

Kongenitální myopatie

MUDr. Josef Kraus, CSc.¹, assoc. prof. Jiří Vajsar MD, MSc, FRCPC², doc. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.³

¹Klinika dětské neurologie, UK 2. LF a FN Motol, Praha

²Division of Neurology, Department of Pediatrics, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada

³Ústav patologie a molekulární medicíny, UK 2. LF a FN Motol, Praha

Nejčastějším klinickým obrazem kongenitálních myopatií je svalová slabost, hypotonie a atrofie s proximálním postižením. Jejich charakteristické rozdělení však určují rozlišné morfologické abnormality kosterních svalů. V posledním desetiletí byla odhalena genetická příčina mnoha subtypů kongenitálních myopatií. Identifikace genů a další pochopení průběhu molekulárních mechanismů pomáhá porozumět patogenезi. Toto také poskytuje základ pro vývoj nových postupů a dává možnost pro vývoj budoucí racionální farmakologické terapie těchto nemocí.

Klíčová slova: kongenitální myopatie, svalová biopsie, enzymová histochemie, genové mutace.

Congenital myopathies

The congenital myopathies are defined by distinctive morphologic abnormalities in skeletal muscle. Over the past decade there have been major advances in uncovering the genetic basis of many congenital myopathy subtypes. Identification of the disease genes, in combination with better understanding of the molecular mechanisms is now providing insights into disease pathogenesis. It further provides basis for the development of new procedures and, for the first time, it suggests avenues for the development of specific therapies.

Key words: congenital myopathy, muscle biopsy, enzyme histochemistry, ultra structure, gene mutation.

Neurol. praxi 2012; 13(4): 188–194

Seznam zkratek

AD – autozomálně dominantní
 ADCNM – autozomálně dominantní forma centronukleární myopatie
 ARCNM – autozomálně recesivní forma centronukleární (myotubulární) myopatie
 AChR – acetylcholinový receptor
 AR – autozomálně recesivní
 CCD – central core disease
 CFTD – kongenitální disproporce typu vláken
 CK – kreatinkináza
 CM – kongenitální myopatie
 CMP1P – kongenitální myopatie s predominancí vláken typu 1
 CNS – centrální nervový systém
 CNM – centronukleární (myotubulární) myopatie
 DNM – mutace dynaminu
 DRM – desmin related myopatie
 EMG – elektromyografie
 HBM – myopatie s hyalinními tělísky
 MH – maligní hypertermie
 MM – myotubulární myopatie
 MmD – multi-mini core disease
 MRI – zobrazení magnetickou rezonancí
 MUP – neurogení potenciály motorických jednotek
 MuSK – svalová specifická tyrozinkináza
 NM – nemalinová myopatie
 RYR1 – mutace ryanodinového receptoru
 SMA – spinální svalová atrofie
 SEPN1 – selenoprotein N
 XLCNM – neonatální X vázaná forma centronukleární myopatie

Nové histologické a histochemické metody hodnocení svalových biopsií v padesátých a šedesátých letech vedly k odlišení skupiny svalových onemocnění s charakteristickými strukturálními vlastnostmi – kongenitálních myopatií. Klinicky se projevují od narození nebo až během dětství hypotonií a svalovou slabostí. Prognóza často závisí na míře postižení spíše než na histologickém subtypu nebo mutaci genu (Goebel, 2003).

Kongenitální myopatie jsou heterogenní skupinou neuromuskulárních chorob, které se dělí podle hlavních patologických nálezů ve svalové biopsii. Lze je široce definovat (North, 2008):

- mají odlišné a specifické morfologické abnormality v kosterních svaích při vyšetření optickým a elektronovým mikroskopem (např. s obrazy tyček, centrálním umístěním jader nebo centrálním projasněním – cores)
- patologie primárně postihuje myofibrily, jejichž strukturální rozmanitost dovoluje široké spektrum patologických změn
- klinickým nálezem je slabost a hypotonie
- začátek bývá typicky kongenitální, od narození nebo během prvního roku života s opožděním vývoje motoriky; nicméně šíře míry klinického postižení může být značná u každého subtypu se začátkem v dětství nebo v dospělosti
- mají genetickou příčinu

Termín kongenitální myopatie (congenital myopathy – CM) uvedli v roce 1956 Shy a Magee popisem nové kongenitální neprogresivní myopatie – central core disease (Shy a Magee, 1956).

Během několika let následovaly popisy dalších: centronukleární (CNM), původně nazývané myotubulární myopatie, nemalinová myopatie (NM), myopatie s myogranuly, s multicore a minicore. Incidence všech kongenitálních myopatií je 0,06 na 1 000 porodů. Jsou familiární, ale občas mají sporadický výskyt. Většinou jsou s pomalou progresí, ale výjimečně mohou mít rychlý průběh s respiračním a srdečním selháním. Specifické strukturální změny se diagnostikují ve vzorku svalové biopsie pomocí enzymatické histochemie, imunohistochemie a elektronové mikroskopie.

