

# Duchennova svalová dystrofie

MUDr. Lenka Juříková<sup>1</sup>, MUDr. Zdeňka Bálintová<sup>1</sup>, MUDr. Jana Haberlová, Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neuromuskulární centrum Kliniky dětské neurologie FN Brno a LF MU, Brno

<sup>2</sup>Neuromuskulární centrum Kliniky dětské neurologie FN Motol, Praha

Duchennova a Beckerova svalová dystrofie, které jsou způsobeny mutacemi v genu pro dystrofin, patří k nejčastějším svalovým onemocněním dětského věku. První příznaky zahrnují obvykle opoždění motorického vývoje, potíže s běháním nebo s chůzí do a ze schodů. Klasickým příznakem je i tzv. Gowersův manévr. Později se přidává i respirační insuficience a srdeční potíže, které bývají mezi 25.–30. rokem věku příčinou smrti. Diagnostika je založena na klinickém obraze a výsledcích pomocných vyšetření (zejména na extrémní elevaci CK). Potvrzení diagnózy probíhá na molekulárně genetické úrovni. Onemocnění je stále kauzálně nevyléčitelné, nicméně pokroky ve vedení multidisciplinární péče a nové možnosti léčby výrazně prodloužily život a zlepšily jeho kvalitu u těchto pacientů.

**Klíčová slova:** Duchennova/Beckerova svalová dystrofie, dystrofin, kreatinkináza, ataluren, multidisciplinární péče.

## Duchenne muscular dystrophy

Duchenne/Becker muscular dystrophy, caused by mutations in dystrophin gene, is one of the most frequent muscular dystrophies. First symptoms of DMD include delayed motor milestones, difficult running or climbing stairs. Boys with DMD use the Gower's maneuver to arise from floor. Cardiomyopathy and respiratory failure most often occur in the third decade. Diagnostic process is based on clinical picture, blood tests results (esp. elevated CK) and confirmation on molecular genetic base. Treatment aims to control symptoms. New drugs in clinical practice as well as in clinical trials together with better multidisciplinary care can prolong patients life and improve its quality.

**Key words:** Duchenne/Becker muscular dystrophy, dystrophin, creatinkinase, ataluren, multidisciplinary care.

## Úvod

Duchennova a Beckerova svalová dystrofie (DMD/BMD) jsou se svou incidencí 1 : 5 000 resp. 1 : 18 000 narozených chlapců nejčastějšími svalovými onemocněními dětského věku (Yiu et Kornberg, 2008). Onemocnění je způsobeno mutacemi v dystrofinovém genu, který kóduje tvorbu proteinu dystrofinu. Ten je součástí dystrofin-glykoproteinového komplexu a je důležitý pro stabilizaci sarkolemy během kontrakce a relaxace svalu. Jeho absence pak vyústí ve svalovou slabost, která se postupně zhoršuje (Bushby et Bourke et al., 2005).

Onemocnění bylo poprvé popsáno francouzským neurologem Guillaumem Benjaminem Amand Duchennem v roce 1860. Jeho mírnější varianta je pojmenována po německém lékaři

Peteru Elimu Beckerovi, který ji popsal v roce 1950. V roce 1986 pak vědci identifikovali gen, jehož mutace způsobují DMD. V roce 1987 byl následně objeven protein spojený s tímto genem, který byl pojmenován dystrofin (Mrázová, 2016).

## Molekulárně genetická podstata onemocnění

Dystrofinový gen patří se svou velikostí 24 Mb k největším genům lidského genomu a je lokalizován v chromozomální lokaci Xp21.2. Právě jeho velikost jej činí náchylným k nejčastějším typům mutací. Nejčastěji nacházíme delece jednoho nebo více exonů (60 % mutací), 20 % tvoří bodové mutace (z nichž jsou nejčastější non-sense bodové mutace), u cca 10 % pacientů nalezneme duplikaci exonů a u 5 %

prokážeme translokaci či mutace není nalezena (Dent et al., 2005). Dystrofinový gen je vázaný na X chromozom. DMD je tedy X vázané, recesivně dědičné onemocnění, které se klinicky manifestuje především u chlapců, zatímco dívky jsou obvykle asymptomatickými přenašečkami s minimálními potížemi. Až 30 % žen přenašeček popisuje obtíže nejčastěji charakteru zvýšené svalové únavy, svalových křečí, ojediněle i známek pletencové svalové slabosti. U žen přenašeček je i zvýšené riziko pro kardiální obtíže.

