

Výskyt bolesti u myotonické dystrofie

MUDr. Olesja Parmová, MUDr. Stanislav Vohánka, CSc., MBA

Neurologická klinika LF MU a FN, Brno

Myotonická dystrofie je nejčastější formou svalové dystrofie u dospělých. Hlavními projevy jsou progredující svalová slabost, myotonie a charakteristická multiorgánová postižení. Bolest je častým (až 75 % pacientů) a závažným příznakem choroby. Bolest není u všech pacientů stejná, má různou intenzitu, trvání, lokalizaci a charakter. Většinou je průměrné intenzity, má dlouhodobý charakter a kolísavý průběh. Intenzita či vůbec přítomnost bolesti nemívá obvykle souvislost s věkem nemocného či tíží symptomů onemocnění. Nejčastěji udávanou lokalizací bolesti je dolní oblast zad, stehna, lýtka, paže, ramena a krk. Pacienti udávají rozdílné typy bolesti, a to bolesti trhavé, bodavé, vyčerpávající, pobolívání či pouze nepříjemné pocity ve svaích jako napětí, pocit tíhy, citlivost, pálení, brnění či křeče. Nejčastěji užívanou terapií je medikamentózní léčba.

Klíčová slova: myotonická dystrofie, bolest, svalová bolest, neuropatická bolest.

The onset of pain in myotonic dystrophy

Myotonic dystrophy is the most common form of muscular dystrophy in adults. It is a multisystem disease characterized by slowly progressive weakness of skeletal muscles, myotonia, and multisystem involvement. Pain is a common and major symptom of the disease and its frequency is approximately 75 %. The pain is not same for all patients, it has a variable intensity, temporal pattern, localization, and character. In the majority of cases the pain has moderate intensity, long-term course, and fluctuates over time. The intensity or even presence of pain is usually not associated with the patient's age and severity of the disease. The most often reported localization of the pain is lower back, thighs, calf, arms, shoulders, and neck. Patients complain about various types of pain - pulling, stabbing, exhausting, and sore or just discomfort in muscles, such as tension, tightness, tenderness, burning, tingling, or cramping. The most frequently used treatment is medication.

Key words: myotonic dystrophy, pain, muscular pain, neuropathic pain.

Úvod, epidemiologie

Myotonická dystrofie (DM) je nejčastější formou svalové dystrofie u dospělých. Jde o autosomálně dominantní onemocnění s progresivní degenerací kosterních svalů. Hlavními projevy jsou progredující svalová slabost, myotonie a charakteristická multiorgánová postižení jako katarakta projevující se v mladším věku, poruchy srdečního rytmu a kardiomyopatie, kognitivní deficit, endokrinní poruchy, postižení gastrointestinálního traktu, únava, ospalost aj. Rozeznáváme dvě základní formy choroby – myotonická dystrofie typ 1 (DM1) a myotonická dystrofie typ 2 (DM2). DM2 má mírnější fenotyp než DM1. Zatímco pro DM1 je typická distální slabost a slabost obličejových svalů, DM2

se charakteristicky projevuje slabostí proximálních svalů. Svalové atrofie se vyskytují u pacientů s DM1, kdežto u DM2 můžeme občas pozorovat pseudohypertrofie lýtkových svalů. Myotonie je častěji a více vyjádřena u DM1. Na rozdíl od DM1 pro DM2 není typická anticipace (časnější a závažnější výskyt projevů choroby v následujících generacích) a nemá vrozené formy choroby. Z orgánových postižení je častější a závažnější výskyt kardiálních poruch u DM1 (Meola et Moxley, 2004). Tyto klinické rozdíly jsou většinou dostačující pro volbu konfirmační genové analýzy. Molekulárně genetické vyšetření u myotonické dystrofie typu 1 prokazuje CTG trinukleotidovou expanzi v genu DMPK na 19. chromozomu, u myotonické dystrofie

typu 2 prokazuje CCTG tetranukleotidovou expanzi v genu CNBP/ZNF9 na chromozomu 3 (Fu et al., 1992; Liquori et al., 2001). Na rozdíl od DM1 u DM2 není korelace mezi velikostí expanze a závažností symptomů a věkem výskytu choroby (Arsenault et al., 2006).