V současnosti se na základě morfologických změn uvažuje až o 40 jednotkách. Jejich klasifikace a charakteristika je dělá v závislosti na strukturální lézi na: klasické, akceptovatelné a spíše zpochybnitelné (Goebel, 1996). Zavedení metod molekulární genetiky a imunohistochemie do diagnostiky svalových chorob umožnilo určit změny postižených proteinů. U některých CM již byly stanoveny kauzální genové mutace (tabulka 1) (Goebel, 2011). Geny, jejichž mutace způsobují CM, většinou kódují proteiny kontraktilního aparátu nebo proteiny podílející se na Ca²⁺ signalizaci. Důsledkem je nedostatečně výkonná svalová kontrakce.

Nejčastějším klinickým obrazem je svalová slabost, hypotonie a atrofie s proximálním postižením. Mnohdy se připojuje sekundární dysmorfie (pectus carinatum, skolióza, deformity nohou, gotické patro a podlouhlá tvář). Nicméně u každého subtypu CM je značná variabilita míry klinického postižení. Spektrum nálezů je široké. Začíná od novorozen-

Tabulka 1. Molekulární genetika kongenitálních myopatií (Goebel, 2011)

Nemoc	Protein – gen	Genový lokus
Central core disease	ryanodine receptor (RYR1) cardiac beta-myosin heavy chain (MYH7)	19q13.1 14q12
Central core disease with rods	ryanodine receptor (RYR1)	19q13.1
Multiminicore disease	ryanodine receptor (RYR1) selenoprotein N1 (SEPN1)	19q13.1 1p36
Nemalinová myopatie	NEM1: alfa-tropomyosin (TPM3) NEM2: nebulin (NEB) NEM3: alfa-aktin (ACTA1) NEM4: beta-tropomyosin (TPM2) NEM5: pomalý troponin T (TNNT1) NEM6 (Kelch repeat and BTB [POZ] domain containing 13 = KBTBD13) NEM7: cofilin 2 (CFL2)	1q21.2 2q22 1q42.1 9p13 19q13 15q22.31 14q12
Cap disease	beta-tropomyosin (TPM2) alfa-tropomyosin (TPM3) alfa-aktin (ACTA1)	9p13 1q21.2 1q42.1
Aktin filament aggregate myopathy	alfa-aktin (ACTA1)	1q42.1
Myotubulární myopatie	myotubularin 1 (MTM1) myotubularin-related protein 14 (humpy) (MTMR14)	Xq28 3p25.3
Centronukleární myopatie	dynamin 2 (DNM2) [AD] ryanodine receptor (RYR1) [AD] amphiphysin (BIN1) [AR]	19q13.1 19p13.2 2q14
Sarkotubulární myopatie	tripartite motif-containing protein 32 (TRIM 32)	9q31
Hyaline body myopathy	myosin heavy chain (MYH7) ?	14q12 3p22.2-p21.32
Reducing body myopathy	four and a half LIM domain 1 (FHL1)	Xq26.3
Congenital fiber-type disproportion	alfa-aktin (ACTA1) selenoprotein N1 (SEPN1) alfa-tropomyosin (TPM3) beta-tropomyosin (TPM2) ?	1q42.1 1p36 1q21.2 9p13 X-chromozom
Type 1 fiber myopathy	myosin heavy chain (MYH7)	14q12
Type 1 fiber uniformity	ryanodine receptor (RYR1)	19q13.1
Congenital myopathy with fatal cardiomyopathy	titin (TTN)	2q31
Congenital skeletal myopathy and fatal cardiomyopathy	cardiac myosin-binding protein C (MYBPC3)	11p11.2
Congenital lethal myopathy (Compton-North)	contactin 1 (CNTN1)	12q11-q12

? – dosud neidentifikován; AD – autozomálně dominantní; AR – autozomálně recesivní

Tabulka 2. Postižení systémů při kongenitálních myopatiích (Sharma et al., 2009)

Kongenitální myopatie	srdce	skelet	Další
CCD	+	+	ptóza bez oftalmoplegie dýchací systém, maligní hypertermie
MmD	+	+	dýchací systém
CNM	+	+	dýchací systém, ptóza bez oftalmoplegie
Myotubulární	+	+	oční, CNS, dýchací systém
NM	+	+	ptóza bez oftalmoplegie, dýchací systém dysmorfie facies
CFTD	+	+	CNS
Desmin (myofibrilární) myopatie	+	+	ptóza bez oftalmoplegie, dýchací systém

CCD – central core disease; CFTD – kongenitální disproporce typu vláken; CNM – centronukleární (myotubulární) myopatie; MmD – multi-mini core disease; NM – nemalinová myopatie

ce s těžkou generalizovanou svalovou slabostí. Dosahuje až po pacienty, jejichž mírné oslabení se poprvé manifestuje během dětství, opožděným vývojem hybnosti, nebo až v dospělosti. Nejtěžší

formy kongenitálních myopatií se projevují v kojeneckém věku obrazem „floppy infant“ s hypotonií a generalizovanou svalovou slabostí nebo „žabí (frog leg)“ posturou často spojenou s oslabením respiračních a bulbárních svalů.

