

Myotonické dystrofie

MUDr. Radim Mazanec, Ph.D.¹, Mgr. Zuzana Mušová, Ph.D.²

¹Neurologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

²Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Myotonické dystrofie jsou primárně degenerativní, geneticky podmíněné a progresivní poruchy kosterních svalů. Kromě postižení kosterních svalů představují multiorgánová onemocnění, která postihují např. srdce, oči, gonády, endokrinní žlázy a mozek. Patří mezi nejčastější svalové dystrofie u dospělých osob, mohou zkracovat střední délku života a významně zhoršují kvalitu života nemocných. Základní klinické symptomy představuje myotonie a slabost kosterních svalů. Rozlišují se dvě formy – myotonická dystrofie typ 1 a myotonická dystrofie typ 2. Z typu 1 se samostatně vyčleňuje kongenitální myotonie. Rozhodující roli pro potvrzení diagnózy má molekulární genetika, která u myotonické dystrofie 1 prokazuje CTG trinukleotidovou expanzi v *DMPK1* genu, u myotonické dystrofie 2 prokazuje CCTG tetranukleotidovou expanzi v *ZNF-9* genu. Z pomocných vyšetření je zásadní elektromyografické vyšetření, které často prokáže přítomnost myotonických výbojů o menší velikosti potenciálů motorických jednotek v kosterních svaích. Kauzální léčba není k dispozici, ale kardiologická a oftalmologická péče je důležitá. Významnou roli hraje genetické poradenství v rámci celé rodiny.

Klíčová slova: myotonie, svalová dystrofie, myotonická dystrofie, molekulární genetika.

Myotonic dystrophies

The myotonic dystrophies (DM) are primary, progressive and degenerative disorders of skeletal muscles. Besides involvement of skeletal muscles, they cause heart, eyes, endocrine and brain disorders. DM are the most common muscular dystrophies in adults, they cause life shortening and affect quality of life. Main clinical features are myotonia and progressive muscle weakness. The classification distinguishes two main types of DM – myotonic dystrophy type 1 (Steinert's disease), myotonic dystrophy type 2 (proximal myotonic myopathy, PROMM). A special type of DM1 is congenital myotonic dystrophy. The molecular genetics procedures are the most important diagnostic tools to establish the correct diagnosis. The molecular basis of myotonic dystrophies is expansion of an unstable trinucleotide repeat sequence CTG in noncoding part of a *DMPK1* gene in DM1 and tetranucleotide repeat sequence CCTG of *ZNF9* gene in DM2. Further, electromyography is an important diagnostic procedure to confirm specific myotonic discharges in skeletal muscles. The causative treatment is not available, but long term cardiological and ophtalmological care is required. The genetic counseling is very important in DM1 and DM2 families.

Key words: myotonia, muscular dystrophies, myotonic dystrophy, molecular genetics.

Neurol. praxi 2012; 13(4): 183–187

Seznam zkratk

CTG – sekvence nukleotidů cytosin-thymin-guanin
CCTG – sekvence nukleotidů cytosin-cytosin-thymin-guanin
DM – myotonická dystrofie
DMPK – proteinkináza pro myotonickou dystrofii
PROMM – proximální myotonická myopatie
CK – kreatinkináza
CLCN1 – chloridový iontový kanál 1
EMG – elektromyografie
EKG – elektrokardiografie
FSH – folikulostimulační hormon
MR – magnetická rezonance
MUP – motor unit potential
MRC – Medical Research Council Score (svalový test)
PCR – polymerázová řetězová reakce
SCN – sodíkový iontový kanál
TP-PCR – triple primed polymerase chain reaction
VAS – vizuální analogová škála
ZNF9 – protein s motivem zinkových prstů 9

Úvod

Myotonické dystrofie představují nejčastější svalové dystrofie v dospělosti. Jsou charakterizované progresivní, geneticky podmíněnou degenerací kosterních svalů. Od ostatních svalových dystrofií se však odlišují dalšími dvěma fenomény – myotonií a řadou orgánových poruch mimo kosterní svaly (např. hladké svaly, oči, srdce, mozek). Tento článek se zabývá hlavními klinickými a genetickými aspekty dvou základních forem myotonických dystrofií – typ 1 (DM1) a typ 2 (DM2). DM1 je autozomálně dominantně dědičná choroba s prevalencí 3–5/100 000 obyvatel v Evropě a 10/100 000 v USA (Emery, 1991). DM2 je rovněž autozomálně dominantně dědičná a dostupná data (Day et al., 2003) ukazují, že prevalence a incidence bude srovnatelná s DM1.

