

MYOTONICKÁ DYSTROFIE (KURSCHEMANN-BATTEN-STEINERT)

MUDr. Josef Kraus, CSc.

Klinika dětské neurologie, UK 2. LF a FN Motol, Praha

Myotonická dystrofie typu 1 (DM1) s autozomálně dominantní dědičností patří mezi nejčastější svalové dystrofie dětí i dospělých. Klinický nálezn je značně variabilní. Typické jsou svalové atrofie, projevy myotonie a mnohoorgánové postižení (srdeční abnormality, katarakta, endokrinní poruchy a mentální změny). Jednotlivé formy DM1 se liší začátkem choroby. Molekulární příčinou DM1 je mutace genu DMPK na chromozomu 19q s prodloužením úseku trinukleotidových sekvencí CTG; jejich počet se mění v následných generacích. Při větším prodloužení má choroba časnější začátek a větší míru postižení (genetická anticipace). Proximální myotonická myopatie (PROMM = myotonická dystrofie typu 2 - DM2) má také AD dědičnost, myotonii a kataraktu, ale oslabení proximálních svalů a začátek mezi 20. až 40. rokem věku. Gen DM2 se mapuje do lokusu 3q21; u pacientů s DM2 je expanze CCTG v 1. intronu genu pro ZNF9 (zinc finger protein 9). Léčba DM1,2 je limitovaná, symptomatická. Rehabilitace, ortézy a vhodně indikované ortopedické výkony mohou značně pomoci. Prognóza je velmi variabilní a značně závisí na fyzickém a psychickém handicapu.

Klíčová slova: myotonická dystrofie typu 1, gen DMPK, expanze trinukleotidů CTG, genetická anticipace, proximální myotonická myopatie, myotonická dystrofie typu 2, gen ZNF9, expanze CCTG.

Myotonická dystrofie typu 1 (dystrophia myotonica – DM1) patří s minimální incidencí 1:8000 mezi nejčastější svalové dystrofie dětí i dospělých. Charakterizují ji autozomálně dominantní dědičnost, vysoký stupeň penetrace, značná variabilita míry klinického postižení, typická topografie svalových atrofií, projevy myotonie a víceorgánové postižení s dystrofickými změnami v ostatních tkáních – oční čočce, srdci, testes a dalších endokrinních žlázách, kůži, ezofagu a v některých případech i v mozku.

Jednotlivé formy DM1 se liší klinickým obrazem, který závisí na věku začátku choroby:

- a) **Kongenitální a časná dětská forma** myotonické dystrofie začínající ve věku do 10 let. Tato forma se projevuje generalizovanou těžkou svalovou slabostí, poruchami sání, polykání a někdy také respirační insuficiencí. Mezi klinické příznaky časně dětské formy patří mentální retardace, generalizovaná slabost a atrofie, postihující zejména tváře a akra končetin. Myotonické příznaky obvykle začínají mezi 5.-10. rokem věku.
- b) **Juvenilní/adultní** (klasická) myotonická dystrofie, se začátkem ve věku mezi 10-15 roky, má známky myotonie při úchopu nebo při poklepu na svaly thenaru. Obtíže se subjektivně zhoršují chladem. Typická je kortikální katarakta. Později se objevuje atrofie testes, vypadávání vlasů. Někteří nemocní mají poruchy srdečního rytmu s prodloužením intervalu P-Q.
- c) **Minimální** myotonická dystrofie, s manifestací ve věku nad 50 let, charakterizovaná především kortikální kataraktou. Neuromuskulární příznaky jsou vzácné.

