

Svalové dystrofie u dospělých

MUDr. Petr Ridzoň, MUDr. Kateřina Matějová, MUDr. Adéla Škvorová

Neurologická klinika 3. LF UK a FTN v Praze

Svalové dystrofie jsou progresivní hereditární onemocnění, pro které je charakteristické nekolísavé, chronické a (většinou) nebolestivé oslabení svalových skupin a jejich atrofie. Můžou se projevit v dětství nebo v dospělosti. Jde o onemocnění vzácná s překrývajícím se obrazy a podobnými fenotypy a jejich diagnostika je náročná, většinou odkázána na neuromuskulární centra. Některé nejběžnější dystrofie by ale měl poznat každý neurolog. Nejčastější dystrofie dospělého věku jsou **dystrofinopatie, myotonické dystrofie, facioscapulohumerální dystrofie, pletencové myopatie**. Vzhledem k tomu, že některé dystrofie s charakteristickým fenotypem lze relativně snadno diagnostikovat (facioscapulohumerální, myotonická dystrofie typ 1), je v článku popsána problematika těch nejčastějších svalových dystrofií. Kromě diagnostiky je ovšem důležitá i následná péče – monitorace postižení přidružených systémů (srdce, oči, endokrinní, plíce), genetické poradenství a řešení sociálních problémů spojených s nemocí – to je péče, kterou je schopen nabídnout každý neurolog.

Klíčová slova: svalové dystrofie, dospělý věk, pletencové myopatie, facioscapulohumerální, myotonické dystrofie, orgánová postižení, péče.

Muscular dystrophy of adult age

Muscle dystrophies are progressive, hereditary diseases which are characterized by not fluctuating, chronic and (mostly) painless weakness of groups of muscles and their atrophies. They can manifest in childhood or in adult age. These diseases are rare with overlapping clinical pictures and similar phenotypes and their diagnostics is complicated, mostly performed in the neuromuscular centers. The most common muscular dystrophies should be recognized by each neurologist. Dystrophinopathies, myotonic dystrophies, facioscapulohumeral muscular dystrophy and limb girdle dystrophies are the most common dystrophies of adult age. Some dystrophies with characteristic phenotypes can be quite easily diagnosed (facioscapulohumeral muscular dystrophy, myotonic dystrophy type 1), the issue of the most common dystrophies is described in this article. Not only appointment of diagnosis is important, but also – monitoring of disability of associated systems (heart, eyes, endocrine system, lungs), genetic consultations and solutions of social problems associated with the disease – this is a common care of each neurologist.

Key words: muscular dystrophy, adult age, limb girdle muscular dystrophy, facioscapulohumeral, myotonic dystrophy, organ damage, care.

Některé svalové dystrofie se mohou manifestovat až v dospělosti, fenotypicky jsou si často velmi podobné a jejich diagnostika je náročná jak znalostí fenotypů, tak i časově a materiálně. Pro správnou diagnózu je třeba použít různé vyšetřovací algoritmy a sadu pomocných vyšetření – oboje vyžaduje značné znalosti z podboru myologie. Definitivní diagnostika, zvláště těch nejvzácnějších dystrofií, je odkázána na neuromuskulární centra a poradny, nicméně základní a nejčastější typy dystrofií by mohl při

určitých znalostech, které nabídne následující článek, zvládnout i neurolog v běžné ambulanci.

Kromě **dystrofinopatií**, kterým je v tomto čísle věnovaná samostatná kapitola, jsou nejčastějšími dystrofiemi **myotonické dystrofie**, dále **facioscapulohumerální dystrofie a pletencové myopatie**. Pletencovými myopatiemi rozumíme skupinu myopatií, která se vyznačuje velmi podobnými fenotypy a bez genetického vyšetření, nebo svalové biopsie jen stěží možno stanovit správnou diagnózu. Obecně jde o vzácná one-

mocnění, celková prevalence součtu svalových dystrofií dospělého věku se bude pohybovat v rozmezí 10–30/100 000, s vědomím, že jde o hrubý součet rozptýlů prevalencí několika desítek velice vzácných klinických jednotek.

V následujícím článku se autoři snažili přiblížit problematiku těch nejčastějších svalových dystrofií.

Myotonické dystrofie

Myotonické dystrofie (MD) jsou degenerativní, geneticky podmíněná, progresivní multisys-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Petr Ridzoň, petr.ridzon@ftn.cz

Neurologická klinika 3. LF UK a FTN v Praze, Vídeňská 800, 140 00 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(3): 183–189

Článek přijat redakcí: 18. 12. 2018

Článek přijat k publikaci: 4. 2. 2019

Tab. 1. Klinické projevy, průběh forem myotonické dystrofie 1 (Bird, 2018)

| Fenotyp | Hlavní klinické příznaky | CTG repetic | Začátek onemocnění | Průměrný věk úmrtí |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------|------------------------------|
| Norma (premutace) | - | 35–49 | - | |
| Mírná forma | Katarakta Mírná myotonie | 50–150 | 20–70 let | 60 let až bez ovlivnění věku |
| Klasická forma | Slabost Myotonie Katarakta Plešatost Arytmie Poruchy spánku | 100–1 000 | 10–30 let | 48–55 let |
| Kongenitální forma | Generalizovaná hypotonie Respirační insuficience Porucha CNS Poruchy spánku | > 1 000 | Ihned po narození | 45 let |

témová onemocnění a jsou po dystrofinopatiích nejčastějším typem myodystrofie, v dospělosti dokonce nejčastějším typem. Zatím známe dva typy myotonických dystrofií. Klinické obrazy z důvodu odlišností zde uvádíme ve dvou samostatných kapitolkách. Nicméně kromě názvu mají společných několik znaků. Je to v první řadě svalová slabost, myotonie a postižení dalších orgánů mimo kosterní svaly (především katarakta a kardiální postižení). Pro obě je dále společné, že příčinou nemoci je expanze nukleotidových sekvencí, ale pro každou nemoc jiné sekvence a jiného genu. Obě nemoci jsou s autosomálně dominantní (AD) dědičností.

