Diagnostický algoritmus u svalových dystrofií

MUDr. Radim Mazanec, Ph.D.¹, MUDr. Lívie Mensová¹, MUDr. Daniel Baumgartner¹,

MUDr. Veronika Potočková¹, prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.²

¹Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

Diagnostický algoritmus svalových dystrofií se v uplynulé dekádě výrazně změnil, a to zejména díky rozvoji a zvýšení dostupnosti molekulárně genetických a zobrazovacích metod. Aktuálně, kromě podrobně odebrané anamnézy, detailního klinického vyšetření, biochemického a elektrofyziologického testování, přibýlo vyšetření svalů magnetickou rezonancí a nové metody molekulárně genetického vyšetření, naopak svalová biopsie přestala být nezbytnou metodou v diagnostice hereditárních myopatií. Rutinní provádění MRI u pacientů se svalovými dystrofiemi umožnilo odhalení a popsání vzorců svalového postižení (pattern of recognition) charakteristických pro určité klinické jednotky. Molekulárně genetická vyšetření pak, jako jediná, umožňují stanovení definitivní diagnózy na základě detekce kauzální mutace. Pro lepší orientaci v běžné ambulantní praxi popisuje článek hlavní kroky vedoucí k odhalení jednotlivých typů svalových dystrofií s ohledem na úroveň dnešních znalostí a zkušeností.

Klíčová slova: svalové dystrofie, myopatie, hyperCKémie, myogenní léze, vzorec svalového postižení.

Diagnostics algorithm of muscular dystrophies

The diagnostics algorithm of muscular dystrophies has changed significantly over the past decade, mainly due to the development and increase of availability of molecular genetics and imaging methods. The golden standard of detailed medical history, attentive clinical examination, biochemical and electrophysiological testing now includes also magnetic resonance imaging and targeted or more extensive molecular genetic examinations, while muscle biopsy ceased to be the first choice method in the diagnostic process of hereditary myopathies. Routine MRI performance in patients with muscle dystrophies allowed the detection and description of patterns of recognition characteristic for certain clinical units. Molecular genetic examinations as the only one allow definitive diagnosis to be determined by causal mutation detection. For better orientation in common outpatient practice, the article describes the crucial steps leading to the discovery of individual types of muscular dystrophy with respect to the level of today's knowledge and experience.

Key words: muscular dystrophy, myopathy, hyperCKaemia, myogenic lesions, pattern of recognition.

Úvod

Diagnostický algoritmus svalových dystrofií se v uplynulé dekádě výrazně změnil, a to díky rozvoji a zvýšení dostupnosti molekulárně genetických a zobrazovacích metod, zejména magnetické rezonance (MRI). Nové poznatky a metody umožňují zjistit definitivní diagnózu u stále vyššího procenta dospělých pacientů s myopatií nejasné příčiny. Globální registry a rozsáhlé nadnárodní studie přinášejí klinimetrická data významně přispívající k pochopení přirozené-

ho průběhu jednotlivých typů onemocnění. Rutinní provádění MRI u pacientů se svalovými dystrofiemi umožnilo odhalení a popsání vzorců svalového postižení (pattern of recognition) charakteristických pro určité klinické jednotky. Klíčovou roli ve finální diagnostice pak představují molekulárně genetická vyšetření, umožňující identifikaci kauzální mutace. V reálné klinické praxi se klinická myologie stále potýká s řadou úskalí. Důležitá je včasná diagnostika, pro kterou je rozhodující správně odebraná anamnéza, vý-

stižný objektivní nález a dobře interpretovaná paraklinická vyšetření.

Anamnéza

Svalové dystrofie jsou dědičné všemi typy mendelovské dědičnosti, tj. autosomálně dominantně (AD), autosomálně recesivně (AR) i gonosomálně ve vazbě na X chromozom. Při AD typu dědičnosti je často pozitivní rodinná anamnéza např. u myotonických dystrofií 1. a 2. typu nebo u facioskapulohumerální dystrofie

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Radim Mazanec, Ph.D., radim.mazanec@email.cz

