

Gerri distrofia muskularra Gipuzkoan*

(Limb-girdle muscular dystrophy in Gipuzkoa)

Urtasun, Miguel; Sáenz, Amets; Poza, Juan José; Cobo, Ana M^a; Azpitarte, Margarita; Martí Massó, José Félix; López de Munain Arregi, Adolfo
Donostia Ospitalea. Neurologiako Zerbitzua eta Unitate Esperimentala. Begiristain Doktoarearen Pasealekua, z/g. 20014 Donostia

BIBLID [1577-8533 (2006), 7; 191-212]

Jaso: 02.07.15
Onartu: 05.11.17

Genetika molekularrean egindako aurrerapausoeri esker, Gerri Distrofia muskularren (LGMD) kontzeptua azkar ari da aldatzen. Loci desberdinak deskribatu dira Gerri Distrofi muskularra sindrome heterogeneoa dela frogatuz. Azterketa epidemiologikoa burutu dugu Gipuzkoan eta gaurdaino deskribaturiko LGMD-en prebalentziarik altuena aurkitu dugu: 69/10⁶. Kalpaina3 genean mutazioa duten gaisoek, antzeko ezaugarri klinikoak agertzen dituzte beste taldeen ezaugarriekiko desberdina direlarik, horrela diagnostiko kliniko zehatza baimenduz.

Giltza-Hitzak: LGMD. Kalpaina3. Fenotipo kliniko. Epidemiología. CAPN3 genea.

Gracias a los avances producidos en la genética molecular, el concepto de Distrofia Muscular Lumbar (LGMD) está cambiando rápidamente. Se han descrito diferentes loci y ha quedado probado que el síndrome de Distrofia muscular Lumbar es heterogéneo. Hemos realizado un examen epidemiológico en Gipuzkoa y hemos encontrado la prevalencia mayor de LGMD descrita hasta la fecha: 69/10⁶. La mutación en el gen Kalpaina3 que evidencian los afectados muestra características clínicas similares que son distintas a las características de otros grupos, lo cual posibilita un diagnóstico clínico preciso.

Palabras Clave: LGMD. Kalpaina3. Fenotipo clínico. Epidemiología. Gen CAPN3.

Grâce aux progrès qui ont été fait dans le domaine de la génétique moléculaire, le concept de Dystrophie Musculaire Lombaire (LGMC) est en train de changer rapidement. On a décrit différents loci et il a été prouvé que le syndrome de Dystrophie musculaire Lombaire est hétérogène. Nous avons réalisé un examen épidémiologique en Gipuzkoa et nous avons trouvé la plus importante prévalence de LGMD décrite jusqu'à cette date: 69/10⁶. La mutation dans le gène Kalpaina3 que les personnes affectées mettent en évidence montre des caractéristiques cliniques similaires qui sont différentes des caractéristiques d'autres groupes, ce qui permet un diagnostic clinique précis.

Mots Clés: LGMD. Kalpaina3. Phénotype clinique. Épidémiologie. Gen CAPN3.

* Doctor Don Jose Begiristain Saria jaso du lan honek.

SARRERA

Gerri distrofia muskularra (LGMD) izena Walton eta Natrass-ek proposatu zuten 1954. urtean, Erb (1884), Leyden (1884) eta Möbius-ek (1879) XIX mende bukaeran eginiko deskribapenak bilduz. Izen honek, ondoko ezaugarriak biltzen ditu: sexu bietako kasuetan bizitzako lehen hiru hamarkadetan du hasera, batez ere gerri eskapular zein pelbi eta enborreko muskuluak afektatzen ditu aurpegiko muskulatura errespetatua gertatzen delarik, pseudohipertrofia ez da maiz agertzen, progresioa gogortasun ertainekoa eta orokorrean heredentzi autosomiko errezesiboa izanik. Ezaugarri hauek LGMD-a beste bi entitate garrantzitsuetatik desberdintzatzea baimentzen zuten, fazio-eskapulo-humeral izeneko eta X kromosomari loturiko distrofi muskularretatik alegia.

Hurrengo 30 urtetan, teknika histopatologikoetan eginiko aurrerapausoen ondorioz, LGMD bezala diagnostikaturik zegoen gaixo asko, beste gaixotasun batzuek jota zegoela ikusi ahal izan zen: atrofi muskular espinala, Becker-en distrofi muskularra, sortzetiko miopatiak zein gaixotasun metaboliko edo inflamatorioak. Gainera, zenbait kasutan ezaugarri kliniko zehatzen agerpenak, entitate partikularretara eraman gaitzake, hala nola, miokardiopati eta kontrakturadun distrofi muskularra (Emery eta Dreyfus 1966), miopati distal autosomiko gainartzaile (Welander 1951) eta errezesibo (Miyoshi 1986), nerbio sistema zentralaren inplikaziodun edo inplikaziorik gabeko sortzetiko distrofi muskular (Turner eta Lees 1962, Fukuyama 1960) eta Ipar Afrikan deskribaturiko Duchenne gisako distrofi muskular latzera (SCARM) (Ben Hamida 1983).

Zenbait autorek, LGMD-en heterogeneitate eta diagnosi zailtasunak direla eta, entitate hau izendatzeko, gerri distrofia sindromeak izena nahia-go dute, beste batzuk berriz, entitate honen izaera eztabaidagarritzat jotzera daramatzalarik. 1995. urtean, Naarden-en, Europear Neuromuskular Zentruan eginiko Workshop-ean, gerri distrofi muskularren ezaugarri molekularren arauerako taldekako sailkapena burutu zen (Bushby eta Beckmann 1995, Bushby eta Beckmann-ek 1996. ean eguneratua). Horrela, LGMD1A-k 5q-ri loturiko mota gainartzailea izendatzen du. LGMD2A, 15q kromosoman kokaturikoa, muskuluan espezifikoa den kaltzioak aktibaturiko proteasa neutro baten (kalpaina3) gabeziak sorturikoa da (Richard 1995). LGMD2B 2p kromosomari loturik eta D2S291 eta D2S286 markatzaileen artean 4cM-etako tarte batetan kokatuta dago (Bashir 1994, Passos-Bueno 1995). LGMD2C, LGMD2D, LGMD2E eta LGMD2F motak, distrofinarekin erlazionaturiko konplexu glikoproteikoaren gabeziaz ematen dira. LGMD2C, 13q kromosomari loturik, γ -sarkoglikanoko mutazioen ondorioz sortzen da (Noguchi 1995). α -sarkoglikanoan edo adhalina geneko mutazioek 17q kromosoman kokaturiko LGMD2D eragiten dute (Roberds 1994). β -sarkoglikano genekoek ordea, 4. kromosomari lotutako LGMD2E sortarazten dute (Lim 1995). LGMD2F, 5q kromosoman kokaturikoak, δ -sarkoglikanoa kodetzen du (Passos-Bueno 1996, Nigro 1996 a,b). Azkenik, zazpigarren locus bat, LGMD2G, 17q11-12 kromosoman kokatu ahal izan da eta bada gutxienez gerri distrofia muskularra sortzen duen beste locus bat ere (Moreira 1997).

Gipuzkoa euskal probintzi menditsu txikia izanik, bere ezaugarri geografikoak direla eta, historian zehar bere populazioa inbasio gehienetatik isolaturik mantendu da eta jende gehiengoak jatorri etniko, kultural eta linguistiko (euskera, Europako hizkuntza Indoeuropear aurreko bakarra) berak ditu. Gaur egun, bere biztanletariko laurdenak soilik du espainiar estatuko jatorria. Inmigrapen honek, azken 30 urtetan gertatu arren, Gipuzkoako nekazal giroko inguruetako konposaketa etnikoarengan eragin txikia izan zuen. Azterketa genetiko eta antropologikoek diotenez, euskaldunek berzko ezaugarriak dituzte, inguruko populazioekin elkartruke genetiko txikia dutelarik (Bertranpetit eta Cavalli-Sforza, 1991). Ikerketa lan honetan, gerri distrofia muskularren ezaugarri kliniko eta molekularrak deskribatzen ditugu Gipuzkoan.