Myotonická dystrofie typ 1

Charakteristika nemoci a klinický obraz

Myotonická dystrofie typu 1 (MD1) je progresivní multisystémové onemocnění, které kromě kosterního a hladkého svalstva postihuje oči, srdce, endokrinní a nervový systém. Klinický obraz může být velmi rozdílný, nicméně i při velké variabilitě exprese symptomů nacházíme postiženy stejné systémy. Rozlišujeme tři částečně se překrývající fenotypy: kongenitální, klasický a mírný.

Kongenitální forma onemocnění vzniká při mutaci s více než 1 000 repetitami tripletů CTG v genu pro dystrophic-myotonia-proteinkinázu 1 (DMPK1 gen) v lokusu 19q13.32. Prenatálně se projevuje polyhydramniem a sníženými pohyby plodu (Schoser et al., 2010), po narození hypotonií, generalizovanou slabostí a respirační insuficiencí. V raném dětství jsou postižení jedinci slabí, trpí myotonií, kataraktou a kardiálními problémy. Postižení intelektu je přítomno

u 50–60 % pacientů s kongenitální MD1. Často je již při narození na zobrazovacích vyšetřeních patrná mozková atrofie a rozšíření komorového systému. Postižení mívají také poruchu pozornosti, poruchy nálady, vizuospaciální dysfunkci, také se objevuje porucha zraku a spánku (Bird, 2018). Mohou se objevit i psychotické příznaky. Délka života pacientů je výrazně zkrácena, dožívají se v průměru 45 let.

U **klasické formy** nacházíme 100 až 1 000 opakování tripletů, začátek obtíží je nejčastěji mezi 20. a 30. rokem, ale již v dětství může být evidentní **facies myotonica**, obraz které zahrnuje **ptózu** očních víček, **pootevřená ústa**, hypomimii a frontální plešatost. Atrofické jsou mimické svaly, svaly jazyka a žvýkácké svaly. Atrofie svalů jazyka, slabost a myotonie orofaryngeálních svalů způsobuje poruchu artikulace, žvýkání a polykání (Bednařík, 2001). Pacienti trpí převážně **distální svalovou slabostí** zahrnující oslabení dorzální flexe nohou a postižení flexorů ruky a prstů s postižením převážně jemné motoriky. **Myotonie** se zhoršuje chladem a zlepšuje opakováním (warm up fenomen). **Porucha dekontrakce** při stisku ruky (hand-grip myotonia) nemusí být vždy přítomna, ale vybití myotonický žlábků při poklepu na sval lze velmi často. Častá je únava a špatně ovlivnitelná muskuloskeletální bolest. Typická, zvláště u mužů, je frontální plešatost.

Uvedené formy MD1 vedou zpravidla časem k imobilitě a závislosti na invalidním vozíku. Slabost a myotonie bránice v posledních letech života – stejně jako zvýšená pravděpodobnost aspirace vedou k respirační insuficienci. Nejčastější příčinou úmrtí u těchto pacientů je pneumonie a respirační selhání, kardiovaskulární onemocnění, náhlá smrt z důvodu fatální

arytmie event. maligního onemocnění. Délka života je zkrácena, průměrný věk úmrtí pacientů je 48–55 let (Bird, 2018).

Dále můžeme narazit i na **mírnou formu s velmi pozdním začátkem**, vzácně až **asymptomatickou**, kdy nejsou rozvinuty typické příznaky (slabost, myotonie, katarakta, lysohlavost, ptóza) a nemoc se prokáže jen geneticky při rozšířeném vyšetření příbuzných od primárně zachyceného pacienta. Většinou je přítomno 50–150 repetit, příznaky onemocnění se rozvíjejí v širokém rozmezí od 20 do 70 let. Pacienti mohou být postiženi pouze kataraktou, mírnou myotonií nebo cukrovkou II. typu. Mohou vést normální život, jehož délka nemusí být zkrácena (tabulka 1).

Diferenciální diagnostika MD1

V diferenciální diagnóze připadají v dospělosti nemoci s podobným fenotypem – poklesy víček – myastenien, metabolické myopatie, mitochondriální poruchy, dále distální myopatie a event. myotonie. Klinický obraz MD1 je ale dosti typický a při jeho znalosti jsou jiné diagnózy velmi vzdálené.

Myotonická dystrofie typ 2

Charakteristika nemoci a klinický obraz

V roce 1994 autoři Thornton a Ricker s kolegy informovali o pacientech s myotonickou dystrofií s odlišným fenotypem od myotonické dystrofie 1, geneticky rovněž bez průkazu expanze trinukleotidů na 19q13.3. Hlavním rozdílem proti dosavadní MD1 byla distribuce svalové slabosti do proximálních svalů a více dolních končetin. Pojmenovali proto nemoc jako **proximální myotonická myopatie (PROMM)**. Liquori v roce 2001 zjistil, že podkladem je nestabilní expanze tetranukleotidů CCTG v 1. intronu genu pro ZNF9 (zinc finger protein 9). Později i vzhledem k mnohým společným charakteristikám obou nemocí se ustálil termín myotonická dystrofie 2. typu (MD2).

