

Genetikai tanácsadás Duchenne-izomdystrophiában*

TÖRÖK OLGA dr., SZOKOL MIKLÓS dr., MECHLER FERENC dr., DIÓSZEGHY PÉTER dr.,
HARSÁNYI ÁGNES dr., SZABÓ MÁRIA dr., POLGÁR KATALIN dr. és PAPP ZOLTÁN dr.

*A Debreceni Orvostudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának
(igazgató: Lampé László dr. egyetemi tanár),
Kórbonctani Intézetének (igazgató: Gomba Szabolcs dr. egyetemi tanár)
és Idegklinikájának (igazgató: Molnár László dr. egyetemi tanár) közleménye*

Összefoglalás: A Duchenne-izomdystrophia gyakori, gyógyíthatatlan, halálos kimenetelű betegség, ezért prevenciójának különösen nagy a jelentősége, s erre a genetikai tanácsadás, illetve a praenatalis diagnosztika teremti meg a feltételeket. A genetikai tanács szempontjából alapvető jelentősége van a heterozygotaság igazolásának, amelyre a családfavizsgálat csak az esetek egy részében nyújt lehetőséget. A szerzők ismertetik azokat a módszereket, amelyek felhasználhatók a karrier állapot kimutatására, és az irodalmi adatok alapján elemzik a módszerek korlátait is. Végül néhány saját esetük kapcsán demonstrálják, hogyan befolyásolja a genetikai tanácsot, illetve a praenatalis diagnosztika indikációját a heterozygotaság igazolását célzó vizsgálatok eredménye.

Kulcsszavak: genetikai tanácsadás, Duchenne izomdystrophia, CK, myoglobin

A progresszív izomdystrophiák közül a leggyakoribb a Duchenne-dystrophia, különböző szerzők adatai szerint 3–4 ezer fiú újszülöttről 1 beteg [1]. A kórkép alapvető jellemzője a progrediáló izomsorvadás, amely a medenceöv izmain kezdődik, az első klinikai tünetek 4 éves kor körül jelentkeznek, s néhány év alatt a beteg

járásképtelenné válik. Megbetegszik a légző- és szívizomzat is, s rendszerint ez az oka annak, hogy a betegség már a második évtizedben halállal végződik. A Duchenne-dystrophia a tudomány mai állása szerint gyógyíthatatlan, ez magyarázza a prevenció jelentőségét, melynek feltételeit a genetikai tanácsadás, illetve a praenatalis diagnosztikus módszerek teremtik meg.

* Dr. Árvay Sándor professzor úr 80. születésnapjára.

Az Egészségügyi Minisztérium 9. számú kutatási főirányához elfogadott témában végzett kutatómunka alapján. [Számjel: 09/2–29/112].

Az öröklődés nemhez kötött recesszív, tehát a kóros gén az X-kromoszómán helyezkedik el. A génhordozó nők klinikailag nem betegek, mivel a másik X-kromo-

szómán elhelyezkedő normális allél nem engedi érvényre jutni a hibás gén hatását. Férfiakban azonban, ha az egyetlen X-kromoszóma a kóros gént hordozza, a betegség megjelenik. Mivel az érintett fiúk nem érik el a reprodukciós kort, ezért az átöröklítéséért kizárólag a tünetmentes heterozygoták felelősek. Az esetek jelentős százaléka sporadikus, mindig fennáll azonban a lehetősége annak, hogy az anya karrier, és a családban azért nincs több beteg férfi, mert a kóros gén akár több generáción át is csak leányokra öröklődött. Így tehát, amennyiben a családban előfordult Duchenne-dystrophia, feltétlenül szükséges a genetikai tanácsadás, s adott esetben a praenatalis diagnosztika mérlegelése.

A heterozygotaság tisztázása

A genetikai tanácsadás szempontjából elsőrendű jelentősége van a heterozygotaság tisztázásának. A családfa alapján megállapítható ugyan a karrier állapot valószínűsége, ennek kiszámítására Emery és Morton kidolgozott egy matematikai képletet, amely figyelembe veszi azt, hogy a génhordozónak valószínűsített nőnek, illetve édesanyjának hány egészséges fiútestvére és fia van. Az ismétlődési kockázat pontos meghatározása érdekében azonban egyértelműen tudnunk kellene a génhordozás tényét. Míg az enzymopathiák esetében megbízható heterozygota tesztek állnak rendelkezésre, a Duchenne-dystrophiában, tekintettel arra, hogy a betegség patomechanizmusa nem ismert, a heterozygotaság igazolása sem egyszerű.