GAIXO ETA METODOAK

Populazioa

Gipuzkoan gerri distrofia muskularren azterketa zabala burutu zen; honetan, Ermua, ere sartu zelarik. 1996.eko Maiatzaren 1ean, ingurune honetan 695.750 biztanle bizi zen, probintzitik at jaiotako %25,7 portzentaiarekin. Probintzia 7 barrutietan banaturik dago. Familien jatorritzat, azterturiko gaixoaren arbasoen jatorria hartu dugu. Prebalentzia 1997.eko Urtarrilaren 1ean kalkulatu zen.

Gaixoen hautaketa

Gaixoen baieztapena ospitale probintzial guztietako Neurologi zerbitzuetako txosten kliniko, Gipuzkoako Foru Aldundiko Gizarte Ongizate Saileko txosten, Gipuzkoako gaixotasun neuromuskularren elkarte (GENE) eta miopatient aurkako espainiar elkarteek (ASEM) zituzten erregistroen bidez egin zen. Gaixo eta beren gurasoen jaiotze lekua eta odolkidetasun presentziak aztertu ziren.

Azterketa klinikoa

Bi neurologok gutxienez, 1994 eta 1996 bitartean, txosten mediku guztiak gainbegiratu zituzten eta 1996.eko Iraila eta Abendu artean, ikerlari-etariko batek (M.U.) hautaturiko 45 gaixo berraztertu zituen. Diagnostikorako erizpideak ENMC Workshop-ean proposaturikoak izan ziren (Bushby eta Beckmann 1995). Vignos-ek (Vignos 1963) proposaturiko eskalaren arauera, gaixotasunaren hasera adina, ahultasunaren haserako kokapena, ibiltze gaitasunaren galera adina, esku indar muskularraren testa (Ikerketa Medikuen Kontseiluko Eskala, 1976) eta distrofiaren egoera funtzionala, I eta X artean mailakatu ziren. EKG, ekokardiografi bidimentsionala, bularreko X izpiak, CK determinazioak eta izter eta zangoetako KT-ak burutu ziren. 22 gaixoetan, azterketa elektromiografikoak eta nerbio motore eta sentsoreen eroaletasun abiadura neurketak egin ziren.

Datuak Microsoft Acces 2.0 datu basean bildu ziren. Analisi estatistikoa, Systat pakete estatistikoa (Systat Inc. 5.0 bertsioa) erabiliz egin ziren. Ji-karratua, Student-en t, ANOVA eta erregresio analisiak beharrezko zirenean burutu ziren.

Azterketa histopatologiko eta immunohistokimikoak

41 gaixoeri muskulu biopsia egin zitzaizen "mini-open" prozeduraren bidez. 30 kasutan, distrofi muskularren baieztapen histopatologikoa zegoen; 3 kasutan gantz endakatzea zela eta, ez zen nahiko muskulu ehun lortu eta beste 8 kasutan datuak ez ziren lortu, duela asko lorturiko biopsiak galdu egin zirelako. Distrofi muskularren baieztapen histopatologikoa falta zitzaizen kasu guztiek, kalpaina3 genean mutazioa agertu zuten.. Muskulua isopentanoan izoztu zen, nitrogeno likidoan hoztu eta ohiko metodo histoentzimologiko eta ultraestrukturalak jarraituz prozesatu ziren (Dubowitz eta Brooke 1973). Biopsia hauean azterketa immunohistokimikoa, distrofina aurkako antigorputz (DYS2 eta DYS3) eta 50 kDa eta 35 kDa aurkako distrofinarekin erlazionaturiko glikoprotein antigorputzez baliatuz egin zen (Novocastra laborategiak).

Azterketa molekularrak

Genotipo analisiak

LGMD familiak, 15q15.1-q15.3 kromosomako oso polimorfikoak diren markatzaileekin aztertu ziren (D15S514, D15S779, D15S782, D15S780 eta D15S 778) (Allamand 1995). Gaixo eta senideen odol laginak, jakingaineko onarpenaren ondoren lortu ziren. Laginen DNA genomiko 100 ng, nahaste erreazio 50 µl-tan PCR bidez amplifikazioz genotipatu ziren (Fougerousse 1994). Haplotipoak eraiki ondoren, beraien artean eta alde zurretik zeuden beste LGMD2A haplotipoa zuten kromosomekin konparatu ziren.

Aleloarekiko espezifiko den PCRa

G222R, R489W, R748Q eta 2362AG→TCATCT mutazioetarako diseinatu ziren oligonukleotidoek, 3' muturrean mutazioaren kokagunea azaltzen zuten (1.go taula). Odol periferikotik erauzitako DNA genomikoa, Techne termozikladorean aipaturiko primer-ekin, "touchdown PCR" delakoaren bidez amplifikatu zen (Don 1991). PCRa 50 µl-tako bolumen oso batetan egin zen ondokoa erabiliz: Tris-HCl 1 mM pH8.8, KCl 50 mM, MgCl₂ 1.5 mM, 0.1 % Triton X-100, dNTP bakoitzeko 200 µM, primer bakoitzeko 100 ng, Taq polimerasa (Perkin Elmer) 2.5 unitate eta DNA genomiko 100 ng. Zenbait PCR erreazio emaitzen espezifitate hobetzeko, formamida kontzentrazio desberdinak gehitu behar izan ziren. 95°C-tan 5 minututako desnaturalizazioa burutu ondoren, amplifikazio zikloak ondokoak izan ziren: 40 s 92°C-tan, 30 s primer bakoitzaren annealing tenperaturaren eta 30 s 72 °C-tan. PCR produktuaren elektroforesia, etidio bromuroz tindaturiko % 2-ko agarosazko gel horizontaletan egin zen.

SSCPa

Kate bakarreko konformazio polimorfismorako (SSCP), PCR emaitzaren 5 µl, % 95 formamida eta % 0.1 bromofenol urdin 10 µl-rekin nahastu ziren. Laginak 95 °C-tan 5 minutuz berotu ondoren, izotzetan hoztu eta 0.4 mm-tako lodiera, % 6 akrilamida eta % 5 glizerola duen gel batetan erein ziren % 0.5 TBE tanpoian. Elektroforesia 8 W eta 16 orduz giro tenperaturan burutu zen. Laginak nylon mintzetara transferitu ziren eta ECL (Amersham) protokoloa jarraituz hibridatu ziren (Vignal 1993).

Kalpaina3 geneko mutazioen detekzioa

Exoi anplifikazioa Richard-ek (1995) dionaren arauera egin zen. Microcon matritzetan (Amicon, USA) zehar purifikatu ondoren, PCR etekinaren dideoxi sekuentziazio zuzena burutu zen mutazioaren presentzia egiaztatu edo identifikatzeko.

α-sarkoglikano genearen mutazioa

α-sarkoglikanoaren exoien PCR bidezko anplifikazioa eta sekuentziazioa, Piccolo-k (1995) deskribatu bezela burutu zen.

EMAITZAK

Prebalentzia eta intzidentzia

Guztira, txosten klinikoetatik LGMD bezela dignostikaturiko 62 gaixo auke-ratu ziren. Oker diagnostikaturiko 7 gaixo ikerketatik kanporatu ziren: biopsi eta delezio azterketa bidez 2 Becker-en distrofia muskular baieztatu ziren, biopsi eta EMG bidez 3 atrofi muskular espinal, distrofi miotoniko 1 eta sailkatu gabe geldituriko miopatia 1. 1994 eta 1997 artean, 5 gaixok probintzia utzi zuten eta 2 hil egin ziren. Beraz, 1997.urteko Urtarrilaren 1ean, haseran aukeraturiko Gipuzkoan bizi ziren 62 kasuetatik, 48k (36 familia desberdini zegozkienak) ENMC-ko erizpide klinikoekin ados, ezaugarri histopatologiko edo eta genetikoaren bidez baieztaturik, ziurtaturiko LGMD diagnostikoa zuten. Kasu hauetan oinarrituz, Gipuzkoan LGMD-aren prebalentzia, milioi biztanleko 69 kasutakoa da. 2.taulak familien jatorri geografikoa azaltzen du 3.taulak Gipuzkoako intzidentzia hamarkadaka azaltzen duen bitartean. Lehen mailako odolkidetasuna 2 familia-tan aurkitu zen (3 gaixo). Beste gaixo baten gurasoak urruneko senide ziren.