Pro nemoc je charakteristické: první symptomy onemocnění se objevují mezi 20. až 40. rokem života, nejčastěji je prvním symptomem **slabost proximálních svalů** (obtížná chůze do schodů, obtížná elevace horních končetin – česání, věšení předmětů apod.). Ptóza, oslabení mimiky, žvýkacích a distálních svalů končetin se na rozdíl od MD1 nevyskytují.

Kromě slabosti se nemoc často projevuje i **bolestí** proximálních svalů, kde je někdy pozorovatelná svalová hypotrofie. Postiženy jsou více dolní končetiny.

Známky **myotonie** a svalové ztuhlosti jsou méně výrazné v porovnání s MD1, myotonie často není vůbec pozorovatelná. Na lýtkách bývají mírně naznačené hypertrofie. Bývají přidružená onemocnění – katarakta se časem vyvine až u 50% pacientů, srdeční arytmie jsou ve srovnání s MD1 málo frekventní. Častější než u běžné populace jsou poruchy štítné žlázy a diabetes.

Geneticky je onemocnění způsobeno expanzí repetitivního CCTG v ZNF9 genu na chromozomu 3q21.3. Onemocnění je **AD** dědičné, nejsou důkazy o anticipaci.

Onemocnění nezkracuje život pacientů, ale vysoké procento pacientů ztrácí ve vyšším věku pohybovou nezávislost (Dalton et al., 2006; Harper, 2001; Liquori et al., 2001; Narayanama et al., 2015; Ricker et al., Tzili et al., 2005).

Diferenciální diagnostika MD2

Velmi podobně jako MD2 (proximální slabost, svalové bolesti, hyperCKemie, nález myotonických výbojů na EMG) se může manifestovat Pompeho nemoc (glykogenóza typ II), dále některé pletencové myopatie a v neposlední řadě fenotypicky méně výrazné varianty myotonie, nebo paramyotonie. Podobně se může také manifestovat statinová myopatie (bolesti, proximální slabost, elevace CK).

Postižení jiných orgánů u MD

Obě nemoci mají společné také to, že postižují i další orgánové systémy. Je charakteristické, že orgánová postižení jsou u MD1 dříve, častější a většího stupně, pokud porovnáme adultní klasickou formu MD1 a MD2.

Pro **MD1** platí:

Srdeční arytmie je nejčastější příčina úmrtí u pacientů s klasickou MD1. Postihují až 90% pacientů. Nejčastěji se jedná o atrio-ventrikulární blokádu 1. stupně, blokádu Tawarových ramének (Motta et al., 1979). Nutná je kardiologická dispenzarizace a včasná indikace implantace pacemakeru. Méně častá je dilatační kardiomyopatie.

Slabost dýchacích svalů je příčinou progresivního **plicního postižení** s podílem centrálních poruch dýchání a může vést k nutnosti mechanické ventilace.

Slabost hladkého svalstva způsobuje dysfagii, obstrukci, obraz intestinální pseudo-obstrukce nebo průjem.

Častá je **elevace jaterních testů** (transaminázy) a tvorba **žlučnickových kamenů** pro zvýšený tonus sfinkteru žlučníku (Bird, 2018).

Postižení CNS – pacienti s klasickou formou MD1 mají nižší IQ oproti průměru, potíže s pracovní pamětí, exekutivní dysfunkci a pomalejší psychomotorické tempo. Objevují se i úzkosti a deprese, hypersomnie, nadměrná spavost, fragmentace spánku a spánková apnoe. Na MRI mozku můžeme vidět kortikální atrofii i abnormality bílé hmoty.

Postižení očí je charakterizované zadní subkapsulární kataraktou, manifestující se nejčastěji mezi 30 a 40 roky pacientů.

Endokrinopatie zahrnuje hyperinzulinismus, poruchu funkce štítné žlázy, diabetes mellitus, poruchu vápníkového metabolismu, testikulární atrofii a abnormality v sekreci růstového hormonu.

Pacienti s MD1 mají **zvýšené riziko vzniku nádorového onemocnění** štítné žlázy, varlat a prostaty. Je zvýšené také riziko vzniku rakoviny kůže hlavně bazaliomů.

U **MD2** jsou podobně jako u MD1 postiženy i další orgány – oči (katarakta), srdce, endokrinní, gastrointestinální systém, mozek.

Katarakta, jako součást klasické triády obtíží (svalová slabost, myotonie, katarakta), se u MD2 objevuje dříve než u ostatní populace, ale v pozdějším věku a s menší četností než u MD1.

Kardiální abnormality jsou u MD2 méně časté (cca v 20%) a vyskytují se v pozdějším věku než u MD1 (zde až v 90%) a jsou rovněž méně závažné. Nicméně mortalita na kardiální komplikace je i u MD2 vyšší než u běžné populace. Méně časté než u MD1 jsou převodní poruchy, naopak častější je dysfunkce levé komory.

Z endokrinního systému je podobně jako u MD1 zvýšená inzulinová rezistence a hladina inzulinu, a pak i mírně vyšší četnost diabetu 2. typu. Častější jsou poruchy štítné žlázy.

U gastrointestinálního systému se vyskytují abnormality jaterních testů (AST, ALT, GMT), ale bez klinického významu.

Kognitivní poruchy u MD2 se vyskytují méně často a menšího stupně než u MD1, ale i tady v testech nacházíme zhoršení pozornosti a exekutivních funkcí a častější depresivní syndrom.

Součástí syndromu je rovněž **bolest** zad, stehy, paží, ramen, krku, lýtek (Vohánka et al., 2015; Thornton, 2014).

Epidemiologie MD

Prevalence **MD1** se pohybuje od 1 : 100 000 v některých oblastech Japonska, k 1 : 10 000 na Islandu (Bird, 2018). Celosvětová prevalence je asi 5/100 000. U nás bylo zatím k listopadu 2018 v registru REaDY evidováno 218 pacientů s MD1, což činí 2,1/100 000.