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(3): 190–194

Článek přijat redakcí: 19. 12. 2018

Článek přijat k publikaci: 1. 3. 2019

(FSHD). Sporadické formy, kdy pacient nemá v rodině příbuzné s podobným typem postižení, často poukazují na onemocnění s AR typem dědičnosti např. početná skupina pletencových svalových (limb girdle muscle dystrophy, LGMD). Ve vazbě na X chromozom se dědí nejčastější dystrofie dětského věku – dystrofinopatie Duchennova (DMD) a Beckerova (BMD). V rámci osobní anamnézy je důležitý věk nástupu prvních příznaků a jejich detailní popis. Nejen u dětí, ale i u dospělých má význam zhodnotit jejich motorické milníky (sed, stoj, chůze) a srovnání s vrstevníky ve škole. Přestože řada svalových dystrofií začíná v 1. a 2. dekádě, není výjimkou nástup příznaků nemoci ve věku nad 35 let např. u myotonické dystrofie 2. typu, FSHD, okulofaryngeální svalové dystrofie (OPMD) či LGMD. Zjišťujeme, zda pacient zvládne dřep a chůzi po schodech, ať už s oporou či bez ní, případně kdy tyto schopnosti ztratil. Průběh nemoci je u svalových dystrofií kontinuálně progresivní. V anamnéze se ptáme nejen na negativní (slabost), ale i na pozitivní myopatické symptomy (myalgie, crampi, spazmy). Ty mohou provázet myotonie kongenitální či dystrofické, ale i statinovou myopatii, myopatii při hypotyreóze či zánětlivé myopatie. Nesmíme zapomenout cíleně pátrat po poruchách relaxace (dekontrakce), hlavně při stisku, a po svalové ztuhlosti při změně polohy, často s akcentací v chladném prostředí a zlepšení po rozcvičení (tzv. pozitivní „warm up“ fenomén), které svědčí pro myotonii. Naopak fluktuující svalová slabost a unavitelnost svědčí spíše pro myastenii než pro dystrofii. Neměl by chybět ani dotaz na „trigger“, který příznaky spustil nebo spouští opakovaně (myotoxické léky, chlad, karbohydráty ve stravě, febrilní stav).

Objektivní nález

Myopatický syndrom, kterým se svalové dystrofie projevují, se obvykle manifestuje pletencovou svalovou slabostí, nejčastěji pelvifemorální, méně skapulohumerální (u FSHD). Svalovou slabost je nutné odlišit od svalové únavy, kdy pacient popisuje svalovou slabost dolních končetin, ale je schopen provést dřep, samostatně chodí a provedený svalový test nezjistí svalovou slabost. Objektivní nález by měl zhodnotit stupeň a distribuci svalové slabosti. Obvyklý myopatický vzorec ukazuje svalové atrofie a slabost v oblasti pánve, hýždí a stehy nebo slabost lopatkových svalů (scapula alata),

Obr. 1. Distribuce svalové slabosti u jednotlivých forem svalových dystrofií (Schoser, 2009)

svalů ramen a paží. Tomuto vzorci se vymyká např. myotonická dystrofie 1. typu, která se naopak iniciálně manifestuje slabostí distálních svalů rukou a peroneálních svalů nebo FSHD s oslabením mimických svalů. Rychlé a praktické je zhodnotit svalovou slabost semikvantitativně zkráceným svalovým testem (MRC sum score), který zahrnuje na horních končetinách (HK) abdukci ramene, flexi lokte a extenzi zápěstí, na dolních končetinách (DK) flexi kyčle, extenzi kolene a dorzální flexi nohy. Nesmí chybět vyšetření dřepu, zhodnocení chůze (kolébavá, kachní) a postury (hyperlordóza bederní, prominence břišní stěny). Součástí myologického nálezu je i vyšetření svalů hlavy (hypomimie u FSHD, MD1 či OPMD), krku a jazyka (makroglosie např. LGMD2I i FSHD, mikroglosie u MD1), fonace, artikulace i polykání. Důležité je zhodnocení trofiky svalů nejen vizuálně, ale i palpací. Časté jsou kontraktury, typicky Achillových šlach (DMD/BMD, LGMD2A), méně loktů (EDMD). Pozornosti by neměla uniknout pseudohypertrofie lýtek typická nejen pro pacienty, ale i symptomatické přenašečky DMD/BMD a pacienty s LGMD2I. Součástí vyšetření je rovněž cílené pátrání po přítomnosti mimosvalových příznaků. Zásadní je vyšetření srdce (poruchy srdečního rytmu u MD1 a EDMD nebo dilatační kardiomyopatie u DMD/BMD či LGMD2I), respiračních svalů (klidová či námahou provokovaná hypoventilace, nápadné zhoršení respirační funkce vleže, neschopnost vykašlat, denní hypersomnie a cefalea). Presenilní katarakta je poměrně častá u myotonických dystrofií, zejména typu 1, a pomůže směřovat další diagnostické procedury. Při důvodném klinickém podezření na některý

z uvedených příznaků je nutné pacienta odeslat k podrobnějšímu vyšetření u specialisty příslušné odbornosti.