Azterketa genetikoak

28 familiek (38 gaixo) kalpaina3 genean mutazioak zituzten, familia batek (gaixo1) α-sarkoglikano genean mutazio bat zuen eta akats genetikoak aurkitu gabe zegoen 9 familiatan (12 gaixo).

Euskal populazioaren ezaugarriak eta familiak orokorrean txikiak zirela kontutan hartuz, lehenengo, analisi genetiko bidez fundatzaile efektua bilatzea pentsatu genuen. Horretarako, familia bakoitzeko gaixo batetan gutxienez, LGMD2A kromosomaren inguruneke bost markatzaile mikrosatelite aztertu genituen. Eraikitako haplotipoak beraien artean eta alde zurretik identifikaturiko LGMD2A haplotipoekin konparatu ziren.

Azterketa hauen bidez zenbait familiak konpartitzen zituzten lau haplotipo lortu ziren (4. taula). Hauetariko bat (2 3 4 3), 17 gaixotan agertzen zen egoera homozigoto edo beste haplotipo desberdin batekin elkarturik. Berau, familia brasildar bat, frantses bat eta beste amerikar batetan agertzen zelarik baita ere (Richard 1997). Beste haplotipoak bakarrak ziren. Aipaturiko lau haplotipoetariko bat zuen gaixoen DNA genomikoa, kalpaina3 genearen 24 exoiak anplifikatzeko erabili zen edo 22.exoia anplifikatzeko haplotipo ugarineko kasuetan. PCR etekinak sekuentziatu ziren ondoko mutazioen identifikazioa baimenduz: G222R, R489W, R748Q eta 2362AG→TCATCT.

Ondoren mutazio honen presentzia, familiako partaide guztietan aztertu zen aleloarekiko espezifikoa den PCRaren bidez. G222R mutazioa 4 familietan aurkitu zen, R489W mutazioa 2tan, R748Q 4tan eta 2362AG→TCATCT 25 familietan. 2362AG→TCATCT mutazioa, 2 haplotipo desberdinek zermaten, zeintzuk haplotipo fundatzaile arbaso bakarrekiko mikrosatelitearen mutazioen ondorioz sortuak izan zitezkeen. Mutazio bakarra aurkitua zuten familietan, bigarren mutazioaren bilaketa sekuentziazio bidez burutu zen. Horrela beste mutazio bat aurkitu zen: Q486E. Gainerako familietan, SSCP bidez kalpaina3 genean koka zitezkeen mutazioak aztertu ziren baina ez zen aldaketarik aurkitu.

Guztira, kalpaina3 genearen bost mutazio aurkitu ziren (1.go taula). 18 familia homozigoto ziren 22.exoiko mutaziorako; 1 homozigoto zen 21.exoiko mutaziorako; 8 heterozigoto ziren mutazio bat 22.exoian eta bigarren mutazioa (3) 5. exoian, (2) 11.ean, (1) 21.ean eta (2) identifikatu gabe izanik; eta 2, heterozigoto ziren mutazio bat 21. exoian eta bigarrena 5.exoian eta 11.ean edukiz hurrenez hurren.

Genotipo-fenotipo korrelazioa

Kalpaina3 akasdun 38 gaixoetan (17 emakume eta 21 gizon) hasera adina 6 eta 23 urte bitartekoa izan zen (batezbestekoa 12.32, DE 4.15) (1. irudia). Gaixotasuna 8 eta 15 urte bitartean hasi zen 26 gaixoetan (%68.4) eta soilik gaixo bat hasi zen 20 urteak baino beranduago. Ikerketa uanean, 18 gaixo (%47.37) gorpil aulki bati atxekiturik aurkitzen zen. Gaixo hauetan, gaixotasun hasera unea eta ibiltze gaitasun galera bitarteko denbora tartea 11 eta 28 urtetakoa izan zen (batezbestekoa 18.88, DE 5.68). Hasera adina eta ibiltze gaitasun galera adinaren arteko erlaziorik ez zen aurkitu. Hasera adina eta gaixotasunaren progresioa ez ziren mutazio motaren menpeko (2. irudia). 3. irudiak muskulu ahultasunaren banaketa azaltzen du gaixo hauetan. 22. exoiko mutaziorako homozigoto diren gaixoetan ere, heterogeneitate

fenotipiko handia ikus genezake bai hasera adinean (6-18), bai ibiltze gaitasunaren galera adinean (20-40) eta baita galera eta hasera adinen arteko korrelazio ezan ere (5. taula). Ez zen zangoen pseudohipertrofia ezta kontraturarik ere behatu. Gaixo guztietan hegala eskapula beha zitekeen (4. irudia).

CK mailak orohar haundituak daude, altuagoak izanik lehen urratsetan eta maila normaletara itzuliz gurrpil aulkira atxekitu eta atrofia muskular handia duten gaixoetan (6. taula). Gaixoen 29 guraso eta seme-alaba asintomatikoetan ere CK mailak behatu ziren; hauek, 3 CANP3 eramaileetan emeki altuagoak izanik (bat 5. exoiko mutazioaren eramaile eta bi 22. exoikoarenak alegia).

Izterreko KT azterketak, aldaka aduktore eta tendoiaren atrofia nabaria agertu zuen, moderatua koadrizepsean, eta oso txikia muskulu sartorioan, zein gaixo batetan hipertrofiaturik zegoen, agian aldaka flexore eta aduktoaren ahultasuna konpentsatzearen. Zangoan atrofiak, trizeps surala eta muskulu peronealak afektatzen ditu. Aurreko muskulu tibiala, behatz muskulu hedatzailea, atzeko muskulu tibiala eta behatz muskulu tolestatzailea nahiko errespetatzen dira (5. irudia).

Azterketa elektromiografikoek, prozesu miopatikoa iradokitzen zuten anormaltasunak azaltzen zituzten. Parametro motore eta sentsorialak normalak ziren.

31 gaixoetariko 12-tan, birika-educiera bital fortzatuaren murrizpena aurkitu zen, aurreikusiriko %80ko balioaren azpitikoa. Baina, birika-educiera bital normala zuten gaixo guztiek arnas presio espirotorio maximoan gutxipena azaldu zuten muskulu toraziko eta abdominaletan ahultasuna suposaeraziz. EKG orokorrean normala zen (28/35 gaixo). Hala ere, 5 kasutan eroaletasun anormaltasun inespezifikoak aurkitu ziren eta errepolarizazio anormaltasunak beste bitan. Azterketa ekokardiografiko bidimentsionalek (29 gaixo) ez zuten anormaltasun esanguratsurik agertu.

α -sarkoglikanopatia zuen gaixoa, 21 urtetako emakume bat zen. Gaixotasuna 6 urtetan hasi zen pelbi gerriko ahultasunaz eta prozesu azkarraren ondoren, 10 urterekin, ibiltze gaitasuna galdu zuelarik. Gaixotasunaren lehenengo unetik zangosagarren hipertrofia nabaria beha ahal izan zen. Une honetan, gaixoak atrofia muskular orokorra du sifoeskoliosi handiaz. α -sarkoglikano geneko 3. exoiko mutazio batetarako (Arg77→Cys) homozigotoa da. Bere aitaren CK mailak balio normalaren bikoitza zuen baina bere amaren CK maila normala zen.