Molekulárně genetickou příčinou DM1 je **mutace genu** s myotonin protein kinázovou doménou (DMPK). Gen kódující DMPK má lokus na chromozomu 19q13.3. Mutace spočívá v prodloužení úseku nestabilních trinukleotidových sekvencí cytozinu, thyminu a guaninu (CTG)_n v 3' netranslantované oblasti genu. U postižených jedinců je, při srovnání s normálním nálezem, zvýšený počet těchto trinukleotidových repetací. Normální jedinci mají od 5 do 30 repetací. Mírně postižení pacienti mají nejméně 50 tri-

pletů a při těžkém postižení dosahuje jejich počet i několik tisíc. Velké množství repetací bývá u kongenitální formy myotonické dystrofie (CDM). Velikost prodloužení tohoto abnormálního fragmentu „obtloustlé“ DNA se mění v následných generacích. Při jeho nárůstu má choroba časnější začátek s větší mírou postižení (genetická anticipace).

Podle současné představy se v patogeneze DM1 uplatňuje jaderná akumulace CUGn RNA z expandované alely. Ta porušuje funkci regulátoru sestřihu (splicingu) – CUG-vázacího proteinu (CUG-BP, CUG-binding protein).

Jedním z hlavních příznaků DM1 je myotonie, jež se projevuje zpomalenou relaxací svalu po volní kontrakci. Myotonii lze modelovat ztrátou svalově specifických chloridových kanálů (CIC-1). Příčinou takové ztráty může být předčasný stopkodon zavzatý do CIC-1 mRNA a působící vlivem aberace alternativního sestřihu intronu 2 a exonů 6b a 7a. Charakter aberantního sestřihu DM1 lze reprodukovat v normálních buňkách koexpresí CUG-BP s minigenem intronu 2 CIC-1. Odchylná regulace alternativního sestřihu (splicingu) vede k hlavním patologickým projevům DM1. Lze předpokládat, že dysregulace druhých cílů proteinu CUG-BP přispívá k dalším příznakům DM1. Diabetes mellitus je vyvolán abnormalitou inzulinového receptoru. Mutace DM1 také ovlivňují sousední geny: SIX5 (katarakta) a DMWD.

Klinické vlastnosti

Významnou charakteristikou DM1 je **variabilita** klinických projevů. Svalová slabost a atrofie mohou být patrné již v dětství jako ptóza a oslabení svalů obličeje nebo deformita nohy. Většinou se však rozvíjejí až na začátku dospělosti. Kongenitální forma se projevuje již u novorozenců.

U nejčastější formy začínající obvykle v dospělosti nastupuje zprvu **atrofie** drobných ručních svalů a extenzorů předloktí. U jiných pacientů je zpočátku ptóza víček nebo oslabení svalů obličeje. Mohou být i prvním příznakem, který o několik let předchází postižení jiných svalů. Atrofie maseterů zúží dolní polovinu obličeje. Mandibula je malá a dochází k malokluzi. Toto jsou charakteristické

ké známky. Doplnuje je ptóza, klenuté čelo. Musculus sternocleidomastoideus je pravidelně atrofický a oslabený. Krk se ohýbá kyfoticky dopředu (tzv. labutí šíje). Atrofie svalů přední části bérce způsobuje padavou nohu, časný příznak v některých rodinách.

Oslabení svalů faryngu a laryngu působí slabý, monotonní hlas s nosovým příděchem. Oslabení svaloviny je příčinou rizika abnormálního protražovaného porodu. Dilatace jícnu vzniká v důsledku ztráty příčné pruhovaných a hladkých svalových vláken. U některých pacientů se objevuje megakolon. Častým příznakem je také oslabení bránice a alveolární hypoventilace způsobující chronickou bronchitidu a bronchiektázie. Srdeční abnormality se projevují převážně převodními poruchami s bradykardií a prolongovaným intervalem P-Q. U pacientů s extrémní bradykardií nebo vyšším stupněm atrioventrikulárního bloku může dojít k náhlému úmrtí. U těchto pacientů je indikováno zavádění pacemakeru. Méně častou srdeční abnormalitou je prolaps mitrální chlopně nebo dysfunkce levé komory při kardiomyopatii.