Žádná CM se nespojuje s typickým patognomickým klinickým příznakem. Nicméně některé specifické klinické nálezy jsou mnohem častější u určitých CM. Ptóza nebo slabost okohybných svalů je při multicore, nemalinové, centronukleární myopatii nebo při kongenitální disproporci typu vláken (CFTD). Respirační nestatečnost je při central- a multicore myopatii, myopatii s cytoplazmatickými tělísky, desmin related myopatiích (DRM). Myalgie jsou při myopatii se sféroidními tělísky, s tubulárními agregáty a cylindrickými spirálami. Dysfagie je při myopatii se sféroidními a s cytoplazmatickými tělísky nebo při DRM. Mentální retardace je při finger-print myopatii a CFTD. Maligní hypertermie se objevuje při CCD. Tremor je při myopatii s trilaminárními vlákny a při myopatii se sféroidními tělísky. Postižení srdce je při multicore disease, NM, myopatii s cytoplazmatickými tělísky, při granulofilamentózní myopatii, DRM a myopatii s tubulárními agregáty. Projevuje se převodními poruchami, abnormitami myokardu, insuficiencí chlopní nebo trombogenními stavy. Popisuje se jak dilatační, restriktivní, tak i hypertrofická kardiomyopatie. Diagnostika a následné sledování postižení srdce se neliší od běžných kardiologických postupů. V případech fetální svalové slabosti jsou deformity skeletu obličej, trupu i končetin včetně kontraktur. Gotické patro a facies myopathica jsou charakteristické pro NM a DRM. Při mnoha CM například multi-minicore myopatii, NM, CNM, CCD a DRM se může objevovat obraz rigid spine syndromu. Skolióza se jako raný příznak popisuje při DRM a CCD. Tabulka 2 uvádí postižení různých systémů při CM. Z pomocných metod nám elektrofyziologické studie ani vyšetření sérových enzymů (kreatin kinázy – CK) v diagnostice příliš nepomáhají. Hladiny CK mohou být buď normální, nebo mírně zvýšené. Elektromyografický nálezy může být i normální. Navíc EMG nálezy u těžce postižených novorozenců nebo nálezy získané později během průběhu nemoci mohou mít v distálních svaích i neurogenní charakter.

Diferenciální diagnostika. Klinický obraz CM a druhých neuromuskulárních i jiných chorob se značně překrývá. Platí to pro svalové dystrofie, pro kongenitální myotonickou dystrofii, metabolické myopatie (např. Pompeho chorobu), kongenitální myastenické syndromy, spinální svalové atrofie, kongenitální neuropatie s hypomyelinizací a syndrom Prader-Willi. Všechny se mohou projevit

Tabulka 3. Diferenciální diagnóza kongenitálních myopatií u kojence s hypotonií – “floppy infant” (upraveno dle North, 2011)

Nemoc	Příznaky a pomocné metody
Kongenitální svalové dystrofie	Normální mimika, distální hyperextenzibilita (kolagen VI), hypertrofie lýtek (alfa-dystroglykanopatie). Zvýšení CK, abnormality MRI mozku: T2-hyperintenzity (laminin-alfa2), neuronální migrační defekty (alfa-dystroglykanopatie), dystrofický nálezu svalové biopsie.
Kongenitální myotonická dystrofie	Matky přenašečky mohou být klinicky asymptomatické. Při dosud negativní rodinné anamnéze je u matky indikované klinické a EMG vyšetření zaměřené na myotonii. Genetické testy DM1, ev. DM2. Oslabení mimiky je typické. Nález svalové biopsie s centrálními jádry může napodobit X-vázanou centronukleární (myotubulární) myopatii; nález může mít i obraz neurogenní léze.
Metabolické myopatie	Dynamická intolerance svalové zátěže: myalgie (zejména lýtek), krampy, ataky svalové slabosti s latencí. Charakteristické je kolísání klinických projevů i hodnot biochemických testů v závislosti na svalové aktivitě. Obtíže obvykle nastupují s přibližně desetiminutovou latencí. Typické jsou také ataky myoglobinurie. Organomegalie (játra a srdce) při Pompeho chorobě. Zvýšený laktát v séru nebo likvoru. Metabolická acidóza, zvýšený amoniak, abnormální aminogram moči a screening organických kyselin. Sřídání glykogenu nebo lipidů. Nález „ragged red fibers“ ve svalové biopsii. Klinické postižení CNS. Nález MRI mozku.
Kongenitální myastenien a m. syndromy	Může být oslabení mimiky, ptóza, oftalmoplegie a bulbární příznaky. Elektromyografie s repetitivní stimulací a SF-EMG. Maternální protilátky AChR a MuSK. Potažmo oslabení mimických a bulbárních svalů blízké napodobují CM.
Spinální svalové atrofie	Fascikulace jazyka; nepostižená mimika, motilita očních bulbů a jemná hybnost rukou. Charakteristický EMG nález. Molekulárně genetické testy genu SMN1.
Kongenitální hypomyelinizační neuropatie	Významné snížení rychlosti vedení vlákna periferních nervů při kondukčních studiích. Denervační projevy v EMG nálezu. Abnormální nálezy citl. Biopsie nervu.
Syndrom Prader-Willi	Význačná hypotonie s bulbárním syndromem, neprosívání. Molekulárně genetické testy chromozómu 15q, metylační studie.