12 gaixoetan (4 emakume eta 8 gizonetan), ez da mutaziorik aurkitu ez kalpainak ezta α -sarkoglikano genean ere. Hala ere zenbait mutazio atzeman gabe iragan ahal izan dira. Talde heterogeneo honetan hasera adina beste bi taldeetan baina altuagoa zen (batezbestekoa 21.58, DE 12.33). 7 gaixotan (%58) gaixotasuna 15 urtetako adina baino beranduago hasi zen. Azterketa unean, mutazio jakinik gabeko lau gaixo, gurrpil aulkari atxekiturik zeuden. Talde honetako bi gaixok (3 eta 4), estrabismo dibergentea agertzen zuten;

azterketa histopatologikoez ez zuten zuntz gorri hautsirik ezta mitokondrietako anormaltasunik aurkitu. Beste gaixo batek (49) garatu berria du kardiomiopatia dilatatua bihotz geldiketa ere izan duelarik. Bi anaiak gerri pelbian ahultasuna eta atrofia agertzen zuten gerri eskapularraren afektaziorik gabe; hauetariko baten beheko gorputzadarren KT azterketa 6. irudian azaltzen delarik. Sei gaixoetan eginiko azterketa immunohistokimikoez ez zuten distrofina ezta α edo γ -sarkoglikanoen gabezirik agertzen. Beste seietan, biopsi muskularrek ohiko aldaketa distrofikoa agertzen ziren baina ez zeuden azterketa histokimikoetarako gertu.

EZTABAIDA

Munduan zehar egindako behaketa lanaren ondoren, LGMD-aren prebalentzia 20-40/10⁶ balioan estimatu da (Emery, 1991). Duela gutxi, Van der Kooi-k (1996), Holandan egindako ikerketa lanean prebalentzi balio askoz baxuagoa aurkitu zuten, 8.1/10⁶, beronen azalpena agian, aurreko ikerketetan LGMD antzeko gaixotasun neurogeniko zein miopatikoa, ikerketaren barne sartzearen ondorio izanik. Fardeau-k (1996) ordea, odolkidetasun handia agertzen duen Reunion uharteko komunitate txiki batetan, 48/10⁶ prebalentzia aurkitu zuen. Gipuzkoako populazioak azken komunitate honekin antzekotasun asko azaltzen ditu. Zenbait mendetan zehar, bere ezaugarri orografikoen ondorioz, Euskal Herria, Iberiar penintsula inbaditu duten populazio desberdinengandik isolaturik mantendu da. Odolkidetasun altua eta ohitura Katoliko eta bizimodu maila altuak indarturiko jaiotze tasa altuek eragindako kasuen gehiketak, zazpigarren hamarkada arte emandako inmigrazio ezarekin batera ere, azal dezakete Gipuzkoak argitaraturiko prebalentzi altuena izatea: 69/10⁶. Gainera, kasu gehienak isolaturik dauden inguruetatik datoz (Urola-Kosta eta Deba Behea), hauek izanik probintzian distrofi miotonikorako prebalentzi altuena azaltzen duten inguruneak ere (López de Munain 1993). LGMD-arekin nahas zitezkeen prozesu neurogeniko zein miopatikoa, azterketa elektrofisiologiko, muskulu biopsi zein analisi genetiko bidez baztertuak izan ziren.

Ezaugarri klinikoak Fardeau (1996) eta Van der Kooi-k (1996) deskribaturikoarekin bat datoz. Muskulu ahultasuna pelbi gerrian hasten da orokorrean, muskulu hauek modu erasokorrean afektatzen direnak izanik; nahiz eta gaixotasuna, gerri pektoralean nahiz bietan batera hasten den kasu gutxi batzuetan ere. Azkarren erasotzen dituen muskuluak, aldaka aduktoreak eta gluteo muskulu handia dira. Aurpegiko muskulatura errespetatu egiten da. Honek, muskulu pektoralean hasten den fazio-eskapulo-humeral distrofia duten kasuetatik bereiztarazten du. CK maila oso handitua dago gaixotasunaren lehenengo urratsetan; gradulaki jeitsiz doa muskulu atrofia eta ahultasuna aurrera doazen neurrian eta muskulua gero eta atrofiatuagoa dagoenean.

Argitaraturiko datuekin bat, ezaugarri klinikoak mutaturiko genearen arauerakoak dira. Gure kasuan gertatu bezela, α -sarkoglikanopatiek orokorrean bizitzako lehen hamarkadan izaten dute hasera eta prozesu azkarrak gurpil aulkira darama gaixoa urte gutxiren buruan (Matsumura

1992, Eymard 1997). Gaixotasunaren ezaugarri bereizgarria zangosagarren hipertrofia da. Hala ere, kasu arinagoak ere deskribatu izan dira (Vainzoff 1996). Kalpainopatiak ordea, nahiko homogeenoa dira, orokorrean 8 eta 15 urte bitartean hasiz progresio mantsoagoa dute eta sintomak hasi eta ondorengo 15-25 urtetan ibiltze gaitasuna galtzera iritsiz. Zangosagar hipertrofia gutxitan ageri da eta agertzen denean, ez da α -sarkoglikanopati eta Duchenne-en distrofi muskularretan (DMD) bezain nabaria (Dinçer 1997). Gaixotasuna 20 urtetako adina baino beranduago hasten denean, progresio mantso eta begi muskuluak afektaturik agertzen diren kasuetan, eredu bezela, α -sarkoglikano edo kalpaina3 geneak ez diren beste gene batzuegan susmatu behar da.

Aldez aurretik argitaraturiko datuek, kalpainopati kopuru handia itxarotea baimentzen bazuten ere (Richard 1997), harrigarriki, α -sarkoglikanopati kasu bakarra aurkitu zen euskal LGMD gaixoen artean. Distrofinopati bezela oker dignostikaturiko zenbait gaixok, "galduriko" sarkoglikanopati taldea osa dezaketenaren susmoa dugu. Gipuzkoan, prebalente diren eta LGMD bezela bildu izan ziren distrofinopati kopuru osoa, 12 DMD gaixo eta 7 BMD gaixotarikoa da; beronek, $27/10^6$ kasutako prebalentzia ematen duelarik. Hauetariko, deleziarik gabeko DMD 5 gaixoetako bik soilik ez zuten muskulu biopsi bidezko baieztapenik eta sarkoglikanopati mota latzak izan daitezke. BMD kasu guztiek, zenbait exoiren delezioa agertzen dute distrofinaren genean.

Gaixo guztiak, neurologo berak ikerketa erizpide berak erabiliz aztertu dituzenez, gure kasu multzoak, mutazioaren kokagunea eta sortarazten duen fenotipoaren arteko korrelazioa balioztatzea baimendu beharko liguken. Gure ustetan "zentzu faltsuko" mutazio batek "zentzu gabeko" mutazio batek baino fenotipo arinagoa eman beharko luke baina, deskribatu izan da "zentzu faltsuko" mutazio bati (S86F) loturiko fenotipo latza (Richard 1997). Gure sailetan ordea, kalpaina3 genearen mutazio menpeko desberdintasun klinikorik ez zen azaldu. 22.exoirako homozigoto (zentzu gabe/zentzu gabe) ziren gaixoeak, 22.exoirako heterozigoto ziren 22/5,11,21 (zentzu gabe/zentzu faltsu) eta mutazioak 22.exoitik at (zentzu faltsu/zentzu faltsu) zituzten gaixoeak, antzeko fenotipoa agertzen zuten. Azken bi taldetan berriz, gaixo kopurua txikia zenez, ezinezkoa zen mutazio motaren arauerako gaixotasunaren laztasun desberdintasuna zeharo baztertzea.

Ikerketa lan honetan aurkituriko 5 mutazioen artean, irakurketa arau aldaketa sortarazten duen mutazioa (2362AG→TCATCT) eta zentzu faltsuko mutazioa (R748Q) aldez aurretik deskribaturik zeuden (Richard 1995 eta Richard 1997). Beste hiru mutazioak (R489W, G222R eta Q486E) berriak dira. Bost mutazio hauek 25, 4, 2, 4 eta familia 1ean aurkitu ziren hurrenez hurren. Gure kasu gehienek kalpaina3 genean mutazio bakar bat (22.exoia, 2362AG→TCATCT) edukitzeak, Gipuzkoako populazioan fundatzaile efektua iradokitzen du, zeren eta mutazio zehatz hau, nagusiki euskal kromosometan aurkitu zen, beste mutazioak euskal zein ez euskal kromosometan behatu ziren bitartean. Mutazio hau, lehenago deskribaturik zeuden brasildar familia batetan, Reunion uharterko beste batetan eta amerikar familia batetan,

haplotipo berak inguratzen du (2 3 4 3). Gure datuek fundatzaile efektu bat proposatzen dute eta beste 3 familiek haplotipo bera konpartitzen dutenez, erakargarria da mutazio honi euskal jatorria iradokitzea, berau, emigrazio bidez Brasil, Amerika eta Reunion uhartera abia zitekularik. Bestalde, interesgarria da, 26. gaixoan (4. taula) homozigoto bezela agertzen den haplotipoa (2 9 4/5 3), lehenago 551ΔA mutaziorekin erlazionatu zela zenbait frantses, italiar eta turkiar familietan (Richard 1997; Dinçer 1997; Topaloglu 1997). Dena den, gaixo hau R748Q mutaziorako homozigotoa da.

