

Małgorzata Kot, Małgorzata Lewandowska,
Julia Kruk-Jeromin

Received: 06.04.2009

Accepted: 28.04.2009

Published: 30.09.2009

Dystrofia mięśniowa oczno-gardzielowa – opis przypadku z pozytywnym wywiadem rodzinnym

Oculopharyngeal muscular dystrophy – case report with positive family history

Klinika Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Estetycznej UM w Łodzi. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Julia Kruk-Jeromin
Adres do korespondencji: Małgorzata Lewandowska, Klinika Chirurgii Plastycznej, Rekonstrukcyjnej i Estetycznej UM w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel.: 0 783 466 516, e-mail: gosiawloc@wp.pl
Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Dystrofia oczno-gardzielowa (OPMD) jest autosomalnie dominującą chorobą mięśni. Opisano również nieliczne przypadki z typem dziedziczenia autosomalnym recesywnym. Mechanizm patogenetyczny choroby nie jest znany. U chorych z OPMD wykrywana jest mutacja w genie kodującym białko PABP1. Polega ona na wydłużeniu ciągu powtórzeń trinukleotydowych CAG w obrębie tego genu. Patologiczny allel zawiera od 8 do 13 powtórzeń tripletów GCG. W przypadku 7 powtórzeń stwierdza się istnienie zmienności polimorficznej w oparciu o wynoszącą 1-2% częstość występowania allelu $[GCG]_7$ w krajach zachodnich. Klinicznie OPMD cechuje się wolno postępującym opadnięciem powiek górnych, dysfagią, osłabieniem kończyn i dyzartrią, które pojawiają się w 5. lub 6. dekadzie życia. Przypadki OPMD zostały opisane w 30 krajach. W pracy przedstawiono przypadek dystrofii oczno-gardzielowej u 68-letniej pacjentki, zweryfikowany badaniami genetycznymi. W wieku 28 lat pojawiły się u chorej zaburzenia połykania. Opadnięcie powiek górnych, osłabienie kończyn i dyzartria wystąpiły później niż dysfagia. Ponadto matka oraz starsza siostra pacjentki, a także brat matki prezentowali podobne objawy.

Słowa kluczowe: dystrofia mięśniowa oczno-gardzielowa, opadnięcie powiek, ekspansja powtórzeń trinukleotydowych, dysfagia, dyzartria

Summary

Oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD) is an autosomal dominant muscle disorder. Occasional cases of autosomal recessive inheritance have been reported. The pathogenic mechanism of OPMD is unknown. The mutation of the gene encoding PABP1 protein has been detected in patient with OPMD. It consists in expansion of GCG triplet repeat sequence in this gene. Pathological alleles consist of expansions greater than 8 and up to 13 GCG repeats. Due to its prevalence of 1 to 2% in the Western world, the $(GCG)_7$ allele per se is considered a polymorphism. Clinically OPMD is characterized by slowly progressive blepharoptosis, dysphagia, limb weakness and dysarthria during the fifth or sixth decade of life. Cases of OPMD have been reported in 30 countries. In this report, we described 68-year-old patient with OPMD that has been verified by genetic testing. Dysphagia was occurred in the patient at the age of 28. The blepharoptosis, limb weakness and dysarthria occurred later than dysphagia. Additionally, patient's mother, older patient's sister and one brother of the patient's mother similar symptoms are presented.

Key words: oculopharyngeal muscular dystrophy, blepharoptosis, trinucleotide repeat expansion, dysphagia, dysarthria

WSTĘP

Dystrofię oczno-gardzielową (OPMD) po raz pierwszy opisali Kiloh i Nevin w 1915 roku⁽¹⁾. OPMD jest uwarunkowaną genetycznie chorobą dziedziczną autosomalnie dominująco⁽²⁾. Opisane zostały także nieliczne przypadki z typem dziedziczenia autosomalnym recesywnym⁽³⁾. Przebieg choroby jest stopniowo postępujący, natomiast nasilenie objawów różni się znacznie i jest niemożliwe do przewidzenia u poszczególnych chorych⁽⁴⁾. U większości chorych objawy pojawiają się w 5.-6. dekadzie życia⁽⁵⁾. Typowy obraz kliniczny tworzą: opadnięcie powiek górnych (o.p.g.) i dysfagia⁽⁶⁻⁹⁾. U większości chorych o.p.g. wyprzedza lub występuje jednocześnie z zaburzeniami połykania⁽³⁻⁵⁾. Wraz z postępem choroby pojawiać się mogą osłabienie kończyn oraz dyzartria^(9,10).