## Klinický obraz

První klinickou známkou onemocnění může být opoždění vertikalizace, velmi často s přeskočením fáze lezení a pozdním začátkem samostatné chůze. Časté je i opoždění vývoje



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Lenka Juříková, jurikova.lenka@fnbrno.cz  
Neuromuskulární centrum Kliniky dětské neurologie FN Brno a LF MU  
Černopolní 9, 613 00 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(3): 180–182  
Článek přijat redakcí: 18. 11. 2018  
Článek přijat k publikaci: 3. 5. 2019

**Obr. 1.** Pseudohypertrofie lýtek

řeči. Typické známky onemocnění se manifestují obvykle kolem třetího roku života. Objevují se potíže s chůzí, která je kolébavá, nestabilní, s bederní hyperlordózou. Rodiče většinou udávají, že chlapec nestačí vrstevníkům, či má atypický stereotyp pohybu, častěji padá. Velmi často pacienti našlapují na špičky z důvodu kontraktur šlach m. triceps surae. Problémy se akcentují při chůzi do a ze schodů. Typickou známkou je i tzv. Gowersův manévř („šplhání“ po svých dolních končetinách v situaci, kdy se mají zvednout ze dřepu či země). Nápadná je pseudohypertrofie lýtek způsobená náhradou aktivní svalové hmoty vazivem a tukem. Po několikaletém období relativní stabilizace dochází obvykle po šestém roce věku k progresi svalové slabosti, chlapci postupně ztrácejí schopnost samostatné chůze (většinou mezi 8. až 12. rokem věku) a usedají na vozík. Následně dochází k progresi kontraktur, deformit a skoliózy. Ve druhé dekádě se svalová slabost rozšiřuje i na horní končetiny, šijové a dechové svalstvo, objevují se i první příznaky srdeční abnormality, zejména dilatační kardiomyopatie a srdeční arytmie. Kardiologické kontroly jsou u chlapců s DMD indikovány minimálně 1x ročně, a to již od stanovení diagnózy. V období druhé dekády věku se objevují i příznaky respirační insuficience. Prvním příznakem respirační insuficience je nejčastěji noční hyposaturace, která se klinicky projevuje zvýšenou denní únavou, ranní

cefaleou či celkovým neprospíváním, např. hubnutím. Po prvním příznacích respirační insuficience je tudíž třeba preventivně pátrat, pravidelně provádět spirometrii a při poklesu maximální vitální kapacity pod 60% i screening noční hyposaturace. Ve třetí dekádě věku je již většinou rozvinuta chabá těžká kvadruparéza s nutností denní ventilační podpory a progresuje kardiální insuficience. Jedinci s DMD se obvykle dožívají 25–30 let věku, příčinou úmrtí bývá srdeční a/nebo dechové selhání (Mrázová, 2015).

Beckerova svalová dystrofie je mírnější formou svalové dystrofie. Projevy onemocnění se objevují až kolem desátého roku života, schopnost chůze bývá často zachována až do dospělosti. Z klinického pohledu je však zásadní postižení srdečního svalu.

Mimo vlastní svalové postižení nacházíme u 1/3 chlapců i poruchy intelektu, popisována je i častější asociace s poruchami autistického spektra, ADHD, poruchami školních dovedností a obsedantně-kompulzivní poruchou (Banihani et al., 2015).

## Diagnostika

Diagnostika onemocnění je založena na klinickém obraze a výsledcích pomocných vyšetření. Při podezření na DMD bychom měli v první řadě doplnit laboratorní odběry. Typicky nacházíme výraznou elevaci transamináz (ALT, AST) a zejména mnohonásobně zvýšené hodnoty svalových enzymů (CK, LD, myoglobin). V současné době odesíláme pacienty s podezřením na DMD na základě klinického obrazu a výsledku laboratorních vyšetření přímo na molekulárně genetické vyšetření. V první řadě je indikováno vyšetření metodou MLPA, které je schopno odhalit delece a duplikace v dystrofinovém genu. Při negativitě tohoto vyšetření je doplněno sekvenování dystrofinového genu, které prokáže mj. i bodové mutace a v době možnosti léčby pacientů, u nichž je onemocnění způsobeno non-sense bodovou mutací, je doplnění tohoto vyšetření nezbytností. Pouze v případě negativního genetického vyšetření a jasného fenotypu je indikována svalová biopsie a vyšetření na úrovni mRNA k diagnostice event. intronových mutací.