Laburbilduz, LGMD kontzeptua azkar ari da aldatzen. Gaixotasuna baino, akats muskular desberdinak bateratzen dituen sindrome bat bezela kontsideratu behar da, zeinek lehenik pelbi gerria afektatzen duen eta amai-eran gerri eskapularra eta muskulu distaletara progresiboki hedatzen dena. Diagnostikoa ezaugarri klinikoetan oinarrituko da baina, azterketa histopatologiko eta genetikoak guztiz beharrezko dira, 6. irudiko algoritmoa jarraituz, azpimota desberdinak identifikatzeko.

BIBLIOGRAFIA

- ALLAMAND, V. et al. "Preferential localization of the limb-girdle muscular dystrophy type 2A gene in the proximal part of a 1 cM 15q15.1-q15.3 interval". *Am J Hum Genet*, 1995; 56: 1417-1430.
- BASHIR, R. et al. "A gene for autosomal recessive limb girdle muscular dystrophy maps to chromosome 2p". *Hum Mol Genet*, 1994; 3: 455-457.
- BEN HAMIDA, M.; FARDEAU, M.; ATTIA, N. "Severe childhood muscular dystrophy affecting both sexes and frequent in Tunisia". *Muscle Nerve*, 1983; 6: 469-480.
- BERTRANPETIT, J.; CAVALLI-SFORZA, L. "A genetic reconstruction of the history of the population of the Iberian Peninsula". *Ann Hum Genet*, 1991; 55: 51-67.
- BECKMANN, J.S.; BUSHBY, K.M.D. "Advances in the molecular genetics of the limb-girdle type of autosomal recessive progressive muscular dystrophy". *Curr Opin Neurol*, 1996; 9: 389-393.
- BUSHBY, K.M.D.; BECKMANN, J.S. "Report of the 30th and 31st ENMC international workshop - the limb girdle muscular dystrophies and proposal for a new nomenclature". *Neuromusc Disord*, 1995; 5: 337-344.
- DINÇER, P. et al. "A biochemical, genetic and clinical survey of autosomal recessive limb girdle muscular dystrophies in Turkey". *Ann Neurol*, 1997; 42: 222-229.
- DON, R.H.; WAINWRIGHT, B.J.; BAKER, K.; MATTICK, J.S. "'Touchdown' PCR to circumvent spurious priming during gene amplification". *Nucl Ac Res*, 1991; 19: 4008.
- DUBOWITZ, V.; BROOKE, M. *Muscle biopsy: a modern approach*. London: Saunders, 1973.
- EMERY, A.E.H. "Population frequencies of inherited neuromuscular diseases-a world survey". [Review]. *Neuromuscul Disord*, 1991; 1: 19-29.
- EMERY, A.E.H.; DREYFUSS, F.E. "Unusual type of benign X-linked muscular dystrophy". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996; 29: 338.

- ERB, W.H. "Ueber die 'juvenile Form' der progressiven Muskelatrophie und ihre Beziehungen zur sogenannten Pseudohypertrophie der Muskeln". *Dt Arch Klin Med*, 1884; 34: 467-519.
- EYMARD, B. et al. "Primary adhalinopathy (α -sarcoglycanopathy): Clinical, pathologic, and genetic correlation in 20 patients with autosomal recessive muscular dystrophy". *Neurology*, 1997; 48: 1227-1234.
- FARDEAU, M. et al. "Juvenile limb-girdle muscular dystrophy. Clinical, histopathological and genetic data from a small community living in the Reunion Island". *Brain*, 1996; 119: 295-308.
- FOUGEROUSSE, F. et al. "Mapping of a chromosome 15 region involved in limb girdle muscular dystrophy". *Hum Mol Genet*, 1994; 3: 285-293.
- FUKUYAMA, Y.; KAWAZURA, M.; HARUNA, H. "A peculiar form of congenital progressive muscular dystrophy". *Pediatr Univ Tokyo*, 1960; 4: 5-8.
- LEYDEN, E. *Klinik der Rückenmarks-krankheiten*. Berlin: Hirschwald 1875; 531-540.
- LIM, L.E. et al. " β -sarcoglycan: characterization and role in limb-girdle muscular dystrophy linked to 4q12". *Nature Genet*, 1995; 11: 257-265.
- LÓPEZ DE MUNAIN, A. et al. "Prevalence of myotonic dystrophy in Guipúzcoa (Basque Country, Spain)". *Neurology*, 1993; 43: 1573-1576.
- MOREIRA, E.S.; VAINZOF, M.; MARIE, S.K.; SERTIÉ, A.L.; ZATZ, M.; PASSOS-BUENO, M.R. "The seventh form of autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy is mapped to 17q11-12". *Am J Hum Genet*, 1997; 61: 151-159.
- MATSUMURA, K. et al. "Deficiency of the 50K dystrophin-associated glycoprotein in severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy". *Nature*, 1992; 359: 320-322.
- Medical Research Council. "Aids to the investigation of peripheral nerve injuries". *Medical Research Council War Memorandum*, nº 7. 2nd ed. London: HMSO, 1943.
- MIYOSHI, K.; KAWAI, H.; IWASA, M.; KUSAKA, K.; NISHINO, H. "Autosomal recessive distal muscular dystrophy as a new type of progressive muscular dystrophy. Seventeen cases in eight families including an autopsied case". *Brain*, 1986; 109: 31-54.
- MÖBIUS, P.J. "Ueber die hereditären Nervenkrankheiten". *Samml Klin Votr*, 1879; 171: 1505-1531.
- NIGRO, V. et al. "Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy, LGMD2F, is caused by a mutation in the δ -sarcoglycan gene". *Nat Genet*, 1996 a; 14: 195-198.
- NIGRO, V. et al. "Identification of a novel sarcoglycan gene at 5q33 encoding a sarcolemmal 35 kDa glycoprotein". *Hum Mol Genet*, 1996 b; 5: 1179-1186.
- NOGUCHI, S. et al. "Mutations in the dystrophin-associated protein γ -sarcoglycan in chromosome 13 muscular dystrophy". *Science*, 1995; 270: 819-822.
- PASSOS-BUENO, M.R. et al. "Confirmation of the 2p locus for the mild autosomal recessive limb girdle muscular dystrophy gene (LGMD2B) in three families allows refinement of the candidate region". *Genomics*, 1995; 27: 192-195.