Mechanizm patogenezы choroby nie jest znany⁽⁴⁾. U chorych z OPMD wykrywana jest mutacja w genie kodującym białko PABP1 (*polyadenylate-binding protein 1*), które jest określane we wcześniejszych publikacjach jako PABP2^(2,11). PABP1 jest białkiem jądrowym, które bierze udział w poliadenylacji mRNA^(12,13). Mutacja polega na ekspansji (zwiększeniu liczby) tripletów nukleotydowych GCG⁽²⁾. Powstaje wtedy nieprawidłowe białko PABP1 tworzące wewnątrzjądrowe wtęty^(14,15). U ludzi zdrowych liczba tripletów GCG nie przekracza 6⁽²⁾. W przypadku 7 powtórzeń stwierdza się istnienie zmienności polimorficznej w oparciu o wynoszącą 1-2% częstość występowania allelu [GCG]₇ w krajach zachodnich⁽¹⁶⁾. Natomiast u chorych z OPMD liczba powtórzeń tripletów GCG wynosi 8-13⁽²⁾.

OPMD została opisana w ponad 30 krajach, m.in. w Hiszpanii, Francji, Niemczech, Wielkiej Brytanii, Włoszech, USA i Japonii⁽¹⁷⁻²⁴⁾. W Polsce przypadek OPMD opisali Klimek i wsp.⁽²⁵⁾ Z największą częstością OPMD rozpoznawane jest we Francji (1:200 000), wśród potomków francuskich imigrantów w Kanadzie (1:1000) oraz Żydów bucharskich mieszkających we Włoszech (1:700)⁽¹⁶⁾. W pracy przedstawiamy przypadek tej choroby w polskiej rodzinie.

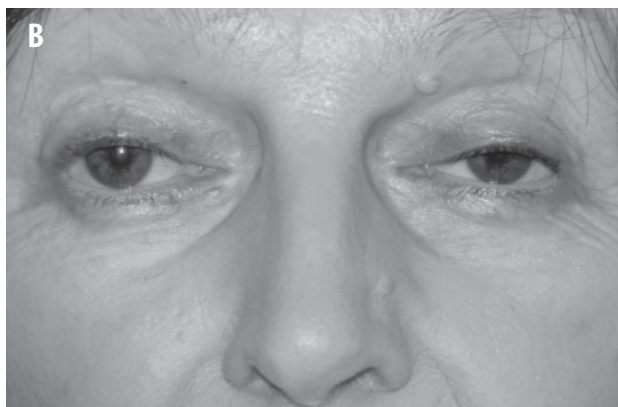
OPIS PRZYPADKU

Pacjentka, lat 68. W wieku 28 lat pojawiły się u chorej zaburzenia połykania, a w 48. roku życia o.p.g. Mając 52 lata, chora

zauważyła osłabienie kończyn dolnych, a następnie kończyn górnych, któremu towarzyszyła dyzartria. Przebieg choroby u pacjentki ma charakter powoli postępujący. Stopniowo postępujące o.p.g. doprowadziło do znacznego ograniczenia pola widzenia, które chora kompensowała wzmożoną czynnością mięśnia czołowego. (Mięsień ten pełni funkcję pomocniczą w unoszeniu powiek górnych.) Wraz z czasem trwania choroby osłabienie kończyn dolnych utrudniło chodzenie po schodach oraz wstawanie z krzesła. Nasilenie się objawów dysfagii dotyczyło stopniowego wydłużania czasu przyjmowania posiłków.

