



Διάγνωση και καταγραφή των δυστροφικοπαθειών

Κωνσταντίνα Κοσμά
Παιδίατρος

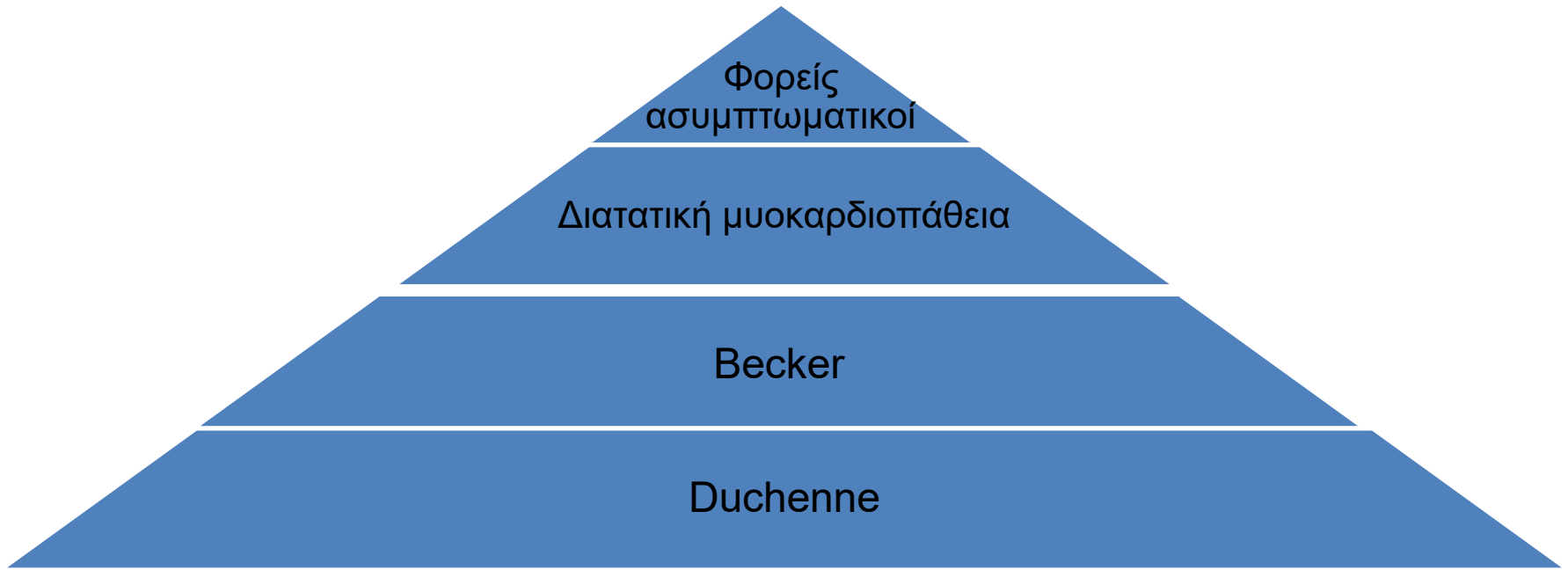
Πανεπιστημιακός Υπότροφος
Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής, ΕΚΠΑ
Χωρέμειο Ερευνητικό Εργαστήριο
Νοσοκομείο Παιδων «Αγία Σοφία»
Διευθύντρια: Καθηγήτρια Σ. Κίτσιου-Τζέλη

Μυϊκή δυστροφία Duchenne DMD

- συχνότερη μυϊκή δυστροφία
- 1/3.300 γεννήσεις ζώντων αρρένων
- ετήσια επίπτωση στην Ελλάδα 15-16 νέες περιπτώσεις

Μυϊκή δυστροφία Becker BMD

- **10 φορές σπανιότερη**
- 1/18.000 - 1/31.000 γεννήσεις ζώντων αρρένων
- επίπτωση 2-3 περιπτώσεις ανά 100.000 γεννήσεις