Bolest je častým a závažným příznakem neuromuskulárních chorob. Dle jednotlivých zdrojů je její incidence u různých nervosvalových nemocí udávána 70 až 80 % (Jensen et al., 2005; Abresch et al., 2002). Přitom frekvence a intenzita bolesti u progresivních neuromuskulárních chorob je významně vyšší než v běžné populaci a je srovnatelná s bolestí popisovanou například u osteoartrózy či chronické bolesti zad (Abresch et al., 2002).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Olesja Parmová, olesja.parmova@fnbrno.cz

Neurologická klinika LF MU a FN, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(4): 240–243

Článek přijat redakcí: 23. 2. 2016

Článek přijat k publikaci: 9. 4. 2016

Taktéž u myotonické dystrofie je bolest velmi dobře známým příznakem. V poslední době je této symptomatice věnována stále větší pozornost jak u svalových chorob obecně, tak u DM. Frekvence bolesti je udávána dle typu nemoci od 50 do 75 %. Bolest u myotonické dystrofie je čtenější než jakákoliv chronická bolest v populaci a taky má větší frekvenci než bolest u jiných nezánětlivých svalových chorob (Suokas et al., 2012; George et al., 2004; Mäntyselkä et al., 2003). Jedná se tedy o významný a značný problém nemocných s DM.

Mechanismus vzniku bolesti u myotonické dystrofie

Přestože víme, že chronická bolest může být závažným problémem pro mnoho osob nejen s myotonickou dystrofií, ale i u jiných svalových chorob, není stále známa povaha bolesti u této skupiny pacientů. Patologický mechanismus vzniku bolesti zůstává tedy dosud neznámý. Neexistuje stále vysvětlení, proč některé svalové dystrofie jsou typicky spojeny s bolestí a jiné ne, proč bolest vzniká ve stadiu choroby, kdy ještě nedošlo k poškození svalového systému. Důvodem, proč je bolest obecně u svalových chorob nedostatečně reflektována, je patrně větší zaměření pozornosti na jiné projevy nemoci, především poruchy hybnosti. Bolest u svalových chorob je také často vnímána jako osud pacienta a je tak mnohdy podceňována.

Pravděpodobně se u svalových chorob včetně myotonické dystrofie bude jednat o více příčin bolesti. Graven-Nielsen a Mense (2001) ve své práci uvádějí, že dystrofie mění prostředí přilehle ke svalovému vláknu, které se tím stává citlivé a excitované.

Bolest by také mohla být důsledkem vlivu svalové dysbalance na pohybový aparát.

U DM se také zvažuje myotonie hlubokých svalů, kdy dlouhodobě zvýšený tonus hlubokého svalstva vyčerpává svaly této skupiny i jejich antagonisty a zvyšuje zátěž kloubů. Dlouhodobá kontrakce může vést k hypoperfuzi, vyplavení laktátu, poklesu hodnoty pH a uvolnění bolesti produkujících látek, jako jsou bradykinin, ATP, a H⁺ (Mense, 2008). Důsledkem toho může být zvýšení nocicepce. Vlastní práci jsme však korelaci mezi tíží myotonie a bolestí neprokázali (Parmová et al., 2014). Bolest tak může být polymorfni: muskulokutánní, kloubní a na různých (i neatrofovaných) místech (Suokas et al., 2012).

Dále se spekuluje o poruše nocicepce v atrofických svaích a relativní ischemii, kdy patofyziologický řetězec molekulárního defektu způsobuje poruchu vazoregulační a perfúze svalu. Ischemie svalů byla prokázána u pacientů s Duchenneovou svalovou dystrofií a experimentuje se s jejím ovlivněním pomocí inhibice PDE5 (fosfodiesteráza typ 5) (Nelson et al., 2014; Martin et al., 2012; Thomas, 2013).

