Myopatie s kardiomyopatií – případová studie

Jana Junkerová¹, Iva Procházková², Lenka Fajkusová³

¹Neurologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava

²Kardiochirurgické centrum Fakultní nemocnice Ostrava

³Oddělení lékařské genetiky Fakultní nemocnice Brno

Dilatační a hypertrofické kardiomyopatie, poruchy srdečního rytmu nebo kombinace obojího mohou patřit do obrazu některých dědičných a/nebo získaných chorob kosterního svalstva. Na tyto širší souvislosti může upozornit jednoduché, široce dostupné vyšetření sérové kreatininkinázy. Pacienti se suspekci na myopatii s kardiomyopatií by měli být odesláni k došetření neurologům. Specializovaným laboratorním vyšetřením séra, elektromyograficky, svalovou biopsií a genetickým vyšetřením jsme schopni detekovat získané či dědičné důvody postižení kosterního a srdečního svalstva. Rozpoznání příčiny kardiálního selhání je důležité ke stanovení komplexního léčebného postupu u nemocných i podchycení rizik život ohrožující kardiomyopatie u jejich potomků. Uvádíme osm krátkých kazuistik myopatie s kardiomyopatií. Cílem práce je upozornit na průsečík našich odborností, seznámit kardiologickou odbornou veřejnost s jednoduchým návodem, jak odhalit myopatii a možnostmi neurologů stran jejího došetření.

Klíčová slova: myopatie, kardiomyopatie, gen, elektromyografie, sérová kreatininkináza.

Myopathy with cardiomyopathy: a case study

Dilated and hypertrophic cardiomyopathies, arrhythmias, and/or a combination of these conditions, may be associated with familial and/or acquired skeletal muscle diseases. Widely available serum creatine kinase assays can readily indicate the presence of skeletal muscle damage. Patients with diagnosed cardiomyopathy and suspected skeletal myopathy should be evaluated by a neurologist capable of detecting inherited or acquired comorbidities of skeletal and cardiac muscle damage by using specialized serum laboratory tests, electromyography, skeletal muscle biopsy, and genetic testing. This strategy will aid in establishing a comprehensive treatment regimen, and contribute to defining the risk of life-threatening cardiomyopathy and heart failure in the offspring. We present a study of eight patients with skeletal myopathy accompanied by cardiomyopathy. The aim of this report is to draw attention to the multidisciplinary implications of skeletal myopathy and cardiomyopathy as well as to alert cardiologists, neurologists, and other health care professional to the potential for comorbidity of skeletal and cardiac muscle disease.

Key words: myopathy, cardiomyopathy, gene, electromyography, serum creatine kinase.

Úvod

Diagnostika a léčba chorob periferních nervů a svalů je jednou ze stěžejních specializací neurologie, zastřešena Neuromuskulární sekci České neurologické společnosti. V České republice je v současnosti devět Neuromuskulárních center (schéma 1), která disponují možnostmi komplexně vyšetřit myopatie – elektromyograficky, imunologickými metodami vyšetření séra či mozkomíšního

moku, svalovou biopsií a genetickým vyšetřením. Poruchy srdečního rytmu a dilatační či hypertrofické kardiomyopatie patří do obrazu mnoha, především hereditárních myopatií a často předchází příznaky myopatie, tedy oslabení objemu a svalové síly kosterních svalů. Kardiální symptomy představují pro pacienty a jejich potomky, nesoucí tutéž genetickou afekci, značná rizika, včetně rizika náhlé smrti. Je proto důležité etiologii došetřit.