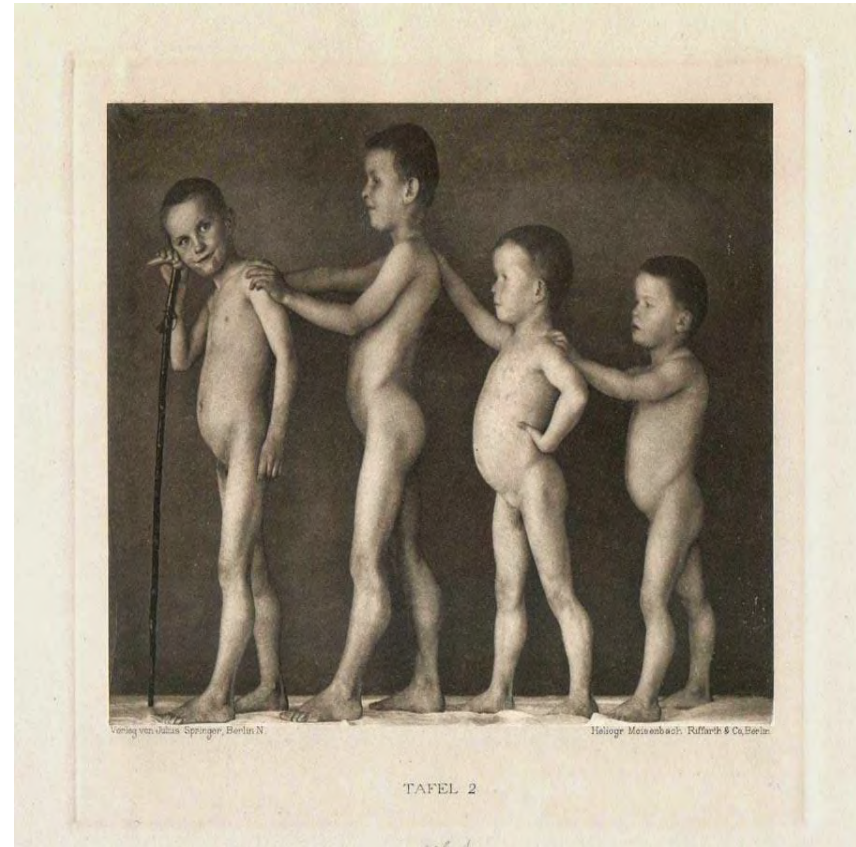


- 1834 :πρώτη περίπτωση μυϊκής δυστροφίας Duchenne
- 1868: Guillaume Benjamin Amand Duchenne
- 1904 Peter Emil Becker
- 1986 χαρτογράφηση γονιδίου δυστροφίνης : L.M.Kunkel
- 1987 ταυτοποίηση πρωτεΐνης: E. P. Hoffman

Μυϊκή Δυστροφία Duchenne

OMIM:310200

προοδευτική
μυϊκή αδυναμία



Αδέρφια (ηλικίας 12, 11, 8 και 7 ετών)
με κλινική εικόνα μυϊκής δυστροφίας Duchenne.
Η Curschmann (1875-1950), Κλινική Abbildungen,

Κλινική διάγνωση

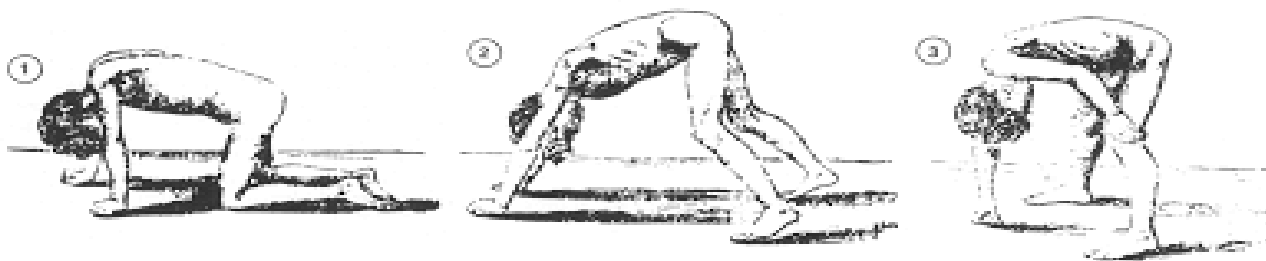
- Φυσιολογικοί πρώτοι μήνες
- Καθυστέρηση στους κινητικούς σταθμούς
- Κινητικά ελλείμματα στο 2^ο – 3^ο έτος

Γενικευμένη **κινητική** καθυστέρηση
(πρώτο σύμπτωμα 42%)

- κάθονται αργότερα
- περπατούν αργότερα (20%:18μήνες)
- συχνές πτώσεις
- δυσκολία στο τρέξιμο και στο ανέβασμα της σκάλας
- βάδιση στις μύτες των ποδιών (30%)
- εύκολη κόπωση



- ψευδοϋπερτροφία γαστροκνημίων
- λικνιστικό (νήσσειο) βάδισμα: 3-6 έτη
- **σημείο Gower:** «μυοπαθητική» ανέγερση από το δάπεδο, ανασηκώνονται από το πάτωμα στηρίζοντας τα χέρια τους στα γόνατα



- Καθυστέρηση ομιλίας (3%)

- Μαθησιακά προβλήματα

- 1/3 ασθενών με DMD
- λογοθεραπεία /εργοθεραπεία: βελτίωση!!!

Πρώιμα άτυπα συμπτώματα DMD

- καθυστέρηση σωματικής ανάπτυξης
 - 5-15 μηνών
 - πτώση καμπύλες βάρους και μήκους
- σιτιστικά προβλήματα
- ↓ κοινωνική αλληλεπίδραση