AChR – acetylcholinový receptor; CK – kreatinínáza; CNS – centrální nervový systém; EMG – elektromyografie; MRI – zobrazení magnetickou rezonancí; MuSK – svalová specifická tyrozínkináza

již u novorozence hypotonickým syndromem. Kongenitální myopatie jsou proto mnohdy diagnózou per exclusionem. Zakládá se na detekci morfologie dominujících patologických změn, na vyloučení ostatních příčin a na neprogresivním nebo jen pomalu progresivním průběhu. A tak se většinou před svalovou biopsií indikují další vyšetření. Některá jsou v tabulce 3.

Obdobná diferenciální diagnostika je také u pacientů s opožděným vývojem hybnosti nebo s různou měrou snížení svalové síly. Zahnuje pletencové formy svalových dystrofií, myotonickou dystrofií, hereditární motoricko-senzitivní neuropatie, mírnější formy spinální svalové atrofie (SMA3) a získané zánětlivé a autoimunní choroby (virové myozitidy, autoimunní myasthenia gravis pseudoparalytica, syndrom Guillain-Barré). Zvýšené myotatické reflexy nebo dysfunkce centrálního nervového systému snižují pravděpodobnost diagnózy kongenitální myopatie. Nicméně snížení svalové síly zvyšuje riziko vzniku perinatální asfyxie a rozvoje hypoxicko-ischemické encefalopatie. Výskyt dysmorfie obličejové spíše podporuje další diagnózu a vede k indikaci chromozomálního vyšetření.

Různé patologické a genetické formy CM se, jak již bylo uvedeno, značně překrývají. Naproti tomu zobrazení svalů magnetickou rezonancí (MRI) poskytuje mnohem specifitější nálezy a další informace pro diferenciální diagnostiku. Tím pomáhá lépe zacílit potřebné molekulárně genetické testy. Diferenciálně diagnostický algoritmus začíná rozlišením postižení proximálních

(např. při mutacích ryanodinového receptoru RYR1) a distálních svalů (např. při mutacích dynaminu 2 DNM2). Dále se algoritmus dotazuje na léze dolních končetin. Pokračuje rozlišením postižení předního nebo zadního kompartmentu (Quijano-Roy, et al. 2011). Tímto postupem diferencuje téměř deset genetických forem CM.

Podle hlavních nálezu v optickém a elektronovém mikroskopu lze kongenitální myopatie rozdělit na: a) myopatie s akumulací proteinů; b) myopatie s „cores“; c) myopatie s centrálními jádry; d) myopatie s variabilitou velikosti svalových vláken.

Kongenitální myopatie se také klasifikují do dvou hlavních skupin:

- strukturální se strukturálními změnami svalových vláken
- nestrukturální bez strukturálních změn

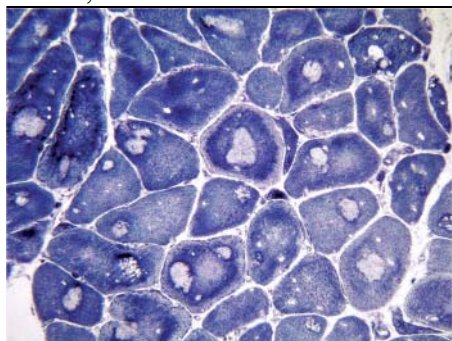
A. Strukturální kongenitální myopatie

Central core disease (CCD)

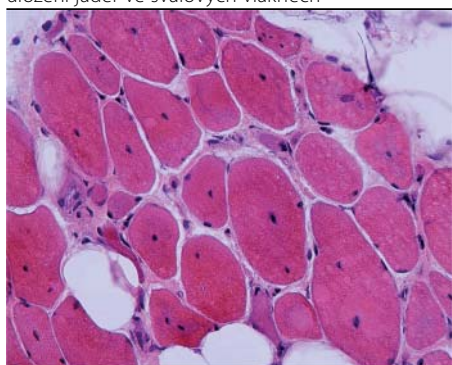
CCD je první popsanou CM. Nově se řadí do skupiny core myopatií. Charakterizují jí morfologické změny svalových vláken. V centru sarkomery vláken typu 1 jsou nezbarvitelné oblasti (cores). Tyto cores lze nejlépe pozorovat při oxidačním barvení. CCD je autozomálně dominantní choroba. Nicméně je popsána i autozomálně recesivní varianta se začátkem v první dekádě a s mnohem těžším průběhem. Fenotyp CCD ovlivňují epigenetické mechanismy. Při recesivní formě může útlum normální alely imprintingem (rozdílný vliv pohlaví rodiče na expresi genů, které každý ro-