MD2 se vyskytuje převážně u středoevropské a severské populace, její četnost v Německu je přibližně stejná jako u MD1, u nás a ve Finsku je MD2 častější (u nás je poměr cca 3 : 2). V celosvětové populaci je situace opačná – častější je MD1 a souhrnně pro obě MD je udávaná prevalence 8,3/100 000 (5–13,7). U nás bylo zatím k listopadu 2018 v registru REaDY evidováno 341 pacientů s MD2, což činí 3,22/100 000. V registru samozřejmě nejsou zachyceni pacienti, kteří zatím nebyli vyšetřeni a ti, co registraci odmítli, takže prevalence bude v realu o něco vyšší (Mah et al., 2016; Vohánka et al., 2015; REaDY registr).

Pomocná vyšetření a diagnostika u MD

Podobně jako u jiných dystrofií bývá zvýšená **kreatinkináza** (CK), a to od normálních hodnot až po pětinasobek normy, myoglobin se pohybuje od normy do jejího dvounásobku. Vhodné je dále nabrat glykemii, T4 a TSH k diagnostice event. diabetu nebo hypotyreózy.

Cennou diagnostickou informací nám může poskytnout **EMG** vyšetření – lze zachytit (většinou) krátce trvající **myotonické výboje**, v analýze potenciálů není obraz úplně charakteristický – může být buď normální, nebo nacházíme menší, užší potenciály, zvláště u MD1. Obecně je EMG u MD2 méně senzitivní než u MD1 a myotonií.

Jednoznačnou diagnózu přinese většinou až **genetické** vyšetření. Biopsie při podezření na MD není indikována. Stanovení diagnózy MD1 většinou nečiní pro typický fenotyp zvláštní obtíže, složitější je to u MD2, kdy může být prospěšná i **MRI** svalů, kde prokážeme změny v m. quadriceps s ušetřením m. rectus a gracilis. Lýtkové svaly nebyvají postižené, naopak výraznější nález je na gluteu, paravertebrálních svalech a břišních svalech (Mazanec et Mušová, 2012; Vohánka et al., 2015; Meola et Cardani, 2015).

Obr. 1. Pokus o abdukci, *scapula alata*



Genetické aspekty u MD

MD1 je AD dědičné onemocnění s variabilní penetrancí, což způsobuje různou fenotypovou závažnost. Postižený gen se označuje DMPK (*Dystrophic Myotonia Protein Kinase*) na chromozomu 19, který kóduje protein kinázu, dominantně exprimovanou v kosterních svaích (Brook, 1992). Příčinou onemocnění je **expanze tripletů CTG v nekódující oblasti DMPK genu**. U zdravých jedinců se počet repetice pohybuje od 5 do 34. Více než 50 repetice již způsobuje klinicky manifestní onemocnění, s narůstajícím počtem repetice se zhoršuje fenotypická závažnost a rychlost progresu choroby v dalších generacích (anticipace).

Příčinou **MD2** je expanze CCTG repetice v intronu 1 genu zinc finger protein 9 (gen ZNF9) na chromozomu 3q21. Zdravé osoby mají méně než 30 tetrapletů CCTG. U nemocných se nachází většinou několik tisíc repetice (maximálně zatím 11 000 opakování). Na rozdíl od MD1 není tendence k mezigenerační anticipaci, resp. spíše zřídka. Není popsána závislost velikosti repetice na tíži onemocnění. Transkript ZNF9 má širokou expresi s největším zastoupením v kosterním svalstvu a srdci (Mazanec et Mušová 2012; Meola et Cardani, 2015; Liquori et al., 2001; Ricker et al., Tzili et al., 2005; Vohánka et al., 2015).

Molekulárně genetické testy (metoda PCR) jsou v ČR dostupné v dvou centrech – v Praze v Ústavu biologie a lékařské genetiky FN Motol a v Brně v Centru molekulární biologie a genové terapie FN Brno-Bohunice.

Dispenzární péče u MD

Pro myotonické dystrofie neexistuje specifická léčba, ale protože jde o multisystémová onemocnění, je potřeba léčit přidružené nemoci (katarakta, poruchy srdečního rytmu, diabetes mellitus, hypotyreóza). Je nutná mezioborová spolupráce v péči o pacienty. Pacienti by měli být sledováni v Neuromuskulárních centrech. Vzhledem k postižení dalších orgánových systémů je nutné sledování kardiologem, endokrinologem, oftalmologem, pneumologem.

U obou nemocí je potřeba pravidelného interně-kardiologického sledování k zachycení případných arytmií, oční dispenzář pro možný vývoj katarakty a její léčbu, kontroly T4, TSH, glykemií. U MD1 jsou kardiologické komplikace častou příčinou úmrtí, zde je tedy kardiologické sledování a léčba zvláště důležité. Důležitou úlohu má také fyzioterapeut.

U gravidních žen s MD1 je zvýšené riziko spontánního potratu, předčasného nebo prodlouženého porodu, placenta previa a poporodního krvácení.

Vzhledem k AD dědičnosti je po potvrzení diagnózy genetickým vyšetřením potřeba dovyšetřit přímé příbuzné pacienta. Část pacientů u obou nemocí, u MD2 spíše ve vyšším věku, skončí na invalidním vozíku, tedy další péče je spojena se ztrátou mobility. Při bolestech (MD2) jsou indikovány analgetika a nesteroidní antirevmatika. U MD1 ve středním, u MD2 spíše v pozdějším věku je potřeba řešit i sociální stránku –

ZTP, případně dle stavu a zaměstnání invalidní důchod (Narayanama et al., 2015).