Kazuistiky

Kazuistika 1

Muž bez zdravotních potíží do svých 34 let, kdy byl po pádu z výše za nejasných okolností hospitalizován s frakturou obratlů. Při pobytu na traumatologii byl na EKG detekován blok levého Tawarova raménka s AV blokem 2. stupně a echokardiograficky diagnostikována dilatační

Schéma 1. Doporučení mezioborové spolupráce při detekci myopatie s kardiomyopatií

kardiomyopatie s ejekční frakcí LK 30 %. S odstupem tří let byl pacient indikován k implantaci defibrilátoru. Projevy myopatie kosterních svalů se projeví s odstupem pět let od úrazu, pod obrazem lehké slabosti pletencového svalstva horních i dolních končetin, tuhosti a bolestivosti svalů s křečemi, bez atrofizace. Pacient byl odeslán k neurologickému vyšetření. Opakované vyšetření séra potvrdilo zvýšenou hladinu CK, hladiny myoglobinu byly v normě. Elektromyografie vykazovala lehké subakutní myopatické projevy, ojediněle byly zastiženy i myotonicke výboje. S podezřením na Emery-Dreifusovu svalovou dystrofii byla provedena svalová biopsie, jejíž výsledek byl interpretován jako neprůkazný pro tuto i jinou konkrétní diagnózu. Genetikem bylo indikováno molekulární genetické vyšetření panelu pro nervosvalová onemocnění metodou NGS (sekvenování nové generace). Touto metodou byla detekována v genu CLCN1 v heterozygotním stavu varianta c. 2680C>T, p.(Arg 894*), popsána jako patogenní

a spojená s kongenitální myotonií s autosomálně recesivním i autosomálně dominantním typem dědičnosti. Současně byla zjištěna v genu MYH6 v heterozygotním stavu varianta nejasného klinického významu c.3584G>A(p.Arg1195His), spojená s klinikou jednotkou uváděnou v odborné literatuře pod názvem Cardiomyopathy dilated 1EE, Cardiomyopathy hypertrophic 14, Atrial septal defekt 3 s autosomálně dominantním typem dědičnosti (1).

Genetický nálezn variant nejasné významnosti nelze s určitostí označit za patogenní bez potvrzení téže odchylky alespoň u jednoho z rodičů. Tyto informace nemáme, což nesnižuje naši suspekci na etiologii kardiologických potíží pacienta.

Kazuistika 2

Muž, 42 let, aktivní rekreační sportovec. V 38 letech věku synkopa, na EKG byl zachycen AV blok 2. stupně a následně implantován kardiostimulátor. Pro paroxysmální fibrilaci sí-

ní byla provedena RFA, avšak došlo k recidivě arytmií. Echokardiograficky byla popisovaná nedilatovaná levá komora srdeční, dilatace mitrálního i trikuspidálního anulu a středně závažná regurgitace. O tři roky později došlo k ischemické cévní mozkové příhodě kardoembolické etiologie. Krom levostranné lateralizace byla v neurologickém nálezu patrná i lehká pletencová slabost ztěžující rehabilitaci. Laboratorní vyšetření ukázalo trvalý signifikantní elevaci CK a myoglobinu v séru, EMG vyšetření mělo jasně myopatický vzorec. Podezření na dědičnou myopatii s kardiomyopatií bylo podpořeno zjištěním, že otec pacienta byl kardiologicky sledován pro AV blok 2. st., měl 2x ischemickou cévní mozkovou příhodu nespecifikované etiologie a zemřel v 51 letech pod obrazem srdečního selhání, rovněž bez dalšího upřesnění. Pacient byl odeslán ke genetické konzultaci s podezřením na Emery-Dreifusovu svalovou dystrofii, což molekulárně genetické vyšetření nepotvrdilo.

Genetická diagnostika byla tedy rozšířena o panel genů pro nervosvalové choroby metodou NGS. Tímto vyšetřením byla v genu LMNA nalezena v heterozygotním stavu sekvenční změna c.673C>T; p.(Arg225*), která vede k vytvoření předčasného terminačního kodonu a v literatuře je popsána jako patogenní.