dič přenáší) a transkripce mutované alely vést k manifestaci choroby. CCD má rozmanitý klinický i histologický obraz (Jungbluth, 2007a). U kojenců je hypotonie a opoždění motorického vývoje. Svalová slabost je převážně proximální v pletenci dolních končetin. Časté jsou ortopedické komplikace: luxace kyčlí a skolióza. Míra léze je ve spektru od normálního nálezu až po těžké postižení. Ale u většiny pacientů je oslabení statické nebo jen s malou progresí a s příznivou dlouhodobou prognózou. Při diagnostice CCD získalo významnou roli zobrazení magnetickou rezonancí (Jungbluth et al., 2004). Ve stehenním svalstvu jsou postiženy: vasty, m. sartorius a adductor magnus; relativně ušetřený je m. rectus, gracilis a adductor longus. Na bérce je postižen: m. soleus, gastrocnemius a peroneální skupina; relativně zachovaný zůstává m. tibialis anterior. Typické histopatologické změny nemusí být patrné v raném věku a naopak nález útvarů core se může vyskytovat po tenotomiích nebo při denervaci. Rozlišení oproti multi-mini core (MmM) může proto být v raném věku obtížné. Ale pomocí může přítomnost externí oftalmoplegie, bulbární postižení a postižení ventilace, které nebývají při CCD. Více než 90% mutace jsou v genu ryanodinového receptoru RYR1 na chromozomu 19q13; také s vazbou k maligní hypertermii (MH). Jedná se o poruchu iontového kanálu uvolňujícího kalcium. CCD a MH jsou alelické. Pacienti s CCD proto mají riziko i pro MH, neboť některé mutace mohou způsobovat oba fenotypy. Gen je velmi rozsáhlý se 106 exony. Většina mutací je mezi exony 90 až 103. V součas-

Obrázek 1. Central core disease. V cytoplasmě svalových vláken jsou v centru i periferněji patrné okrouhlé defekty s chyběním reakčního produktu. Enzymová histochemie, průkaz NADH-tetrazolim reduktázy



Obrázek 2. Centronukleární myopatie. Kromě myopatického kolísání velikosti svalových vláken a zmnožení vazivové tukové tkáně v intersticiu je zřetelné centrální uložení jader ve svalových vlákních



nosti je identifikováno více než 80 mutací genu RYR1. Většina z nich jsou missense mutace. Léčba je převážně podpůrná a musí anticipovat citlivost k riziku maligní hypertermie při celkové anestezii.

Multi-mini core disease (MmD)

Má termíny multicore minicore, pleocore nebo MmD s externí oftalmoplegií. Také se nově řadí do skupiny core myopatií. Mají recesivní dědičnost. Genetické heterogenitě odpovídá značná klinická variabilita (Jungbluth, 2007b). Klasický fenotyp za-

hrnuje spinální rigiditu, ranou skoliózu a poruchu ventilace. U většiny pacientů je oslabení statické nebo jen s malou progresí. Míra postižení ventilace je hlavní prognostický faktor. MmD charakterizují ruptury sarkomér a četné cores při oxidačním barvení. Oproti CCD jsou cores mnohočetné, malé a ohraničeně se vyskytující. Postihují vlákna typu 1 i 2. Mini cores se však vyskytují i po namáhavém cvičení, při Marfanově syndromu, cerebro-retino-muskulárním syndromu, při glykogenóze i jiných svalových lézích. Proto diagnóza MmD vyžaduje kombinaci histologických změn a charakteristických klinických známek s proximální svalovou slabostí. MmD je heterogenní skupinou nemocí. Jsou popsány recesivní mutace genu selenoproteinu N (SEPN1). Kandidátním genem u MmD s neonatální začátkem, arto-grypózou a oftalmoplegií je také gen RYR1. Fenotyp se může podobat CCD, se kterou tvoří určité kontinuum. Je distální slabost s atrofii nebo převážně postižení svalů pletence dolní končetiny.

Myotubulární a centronukleární myopatie (MM a CNM)

Tuto skupinu tvoří MM, CNM dětí a CNM dospělých (adultní typ). Svalová biopsie ukazuje atrofii vláken typu 1 a většina vláken má centrálně umístěná jádra (Jungbluth et al., 2008).

X-vázaná myotubulární myopatie

Je rychle progredující fatální neuromuskulární choroba. Postihuje novorozené chlapce, kteří jsou hypotoničtí a mají respirační nedostatečnost. Dalšími příznaky jsou ptóza, kontraktury, gotické patro, kryptorchizmus, pes cavus, mikrognacie, arto-grypóza. Těhotenskými známkami je polyhydramnion a oslabení pohybů. Časté jsou potraty a prematurita. Dosud je známo více než 130 mutací v genu pro XLMTM