Kolejne hospitalizacje na oddziale neurologii pozwoliły wykluczyć zużycie mięśni i miopatię mitochondrialną. Próba na apokamnozę, a także próby farmakologiczna i elektrofizjologiczna były ujemne. TC klatki piersiowej nie wykazało obecności grasiczaka. Podejrzewając miopatię mitochondrialną, wykonano biopsję mięśnia szkieletowego. W badanym wycinku mięśnia szkieletowego stwierdzono: brak włókien RRF, obecność martwicy włókien mięśniowych, zwyrodnienie wodniczkowe oraz niewielkie włóknienie w śródmięśnej. Badanie spektrofotometryczne nie wykazało deficytu kompleksu łańcucha oddechowego. TK i MR nie wskazały na istnienie patologii w obrębie OUN. W badaniu EMG wykazano cechy uszkodzenia pierwotnie mięśniowego w mięśniach proksymalnych (dwugłowy ramienia, piszczelowy tylny, czworogłowy uda), przy prawidłowym zachowaniu przewodzenia we włóknach ruchowych (nerwy: łokciowy, pośrodkowy, udowy, strzałkowy) i czuciowych (nerwy: łokciowy, pośrodkowy). Wobec obrazu klinicznego, wyniku badania histopatologicznego, objawów uszkodzenia pierwotnie mięśniowego w EMG oraz dodatniego wywiadu rodzinnego rozpoznano dystrofię oczno-gardzielową. OPMD została potwierdzona badaniem genetycznym wykonanym w Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Laboratoire de Biochimie B. Analiza DNA wykazała obecność dwóch alleli genu *PABP1* z 11 powtórzeniami GCG.

Pacjentka została przyjęta w październiku 2008 roku do Kliniki Chirurgii Plastycznej UM w Łodzi w celu chirurgicznego leczenia opadnięcia powiek górnych. W badaniu przedoperacyjnym określono stopień o.p.g. i oceniono czynność mięśnia dźwigacza przy unieruchomieniu mięśnia czołowego. U chorej stwierdzono ciężkie obustronne o.p.g. ze znacznym ograniczeniem



Rys. 1. Opadnięcie powiek górnych u chorej z dystrofią oczno-gardzielową przed (A) i po (B) zabiegu operacyjnym

	Proband	Matka probanda	Siostra probanda	Brat matki
Opadnięcie powiek	II	I	I	I
Dysfagia	I	II	II	II
Oslabienie kończyn	III	III	III	III
Dyzartria	IV	IV	-	-

Tabela 1. Kolejność ujawniania się objawów u chorych członków rodziny

pola widzenia (rys. 1A) oraz wyrównawcze ustawienie głowy przez odchylenie jej ku tyłowi. Czynność mięśnia dźwigacza była zachowana w stopniu średnim.

Leczenie chirurgiczne polegało na wykonaniu plastyki powiek górnych sposobem Mustarde'a, ze skróceniem kompleksu mięśnia dźwigacza. Trzy miesiące po operacji wynik chirurgicznego leczenia oceniono jako bardzo dobry (rys. 1B). Nie odnotowano powikłań pooperacyjnych.

WYWIAD RODZINNY

Według wywiadu zebranego od chorej te same objawy, tj. o.p.g., dysfagię, osłabienie kończyn dolnych, prezentowali matka i siostra chorej oraz brat matki. Dodatkowo u matki wystąpiła dyzartria. Z wywiadu wiadomo, że także babka pacjentki ze strony matki miała trudności w przyjmowaniu pokarmów stałych i poruszaniu się. Jednak wobec niepełnych informacji uzyskanych od chorej oraz braku dokumentacji medycznej trudno stwierdzić, czy babka pacjentki chorowała na OPMD. Kolejność ujawniania się objawów choroby i ich nasilenie u poszczególnych chorych w rodzinie przedstawiono odpowiednio w tabelach 1 i 2.

MATKA

U nieżyjącej matki pacjentki (zmarła w wieku 78 lat na skutek powikłań po złamaniu szyjki kości udowej) w wieku 53 lat wystąpiły zaburzenia polykania, które doprowadziły do znacznej utraty wagi. Po 60. roku życia pojawiło się stopniowo postępujące o.p.g., następnie osłabienie kończyn dolnych i dyzartria. Przysłonięcie źrenic przez powieki z czasem zmusiło matkę pacjentki do korzystania w pracach domowych z pomocy innych osób. Osłabienie siły mięśniowej kończyn dolnych i dyzartria nie miały znaczącego wpływu na funkcjonowanie chorej.