Klinické aspekty

Myotonické dystrofie lze nejlépe charakterizovat jako multiorgánové choroby s kontinuálním přechodem od nejtěžších kongenitálních forem DM1 až po adultní (oligo či asymptomatické) formy. Vedle abnormální

elektrické excitability sarkolemy, která vede k myotonii (klinickým projevem je porucha dekontrakce kosterních svalů např. při stisku ruky), je pro myotonické dystrofie typická hlavně progredující svalová slabost. Tím se odlišují od nedystrofických myotonií, které jsou spojené s poruchami vodivosti chloridových kanálů (myotonia congenita) nebo sodíkových kanálů (paramyotonia congenita nebo hyperkalemická periodická paralýza). Klinický koncept myotonické dystrofie dnes představuje tyto choroby jako multisystémová onemocnění, která se v mnohém překrývají a liší se pouze v některých příznacích např. věk nástupu příznaků, distribuce svalové slabosti nebo postižení mozku.

Věk nástupu a progresie choroby

Nástup a klinický vývoj nemoci se liší u DM1 a DM2. Zatímco u DM1 je zřetelně patrný fenomén anticipace (časnější začátek a těžší průběh v každé další generaci), u DM2 je fenomén anticipace minimální. Přestože pro klinické formy DM1 je typická **značná variabilita**, představují

Obrázek 1. Myotonická dystrofie typ 1 – matka a syn

jednotlivé formy DM1 kontinuum, ve kterém lze rozlišit, od nejtěžší kongenitální formy až po asymptomatické adultní formy, čtyři základní formy DM1.

Klinické formy myotonické dystrofie typ 1 – DM1

Na molekulárně genetické úrovni u DM1 do určité míry koreluje tíže fenotypu s velikostí (CTG)_n expanze. Avšak dnes již víme, že ve skutečnosti nelze predikovat tíži fenotypu pouze z velikosti (CTG)_n expanze, neboť fenotypy se mohou při stejné veliké expanzi překrývat (Machuca-Tzili et al., 2005).

■ Kongenitální myotonie

Postižené děti jsou již při narození hypotonické, špatně sají a polykají. Mají deformitu horního rtu tvaru tzv. kapřích úst, která je způsobená oboustranným oslabením mimických svalů. Dále dochází k opoždění psychomotorického vývoje a 50–60 % dětí vyžaduje speciální výchovu pro mentální retardaci. Je zajímavé, že myotonie není v 1. roce života patrná klinicky a jen výjimečně ji lze registrovat elektromyograficky. Délka života těchto dětí je výrazně zkrácena a umírají ve 3. nebo 4. dekádě na kardiopulmonální selhání. Z hlediska genetického je zajímavé, že expandovaná alela *DMPK1* genu je získána prakticky výhradně od matky.

■ Myotonická dystrofie s nástupem v dětství

Fenotyp je charakteristický oslabením mimiky, horší artikulací a rinolálií, myotonickými projevy a nízkým IQ. Důležitá je kardiologická péče pro poruchy srdečního rytmu a pravidelné kontroly EKG od 10 let věku dítěte. V péči o dětské pacienty s myotonickou dystrofií 1 dominuje řešení psychosociálních a edukačních problémů.

■ Myotonická dystrofie s nástupem v dospělosti

Tato forma je v neurologické praxi nejčastější. Typický obraz se manifestuje nejčastěji mezi 20–30. rokem života, vzácně kolem 40 let. Příznaky lze rozdělit dle multiorgánového postižení na neuromuskulární, kardiologické, respirační, oční, endokrinologické, gastrointestinální a kognitivní. Progrese této formy je pomalá s narůstající svalovou slabostí ve stále větším počtu svalových skupin a s narůstající závažností dalších orgánových poruch, zejména kardiologických, respiračních a očních.

■ Myotonická dystrofie s pozdním nástupem nebo asymptomatická

Tato forma se obvykle detekuje v generacích prarodičů v rámci rodinného genetického screeningu. Typický vzorec pak vypadá tak, že nejvíce postižená je generace vnuků s kongenitální mytonií, jejich rodiče se manifestují typickou formou dospělých a prarodiče jsou bez nebo jen s minimálními klinickými symptomy. Myotonie a svalová slabost je vzácná a minimální, rovněž katarakta nemusí být průkazná ani štěrbínovou lampou a lysohlavost u mužů ve vyšším věku již není vodítkem. EMG nemusí prokázat myotonické výboje. Jediným spolehlivým testem u této formy je molekulárně genetická diagnostika.

Klinické aspekty myotonické dystrofie typu 2 – DM2

Synonymum pro tuto formu je proximální myotonická myopatie (PROMM). DM2 je podobná adultní formě DM1, nejen mytonií a svalovou dystrofií, ale i dalšími multiorgánovými příznaky (např. katarakta, diabetes nebo převodní poruchy srdeční). Zásadně se však od DM1 odlišuje chybě-

ním kongenitální formy a chyběním závislosti tíže fenotypu na velikosti tetranukleotidové expanze CCTG. Tato CCTG expanze byla nalezena v r. 2001 v 1. intronu genu zinc finger 9 protein (*ZNF9*) na chromozomu 3 v lokusu 3q, jako kauzální mutace pro DM2 (Liquori et al., 2001). Fenomén anticipace je zřetelně méně vyjádřený než u DM1. Nástup klinických symptomů je obvykle v 5. dekádě s rozmezím od 13–67 let (Day et al., 2003).