A *fizikális vizsgálat* mint legegyszerűbb módszer, az eseteknek igen kis százalékaiban alkalmas a karrier állapot lehetőségének felvetésére, a lábikra nagysága ugyanis meglehetősen szubjektív paraméter. Az izomgyengeség jelentkezése komolyan valószínűsíti a heterozygotaságot, hiánya azonban ennek kizárására nem alkalmas [1].

Bizonyos esetekben segíthet a génhordozó állapot tisztázásában az EMG-vizsgálat, esetleg izombiopsiás anyagban histológiai elváltozások (myopathiás izomrostok) dektálása, ezeknél azonban jóval elterjedtebbek a biokémiai módszerek.

Legszélesebb körben alkalmazzák a szérum kreatinkináz (CK) aktivitásának meghatározását. A CK-enzim az elpusztuló izomrostokból szabadul fel, így izomdystrophiások szérumban is emelkedett az aktivitása, s ez az aktivitás fokozódás már jóval a klinikai tünetek jelentkezése előtt és újszülöttkori szűrésének gondolata, s a lehetőséget a beszárított vércseppmintából újszülöttkori szűrésének gondolata, s a lehetőséget a leszártított vércseppmintából való CK-meghatározás módszerének kidolgozása teremtette meg [12]. A szűrőprogram széles körű bevezetése révén növekedne a korán felismert esetek száma, amely lehetővé tenné az újabb terhesség vállalása előtt a genetikai tanácsadást, s így egyes becslések szerint az összes esetek 15–20%-a megelőzhető lenne [12].

A CK-enzim aktivitása a tünetmentes heterozygoták többségében is emelkedett, a normál CK-szint azonban nem zárja ki a karrier-állapot lehetőségét.

Tekintettel arra, hogy a szérum CK-szintjét számos tényező befolyásolja, előfordulhatnak álpozitív eredmények. E tényezők közül a genetikai tanácsadás szempontjából különleges jelentősége van a graviditásnak, s ez indokolja, hogy a heterozygota vizsgálatokat célszerű a terhesség vállalása előtt elvégezni. A szérum CK-szint változásában szerepet játszik az életkor is; a pubertás idején egy csúcs figyelhető meg, majd ettől kezdve fokozatosan csökken az aktivitás [3]. Leírtak ugyanakkor szezonális ingadozást is [13]. A fizikai megterhelés számos esetben szintén a CK aktivitásának emelkedését idézi elő, amely 1 héten belül rendeződik [13].

Az álpozitív eredmények helyes értékelésénél jóval nagyobb nehézséget jelentenek

az álnegatív esetek. Obligát heterozygoták (olyan nők, akik a családfán elfoglalt helyük alapján biztos karriereknek tekintethetők) szérumban különböző tanulmányok mindössze 52–73%-os gyakorisággal találtak emelkedett CK-aktivitást [1, 2, 9]. A 16 év alatti korcsoportban kb. 90%-os kimutatási rátát kaptak [8], ilyenkor viszont a fent említettekből következik, hogy fokozottan kell számolni az álpozitív eredmények lehetőségével. Vannak adatok arra vonatkozóan, hogy fizikai megterhelés után mért szérum CK-értékek esetleg jobb indikátorai lehetnek a karrier állapotnak, mint a nyugalmi értékek [5]. Egyes szerzők arra utalnak [11], hogy a heterozygoták egy részében familiáris jelleggel fordul elő normál szérum CK-szint, és felhívják a figyelmet arra, hogy amennyiben az obligát génhordozók szérumban normál a CK-aktivitás, úgy óvatosan kell értékelní a lehetséges karrierekben talált normál CK-szintet is.

Az előbbiekből érthető, hogy a szérum CK analízise nem oldotta meg a Duchenne-dystrophia esetében a tünetmentes génhordozók igazolásának problémáját, s ez a magyarázata a számtalan próbálkozásnak egy olyan biokémiai módszer kidolgozása érdekében, amely a karrier állapot kimutatását nagyobb valószínűséggel tenné lehetővé.

