslių) gali būti būtinas ypač sergant GJRD 1B, GJRD 2A, vaikystėje prasidėjusia sarkoglikanopatija ir GJRD 2I. Skoliozė, sergant GJRD, pasireiškia dažniausiai po to, kai pacientai tampa prikaustyti prie vežimėlio, tuomet reikia atkreipti dėmesį į taisyklingą laikyseną. Fizinio pratimų reikšmė yra prieštaringa, bet bendros kitų raumenų distrofijų gydymo gairės rekomenduoja nedidelį fizinį krūvį bei vengti ilgalaikio nejudrumo.

Genetinis konsultavimas. Dauguma pacientų kreipiasi į gydytojus, nes jie rūpinasi savimi, giminėmis ar palikuoniais. GJRD tipo išaiškinimas leidžia nustatyti, ar tai yra dominantinis paveldėjimas, ar recesyvinis. Tai svarbu konsultuojant pacientus. GJRD 2I tipo nustatymas kai kuriems pacientams buvo labai reikšmingas, nes anksčiau jiems buvo įtarta Bekerio raumenų distrofija ar su X chromosoma susijusi būklė.

Medikamentinis gydymas. Nėra medikamentinio GJRD gydymo. Šeši pacientai su sarkoglikano stokos raumenų distrofija dalyvavo dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame kreatino monohidrato tyrime. Taip pat buvo įtraukta 30 kitomis ligomis sergančių pacientų. 8 savaitių tyrimo periodu raumenų jėga pagerėjo vidutiniškai 3% – šis rezultatas reikšmingas, bet nedidelis [25]. Nėra tyrimų apie kofermento Q10 (ubichinono) vartojimą.

Kortikosteroidais gali būti gydomi DRD sergantys berniukai [26]. Remiantis šiais duomenimis, kortikosteroidai empiriškai buvo skirti keliems GJRD 2C-F pacientams, ir gauta pranešimų apie pagerėjimą [27, 28]. Kadangi šios būklės yra retesnės nei DRD, tinkamo gydymo tyrimo atlikti neįmanoma, jei atskiri neuroraumeninių ligų centrai nebendradarbiaus. Manoma, kad priešuždegiminiai vaistai slopina uždegimą, stebimą sergant GJRD 2B. Vykdomi tyrimai su GJRD 2B gyvūnais, numatytas randomizuotas kliniškinis tyrimas Vokietijoje.

REKOMENDUOJAMA NUORODŲ PERŽIŪRĖJIMO DATA

Dėl didelės pažangos, tiriant šią ligų grupę, rekomenduojama peržiūrėti nuorodas po 2 metų.

INTERESŲ KONFLIKTAI

Nėra.

Literatūra

Žr. European Journal of Neurology 2007, 14: 1305–12.