Mutace v genu LMNA vedou k tzv. LMNA-vázaným dilatačním kardiomyopatiím (DCM) s dilatací levé komory, redukcí její systolické funkce, poruchou převodního systému a arytmiemi. LMNA-vázané DCM se zpravidla manifestují v časně dospělosti do středního věku jako srdeční převodní poruchy nebo arytmiie a předcházejí manifestaci dilatace srdečních oddílů i o dekádu. Mohou se také projevit jako symptomatická DCM se srdečním selháváním, embolizací, nebo náhlou smrtí. Postižení kosterního svalstva se projevuje jako pletencový myopatický syndrom se zvýšením svalových enzymů v séru (2, 3). Fenotyp, resp. klinické potíže pacienta, svědčí pro LMNA-vázanou dilatační kardiomyopatii 1A, čemuž odpovídá i typ dědičnosti vyplývající z rodokmenu a segregací nalezené varianty v rodině.

Kazuistika 3

Muž, věk 55 let. Od 34 let věku registroval úbytek svalové hmoty a síly proximálních i distálních svalů především dolních končetin, postup-

jícími léty byla patrná především amyotrofie lýtek. Laboratorní vyšetření séra vykazovalo trvalý elevaci CK a myoglobinu. Neurologem indikované genetické vyšetření bylo vzhledem k negativní rodinné anamnéze provedeno v limitovaném rozsahu na skupinu pletencových svalových dystrofií LGMD, kde nebyla shledána patologie. K upřesnění diagnózy byla provedena biopsie svalu, s nejednoznačným patologickým nálezem, suspektním pro polymyozitidu. Kortikoidní léčba, nasazená z tohoto důvodu, byla po roce ukončena pro neefektivitu. Využili jsme také možnosti skriningového testování metabolických onemocnění v Ústavu dědičných metabolických poruch, s negativním výsledkem. Ve 49 letech se u pacienta projeví i kardiologické problémy. Dle dokumentace kardiologa šlo o tachyfibrilaci síní a posttachykardickou dysfunkci levé komory s EF 30 %, pro kterou byl implantován BiV kardiostimulátor a následně byla provedena RFA AV junkce, což vedlo ke zlepšení EF LK na 50 %. Při zjištění poruch srdečního rytmu jsme požádali o rozšíření genetického testování. Metodou NGS genů spojených s neuromuskulárními chorobami byly zjištěny v heterozygotním stavu dvě vzácné varianty neznámého významu. Jedná se o variantu se změnou smyslu kodonu c.4275G>T, p.Gln1419His v genu SYNE1 a variantu s možnou změnou sestřihu c.3161-1G>A v genu TTN. Patogenní mutace genu SYNE1 mohou být příčinou autosomálně dominantně dědičné Emery-Dreifussovy svalové dystrofie 4. typu. Patogenní mutace genu TTN vedou ke klinickým projevům charakteru pletencové svalové dystrofie typu 2J, myopatie s časným začátkem s kardiomyopatií, tibiální svalové dystrofie s pozvolným nebo pozdním počátkem vzniku. Tato onemocnění mohou mít autosomálně recesivní i autosomálně dominantní typ dědičnosti (4). Genetickým šetřením dvou sourozenců pacienta se nepodařilo podložit kauzalitu obou genů při rozvoji myopatie a kardiomyopatie, úvahu o této možné etiologii ale neopouštíme.

Kazuistika 4

Muž, ročník narození 1955. Od 56 let věku trpí slabostí pletencového svalstva a snižující se tolerancí svalové práce. V laboratorním vyšetření byla patrná perzistující elevace CK a myoglobinu v séru, EMG vykazovalo chronické myogenní změny. Svalová biopsie vyloučila získané svalové onemocnění autoimunitní etiologie, stádáv

