

Kongenitální svalové dystrofie

assoc. prof. Jiří Vajsar MD, MSc, FRCPC¹, MUDr. Josef Kraus, CSc.²

¹Division of Neurology, Department of Pediatrics, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada

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

Kongenitální svalové dystrofie se projevují ranou hypotonií a svalovou slabostí. Ve svalové biopsii je charakterizují dystrofické či myopatické změny. Jsou skupinou geneticky podmíněných nemocí svalů. V současné době se rozeznává několik subtypů kongenitálních svalových dystrofií. U převážné většiny diagnózu potvrdí molekulární genetické vyšetření nebo imunohistochemie. Léčba je symptomatická, interdisciplinární. Pro dospívající děti a rodinu je třeba také vyžádat genetické poradenství.

Klíčová slova: kongenitální svalové dystrofie, klasifikace, imunohistochemie, mutace genu.

Congenital muscular dystrophies

Congenital muscular dystrophies are genetic muscle diseases. They present with early hypotonia and muscle weakness. The muscle biopsy is characterized by dystrophic or myopathic changes. There are several subtypes of congenital muscular dystrophy. The vast majority of the diagnoses are confirmed by molecular testing or by immunohistochemistry. Treatment is symptomatic, interdisciplinary. Genetic counselling should be available for teenagers and families.

Key words: congenital muscular dystrophy, classification, immunohistochemistry, gene mutation.

Neurol. praxi 2012; 13(4): 195–197

Seznam zkratk

CK – kreatinkináza

EMG – elektromyografie

FCMD – Fukuyama typ

MDC1A – muscular dystrophy congenita 1A

MEB – Muscle-eye-brain typ

SEPN1 – selenoprotein N

WWS – Walker-Warburgův syndrom

Kongenitální svalové dystrofie jsou geneticky podmíněné nemoci svalů, které se projevují hypotonií a svalovou slabostí již u novorozenců nebo kojenců během prvního půl roku života a ve svalové biopsii je charakterizují dystrofické či myopatické změny (Muntoni et al., 2009). Kongenitální svalové dystrofie jsou heterogenní jak z klinického, tak i genetického hlediska. Dědičnost je vesměs autosomálně recesivní kromě kolagenopatií, kde může být také autosomálně dominantní. Kongenitální svalové dystrofie se vyskytují téměř ve všech zemích světa a incidence se odhaduje na 4,65/100 000 porodů (Mostacciuolo et al., 1996).

První případ dítěte se svalovou nemocí, kterou dnes klasifikujeme jako kongenitální svalovou dystrofii, zaznamenal Frederick Eustace Batten již v roce 1903. Ale trvalo to dalších 90 let, než byly charakterizovány první mutace v genu LAMA2 u kongenitální svalové dystrofie s deficitem merosinu/lamininu2 (Bönnemann, 2009). Od té doby byla identifikována řada dalších genů a fenotypů a v současné době se rozeznávají následující subtypy kongenitálních svalových dystrofií (tabulka 1 a 2):

- s abnormalitami v tvorbě proteinů extracelulární matrix (kolagen VI či merosin)

- α-dystroglykanopatie
- kongenitální svalová dystrofie se spinální rigiditou
- s mutacemi v lamin A/C genu
- jiné vzácnější typy, např. s abnormalitou integrinu (tabulka 1)

Diferenciální diagnózu kongenitálních svalových dystrofií s charakteristickými příznaky a dostupnými pomocnými metodami uvádí tabulka v paralelním článku Kongenitální myopatie

autorů Kraus, Vajsar, Zámečník (Kraus, et al., viz strana 188–194 v tomto čísle; tabulka 3).

1. Kongenitální svalové dystrofie s abnormalitami v tvorbě extracelulární matrix

Kongenitální svalová dystrofie s deficitem lamininu 2 (merosinu)

Je jednou z nejčastějších kongenitálních svalových dystrofií. V několika popsanych souboch kongenitálních svalových dystrofií se