Paraklinické testy

Positivní rodinná anamnéza, věk nástupu choroby a distribuce svalové slabosti jsou základními indikátory pro další testování.

Biochemické vyšetření

V běžné praxi následuje, po klinickém zhodnocení, biochemické vyšetření svalových enzymů – kreatinkinázy (CK), laktátdehydrogenázy (LD) a aspartátaminotransferázy (AST). Příčinou elevace CK (hyperCKémie) u myopatií je strukturální porucha membrány svalového vlákna. Doporučujeme provést vyšetření celého souboru jaterních enzymů, protože svalové dystrofie jsou často spojené s elevací transamináz ALT a AST, což bývá mylně považované za poruchu jater. Pro primární svalovou lézi svědčí elevace pouze CK, LD a AST při normální hodnotě GMT. Pokud jde o vyšetření CK, není třeba vyšetření jednotlivých frakcí (CK-MB, CK-MM), ale zajímá nás pouze celková hodnota CK. Elevace CK však může mít jiné příčiny než svalovou dystrofii. Dnes se setkáváme s elevací CK u mladých mužů po cvičení v posilovnách, běhu či jiných sportovních aktivitách, která může přetrvávat i několik dnů a je proto třeba odběr provést alespoň po tří denním fyzickém klidu. Jinou příčinou může být kontuze svalu, ale také neurogenní léze, zejména nemoci motoneuronů. Naopak se není třeba obávat elevace CK po jehlové EMG. Svalové dystrofie vykazují různé hodnoty CK v závislosti na typu svalové dystrofie a stadiu nemoci. Násobně

zvýšené hodnoty CK jsou typické pro dystrofinopatie DMD/BMD nebo LGMD2I, naopak jen lehká elevace nebo normální hodnoty provází např. myotonické dystrofie nebo FSHD. Elevace CK je důležitý biomarker k detekci dosud asymptomatických nositelů mutace v rodinách s familiárním výskytem dystrofie (myotonická dystrofie, FSHD) či žen-přenašeček u dystrofinopatií DMD/BMD a může být důvodem k cílenému DNA vyšetření. Vysoká hladina CK v diferenciální diagnostice svědčí proti myopatiím s normální hodnotou CK např. steroidní myopatie, benigní kongenitální myopatie nebo myastenia gravis či periodická paralýza. Hodnota CK může klesat na normální hodnoty v pokročilém stadiu svalové dystrofie, kdy jsou pokročilé svalové atrofie. HyperCKémie může být jediným abnormálním nálezem ukazujícím na poruchu kosterního svalu různé etiologie. Doporučený postup u pacientů s izolovanou hyperCKémií je k dispozici jako EFNS guidelines 2010. Aktuálně se při odběru krve k biochemickému vyšetření zvažuje i odběr krve pro test suché kapky (Dried Blood Spot – DBS) v rámci screeningu nejčastější metabolické myopatie u dospělých – glykogenóza II (GSD II, Pompeho nemoc).

Elektromyografie (EMG)

V diagnostickém algoritmu svalových dystrofií je EMG důležitou metodou, která má za úkol:

- odlišit myogenní a neurogenní lézi (např. spinální svalovou atrofií, motorickou neuropatii či nemoc motorického neuronu)
- odlišit myogenní lézi od poruchy nervosvalového přenosu (např. myastenia gravis)
- odlišit myogenní lézi s myotonií nebo bez ní (např. myotonická dystrofie)
- zjistit distribuci myogenní léze, její aktivitu a stupeň postižení svalu

