

<b>ИНФОРМАЦИЯ ЗА:</b>
<b>Наименование на заболяването</b>
Прогресивна мускулна дистрофия тип Emery-Dreifuss.
<b>Определение на заболяването</b>
<p>Определение. Представлява наследствена миопатия със специфичен фенотип и два типа на унаследяване: X-рецесивен и автозомно-доминантен.</p> <p>Етиология. Причинява се от мутации в два различни гена: емеринов ген, намиращ се върху Xq28 хромозома и ламинов ген, намиращ се върху 1q21 хромозома. Мутациите в емериновия ген се унаследяват по X-рецесивен начин, а мутациите в ламиновия ген – по автозомно-доминантен начин.</p> <p>Патогенеза. Генетичните дефекти в емериновия ген водят до липса на ядрения белтък емерин, а дефектите в ламиновия ген – до липса на друг ядрен белтък ламин А/С. Двата ядрени белтъка са в общ комплекс и независимо от това кой от двата белтъка е дефицитен, клиничният фенотип е един и същ.</p> <p>Клинична картина. Началото на заболяването обикновено е в детството. Наблюдава се развитието на ранни контрактури на глезените, лактите и гръбнака, преди да се развие значима мускулна слабост. Установява се прогресираща мускулна слабост с преобладаващо засягане на мускулатурата на мишниците и перонеалната мускулатура на краката - двустранна и приблизително симетрична. По-късно възниква слабост в раменния, тазовия пояс и бедрената мускулатура. Липсва псевдохипертрофия на подбедриците. Заболяването е с бавна прогресия. Сърдечни проводни нарушения и/или данни за кардиомиопатия, са налице почти винаги преди 30 год. възраст. Интелектуалните функции са нормални.</p> <p>Диагнозата се основава на клиничната триада: ранни контрактури, бавнопрогресираща хумероперонеална мускулна слабост и развитие на кардиомиопатия. За верифицирането и типизирането на заболяването е важно изследването на мускулна биопсия и молекулярно-генетично изследване.</p> <p>Изследвания. Биохимичното изследване открива умерено повишена или нормална КФК. ЕМГ показва миогенни промени. Провеждането на ЕКГ и ехокардиография е важно с оглед оценката на сърдечния статус на болните. Имунохистохимичното изследване установява дефицит на мускулните белтъци емерин или ламин А/С. Генеалогичният анализ показва X-рецесивен или автозомно-доминантен тип на унаследяване. Молекулярно-генетичният анализ открива мутации в два генетични локуса – Xq28 и 1q21.</p> <p>Лечение и профилактика. Лечението е симптоматично, насочено предимно за подобряване сърдечните функции на пациентите. При някои от тях се налага поставянето на pacemaker.</p> <p>Възможна е пренатална диагностика с ДНК анализ.</p> <p>Прогнозата не е добра във връзка с развитието на сърдечна недостатъчност. Около 40 % от пациентите умират внезапно от ритъмни нарушения.</p>
<b>Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)</b>
G71.0
<b>Код на заболяването по Orpha code</b>
ORPHA261
<b>Епидемиологични данни за заболяването в Република България</b>
В България липсват точни епидемиологични данни за заболяването.
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>

### **Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз**

Няма точни епидемиологични данни за честотата на двете форми на заболяването в неговите две форми. Над 70 различни мутации са съобщени в *EMD* гена и над 100 в *LMNA*. Колаборативно изследване в Европа установиха мутации в *LMNA* при 18 семейства и 39 спорадични случая. Комбинираната болестност на двете форми се определя на 1-2 на 100,000 човека.

### **В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. Hopkins LC, Warren S. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. In: Rowland LP, DiMauro D, eds. Handbook of Clinical Neurology: Myopathies. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Science; 1992:145-60.
2. Muntoni F. Cardiomyopathy in muscular dystrophies. Curr Opin Neurol. 2003;16:577-83.
3. Muntoni F, Bonne G, Goldfarb LG, Mercuri E, Piercy RJ, Burke M, Yaou RB, Richard P, Recan D, Shatunov A, Sewry CA, Brown SC. Disease severity in dominant Emery Dreifuss is increased by mutations in both emerin and desmin proteins. Brain. 2006;129:1260-8.
4. Muntoni F, Lichtarowicz-Krynska EJ, Sewry CA, Manilal S, Recan D, Llense S, Taylor J, Morris GE, Dubowitz V. Early presentation of X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy resembling limb-girdle muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 1998;8:72-6.

### **Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето**

Заболяването отговаря на критериите за рядка болест.

