

MYOTONICKÁ DYSTROFIE

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.

Neurologická klinika LF UK a FN v Plzni

Myotonická dystrofie je multisystémová porucha, která postihuje kosterní i hladké svaly, ale také oči, srdce, endokrinní a centrální nervový systém. Geneticky se rozlišuje myotonická dystrofie typu 1 a 2 a samostatně se vyčleňuje také kongenitální forma. Myotonická dystrofie je nejčastější dědičnou neuromuskulární poruchou vyskytující se v dospělosti a nejčastěji jde o typ 1. Klinický obraz typu 1 vykazuje určité kontinuum od formy lehké až po těžkou se dělí do třech, částečně se překrývajících fenotypů: forma mírná, klasická a kongenitální. Mírná forma je charakterizována kataraktou a mírnou myotonií, u klasické je přítomna svalová slabost a atrofie, myotonie, katarakta a časté jsou převodní poruchy srdeční. Kongenitální formu charakterizuje hypotonie a těžká generalizovaná slabost při narození a často respirační insuficience. Typ 2 se vyskytuje mnohem vzácněji. V diagnostice je dominantní molekulární genetika, která prokáže u typu 1 expanzi trinukleotidových a u typu 2 tetranukleotidových repeticí. Je popsán klinický obraz jednotlivých forem, diferenciální diagnostika a hlavní zásady sledování nemocných.

Klíčová slova: myotonická dystrofie typu 1, myotonická dystrofie typu 2, kongenitální myotonická dystrofie, expanze trinukleotidových repeticí, myotonické syndromy.

Myotonická dystrofie (DM) je autozomálně dominantní (AD) multisystémová porucha, která postihuje kosterní i hladké svaly, ale také oči, srdce, endokrinní a centrální (ale někdy i periferní) nervový systém (viz přehled). Prevalence se odhaduje pro Evropu kolem 4/100000, USA asi 13/100000, v některých oblastech (např. Japonsko, ale i Irsko) je i vyšší. Geneticky se rozlišuje myotonická dystrofie typu 1 (DM1), typu 2 (DM2) a kongenitální forma (1, 3, 5, 7).

Přehled orgánových a systémových abnormalit u myotonické dystrofie

Neuromuskulární:

- slabost
- myotonie
- neuropatie

CNS:

- změny osobnosti
- kognitivní deficit
- hypersomnie
- korová atrofie
- změny bílé hmoty

Srdeční:

- převodní poruchy
- synkopy
- náhlá smrt
- městnavá srdeční slabost
- prolaps mitrální chlopně

Respirační:

- snížení rezistence na hypoxii
- hypoventilace

Endokrinní:

- diabetes
- hypogonadismus
- hyperparatyreoidismus
- spontánní potraty
- inkarcovaná placenta
- protrahovaný porod
- poporodní krvácení

Gastrointestinální:

- dysfagie
- cholelithiasis
- střevní pseudo-obstrukce

Oční:

- zadní subkapsulární katarakta
- ptóza
- oftalmoparéza
- pigmentová retinopatie
- snížený intraokulární tlak

Kostní:

- vystouplé čelo
- malá sella turcica
- gotické patro

Imunitní:

- redukce imunoglobulinů

1. Klinický obraz DM, který vykazuje určité kontinuum od formy lehké až po těžkou, se dělí do třech, částečně se překrývajících fenotypů: formu mírnou, klasickou a kongenitální (4, 5). Mírná DM je charakterizována kataraktou a lehkou myotonií, u klasické je přítomna svalová slabost a atrofie, myotonie, katarakta a často převodní poruchy srdeční. Myotonii charakterizuje perzistující svalová kontrakce a zpomalená dekontrakce, která se vyskytuje při volní kontrakci svalu (akční myotonie) nebo i jako reakce na mechanické podráždění (mechanická myotonie). Největší jsou myotonické projevy na začátku pohybu, opakovaným pohybem a rozcvičením se zmenšují a mizí. Myotonické projevy u DM jsou však obvykle méně vyjádřeny, nežli u nedystrofických myotonií.

Kongenitální DM charakterizuje hypotonie a těžká generalizovaná slabost při narození, častá je respirační insuficience a je rovněž riziko časného úmrtí.

Podezření na DM by mělo vzniknout u:

- svalové slabosti, zejména distální části DK, rukou, krku i obličeje

- myotonie – často se manifestuje neschopností rychlého uvolnění stisku ruky. Mechanickou myotonii je možno demonstrovat poklepem kladívka na svalové břicho, např. tenaru.