onemocnění a nejznámější typy dědičných pletencových svalových dystrofií, které je možno histochemicky specifikovat. Pacient byl odeslán ke genetické konzultaci, kde bylo indikováno vyšetření panelu nervosvalových chorob metodou NGS. V genu ATP2A1 byly zjištěny dvě sekvenční změny DNA s nejasnou klinickou významností: varianta c.2173G>A p.Ala725Thr a varianta c.2437G>A, p.Asp813Asn. Mutace v tomto genu jsou spojeny s Brody myopatií s autosomálně recesivním typem dědičnosti. Současně byla v genu COL6A2 detekována varianta nejasného významu c.2935G>A, p.Asp979Asn v heterozygotním stavu. Mutace v tomto genu jsou spojeny s Bethlem myopatií 1 s autosomálně dominantním i recesivním typem dědičnosti a Ullrich congenital muscular dystrophy 1, rovněž s autosomálně dominantním i recesivním typem dědičnosti (5). V současné době nelze s jistotou určit, zda mutace ve výše uvedených genech vysvětlují potíže pacienta. I přesto považujeme za důležité, že kardiomyopatie s převodními poruchami patří do klinického obrazu těchto jednotek a pacientovi jsme doporučili kardiologickou dispenzární péči.

Kazuistika 5 a 6

Chlapec, ročník narození 1998. Od sedmi let věku je v péči dětských neurologů pro myopatický pletencový syndrom. Laboratorně je perzistující elevace CK a myoglobinu v séru. Na echokardiografii byla popsána lehká hypertrofie levostranných srdečních oddílů, kontrolní echokardiografické vyšetření z jiného pracoviště, v odstupu tří měsíců, bylo popsáno jako normální. EKG bylo vyšetřeno opakovaně a popis byl vždy hodnocen jako normální. Otec tohoto chlapce, ročník narození 1975, je asymptomatický po neurologické i kardiologické stránce, aktivní rekreační sportovec. Má perzistující elevaci CK v séru. Genetické vyšetření obou prokázalo variantu s nejasným klinickým významem v genu COL6A3: c.1996G>A, p.Val666Ile v heterozygotním stavu, zodpovědného za Bethlemovu myopatii 1, do jejíhož klinického obrazu patří i kardiomyopatie (6, 7). U obou pacientů jsme doporučili kardiologickou dispenzární péči.

Kazuistika 7

Muž, v době diagnostiky 49 let. Důvodem vyšetření na neurologii byla opakovaně zjištěná signifikantní elevace sérové CK i po vysazení sta-

tinů, jejichž myotoxickému účinku byla tato abnormita přisuzována. Pacient si stěžoval na bolesti svalů a intoleranci větší svalové zátěže, objektivně ale nebyl myopatický syndrom vyjádřen. Jehlová elektromyografie prokázala lehké myogenní změny v pletencových i distálních svalech končetin. V anamnéze pacienta byl údaj o infarktu myokardu ve 46 letech věku a dilatační formě kardiomyopatie diagnostikované echokardiograficky. Svalová biopsie nevykazovala odchylky od normálního nálezu. Pacient byl následně odeslán ke genetické konzultaci. Analýzou genů spojených s nervosvalovými chorobami metodou NGS byla nalezena patogenní sekvenční varianta v genu ANO5 c.191dupA p.(Asn64Lysfs*15) v heterozygotním stavu. Současně byly zjištěny sekvenční varianty DNA nejasného významu v heterozygotním stavu: gen ANO5 c.155A>G p.(Asn52Ser), v genu CHRNG c.459dupA p.(Val154Serfs*24), v genu KLHL40 c.670G>T p.(Val224Leu) a v genu RYR1:c.10616G>A p.(Arg3539His). Tyto geny jsou spojovány s Escobar syndromem (AR dědičnost), Nemalinovou myopathií typ 8 (AR dědičnost), kongenitální myopatií (AR dědičnost) a maligní hypertermií (AD dědičnost). Mutace v genu ANO5 jsou spojeny s Muscular dystrophy, limb-girdle type 2L a Miyoshi muscular dystrophy 3, obojí s autosomálně recesivní dědičností (8). Na základě fenotypu pacienta předpokládáme, že se s největší pravděpodobností jedná o Miyoshiho svalovou dystrofii. Nalezená varianta v genu pro ryadinový receptor (RYR) a tím vyšší riziko maligní hypertermie během vedení celkové anestezie, je důležitou informací pro anesteziology v případě plánování operačních výkonů.