Εργαστηριακή προβολή

↑ SGOT, SGPT

↑↑↑ CPK

Αναισθητικές επιπλοκές

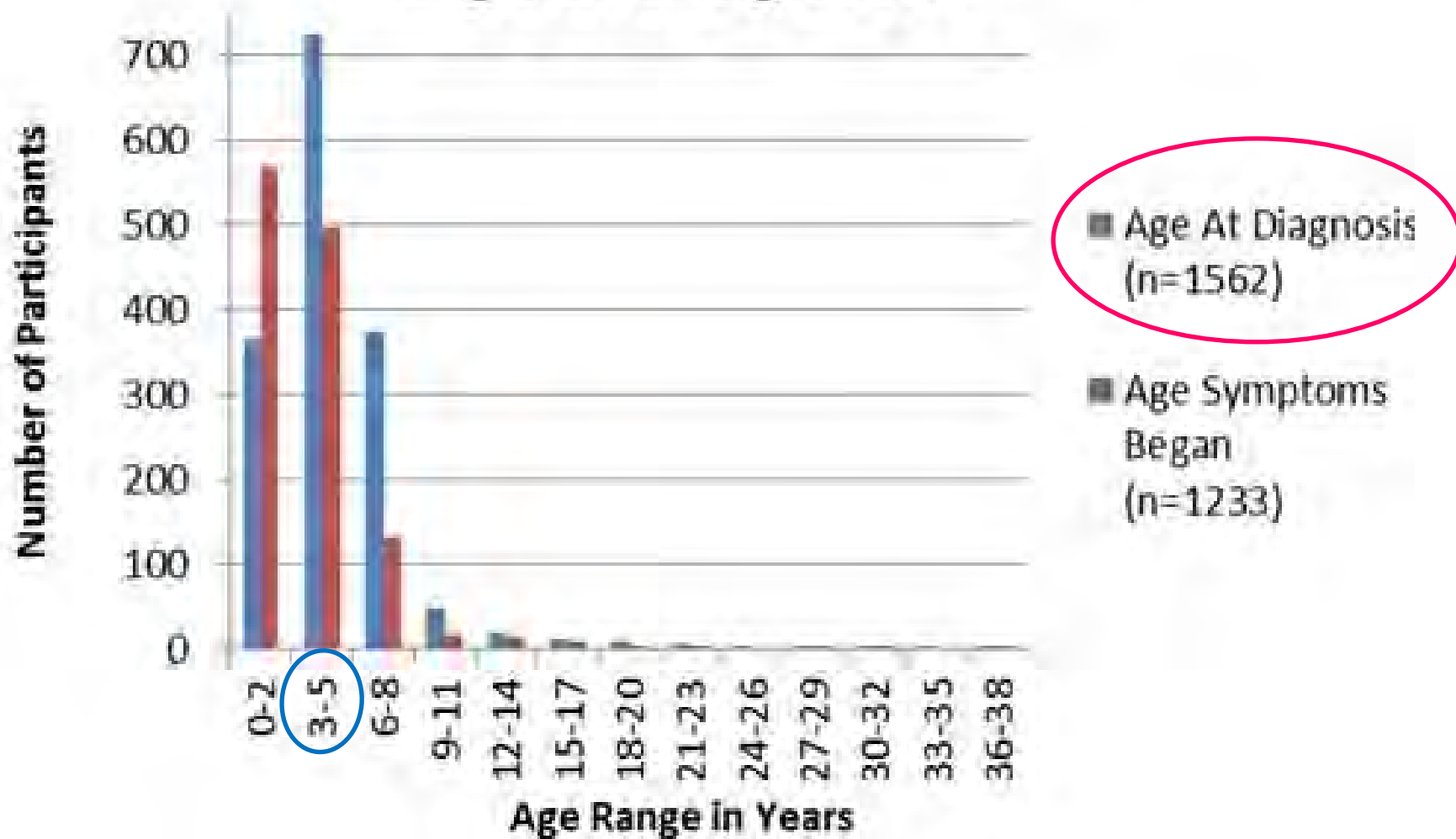
- Ραβδομυόλυση

Κλινική διάγνωση

Στάδιο 1: Προσυμπτωματικό	Στάδιο 2: πρώιμο περιπατητικό	Στάδιο 3: όψιμο περιπατητικό	Στάδιο 4 πρώιμο μη περιπατητικό	Στάδιο 5 Όψιμο μη περιπατητικό
<ul style="list-style-type: none">• ↑ CPK• + οικογενειακό ιστορικό• αναπτυξιακή/σωματική καθυστέρηση	<ul style="list-style-type: none">• σημείο Gower• νήσσειο βάδισμα• δακτυλοβασία• δυσκολία στις σκάλες	<ul style="list-style-type: none">• ↑ δυσκολία στην βάδιση• χάνει την ικανότητα να<ul style="list-style-type: none">✓ ανέβει σκάλες✓ σηκωθεί από το έδαφος	<ul style="list-style-type: none">• Για λίγο<ul style="list-style-type: none">✓ βαδίζει μόνος✓ διατηρεί την στάση του σώματος• σκολίωση	<ul style="list-style-type: none">• ↑ περιορισμός<ul style="list-style-type: none">✓ διατήρηση της στάσης του σώματος✓ λειτουργίας των άνω άκρων

Φυσική πορεία της νόσου

Age at Diagnosis



Μυϊκή Δυστροφία Becker

OMIM300376

✓ **Μεγάλη κλινική ετερογένεια**

✓ ηπιότερη εικόνα σε σχέση με Duchenne

Κλινική διάγνωση

- έναρξη συμπτωμάτων >7 έτη
- κινητικά προβλήματα: 2^η δεκαετία /μέση ή όψιμη ενήλικη ζωή
- αδυναμία μόνο στον τετρακέφαλο
- κράμπες και μυαλγίες
- μυοσφαιρινουρία μετά από άσκηση
- ↑↑ **CPK**

