

Duchenne'i ja Beckeri lihasdüstroofia (DMD ja BMD) – DMD geeni mutatsioonid

Geneetika ja personaalmeditsiini kliinik, laboratoorse geneetika osakond, molekulaardiagnostika labor, tel. 731 9487
www.kliinikum.ee/geneetika

Duchenne'i ja Beckeri lihasdüstroofia (DMD, OMIM#310200; BMD, OMIM#300376) on kõige sagedamini esinevad muskulaarse düstroofia vormid. Duchenne'i (DMD) vormi puhul tekib juba lapseas kiirelt progresseeruv lihaste degeneratsioon ja patsiendid jäävad ratastooli enne puberteeti, Beckeri (BMD) vormi puhul võivad sümptomid avalduda alles puberteedieas või hiljem. *DMD* geen asub X kromosoomis ja haigus tabab seetõttu eeskätt poisslapsi. DMD ja BMD ülemaailmne esinemissagedus elusalt sündinud poisslastel on vastavalt 1 : 5000 ja 1 : 18 500 (Crisafulli et al, 2020; Orphanet).

Haiguse eri vormide põhjuseks on erinevad mutatsioonid ühes ja samas *DMD* geenis. *DMD* geen on senikirjeldatuist suurim – 2,3 miljonit aluspaari, 79 eksonit – ja see kodeerib düstrofiini nimelist valku. See valk on lihaskiudude struktuurne tugi. Enamasti (65% DMD haigusjuhtudest ja kuni 85% BMD haigusjuhtudest) on geenis toimunud teatud geeniosade deleteerumine, deletsioonid on 98% juhtudest kahes "kuumas" mutatsioonide piirkonnas, eksonites 2–20 ja 44–53. Ülejäänud juhtudel on põhjuseks duplikatsioonid (5–10%) või punktmutatsioonid (DMD 25–30%, BMD 5–10%).

Diagnostilised kriteeriumid:

- kliinilised sümptomid – progresseeruv proksimaalne sümmeetriline lihaskõhklus, kardiomiopaatia, iseseisva kõndimisvõime kadu enne 13. eluaastat (Beckeri puhul peale 16. eluaastat), seerumi kreatiini kinaasi aktiivsuse tõus 10–100 korda;
- lihaskiudude biopsia – lihaskiudude läbimõõdu ebanormaalne varieeruvus, muutused düstrofiini molekulis, düstrofiini hulga vähenemine (BMD) või düstrofiini puudumine (DMD);
- positiivne perekonnaanamnees;
- molekulaardiagnostika – muutused *DMD* geenis.

Võimalik on teha sünnieelset diagnostikat, kui rase on mutatsiooni kandja.

Uuritavad muutused

- deletsioonid ja duplikatsioonid *DMD* geenis.

Uuritav materjal, selle võtmine, saatmine ja säilitamine

Uuringu tellimisel tuleb kasutada Duchenne'i ja Beckeri tüüpi lihasdüstroofia saatelehte.

Katsuti	K2E/K3E-katsuti (lilla kork) Koetükid: steriilne katsuti (1,5 mL või suurem)
Analüüsitava kogus	4–10 mL (täiskasvanud) 2–5 mL (lapsed)
Säilivus	Veri +4 °C juures kuni üks nädal. NB! Mitte külmutada!

Teiste uuringumaterjalide osas konsulteerida molekulaardiagnostika laboriga. Sünnieelse diagnostika puhul on uuritavateks materjalideks amnionirakkude kultuur, koorionirakkude kultuur või koorionikude. Prenataalse diagnostika korral tuleb tellida lisauuring välistamiseks koorioni- ja amnionirakkude kontaminatsiooni

ema materjaliga. Vt: Koorioni- ja amnionirakkude kontaminatsioon ema materjaliga.

Analüüsi tegemise aeg: tööpäeviti, uuringu valmimisaeg on 5–6 nädalat alates laborisse saabumise kuupäevast. Sünnieelse diagnostika puhul on uuringu valmimisaeg 3–5 tööpäeva.

Analüüsimeetodid: MPLA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) meetod (deletsioonid ja duplikatsioonid *DMD* geenis)

Vastuse vorm

Genotüüp ja interpretatsioon.

Negatiivse vastuse puhul jätkuva *DMD* või *BMD* kahtluse korral on võimalik uuringuid jätkata NGS analüüsiga. Selleks tuleb tellida analüüs „Geenipaneeli sekveneerimine 6700 geeni“.

Näidustus

Kliinilise pildi alusel pandud *DMD* või *BMD* diagnoosi kinnitamine, *DMD* deletsioonide/duplikatsioonide kandluse analüüs, prenataalne diagnostika.

Vt ka: Koorioni- ja amnionirakkude kontaminatsioon ema materjaliga.
Geenipaneeli sekveneerimine 6700 geeni.

Tiina Kahre/Olga Fjodorova

Muudetud 05.12.2022