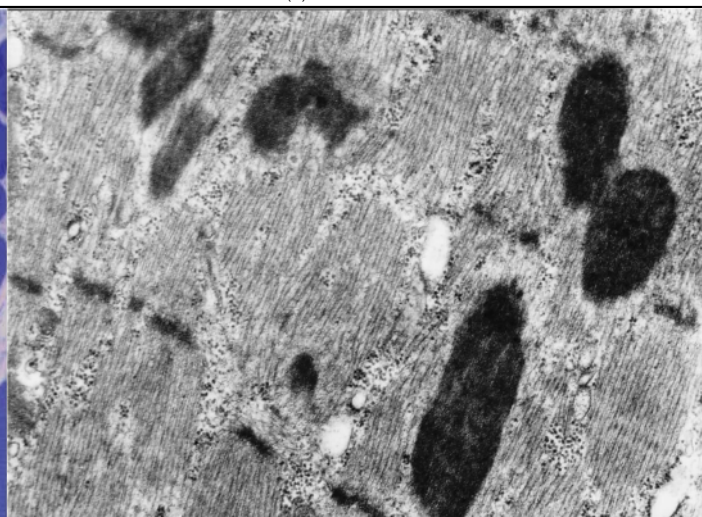
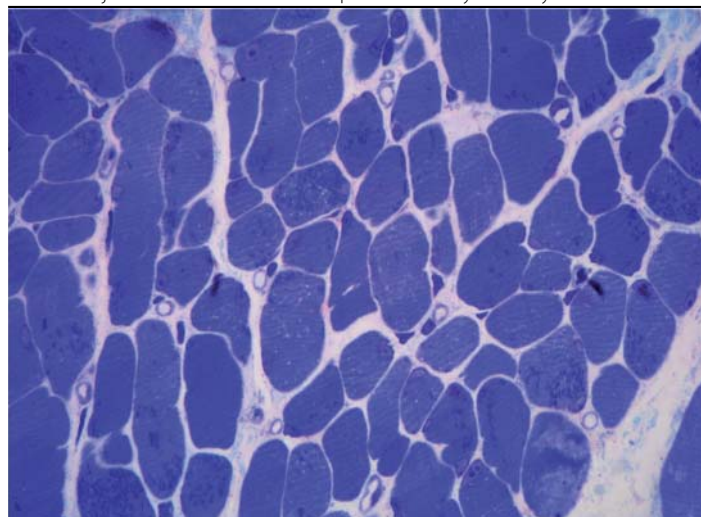
na Xq28. Gen kóduje myotubularin ze skupiny tyrozinofosfatáz. Patogeneze je neznámá. Porucha interakce proteinů pravděpodobně vede k poruše růstu svalu a k poruše diferenciaci svalových vláken. Přenašečky X-vázaných forem jsou obvykle asymptomatické; jen vzácně dojde u heterozygotních žen k manifestaci.

Tuto diagnózu je třeba zvažovat u chlapců s významnou hypotonií nebo slabostí s makrocefalií nebo makrosomií (> 90P), kryptorchizmem a dlouhými prsty.

Centronukleární (myotubulární) myopatie

Začíná v dětství i dospělosti. Má charakteristické centrální uložení jader ve svalovém vlákně. Má heretozomální, autozomálně dominantní či recesivní dědičnost, ale může se objevit i sporadicky. CNM je mírně progresivní. Může mít protražovaný průběh s mírným zlepšením svalové síly. Dětská forma má hypotonii, proximální svalovou slabost, ptózu, oftalmoplegii, hypomimii. Neonatální X-vázaná forma (myotubulární; XLCNM) má mutaci genu pro MTM1 (myotubularin). Protein patří do velké rodiny ubikvitně exprimovaných fosfoinozitud fosfatáz. Podílejí se intracelulárním přesunu vezikul. XLCNM má těžkou hypotonii, generalizovanou slabost, hypoaktivitu, slabé sání a křik, makrosomii. Autozomálně dominantní forma (ADCNM) má mutace genu pro DNM2; kódující GTPázu dynamin 2 (DNM2; 19p13). Je to enzym a klíčový faktor membránového transportu a endocytózy. Autozomálně recesivní forma (ARCNM) má mutace v genu pro amphiphysin 2 (BIN1), který má doménu podílející se na interakci proteinů (Böhm et al., 2010). CNM může mít i mutaci genu ryanodinového receptoru kosterních svalů (RYR1).

Obrázek 3. Nemalínová myopatie. V polotených řezech barvených toluidinovou modří jsou v cytoplasmě svalových vláken patrné drobné tmavé inkluze (A). Inkluze mají v elektronovém mikroskopu charakter tyčinkovitých inkluzí doutníkového tvaru s denzitou Z-disků (B)



Tabulka 4. Klasifikace nemalinnové myopatie (upraveno dle Sharma et al., 2009)

Typ	Výskyt	Dědičnost	Gen	Locus	Protein	Klinika
NM1	5–10%	AD, AR	TPM3	1q21.2	Alfa-tropomyosin	Těžká, střední, typicky kongenitální i dětská forma
NM2	do 50 %	AR	NEB	2q22	Nebulin	Kongenitální (vzácně těžká kongenitální)
NM3	~ 20 %	AD (i AR) sporadická	ACTA1	1q42.1	Actin α1 kosterních svalů	Těžká kongenitální až se začátkem v dětství
NM4	vzácná	AD	TPM2	9p13	Beta-tropomyosin	Kongenitální začátek se spektrem postižení
NM5		AR	TNNT1	19q13	Troponin T typ1 kosterní, pomalý	Těžká kongenitální forma - tremor, kontraktury
NM6		AD	KBTBD 13	15q21		Pomalé pohyby, proximální, raná
NM7		AR	CFL2	14q12	Cofilin 2 (sval)	Bez oslabení mimiky a bez padavé nohy

AD – autozomálně dominantní, AR – autozomálně recesivní; NM – nemalinnová myopatie