Kazuistika 8

Muž, ročník narození 1978. Elevace sérové CK a myoglobinu byly náhodně zachyceny už na střední škole, tehdy byl asymptomatický po neurologické i kardiologické stránce a aktivně sportoval. Tato laboratorní abnormita byla mnohokrát ověřována praktickým lékařem s konstatováním, že trvá. V 32 letech měl pacient dvakrát synkopu a po kardiologickém vyšetření mu byl implantován kardiostimulátor. Následně s odstupem šesti let se rozvinula pletencová svalová slabost, pro kterou jsme indikovali svalovou biopsii. Zánětlivou, autoimunitní, metabolickou či toxickou polékovou myopatii biotický nálezh nepotvrdil, proto bylo provedeno vyšetření genů souvisejících s nervosvalovými chorobami

Obr. 1. Gowersovo znamení – pacient vstává z dřepu pomocí rukou opřených nejdříve o podložku, čímž si pomůže k extenzi nohou v kolenou a následně opřením rukou o nohy „vyšplhá“ po sobě samém, což vede k vertikalizaci trupu

metodou NGS. Prokázány byly dvě sekvenční varianty nejasného významu, do jejichž klinického obrazu kardiomyopatie patří. První v genu SYNE1 c.15337G>A p.(Val5113Ile) v heterozygotním stavu, zodpovídající za svalovou dystrofii Emery-Dreifuss-4 s AD typem dědičnosti (4), druhá v genu TTN c.12657A>C p.(Glu4219Asp) v heterozygotním stavu, která je spojena s klinickým projevem Early-onset myopathy with fatal cardiomyopathy s AR typem dědičnosti, tardivní muskulární dystrofií a obrazem LGMD 2J s AR dědičností (10). V současné době probíhá genetické testování pokrevních příbuzných pacienta, s cílem objasnit význam těchto abnormalit na klinických obtížích pacienta a zdokumentovat rizika pro ostatní členy rodiny.

Diskuze

Nové možnosti genetického testování nám umožňují odhalit společnou příčinu postižení kosterního a srdečního svalstva. Kazuistiky ukazují, že tyto potíže se manifestují v různém věku, v různém pořadí a z kardiologického hlediska v různém spektru klinických potíží – nejčastěji pod obrazem převodní atrioventrikulární blokády či dilatační kardiomyopatie (9, 10).

Co je víceméně uniformní je neurologický klinický obraz, tedy myopatický syndrom. Jde o symetrický úbytek svalové hmoty a síly, patrný časně především na pletencových svalech nohou, později i rukou. Pacienti s myopatií si velmi často stěžují na problémy při překonávání výškových teréních rozdílů, do schodů jsou nuceni přitahovat se rukama o zábradlí, ze schodů se jim podlamují nohy v kolenou. Chůze po rovině je kolébavá, kachní, nápadná je bederní hyperlordóza a hypotrofie hýžďových a stehenních svalů. Citlivým klinickým příznakem je myopa-

tický šplh, čili Gowersovo znamení, při vstávání z dřepu (obrázek 1). Většinou později dochází ke snížení trofiky a síly svalů ramenního pletence, což se projevuje neschopností zvedat břemena nad hlavu, udržet ruce nad horizontálou a odstavájecími lopatkami. Tento klinický obraz je pro myopatie typický, slabost a ztráta objemu svalů se ale může objevit i v lýtkových, předloketních a distálních svalech, či může být kombinována s pocíty ztuhlosti svalstva, křečemi a poruchou dekontrakce.

Suspekci, že se nejedná o svalovou slabost způsobenou lézí motorických nervů, ale o primární postižení svalů, potvrdí elektromyografické vyšetření. EMG, zejména jehlovou elektrodou, stanoví typ, rozsah a stáří myogenní léze, nikoli její etiologii.