### **Критерии за диагностициране на заболяването**

- Началото е обикновено в детството
- Ранни контрактури на глезените, лактите и гръбнака, преди да се развие значима мускулна слабост.
- Бавно прогресираща мускулна слабост с преобладаващо засягане на мускулатурата на мишниците и перонеалната мускулатура на краката - двустранна и приблизително симетрична. По-късно – слабост на раменния, тазовия пояс и бедрената мускулатура. Липсва псевдохипертрофия на подбедриците. Бавна прогресия.
- Сърдечни проводни нарушения и/или данни за кардиомиопатия, почти винаги са налице преди 30 год. възраст.
- Нормални интелектуални функции.
- Умерено повишена или нормална КФК.
- Имунохистохимичното изследване установява дефицит на мускулните белтъци емерин или ламин А/С.
- Х-рецесивен или автозомно-доминантен тип на унаследяване.
- Молекулярно-генетичният анализ открива мутации в два генетични локуса – Xq28 (емерин) и 1q21 (ламин А/С).

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

Gueneau L, Bertrand AT, Jais JP, Salih MA, Stojkovic T, Wehnert M, Hoeltzenbein M, Spuler S, Saitoh S, Verschueren A, Tranchant C, Beuvin M, Lacene E, Romero NB, Heath S, Zelenika D, Voit T, Eymard B, Ben Yaou R, Bonne G. Mutations of the FHL1 gene cause Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet.* 2009;85:338–53

Mercuri E, Poppe M, Quinlivan R, Messina S, Kinali M, Demay L, Bourke J, Richard P, Sewry C, Pike M, Bonne G, Muntoni F, Bushby K. Extreme variability of phenotype in patients with an identical missense mutation in the lamin A/C gene: from congenital onset with severe phenotype to milder classic Emery-Dreifuss variant. *Arch Neurol.* 2004;61:690–4.

**Алгоритми за диагностициране на заболяването**

- Началото е обикновено в детството
- Ранни контрактури на глезените, лактите и гръбнака, преди да се развие значима мускулна слабост.
- Бавно прогресираща мускулна слабост с преобладаващо засягане на мускулатурата на мишниците и перонеалната мускулатура на краката - двустранна и приблизително симетрична. По-късно – слабост на раменния, тазовия пояс и бедрената мускулатура. Липсва псевдохипертрофия на подбедриците. Бавна прогресия.
- Сърдечни проводни нарушения и/или данни за кардиомиопатия, почти винаги са налице преди 30 год. възраст.
- Нормални интелектуални функции.
- Умерено повишена или нормална КФК.
- Имунохистохимичното изследване установява дефицит на мускулните белтъци емерин или ламин А/С.
- Х-рецесивен или автозомно-доминантен тип на унаследяване.
- Молекулярно-генетичният анализ открива мутации в два генетични локуса – Xq28 (емерин) и 1q21 (ламин А/С).

**В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка**

1. Bonne G, Yaou RB, Beroud C, Boriani G, Brown S, de Visser M, Duboc D, Ellis J, Hausmanowa-Petrusewicz I, Lattanzi G, Merlini L, Morris G, Muntoni F, Opolski G, Pinto YM, Sangiuolo F, Toniolo D, Trembath R, van Berlo JH, van der Kooij AJ, Wehnert M. 108th ENMC International Workshop, 3rd Workshop of the MYO-CLUSTER project: EUROMEN, 7th International Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy (EDMD) Workshop, 13-15 September 2002, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2003;13:508–15.
2. Benedetti S, Menditto I, Degano M, Rodolico C, Merlini L, D'Amico A, Palmucci L, Berardinelli A, Pegoraro E, Trevisan CP, Morandi L, Moroni I, Galluzzi G, Bertini E, Toscano A, Olivè M, Bonne G, Mari F, Caldara R, Fazio R, Mammi I, Carrera P, Toniolo D, Comi G, Quattrini A, Ferrari M, Previtali SC. Phenotypic clustering of lamin A/C mutations in neuromuscular patients. *Neurology.* 2007;69:1285–92.
3. Carboni N, Porcu M, Mura M, Cocco E, Marrosu G, Maioli MA, Solla E, Tranquilli S, Orrù P, Marrosu MG. Evolution of the phenotype in a family with an LMNA gene mutation presenting with isolated cardiac involvement. *Muscle Nerve.* 2010;41:85–91.
4. Draminska A, Kuch-Wocial A, Szulc M, Zwolinska A, Styczynski G, Kostrubiec M, Hausmanowa-Petrusewicz I, Pruszczyk P. Echocardiographic assessment of left ventricular morphology and function in patients with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Int J Cardiol.* 2005;102:207–10.