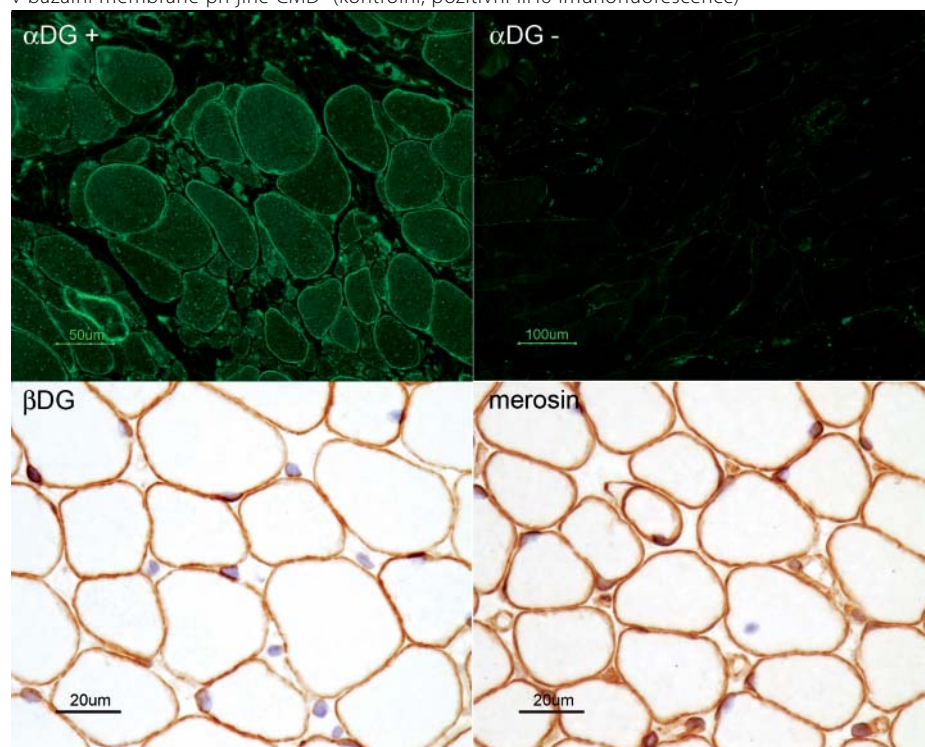
Tabulka 1. Kongenitální svalové dystrofie

Typ	Gen	Lokus	Protein
Merosin-deficitní typ	MDC1A	6q22	laminin α2
Typ se sekundárním deficitem merosinu	MDC1B	1q42	?
Typ se spinální rigiditou	RSMD 1 (SEPN1)	1p35–36	selenoprotein 1
Ullrichův typ	UCMD (Col 6A1)	21q22.3	kolagen VI
	UCMD (Col 6A2)	21q22	kolagen VI
	UCMD (Col 6A3)	2q37.3	kolagen VI ?
Integrin α7 deficitní typ α-dystroglykanopatie	ITGA7 - Tabulka 2	12q 13	integrin α7

Tabulka 2. Kongenitální svalové dystrofie: α-dystroglykanopatie

Typ	Zkratka názvu	Lokus	Protein
Walker-Warburgův syndrom	WWS	9q34 14q24.3 1p32–34 19q13.3	POMT1 POMT2 POMGnT1 FKRP
Muscle-eye-brain typ	MEB	1p32–34	POMGnT1
Fukuyama typ	FCMD	9q31–33	Fukutin
MDC1C	MDC1C	19q13.3	FKRP
MDC1D	MDC1D	22q12.3–13.1	LARGE

Obrázek 1. Kombinovaný obrázek s nálezy vyšetření svalové biopsie u pacienta s Walker-Warburgovým syndromem (WWS). Alfa-DG-: abnormální výsledek s chyběním reakčního produktu (IIH6 imunofluorescence); beta-DG a merosin 80kD: kontrolní výsledek u pacienta s WWS (imunoperoxidové zbarvení) ukazující intaktní svalovou membránu; alfa-DG+: normální výsledek s přítomností reakčního produktu v bazální membráně při jiné CMD (kontrolní, pozitivní IIH6 imunofluorescence)



výskyt této formy pohybuje mezi 30 – 40 % a je zaznamenán neomezeně téměř ve všech zemích. V mezinárodní klasifikaci OMIM se označuje zkratkou MDC1A (muscular dystrophy congenita 1A). Dědičnost je autosomálně recesivní.

Těžká hypotonie, ochablost svalů a jejich atrofie je většinou přítomna od narození. Motorický vývoj dítěte je minimální, děti se naučí sedět a některé i stát na přechodnou dobu, samy ale nechodí. K tomu přibudou kontraktury, skolióza a nedostatečnost dýchacích svalů, kterou je třeba pozorně sledovat a včas léčit. Krevní hladina kreatin kinázy (CK) je zvýšená. Elektromyografie (EMG) potvrdí svalovou chorobu a také zpomalené vedení motorickými nervy. Charakteristický nález je na MRI mozku s abnormalitami v bílé mozkové hmotě, tzv. dysmyelinizací. Epilepsie se vyskytuje až ve 30 % případů, intelektuální schopnosti jsou ale neporušeny.