Nemalinnové myopatie

Nema znamená řecky tyčka. Svalová biopsie s barvením Gomoriho trichromem ukazuje tyto subsarkolemální, intermyofibrilární nebo intranukleární inkluze. Klinicky se popisuje 6 různých forem NM:

- klasická/typická kongenitální s obrazem „floppy infant“ se slabostí mimických a dyshacích svalů
- těžká kongenitální forma s chudostí pohybu a respirační insuficiencí; mohou být kontraktury, fraktury a artrogrypóza
- intermediální kongenitální forma s těžkým průběhem až v pozdním dětství
- mírný dětský nebo adolescentní typ
- typ se začátkem v dospělosti
- typ s různými příznaky: kardiomyopatie, oftalmoplegie, rigid spine sy

Charakteristickými příznaky jsou hypotonie, slabost mimiky, gotické patro, skolióza a kontraktury, kloubní deformity (artrogrypóza). U některých je hypertrofická kardiomyopatie. Míra postižení je ve spektru od těžké neonatální formy s generalizovanou slabostí až po případy s pozdním začátkem a pomalou progresí. Těžká neonatální, mírnější kongenitální/klasická a forma s pozdějším začátkem mají autozomálně recesivní dědičnost. Autozomálně dominantní forma má začátek v dětství. Genetika a morfologie je v tabulce 4.

Myopatie s agregací aktinu

Je důsledkem mutace genu pro ACTA1. Gen kóduje aktin kosterních svalů. Je identifikováno více než 50 mutací genu pro ACTA1; převážně missense mutací s dominantní ale i recesivní dědičností. Klinické příznaky jsou podobné jako u NM: časný začátek, rychlý průběh s fatální prognózou. Vzácně je průběh benigní.

Desminopatie, myofibrilární myopatie (DRM)

Dříve označovaná také myopatií s cytoplazmatickými, sarkoplazmatickými, sféroidními Mallory-like tělísky nebo názvem granulofilamentózní myopatie. Strukturální abnormality mají vztah k intermediálnímu filamentům desminu. Obvykle se manifestuje ve druhé až čtvrté dekádě života. Charakterizuje ji pomalu progresivní nebolestivá distální svalová slabost a atrofie na dolních končetinách. Slabost se pomalu šíří do trupových svalů, flexorů krku, mimických, bulbárních a dechových svalů. Ale je i začátek s pletencovou a skapulopernéální distribucí. Srdeční arytmie s kondukčním blokem a kardiomyopatie jsou časté. Obdobně jsou časté i periferní neuropatie. EMG postižených svalů prokáže myogenní lézi a abnormální iritabilitu často s myotonickými výboji. Vzácně jsou neurogenní akční potenciály motorických jednotek (MUP) a snížená rychlost vedení. Dědičnost je autozomálně dominantní nebo recesivní, ale jsou i sporadické případy. Optický mikroskop ukazuje vakuoly nebo cytoplazmatické inkluze. Jedná se o agregace desminu. Primární desminopatie mají mutace genu pro desmin 2q35. Ostatní sekundární čili myofibrilární myopatie mají mutace dalších genů (Selcen, 2011).

Alfa-B crystalinopatie

Při ní se akumuluje malý heat shock protein. Má funkci chaperonu, tj. podílí se na non-lysozomální degradaci intracelulárních proteinů. Gen pro CRYAB se mapuje na chromozom 11q22.3 – q23.1. Pacienti mají příznaky podobné desminopatiím, ale navíc mají kataraktu.

Myopatie s hyalinními tělísky (hyaline body myopathy – HBM)

Je vzácná. Má lokus na chromozomu 3p22 – p21.

B. Nestrukturální typy kongenitálních myopatií

Kongenitální disproporce typu vláken

Je neprogresivním neuromuskulárním onemocněním v dětství s relativně dobrou prognózou. Histopatologie prokáže predominanci vláken typu 1. Při CFTD je často gotické patro, kyfaskolióza, kontraktury a mírně zvýšená hodnota CK. Disproporce svalových vláken je nespecifickým nálezem. Bývá u neurogenních atrofií a u druhých CM jako je NM a CNM, dále při myotonické dystrofii, Krabbeho či metachromatické leukodystrofii.

Kongenitální myopatie s predominancí vláken typu 1

CMT1P je v dětství neprogresivní neuromuskulární chorobou. Má predominanci vláken bez hypoplazie. Dysmorfické příznaky jsou méně časté.

Léčba

V současnosti neexistuje kauzální léčba pro kongenitální myopatie. Dostupná je pouze léčba podpůrná a symptomatická. Rehabilitace, ergoterapie a logopedie jsou její hlavní složky s relativně příznivým efektem. Další léčbu určuje symptomatika bez vztahu k etiologii hypotonie a svalové slabosti. Je výhodou, pokud je založená na týmové, multi- a interdisciplinární spolupráci specialistů. U dětských pacientů se pak uskutečňuje, s respektováním vývojových hledisek, péčí: pediatra, klinického genetika, dětského neurologa, ortopeda, fyziatra, fyzioterapeuta, ergoterapeuta, logopeda.