- PASSOS-BUENO, M.R.; MOREIRA, E.S.; VAINZOF, M.; MARIE, S.K. and ZATZ, M. "Linkage analysis in autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy (AR LGMD) maps a sixth form to 5q33-34 (LGMD2F) and indicates that there is at least one more subtype of AR LGMD". *Hum Mol Genet*, 1996; 5: 815-820.
- PICCOLO, F. et al. "Primary adhalinopathy: a common cause of autosomal recessive muscular dystrophy of variable severity". *Nat Genet*, 1995; 10: 243-245.
- RICHARD, I. et al. "Multiple independent molecular etiology for LGMD2A patients from various geographical origins". *Am J Hum Genet*, 1997; 60: 1128-1138.
- RICHARD, I. et al. "Mutations in the proteolytic enzyme calpain3 causes limb girdle muscular dystrophy type 2A". *Cell*, 1995; 81: 27-40.
- ROBERDS, S.L. et al. "Missense mutations in the adhaline gene linked to autosomal recessive muscular dystrophy". *Cell*, 1994; 78: 625-633.
- TOPALOGU, H. et al. "Calpain-3 deficiency causes a mild muscular dystrophy in childhood". *Neuropediatrics*, 1997; 28: 212-216.
- TURNER, J.W.A.; LEES, F. "Congenital myopathy-a fifty year follow-up". *Brain*, 1962; 85: 733.
- VAINZOF, M. et al. "The sarcoglycan complex in the six autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies". *Hum Mol Genet*, 1996; 5: 1963-1969.
- VAN DER KOOL, A.J. et al. "The clinical spectrum of limb girdle muscular dystrophy. A survey in the Netherlands". *Brain*, 1996; 119: 1471-1480.
- VIGNAL, A. et al. "Non-radioactive multiplex procedure for genotyping of microsatellite markers. In Adolph KW, editor". *Methods in Molecular Genetics*, San Diego: Academic Press, 1993; 1: 211-221.
- VIGNOS, P.J.; SPENCER, G.E.; ARCHIBALD, K.C. "Management of progressive muscular dystrophy of childhood". *J Am Med Assoc*, 1963; 184: 89-96.
- WALTON, J.N. and NATTRASS, F.J. "On the classification, natural history and treatment of the myopathies". *Brain*, 1954; 77: 169-231.
- WELANDER, L. "Myopathia distalis tarda hereditaria". *Acta Med Scand*, 1951; 141: 1-124.

1. taula: Kalpaina3 geneko mutazioak

Exoia	Nukleotido kokapena	Nukleotido aldaketa	Aminoazido kokapena	Mutazioa	Mutazio mota	Kromosoma kopurua
5	664	G <u>G</u> G→A <u>G</u> G	222	G222R	Zentzu faltsua	4
11	1465	C <u>G</u> G→T <u>G</u> G*	489	R489W	Zentzu faltsua	2
11	1456	C <u>A</u> G→G <u>A</u> G	486	Q486E	Zentzu faltsua	2
21	2243	C <u>G</u> A→C <u>A</u> A*	748	R748Q	Zentzu faltsua	5
22	2362-2363	AG→TCATCT	788	2362AG→TCATCT	Zentzu gabea	59

* CpG gunea eraldaturik.

Aleloarekiko espezifikoa den PCR-rako oligonukleotidoak:

5. exoia

G222G.a 5'CTACGAAGCTCTGAAAGGTG 3'

G222R.a 5'CTACGAAGCTCTGAAAGGTA 3'

G222G.m 5'GGCTTTCTTCATGATCTTGT 3'

11. exoia

ex 11.a 5'TGTGGGGAAATAGAAATAAATGG 3'

Q486Q.m 5'CTTCCGCCGGTTCTTCTG 3'

Q486E.m 5'CTTCCGCCGGTTCTTCTC 3'

11. exoia

R489R.a 5'GCCCTGATGCAGAAGAACCC 3'

R489W.a 5'GCCCTGATGCAGAAGAACTI 3'

ex 11.m 5'CCAGGAGCTCTGTGGGTCA 3'

21. exoia

ex 21.ia 5'AAGAATGGGGTTGATTTGGAGA3'

R748R.m 5'TGCGTCGTTGACTGCATTC 3'

R748Q.m 5'TGCGTCGTTGACTGCATTI 3'

22. exoia

2362AG.a 5'CATCTGCTGCTTCGTTAG 3'

2362mut.a 5'TGCTGCTTCGTTICATCT 3'

ex 22.m 5'GGAGATTATCAGGTGAGATGCC 3'

2. taula: Familien jatorri geografikoa

Probintzia	Gipuzkoar barrutia	Kromosoma independente kopurua	Guztiaren portzentaia	Gipuzkoar sendien portzentaia
Gipuzkoa		56	71.8	
	<i>Urola Kosta</i>		19	33.9
	<i>Deba Behea</i>		13	23.2
	<i>Donostia</i>		11	19.6
	<i>Goierri</i>		7	12.5
	<i>Deba Garaia</i>		3	5.4
	<i>Bidasoa</i>		2	3.6
	<i>Tolosaldea</i>		1	1.8
Nafarroa		5	6.4	
Araba		5	6.4	
Bizkaia		2	2.6	
Beste espainiar probintzi batzu		10	12.8	

Kokapen geografikorako ikus 1. irudia.

3. taula: LGMD-ren intzidentzia hamarkadaka Gipuzkoan

Hamarkada	Jaiotzak	LGMD	Intzidentzia/10 ⁵ jaiotza
1901-1910	65,785	?	?
1911-1920	68,176	?	?
1921-1930	74,038	4*	5.4
1931-1940	62,150	3	4.8
1941-1950	71,196	9	12.6
1951-1960	92,600	12**	13.0
1961-1970	129,820	18	13.9
1971-1980	119,752	8	6.7
1981-1990	65,900	?	?

16*, 30** eta 38** familietako kasu bana ikerketa lana baino lehenago hil zen.

4. taula: Azterturiko populazioan behaturiko 15. kromosomako haplotipoak

Mutazioa	G222R	R489W	Q486E	R748Q	2362AG→TCATCT
D15S514	2 2 2	5 5	5	2 2 5 5 5	2 2 2 2 2 2
D15S779	3 3 3	3 3	3	9 9 6 5 6	3 3 3 3 4 3
CANP3					
D15S782	12 10 10	5 6	—	4 5 5 — 5	4 5 5 6 5 4
D15S780	5 5 4	3 5	5	3 3 3 3 4	3 3 4 3 3 4

Markatzaileen ordena, mapa kromosomikoaren ordenaren arauera kokatu da. Gaixotasunaren locus-a lerro gris baten bidez adierazi dugu D15S779 eta D15S782 artean. Gure populazioan mutazio bakoitzerako aurkituriko haplotipo desberdinak azaldu ditugu.

5. taula: Gipuzkoako LGMD gaixoen datu kliniko nagusiak

Sendia	Kasua	Sexua	Adina 1996an (urteak)	Hasera adina (urteak)	Ahultasun hasera [#]	Ibiltze gaitasunaren galera adina	Mutazioa
1	1	G	28	8	P	Ibiltzen da	Identifikatu gabea
1	2	G	26	14	P	Ibiltzen da	Identifikatu gabea
2	3	E	71	30	P	Ibiltzen da	Identifikatu gabea
2	4	G	68	38	P	Ibiltzen da	Identifikatu gabea
9	11	G	47	18	P	40	Identifikatu gabea
22	29	E	40	12	P	28	Identifikatu gabea
22	30	G	44	7	P	24	Identifikatu gabea
23	31	E	31	28	P	Ibiltzen da	Identifikatu gabea
32	44	E	67	28	P	Ibiltzen da	Identifikatu gabea
35	48	G	43	17	P eta E	23	Identifikatu gabea
36	49	G	53	46	P	Ibiltzen da	Identifikatu gabea
37	50	G	33	13	P	Ibiltzen da	Identifikatu gabea
33	45	E	20	6	P	10	α -sarkoglikanoa 3/3
3	5	E	44	14	P	40	CANP3 22/22
4	6	E	60	12	P	40	CANP3 22/22
5	7	G	29	6	P	Ibiltzen da	CANP3 5/22
6	8	G	41	15	P	28	CANP3 22/22
7	9	E	35	20	P	Ibiltzen da	CANP3 11/22
8	10	E	31	18	P	Ibiltzen da	CANP3 22/22
10	12	G	34	18	P	Ibiltzen da	CANP3 22/22
10	13	G	40	18	P	33	CANP3 22/22
10	14	G	38	13	P	30	CANP3 22/22
11	15	G	26	16	P	Ibiltzen da	CANP3 22/22
*♥12	16	E	20	14	P eta E	Ibiltzen da	CANP3 22/22
13	17	E	31	10	P	Ibiltzen da	CANP3 11/21
13	18	E	30	10	P	Ibiltzen da	CANP3 11/21
*♥14	19	G	32	15	P	Ibiltzen da	CANP3 22/22
*♥14	20	E	34	13	P	25	CANP3 22/22
15	21	G	43	10	P	38	CANP3 22/22
16	22	G	58	6	P	26	CANP3 22/22
17	23	G	26	9	P	Ibiltzen da	CANP3 22/22
17	24	G	32	13	P eta E	Ibiltzen da	CANP3 22/22
18	25	G	60	12	P	39	CANP3 22/22
19	26	G	30	18	P	Ibiltzen da	CANP3 11/22
20	27	E	18	14	E	Ibiltzen da	CANP3 21/22
21	28	G	16	12	P	Ibiltzen da	CANP3 22/22
24	32	G	20	13	P	Ibiltzen da	CANP3 5/22
25	33	E	21	8	P	Ibiltzen da	CANP3 22/22
25	34	E	16	6	P	Ibiltzen da	CANP3 5/22
*♣26	35	E	46	11	P	26	CANP3 21/21
27	36	G	24	10	P	Ibiltzen da	CANP3 22/+
27	37	E	34	7	P eta E	29	CANP3 22/+
28	38	E	30	23	P	Ibiltzen da	CANP3 5/21
29	39	E	54	15	P	Ibiltzen da	CANP3 22/+
30	40	G	49	6	P	21	CANP3 22/22
30	41	G	51	9	P	20	CANP3 22/22
30	42	G	35	8	P eta E	25	CANP3 22/22
31	43	G	41	13	P	30	CANP3 22/22
34	46	E	53	9	P	22	CANP3 22/22
34	47	E	55	10	P	31	CANP3 22/22
38	51	E	45	14	P	37	CANP3 22/22