Facioscapulohumerální dystrofie

Charakteristika nemoci a klinický obraz

Facioscapulohumerální dystrofie (**FSHD**) je sice jedna z nejčastějších svalových dystrofií, přesto variabilní obraz iniciálního postižení může dělat problémy ve stanovení správné diagnózy.

Klinický obraz je zvláště na začátku onemocnění velmi nenápadný a dosti variabilní. Ze začátku může být pozorována snížená hybnost svalů **tváře**, obtížnější špulení, mračení, naznačená, nebo vyjádřená ptóza. Oslabení a hypotrofie svalů **horního pletence** nemusí pacientovi vůbec vadit, nezřídka se ještě v době dospívání mladší pacienti věnují intenzivním sportům. S progresí nemoci se objevuje **slabost dolních končetin** a typicky dříve **distálních** svalů a až v další fázi i proximálních. Postižení bývá ze začátku **asymetrické**. Plně rozvinutý klinický obraz zahrnuje kromě zřetelné oslabené hybnosti a mimiky tváře (špulení, úsměv, mračení, semiptóza, nedovření víček při spánku) hypotrofii a **slabost svalů pletence pažního** – typicky jsou postiženy fixátory lopatky (serratus anterior, rhomboidei) dále dolní porce trapézu, mm. pectorales, biceps a triceps (obrázek 1). Zachovaný zůstává deltoideus a ze začátku i svaly ruky a předloktí. Pacient nedokáže pro nedostatečnou fixaci lopatky abdukovat a předpažit přes horizontálu, lze pozorovat scapulu alatu. Na dolních končetinách jsou postiženy zvl. svaly bérce (tibialis anterior a gastrocnemius medialis), později pak quadriceps a hamstringy. Bývá výrazné postižení **břišních a paraspinálních** svalů, což se projeví zvýšenou lordózou a povolenou břišní stěnou, lze vyvolat **Beevorův příznak** (posun pupíku kranálně při předklonu hlavy vleže), specifický to příznak pro FSHD. Nevyskytují se svalové kontraktury. Obecně platí, že nálež je jak na horních, tak dolních končetinách dosti asymetrický. V pozdějších stádiích onemocnění se vyskytuje bolest, zvláště v nestabilních kloubech a v zádech (Greef et al., 2010; Statland et Tawil, 2016; Tawil et al., 2015).

Postižení jiných orgánů

U malého procenta se objeví respirační obtíže a spíše v pozdějších stádiích nemoci a u pa-

cientů nechodících. Může být potřeba indikace neinvazivní (noční) ventilační podpory, potřeba plně ventilační podpory je dosti vzácná.

Kardiální postižení není pro FSHD typické, benigní supraventrikulární arytmie se vyskytují u 5–10 % pacientů, častější je i nevýznamný blok pravého raménka Tawarova.

Audiometricky lze prokázat zhoršení sluchu pro vyšší frekvence (až u poloviny nemocných), většinou jde ale o asymptomatický nále. Podobně retinální vaskulopatie se nachází až u 1/2 pacientů na fluorescenční angiografii, klinicky se projevuje ale jen u 1 %. Kognitivní změny, mentální retardace není u dospělých popsána (Statland et Tawil, 2016).

Epidemiologie

FSHD se vyskytuje u všech národů a etnik, dle světových studií je prevalence 2 až 6,8 případů na 100 000, je tedy třetí nejčastější dystrofií dospělého věku. V České republice bylo v národním registru REaDY-FSHD vedeno ke konci listopadu 2018 148 pacientů, což je prevalence 1,40 (bez cizinců 1,42) na 100 000. Registr samozřejmě nemůže zachytit všechny pacienty – budou chybět jak ti, co odmítají registraci, tak zatím nedagnostikovaní. (Statland et Tawil, 2016; Ready registr).

Pomocná vyšetření a diagnostika

Kreatinkináza (**CK**) je buď normální, anebo mírně zvýšená do pětinasobku normy.

Může být rovněž mírně zvýšen myoglobin, případně AST.

EMG nále. není nijak specifický – potvrdí myogenní nále. zvláště ve výrazněji postižených sva. lech. Biopsie není indikována, ukázala by nespecifické myopatické změny, vlákna různých velikostí, degenerativní i regenerační změny, fibrózu i tukovou přestavbu.

Přínosem ale může být, zvláště při málo zřetelném fenotypu, **MRI** svalů s typickým „pattern“ (schématem) postižení selektivní skupiny svalů (dolní trapéz, fixátory lopatky, prsních svalů, bicepsu a tricepsu paže, svalů tváře, břišních svalů, zvl. rectus abdominis a svalů bérce zvl. tibialis anterior). Po stanovení DG klinicky je potřeba diagnózu potvrdit genetickým vyšetřením (Bednařík et al., 2001; Maarel et al., 2011).

Genetika

Geneticky jsou možné dvě varianty onemocnění – FSHD1 a FSHD2, klinicky nerozpoznatelné.

FSHD1 s AD typem dědičnosti tvoří cca 95 % případů, vzniká v důsledku zkrácení repetice D4Z4 oblasti na chromozomu 4q (normálně více než 10 repetice), což vede k expresi genu DUX4 kódovaného D4Z4 v kosterním svalu a díky tomu expresi klinicky. Varianta **FSHD2** se dědí jako digenetická choroba vyžadující dědičnost dvou nezávislých genetických faktorů: permissivní alely 4qA a mutaci genu SMCHD1 na chromozomu 18p11 se ztrátou funkce daného genu. Genetické vyšetření se provádí samostatně, mimo standardní panel genů (IHOK FN Brno) (Maarel et al., 2011; Statland et Tawil, 2016).