Nespecifickým, leč velmi citlivým markerem primární myopatie je laboratorní vyšetření kreatinkinázy v séru (CK-s). Opakovaný záchyt elevace sérové kreatinkinázy, případně sérového myolobinu, eventuelně sérových transamináz, umožní detekovat myopatii i v presymptomatickém stadiu. Pro průkaz akutní myokardiální léze je výtěžnější stanovení hladiny troponinů, což sérovou CK staví v rozvahách kardiologů na druhou kolej. Tento levný a široce dostupný laboratorní ukazatel však nabývá na významu s úvahou na dědičnou myopatii, která by mohla být podkladem i pro myokardiální lézi. Všichni naši pacienti uvedení v kazuistikách měli perzistující elevaci sérové kreatinkinázy. Je to odběr vhodný k vytipování dalších i presymptomatických nositelů patologické mutace genu mezi pokrevními příbuznými nemocných.

Erudované provedení biopsie kosterního svalu je vázáno na Centra pro diagnostiku a léčbu nervosvalových chorob a provádí jej histopatolog. Význam této metody v algoritmu odhalení etiologie myopatie s kardiomyopatií spočívá v posouzení střádavých myopatií podmíněných defektem některého z enzymů při metabolismu cukrů a tuků, s charakteristickým výskytem vakuol s meziprodukty. Tento náález je důvodem došetření pacienta v Ústavu pro dědičné metabolické choroby v Praze (glykolytické enzymatické defekty – glykogenóza II. – m. Pompe, III. – m. Forbes, IV. – m. Andersen a VIII., lipolytické enzymatické defekty). Svalová biopsie může posloužit k odhalení svalových a myokardiálních dystrofií způsobených genetickými defekty určitých membránových proteinů

(dystrofinopatie DM/BM, některé typy LGMD), myotonických dystrofií I. i II. typu, mitochondriálních myopatií (Kearns-Sayrův syndrom, syndrom MELAS, syndrom MERRF) a kongenitálních myopatií (central core disease, desminopatie, nemalinové myopatie). V ostatních případech je negativní histopatologické vyšetření kosterního svalu podkladem k žádosti o podrobné genetické testování panelu genů souvisejících s afekcemi periferních nervů a svalů.

Poznání genetické etiologie chorob se neustále rozšiřuje. V současné době je možno vyšetřit mnoho desítek lokusů, jejichž afekce souvisí s rozvojem onemocnění kosterního či srdečního svalu, převodního srdečního systému a periferních nervů. U pacienta z kazuistiky 2 je prokázána jasná genetická diagnóza jako podklad myopatie s kardiomyopatií, u pacienta z kazuistiky 7 je genetická diagnóza pravděpodobná. U ostatních pacientů byly detekovány sekvenční varianty s nejasnou významností. Suspekce na jejich vliv vyplývá z podobnosti klinických potíží pacientů s literárními údaji, ale není exaktně geneticky potvrzena vyšetřením pokrevních příbuzných. Výzkum se neobejde bez našeho zájmu o tuto diagnostiku, účelného vytipování pacientů a klinicko-genetické korelace. Posouzení klinického stavu dalších příslušníků rodiny, jejich laboratorní a genetické vyšetření je mnohdy nezbytné.

Cílem práce není popis mnoha jednotlivých syndromů, do jejichž obrazu patří postižení kosterního a srdečního svalstva. Jejich klasifikace je nepřehledná a mění se s pokroky především v oblasti genetiky. Korelace detekovaného genotypu a fenotypu není vždy jednoznačná a interpretace genetického nálezu nemusí být jasná. Málokdy je nalezená varianta popsána jako patogenní, tedy vedoucí k onemocnění. Procento záchytu patogenních, nebo pravděpodobně patogenních, sekvenčních variant je dáno určením kritérií k výběru pacientů pro genetickou analýzu.