Διατατική μυοκαρδιοπάθεια

OMIM302045

- πρώτο σύμπτωμα (περιπτώσεις με υποκλινική συμμετοχή από το μυοσκελετικό)
- βαρύτητα καρδιοπάθειας: ανεξάρτητη των συμπτωμάτων από το μυοσκελετικό
- εμφάνιση: 10-20έτη

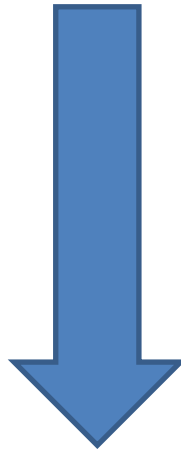
Δυστροφιοπάθεια

Πότε να την υποπτευθούμε ?

- θετικό οικογενειακό ιστορικό
- μυϊκή αδυναμία κάτω άκρων/συχνές πτώσεις
- αυξημένη τιμή κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK)
 - 50 - έως 200πλάσια :DMD
 - 10 - έως 35πλάσια :BMD
- αυξημένες τιμές SGOT- SGPT
- καθυστέρηση στην ανάπτυξη του λόγου/ βάδισης

Δυστροφίνοπάθεια

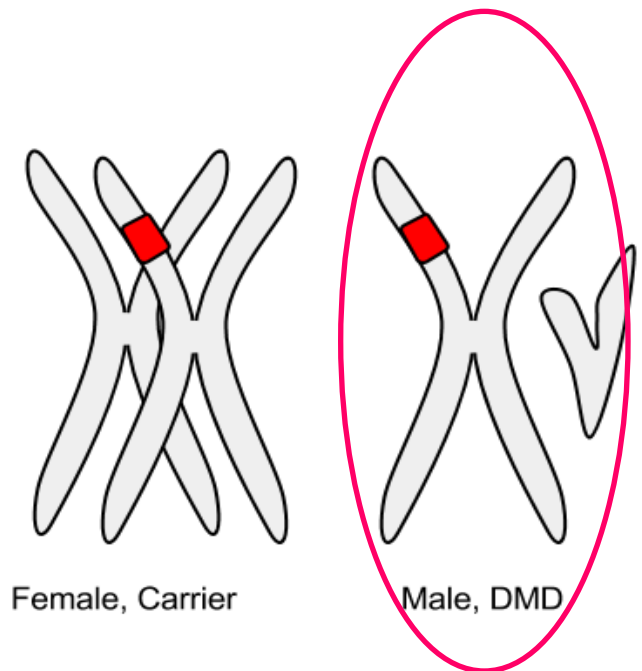
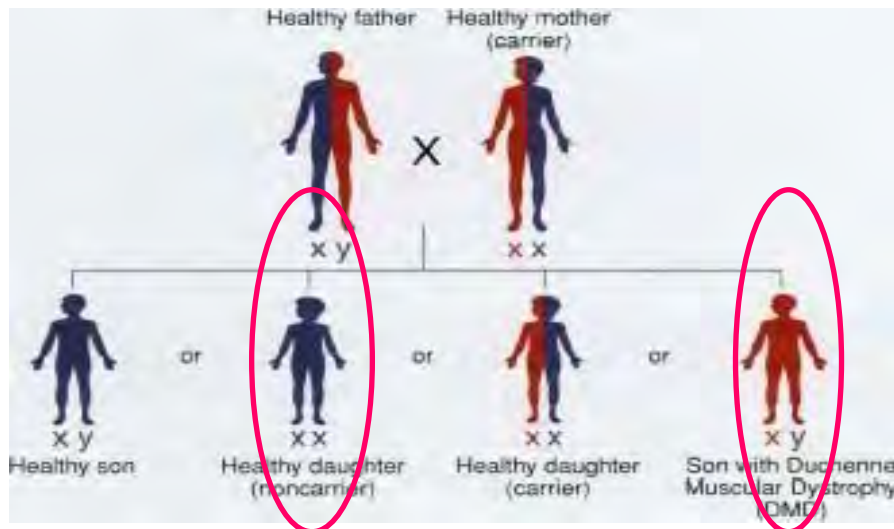
Κλινική διάγνωση