Diferenciální diagnostika

Diferenciálně je nutné myslet na jiné myopatie zvl. pletencové – calpainopatii (LGMD 2A), Pompeho nemoc, event. Bethlemovu myopatii a mitochondriální myopatie. Zde jednoznačně pomůže genetické vyšetření, event. již vzpomenuté MRI a metabolické vyšetření.

Dispensární péče

Po potvrzení diagnózy genetickým vyšetřením je vhodné eskalovat vyšetření na přímé příbuzné pacienta. Cílem je jak zachytit subklinické formy, tak nabídnout budoucím rodičům možnosti preimplantační diagnostiky a tím prevence postižení dalších generací.

Standardně by měli mít pacienti s FSHD doplněno oční vyšetření, audiometrii, EKG, plicní spirometrii. Pacienti by měli být poučeni, aby se vystříhali sportů a zaměstnáním přetěžujícím zvl. horní končetiny. V pokročilejších stádiích onemocnění je velmi významná rehabilitace, dále ortopedické operace – fixace lopatky k žebrům, fixace kotníků. Část pacientů (cca 20 %) ve vyšším věku skončí na invalidním vozíku, tedy další péče je spojena s imobilitou pacienta. Ze zkoušených léků zatím nevyšel ve studiích žádný pozitivní efekt na průběh nemoci (prednison, diltiazem, albuterol a další). Indikované jsou ale podpůrné léky – pro chronickou bolest nesteroidní antirevmatika, příp. antidepressiva (Statland et Tawil, 2016).

Součástí péče o pacienta je zcela samozřejmě i sociální stránka – dle stavu a zaměstnání invalidní důchod, průkaz ZTP, příp. další řešení sociální situace.

Pletencové myopatie

Pletencové myopatie – **Limb Girdle Muscular Dystrophies (LGMD)** je heterogenní

skupina relativně vzácných, geneticky podmíněných progresivních svalových onemocnění manifestujících se svalovou slabostí a atrofií převážně svalů pletence pánevního a ramenního.

Začátek onemocnění může být jak v dětském věku, tak i v dospělosti. Přibližně 10 % onemocnění je vázáno autosomálně dominantně (**AD**), u 90 % je dědičnost autosomálně recesivní (**AR**) (Angelini et al., 2018). Patogenní mutace jsou lokalizovány především v genech pro proteiny asociované s dystrofínem (4 sarkoglykany – alfa, beta, gama a delta) a proteiny kontraktinálního aparátu (laminin, calpain, dysferlin, telethonin, titin apod). V současné době je popsáno **10 AD typů** onemocnění a **30 AR typů** onemocnění, další budou nepochybně přibývat. V roce 2017 na ENMC mezinárodním workshopu v Naardenu byla navržena zcela nová klasifikace onemocnění zohledňující typ genetického přenosu a název poškozeného proteinu (Straub et al., 2018). V nové klasifikaci je mezi pletencové myopatie vřazena dříve samostatná Emeryho-Dreifussova svalová dystrofie a Bethlemova myopatie.

Prevalence všech typů pletencových myopatií je značně variabilní, nejčastěji je uváděna 4–7/100 000. V současné době je v České republice registr pacientů v přípravě, tudíž přesná data výskytu onemocnění zatím nejsou známa. Mezi nejčastější typy pletencových myopatií v České republice patří LGMD 2A (LGMD R1 calpain 3 – related), LGMD 2B (dysferlin related) a LGMD 2I (LGMD R9 Dystroglycan-related) (Stehlíková et al., 2017).

Tab. 2. Současné platná diagnostická kritéria dle ENMC z roku 2017 (Angelini et al., 2018)

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Geneticky podmíněná onemocnění |
| Progresivní převážně proximální svalová slabost |
| Schopnost samostatné chůze před počátkem onemocnění |
| Slabost je dána ztrátou svalových vláken |
| Zvýšení hladiny kreatinkinázy v séru |
| Změny svalové tkáně při zobrazení MRI |
| Svalová biopsie s kompatibilním obrazem |
| Pro popsání nové klinické jednotky je nutno prokázat onemocnění ve dvou odlišných rodinách |

Diagnostika onemocnění je založena na klinickém obrazu progredující svalové slabosti převážně pletencových svalů. Při elektromyografickém vyšetření je přítomen obraz myogenní léze s predominancí v proximálním svalstvu. Při biochemickém vyšetření bývá přítomna elevace kreatinkinázy. Magnetická rezonance svalů uka-

Obr. 2. Pletencová myopatie LGMD2A – calpaionopatie, scapula alata (poskytl R. Mazanec)



zuje „pattern“ postižení jednotlivých svalových skupin, podle nichž se dají určit některé typy pletencových myopatií a na tomto podkladě indikovat cílené genetické vyšetření. Svalová biopsie je součástí diagnostiky jen výjimečně a rozhodující je molekulárně genetické vyšetření.

Klinický obraz je značně heterogenní.