Jedna z teorií poukazuje na to, že bolest u DM je podobná bolesti u fibromyalgie (Suokas et al., 2012). Bolest u fibromyalgie ukazuje na zvýšenou nociceptivní aktivitu, která vede k senzibilizaci neuronů CNS s následnou přecitlivělostí na bolest, případně u fibromyalgie dochází ke špatnému zpracování nociceptivních informací v CNS následkem dysfunkce descendního inhibičního systému bolesti (Mense, 2008).

Zajímavé zjištění také zveřejnil kolektiv autorů Ursu et al. (2012). Prokázali, že koinkidence mutace R894X v chloridovém kanálu ClC1 u pacientů s DM2 přispívá k většímu výskytu myotonie a svalové bolesti.

Charakteristika bolesti u myotonické dystrofie

Bolest není u všech pacientů s myotonickou dystrofií stejná, má různou intenzitu, trvání, lokalizaci a charakter. Většinou je bolest průměrné intenzity, i když někteří pacienti si stěžují na velmi silné bolesti. Intenzita či vůbec přítomnost bolesti nemívá souvislost s věkem nemocného či tíží symptomů onemocnění, přesto někteří autoři uvádějí, že intenzita bolesti se může zvyšovat s délkou trvání choroby (Tieleman et al., 2011; Schneider-Gold et al., 2004; George et al., 2004). Smith et al. (2014) však poukazují, že i když bolest má tendenci se v průběhu času zhoršovat, rychlost progresu bývá obvykle pomalá. Bolest má převážně dlouhodobý charakter, povětšinou se jedná o měsíce či roky, nejsou však výjimkou pacienti trpící bolestí po mnoho let (Jensen et al., 2008). Bolest má nejčastěji kolísavý průběh, může se střídát v kratších i delších časových intervalech. Nejčastěji se objevuje jednou či vícekrát za týden nebo je přítomná denně. Méně častý je pak výskyt bolesti jen několikrát za měsíc či za rok (George et al., 2004). Nepříliš často také udávají nemocní stabilní bolesti. Bolest povětšinou setrvává hodiny či minuty nebo se pak její trvání občas prodlouží na dny (George et al., 2004). Intenzita bolesti je většinou větší u pa-

cientů, kteří mají stálé bolesti či bolesti denně (Suokas et al., 2012).

Bolest je často lokalizovaná do oblastí, které bývají při svalových chorobách nejvíce postiženy. Nejčastěji udávanou lokalizací u pacientů s DM je dolní oblast zad, stehna, lýtka, paže, ramena, krk, ale může být i v méně obvyklých místech – hlava, předloktí, ruce, zápěstí, hrudník, kyčle, hýždě, kolena, kotníky, chodidla (Jensen et al., 2008; Schneider-Gold et al., 2004). Výskyt bolesti současně na více místech není neobvyklý. Bolest v některých oblastech jako záda či klouby nebude mít pravděpodobně příčinu v této nemoci, patří mezi časté potíže v široké populaci, tedy bez svalového poškození. Každopádně, slabost postižených svalů trupu a nerovnováha mezi jednotlivými svalovými skupinami (flexory vs. extenzory) může přispívat k většímu zatížení těchto oblastí a následně vyvolat bolest i zde. Povětšinou se u myotonické dystrofie jedná o bolest symetrickou.