Klinické symptomy DM1 a DM2 1/Neuromuskulární poruchy

U **DM1** se poruchy projevují mytonií, která postihuje nejen končetinové svaly (stisk ruky), ale i svaly obličeje (sevržení víček), jazyka a trupu. Myotonie se akcentuje chladem (svalová ztuhlost v zimě) a odeznívá opakovaným pohybem, rozcvičením (warm up fenomén). Mytonické příznaky jsou však u DM1 i DM2 méně vyjádřené než u mytonií kongenitálních. **Chybění mytonických symptomů při klinickém i EMG vyšetření tedy tyto diagnózy nevylučuje.** Svalová slabost na podkladě DM1 postihuje hlavně extenzory nohy a prstů (vážné dorzální flexe nohy) a flexory ruky a prstů (vážné jemná motorika). Oslabení mimiky je příčinou typické facies mytonica s hypomimií, ptózou víček, pootevřenými ústy (u dětí kapří ústa) a frontální lysohlavostí u mužů. Atrofie postihuje nejen mimické svaly, ale i svaly jazyka, dále m. masseter, m. temporomandibularis a m. sternocleidomastoideus. Atrofie jazyka společně s mytonií a svalovou slabostí orofaryngeálních svalů je příčinou horší artikulace, poruchy žvýkání a polykání (Ambler, 2004). Důležité je si uvědomit, že porucha dekontrakce při stisku ruky (grip mytonia) nemusí být vždy přítomná, zatímco vybití mytonický žlábek při poklepu na sval se podaří téměř vždy. Častým steskem je svalová bolest, zejména ve svaích dolních končetin, která nesouvisí s mytonií a je rezistentní na farmakoterapii (např. tricyklická antidepresiva, blokátory kalciových kanálů).

U **DM2** postihuje svalová slabost zcela jiné svaly než u DM1. Postiženy jsou proximální svaly (u DM1 distální svaly), hlavně flexory a extenzory kyčle a kolene, šikové svaly, extenzory lokte a hluboké flexory prstů a palce. Chybí postižení svalů obličeje a svalové atrofie jsou lehké. Nástup manifestní svalové slabosti bývá pozdní, často až po 50. roce. Novinkou jsou informace o výskytu muskuloskeletální bolesti u DM2, které byly publikovány na základě dotazníkového průzkumu mezi finskými DM2 pacienty (finálně hodnoceno 67 pacientů). Bolest udalo 54% pacientů, intenzita bolesti kolísala mezi 2,3–5,9 dle VAS a nejčastěji postihovala svaly dolních končetin (Suokas et al., 2011)

2/Kardiologické poruchy

U **DM1** postihují kardiologické poruchy až 90 % pacientů (Motta et al., 1979). Obvykle se jedná o převodní poruchy srdečního typu atrio-ventrikulárních blokád nebo srdeční arytmie. Podkladem je fibróza a tuková degenerace atrioventrikulárního a sinoatriálního uzlu. U většiny pacientů se setkáváme s atrio-ventrikulárním blokem 1. stupně nebo s blokádami Tawarových ramének (Bártková, 2005). Vyšší výskyt náhlé smrti srdeční u **DM1** je dáván do vztahu k arytmiologickým poruchám s doporučením včasné implantace kardiostimulátoru nebo v poslední době k implantaci kardioverteru-defibrilátorů. U **DM2** se vyskytují převodní poruchy srdeční asi u 19 % pacientů (Day et al., 2003), a proto se doporučuje stejný režim kardiologických kontrol jako u **DM1**. Některé odborné společnosti pak doporučují implantaci kardiostimulátoru již při průkazu atrio-ventrikulárního bloku I. stupně (Gregoratos et al., 2002) a invazivní vyšetření převodního systému srdečního (Sovari et al., 2007).

3/Respirační poruchy

Respirační insuficience provází častěji **DM1** a manifestuje se obvykle při celkové anestezii nebo respirační infekci. Řada **DM1** pacientů vykazuje sníženou vitální kapacitu plic již v časných stádiích nemoci, když příčinou není jen svalová slabost, ale i centrální dýchací poruchy. Respirační porucha může způsobovat i nadměrnou denní spavost. Ta je relativně častá a působí omezení v běžných denních aktivitách. Jako příčiny se zvažují slabost dýchacích svalů, úbytek neuronů produkujících serotonin a centrální poruchy dýchání. Dobrý terapeutický efekt je popsán u modafinilu v dávce 200–400 mg/denně (Talbot et al., 2003). Vyloučit se musí např. spánková apnoe centrální nebo obstrukční či fragmentace spánku. Respirační insuficience u **DM2** není častým problémem.