Konvenční EMG zahrnuje kondukční studie alespoň jednoho motorického a senzitivního nervu na HK a DK (např. n. peroneus, n. suralis a n. ulnaris). V případě diferenciální diagnostiky proti myastenia gravis je nutno provést test repetitivní stimulace a vyšetření single fiber (SF EMG). Zásadní roli má jehlová EMG. Její senzitivita detekovat myogenní lézi závisí na výběru svalu, použitých EMG technikách a zkušenosti vyšetřujícího. U svalových dystrofií se pohybuje kolem 70% (Fuglsang-Frederiksen, 2006). Cenná je detekce myotonických výbojů, při jejich zachytu je možno cílit DNA dia-

gnostiku na dystrofické či nedystrofické myotonie. Kromě myotonických výbojů můžeme u svalových dystrofií registrovat i abnormní spontánní aktivitu charakterizovanou výskytem fibrilací a pozitivních ostrých vln (fibs + PSW). Volní aktivita je spojená s časným nábořem motorických jednotek (MUP) a nábořová křivka je nižší než normálně (obvykle < 1,0 mV). Při multiMUP analýze obvykle registrujeme MUP nízké amplitudy a krátkého trvání, naměřené parametry porovnáváme s nomogramy pro daný věk a sval. V případě jasného klinického nálezu je povinným minimem vyšetřit proximální a distální sval na HK a stejně i na DK např. m. biceps brachii a m. IDI (insetosseus dorsalis primus) na HK, dále m. vastus lateralis/medialis a m. tibialis anterior na DK a při nejasném nálezů ještě doplnit např. thorakální paraspinnální svaly. Senzitivitu můžeme zvýšit kombinací různých metod analýzy svalové aktivity (např. kromě spontánní a volní aktivity doplníme multiMUP analýzu a turns/amplitude (T/A) analýzu).

Zobrazovací metody

Důležitou součástí diagnostického procesu i následné péče o pacienty se svalovými dystrofiemi se v posledních letech staly zobrazovací metody, a to zejména magnetická rezonance (MRI). Umožňuje neinvazivní zobrazení všech svalových skupin ve vysokém rozlišení, posouzení svalové atrofie a díky využití vhodných sekvencí výbornou detekci tkáňových změn charakteru edému či tukové přestavby. Hlavní přínos MRI spočívá nejen ve stanovení rozsahu a stupně poškození jednotlivých svalů, ale také v možnosti identifikovat vzorec postižení svalů (pattern of involvement), který je charakteristický pro určitou klinickou jednotku. Těchto informací lze následně využít při indikaci dalších invazivních či nákladných vyšetření. Stanovit rozsah poškození svalů pomocí MRI je klíčové pro cílenou svalovou biopsii. Identifikace vzorce svalového postižení může podpořit zamýšlenou klinickou diagnózu, zúžit rozsah diferenciálně diagnostických úvah a vést k cílenému genetickému vyšetření. Korelace MRI nálezu a fenotypu pacienta hraje roli rovněž v objasňování nalezených mutací nejasného významu.

MRI svalů se nejčastěji provádí na běžně dostupných přístrojích s magnetickým polem o síle 1,5 případně 3,0 Tesla bez využití kontrastní látky. Všeobecně platný protokol pro diagnostiku svalových onemocnění v tuto chvíli neexistuje. Standardně využívanými sekvencemi jsou T1

(turbo/fast) spin echo a STIR. Základem je axiální zobrazení pánevního pletence, stehna a lýtek. Při nastavení tloušťky řezy (slice thickness) 5–8 mm a mezery mezi řezy (slice gap) 5–10 mm. U dětských pacientů je žádoucí zkrácení protokolu, toho lze docílit rozšířením mezery mezi řezy na 20–50 mm. Doba strávená v přístroji se zkrátí na cca 30 min. a protokol je úspěšně aplikovatelný i u dětí starších čtyř let bez nutnosti sedace či celkové anestezie. U mladších dětí je na místě zvážit možný přínos MRI versus rizika spojená se sedací a anestézií, od zobrazení případně ustoupit a provést přednostně molekulárně genetické vyšetření. V indikovaných případech (předpoklad méně obvyklé ložiskové změny, vyšetření jiných svalových skupin např. žvýkácké svaly, kořen jazyka) lze doplnit zobrazení v rovině koronární či sagitální.

Obr. 2. Pacientka nar. 1985 s pletencovou svalovou dystrofií s mutací v genu pro calpain 3 (LGMD R1 calpain3-related, LGMD2A), axiální řezy pánví, stehnem, lýtkem v sekvenci T1. Pánev: tuková přestavba a atrofizace m. gluteus minimus a méně medius oboustranně, quadratus femoris, obturator internus, pectineus, adduktory. Stehna: tuková přestavba a atrofie m. semimembranosus, semitendinosus, biceps femoris, hlavně dlouhá hlava. Lýtka: tuková přestavba a atrofizace svalů v zadním kompartmentu – nejvíce m. gastrocnemius medialis, dále m. soleus. Dole: vzorec svalového postižení (Straub et al., 2012). Obrázek použit s laskavým svolením JL Kliniky, s. r. o.