<b>Алгоритми за лечение на заболяването</b>
<p>Основните терапевтични мероприятия при пациентите с Emery-Dreifuss</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Операции за контрактурите на ахилесовите сухожилия и сколиозата</li> <li>• Ортези, инвалидни колички за придвижване</li> <li>• Антиаритмични медикаменти, пейсмейкър, дефибрилатор, сърдечна трансплантация</li> <li>• Асистиращи техники за отхрачване, механична вентилация</li> </ul>
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bécane HM, Bonne G, Varnous S, Muchir A, Ortega V, Hammouda EH, Urtizbera JA, Lavergne T, Fardeau M, Eymard B, Weber S, Schwartz K, Duboc D. High incidence of sudden death with conduction system and myocardial disease due to lamins A and C gene mutation. <i>Pacing Clin Electrophysiol.</i> 2000;23:1661–6.</li> <li>2. Bonne G, Yaou RB, Beroud C, Boriani G, Brown S, de Visser M, Duboc D, Ellis J, Hausmanowa-Petrusewicz I, Lattanzi G, Merlini L, Morris G, Muntoni F, Opolski G, Pinto YM, Sangiuolo F, Toniolo D, Trembath R, van Berlo JH, van der Kooij AJ, Wehnert M. 108th ENMC International Workshop, 3rd Workshop of the MYO-CLUSTER project: EUROMEN, 7th International Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy (EDMD) Workshop, 13-15 September 2002, Naarden, The Netherlands. <i>Neuromuscul Disord.</i> 2003;13:508–15.</li> <li>3. Boriani G, Gallina M, Merlini L, Bonne G, Toniolo D, Amati S, Biffi M, Martignani C, Frabetti L, Bonvicini M, Rapezzi C, Branzi A. Clinical relevance of atrial fibrillation/flutter, stroke, pacemaker implant, and heart failure in Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a long-term longitudinal study. <i>Stroke.</i> 2003;34:901–8.</li> </ol>
<b>Алгоритми за проследяване на заболяването</b>
<p>Препоръчва се ежегодно проследяване на:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кардиологичния статус на болните чрез: ЕКГ, холтер ЕКГ, ЕхоЕКГ, ангиография, МРТ на сърце и оценка необходимостта от поставяне на пейсмейкър, лечение с антиаритмични медикаменти и антикоагуланти, сърдечна трансплантация</li> <li>• Вентилаторните показатели</li> <li>• Биохимични изследвания (кр. захар, инсулин, триглицериди)</li> <li>• Проследяване на състоянието за оценка на необходимостта от операция за контрактурите на ахилесовите сухожилия</li> </ul>
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bécane HM, Bonne G, Varnous S, Muchir A, Ortega V, Hammouda EH, Urtizbera JA, Lavergne T, Fardeau M, Eymard B, Weber S, Schwartz K, Duboc D. High incidence of sudden death with conduction system and myocardial disease due to lamins A and C gene mutation. <i>Pacing Clin Electrophysiol.</i> 2000;23:1661–6.</li> <li>2. Bonne G, Yaou RB, Beroud C, Boriani G, Brown S, de Visser M, Duboc D, Ellis J, Hausmanowa-Petrusewicz I, Lattanzi G, Merlini L, Morris G, Muntoni F, Opolski G, Pinto YM, Sangiuolo F, Toniolo D, Trembath R, van Berlo JH, van der Kooij AJ, Wehnert M. 108th ENMC International Workshop, 3rd Workshop of the MYO-CLUSTER project: EUROMEN, 7th International Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy (EDMD) Workshop, 13-15 September 2002, Naarden, The Netherlands. <i>Neuromuscul Disord.</i> 2003;13:508–15.</li> <li>3. Boriani G, Gallina M, Merlini L, Bonne G, Toniolo D, Amati S, Biffi M, Martignani C, Frabetti L, Bonvicini M, Rapezzi C, Branzi A. Clinical relevance of atrial fibrillation/flutter, stroke, pacemaker implant, and heart failure in Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a long-term longitudinal study. <i>Stroke.</i> 2003;34:901–8.</li> </ol>