4/Oční poruchy

U **obou forem** myotonické dystrofie se můžeme setkat se zadní subkapsulární kataraktou již v časných stádiích choroby, kdy je průkazná štěrbínovou lampou. U **DM2** byl výskyt katarakty zjištěn v souboru 234 pacientů v 61 % (Day et al., 2003). Vznik presenilní katarakty může být prvním symptomem DM. V pokročilých stádiích je indikována operace katarakty. Z dalších očních komplikací je zmiňovaná pigmentová retinopatie, která je vzácná.

5/Gastrointestinální poruchy

Trávicí poruchy, způsobené poruchou funkce hladkých svalových vláken, jsou časté u **DM1**

a patří k nim obstipace nebo průjmy, abdominální koliky nebo pseudo-obstrukce. Relativně častým problémem u **DM1** je oslabený anální sfinkter s úniky stolice. Operační výkony jsou jen vzácně přínosné a jsou spojené spíše s vysokou perioperační morbiditou a mortalitou. V horní části trávicí trubice se setkáváme s dysfagií a zvýšeným rizikem aspirace v důsledku oslabení faryngeálních sfinkterů. U **DM2** jsou trávicí poruchy vzácné a lehké.

6/Endokrinní poruchy

Endokrinní poruchy se vyskytují u obou forem DM. Častější je inzulinová rezistence, která je způsobená dysfunkcí inzulinového receptoru a způsobuje diabetes mellitus. Day et al. našli u **DM2** diabetes mellitus u 23 % pacientů. Druhou častou poruchou je testikulární atrofie u **DM1** mužů, která vede ke snížené hladině testosteronu, oligospermii a následné infertilitě.

7/Postižení CNS

Jasně důkazy o postižení CNS jsou u **DM1**. Patří k nim kognitivní deficit, mentální retardace, neuropatologické abnormality (tau protein) a neuropsychologické změny. Zajímavé je pozorování, které potvrdilo progredující mentální deterioraci a exekutivní dysfunkci u **DM1** pacientů, kteří získali chorobu od matky (Portwood et al., 1986). Dotazníkový průzkum mezi **DM1** pacienty prokázal v porovnání s pacienty, trpícími facioskapulohumerální svalovou dystofií a zdravými dobrovolníky emocionální deficit spíše než depresivní syndrom (Bungener et al., 1998). Zobrazovací metody, např. MR mozku, prokazují signálové změny v subkortikální bílé hmotě mozku, zejména v limbickém systému a corpus callosum. U **DM2** je postižení centrálního nervového systému relativně vzácné a postihuje regionálně kortex, hippokampus a talamus. V souboru 234 pacientů byly signálové změny na MR mozku potvrzeny u pouhých šesti **DM2** pacientů a tyto změny byly provázeny hypersomnií, apatií, epilepsií nebo iktem (Day et al., 2003). MR mozku a formální neurobehaviorální testy však neprokázaly souvislost mezi strukturálními změnami mozku a depresí či emocionálními poruchami (Minnerop et al., 2011). Kognitivní poruchy a deteriorace intelektu u **DM1** pacientů je příčinou závažných psychosociálních problémů celých rodin a vyžaduje spolupráci se sociálními pracovníky v místě bydliště.

V klinické praxi se vzácně setkáváme s dalšími poruchami, které jsou provázené hyperexcitabilitou svalového vlákna a myotonickými výboji (tabulka 2). Tyto jednotky jsou většinou způsobeny mutacemi genů, které kódují proteiny, ovlivňující

strukturu nebo funkci iontových kanálů sarkolemy a označují se souborně jako **kanalopatie**.

Laboratorní diagnostika

Myotonické dystrofie, jako multiorgánová onemocnění, jsou spojeny s řadou laboratorních abnormit, ale žádná není zcela specifická pro DM. **Základním testem pro potvrzení diagnózy tedy zůstává DNA analýza.** Z běžně dostupných vyšetření provádíme **biochemické vyšetření** sérové kreatinkinázy (CK), jejíž hodnoty bývají lehce zvýšené (do 10 ukat/l) a u lehkých forem nemoci mohou být normální. Současně s CK obvykle vyšetřujeme i hladinu sérového myoglobinu, jehož hodnoty bývají zvýšené (obvykle do 150 ug/l). Z dalších biochemických testů se provádí rutinní vyšetření glykémie pro podezření na vznik diabetu u obou typů DM v důsledku inzulinové rezistence. Užitečná je imunoelktroforéza, která může prokázat hypogammaglobulinemii IgG i IgM. Při podrobném laboratorním vyšetření hormonů se může zjistit nízká hladina testosteronu a naopak vyšší hladina folikulostimulačního hormonu (FSH).