U novorozenců je suspektní kombinace hypotonie, slabosti obličejového svalstva, generalizované slabosti a respirační insuficience.

Onemocnění je způsobeno nově objeveným mutačním mechanismem – **expanzí trinukleotidových repeticí** – který byl zatím detekován pouze u neurologických onemocnění (Huntingtonovy choroby, myotonické dystrofie, Friedreichovy ataxie, syndromu fragilního X-chromozomu a některých vzácnějších onemocnění). Patří mezi tzv. dynamické mutace. Podkladem je tandemová repetice tripletu CTG bází (cytosin, tymin, guanin), přičemž zvýšení aktuálního počtu repeticí (repeatů) vede ke vzniku příslušné choroby. V normální populaci počet repeticí CTG trinukleotidů kolísá od 5 do 35, zatímco u DM1 je >50. Expanze probíhá již v období gametogeneze a výsledkem může být delší trinukleotidová repetice a následkem toho časnější začátek i těžší průběh onemocnění u potomků, nežli u rodiče. Větší počet repetic má většinou za následek časnější vznik onemocnění, výraznější progresi a často i časnější úmrtí (tabulka 1).

1.1 Mírná DM1 mívá 50–150 CTG repetic. Nemocní mohou mít jen kataraktu, mírnou myotonii nebo diabetes mellitus. Mohou být plně aktivní a život není buď vůbec nebo jen minimálně zkrácen. Pokud nejsou cíleně vyšetřováni, zejména s ohledem na rodinnou anamnézu, o své nemoci často ani neví.

1.2 Klasická forma mívá 100–1500 repetic. V této relaci počtu CTG repetic je pouze hrubá korelace s tíží symptomů. Nemocní mají

Tabulka 1. Korelace fenotypu a velikosti CTG repetice u myotonické dystrofie (DM1)

fenotyp	klinické příznaky	CTG repetice	věk začátku (roky)	průměrný věk úmrtí (roky)
premutace	žádné	38 až ~49	normální stav	normální
mírný	katarakta mírná myotonie	50 až ~150	20–70	60 – normální
klasický	slabost myotonie katarakta čelní pleš srdeční arytmie ostatní	~100 až ~1000-1500	10–30	48–55
kongenitální	infantilní hypotonie respirační poruchy mentální retardace	~1000 až >2000	narození až 10	45

obvykle diabetes, svalovou slabost a atrofie, myotonii, kataraktu, převodní poruchy srdeční. Začátek manifestace je typicky kolem 20 a 30 let, méně často kolem 40. Na DK je slabost predominantně distálně, především oslabení dorzální flexe nohy, poruchy chůze, ale i oslabení dlouhých flexorů prstů a obtíže s jemnými pohyby ruky. Typická je facies (obrázek 1) hlavně v důsledku slabosti a atrofie temporálních svalů, maseterů, sternocleidomastoideu, ale i m. levator palpebrae (častá ptóza). Častá je rovněž frontální lysina, patrná především u mužů. Postižení hladkého svalstva může vést k dysfagii, průjmům i zácpě.

Katarakta může být někdy patrná jen při vyšetření štěrbínovou lampou. **Poruchy převodního systému** srdečního mohou být různého typu i intenzity a mohou být příčinou náhlého úmrtí. Abnormní EKG může mít až 90% pacientů. Nejčastěji jde o atrioventrikulární blokády I. stupně, ale mohou být i jiné abnormality. P-R interval >0,20 ms je rizikem pro blokádu a indikuje podrobnější kardiologické vyšetření. Méně častá je kardiomyopatie.

Obrázek 1. Typická facies u myotonické dystrofie – vystouplé čelo, frontální pleš, mírná ptóza, atrofie maseterů a sternocleidomastoideu



Kognitivní poruchy mohou být někdy jen mírné, jindy může být i intelekt normální a pouze se předpokládá nebo chybně usuzuje na jeho pokles z „tupého“ výrazu obličeje. Mohou být projevy apatie a deprese a popsány byly i obsesivně-kompulzivní poruchy i agresivní projevy. Častá je hypersomie a syndrom spánkové apnoe, ale vyskytují se až v pozdějších stadiích.

