

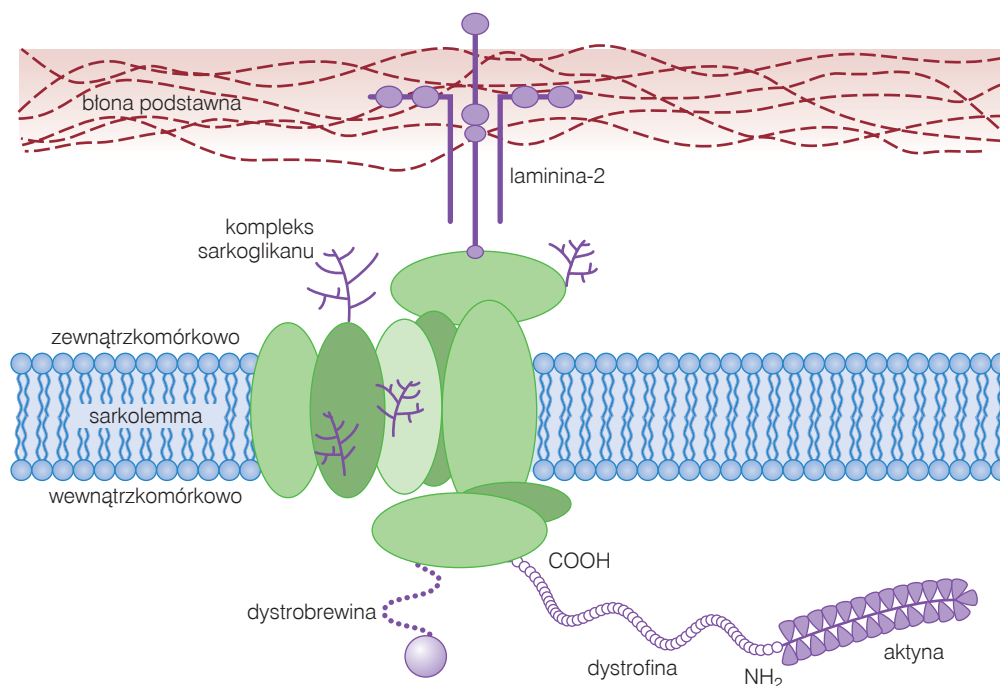
wę są odpowiedzialne za pozostałe przypadki. Wydaje się, że istnieją „gorące punkty” w obrębie pierwszych 20 eksonów oraz w środkowym odcinku genu (eksony 45–55), gdzie delecje oraz duplikacje są najbardziej prawdopodobne [25]. Przypadki DMD płci żeńskiej opisywane są z kariotypem 45,X oraz 46,XX. Proponowany mechanizm tłumaczący przypadki DMD u płci żeńskiej z kariotypem 46,XX ma polegać na preferencyjnej utracie ojcowskiego genu X w nondysjunkcji postzygotycznej i manifestacji genu DMD z matczynego chromosomu X [28]. BMD zwykle przebiega łagodniej niż DMD, ponieważ przerwanie procesu translacji ma miejsce w bardziej dystalnej części genu, co prowadzi do utraty mniejszego fragmentu białka dystrofiny [25, 29].

Dystrofina i glikoproteiny związane z dystrofiną (DAG, *dystrophin-associated glycoprotein*) biorą udział w stabilizacji sarkolemy. Pomimo faktu, że dystrofina stanowi w mięśniu prążkowanym tylko 0,002% białka, odpowiada ona za utrzymanie integralności błony komórkowej mięśnia [30]. Cząsteczki dystrofiny łączą się ze sobą, a następnie wiążą się z aktyną (poprzez koniec N) oraz z kompleksem DAG (poprzez koniec C), tworząc stabilną strukturę, która łączy się z lamininą w substancji zewnątrzkomórkowej (ryc. 33-1). Brak dystrofiny lub jej nieprawidłowe działanie prowadzi do niestabilności błony komórkowej z postępującą utratą elementów wewnątrzkomórkowych oraz wzrostem aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK, *creatine phosphokinase*). Ostatecznie uszkodzone komórki mięśniowe zostają zajęte i zniszczone przez makrofagi. Ostatnie badania wskazują także na prawdopodobny udział cytotoksycznych limfocytów T. W wyniku zastępowania obumarłych komórek mięśniowych naciekami włóknisto-tłuszczowymi dochodzi do rzekomego przerostu mięśni. Utrata mięśni odpowiada za osłabienie oraz przykurcze [26].

DMD oraz BMD charakteryzują się postępującym osłabieniem i wyniszczeniem głównie w zakresie mięśni bliższych. Częsty jest rzekomy przerost mięśni łydek i innych grup mięśniowych. Objawy

wy DMD pojawiają się wcześniej, ze względu na większą ciężkość choroby. 74% dzieci z DMD miało objawy choroby w wieku 4 lat [24]. Pacjenci z DMD zwykle nie zaczynają chodzić przed 18 mies.ż. Pierwszymi objawami są kaczkowaty chód, częste upadki oraz problemy z wchodzeniem po schodach ze względu na osłabienie proksymalnych mięśni obręczy miednicy. Charakterystyczny objaw Gowera opisuje zmianę pozycji z siedzącej na stojącą za pomocą obu rąk. Pacjenci mogą także prezentować osłabienie mięśni w obrębie obręczy barkowej oraz mięśni wyprostnych tułowia, co prowadzi do skoliozy piersiowo-lędźwiowej. Im wcześniejszy początek choroby, tym szybszy jej przebieg. W większości przypadków dzieci z DMD nie są w stanie chodzić w wieku 9–11 lat. Pomimo braku odnerwienia, proksymalne głębokie odruchy ścięgnięte w kończynach górnych oraz w rzeźce także mogą zanikać [29]. Mimo to, odruch ze ścięgna Achillesa pozostaje niezmieniony, nawet w późnych stadiach choroby. 60% pacjentów ma pseudohipertrofię łydek, a 30% makroglosję. Niektórzy będą się skarżyć na ból w łydkach w trakcie wysiłku. Związane z chorobą upośledzenie umysłowe wydawało się wynikiem ograniczenia możliwości uczenia się, jednak po wyrównaniu szans edukacyjnych badania psychometryczne udowodniły niższy średni poziom inteligencji u pacjentów z DMD w porównaniu z grupą zdrową [31]. Wskazuje to na możliwy wpływ nieprawidłowej dystrofiny w mózgu na proces uczenia się. Zgon pacjentów z DMD ma miejsce najczęściej po 30 r.ż. i jest spowodowany niewydolnością krążeniowo-oddechową [24]. BMD jest łagodniejszą postacią DMD. Mutacja powodująca BMD powoduje powstawanie dystrofiny z częściowo zachowaną funkcją. Objawy występują zwykle w drugiej lub trzeciej dekadzie życia, a w związku z tym czas przeżycia sięga powyżej 40 r.ż. Najczęstszą przyczyną zgonu jest zapalenie płuc (ryc. 33-2) [29].

W zależności od zaawansowania choroby oraz rodzaju mutacji do zajęcia serca dochodzi w różnym stopniu. Degeneracja serca jest wynikiem zastępowania miokardium tkanką łączną lub tłuszczem,



Rycina 33-1 Schemat powierzchni komórki i kompleksu białek cytoszkieletu.