Charakter bolesti u pacientů s DM může být rozdílný: trhavý, bodavý, tíživý, křečovitý, vyčerpávající či pobolívání nebo má bolest charakter nepříjemných pocitů ve svaích, jako je napětí, pocit tíhy, citlivost, pálení či brnění (George et al., 2004). Stejný pacient povětšinou udává zkušenost s více typy bolesti. Tyto deskriptory by mohly poukazovat na neuropatický původ bolesti. Nejsou však zatím žádné studie, které by zkoumaly jejich původ u pacientů s myotonickou dystrofií. Na možnost neuropatického původu bolesti bylo poukázáno v jedné studii, kde se zkoumal charakter a frekvence svalové bolesti u pacientů s myotonickou dystrofií (Parmová et al., 2014). Ve zkoumaném vzorku nemocných byl porovnán výskyt bolesti u pacientů s diabetem a bez diabetu pátrajíc po jedné z nejčastějších příčin neuropatie, a to diabetické neuropatii. Tato domněnka nebyla potvrzena, nebyl prokázán signifikantně vyšší výskyt bolesti u pacientů s diabetem než u pacientů bez této choroby. Jelikož tato studie nebyla zaměřena na uvednou problematiku, nebylo možné posoudit i jiné příčiny neuropatické bolesti.

Povětšinou se v literatuře uvádí, že je bolest častějším problémem u nemocných s druhým typem myotonické dystrofie než u prvního typu. Proto je více studií zaměřeno na zkoumání bolesti u pacientů s DM2. Byly však provedeny i studie, kde se frekvence bolesti u obou forem myotonické dystrofie zdají být srovnatelné

(Parmová et al., 2014). V tomto porovnání se zároveň zjistila i obdobná intenzita a charakter bolesti mezi těmito dvěma skupinami pacientů. Fakt, že je bolest častěji popisovaná u pacientů s DM2, se někdy vysvětluje rozdílným vnímáním nemoci u obou skupin. Pacienti trpící DM1, jež mají na rozdíl od pacientů s DM2 větší pohybové a systémové postižení, si obvykle stěžují méně na bolesti, protože to není v popředí potíží. Tato hypotéza a zjištění jsou důležitá z hlediska cíleného vyhledávání bolesti u nemocných, kteří ji primárně neverbalizují.

Bolest může být také iniciálním symptomem projevů myotonické dystrofie (Papadimas et al., 2015). Může se jednat o jakýkoliv typ bolesti. Hilbert et al. (2013) zveřejnili data z Národního registru pacientů s myotonickou dystrofií v USA, kde zjistili, že bolest je důležitým ukazatelem počátku rozvoje choroby. Námaňový syndrom bolesti svalů jako základní diagnóza byl nesprávně stanoven u pacienta po dobu 13 let, než byla stanovená diagnóza DM2 (Hilbert et al., 2013).

Ovlivnění bolesti u myotonické dystrofie

Mnohdy pacienti udávají, že je bolest závislá na cvičení. Bolest se objevuje nebo se zvyší její intenzita v průběhu cvičení s následným ústupem bolesti v klidu. Můžeme se však setkat i s případy, kdy pacienti udávají, že cvičení o nízké intenzitě přináší úlevu od bolesti (Suokas et al., 2012). Dalšími faktory, které mohou ovlivnit bolest, je pohmat nebo teplota. Je známo, že chlad negativně ovlivňuje jeden z hlavních symptomů myotonické dystrofie, což je myotonie. Taktéž však pacienti udávají i nárůst bolesti v souvislosti s chladem (Schneider-Gold et al.,

2004; George et al., 2004). Teplo naopak přináší úlevu od bolesti (George et al., 2004; Suokas et al., 2012). Také nárůst hladiny draslíku v krvi může u některých pacientů zhoršit svalové křeče stejně jako bolesti, proto je důležité udržovat normokalemii (Udd et al., 2006).

Myotonie je jedním z klíčových projevů myotonické dystrofie. Jedná se o poruchu relaxace kosterních svalů po volní kontrakci. Někteří autoři uvádějí, že pacienti s bolestí trpí větší ztuhlostí svalů než pacienti bez bolesti (Suokas et al., 2012). Jiná pozorování však neprokázala větší frekvenci výskytu bolesti u nemocných s myotonií než u těch bez přítomnosti myotonie. Také frekvence a intenzita bolesti mezi pacienty s myotonií střední a výrazné intenzity nebyla významně rozdílná (Parmová et al., 2014).