Obr. 3. Pacientka nar. 1985 s *pletencovou svalovou dystrofií s mutací v genu pro fukutin related protein (LGMD R9 dystroglycan-related, LGMD2I)*, axiální řezy pánví, stehnem, lýtkem v sekvenci T1; pánev, stehna: pokročilá atrofie a tuková přestavba. Lýtko: nejvýrazněji postižen *m. gastrocnemius medialis*, mírněji *lateralis* a *m. soleus*, *m. tibialis anterior* charakteristicky ušetřen. Dole: vzorec svalového postižení (Straub et al., 2012). Obrázek použit s laskavým svolením JL Kliniky, s. r. o.

Svalová biopsie

Role svalové biopsie v diagnostice myopatií se v uplynulých letech změnila, toto nákladné a invazivní vyšetření přestalo být metodou první volby. U hereditárních myopatií je indikována v případě, že nelze provést molekulárně genetické vyšetření (u svalových dystrofií spíše výjimečná situace) nebo naopak situace, když molekulárně genetické vyšetření odhalí tzv. varianty nejasného klinického významu a svalová biopsie může být dalším krokem k upřesnění kauzální mutace. Odlišná je situace u získaných myopatií, zejména imunitně mediovaných (polymyozitida, dermatomyozitida, inclusion body myozitida, akutní nekrotizující myopatie, vaskulitidy). U svalových dystrofií jsou biopsie prováděny vzácně a jejich hodnocení vyžaduje zkušeného myopatologa. Riziko představují hlavně buněčné infiltráty v histopatologických

Obr. 4. Pacient nar. 1999 s *Beckerovou svalovou dystrofií (bodová mutace del. intronu 52 c.7660+4delA)*. Axiální řezy pánví, stehnem, lýtkem v sekvenci T1. Pánev: povšechná tuková přestavba všech zobrazovaných svalů zad, břicha, pánve, kromě přímých břišních svalů a nejméně postižen je povrchový šikmý břišní sval bilat. Tuková přestavba svalů pánevního dna. Stehna: pokročilá tuková přestavba svalů ve všech svalových skupinách. Málo postižená je krátká hlava *m. biceps femoris*. Ušetřen je *m. sartorius* a *m. gracilis*, distální části *m. semimembranosus*. Tyto svaly jsou naopak hypertrofické. Lýtko: převažující tuková přestavba svalů lýtek. Nepostižen je *m. tibialis posterior*, *m. flexor digitorum longus*, málo postižen *m. tibialis anterior* a *m. flexor hallucis longus*. Obrázek použit s laskavým svolením JL Kliniky, s. r. o.

nálezích, které mohou být chybně interpretovány jako primárně zánětlivé a vést k nesprávné diagnóze myozitidy. Zásadním požadavkem je, aby sval nebyl atrofický nebo vazivově změněný (tzv. end-stage muscle). Velkým přínosem je provedení MRI nebo sonografie svalů před plánovanou biopsií. MRI/sono umožní určit svaly se středním stupněm poškození (tj. s přítomností patologie, ale ne zcela přestavěného), čím zvýší výtěžnost biopsie a minimalizuje riziko rebiopsie. Pro výtěžnost biopsie je dále rozhodující správný odběr a zpracování vzorku svalu. Jelikož se vzorek zpracovává mražením (izopentan nebo zkapalněný propan-butan) a analyzuje se metodami enzymové histochemie, imunohistologicky a elektronovým mikroskopem, je lépe biopsie zpracovat v laboratořích se zkušeným personálem a odpovídajícím vybavením (FN Motol nebo FN Brno). Pro histopatologa je velmi důležitá správně vyplněná žádanka se stručnou epikrizou nemoci, výsledky CK, myoglobinu, EMG, údaje o užívaných lécích, krátká diagnos-

tická rozvaha (Zámečník, 2018). U některých svalových dystrofií nevedou svalové biopsie k finální diagnóze (např. myotonické dystrofie, FSHD, OPMD) a při podezření na tyto jednotky má preferenci DNA vyšetření.