Progrese choroby je pomalá s postupným postižením proximálních svalů končetin a trupu. Myotatické reflexy se snižují až vyhasínají. Kontrakturny se objevují vzácně. Ruce jsou tenké a ploché. Někteří pacienti jsou od 15 až 20 let věku upoutáni na sedačku nebo na lůžko. Délka života je kratší, příčinou jsou plicní infekce, srdeční blok nebo srdeční selhání.

Třetím charakteristickým příznakem je **myotonie**. Projevuje se prolongovanou idiomuskulární kontrakcí vyvolanou poklepem nebo elektrickou stimulací či zpomalenou relaxací po silné volní kontrakci. Na rozdíl od Thomsonovy kongenitální myotonie je méně generalizovaná. Lze ji snadno vyvolat na ruce a jazyku téměř u všech pacientů. U poloviny pacientů je také na proximálních svalech končetin. Jemné pohyby, jako je mrkání, mimika, ji nevyvolávají. Avšak silné sevření očních víček nebo silný stisk pěsti vede k prodloužené relaxaci.

Myotonie může předcházet rozvoj svalové slabosti až několik let. U pacientů se začátkem v dětství se známky myotonie objevují postupně, až po druhém nebo třetím roku věku. Pacienti se často přizpůsobí projevům myotonie a nečiní jim obtíže. Vztah mezi myotonií a svalovou dystrofií není přímý. V určitých svalech se spíše projevuje myotonie (jazyk a flexory prstů) a atrofie se slabostí jsou vzácné. V některých rodinách jsou známky myotonie mírné nebo minimální.

Čtvrtou charakteristikou je spojení choroby s **dystrofickými změnami v jiných tkáních**. Nejčastější jsou opacity oční čočky, které lze odhalit štěrbínovou lampou u 90 % pacientů s myotonickou dystrofií (MD). Mírný až střední stupeň mentální retardace není vzácný. V pozdějším věku se někteří pacienti stávají podezřelí a zapomnětliví. Jiné nespecifické abnormality jsou hyperostózy čelních kostí a kalcifikace bazálních ganglií. Obojí lze detekovat vyšetřením CT. Jejich četnost je větší než v normální populaci. Progresivní frontální alopecie, začínající v časném věku, je charakteristická u mužů i žen s MD. Atrofie testes s de-

ficitem androgenů, snížení libida nebo impotence a sterilita jsou častými příznaky. U některých pacientů se objevuje gynekomastie a zvýšené vylučování gonadotropinu. Prevalence klinického diabetes mellitus je pouze lehce zvýšená u pacientů s MD, ale zvýšení inzulínové odpovědi na zátěž glukózy je pravidelně abnormální.

Variabilní exprese

Nejkonstantnější vlastností myotonické dystrofie (DM1) je variabilní expresivita. Ve velkých rodokmenech jsou jedinci s různým stupněm fenotypické exprese. Rozsah klinické manifestace je ve větších rodinách podobný, ale rozdíly mezi jedinci v jednotlivých rodinách jsou výrazné s velkým podílem mírně postižených nebo nepostižených asymptomatických jedinců.

Kongenitální myotonická dystrofie (CDM)

Kongenitální forma začíná prenatálně. Objevuje se u dětí matek s myotonickou dystrofií. V době porodu může být matka asymptomatická. Porod dítěte s CDM často umožní podchytit diagnózu v rodině. Téměř 20 % dětí matek s myotonickou dystrofií má CDM. Po porodu novorozence s CDM se zvyšuje pravděpodobnost CDM u dalšího dítěte na 80 %.