Tabulka 1. Přehled klinických symptomů u myotonické dystrofie 1 a 2 (volně dle Amblera, 2004)

	DM1	DM2
Nástup choroby	0 – dospělost	8 – 50
Anticipace	+++	+
Svalová slabost	++	+
obličej	++	+
proximální svaly	+	++
distální svaly	++	+
Myalgie	-	++
Katarakta	++	+
Srdeční arytmie	+	+
Diabetes mellitus	++	+
Hypersomnie	+	?
Kognitivní porucha	++	+
Lokus genu	19q13.3	3q21
Typ mutace	CTG repetice	CCTG repetice

Tabulka 2. Neuromuskulární poruchy, provázené myotonií (volně dle Amata a Russella, 2007)

Myotonická dystrofie typ 1
Myotonická dystrofie typ 2
Myotonia congenita
Paramyotonia congenita
Hyperkalemická periodická paralýza
Chondrodystrofická myotonie (Schwartz-Jampel syndrom)
Léky indukované poruchy:
■ hypolipidemika (statiny, fibráty)
■ cyclosporin
■ chloroquin

Elektromyografie (EMG) má pro diagnostiku DM své limity. U obou typů DM lze detekovat myo-

tonické výboje, které však nemusí být přítomny vždy, mohou být sporadické (zejména u DM2 nebo lehkých forem DM1) nebo lokalizované pouze v některých svaích (svaly ruky nebo obličeje). Ve sporadických případech je vhodné použít provokační testy (chlazení svalů). Naopak kongenitální myotonie jsou charakterizované četnými myotonickými výboji ve většině svalů. Pro myotonický výboj je charakteristické kolísání výboje ve frekvenci 40–60 Hz a amplitudě, pozvolný začátek a konec výboje v rozmezí 2–30 sec. Dále EMG slouží k průkazu nejen myotonických výbojů, ale i myogenní léze v kosterních svaích s přítomností nízkých a úzkých MUP. Test repetitivní stimulace může vykazovat dekrement odpovědi u myotonické dystrofie obou typů. Typický je akustický fenomén, který provází myotonický výboj a přirovnává se ke startujícímu motocyklu, neboť zvuk hloubkového bombardéru už známe pouze z filmu. **Svalová biopsie** není součástí diagnostického algoritmu a je využita pouze v rámci diferenciální diagnostiky proti jiným svalovým dystrofiím nebo proti myozitidě. Histologické změny jsou nespecifické a prokazují pouze myogenní lézi. U DM2 jsou nálezy více variabilní s histologickými změnami připomínající i léze neurogení. Obecně lze shrnout, že u DM1 jsou častější změny a atrofie vláken I typu, u DM2 pak změny postihují vlákna II typu se shluky pyknotických jader (Vihola et al., 2003).

Molekulární genetika využívá pro diagnostiku expanzí repetitivních CTG/CCTG v genech **DMPK/ZNF9** přímou detekci mutací pomocí TP-PCR s následnou kapilární elektroforézou produktů této reakce.

Genetické aspekty myotonických dystrofií

Myotonické dystrofie jsou autozomálně dominantně dědičné nemoci s variabilní penetrancí, což způsobuje různou závažnost fenotypu. Příčinou DM1 je mutace genu **DMPK**, který kóduje serin-treoninovou protein kinázu pro myotonickou dystrofii na chromozomu 19 v lokusu 19q13.3 (Brook et al., 1992). Expanze nestabilních trinukleotidových úseků CTG v 3' nečtené oblasti genu vede ke vzniku DM1. U zdravých jedinců se počet CTG repetitivních pohybuje mezi 5–36. **Patologická délka je větší než 50 CTG repetitivních a s narůstajícím počtem repetitivních se zhoršuje fenotyp a průběh choroby (viz klinické formy DM1).** V r. 1994 byla popsána myotonická dystrofie, která byla velice podobná DM1, ale nebyla způsobena expanzí CTG (Thorton et al., 1994). Tato forma byla označena jako DM2. V r. 2001 byla jako příčina DM2 potvrzena CCTG expanze v intronu 1 genu **zinc finger protein 9 (gen ZNF9)** v lokusu na chromozomu 3q21 (Liquori et al.,

2001). Transkript **ZNF9** je nejvíce exprimovaný v srdci a kosterním svalstvu. Podle současných představ se na podobném fenotypovém efektu expanzí CTG a CCTG dvou zcela odlišných genů podílí společný patogenní mechanismus. Rozhodující je zřejmě toxický vliv mRNA nesoucí expanzi, jehož důsledkem je akumulace CUG/CCUG transkriptů v buněčném jádře v podobě ribonukleárních inkluzí (Ranum a Day, 2004; Ranum a Cooper, 2006). Tvorba inkluzí způsobí změnu v koncentraci proteinů ovlivňujících posttranskripční sestřih pre-mRNA v buňce a dochází k nepatřičné expresi fetálních sestřihových forem některých proteinů v dospělé tkáni, např. chloridového kanálu **CLCN1**, inzulinového receptoru, tau proteinu, srdečního troponinu, ryanodinového receptoru, apod. Výsledkem je multiorgánové postižení podobné pro oba typy myotonické dystrofie.