Az LDH-izoenzim [2], a haemopexin [1], és pyruvát-kináz [15] meghatározás nem bizonyult megfelelő heterozygota tesztnek.

Az utóbbi években többen remélték a megoldást a szérum *myoglobin* szint mérésétől. A *myoglobin* egyláncú haem. tartalmú fehérje. Emberben csak a szív- és vázizmokban szintetizálódik, ahol az oxigén transzportban játszik szerepet. Izomsérülések során, izombetegségekben kerülhet a keringésbe és alacsony molekulásúlya révén megjelenhet a vizeletben is. Így mérésének myocardialis infarctus, gyulladásos myopathiák és izomdystrophiák

diagnosztikájában egyaránt jelentősége van. Különböző szerzők [6, 9, 10] 78–100%-os gyakorisággal találtak emelkedett *myoglobin* szintet Duchenne-dystrophiás betegek szérumban.

A Duchenne-dystrophiások szérumban végzett *myoglobin* meghatározásokkal párhuzamosan történtek felmérések annak eldöntése érdekében is, hogy a *myoglobin* meghatározás heterozygota tesztként felhasználható-e.

Az obligát heterozygoták esetében 60–78%-os gyakorisággal találtak emelkedett *myoglobin* szintet [6, 9, 10]. *Nicholson* és *mtsai* [9] megfigyelései szerint míg a CK-aktivitás az obligát karriereknek csak 52%-ában, addig a *myoglobin* meghatározás 78%-ban mutatott emelkedett értéket. A két módszer együttes alkalmazása esetén 83%-ban lehetett igazolni a heterozygotaságot. A heterozygota meghatározás pontossága esetleg növelhető, ha a *myoglobin* szint mérése több, különböző időben levett mintából történik [6].

Saját anyagunkban eddig 5 obligát és 22 fakultatív heterozygota egyén szérumból végeztünk CK-aktivitás, illetve *myoglobin* koncentráció meghatározást. Eddigi tapasztalataink szerint is a két módszer együttes alkalmazásával a heterozygotaság kimutathatóságának valószínűsége nagyban növelhető.

Annak magyarázata, hogy az obligát heterozygoták egy bizonyos százalékában mind a CK, mind a *myoglobin* szint normális, egyelőre nem ismert. Elképzelhető, hogy a Lyon-hipotézis, tehát az egyik X-kromoszóma inaktivációjának következtében a normális és dystrophiás izomsejtmagok különböző aránya felelős a karrierek izomdysfunkciójának változó megnyilvánulásáért [9].

A *myoglobin* meghatározás heterozygota tesztként való alkalmazásának továbbfejlesztése érdekében további vizsgálatokra van szükség annak megállapítására, hogy az életkor, a fizikai megterhelés, a gyógy-

szerek, a menstruációs ciklus milyen hatással vannak a szérumban myoglobinnel koncentrációra. Az eddigi eredmények [9] mindenestre azt mutatják, hogy a fizikai igénybevétel és az életkor kevésbé befolyásolja a myoglobin szintet, mint a CK-aktivitást. A fizikai munkát követően megfigyelhető kisfokú myoglobin koncentráció növekedést, ui. a vese 2–4 óra alatt eliminálja. Még egészséges férfiakban a myoglobin koncentráció magasabb és nagyobb szórást mutat minden életkorban, nőkben az értékek alacsonyabbak és kisebb szórásúak, mindössze 60 éves kor felett figyelhető meg nagyobb ingadozás és kisebb fokú emelkedés. A szérumban myoglobin koncentráció nem emelkedik normál terhesség során sem, viszont a spontán szülést követően vett vérmintákban jelentős, 3–10-szeres myoglobin koncentráció növekedést mutatnak ki, amely már a szülés utáni második napon rendeződik [7].

Az eddigi tapasztalatok ismeretében mindenesetre megállapítható, hogy a szérumban myoglobinnel meghatározás heterozygota tesztként való alkalmazása Duchenne-dystrophiás családokban hasznos új módszernek ígérkezik. A CK-aktivitás mérésével együttesen alkalmazva feltétlenül növeli a karrierek detektálásának biztonságát. Valószínűleg hasznos módszer lesz olyan családokban, ahol familiáris jelleggel fordul elő normál CK-aktivitás.