Γενετική διάγνωση

Μυϊκή δυστροφία Duchenne/Becker

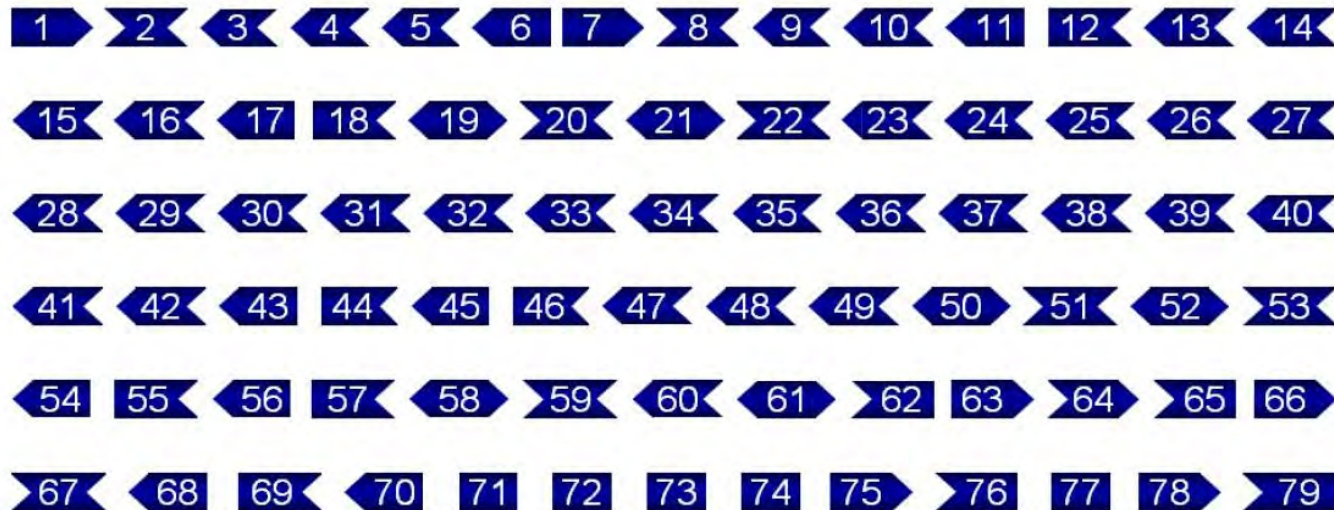
- γονίδιο της δυστροφίνης *DMD* (OMIM300377)
- χρωμόσωμα Xp21.2
- φυλοσύνδετο νόσημα
- 50% άρρενα
- 1/3 εκ νέου μετάλλαξεις (*de novo*)



Γονίδιο της δυστροφίνης *DMD*

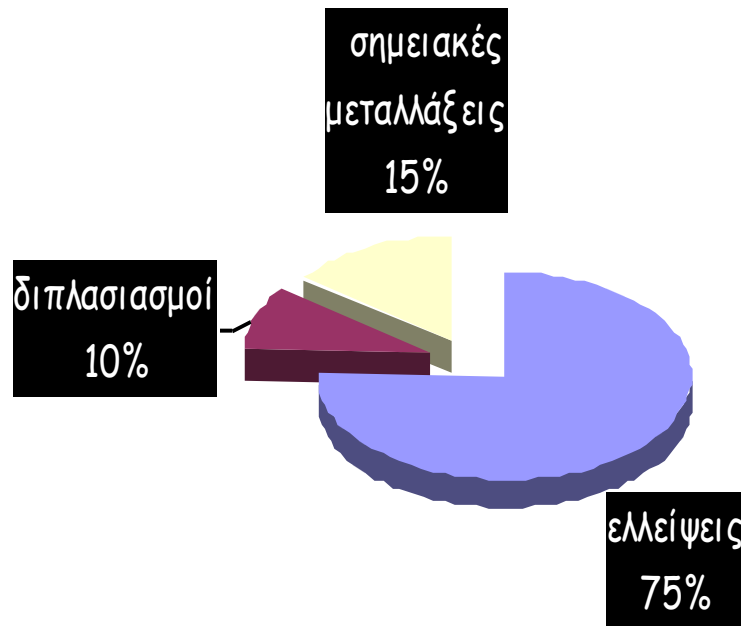
Dystrophin gene

79 εξόνια



το μεγαλύτερο γονίδιο στο ανθρώπινο γονιδίωμα: 0.08
μέγεθος 2.2 εκατομμύρια βάσεις (2.2Mb): 99.3% εσόνια

Γενετικές αλλαγές *DMD*

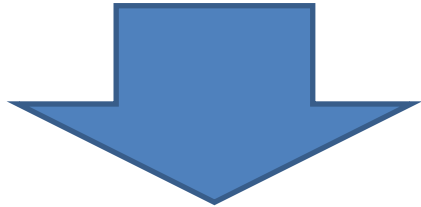


ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Γενετικός έλεγχος του γονιδίου της δυστροφίνης

✓ ελλείψεις (~65%)

✓ διπλασιασμοί (~10 %)



✓ έλεγχος για σημειακές μεταλλάξεις (25-35%)



- Leiden Muscular Dystrophy database ([LOVD](#))
- Βάσεις δεδομένων Εργαστηρίου Ιατρικής Γενετικής, ΕΚΠΑ