Žlučňkové konkrementy jsou důsledkem zvýšeného tonu žlučňkového sfinkteru. Endokrinopatie, např. hyperinzulinismus, atrofie testes (přítomna u 62–86% mužů), někdy i abnormity sekrece růstového hormonu bývají někdy přítomny, ale většinou nejsou klinicky signifikantní. Hladina androgenů je často snížena s kompenzačním zvýšením gonadotropinů, což nasvědčuje normální hypofyzární funkci.

U pokročilých forem slabost a myotonie bránice a riziko aspirace může vést i respiračním poruchám. Nejčastější příčinou úmrtí je pneumonie, respirační selhání, kardiovaskulární poruchy (často náhle smrt v důsledku arytmie), ale i neoplazmata.

Ženy s DM mají zvýšené riziko komplikací během těhotenství např. spontánní potraty, protražovaný porod, inkarcerovaná placenta a poporodní krvácení. Komplikace nasvědčující přítomnosti kongenitální DM zahrnuje snížení fetálních pohybů a polyhydramnion.

1.3 Kongenitální DM1 (>1000 a často >2000 CTG repetice). Děti s kongenitální DM

Obrázek 2. Kongenitální myotonická dystrofie. Typický tvar úst (obrácené „V“)



téměř vždy dědí expandovanou DMPK alelu od matky, přestože i přenos z otce je možný. Charakteristický maternální přenos může být důsledkem redukce velikosti expanze ve spermiích, ale jde o dosud neobjasněný otcovský faktor.

Typicky postižené děti mají charakteristický tvar horního rtu připomínající obrácené „V“ (také někdy označovaný jako tvar stanu nebo rybí ústa – obrázek 2), který je důsledkem oboustranné obličejové slabosti. Mortalita v důsledku respirační insuficience je poměrně vysoká. Postižené děti jsou obvykle schopné chůze, ale může se vyskytnout i progresivní myopatie obdobně jako u klasické formy. Mentální retardace bývá u 50–60%. O přesné příčině mentální retardace se vedou diskuze, ale může být i kombinovaným důsledkem časné respirační insuficience a přímého efektu DM mutace na mozek. Atrofie mozku je častá. Může být asociována s artrogrypózou.

Významné je **EMG vyšetření**, které prokáže typické myotonické výboje, které vznikají repetitivním výbojem jednotlivého svalového vlákna. U kongenitálních forem se však myotonické výboje objevují až v pozdějším věku, obvykle až po první dekádě. U některých pacientů s DM může být v popředí jen spontánní aktivita ve formě fibrilací a myotonické výboje jsou jen ojedinělé. Změny parametrů potenciálů motorických jednotek (MUP) myogenního typu jsou u svalů postižených dystrofickým procesem u DM1 obvykle méně vyjádřené, než u ostatních svalových dystrofií. Kondukční studie (neurografie) mohou prokazovat pokles amplitudy CMAP.

U nemocných se svalovou slabostí mohou být lehce zvýšené hodnoty sérové kreatiniké (CK).

Vzhledem ke specifitě molekulárně genetické diagnostiky se již méně často provádí svalové biopsie. Histologický náleze ve svalu může být normální, nebo jsou přítomny nespecifické změny (např. vzestup počtu vnitřních jader, uspořádaných v řetězci směrem do centra vláken, atrofie vláken typu 1, bývají i prstenčítá nebo malá angulární vlákna). Pokud je v biopsii přítomna zvýšená frekvence vnitřních jader (nad 2/3), nižší hodnoty průměru vláken 1 i prstenčítá vlákna, pak je biopsický náleze pro diagnózu mnohem specifitější.

Diagnózu potvrdí detekce **expanze CTG trinukleotidových repetice** na DMPK genu (chromozomální lokus 19q13.2-q13.3). DNA test se považuje za 100% senzitivní.

Gen klasické formy (DM1) je lokalizován na stejnojmenném lokusu 19q13.3. Genetickým základem je expanze trinukleotidových repetice cytosin-tymin-guanin (CTG) lokalizovaná v 3' nepřepisované oblasti genu

proteinkinázy myotonické dystrofie (DMPK), označované také jako myotonin. Délka DMPK CTG trinukleotidové repetice je mitoticky nestabilní. Tato instabilita velmi často vede k somatickému mosaicismu, takže může být různá v různých tkáních.

Vlastní mechanismus vzniku předpokládá neinstabilitu svalové membrány jako podkladu myotonie není znám. Rovněž patogenese vzniku myopatie a multiorgánového postižení není objasněna.