Típusos genetikai tanácsadási szituációk

A továbbiakban néhány esetünk kapcsán demonstráljuk az eddig ismertetett adatoknak a genetikai tanácsadás gyakorlatában való alkalmazását.

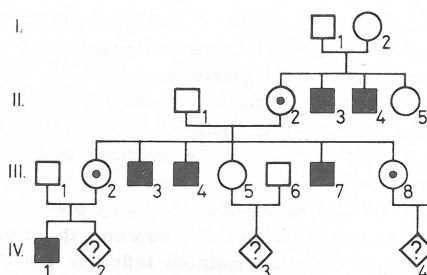
Családfa I. (1. ábra). A család három nőtagja fordult hozzánk terhesség vállalása előtt tanácsért (III. 2, 5, 8).

Elsőként III. 5 jelentkezett, aki ismertette családját, amelyben 6 Duchenne-dystrophiás eset fordult elő. Gyermek ekkor még nem volt, 3 beteg fiútestvére

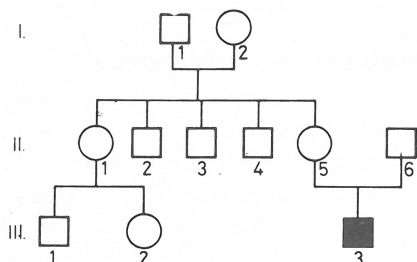
lévén, azonban a családfán elfoglalt helye alapján 50%-os elméleti esélye volt arra, hogy heterozygota. Szérumban a CK-aktivitását normál szintűnek találtuk. Ugyanekkor megtörtént a CK-aktivitás mérése 2 nőtestvérenek (II. 2. és III. 8) szérumban is, akik heterozygotának bizonyultak. III. 2-ről egyébként is biztosan tudtuk, hogy karrier (obligát heterozygota), mivel neki már volt egy beteg fia, III. 8-nak viszont elméletileg III. 5-höz hasonlóan 50%-os esélye volt a heterozygotaságra. Myoglobin koncentráció mérésére ekkor még nem volt lehetőségünk. Így minden adatot figyelembe véve – az 50%-os elméleti esélyt, a normál CK-aktivitást, a 2 nőtestvér emelkedett CK-szintjét – heterozygotaságát kizárhatónak tartva III. 5-nek azt javasoltuk, hogy vállaljon terhességet. Azóta egy egészséges fiúgyermeket szült (IV. 3). III. 2 második terhességét praenatalis diagnosztika védelmében viselte ki, így egészséges leánygyermeket szült (IV. 2).

Mivel III. 8 szérumának aktivitása génhordozást igazolt, ezért neki azt javasoltuk, hogy terhesség vállalása esetén feltétlenül vegye igénybe a praenatalis nemmeghatározás lehetőségét. Ő tanácsunkat nem fogadta meg, fiúgyermeket szült. Az újszülöttkorban vett vérminta CK-aktivitása nagy valószínűséggel betegség mellett szól. Azóta a gyermeket utánvizsgálatra nem hozták (IV. 4).

Családfa II. (2. ábra). A következő eset érdekessége, hogy a családban mindössze egy Duchenne-dystrophiás beteg van, a tanácsért forduló nő (II. 5) első gyermeke (III. 3). A családfa alapján – különös tekintettel arra, hogy II. 5-nek 3 egészséges fiútestvére van, és nővérenek (II. 1) fia is egészséges (III. 1) felmerült a gyanúja annak, hogy sporadikus esetről van szó, tehát III. 3 betegsége új mutáció eredménye. E feltételezést még valószínűbbé tette az, hogy II. 5 szérumában mind a CK, mind a myoglobin szint normális volt. Ezen adatok ismeretében az ismétlődés kockáza-



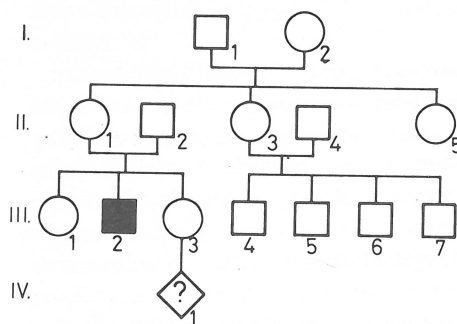
1. ábra. Családfa I. (Magyarázatot lásd a szövegben)



2. ábra. Családfa II. (Magyarázatot lásd a szövegben)

tát igen alacsonynak tekintettük, így a következő terhességben a praenatalis diagnosztikát nem tartjuk szükségesnek.