Metabolické vyšetření

V rámci diferenciální diagnostiky u svalových dystrofií je metabolické vyšetření často součástí diagnostické rozvahy, zejména při rekurentní myoglobinurii nebo nápadné intoleranci fyzické zátěže. Tyto stavy provází tři základní metabolické poruchy – glykogenózy, poruchu metabolismu mastných kyselin a mitochondriální myopatie s poruchou dýchacího řetězce (Bernardo, 2010). Při podezření na glykogenózu II (Pompeho nemoc) je doporučen screeningový test suché kapky, který se opět provádí plošně v rámci celorepublikového screeningu od r. 2018 (Mensová, 2018). V komplikovaných případech nebo při sporném výsledku screeningového testu poskytuje další diagnostiku metabolických a mitochondriálních myopatií Ústav dědičných poruch metabolismu Všeobecné fakultní nemocnice Praha 2 (www.udmp.lf1.cuni.cz).

Molekulárně genetické vyšetření

V současné době představují molekulárně genetická vyšetření u svalových dystrofií finální diagnostický výstup. Tyto metody zaznamenaly v uplynulých deseti letech obrovský vývoj od klasického sekvenování jednoho genu, přes masivní paralelní sekvenování až po celoxomové (whole exom sequencing – WES) nebo celogenomové sekvenování (whole genom sequencing – WGS). Je nezbytné, aby se neurolog alespoň rámcově seznámil s těmito metodami a dokázal jejich výsledky interpretovat, pokud tyto metody používá.

Standardně postupujeme tak, že podle fenotypu a paraklinických metod (biochemie, EMG, MR kosterních svalů) indikujeme, pokud možno, cílenou DNA diagnostiku, tj. vyšetření pouze jednoho genu (single gene testing např. DMD/BMD, MD 1+2, konkrétní typ LGMD), pokud fenotyp neumožní cílené vyšetření jednoho genu nebo byl výsledek negativní, pak je možné provést vyšetření panelu genů (Sequence Capture), pokud ani v tomto případě není nalezená kauzální mutace, provádí se celoxomové sekvenování tzv. whole exom sequencing (WES) a výjimečně celogenomové

sekvenování tzv. whole genom sequencing (WGS). V České republice t. č. provádí masivní paralelní sekvenování (SeqCap) pouze Centrum molekulární biologie a genové terapie IHOK FN Brno. Tato vyšetření ovšem mohou indukovat další diagnostické procesy, neboť generují kromě kauzálních mutací i tzv. varianty nejasného klinického významu, které

pak musí umět žádající neurolog zhodnotit, zda odpovídají či neodpovídají fenotypu a paraklinickým testům. Spolupráce neurologa, klinického genetika a často i histopatologa je tedy velmi úzká a vede nejen k odhalení kauzální mutace a tím k definitivní diagnóze, ale umožní spolehlivé genetické poradenství a preimplantační diagnostiku.

Indikace k molekulárně genetickým vyšetřením jsou, dle platné legislativy, v rukou klinických genetiků (odbornost 208) nebo vybraných neuromuskulárních center v síti ERN (European Reference Network for rare or low prevalence complex diseases) ve FN Motol a FN Brno.

LITERATURA

1. Berrardo A, DiMauro S, Hirano M. A Diagnostic Algorithm for Metabolic Myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010; 10(2): 118–126.
2. Fugelsang-Frederiksen A. The role of different EMG methods in evaluating myopathy. *Clin Neurophysiol.* 2006; 117(6): 1173–1189.
3. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Sacconi S, Siciliano G, Vilchez JJ, Hilton-Jones D. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol* 2010; 17: 767–773.
4. Mensová L, Parmová O. Celonárodní screening Pompeho nemoci u pacientů s nespecifikovanou svalovou slabostí, hyperCKémií a respirační insuficiencí. *Neurol. praxi* 2018; 19(4): 306–308.
5. Paganoni S, Amato A. Electrodiagnostic Evaluation of Myopathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2013; 24(1): 193–207.
6. Schoser B. Klinische Phänotypen hereditärer Myopathien und die Indikation zur Muskelbiopsie. *Akt Neurol* 2009; 36: 221–226.
7. Straub V, Carlier PG, Mercuri E. TREAT-NMD workshop: Pattern recognition in genetic muscle diseases using muscle MRI. *Neuromuscular Disorders.* 2012; 22: S42–S53. DOI: 10.1016/j.nmd.2012.08.002. ISSN 09608966.
8. Wattjes MP, Fischer D. *Neuromuscular imaging.* New York: Springer, 2013. ISBN 978–1-4614–6551–5.
9. Zámečník J. Svalová biopsie v deseti bodech. *CeskSlov Neurol N* 2018; 81(3): 358–361.