SIOSTRA CHOREJ

U o 5 lat starszej siostry w 55. roku życia pojawiło się o.p.g., które w ciągu kilku lat doprowadziło do znacznego ograniczenia pola widzenia, w wyniku czego utraciła ona samodzielność w wykonywaniu codziennych czynności. Z wywiadu wiadomo, że u siostry chorej wykonano operację powiek (prawdopodobnie podwieszenie powiek na paskach powięzi), która pozwoliła na uniesienie powiek i poprawę jakości życia. Po 12 latach od zabiegu obserwowana jest progresja o.p.g. Objawy dysfagii dotyczyły jedynie trudności w przyjmowaniu niektórych pokarmów stałych. Wraz z postępowaniem choroby wystąpiło osłabienie kończyn dolnych, które utrudniło kobiecie samodzielne poruszanie się, wstawanie z pozycji leżącej oraz chodzenie po schodach.

BRAT MATKI

Początek choroby u brata matki przypadł na 57. rok życia. Pierwszym i jednocześnie dominującym objawem była dysfagia. Postępujące zaburzenie polykania doprowadziło do skrajnej utraty wagi. O.p.g. i osłabienie kończyn dolnych ujawniły się po 65. roku życia i nie wpłynęły znacząco na funkcjonowanie chorego. Według danych z wywiadu brat matki zmarł w wieku 71 lat w stanie skrajnego wyniszczenia organizmu na skutek całkowitego zaprzestania przyjmowania pokarmów.

OMÓWIENIE

U opisywanej chorej pierwsze objawy kliniczne ujawniły się w 28. roku życia i dotyczyły zaburzeń polykania. U pozostałych członków rodziny początek choroby przypadł typowo na 4.-6. dekadę życia. U krewnych pacjentki opadnięcie powiek górnych wyprzedziło dysfagię. Klimek i wsp. podkreślają, że trudności w polykaniu bardzo rzadko pojawiają się jako pierwszy objaw OPMD. Autorzy cytują także opisany

	Proband	Matka probanda	Siostra probanda	Brat matki
Opadnięcie powiek	+++	+++	+++	+
Dysfagia	++	++	++	+++
Oslabienie kończyn	++	+	+++	+
Dyzartria	+	+	-	-
+ objaw występuje, ale pozostaje bez znacznego wpływu na funkcjonowanie chorego ++ objaw pogarsza funkcjonowanie chorego, ale nie ogranicza jego samodzielności +++ objaw ogranicza samodzielne funkcjonowanie chorego				

Tabela 2. Stopień nasilenia objawów OPMD u chorych członków rodziny

w Irlandii przypadek 68-letniego farmera, u którego pierwszym objawem również była dysfagia⁽²⁵⁾. Ze względu na wczesny początek objawów klinicznych i mało charakterystyczną kolejność ich wystąpienia prezentowana chora stanowi rzadki i ciekawy przypadek dystrofii oczno-gardzielowej.

Przedstawione przypadki bardzo dobrze ilustrują znaczną zmienność nasilenia objawów OPMD, również wewnątrzrodzinną. Stopień nasilenia objawów autorzy niniejszej pracy ocenili w oparciu o ich wpływ na funkcjonowanie chorego. W analizowanym materiale dysfagia ograniczyła funkcjonowanie chorego w 4 przypadkach, o.p.g. w 3 przypadkach, osłabienie kończyn w 2. Dwóch chorych prezentowało dyzartrię, ale bez znacznego wpływu na ich funkcjonowanie. U matki i siostry probanta o.p.g. doprowadziło do utraty samodzielności w wykonywaniu codziennych czynności, natomiast u opisywanej pacjentki do rozwoju mechanizmów kompensujących ograniczone pole widzenia. Wzmoczona czynność mięśnia czołowego oraz wyrównawcze odchylenie głowy ku tyłowi opisywane jest w literaturze jako typowe dla chorych z OPMD^(5,16). Pomimo iż OPMD w większości przypadków wpływa na jakość, a nie długość życia, to obserwowane są nieliczne zgony z powodu powikłań choroby. W prezentowanym materiale obserwowano jeden taki przypadek. Główną przyczyną zejścia śmiertelnego brata matki naszej pacjentki było wyniszczenie organizmu na skutek całkowitego zaprzestania przyjmowania pokarmów, co wiązało się ze skrajnym nasileniem objawów dysfagii. Innym wymienianym w piśmiennictwie powikłaniem OPMD, które może prowadzić do zgonu chorego, jest zachyłkowe zapalenie płuc⁽¹⁶⁾.