Svalová biopsie prokáže dystrofický proces. Mutace jsou v genu LAMA2 na chromozomu 6q22–23, který kóduje protein laminin2, také nazývaný merosin. Tento protein, který se normálně vyskytuje v bazální membráně kolem svalových vláken a který se znázorňuje při imunohistochemickém vyšetření kosterního svalstva, u této svalové dystrofie chybí. Vzácně může být merosin při imunohistochemickém vyšetření částečně přítomen a v takovýchto případech

je klinický průběh mírnější a připomíná spíše pletencovou formu svalové dystrofie než kongenitální svalovou dystrofii.

Kolagenopatie Kongenitální svalová dystrofie typu Ullrich

Ullrichova forma kongenitální svalové dystrofie je výsledkem mutací v extracelulárním proteinu kolagen VI. Lehčí alelická varianta s pozdějším začátkem svalové chabosti se nazývá myopatie Bethlemova. Dědičnost je autosomálně, většinou recesivní, ale také i dominantní.

Novorozenci s Ullrichovou dystrofií jsou hypotoničtí, se svalovou slabostí a výraznou hypermobilitou distálních kloubů končetin s kontrakturami proximálních kloubů. Novorozeneček může mít i tortikolis a i skoliózu, která se však také může vyvinout až později v dětství. Vytáhlé a prominentní patičky jsou časté a zrovna tak i tukové polštářky pod zevními kotníky. Zajímavý je kožní nález, od velmi jemné kůže až po keratosis pilaris na vnějších extenzorových stranách horních a dolních končetin. Poraněná kůže se hojí keloidní jizvou. Motorický vývoj je většinou úplný, i když zpomalený, jenom nejtěžší případy se nenaučí nikdy chodit. V dětství pak přibudou kontraktury a dechová nedostatečnost, která se musí sledovat a včas léčit. CK je ve většině případů normální. EMG prokáže myopatii, ale může být také normální.

Kolagen VI se skládá ze 3 řetězců alfa a každý je kódován jedním genem: COL6A1 a COL6A2 na chromozomu 21q22 a COL6A3 na chromozomu 2q37. Mutace způsobující Ullrichovu dystrofii se mohou vyskytnout ve kterémkoliv ze 3 genů. V kosterním svalstvu se nachází myopatické změny, ale nález může být často nespecifický, např. predominance a selektivní atrofie vláken typu 1. Imunohistochemie potvrdí nepřítomnost kolagenu VI ve svaích či pouze kolem bazální membrány.

2. α-dystroglykanopatie

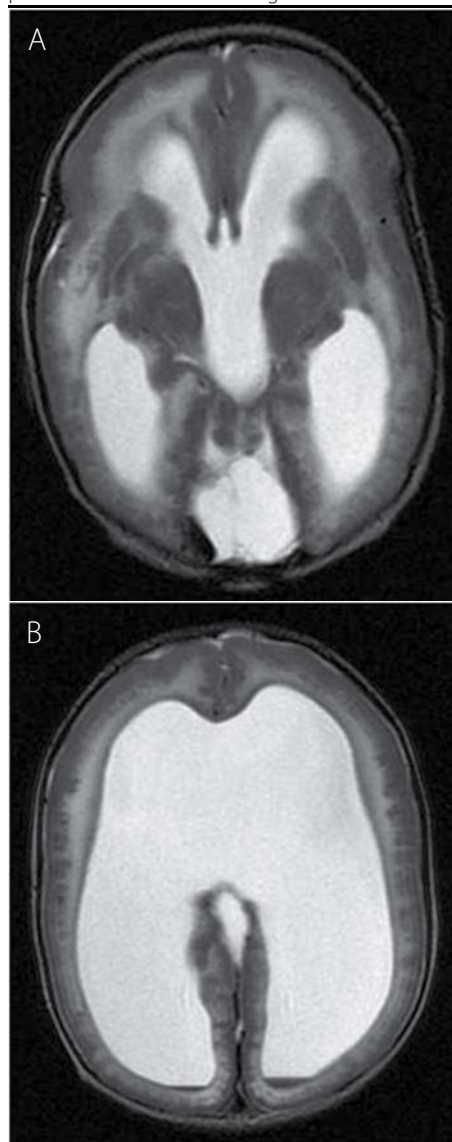
α-dystroglykan je komponentou glykoproteinového komplexu asociovaného s dystrofínem. Nachází se na extracelulární straně buněčných membrán a je nedostatečně glykosylován u všech pěti typů α-dystroglykanopatií shrnutých v tabulce 2, jak se prokáže při imunohistochemickém vyšetření svalové tkáně (Godfrey et al., 2007). Nedostatečná glykosylace vede k chybné vazbě ligandů α-dystroglykanu (např. laminin) a k poruše stability a životnosti buněk a k jejich zániku. Z klinického hlediska je ze všech α-dystroglykanopatií nejtěžší WWS, následuje MEB a Fukuyama typ a poté MDC1C a 1D s mutacemi v genech FKRP a LARGE.