Bolest a kvalita života

Myotonická dystrofie s projevy svalového postižení a dalších orgánových systémů negativně ovlivňuje kvalitu života nemocných. Taktéž i bolest významně interferuje s denními činnostmi, čímž výrazně zasahuje do běžných denních aktivit. Pacienti často popisují, že je bolest jeden z nejvíce obtěžujících a hendikepujících příznaků nemoci. Řada studií dokládá, že bolest značně zhoršuje kvalitu života pacientů (Suokas et al., 2012; Parmová et al., 2014). Ve standardizovaných dotaznících (36-Item Short Form Health Survey (SF-36), Brief Pain Inventory) obvykle má velké procento pacientů s DM zvýšené skóre pro tělesnou bolest. Bolest má nepříznivý vliv nejen na práci, mobilitu či celkovou aktivitu nemocných, ale také na spánek či náladu. Může mít významný dopad na sociální integraci stejně jako na pracovní uplatnění nemocných.

Léčba bolesti u myotonické dystrofie

Léčba svalové bolesti u pacientů s DM nemá specifický režim. Neexistují cílené prospektivní, placebem kontrolované studie, které by nám odpověděly, zda je medikamentózní či jiná instrumentální léčba účinná a které léky jsou vhodné. Nejčastěji užívanou terapií je medikamentózní léčba, kde postupujeme podle obecných doporučení pro léčbu bolesti. Pacienti užívají nesteroidní antiflogistika, paracetamol či opioidy. Přesto dle našich zkušeností bolest často nereaguje na běžnou analgetickou terapii. V tomto případě bývají spíše účinné léky používané na neuropatickou bolest: gabapentin, pregabalin, tricyklická anidepresiva, karbamazepin, baclofen nebo fenytoin (Jensen et al., 2008; Suokas et al., 2012). U našich pacientů je nejčastější volbou gabapentin. Mexiletin, jež je základním lékem pro ovlivnění myotonie, může mít také pozitivní vliv na bolest. Tento lék někteří autoři uvádějí jako volbu v případech časté a obtížně léčitelné bolesti (Jensen et al., 2008; Udd et al., 2006). Většinou je medikace bolesti užívaná pacienty jednou týdně a častěji (Suokas et al., 2012). Poměrně častou volbou terapie je také fyzikální léčba (teplo, chlad, masáže, posilovací cvičení), akupunktura, nervové blokády nebo marihuana (Jensen et al., 2008). Pro některé pacienty může přinést prospěch i rehabilitace zaměřena na bolest. Pokud pacient vyžaduje tlumení bolestí v pooperačním období, je vhodné volit agresivnější terapii i s užitím intravenózní léčby (Udd et al., 2006). Pro zvýšení úspěchu v léčbě bolesti u nemocných s DM je zapotřebí terapii přizpůsobit každému pacientovi individuálně.

LITERATURA

1. Abresch RT, Carter GT, Jensen MP, Kilmer DD. Assessment of pain and health-related quality of life in slowly progressive neuromuscular disease. *Am J Hosp Palliat Care* 2002; 19: 39–48.
2. Arsenault ME, Prévost C, Lescault A, Laberge C, Puymirat J, Mathieu J. Clinical characteristics of myotonic dystrophy type 1 patients with small CTG expansions. *Neurology* 2006; 66(8): 1248–1250.
3. Fu YH, Pizzuti A, Fenwick RG Jr, King J, Rajnarayan S, Dunne PW, Dubel J, Nasser GA, Ashizawa T, de Jong P, Wieringa B, Korneluk R, Perryman MB, Epstein HF, Thomas Caskey C. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science* 1992; 255: 1256–1258.
4. George A, Schneider-Gold C, Zier S, Reiners K, Sommer C. Musculoskeletal pain in patients with myotonic dystrophy type 2. *Arch Neurol* 2004; 61: 1938–1942.
5. Graven-Nielsen T, Mense S. The peripheral apparatus of muscle pain: evidence from animal and human studies. *Clin J Pain* 2001; 17: 2–10.