V minulosti používaná vyšetření EMG není indikováno, svalová biopsie je indikována pouze zcela výjimečně – viz výše.

## Terapie

DMD je stále nevyléčitelným onemocněním, nicméně existují léky ovlivňující průběh onemocnění. Ty můžeme rozdělit do dvou skupin – léky zmírňující příznaky onemocnění (např. kortikoidy, idebenone...) a léky ovlivňující příčinu onemocnění (exon skipping, ataluren, upregulace utrofínu...). Kromě léčby medikamentózní je však zásadní multioborová symptomatická léčba. Rozsah multioborové péče přesahuje rámec této publikace, mezinárodní standardy péče byly v roce 2018 revidovány a jsou dostupné online (Birnkranz et al., 2018). Z tohoto důvodu by měli být všichni pacienti sledováni v tzv. neuromuskulárních centrech, odkazy na tato centra jsou taktéž dostupná online na stránkách Neuromuskulární sekce Neurologické společnosti ČLS JEP a na stránkách Společnosti dětské neurologie ČLS JEP.

Zlatý standard v léčbě DMD představují kortikoidy, které svým protizánětlivým účinkem mírně zpomalují progresi onemocnění. Zahájení léčby je doporučeno mezi čtvrtým a šestým rokem věku, tedy v době, kdy jsou již přítomny známky myopatického syndromu, ale nedochází k výraznému zhoršování motorických dovedností. Zahájení podávání steroidů v pozdější fázi je rovněž doporučováno, ale může mít omezenější přínos.

Léčba se ukázala jako velmi účinná k prodloužení chodícího intervalu (průměrně o 2–3 roky), na zmírnění progresu dechového selhání je efekt menší (Gloss et al., 2016). V České republice k léčbě obvykle užíváme prednisolon v dávce 0,75 mg/kg/den. Novější preparát deflazacort je prvním kortikoidem schváleným FDA pro léčbu DMD v USA. Deflazacort má ve srovnání s prednisolem odlišné spektrum nežádoucích účinků, a to zejména nižší zvyšování hmotnosti v prvních letech užívání (Griggs et al., 2016). V České republice tento lék není registrovaný, nicméně jej lze po schválení úhrady revizním lékařem pojišťovny pacientům předepsat.

Ve fázi klinického zkoušení jsou i dvě molekuly nového typu kortikoidů s příznivějším profilem nežádoucích účinků zejména endokrinních (vamorolone a CAT 1004).

Jedinou doposud schválenou léčbu pro pacienty s DMD v Evropě představuje ataluren. Jedná se o lék, který modifikuje přepis genetické informace (umožňuje obnovení čtecího rámce i přes předčasný stop kodon), a tím

zmírňuje fenotyp pacientů Duchenne na typ Becker. Ataluren je však vhodný pouze pro pacienty, u kterých je příčinou onemocnění tzv. nonsense mutace v genu pro dystrofin, a tu nacházíme u cca 13 % pacientů (McDonald et al., 2017). Aktuálně je léčba schválena pro chodící pacienty starší dvou let s minimální hmotností 12 kg. Preparát je určen k perorálnímu podání ve formě rozpustného prášku, který se užívá 3x denně v celkové dávce 40 mg/kg/den.

Další nadějnou metodu léčby představuje tzv. exon skipping. Jedná se o skipping („přeskočení“) exonu pomocí antisense oligonukleotidů. Jde o krátké sekvence RNA, které jsou komplementárními doplňky spojovacích sekvencí těchto exonů v pre-mRNA, které chceme odstranit. Fungují tedy jako „molekulární záplaty“ – mas-

kují exony a umožňují spojit ty s kompatibilními konci a následné vytvoření kratšího, ale alespoň částečně funkčního dystrofinu. Tím dochází ke změně fenotypu Duchenne na fenotyp Becker. Tato terapie umožňuje léčbu větší skupině pacientů, v budoucnu by se tímto způsobem mohlo léčit až 80 % pacientů s DMD (Aartsma-Rus et al., 2002). Prvním lékem z této skupiny schváleným FDA pro užití v USA je eteplirsén, určený ke skippingu exonu 51. Další léky určené pro skipping dalších exonů jsou ve fázi klinického testování.