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

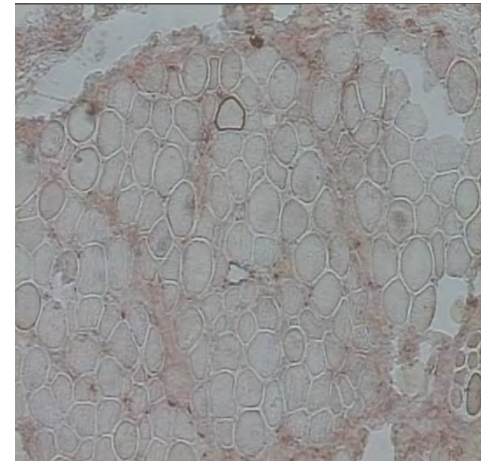
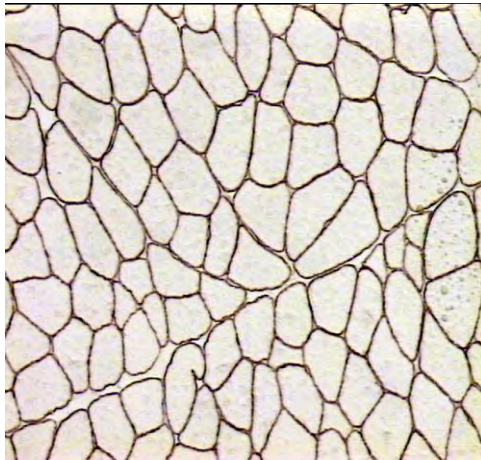
Γενετικός έλεγχος
του γονίδιου της δυστροφίνης

Αρνητικός ???

Βιοψία μυός

παρουσία ή απουσία δυστροφίνης

ανοσοϊστοχημική εξέταση
ηλεκτροφόρηση δυστροφίνης



Μετά την διάγνωση

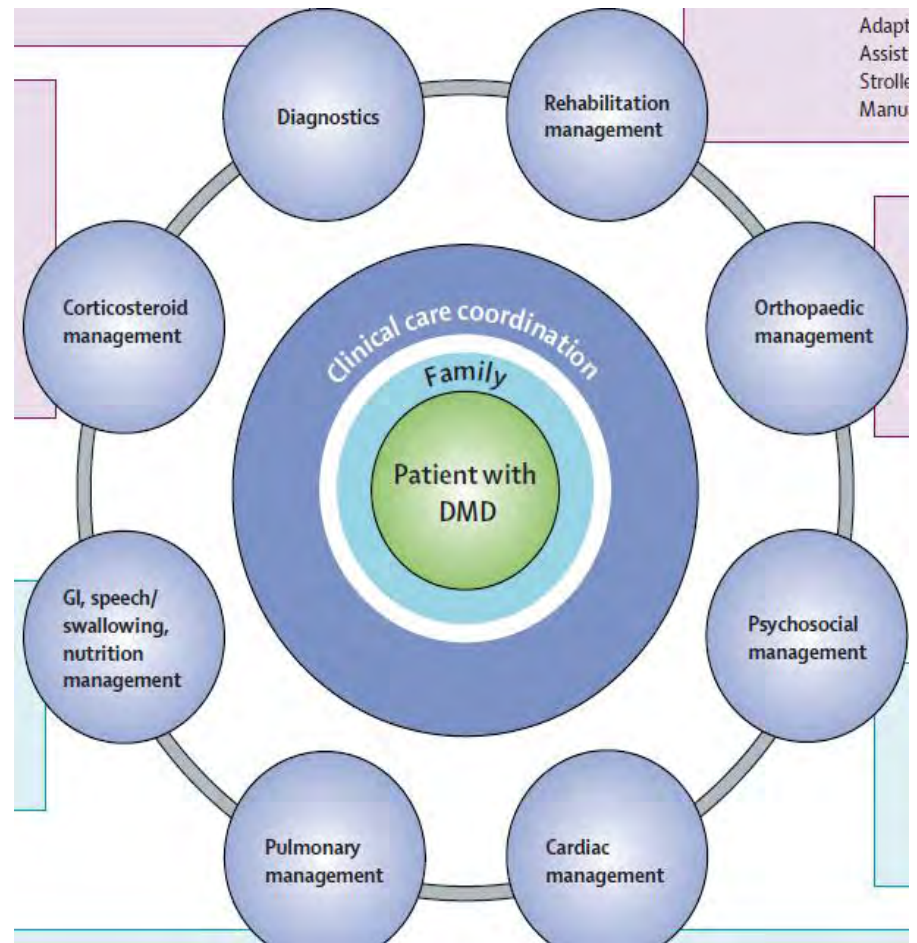
✓ **Απαραίτητη: παραπομπή για εξειδικευμένη διεπιστημονική παρακολούθηση**

✓ στήριξη θα πρέπει να προσφέρεται τόσο στους ασθενείς όσο και στις οικογένειές τους

✓ **επαφή με οργανώσεις ασθενών**

Συνεχής αξιολόγηση-παρέμβαση

- Νευρολογική
- Ορθοπαιδική
- Φυσιοθεραπευτική
- Καρδιολογική
- Πνευμονολογική
- Ψυχολογική
- Γαστρεντερολογική
- Οδοντιατρική



Μετά την διάγνωση

✓ **Απαραίτητη: παραπομπή για εξειδικευμένη διεπιστημονική παρακολούθηση**

✓ στήριξη θα πρέπει να προσφέρεται τόσο στους ασθενείς όσο και στις οικογένειές τους

✓ **επαφή με οργανώσεις ασθενών**

✓ **Γενετική συμβουλευτική** : ιδιαίτερα για την εντόπιση φορέων

προγεννητικός / προεμφυτευτικός έλεγχος!!!!