Diagnostický algoritmus myotonických dystrofií

Klasické adultní formy DM1+2, zejména při pozitivní rodinné anamnéze nepředstavují diagnostický problém. Význam rodinné anamnézy je značný u kongenitální myotonie, kdy je třeba zvažovat kongenitální myopatie nebo jiné svalové dystrofie. Zásadní je průkaz choroby u matky dítěte, a proto je nezbytné provést DNA analýzu při podezření na možný rodinný výskyt nebo i minimální klinické příznaky. Toto úsilí si vyžaduje skutečnost, že v okamžiku narození dítěte s kongenitální formou myotonické dystrofie často matka nemá příznaky nemoci nebo stanovenou diagnózu (Harper et al., 2001). Časným příznakem může být zjištění presenilní katarakty nebo atrio-ventrikulární blok na EKG. Při klinickém nebo anamnestickém podezření na DM následuje EMG vyšetření a biochemické vyšetření svalových enzymů. Fenotyp s distribucí svalové slabosti distálně (DM1) nebo proximálně (DM2) pak umožní nasměrovat cílenou DNA analýzu. Svalová biopsie není specifická, a proto je indikována až v případech, že molekulárně genetické testy neprokázaly kauzální mutaci nejen v genech pro myotonické dystrofie (**DMPK + ZNF9**), ale ani v genech, jejichž mutace působí nedystrofické myotonie (**CLCN1 + SCN4A**). Molekulárně genetické testy jsou dnes pro všechny tyto geny dostupné ve dvou centrech v ČR (Ústav biologie a lékařské genetiky, FN Motol, Praha/Centrum molekulární biologie a genové terapie, FN Brno-Bohunice).

Doporučené parametry sledování myotonických dystrofií

Myotonické dystrofie jsou multiorgánové, chronicky progresivní choroby, které vyžadují me-
zioborovou zdravotní péči. Ideální model zahrnuje

možnost konzultací v Neuromuskulárních centrech, ale nezbytná je informovanost a spolupráce s neurologickými ambulancemi nebo lůžkovými odděleními nemocnic v místech bydliště pacientů. Důvodem jsou další multiorgánové komplikace, které do problému vtahují i specialisty jiných oborů (kardiologie, oční, plicní, anesteziologie, chirurgie). U pacientů s potvrzenou diagnózou DM1+2 se doporučuje pravidelně sledovat následující parametry (tabulka 4).

Z dalších vyšetření je doporučeno polysomnografické vyšetření při nadměrné denní spavosti nebo syndromu spánkové apnoe v rámci DM. Součástí průběžného sledování může být svalový test (MRC skóre), neuropsychologické testy a sledování stravy.

Tabulka 3. Diagnostický algoritmus myotonických dystrofií (doporučení pro klinickou praxi)

- rodinná anamnéza – autozomálně dominantní typ dědičnosti + katarakta v rodině
- svalová slabost – distální (DM1) nebo proximální (DM2)
- biochemické vyšetření – CK, myoglobin, glykémie
- EMG – myotonické výboje a myogenní léze při analýze MUP
- 5DNA analýza genu **DMPK1** nebo genu **ZNF9**

Tabulka 4. Sledované parametry u myotonických dystrofií v rámci follow up 1 x ročně (doporučení pro klinickou praxi)

- EKG k průkazu převodní poruchy srdeční. V případě zjištění abnormality následuje 24hodinový Holter monitoring, echokardiografie a kardiologická konzultace (arytmolog se stává členem týmu)
- biochemické vyšetření – glykémie na lačno + glykovaný hemoglobin HbA1c
- oční vyšetření k průkazu katarakty; v časných stadiích vhodné vyšetření šterbinovou lampou
- spirometrie – kvantitativní hodnocení vitální plicní kapacity

Myotonické dystrofie a anestezie

Vedení anestezie u pacientů s DM může způsobit nečekané komplikace a vyžaduje dobrou přípravu a zkušenost anesteziologa. Myotonie se může akcentovat prochlazením pacienta nebo dalšími mechanickými či elektrickými podněty před operací. Podávání sedativ, anestetik nebo myorelaxancií může způsobit během operace nebo v pooperačním průběhu nečekané kardiopulmonální komplikace a protrahované odpojování od ventilátoru (weaning). Nevýhodné je podávání depolarizujících myorelaxancií (succinylcholin) a volatilních plynů pro určité riziko vzniku maligní hypertermie. Naopak jako výhodné se prokázalo podávat kontinuálně propofol, fentanyl a nedepolarizující myorelaxancia (Bennun et al., 2000). Mandatorní je monitorace kardiopulmonálních parametrů po všech výkonech v celkové anestezii.