Sarkoglykanopatie mohou mít obraz jak rychle progredující svalové dystrofie podobné Duchenneově svalové dystrofii, tak velmi lehký obraz pletencové myopatie dospělého věku. Sarkoglykanopatie často provází **kardiální postižení**. **Gama sarkoglykanopatie** je onemocnění s počátkem v dětském věku a většina pacientů je po 20. roce věku neschopná chůze, dochází k rozvoji skoliózy i respirační insuficience (Angelini et al.,

2018). **Alfa sarkoglykanopatie** může být svým průběhem jak rychle invalidizující onemocnění s rozvojem respirační insuficience, tak i pozvolna progredující pletencová slabost se ztrátou chůze po 40. roce věku. Typicky jsou přítomny hypertrofie lýtek a zkrácení Achillovy šlachy. Pletencová myopatie při poruše **calpainu3** se manifestuje mezi 2.–40. rokem, ke ztrátě lokomoce dochází ve druhém až čtvrtém deceniu, typickým obrazem je chůze po špičkách, scapula alata (obrázek 2). U tohoto typu onemocnění nedochází ke kardiálnímu postižení (Vohánka et Lukáš, 2001). Typické pro **anocaminopatie** je asymetrické postižení s průvodními svalovými bolestmi (Angelini et al., 2018). **Dysferlinopatie** jsou onemocnění se začátkem po 15. roce věku s relativně pomalou

progresí, je přítomno postižení i distálního svalstva, avšak ke ztrátě chůze dochází až v pozdějším věku (Vohánka et Lukáš, 2001). Obě formy (X-vázaná i AD) **Emeryho-Dreifussovy** svalové dystrofie jsou provázeny kardiálním postižením, kardiomyopatií i závažnými poruchami srdečního rytmu (Straub et al., 2017).

Mimosvalové postižení u pletencových myopatií se týká především dechových a kardiálních obtíží.

Respirační insuficience se vzhledem k častému postižení bránice i respiračních svalů rozvíjí u mnoha pacientů s pletencovou myopatií a to často i tehdy, když jsou ještě samostatně mobilní. Zpočátku se jedná o noční hypoventilaci, kterou prokáže celonoční pulzní symetrie. Řešením je neinvazivní noční ventilace s pozitivním přetlakem (NIV) nazální maskou. Při infekcích dýchacích cest může být pro pacienty cenným pomocníkem kašlací asistent. Při další progresi respirační insuficience je pro pacienta přínosná ventilační podpora – BiPAP maskou nebo přes zajištěnou tracheostomii. Prevence respiračních infekcí včetně vakcinace zejména proti chřipce a pneumokokovým infekcím a časné důsledné léčení respiračních infekcí významně prodlužuje život pacientů (Angelini et al., 2018).

Kardiální postižení, které z pletencových myopatií provází zejména sarkoglykanopatie, se manifestuje především jako dilatační **kardiomyopatie**, zřídka jako kardiomyopatie hypertrofická. U pacientů s pletencovou myopatií se však můžeme setkat i se závažnými **poruchami srdečního rytmu** (fibrilace i flutter síní, komorová tachykardie, fibrilace komor). Pacienti by tedy měli být kardiologicky sledováni – 1× ročně 24hodinové Holter EKG a echokardiografické vyšetření. Kardiomyopatii je nutno časně řešit léčbou, někdy může být i indikací k transplantaci srdce. Poruchy rytmu je třeba řešit časnou implantací kardiostimulátoru a někdy rovněž kardioverteru.

Postižení mozku provází jen velmi malou část pacientů s pletencovou myopatií, a to především pacienty s dystroglykanopatií.

Terapie

Kauzální terapie zatím není pro žádné z onemocnění ze skupiny pletencových myopatií k dispozici. Jsme tedy odkázáni na léčbu symptomatickou a paliativní. Důležité postavení má rehabilitační léčba v prevenci svalových kon-

traktur a skoliózy, součástí léčby může být i ortopedické operační řešení (Pagoraro et Hoffman, 2012). Při kardiálním a respiračním postižení je zásadní spoluúčast kardiologa i pneumologa v multidisciplinárním přístupu k péči o pacienty. Vždy je také nutné řešení sociální otázky pacienta.

Ve fázi experimentu je užítí léků ze skupiny tzv. antisense nukleotidů (antisense oligonucleotide), které jsou schopny modifikovat přepis funkčních proteinů v celé délce vazbou na transkripční faktory. Jiným terapeutickým přístupem jsou preparáty ovlivňující ubiquitinový-proteazomový systém, které mohou ovlivnit patologické agregáty nefunkčních peptidů. Teoreticky, podle výsledků in vitro experimentů, by rovněž pacienti s LGMD mohli profitovat z terapie náhradou enzymatických systémů podobně, jako je tomu u Pompeho nemoci.

LITERATURA

1. Angelini C, Giaretta L, Marozzo R. An update on diagnostic options and considerations in limb-girdle dystrophies. *Expert Rev Neurother* 2018; 18(9): 693–703.
2. Bednařík J. Nemoci kosterního svalstva Praha: Triton 2001: 470s.
3. Bird TD. Myotonic Dystrophy Type 1 1999 Upt. 2018; dostupné na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/>.
4. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992; 68: 799–808.
5. Dalton JC, Ranum LPW, Day JW. Myotonic Dystrophy Type 2. 2006 Sep 21 In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® University of Washington. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1466/>.
6. de Greef JC, Lemmers RJ, Camano P, Day JW, Sacconi S, Dunand M, van Engelen BG, Kiuru-Enari S, Padberg GW, Rosa AL, Desnuelle C, Spuler S, Tarnopolsky M, Venance SL, Frants RR, van der Maarel SM, Tawil R. Clinical features of facioscapulohumeral muscular dystrophy 2. *Neurology*. 2010; 75(17): 1548–1554.
7. Harper PS. 3rd edition. Saunders; London: 2001. Myotonic Dystrophy.
8. Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, Jacobsen JF, Kress W, Naylor SL, Day WJ, Ranum LPW. Myotonic Dystrophy Type 2 Caused by a CCTG Expansion in Intron 1 of ZNF9. *Science* 2001; 293: 864–867.
9. Mah JK, Korngut L, Fiest KM, Dykeman J, Day LJ, Pringsheim T, Jette N. A Systematic Review and Meta-analysis on the Epidemiology of the Muscular Dystrophies. *Can J Neurol Sci*. 2016; 43(1): 163–177.
10. van der Maarel SM, Tawil R, Tapscott SJ. Facioscapulohumeral muscular dystrophy and DUX4: breaking the silence. *Trends Mol Med*. 2011; 17(5): 252–258.