Γυναίκες φορείς

Brioschi S et al 2012

- 10% (2.5-22%)
- 16 γυναίκες φορείς /100.000 έγκυες
- Καρδιακή λειτουργία(1/3) (Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια)!!!!!!
- Ηπιότερο φαινότυπο (17%)
 - ✓ Μυϊκή αδυναμία
 - ✓ Άλγος κατά την άσκηση
 - ✓ Κράμπες
 - ✓ ↑CPK (x2- 10)

Ραγδαία ανάπτυξη της μοριακής γενετικής



ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ



Γενετικές Θεραπείες

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

ΟΜΩΣ

η συμμετοχή προϋποθέτει
άμεση και εύκολη εντόπιση των κατάλληλων
ασθενών για την συγκεκριμένη μελέτη

**Ο καλύτερος τρόπος για να διασφαλιστεί η
σωστή επιλογή των ασθενών
και η γρήγορη επικοινωνία
είναι η καταγραφή όλων των στοιχείων
προσωπικών- κλινικών- γενετικών
σε μια κοινή βάση δεδομένων**

Εθνική βάση καταγραφής

- Πρωτοβουλία
 - ✓ Εργαστηρίου Ιατρικής Γενετικής Πανεπιστημίου Αθηνών
 - ✓ Συλλόγου Νευρομυϊκών Νοσημάτων MDA Hellas
- Πρώτη προσπάθεια καταγραφής ατόμων με νευρομυϊκά νοσήματα στην Ελλάδα



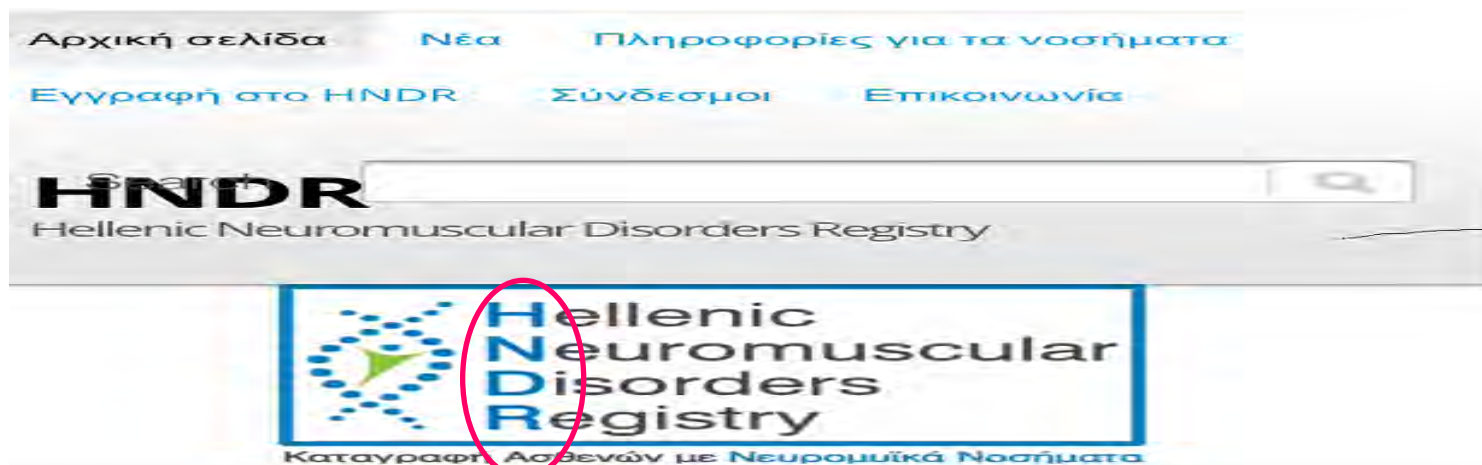
MDA
ΕΛΛΑΣ



Ελληνική καταγραφή νευρομυϊκών νοσημάτων

Hellenic NMD registry

www.hndr.gr




Καλωσορίσατε στην επίσημη ιστοσελίδα της πανελλήνιας βάσης δεδομένων για ασθενείς με νευρομυϊκά νοσήματα.

ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Τα νευρομυϊκά νοσήματα είναι μια ομάδα που

Ελληνική καταγραφή DMD / BMD

Σκοπός

- δυνατότητα επιλογής ασθενών για νέες κλινικές δοκιμές
- έγκαιρη παροχή πληροφοριών στους ασθενείς
- πληρέστερη γνώση
 - ✓ φυσικής ιστορίας
 - ✓ επιδημιολογίας

της νόσου
- πληροφορίες σχετικά με την κλινική φροντίδα

- δημιουργία ανοιχτού δίαυλου επικοινωνίας ανάμεσα στους κλινικούς ιατρούς, τους γενετιστές, τους ερευνητές και τους συμμετέχοντες ασθενείς στη βάση δεδομένων
- συλλογή στοιχείων υπέρ
 - ✓ της πλήρους κατανόησης του αριθμού των ασθενών του νοσήματος στον Ελλαδικό χώρο
 - ✓ αποτελεσματικότερης αντιμετώπισης
- επίσημη και εμπειριστατωμένη ενημέρωση των **κρατικών φορέων** σε θέματα που αφορούν το νόσημα