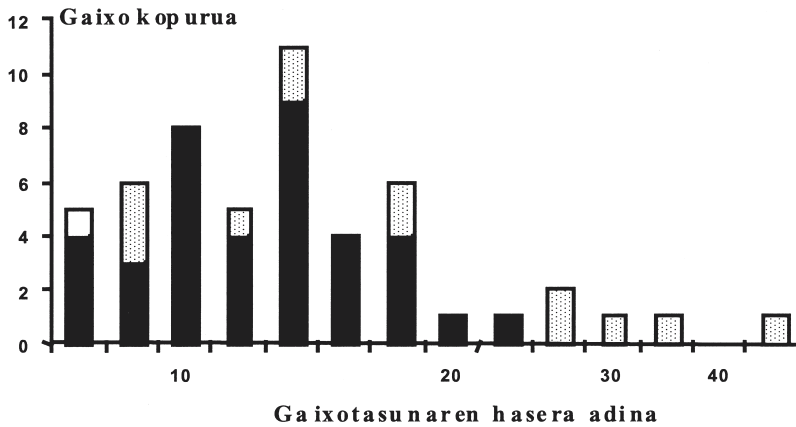
*Odolkidetasuna: ♥hurbileko lehengusuak, ♣urruneke lehengusuak. #Ahultasun hasera: P = pel-bikoa; E = eskapularra. +: identifikatu gabea.

6. taula: CK maila eta gaixotasun-iraupenaren arteko erlazioa kalpainopatiatan

CK mailak	Gaixo kopuruak	Gaixotasun-iraupena (urtetan)	
		Batazbestekoa	Epea
≤ 190	8	41.8	21-52
191-380	7	26.4	17-39
381-570	6	24.7	17-33
571-760	2	20.5	19-22
761-950	1	13.0	
>950	11	8.9	4-15

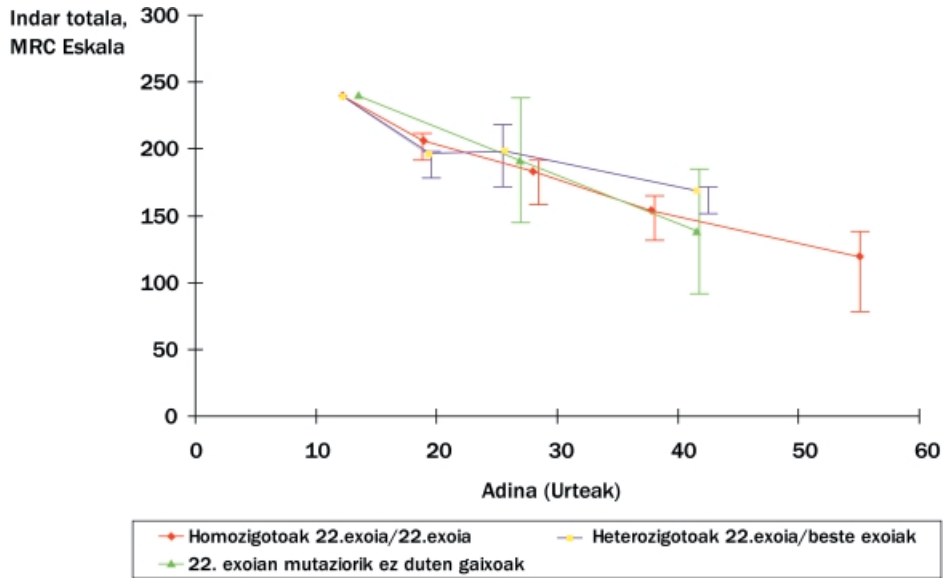
Balio normal altuena: 190 mg/dl

1. irudia: Gaixoen gaixotasunaren hasera adina

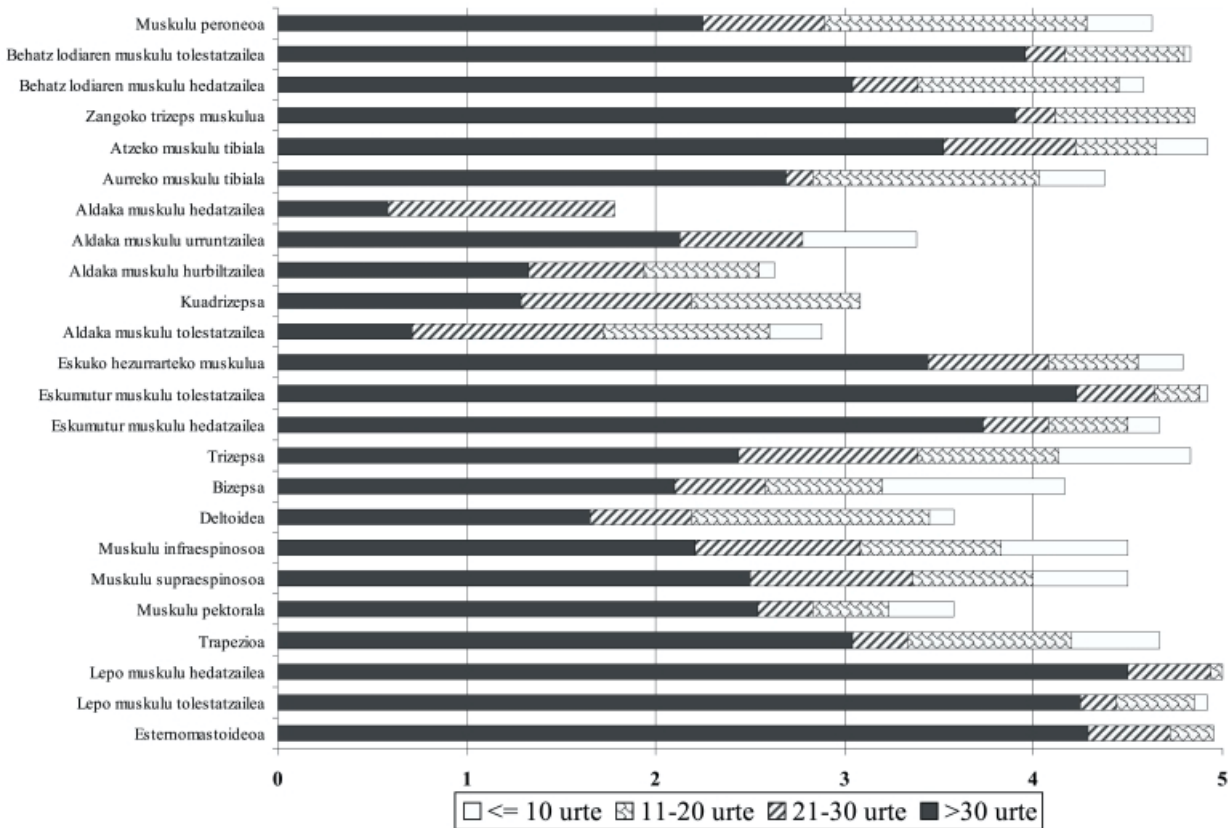


- CANP3 genean mutazioak dituzten gaixoak
- α -sarkoglikano genean mutazioak dituzten gaixoak
- Mutaziorik aurkitu ez zaien gaixoak