Novorozenec s CDM je hypotonický s RD syndromem, špatně saje a má parézu mimického svalstva a dysmorfické známky. Svalová hypoventilace vyžaduje umělou plicní ventilaci, a může vést k úmrtí novorozence. Špatné sání a polykání mohou způsobovat problémy s příjmem potravy. Obtíže může zvyrazňovat hypomotilita nebo dilatace ezofagu nebo intestin. Je dysmorfická stigmatizace, typický vzhled úst spojený s oboustrannou slabostí obličejových svalů a s deformitou nohou. V anamnéze jsou obvykle údaje o menších pohybech plodu a polyhydramnoin. Obě tyto známky lze zjistit a dokumentovat při sonografii. Pokud novorozenec přežívá, zvyšuje se svalový tonus, motorický vývoj je však opožděn. Mentální retardace je obvyklá ale nebývá progresivní. U dětí s CDM se známky myotonie objevují během prvních deseti let věku, ne dříve než ve 3–4 letech.

Proximální myotonická myopatie (PROMM = myotonická dystrofie typu 2 – DM2)

S tímto názvem popsali Ricker se spolupracovníky (1994) myopatii s autozomálně dominantní dědičností, oslabením proximálních svalů, myotonií a kataraktou. Začátek onemocnění je mezi 20. až 40. rokem věku. Původní intermitentní myotonické příznaky se objevují v ruce a v proximálních svalech dolních končetin. Následuje mírná pomalu progresivní slabost proximálních svalů bez výrazných atrofií. Katarakta se rozvinula u poloviny pacientů a jen 4 % nemocných mají srdeční arytmiie. Ptóza, oslabení mimiky, žvýkacích svalů a distálních svalů končetin a mentální abnormality zřetelně chybí.

Gen myotonické dystrofie typu 2 (DM2) se mapuje do lokusu 3q21. Liquori se spolupracovníky (2001) našli u pacientů s DM2 expanzi CCTG lokalizovanou v 1. intronu genu pro ZNF9 (zinc finger protein 9). Transkript

Tabulka 1. Výskyt myotonických výbojů v EMG

myotonia congenita (Thomsen) AD i AR forma
dystrofická myotonie
paramyotonia congenita
Schwartz-Jampelův syndrom
adynamia episodica hereditaria
myositis
svalové dystrofie
deficit maltázy
debrancher myopatie
myotubulární myopatie
chlorochinová myopatie
intoxikace diazocholesterolem
myopatie při hypothyreóze

ZNF9 má širokou expresi s největším množstvím v srdci a kosterním svalstvu. Normální alely obsahují přerušení s motivy GCTG nebo TCTG. U pacientů s DM2 jsou repetice CCTG expandované bez přerušení v rozsahu 75 až 11 000 repeticí, s průměrem kolem 5 000.

Vyšetření

U pacientů s nápadným klinickým obrazem DM1 a s pozitivní rodinnou anamnézou elektromyografie pouze doplní diagnózu. Avšak u pacientů bez typických příznaků je významnou diagnostickou metodou. V rozvinutém stadiu choroby zachytí charakteristické myotonické výboje (tabulka 1). Při pokročilém postižení prokáže i myogenní lézi. Elektromyografie postižených matek potvrdí diagnózu DM1 u dětí.

Hodnota CK bývá u matek zvýšená. U dětí je hodnota CK měnlivá, většinou normální a vzácně mírně zvýšená. EMG může ukázat myotonickou reakci u jinak asymptomatického dítěte. Je abnormální katabolizmus IgG a abnormality sekrece inzulinu.

Rtg lbi odhalí hyperostózu kalvy, zejména frontálních kostí, nebo malou sellu. Distální kosti končetin jsou gracilní. Rtg plic někdy ukáže elevaci jedné poloviny bránice. EKG abnormality jsou u dospělých s MD časté. U dětí byla většinou sinusová bradykardie.

Diagnóza

Diagnóza klasické formy je obvykle snadná. EMG vyšetření diagnózu potvrdí. U kojenců je diferenciální diagnostika obtížnější, i když postižení svalů obličejové a pes equinus bývají nápadné. Podobný nález může být u pacientů s kongenitální myopatií nebo kongenitální dystrofií. Pomocí je vyšetření matky. U matky se však může MD manifestovat až za několik měsíců nebo let.