Walker-Warburgův Syndrom (WWS)

WWS je nejkomplexnější a nejtěžší typ α-dystroglykanopatie, u které se kromě kongenitální svalové dystrofie nachází vrozené malformace mozku a očí. Hypotonie a svalová slabost a i kontraktury jsou přítomné od narození. Psychomotorický vývoj je minimální, častá je epilepsie a děti většinou nepřežijí kojenecký věk. Oční vyšetření odhalí šíří vad, např. kataraktu, mikroftalmii, odchlípení sítnice, atrofii očních nervů a makuly, glaukom a i buftalmos (zvětšení celého oka v důsledku zvýšení nitroočního tlaku). MRI mozku ukáže poruchy migrace jako např. lisencefalii typu II, dále pak i hydrocefalus, mozečkovou a kmenovou hypoplazii, abnormality bílé mozkové hmoty a vzácně i encefalokélu nebo i Dandy-Walkerovu malformaci.

CK je zvýšené, EMG s myopatickými změnami. Svalová biopsie potvrdí dystrofický proces a sníženou reaktivitu glykosylované části α-dystroglykanu při imunohistochemickém vyšetření. Mutace se nejčastěji nachází v genu POMT1 a méně často v ostatních genech asociovaných s α-dystroglykanopatiemi: POMT2, POMGnT1, Fukutin a FKRP. POMT1 a POMT2 kódují enzym O-manosyltransferázu a jeho hladina je výrazně snižena ve fibroblastech pacientů s WWS (Lommel et al., 2010).

Obrázek 2a, b. MRI mozku s nálezem lisencefalie, hydrocefalu, mozečkové a kmenové hypoplazie v axiální projekci na T2-vážených obrazech u kojence s Walker-Warburgovým syndromem potvrzeným průkazem mutace v POMT1 genu



Kongenitální svalové dystrofie typu Muscle-Eye-Brain (MEB)

MEB má o něco lehčí průběh a nálezy než WWS. Na MRI se znázorní pachygyrie a polymikrogyrie, mozečková a kmenová hypoplazie, cysty a změny v bílé mozkové hmotě. Oční vyšetření odhalí vrozené vady a navíc přibude těžká progresivní myopie. Psychomotorický vývin je opožděn, děti se nenaučí chodit, komunikace je minimální a epilepsie je častá. Děti s MEB žijí déle než při WWS, nejstarší pacient se dožil 37 let, ale to je výjimka a většina zemře v dětství. CK je zvýšené, EMG myopatické a nález ve svalové biopsii je podobný jako při WWS. Mutace jsou v genu POMGNT1, který kóduje enzymový protein O-mannosyl β 1-2-

-N-acetylglucosaminyltransferázu 1. Jeho hladina ve fibroblastech je velmi snižena (Vajsar et al., 2006).

Kongenitální svalové dystrofie typu Fukuyama

Klinický a histopatologický nález je podobný jako u MEB. Většina případů je japonského původu a se specifickou (founder) mutací v genu Fukutin na chromozomu 9q31–33. U pacientů, kteří nejsou japonského původu, mutace ve Fukutinu způsobují WWS fenotyp.

3. Kongenitální svalová dystrofie se spinální rigiditou

Mutace v genu pro selenoprotein N (SEPN1) způsobují nejen kongenitální svalovou dystrofii se spinální rigiditou, ale také multi-minicore strukturální myopatii, myopatii s Malloryho tělisky a i kongenitální predomnanci a selektivní atrofii vláken typu 1 (Scoto et al., 2011).

Děti jsou hypotonické ale s celkem dobrým motorickým vývojem, který je jen mírně zpomalený. Spinální rigidita se vyvine kolem 4. až 5. roku života a progreduje. Ztuhlá záda jsou hlavním klinickým nálezem přibližně od 10. roku života, kdy se často přidá skolióza. Noční dechová nedostatečnost je u této nemoci výrazná a vyžaduje včasnou léčbu.