Analiza DNA pacjentki wykazała mutację w genie *PABP1* polegającą na zwielokrotnieniu trójki nukleotydowej GCG w obu allelach – genotyp [GCG]₁₁[GCG]₁₁. W piśmiennictwie najczęściej opisywana jest mutacja z 9 powtórzeniami [GCG]₉. Brais i wsp. donoszą o wystąpieniu [GCG]₉ w wszystkich chorych z OPMD będących potomkami francuskich imigrantów w Kanadzie, co sugeruje silny efekt założyciela w tej populacji⁽²⁾. Amerykańskie rodziny z OPMD także prezentowały przewagę allelu [GCG]₉⁽²⁴⁾. Natomiast Hill i wsp., którzy badali chorych z OPMD w południowej Anglii, wykazali, że allel z 9 powtórzeniami GCG wystąpił z taką samą częstością jak allel zawierający 10 powtórzeń⁽¹⁹⁾.

Obecnie trudno odpowiedzieć jest na pytanie, czy stopień nasilenia objawów oraz wiek ujawnienia się choroby zależą od ilości powtórzeń trójek nukleotydowych. Niektórzy autorzy sugerują istnienie związku między polimorfizmem [GCG]₇ a przebiegiem choroby. Brais i wsp. dowodzą o znacznym nasileniu objawów u heterozygot [GCG]₉[GCG]₇⁽²⁾. Hill i wsp. opisują heterozygotyczne rodzeństwo [GCG]₇[GCG]₈ prezentujące objawy dużo wcześniej niż niespokrewniony z nimi chory o genotypie [GCG]₆[GCG]₈. Ci sami autorzy obserwowali wczesne wystąpienie bardzo nasilonego osłabienia kończyn u chorych z allelem zawierającym 13 powtórzeń GCG⁽¹⁹⁾. Ocena istnienia zależności genotyp – fenotyp u chorych z OPMD wymaga dalszych szczegółowych badań.

W chwili obecnej pozostaje nadal wiele niejasności dotyczących etiologii choroby. Poszukiwane są geny oddziałujące z GCG i wpływające na czas ujawnienia się OPMD, jak również na

przebieg choroby. Badania ostatnich lat pokazały, iż nadmierna ekspresja genu *HSP70* może redukować tworzenie się agregatów PABP1 w komórkach^(26,27).

Mimo iż nasza wiedza na temat podłoża genetycznego choroby jest niepełna, to stwierdzenie mutacji w genie *PABP1* umożliwia przewidzenie wystąpienia w przyszłości choroby u nosiciela zmutowanego genu i jego potomstwa. Potwierdza to potrzebę objęcia rodzin z OPMD poradnictwem genetycznym, które powinno dotyczyć w pierwszej kolejności rodzeństwa chorego, a zwłaszcza osób młodych bez objawów klinicznych, które planują założenie rodziny.

Sam wynik analizy DNA nie jest wystarczający do rozpoznania OPMD. Diagnoza OPMD jest stawiana w oparciu o obecność typowych objawów klinicznych (o.p.g., dysfagia, osłabienie kończyn, dyzartria) charakteryzujących się powolną progresją i późnym początkiem oraz dodatni wywiad rodzinny. W przypadku gdy pacjent nie prezentuje pełnego obrazu klinicznego, należy rozważyć możliwość wystąpienia innej niż OPMD choroby mięśni lub choroby nerwowo-mięśniowej. Szczegółową charakterystykę chorób nerwowo-mięśniowych zamieścili w swojej pracy Kamińska i Kwieciński⁽²⁸⁾. Natomiast Rüegg i wsp., podając dokładną analizę różnicową OPMD, podkreślają, że jednostkami, które w pierwszej kolejności należy wykluczyć u chorych z podejrzeniem OPMD, są nużliwość mięśni i miopatia mitochondrialna⁽¹⁶⁾.