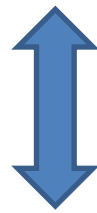
Hellenic NMD registry

Ηλεκτρονική βάση καταγραφής

- ✓ **απαραίτητη η συγκατάθεση των ασθενών ή των γονέων τους** μετά από ενημέρωση
- ✓ παροχή όλων των δεδομένων από τους ασθενείς είναι **προαιρετική**
- ✓ οποιαδήποτε στιγμή μπορεί να διαγραφεί μια καταχώρηση
- ✓ καμία πληροφορία δεν θα δίδεται **χωρίς άδεια:**
 - θα έχουν πρόσβαση σε συγκεκριμένα ανώνυμα δεδομένα
- ✓ **εθελοντική συμμετοχή**
 - ✓ η άρνηση συμμετοχής του ασθενούς στην καταγραφή δεν θα επηρεάσει την μετέπειτα ιατρική περίθαλψη



Για την καταγραφή στη βάση δεδομένων κρίνεται απαραίτητη η **γενετική επιβεβαίωση** του νοσήματος



επιλογή **κατάλληλου**
θεραπευτικού πρωτοκόλλου/κλινική δοκιμή

TREAT-NMD

- παγκόσμιος οργανισμός
- σύνδεσμος και συντονιστικό όργανο ανάμεσα σε πολλά registries

TREAT-NMD
Neuromuscular Network

Homepage | Membership | Newsletter | Intranet | Events | Contact

About TREAT-NMD
All about the network

Resources
Tools and infrastructure

Research
Scientific and clinical

Care
Global best practice

Industry
Service overview

Disease Information

Advancing diagnosis, care and treatment for those living with **neuromuscular** diseases around the world...

www.csm8.org.ua

NEWS *Update on the Iranian patient registry for DMD*

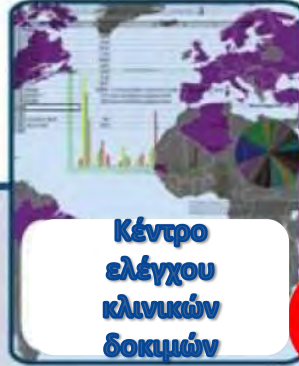
Monday, 12th December 2011



**Αποτελεσματική
θεραπεία**



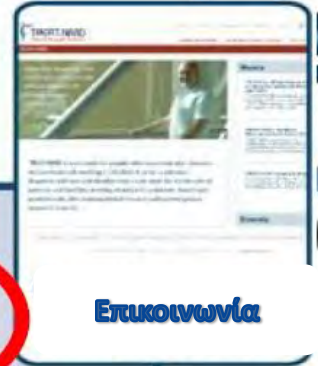
**Εκπαίδευση και
επιμόρφωση**



**Κέντρο
ελέγχου
κλινικών
δοκιμών**



**Παγκόσμια
καταγραφή
ασθενών**



Επικοινωνία



**Ρυθμιστικές
πληροφορίες**

TREAT-NMD
Neuromuscular Network



**Συμβουλευτική
επιτροπή για
θεραπείες**



**Καταγραφή
τόπων κλινικών
και φροντίδας**



**Προδιαγραφές για
την αξιολόγηση
δοκιμών στα ζώα**



**Πρότυπα
Φροντίδας**



**Πλαίσιο Ηθικής -
Δεοντολογίας**



Βιοτράπεζες

TREAT-NMD



About TREAT-NMD

Resources

Research

Care

Industry

Disease Information

BACK

Hellenic Neuromuscular Disorders Registry

The Hellenic Neuromuscular Disorders Registry (HNDR) is a Hellenic-wide registry of patients diagnosed with a neuromuscular disease. HNDR is hosted at the Athens University Department of Medical Genetics (Chairman: Prof. E Kanavakis) and is co-sponsored by MDA Hellas. HNDR for Duchenne/Becker muscular dystrophies and SMA, is now active and open for registrations.



HNDR, was constructed after a collaborative effort of the Department of Medical Genetics and the MDA Hellas in Athens, to allow collection of important medical information from patients across the country. HNDR aims to provide means for clinicians and researchers to quickly identify patients suitable for clinical trials-undertaken anywhere in the world-towards the development of new therapeutic approaches.

Professor Kanavakis is the supervisor of the HNDR. Dr Kyriaki Kekou is the molecular biologist in charge and Dr Konstantina Kosma is the DMD registry curator and they can be contacted by calling +302107795553 or by email at kkosma50@gmail.com

For more information or to register, visit <http://www.hndr.gr>

Η Ελληνική βάση καταγραφής για νευρομυϊκά νοσήματα (HNDR) αποτελεί ένα εθνικό μητρώο καταχώρησης ασθενών που έχουν ήδη διαγνωστεί με νευρομυϊκές παθήσεις. Το Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής του Πανεπιστημίου Αθηνών (Διευθυντής: Καθ. Ε Καναβάκης) σε συνεργασία με το MDA Hellas ανέλαβαν την οργάνωση και λειτουργία του HNDR που προς το παρόν αφορά τις μυϊκές δυστροφίες Duchenne / Becker και την Νωτιαία Μυϊκή Ατροφία (SMA) και



Κατανοσθή Ασθενών με Νευρομυϊκά Νοσήματα

Ευχαριστώ πολύ