2. DM2 je klinicky podobná DM1, ale většinou bývá mírnější (tabulka 2). Není popsána závislost velikosti repetice na tíži symptomů a nebyla rovněž popsána kongenitální forma. Je podstatně vzácnější, odhaduje se, že v 98% jde o DM1 a jen u 2% rodin jde o DM2 (2, 6, 8).

U DM2 byla prokázána mutace genu ZNF 9 (Zinc finger protein 9), nesoucího expandovanou **tetranukleotidovou repetitivní sekvenci** CCTG. Lokus pro DM2 byl zmapován na chromozomu 3 (3q21).

U některých nemocných s DM byla proximální prevalence svalové slabosti a tato forma se samostatně označovala jako **proximální myotonická myopatie** (PROMM). Genetické studie však prokázaly, že někteří nemocní s PROMM měli shodnou mutaci jako DM2. V současné době se jako PROMM označuje spíše klinická jednotka, která není způsobena mutací DM1 ani DM2. PROMM se podobá DM, ale prevalence svalové slabosti je proximální, chybí postižení obličeje a distálních částí DK, nebývají svalové atrofie, ale často jsou výrazné svalové bolesti. Někdy může být i časné distální postižení na HK (zejména flexorů palce a prstů). Systémové projevy bývají obdobné, ale průběh je benignější.

Diferenciální diagnóza mezi DM a ostatními svalovými dystrofiemi je dána vyšetřením CTG případně CCTG repetice. Genetické vyšetření v současné době provádí v ČR dvě pracoviště:

1. Centrum molekulární biologie a genové terapie, Neurogenetická sekce – dr. Fajkusová, Fakultní nemocnice Brno, Černopolní 9, 613 00 Brno – vyš. DM1 i DM2
2. Ústav biologie a lékařské genetiky – Neurogenetické centrum, FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5. Při normální délce repetice se doporučuje znovu opakovat vyšetření EMG, CK a svalovou biopsii k diagnostice dalších příčin svalového postižení.

Onemocnění jako celek je neléčitelné, lze ovlivnit jen myotonické, nikoli dystrofické projevy. Pro léčbu těžké myotonie se doporučuje fenytoin, karbamazepin nebo mexiletin, ale fenytoin i mexiletin jsou rizikové u převodních defektů.

Významné je **soustavné sledování nemocných**. Jednou ročně se doporučuje

Tabulka 2. Diferenciální diagnóza DM1 a DM2

	DM 1	DM 2
epidemiologie	celý svět	Evropa
věk při začátku	0–dospělost	8–50 let
anticipace	+	mírná
slabost		mírná
obličeje	+	mírná
ptóza	+	mírná
proximální	+	+
distální	+	různě
sternocleidomastoideus	+	
myalgie	-	+
hypertrofie lýtek	-	+
katarakta	+	+
frontální pleš	+	+
kardiální arytmie	+	+
gonadální porucha	+	20%
hyperglykémie	+	20%
hypersomnie	+	různě
hyperhidróza	různě	+
kognitivní porucha	mírná až těžká	mírná
EMG: myotonie	+	+
chromozom	19q13.3	3q21
mutace	CTG repetice	CCTG repetice
velikost repetice	100 až 4000	prům. ~5000

Tabulka 3. Periodické obrny

Projevy	Hypokalemičká periodická obrna	Hyperkalemičká periodická obrna	Paramyotonia Congenita
typ dědičnosti	AD (67%) nebo sporadicky (33%)	AD	AD
molekulární defekt	Ca++ kanál	Na+ kanál	Na+ kanál
myotonické projevy	vzácně a pouze na očích víčkách	obvyklé	přítomny (hlavně obličeje, krk, HK)
věk při začátku	dospívání (vždy <30 let)	dětství	dětství
frekvence atak	denně až ročně	dvakrát až třikrát denně	závislost na chladu; spontánně <1/měsíc
trvání atak	2–12 hodin (vzácně déle)	1–2 hodiny (občas déle)	většinou minuty, někdy až hodiny i dny
slabost	těžká	mírná až těžká	mírná
K+ v séru během ataky	sníženo	normální nebo zvýšeno (vzácně nižší)	normální nebo sníženo (vzácně zvýšeno)
vliv aplikace K+	v atace zlepšení, jinak žádný	zhorší slabost	žádný (občas slabost)
ataku předchází	strava bohatá na cukry, svalová aktivita	hladovění	chlad, svalová aktivita
přetrvávání slabosti mimo ataky	ano	ne	ne
léčba	kalium, acetazolamid	thiazidy, acetazolamid	mexiletin

provádět EKG pro detekci asymptomatických převodních defektů a někdy je indikována i 24hodinová Holterova monitorace. U všech nemocných by se měl vyšetřit TSH a jednou ročně glykémie na lačno.