6. Hilbert JE, Ashizawa T, Day JW, Luebke EA, Martens WB, McDermott MP, Tawil R, Thornton CA, Moxley RT 3rd. Diagnostic odyssey of patients with myotonic dystrophy. *J Neurol* 2013; 260(10): 2497–2504.
7. Jensen MP, Abresch RT, Carter GT, McDonald CM. Chronic pain in persons with neuromuscular disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86(6): 1155–1163.
8. Jensen MP, Hoffman AJ, Stoelb BL, Abresch RT, Carter GT, McDonald CM. Chronic pain in persons with myotonic dystrophy and facioscapulohumeral dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89(2): 320–328.
9. Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, Jacobsen JF, Kress W, Naylor SL, Day JW, Ranum LP. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001; 293(5531): 864–867.
10. Mäntyselkä PT, Turunen JH, Ahonen RS, Kumpusalo EA. Chronic pain and poor self-rated health. *JAMA* 2003; 290(18): 2435–2442.

11. Martin EA, Barresi R, Byrne BJ, Tsimerinov EI, Scott BL, Walker AE, Gurudevan SV, Anene F, Elashoff RM, Thomas GD, Victor RG. Tadalafil alleviates muscle ischemia in patients with Becker muscular dystrophy. *Sci Transl Med* 2012; 4(162): 162–155.
12. Mense S. Muscle pain: mechanisms and clinical significance. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(12): 214–219.
13. Meola G, Moxley RT, III. Myotonic dystrophy type 2 and related myotonic disorders. *J Neurol* 2004; 251(10): 1173–1182.
14. Nelson MD, Rader F, Tang X, Tavayev J, Nelson SF, Miceli MC, Elashoff RM, Sweeney HL, Victor RG. PDES inhibition alleviates functional muscle ischemia in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 2014; 82(23): 2085–2091.
15. Papadimas GK, Kekou K, Papadopoulos C, Kararizou E, Kanavakis E, Manta P. Phenotypic variability and molecular genetics in proximal myotonic myopathy. *Muscle Nerve* 2015; 51(5): 686–691.
16. Parmová O, Vohánka S, Strenková J. The character and frequency of muscular pain in myotonic dystrophy and their relationship to myotonia. *Int J Neurol Neurother* 2014; 1: 2.

17. Schneider-Gold C, Beer M, Kostler H, Buchner S, Sandstede J, Hahn D, Toyka KV. Cardiac and skeletal muscle involvement in myotonic dystrophy type 2 (DM2): a quantitative ³¹P-MRS and MRI study. *Muscle Nerve* 2004; 30: 636–644.
18. Smith AE, McMullen K, Jensen MP, Carter GT, Molton IR. Symptom burden in persons with myotonic and facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 2014; 93(5): 387–395.
19. Suokas KI, Haanpää M, Kautiainen H, Udd B, Hietaharju AJ. Pain in patients with myotonic dystrophy type 2: a postal survey in Finland. *Muscle Nerve* 2012; 45(1): 70–74.
20. Thomas GD. Functional muscle ischemia in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Front Physiol* 2013; 4:381.
21. Tieleman AA, Jenks KM, Kalkman JS, Borm G, van Engelen BG. High disease impact of myotonic dystrophy type 2 on physical and mental functioning. *J Neurol* 2011; 258(10): 1820–1826.
22. Udd B, Meola G, Krahe R, Thornton C, Ranum LP, Bassez G, Kress W, Schoser B, Moxley R. 140th ENMC International Workshop: Myotonic Dystrophy DM2/PROMM and other myotonic dystrophies with guidelines on management. *Neuromuscul Disord* 2006; 16(6): 403–413.
23. Ursu SF, Alekov A, Mao NH, Jurkat-Rott K. CIC1 chloride channel in myotonic dystrophy type 2 and CIC1 splicing in vitro. *Acta Myol* 2012; 31(2): 144–153.