Myotonické dystrofie a gravidita

Rizikové jsou ženy s DM1, které vykazují vyšší poměr spontánních potratů, předčasných nebo protrahovaných porodů a inkarcerované placenty. Plody s kongenitální myotonií vykazují méně pohybu „in utero“ a polyhydramnion (Argov et al., 2009). Sonografické kontroly během gravidity, které prokážou některé výše uvedené abnormality, jsou indikací k provedení sekce.

Mezioborový léčebný postup

Podobně jako u řady jiných geneticky podmíněných neuromuskulárních nemocí, tak i pro myotonické dystrofie není k dispozici kauzální terapie. Aktuální přehled současných možností molekulární genetiky v léčbě DM1, které vycházejí ze známé role RNA agregátů v patogenezi DM1 a jsou zkoušeny v experimentech podává review, přesahující rámec našeho článku (Foff et al., 2011). Prognóza nemocných je závažná zejména u DM1, neboť chronická progres zkracuje střední délku života nemocných (v závislosti na velikosti CTG expanze) a riziko závažné kongenitální myotonie u dětí matek s DM1 je vysoké. Současná koncepce zdravotní péče o dystrofické myotoniky nahrazuje chybění kauzální terapie účinnou genetikou prevencí a poradenstvím. Vlastní zdravotní péče je zaměřená na ovlivnění některých symptomů nemoci s důležitou konzultační úlohou Neuromuskulárních center. Z neuromuskulárních příznaků lze pouze minimálně ovlivnit vlastní myotonii podáváním fenytoinu v denní dávce 200 mg. Podávat fenytoin bychom měli pouze v případech významné a bolestivé myotonie, která omezuje běžné denní aktivity. U mírných forem myotonie jsme efekt fenytoinu vůbec nepozorovali. Částečně se osvědčil chinin v magistra liter kapslích nebo čípcích. Svalovou slabost lze korigovat kondiční rehabilitací a aerobním cvičením. U pokročilých forem akční slabosti nohou u DM1 je nutné využít protetické pomůcky (ortézy, dlahy, ortopedická obuv), v pozdních stádiích mechanický vozík. U DM2 pacientů s proximální slabostí v oblasti pelvifemorálních svalů je v pokročilých stádiích v 6–7. dekádě rovněž nutné předepsat mechanický nebo elektrický vozík. Potravinové doplňky typu kreatin monohydrátu byly bez efektu. Významnou roli hraje péče kardiologická (včasná implantace kardiostimulátoru nebo defibrilátoru) a oftalmologická s včasnou indikací operačního řešení katarakty. Významná je kontrola respiračních funkcí a hodnocení syndromu spánkové apnoe včasným polysomnografickým vyšetřením. Při nadměrné denní spavosti se doporučuje podávání modafinilu v dávce 200–400 mg denně. V rámci konzultací je důležité

informovat pacienty o riziku myotoxických léků, zejména statinů a fibrátů, které mohou vyvolat progresi svalové slabosti a polymyalgii.

Genetické poradenství

Významnou část zdravotní péče o DM pacienty představuje genetické poradenství, neboť riziko přenosu vloh na další generaci je 50% pro obě pohlaví a fenotyp se může zhoršit z generace na generaci (anticipace) u dětí DM1 matek. Je vhodné genetické vyšetření všech pokrevních i asymptomatických členů rodiny za účelem potvrzení kauzální mutace. **Genetické poradenství je nezbytné při plánování rodiny a stanovení rizika kongenitálních forem myotonické dystrofie.** Dále nabízí možnost prenatální či preimplantační diagnostiky v rodinách s potvrzenou mutací (Kakourou et al., 2008).

REaDY – registr osob trpících myotonickou dystrofií

Díky spolupráci mezi Masarykovou univerzitou v Brně a Neuromuskulární sekci ČNS byl v červnu 2011 spuštěn národní registr osob trpících myotonickou dystrofií 1 + 2 typu, který umožní získat přesné informace o incidenci a prevalenci této choroby v ČR. Registr je naším příspěvkem k mapování těchto vzácných nemocí v zemích Evropské unie a je základním předpokladem pro vznik zdravotních standardů a sociálně ekonomické kalkulace nákladů zdravotní péče. V neposlední řadě jsou registry podmínkou pro zařazení našich pacientů do mezinárodních klinických studií a návaznou experimentální terapii.