Nie jest znane leczenie przyczynowe pozwalające na zahamowanie postępu choroby. Postępowanie objawowe obejmuje operacyjne przywrócenie prawidłowego ustawienia powiek i łagodzenie objawów dysfagii na drodze miotomii pierścienno-gardłowej⁽¹⁶⁾. Głównym kryterium kwalifikacji chorych do leczenia chirurgicznego o.p.g. jest stopień przysłonięcia źrenicy przez powiekę. U chorych ze znacznym ograniczeniem pola widzenia i zachowaną funkcją mięśnia dźwigacza powieki górnej wskazane jest skrócenie kompleksu dźwigacza powieki^(29,30). W przypadku opisywanej chorej wczesny wynik leczenia operacyjnego oceniono jako bardzo dobry. Zabieg pozwolił na poszerzenie szpary powiekowej i odsłonięcie źrenicy. U pacjentki nie odnotowano pooperacyjnej niedomykalności szpar powiekowych. U siostry chorej, operowanej w innym ośrodku, korzystny wynik zabiegu utrzymywał się przez okres 12 lat. Podobnie miotomia pierścienno-gardłowa nie pozwala na osiągnięcie trwałej poprawy u chorych z OPMD. Wykonanie miotomii należy rozważyć u pacjentów z dysfagią, której towarzyszy znacząca utrata wagi lub zachyłkowe zapalenie płuc^(9,31). U 90% operowanych chorych obserwuje się dobre wyniki wczesne, natomiast u 2/3 chorych zabieg pozwala na zahamowanie lub zniesienie objawów dysfagii w okresie do kilku lat od jego wykonania⁽³²⁾.

WNIOSKI

1. Dodatni wywiad rodzinny w kierunku OPMD jest ważnym czynnikiem wystąpienia tego zespołu u potomstwa.
2. Wczesne wyniki leczenia chirurgicznego u chorych z OPMD są dobre, ale zabieg operacyjny nie gwarantuje osiągnięcia trwałej poprawy.