Családfa III. (3. ábra) A harmadik családban szintén csak egy beteg van (III. 2), a tanácsért forduló (III. 3) szérumanak CK és myoglobin szintje azonban egyaránt heterozygotaság mellett szólt, így neki már az első terhességében (IV. 1)



3. ábra. Családfa III. (Magyarázatot lásd a szövegben)

praenatalis diagnosztikát – javasoltunk. A nemmeghatározás fiú magzatot igazolt, így tanácsunknak megfelelően terhességmegszakítás történt, de a magzat patológiai feldolgozására nem volt lehetőségünk, mivel az interruptio más intézetben történt.

Fent említett eseteinkben a praenatalis diagnosztika kizárólag a magzat nemének meghatározására szorítkozott. Emiatt eleve le kellett mondanunk az 50%-os valószínűséggel egészséges fiúgyermek születéséről is. Így érthető, hogy az utóbbi időben törekszünk olyan diagnosztikus módszer kidolgozására, amely lehetővé tenné az egészséges és beteg fiú magzatok elkülönítését [14]. Eredményeinkről a későbbiekben számolunk be.

Irodalom

1. Bunday, S.: J. med. Genet. 18, 1 (1981).
2. Caskey, C. T. és mtsai: Clin. Genet. 18, 329 (1980).
3. Cherian, A. G. és Hill, J. G.: Amer. J. clin. Path. 70, 783 (1978).
4. Dubowitz, V.: Arch. Dis. Childh. 51, 325 (1976).
5. Gaines, R. F. és mtsai: J. med. Genet. 19, 4 (1982).
6. Kagen, L. J. és mtsai: Muscle and Nerve 3, 221 (1980).
7. Kosowitz, J. és mtsai: Brit. J. Obstet. Gynaec. 88, 628 (1981).
8. Nicholson, G. A. és mtsai: Lancet I, 692 (1979).
9. Nicholson, L. V. B.: J. neurol. Sci. 51, 411 (1981).
10. Norregaard-Hansen, K. és mtsai: Lancet 2, 1250 (1978).
11. Sibert, J. R. és mtsai: Arch. Dis. Childh. 54, 534 (1979).
12. Skinner, R. és mtsai: J. med. Genet. 19, 1 (1982).
13. Smith, I. és mtsai: Clin. Chim. Acta 98, 207 (1979).
14. Török, O. és mtsai: Clin. Genet. 21, 354 (1982).
15. Yamuna, S. és mtsai: Clin. chim. Acta 79, 277 (1977).

Тёрёк О., Сокол М., Мехлер Ф., Диосеги П., Харшани А., Сабо М., Полгар К., Папп З.: Генетическая консультация при мышечной дистрофии Дюшенна

Мышечная дистрофия Дюшенна частое, неизлечимое заболевание, заканчивающееся смертью; поэтому профилактика его имеет большое значение, необходимые условия для чего создает генетическая консультация, а также пренатальная диагностика. С точки зрения генетической консультации особое значение имеет родтверждение гетерозиготности, что только в части случаев можно обнаружить при обследовании семейного

деревя. Авторы сообщают о методах, которыми пользовались и на основании литературных данных обсуждают границы применяемых методов. И наконец, на своем опыте демонстрируют, как воздействует определение гетерозиготности на показания к генетической консультации и пренатальной диагностике.
Ключевые слова: генетическая консультация, Дюшен, мышечная дистрофия.

Török, O., Szokol, M., Mechler, F., Diószeghy, P., Harsányi, Á., Szabó, M., Polgár, K. and Papp, Z.: *Genetic counselling in Duchenne muscular dystrophy*

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a remarkably common, but incurable and lethal disease. Because of these facts prevention of

DMD realized by genetic counselling and prenatal diagnosis has great importance. Carrier detection is indispensable for genetic counsel. Sometimes family history is helpful in identification of carrier state, but generally it is not sufficient alone. Authors review the methods used for carrier detections, but the limits of these methods are also mentioned. Finally by presenting three cases it is demonstrated how does the result of carrier detection methods influence genetic counselling.

Key words: Genetic counselling, Duchenne muscular dystrophy

Közlésre elfogadva: 1983. február 1.