Katarakta, diabetes mellitus, hypotyreoidismus i syndrom spánková apnoe se léčí jako u nemocných bez DM.

3. Myotonické projevy mohou být přítomny i u jiných chorob. Uvádíme je v přehledu

spíše pro úplnost, protože většinou nepřicházejí v úvahu při diferenciální diagnóze. Jde o skupinu geneticky podmíněných a heterogenních onemocnění s poruchou elektrické excitability sarkolemy a mutací v kódující oblasti genů iontových kanálů (1). Označují se souborně jako **kanalopatie** (channelopathies, poruchy iontových kanálů). Excitabilita svalové membrány, která je velmi důležitá pro funkci nervu i svalu je regulována iontovými kanály závislými na napětí. Hyperexcitabilita

vede k myotonii, hypoexcitabilita naopak ke slabosti.

3.1 Kongenitální myotonie se vyskytuje ve dvou základních formách. S dědičností AD (Thomsenova forma) a autozomálně recesivní (AR – Beckerova forma). Gen byl identifikován na 7. chromozomu a jde o poruchu chloridového kanálu. Forma Thomsenova má jen myotonické projevy, forma Beckerova může mít i mírnou distální slabost a bývá často těžší. Nemocní bývají muskulárního habitu (svalstvo hypertrofuje v důsledku opakovaných protrahovaných kontrakcí), nejsou schopni rychlejších pohybů, mohou mít svalové křeče, ale někdy jim choroba nečiní výraznější potíže.

Myotonia fluctuans je AD dědičná porucha s projevy fluktuující myotonie různé intenzity. Nejsou epizody slabosti po cvičení ani ochlazení, ale myotonie se zvyšuje za 20–40 minut po cvičení. **Myotonia permanens** je obdobná, ale těžká a permanentní. Jde o poruchu sodíkového kanálu. Varianta

acetazolamid-responzivní je podobná jako myotonia permanens (event. i jako kongenitální myotonie Thomsenova), ale svalová ztuhlost je bolestivá. Acetazolamid přinese dramatickou úlevu.

3.2 Myotonické projevy se mohou vyskytovat i u vzácných **periodických obrn** spojených s dysbalancí kalia (tabulka 3). Rozlišují se formy hypo a hyperkalemické podle hladiny kalia v paroxysmu, mezi atakami mohou být

nemocní bez obtíží a také hladiny kalia jsou normální. Forma normokalemická se považuje za variantu hyperkalemické, i když některé práce připouštějí i její samostatnou existenci. Obrna většinou nepostihuje svaly orofaryngeální a dýchací. U paramyotonie si nemocní stěžují na slabost a únavu, mohou se vyvinout chabé parézy, které se navozují chladem. Oproti pravé myotonii se porucha dekontrakce akcentuje opakovanými kontrakcemi (tzv. paradoxní myotonie).

Literatura

1. Bednařík J et al. Nemoci kosterního svalstva. Praha: Triton 2001: 470 s.
2. Day JW, Roelofs R, Leroy B, Pech I, Benzow K, Ranum LP. Clinical and genetic characteristics of a five-generation family with a novel form of myotonic dystrophy (DM2). *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 19–27.
3. Harper P. Myotonic Dystrophy, vol. 37, 3rd ed., Major Problems in Neurology 37. Saunders – Elsevier, 2001: 320 s.
4. International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC) New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Neurology* 2000; 54: 1218–1221.
5. Kraus J. Myotonická dystrofie (Kurschmann-Batten-Steinert). *Neurol. Pro Praxi* 2002; 3: 183–186.
6. Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, Jacobsen JF, Kress W, Naylor SL, Day JW, Ranum LP. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001; 293: 864–867.
7. Neuromuscular Disease Center, Washington University School of Medicine, St. Louis, USA (ed. A. Pestronk). Internet <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/index.html>
8. Ricker K, Grimm T, Koch MC, Schneider C, Kress W, Reimers CD, Schulte-Mattler W, Mueller-Myhsok B, Toyka KV, Mueller CR. Linkage of proximal myotonic myopathy to chromosome 3q. *Neurology* 1999; 52: 170–171.