Nadějí pacientům i jejich rodinám přináší i další klinické studie, kterých je aktuálně více než 200. Slibné výsledky prvních fází studií přináší například metoda up-regulace utrofinu (protein svou strukturou podobný dystrofinu, který by mohl částečně převzít jeho funkci) nebo možnost mikrodystrofinu. Adenovirový

nosič implementuje do genomu gen pro mikrodystrofin včetně jeho promotoru, a tím docílí obnovu produkce rozvětveného mikrodystrofinu. I když se nejedná o plně funkční dystrofin, mikrodystrofin alespoň částečně nahrazuje jeho funkci.

## Závěr

I když je DMD stále nevyléčitelným onemocněním, tak pokroky ve specializované, multiborové péči, stejně jako nové možnosti terapie, výrazně prodlužují život pacientů, zvyšují kvalitu jejich života a umožňují jim vést samostatný život mnohem delší dobu, než tomu bylo v minulosti. Významnou roli ve zlepšení kvality péče i života pacientů a jejich rodin hrají patientské organizace a nadace, v ČR zejména organizace Parent projekt a End Duchenne.

## LITERATURA

1. Aartsma-Rus A, Bremmer-Bout M, Janson AAM, Kaman WE, den Dunnen JT, Baas F, van Ommen JG, van Deutekom JC. Targeted exon skipping as a potential gene correction therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*, Vol.12, Oct 2002: 71–77.
2. Banihani R, Smile S, Yoon G, Dupuis H, Mosleh M, Snider A, McAdam L. Cognitive and Neurobehavioral Profile in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy. *J Child Neurol* 2015; 30: 1472–1482.
3. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, Case LE, Clemens PR, Hadjiyannakis S, Pandya S, Street N, Tomezsko J, Wagner KR, Ward LM, Weber DR, DMD CARE Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*. 2018; 17(3): 251–267.
4. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, Case LE, Clemens PR, Hadjiyannakis S, Pandya S, Street N, Tomezsko J, Wagner KR, Ward LM, Weber DR, DMD CARE Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2:

- respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*. 2018; 17(4): 347–361.
5. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, Case LE, Clemens PR, Hadjiyannakis S, Pandya S, Street N, Tomezsko J, Wagner KR, Ward LM, Weber DR, DMD CARE Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol*. 2018; 17(5): 445–455.
6. Bushby K, Bourke J, Bullock R, Eagle M, Gibson M, Quinby J. The multidisciplinary management of Duchenne muscular dystrophy. *Current Paediatrics* 2005; 15: 292–300.
7. Dent KM, Dunn DM, von Niederhausern AC, Aoyagi AT, Kerr L, Bromberg MB, Hart KJ, Tuohy T, White S, den Dunnen JT, Weiss RB, Flanigen KM. Improved molecular diagnosis of dystrophinopathies in an unselected clinical cohort. *Am J Med Genet A* 2005; 134: 295–298.
8. Gloss D, Moxley R, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* Feb 2016; 86(5): 465–472.
9. Griggs RC, Miller JP, Greenberg CR, Fehlings DL, Pestronk A, Mendell JR, Moxley RT 3rd, King W, Kissel JT, Cwik V, Vana-

- sse M, Florence JM, Pandya S, Dubow JS, Meyer JM. Efficacy and safety of deflazacort vs prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2016; 87(20): 2123–2131. Epub 2016 Aug 26
10. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, Finkel RS, Flanigen KM, Goemans N, Heydemann P, Kaminska A, Kirchner J, Muntoni F, Osorio AN, Schara U, Sejersen T, Shieh PB, Sweeney HL, Topaloglu H, Tulinius M, Vilchez JJ, Voit T, Wong B, Elfring G, Kroger H, Luo X, McIntosh J, Ong T, Riebling P, Souza M, Spiegel RJ, Peltz SW, Mercuri E, Clinical Evaluator Training Group, ACT DMD Study group. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 390(10101): 1489–1498
11. Mrázová L. Nervosvalová onemocnění v dětském věku. In Ošlejšková H, a kol. *Dětská neurologie*. Olomouc, Solen 2015.
12. Mrázová L. Duchennova svalová dystrofie – patogenese, klinický obraz, diagnostika, aktuální možnosti terapie. *Neurologia* 2016; 11(1): 13–15.
13. Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. *Neurol India*. 2008; 56(3): 236–247.