Prototypem objasněného vztahu je například gen LMNA, jež je podkladem pro lamin A – strukturální bílkovinu tvořící "překlenující" vlákna, nosné komponenty jaderného obalu regulujícího pohyb molekul vně a dovnitř jádra, struktury extrémně důležité v sinoatriálním a atrioventrikulárním uzlu. Mutace v tomto genu způsobí defekt laminu A, a tím prudké stárnutí překlenujících převodních vláken. Důsledkem je sinusová bradykardie, junkční rytmus, AV blokáda 1., 2. a 3. stupně,

vedoucí k symptomatické bradykardii s nutností implantace kardiostimulátoru, nebo různé typy supraventrikulární či komorové tachyarytmie (11). Tímto defektem trpí pacient z kazuistiky 2.

Negativní rodinná anamnéza nevylučuje hereditární etiologii potíží. Genetické diagnostické metody mají své limity a nejsou schopny zachytit všechny změny v genech našeho zájmu. Jednoduchá není ani interpretace nalezených variant. Závěr genetika po NGS celoexonovém skenování genů asociovaných s neuromuskulárními chorobami většinou zní: jedná se o sekvenční změny DNA s nejasnou klinickou vý-

znamností. Až zpětná vazba neurologa a kardiologa může toto akademické sdělení posunout do roviny praktické zkušenosti.

Zjištění hereditární myopatie s kardiálními riziky má význam při plánovaném rodičovství. Myopatii je třeba zohlednit i při volbě způsobu vedení anestezie pro riziko rabdomyolýzy a maligní hypertermie.

Závěr

Současné možnosti diagnostiky vyžadují týmovou víceoborovou spolupráci. Kardiolog je specialistou, který často jako první zachytí

projevy poruchy převodního systému či změny tloušťky srdečních stěn. Klinická úvaha kardiologa by měla přesahovat rámec efektivní léčby. Je nutné zamyslet se nad etiologií kardiální nedostatečnosti, především u mladších pacientů, do 55 let. Cílený jednoduchý anamnestický dotaz, orientační posouzení trofiky a síly kosterních svalů pacienta a v neposlední řadě vyšetření sérové kreatinkinázy, může zásadním způsobem pomoci k odhalení některé z forem hereditární myopatie s kardiomyopatií. Došetření dostupnými metodami je v rukou neurologů, především specializovaných center.

LITERATURA

1. Theis JL, Zimmermann MT, Evans JM, et al. Recessive MYH6 mutations in hypoplastic left heart with reduced ejection fraction. *Circ Cardiovasc Genet* 2015; 8: 564–571.
2. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2017; 38: 3449–3460.
3. Marian AJ. Non-syndromic cardiac progeria in a patient with the rare pathogenic p.Asp300Asn variant in the LMNA gene. *BMC Med Genet* 2017; 18: 116.
4. Chen Z, Ren Z, Mei W, et al. A novel SYNE1 gene mutation in a Chinese family of Emery-Dreifuss muscular dystrophy-like. *BMC Med Genet* 2017; 18: 63.

5. Voermans NC, Laan AE, Oosterhof A, et al. Brody syndrome: a clinically heterogeneous entity distinct from Brody disease: a review of literature and a cross-sectional clinical study in 17 patients. *Neuromuscul Disord* 2012; 22: 944–954.
6. Flöck A, Kornblum C, Hammerstingl C, et al. Progressive cardiac dysfunction in Bethlem myopathy during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 436–438.
7. van der Kooi AJ, de Voogt WG, Bertini E, et al. Cardiac and pulmonary investigations in Bethlem myopathy. *Arch Neurol* 2006; 63: 1617–1621.
8. Penttilä S, Palmio J, Suominen T, et al. Eight new mutati-

- ons and the expanding phenotype variability in muscular dystrophy caused by ANO5. *Neurology* 2012; 78: 897–903.
9. Finsterer J, Stöllberger C. Cardiac involvement in primary myopathies. *Cardiology* 2000; 94: 1–11.
10. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, et al. Management of cardiac involvement associated with neuromuscular diseases: a Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 136: e200–e231.
11. Madej-Pilarczyk A, Marchel M, Ochman K, et al. Low-symptomatic skeletal muscle disease in patients with a cardiac disease-diagnostic approach in skeletal muscle laminopathies. *Neurol Neurochir Pol v tisku*.