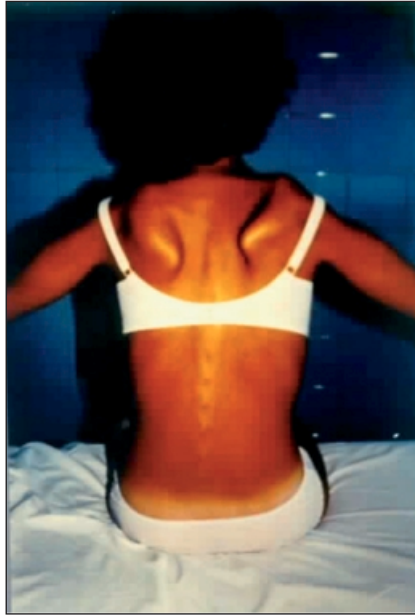
2. irudia: Kalpainopatien eboluzioa mutazio motaren arauera



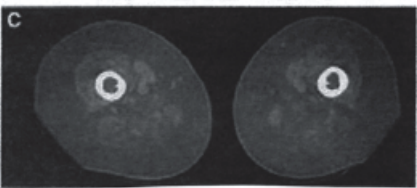
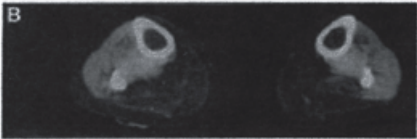
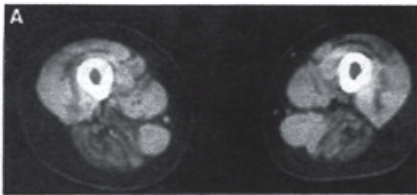
3. irudia: Gaixotasunaren eboluzio-denboraren araberako muskuluen afektazioa (MDC eskala) kalpainenata duten gaixoetan



4 irudia: Kalpainopatia duen gaixo baten hegala eskapulak



5. irudia: Izter eta zangoko KT azterketak kalpainopatia duen gaixo batetan, akats genetikoa aurkitu ez zaion gaixo batetan eta Becker-en distrofi muskularra duen gaixo batetan



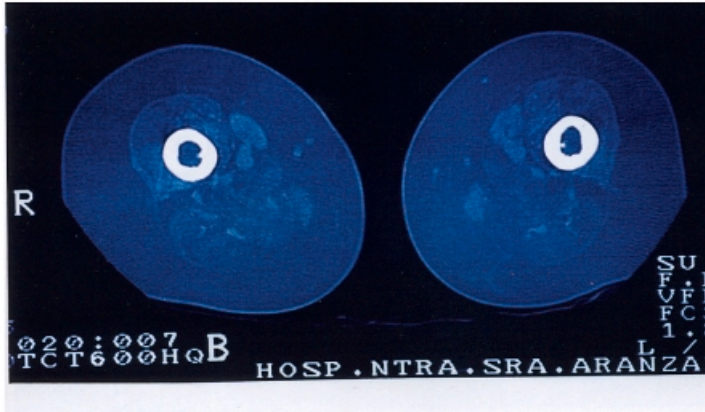
1A, 1B eta 1C ebaketak, kalpainopatia duen gaixoari dagozkio:

Goiko atalean izter ebaketak (1A): kuadrizepsaren atrofia moderatua eta atrofia garrantzitsua auktore eta atzeko muskulu taldean.

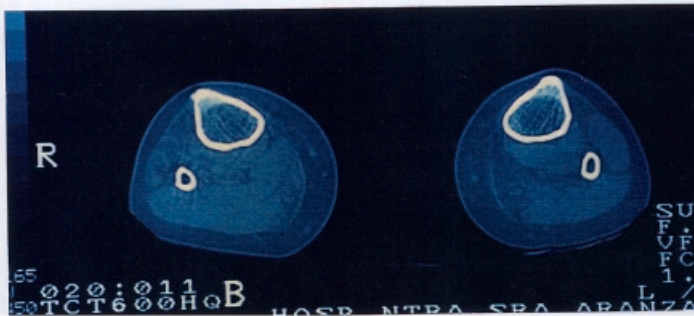
Erdiko atalean izter ebaketak (1B): kuadrizepsaren atrofia moderatua eta atrofia garrantzitsua atzeko muskulu taldean muskulu sartorio eta barne muskulu zuzenaren hipertrofiarekin.

Beheko atalean zango ebaketak (1C): atrofia garrantzitsua atzeko gainazal muskulu taldean eta atrofia arina aurreko muskulu taldean peroneo eta talde sakona kontserbaturik agertzen direlarik.

2A eta 2B ebaketak mutazioa aurkitu ez zaion gaixo bati dagozkie:



2A

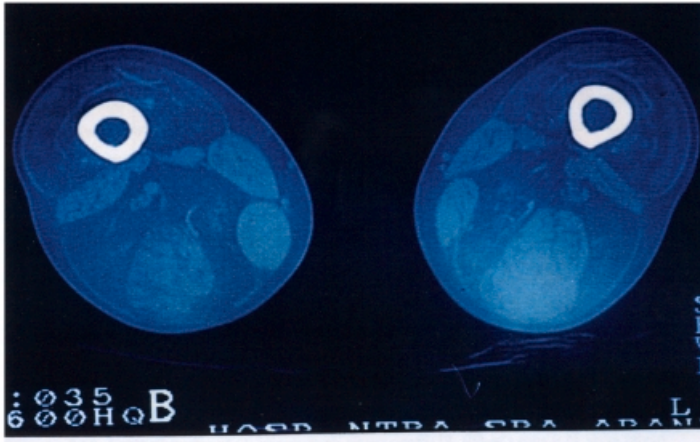


2B

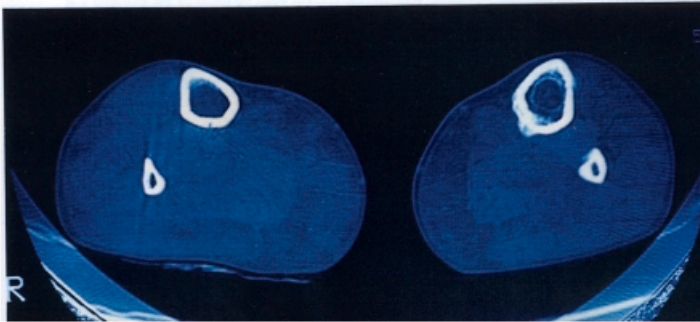
Goiko atalean izter ebaketak (2A): talde muskular guztien atrofia nabaria.

Beheko atalean zango ebaketak (2B): aurreko muskulu taldearen eta barne bi bikien atrofia garrantzitsua zango ezkerrean batez ere.

3A eta 3B ebaketak Becker-en distrofia muskularra duen gaixo bati dagozkio:



3A



3B

Goiko atalean izter ebaketak (3A): kuadrizepsaren atrofia garrantzitsua eta moderatua atzeko muskulu taldean modu asimetrikoan.

Beheko atalean zango ebaketak (3B): atrofia moderatu-nabaria atzeko gainazaleko muskulu taldean zango ezkerreko barne bikian nabariagoa delarik eta arina aurre muskulu taldean, peroneo eta muskulu talde sakonean.

6. irudia: Distrofi muskular progresiboen diagnostikorako proposaturiko diagrama.