4. Kongenitální svalová dystrofie s mutacemi v genu Lamin A/C

Lamin A/C se nachází na vnitřní jaderné membráně v interakci s emerinem, proteinem, který je mutovaný u X-vázané Emery-Dreifusovy svalové dystrofie typu 1 s recesivní dědičností. Pacienti jsou značně postiženi od novorozeneckého či kojeneckého věku a kromě hypotonie, svalové atrofie a slabosti v končetinách je výrazná axiální slabost včetně extenzorů hlavy vedoucí k tzv. "head drop" syndromu. Brzy se také vyvine spinální rigidita, podobně jako u mutací v genu SEPN1. Svalová biopsie může prokázat pouze minimální změny a je nutná molekulární diagnostika. Gen lamin A/C je zajímavý, protože jeho mutace způsobují celou řadu jiných onemocnění jako např. partiální lipodystrofii, poruchy srdečního převodu, autozomálně dominantní i recesivní formu Emery-Dreifusovy svalové dystrofie typu 2 a 3 a i Charcot-Marie-Tooth neuropatii typu 2B1 (Rankin a Ellard, 2006).

Léčba a péče o děti s kongenitální svalovou dystrofií

Kauzální terapie není známá. Symptomatická léčba je interdisciplinární a zahrnuje péči neurologa a pediatra, pneumologa, ortopeda, rehabilitačních pracovníků, logopeda, gastroenterologa/dietní sestry a kardiologa a pro dospívající děti a rodinu je také třeba vyžádat genetické poradenství (Wang et al., 2010).

Literatura

1. Bönnemann CG. Congenital Muscular Dystrophy. Encyclopedia of Neuroscience 2009; 3: 67–74.
2. Godfrey C, Clement E, Mein R, Brockington M, Smith J, Talim B, Straub V, Robb S, Quinlivan R, Feng L, Jimenez-Mallebrera C, Mercuri E, Manzur AY, Kinali M, Torelli S, Brown SC, Sewry CA, Bushby K, Topaloglu H, North K, Abbs S, Muntoni F. Refining genotype phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan. Brain 2007; 130: 2725–2735.
3. Lommel M, Cirak S, Willer T, Hermann R, Uyanik G, van Bokhoven H, Körner C, Voit T, Barić I, Hehr U, Strahl S. Correlation of enzyme activity and clinical phenotype in POMT1-associated dystroglycanopathies. Neurology 2010; 74: 157–164.
4. Mostacciolo ML, Miorin M, Martinello F, Angelini C, Perini P, Trevisan, CP. Genetic epidemiology of congenital muscular dystrophy in a sample from the north-east Italy. Hum Genet 1996; 97: 277–279.
5. Muntoni F, Guicheney P, Voit T. 158th ENMC international workshop on congenital muscular dystrophy (Xth international CMD workshop) 8th–10th February 2008, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord 2009; 19: 229–234.
6. Rankin J, Ellard S. The laminopathies: A clinical review. Clinical Genetics 2006; 70: 261–274.
7. Scoto M, Cirak S, Mein R, Feng L, Manzur AY, Robb S, Childs AM, Quinlivan RM, Roper H, Jones DH, Longman C, Chow G, Pane M, Main M, Hanna MG, Bushby K, Sewry C, Abbs S, Mercuri E, Muntoni F. SEPN1-related myopathies: clinical course in a large cohort of patients. Neurology 2011; 76: 2073–2078.
8. Vajsar J, Zhang W, Dobyns WB, et al. Carriers and patients with muscle-eye-brain disease can be rapidly diagnosed by enzymatic analysis of fibroblasts and lymphoblasts. Neuromuscul Disord 2006; 16: 132–136.
9. Wang CH, Bönnemann CG, Rutkowski A, Sejersen T, Bellini J, Battista V, Florence JM, Schara U, Schuler PM, Wahbi K, Aloysius A, Bash RO, Bérout C, Bertini E, Bushby K, Cohn RD, Connolly AM, Deconinck N, Desguerre I, Eagle M, Estournet-Mathiaud B, Ferreira A, Fujak A, Goemans N, Iannaccone ST, Jouinot P, Main M, Melacini P, Mueller-Felber W, Muntoni F, Nelson LL, Rahbek J, Quijano-Roy S, Sewry C, Storhaug K, Simonds A, Tseng B, Vajsar J, Vianello A, Zeller R. International Standard of Care Committee for Congenital Muscular Dystrophy. Consensus statement on standard of care for congenital muscular dystrophies. J Child Neurol 2010; 25: 1559–1581.

Článek doručen redakci: 22. 5. 2012

Článek přijat k publikaci: 25. 6. 2012

Assoc. prof. Jiří Vajsar MD, MSc, FRCP

Department of Pediatrics,
University of Toronto
and The Hospital for Sick Children
555 University Avenue Toronto,
ON M5G 1X8 Canada
jiri.vajsar@sickkids.ca