Téměř u poloviny matek dětí s kongenitální formou není MD v době porodu dosud diagnostikována.

Riziko výskytu kongenitální formy pro ženy s diagnózou MD je kolem 10 %. Zvyšuje se u matek s multisystémovým postižením. Po narození postiženého novorozence se zvyšuje na 20–40 %.

Základem molekulárně-genetické diagnostiky DM1 je rutinní přímá detekce mutace pomocí PCR (polymerase

Tabulka 2. Myopatie s oslabením distálních svalů

Svalové dystrofie
distální myopatie
myotonická dystrofie
Kongenitální myopatie
centronukleární myopatie
nemalinová myopatie
central core disease
Zánětlivé myopatie
inclusion body myopathy
polymyositis
Metabolické myopatie
deficit „debranching“ enzymu
deficit fosforylázy b kinázy
myopatie s ukládáním lipidů

chain reaction) a následně elektroforézy produktů této reakce. Pro větší počty repeticí je třeba použít metodu Southernova blottingu.

Pravidelné elektrokardiografické vyšetření, zejména u pacientů s blokem prvního stupně, je základní podmínkou pro časnou diagnostiku.

Léčba

Léčba MD je limitovaná. Symptomatická léčba při obtížích se symptomatickou těžkou myotonií spočívá v podávání prokainamidu, chininu, acetazolamidu, difenylhydantoinu, karbamazepinu nebo steroidů. Tato medikace neovlivní svalovou slabost. U některých dospělých měl určitý účinek i nifedipin. Rehabilitace a vhodně indikované ortopedické výkony mohou značně pomoci. U pacientů s oslabením dorsiflexe se osvědčují vhodné ortézy. Podrobné hodnocení psychických a motorických schopností je třeba k výběru správné výuky.

Diferenciální diagnóza

Zahrnuje především stavy vyvolávající obraz dítěte s hypotonickým syndromem (floppy baby). Při apnoických atakách a poruchách sání může vzniknout podezření na vrozenou srdeční vadu nebo tracheo-esofageální píštěl. Jiné stavy provázené myotonií jsou myotonia congenita nebo Schwartz-Jampelův syndrom (tabulka 2). U starších dětí je v diferenciální diagnostice dětská mozková obrna, Moebiov syndrom, HMSN, FSHD, školní problémy.

Prognóza

Závisí na fyzickém a psychickém handicapu. Je velmi variabilní. Podobně jako u dětské mozkové obrny může dostatečná inteligence dobře kompenzovat hybné omezení. Naproti tomu těžká mentální retardace může značně limitovat možnosti dítěte s mírným motorickým postižením.

U adultní formy se popisuje stabilní trvalá progresse. Pro CMD však nelze generalizovat. Většina rodičů udává postupující úpravu stavu během první dekády. Později s objevením myotonie převažuje zvětšení slabosti a atrofie.

Mnohé děti s kongenitální formou MD vyžadují péči speciální pedagogiky. Podle míry svého postižení potřebu-

jí navštěvovat školy pro děti s hybným postižením a školy pro děti s poruchami učení.

Gravidita a porod mají specifickou problematiku. DM1 se může zhoršovat v druhém trimestru. Časté jsou poly-

hydramnion, aborty, mortalita novorozenců. Porod může být protražovaný a může se objevit poporodní krvácení.

*Podpora grantem IGA MZ ČR 6499-3
a VZ 111300003.*

Literatura

1. Brook JD, McCurach ME, Harley GH, et al.: Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of trinucleotide (CTG) repeats at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 678; 1992: 799-808.
2. Harper PS. Myotonic dystrophy 2nd ed. Saunders Co. London, 1989.
3. Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, Jacobsen JF, Kress W, Naylor SL, Day JW, Ranum LPW. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 293; 2001: 864-867.

4. Ricker K, Koch MC, Lehman-Horn F, et al.: Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness and cataracts. *Neurology* 44; 1994: 1448-52.