Literatura

1. Amato AA, Russell JA. Myotonic Dystrophies. In: Neuromuscular Disorders. Amato AA, Russell JA. McGrawHill Medical; 2007: 647–653.
2. Ambler Z. Myotonická dystrofie. Neurol. praxi 2004; 3: 142–145.
3. Argov Z, de Visser M. What we do not know about pregnancy in hereditary neuromuscular disorders. Neuromuscul Disord. 2009; 19(10): 675–679.
4. Bártková A. Poruchy srdečního rytmu ve vztahu k neurologickým chorobám. Neurol. praxi 2005; 1: 8–11.
5. Bassez G, Lazarus A, Desguerre I, Varin J, Laforet P, Becane HM, Meune C, Arne-Bes MC, Ounnoughene Z, Radvanyi H, Eymard B, Duboc D. Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1. Neurology. 2004; 63: 1939.
6. Bennun M, Goldstein B, Finkelstein Y, Jedeikin R. Continuous propofol anesthesia for patients with myotonic dystrophy. Br J Anaesth 2000; 85: 407–409.
7. 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.
8. Bungener C, Jouvent R, Delaporte C. Psychopathological and emotional deficits in myotonic dystrophy. J Neurol Neurosurg Psych 1998; 65: 353–356.

9. Day JW, Ricker K, Jacobsen JF, Rassmussen LJ, Dick KA, Kress W. Myotonic dystrophy type 2. Molecular, diagnostic and clinical spectrum. Neurology; 60(4): 657–664.
10. Emery AEH. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases – a world survey. Neuromuscul Disord 1991; 1: 19–29.
11. Foff PE, Mahadevan MS. Therapeutics development in myotonic dystrophy type 1. Muscle Nerve 2011; 44: 160–169.
12. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE. ACA/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. Circulation 2002; 106: 2145–2161.
13. Harper P. Myotonic Dystrophy, vol. 37, 3rd ed., Major Problems in Neurology 37; Saunders-Elsevier 2001: 320.
14. Kakourou G, Dhanjal S, Mamas T, Gotts S, Doshi A, Fordham K, Serhal P, Ranieri DM, Delhanty JD, Harper JC, SenGupta SB. Pre-implantation genetic diagnosis for myotonic dystrophy type 1 in the UK. Neuromuscul Disord. 2008; 18(2): 131–136.
15. Kraus J. Myotonická dystrofie (Curschmann-Batten-Steinert). Neurol. praxi 2002; 4: 183–186.
16. Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, Jacobsen JF, Kress W, Naylor SL. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. Science 2001; 293: 864–867.
17. Machuca-Tzili L, Brook D, Hilton-Jones D. Clinical and molecular aspect of the myotonic dystrophies: a review. Muscle Nerve 2005; 32: 1–18.
18. Minnerop M, Weber B, Schoene-Backe JC, Roeske S, Mirbach S. The brain in myotonic dystrophy 1+2: evidence for predominant white matter disease. Brain 2011; 134: 3530–3546.
19. 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.
20. Moxley RT, Meola G. The Myotonic Dystrophies. In: The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease. Rosenberg RN, DiMauro S, Paulson HL, Ptacek L, Nestler EJ, eds. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2008: 532–541.
21. Portwood MM, Wicks JJ, Lieberman JS, Fowler JM Jr. Intellectual and cognitive function in adults with myotonic muscular dystrophy. Arch Phys Med Rehabil 1986; 67(5): 299–303.
22. Ranum LP, Cooper TA. RNA-mediated neuromuscular disorders. Annu Rev Neurosci 2006; 29: 259–277.
23. Ranum LP, Day JW. Myotonic dystrophy: RNA pathogenesis comes into focus. Am J Hum Genet 2004; 74: 793–804.
24. Sovari AA, Bodine CK, Farokhi F. Cardiovascular manifestations of myotonic dystrophy-1. Cardiol Rev. 2007; 15(4): 191–194.
25. Suokas KI, Haanpää M, Kautiainen H, Udd B, Hietaharju AJ. Pain in patients with myotonic dystrophy type 2: a postal survey in Finland. Muscle Nerve 2012; 45: 70–74.
26. Talbot K, Stradling J, Crosby J, Hilton-Jones D. Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy. Neuromuscul Disord 2003; 13: 357–364.
27. Thornton C. The Myotonic Dystrophies. In: Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Diseases, eds. Karpatis G. ISN Neuropath Press, Basel, 2002: 108–114.
28. Thorton CA, Griggs RC, Moxley RT III. Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. Ann Neurol 1994; 35: 269–272.
29. Vihola A, Bassez G, Meola G, Zhang S, Haapasalo H, Paetau A. Histopathological differences of myotonic dystrophy type 1 (DM1) and PROMM/DM2. Neurology 2003; 60: 1854–1857.

Článek doručen redakci: 26. 1. 2012

Článek přijat k publikaci: 20. 2. 2012

MUDr. Radim Mazanec, Ph.D.

Neurologická klinika 2. LF UK
a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
radim.mazanec@email.cz