3. Dystrofia oczno-gardłowa jest przewlekłą i stopniowo postępującą chorobą, która nie skraca długości życia pacjenta, ale może być obciążona śmiertelnymi powikłaniami.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Taylor E.W.: Progressive vagus-glossopharyngeal paralysis with ptosis. A contribution to the group of family diseases. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1915; 42: 129-139.
2. Brais B., Bouchard J.P., Xie Y.G. i wsp.: Short GCG expansions in the *PABP2* gene cause oculopharyngeal muscular dystrophy. *Nat. Genet.* 1998; 18: 164-167.
3. Fried K., Arlozorov A., Spira R.: Autosomal recessive oculopharyngeal muscular dystrophy. *J. Med. Genet.* 1975; 12: 416-418.
4. Becher M.W., Morrison L., Davis L.E. i wsp.: Oculopharyngeal muscular dystrophy in Hispanic New Mexicans. *JAMA* 2001; 286: 2437-2440.
5. Christopher K., Horkan C., Patterson R.B., Yodice P.C.: Oculopharyngeal muscular dystrophy complicating airway management. *Chest* 2001; 120: 2101-2103.
6. Victor M., Hayes R., Adams R.D.: Oculopharyngeal muscular dystrophy: a familial disease of late life characterized by dysphagia and progressive ptosis of the eyelids. *N. Engl. J. Med.* 1962; 267: 1267-1272.
7. Perie S., Eymard B., Laccourreye L. i wsp.: Dysphagia in oculopharyngeal muscular dystrophy: a series of 22 French cases. *Neuromuscul. Disord.* 1997; 7 (supl. 1): S96-S99.
8. Bouchard J.P., Brais B., Tome F.M.: Proceedings of the first international symposium on oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* 1997; 7 (supl. 1): S1-S104.
9. Brais B., Rouleau G.A., Bouchard J.P. i wsp.: Oculopharyngeal muscular dystrophy. *Semin. Neurol.* 1999; 19: 59-66.
10. Domenech E., Kelly J.: Swallowing disorders. *Med. Clin. North Am.* 1999; 83: 97-113.
11. Messaed C., Dion P.A., Abu-Baker A. i wsp.: Soluble expanded PABPN1 promotes cell death in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neurobiol. Dis.* 2007; 26: 546-557.
12. Wahle E., Rügsegger U.: 3'-End processing of pre-mRNA in eukaryotes. *FEMS Microbiol. Rev.* 1999; 23: 277-295.
13. Keller R.W., Kühn U., Aragón M. i wsp.: The nuclear poly(A) binding protein, PABP2, forms an oligomeric particle covering the length of the poly(A) tail. *J. Mol. Biol.* 2000; 297: 569-583.
14. Tomé F.M., Fardeau M.: Nuclear inclusions in oculopharyngeal dystrophy. *Acta Neuropathol.* 1980; 49: 85-87.
15. Bouchard J.P., Gagné F., Tomé F.M., Brunet D.: Nuclear inclusions in oculopharyngeal muscular dystrophy in Quebec. *Can. J. Neurol. Sci.* 1989; 16: 446-450.
16. Rüegg S., Lehgy Hagen M., Hohl U. i wsp.: Oculopharyngeal muscular dystrophy – an under-diagnosed disorder? *Swiss Med. Wkly* 2005; 135: 574-586.
17. Fardeau M., Tomé F.M.: Oculopharyngeal muscular dystrophy in France. *Neuromuscul. Disord.* 1997; 7 (supl. 1): S30-S33.
18. Porschke H., Kress W., Reichmann H. i wsp.: Oculopharyngeal muscular dystrophy in a northern German family linked to chromosome 14q, and presenting carnitine deficiency. *Neuromuscul. Disord.* 1997; 7 (supl. 1): S57-S62.
19. Hill M.E., Creed G.A., McMullan T.F. i wsp.: Oculopharyngeal muscular dystrophy: phenotypic and genotypic studies in a UK population. *Brain* 2001; 124: 522-526.
20. Uyama E., Nohira O., Chateau D. i wsp.: Oculopharyngeal muscular dystrophy in two unrelated Japanese families. *Neurology* 1996; 46: 773-778.
21. Mirabella M., Silvestri G., de Rosa G. i wsp.: GCG genetic expansions in Italian patients with oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neurology* 2000; 54: 608-614.
22. Stajich J.M., Gilchrist J.M., Lennon F. i wsp.: Confirmation of linkage of oculopharyngeal muscular dystrophy to chromosome 14q11.2-q13 in American families suggests the existence of a second causal mutation. *Neuromuscul. Disord.* 1997; 7 (supl. 1): S75-S81.
23. Scacheri P.C., Garcia C., Hebert R. i wsp.: Unique PABP2 mutations in "Cajuns" suggest multiple founders of oculopharyngeal muscular dystrophy in populations with French ancestry. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 86: 477-481.
24. Grewal R.P., Karkera J.D., Grewal R.K., Detera-Wadleigh S.D.: Mutation analysis of oculopharyngeal muscular dystrophy in Hispanic American families. *Arch. Neurol.* 1999; 56: 1378-1381.
25. Klimek A., Skłodowski P., Omulecka A.: Przypadek dystrofii mięśniowej oczno-gardzielowej. *Aktualn. Neurol.* 2004; 4: 132-135.
26. Wang Q., Mosser D.D., Bag J.: Induction of HSP70 expression and recruitment of HSC70 and HSP70 in the nucleus reduce aggregation of a polyalanine expansion mutant of PABPN1 in HeLa cells. *Hum. Mol. Genet.* 2005; 14: 3673-3684.
27. Bao Y.P., Sarkar S., Uyama E., Rubinsztein D.C.: Congo red, doxycycline, and HSP70 overexpression reduce aggregate formation and cell death in cell models of oculopharyngeal muscular dystrophy. *J. Med. Genet.* 2004; 41: 47-51.
28. Kamińska A., Kwieciński H.: Choroby nerwowo-mięśniowe w praktyce lekarza rodzinnego. *Przew. Lek.* 2001; 11: 91-103.
29. Zieliński A., Kruk-Jeromin J.: Ocena metod chirurgicznego leczenia wrodzonego opadnięcia powieki. *Klin. Oczna* 1993; 95: 139-142.
30. Kot M., Lewandowska M., Kruk-Jeromin J.: Chirurgiczne leczenie opadnięcia powiek górnych. *Fam. Med. Prim. Care Rev.* 2008; 3: 450-452.
31. Duranceau A.C., Beauchamp G., Jamieson G.G., Barbeau A.: Oropharyngeal dysphagia and oculopharyngeal muscular dystrophy. *Surg. Clin. North Am.* 1983; 63: 825-832.
32. Coiffier L., Périé S., Laforêt P. i wsp.: Long-term results of cricopharyngeal myotomy in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2006; 135: 218-222.