Svalové dystrofie v dospělosti – doporučení pro praxi

- Pro svalové dystrofie je charakteristické nekolísavé, progredující, chronické a (většinou) nebolestivé oslabení celých svalových skupin a jejich atrofie, v některých případech vedoucích k imobilitě.
- Jde o onemocnění vzácná s širokou pleádou různých se překrývajících příznaků a podobnými fenotypy.
- Některé dystrofie s charakteristickým fenotypem lze někdy relativně snadno diagnostikovat (facioscapulohumerální, myotonická dystrofie typ 1), naprostá většina dystrofií ale vyžaduje specializované vyšetření v neuromuskulární poradně/centru (NMC) a vždy je definitivně stanovena až genetickým potvrzením příslušné mutace.

- Jako screening před vyšetřením v NMC je vhodné vyšetřit svalové enzymy: kreatinkinázu (CK), myoglobin, AST, laktátdehydrogenázu a provést vyšetření svalů jehlovou EMG.
- Je potřeba důkladně pátrat v rodinné anamnéze po onemocněních pohybového aparátu, svalové slabosti a náhlých kardiálních úmrtích v mladém věku.
- Kromě diagnostiky je neméně důležitá i následná péče – monitorace postižení přidružených systémů (srdce, oči, endokrinní, plíce) a zvláště genetické poradenství a doporučení preimplantační diagnostiky jako prevence postižení dalších generací.
- Myslet na potřebu sociálního řešení a potřebu pomůcek u pohybově postižených pacientů – to je péče, kterou je schopen nabídnout každý neurolog.

11. Mazanec R, Mušová Z. Myotonické dystrofie. *Neurol. praxi* 2012; 13(4): 183–187.
12. Meola G, Cardani R. Myotonic Dystrophy Type 2: An Update on Clinical Aspects, Genetic and Pathomolecular Mechanism. Lochmüller H, ed. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2015; 2(Suppl 2): S59–S71. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5240594/>
13. Meola G, Cardani R. Myotonic dystrophies: an update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852(4): 594–606.
14. Motta J, Guilleminault C, Billingham M, Barry W, Mason J. Cardiac abnormalities in myotonic dystrophy: Electrophysiologic and histologic studies. *Am J Med* 1979; 67: 467–473.
15. Narayanaswami P, Carter G, David W, Weiss M, Amato AA. Evidence-based guideline summary: Diagnosis and treatment of limb-girdle and distal dystrophies: Report of the Guideline Development Subcommittee of the AAN and AANEM. *Neurology*. 2015; 84(16): 1720–1721. Dostupné na: <https://www.aan.com/Guidelines/home/GetGuidelineContent/672>.
16. Pagoraro E, Hoffman EP. Limb-Girdle Muscular Dystrophy Overview. In: *GeneReviews* /Internet/Seattle: University of Washington, Seattle; 1993–2018.
17. REaDY – Registry of muscular Dystrophy. Dostupné na: <http://ready.registry.cz>.
18. Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, Pongratz D, Otto M, Heine R, Moxley RT 3rd. Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts. *Neurology*. 1994; 44(8): 1448–1452.
19. Schoser B, Timchenko L: Myotonic Dystrophies 1 and 2: Complex Diseases with Complex Mechanisms 2010 dostupné na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2874224/>

20. Statland JM, Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy Continuum (Minneapolis). 2016 Dec; 22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders). 1916–1931.
21. Statland J, Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurol Clin*. 2014; 32(3): 721–728.
22. Stehlíková K, Skálová D, Zídková J, Haberlová J, Vohánka S, Mazanec R, Mrázová L, Vondráček P, Ošlejšková H, Zámečník J, Honzík T, Zeman J, Magner M, Šišková D, Langová M, Gregor V, Godava M, Smolka V, Fajkusová L. Muscular dystrophies and myopathies: the spectrum of mutated genes in the Czech republic. *Clin Genet*. 2017; 91(3): 463–469.
23. Straub V, Murphy A, Udd B. LGMD workshop study group. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies – Nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17–19 March 2017. *Neuromuscul Disord*. 2018; 28: 702–710.
24. Tawil R, Kissel JT, Heatwole C, Pandya S, Gronseth G, Benatar M. [https://www.aanem.org/News-Express/Practice/Guideline--Released-for-Facioscapulohumeral-Muscula?feed-AANEM-News-ExpressEvidence-based guideline summary: Evaluation, diagnosis, and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy Neurology Jul 2015; 85\(4\) 357–364](https://www.aanem.org/News-Express/Practice/Guideline--Released-for-Facioscapulohumeral-Muscula?feed-AANEM-News-ExpressEvidence-based guideline summary: Evaluation, diagnosis, and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy Neurology Jul 2015; 85(4) 357–364).
25. Thornton CA. Myotonic dystrophy. *Neurol Clin*. 2014; 32(3): 705–719.
26. Tzili LM, Brook D, Jones DH. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: review. *Muscle Nerve* 2005; 32: 1–18.
27. Vohánka S. Myotonická dystrofie – jednota v rozmanitosti. *ČSNN* 2017; 8/11(3): 255–265.
28. Vohánka S, Parmová O, Mazanec R, Strenková J, Ridzoň P, Ehler E, Vávra A, Forgáč M, Junkerová J, Božovský T, Kunc P. Myotonic dystrophy in Czech Republic: data from the national registry. *Journal of the Neurological Sciences* 2015; 357(Suppl. 1).