<b>Алгоритми за рехабилитация на заболяването</b>
Цел на рехабилитационните мероприятия- да се максимализира функционалният капацитет, да се удължи или поддържа независимо функциониране и подвижност, да се предотврати или подтисне развитието на деформитети и сърдечно-белодробни нарушения и да се осигури достъп за пълно интегриране в обществото с добро качество на живот. Лечението е най-добре да се извършва от екип от лекари, физиотерапевти, работни терапевти, логопеди, социални работници, психолози и други. Лечението е целенасочено и многостранно.
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bécane HM, Bonne G, Varnous S, Muchir A, Ortega V, Hammouda EH, Urtizberea JA, Lavergne T, Fardeau M, Eymard B, Weber S, Schwartz K, Duboc D. High incidence of sudden death with conduction system and myocardial disease due to lamins A and C gene mutation. <i>Pacing Clin Electrophysiol.</i> 2000;23:1661–6.</li> <li>2. Bonne G, Yaou RB, Beroud C, Boriani G, Brown S, de Visser M, Duboc D, Ellis J, Hausmanowa-Petrusewicz I, Lattanzi G, Merlini L, Morris G, Muntoni F, Opolski G, Pinto YM, Sangiuolo F, Toniolo D, Trembath R, van Berlo JH, van der Kooi AJ, Wehnert M. 108th ENMC International Workshop, 3rd Workshop of the MYO-CLUSTER project: EUROMEN, 7th International Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy (EDMD) Workshop, 13-15 September 2002, Naarden, The Netherlands. <i>Neuromuscul Disord.</i> 2003;13:508–15.</li> <li>3. Boriani G, Gallina M, Merlini L, Bonne G, Toniolo D, Amati S, Biffi M, Martignani C, Frabetti L, Bonvicini M, Rapezzi C, Branzi A. Clinical relevance of atrial fibrillation/flutter, stroke, pacemaker implant, and heart failure in Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a long-term longitudinal study. <i>Stroke.</i> 2003;34:901–8.</li> </ol>
<b>Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Изясняване на генетичния дефект, отговорен за заболяването.</li> <li>2. Медико-генетично консултиране на засегнатото семейство.</li> <li>3. Пренатална диагностика на бременностите в засегнатите семейства.</li> </ol>
<b>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gueneau L, Bertrand AT, Jais JP, Salih MA, Stojkovic T, Wehnert M, Hoeltzenbein M, Spuler S, Saitoh S, Verschueren A, Tranchant C, Beuvin M, Lacene E, Romero NB, Heath S, Zelenika D, Voit T, Eymard B, Ben Yaou R, Bonne G. Mutations of the FHL1 gene cause Emery-Dreifuss muscular dystrophy. <i>Am J Hum Genet.</i> 2009;85:338–53</li> <li>2. Sheikh F, Raskin A, Chu PH, Lange S, Domenighetti AA, Zheng M, Liang X, Zhang T, Yajima T, Gu Y, Dalton ND, Mahata SK, Dorn GW, Heller-Brown J, Peterson KL, Omens JH, McCulloch AD, Chen J. An FHL1-containing complex within the cardiomyocyte sarcomere mediates hypertrophic biomechanical stress responses in mice. <i>J. Clin. Invest.</i> 2008;118:3870–80.</li> <li>3. van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kooi AJ, van Tintelen JP, Bonne G, Yaou RB, Duboc D, Rossenbacker T, Heidbuchel H, de Visser M, Crijns HJ, Pinto YM. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? <i>J Mol Med.</i> 2005;83:79–83.</li> </ol>

**Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба**

Диагностиката, с изкл. на генетичната, лечението и проследяването на тези болни се провежда по клинична пътека.

**Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)**

Ежегодно пациентите с прогресивни мускулни дистрофии се хоспитализират в Клиниката по нервни болести, УМБАЛ „Александровска” за контролни изследвания и оценка на необходимостта от симптоматично лечение.

- Оценка на мускулното засягане: Medical Research Council (MRC) скала за мануално мускулно тестване се използва най-широко. Тестът за 6 минутно ходене (6-minute walk test) и тестът за 10-метрово ходене (10 meter walk test) се използват широко през последните години.

- ПКК, биохимични изследвания

- Електрокардиографиите (ЕКГ), холтер ЕКГ и Ехокардиографиите (ЕхоКГ) са важен елемент от проследяването на пациенти с дистрофинопатии с възможност за последваща симптоматична терапия.

- Функционално изследване на дишането. При пациентите се изследват Форсиран Витален Капацитет (ФВК) и Форсиран Експираторен Обем (ФЕО1). Тези показатели не са чувствителни в началните стадии на заболяването, тъй като редуцията им се наблюдава след намаляване на мускулната сила с повече от 50%. Виталният капацитет (ВК) е важен предиктор за дневна и нощна хиперкапния. Определят се кислородната сатурация и парциалните налягания на кислорода и въглеродния диоксид в кръвта в будност и по време на сън, чиито промени са в тясна корелация с промените на функционалните показатели.