Neonatální formy mají mnohdy fatální prognózu. U pacientů s dostatečnou ventilací je třeba pravidelně sledovat respirační funkce. Výhodné je použití polysomnografie. V indikovaných případech s hypoventilací se zahajuje neinvazivní noční ventilace. Pacienti také mají pravidelné kardiologické kontroly a spirometrická vyšetření. Respirační infekce jsou nejčastějším důvodem hospitalizace.

Fyzioterapie je cílená na udržení svalové síly a funkce a na prevenci kontraktur. Při trupové slabosti cvičení podporují axiální stabilitu a svalovou výdrž. Pomocí může plavání a hippoterapie. Progedující ortopedické komplikace se léčí po selhání konzervativních přístupů pečlivě indikovanými korekcemi. Výkony se však provádějí pouze v centrech se zkušeností s léčbou neuromuskulárních chorob. Pooperační mobilizace má být co nejrychlejší. Jen tak lze předejít nežádoucím účinkům protražované imobilizace (např. svalové atrofií). Podle míry postižení se využívá různých lokomočních prostředků.

Maligní hypertermie (MH) je perakutní farmakogenetickou život ohrožující komplikací. Představuje abnormální hypermetabolickou odpověď svalu na depolarizující myorelaxancia (succinylcholin) a volatilní anestetika. Většinou se pojí s mutací genu ryanodinového receptoru v hlavním vápníkovém kanálu sarkoplazmatického retikula kosterních svalů (RYR1). Prvním příznakem MH bývá vzestup CO_2 na konci výdechu. Před výkonem v anestezii se u pacientů s dosud nespecifikovanou diagnózou CM riziko MH pravidelně anticipuje. Opatrný přístup se navíc také doporučuje při celkové anestezii u všech pacientů se svalovými chorobami. Specifickým antagonistou pro léčbu patofyziologických změn je dantrolen. Je třeba také zmínit kontrakční test a DNA vyšetření mutací v genu RYR1 před anestezii u rizikové populace.

Kongenitální myopatie jsou skupinou svalových chorob, které většinou začínají po narození.

Vymezují je nepatognomonické strukturní abnormality ve svalových vláknech. Lze je specifikovat pomocí svalové biopsie s využitím histologických, imunohistochemických, enzymo-histologických a především elektronmikroskopických a imunohistochemických metod. Vyskytují se familiárně i sporadicky. V posledním století byly identifikovány kauzální geny mnoha CM.

Tím se dosáhlo zlepšení genetické i prenatální diagnostiky. Klinické a patologické nálezy se u CM nicméně překrývají. To ukazuje, že vztah mezi kongenitální myopatií, histologickým nálezem a genetickou příčinou je komplexní. Mnohé CM jsou způsobené mutací více než jednoho genu. Navíc mnoho kauzálních genů se pojí s více než jednou histologickou diagnózou. Identifikace genů v kombinaci se zhodnocením svalové patologie a se studiem tkáňových kultur i experimentálních modelů v současnosti poskytují možnost zkoumání patogeneze těchto jednotek a jejich klasifikaci. Porozumění genetickým příčinám a patobiologii kongenitálních myopatií tím směřuje k sestavení účinné léčby (Goebel, 2011).

Literatura

1. Böhm J, Yiş U, Ortaç R, Çakmakçı H, et al. Case report of intrafamilial variability in autosomal recessive centronuclear myopathy associated to a novel BIN1 stop mutation. *Orphanet J Rare Dis* 2010 Dec 3; 5: 35, 6.
2. Goebel HH. Congenital myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 1996; 3: 152–161.
3. Goebel HH. Congenital myopathies at their molecular dawn. *Muscle Nerve* 2003; 27: 527–548.
4. Goebel HH. Congenital myopathies – Introduction. *Semin Pediatr Neurol* 2011; 18: 213–215.
5. Jungbluth H, Davis MR, Muller C, et al. Magnetic resonance imaging of muscle in congenital myopathies associated with RYR1 mutations. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 785–790.
6. Jungbluth H. Central core disease. *Orphanet J Rare Dis* 2007a May 15; 2: 25, 9.
7. Jungbluth H. Multi-minicore disease. *Orphanet J Rare Dis* 2007b; 2: 31, 11.
8. Jungbluth H, Wallgren-Pettersson C, Laporte J. Centronuclear (myotubular) myopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 26, 13.
9. North KN. What's new in congenital myopathies? *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 433–442.
10. North KN. Clinical approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2011; 18: 216–220.
11. Quijano-Roy S, Carlier RY, Fischer D. Muscle Imaging in Congenital Myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2011; 18: 221–229.
12. Selcen D. Myofibrillar myopathies. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 161–171.
13. Sharma MC, Jain D, Sarkar C, Goebel HH. Congenital myopathies – a comprehensive update of recent advancements. *Acta Neurol Scand* 2009; 119: 281–292.
14. Shy GM, Magee KR. A new congenital non-progressive myopathy. *Brain* 1956; 79: 610–621.

Článek doručen redakci: 22. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 25. 6. 2012

MUDr. Josef Kraus, CSc.

Klinika dětské neurologie, UK 2. LF
a FN Motol, Praha
V Úvalu 84, 150 18 Praha
josef.kraus@lfmotol.cz
