

Kongenitální svalové dystrofie

MUDr. Ondřej Havlín, MUDr. Zdenka Bálintová, MUDr. Lenka Juříková, doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.
Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno

Kongenitální svalové dystrofie (CMD) jsou z historické definice heterogenní skupinou svalových chorob, které jsou charakterizovány časným nástupem svalového onemocnění a dystrofickým nálezem při histopatologickém vyšetření svalové tkáně. Recentní pokroky v molekulární genetice pohled na celou skupinu kongenitálních svalových dystrofií mění. Pokračující dešifrování genetického podkladu a narůstající počet potvrzených genetických diagnóz poukazuje na výraznou genetickou a klinickou heterogenitu celé skupiny CMD a dřívější klinicko-histopatologické členění ztrácí na významu. Tento text stručně shrnuje dosavadní poznatky a doplňuje je o krátké kazuistiky z klinické praxe.

Klíčová slova: kongenitální svalové dystrofie, primární deficit merozinu, kolagenopatie typu VI, dystroglykanopatie, laminopatie, syndrom rigidní páteře.

Congenital muscular dystrophies

From a historical definition, congenital muscular dystrophies are a heterogeneous group of muscle disorders characterized by early-onset muscle disease with histopathological evidence of a dystrophic process. Recent progress of molecular genetics has changed the perspective of the entire group. Continuous deciphering of the genetic background and increasing number of genetically confirmed cases highlights a significant genetic and clinical heterogeneity and makes former clinico-histopathological classifications less useful. It also blurs the classification barriers between congenital muscular dystrophies, limb girdle muscular dystrophies and congenital myopathies groups as they share and overlap at clinical, morphological and genetic level. This text provides a brief summary of the current knowledge accompanied by clinical vignettes from the clinical practice.

Key words: congenital muscular dystrophy, primary merosin deficiency, collagen VI – related dystrophies, dystroglycanopathies.

Úvod

Kongenitální svalové dystrofie (CMD) jsou z historické definice heterogenní skupinou svalových chorob, které jsou charakterizovány časným nástupem svalového onemocnění a dystrofickým nálezem při histopatologickém vyšetření svalové tkáně. Použití této definice mělo umožnit klasifikační vyčlenění těchto svalových chorob od jasně definovaných dystrofií s pozdější manifestací (např. Duchennova svalová dystrofie, Emeryho-Dreifussova svalová dystrofie či myotonická dystrofie) a současně také odlišit od skupiny kongenitálních myopatií s odlišným histopatologickým nálezem (Bönnemann et al., 2014). Recentní pokroky

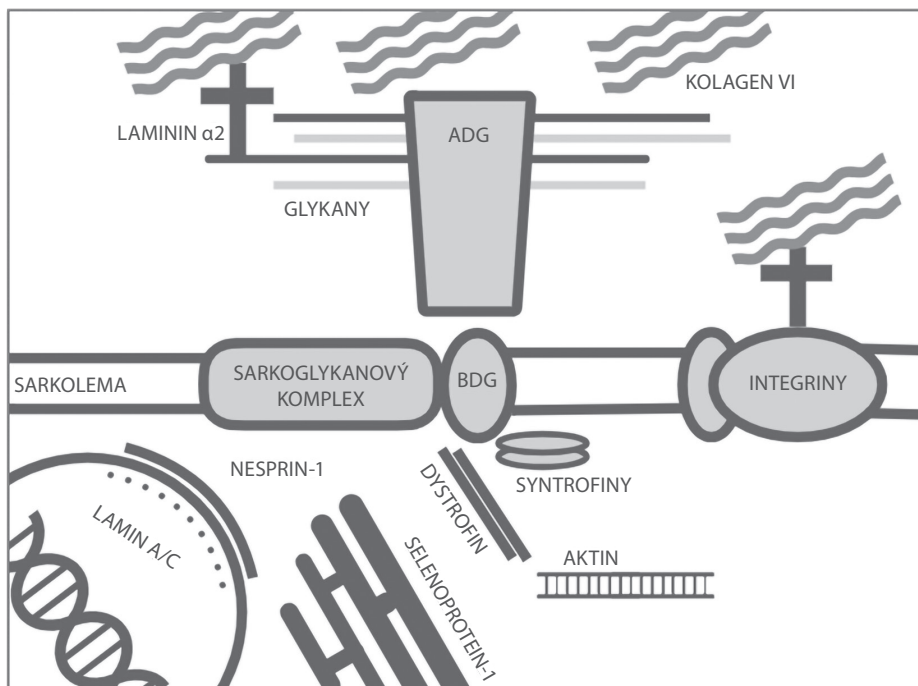
v molekulární diagnostice a narůstající počet potvrzených genetických diagnóz poukazuje na výraznou genetickou a klinickou heterogenitu celé skupiny CMD, vnáší do skupiny do jisté míry chaos a dřívější členění na základě klinických a histopatologických fenotypů ztrácí vedle expandující genetické nomenklatury na významu. Rovněž se stírá tenká hranice mezi skupinou kongenitálních svalových dystrofií, pletencových dystrofií a kongenitálních myopatií, neboť mnoho jednotek klasifikovaných pod tu či onu skupinu sdílí znaky na klinické, morfolické a genetické úrovni. Prioritou se stává určení přesného genotypu onemocnění. Ten ve většině případů umožňuje lepší

prognostifikaci, nastavení proaktivní péče a v neposlední řadě s sebou přináší možnost genetického poradenství.

Etiopatogeneze a klasifikace

Dědičnost je převážně autosomálně recesivní a prevalence se odhaduje na 0,99/100 000 (Mah et al., 2016). Příčinou těchto chorob jsou patogenní sekvenční varianty v genech kódujících komponenty extracelulární matrix včetně jejich funkční glykosylace, jaderného obalu a sarkoplazmatického retikula (schéma 1). Klasifikaci kongenitálních svalových dystrofií shrnuje přehledná tabulka 1 v textu. Jednotlivé subtypy jsou z didaktického hlediska klastro-

Schéma 1. V patogenezi kongenitálních svalových dystrofií se uplatňují poruchy komponent extracelulární matrix – α -dystroglykan (ADG) a jeho funkční glykosylace (glykany), laminin $\alpha 2$, kolagen typu VI, integrin $\alpha 7$ a dále pak poruchy proteinů jaderné membrány – lamin A/C a endoplazmatického retikula – selenoprotein 1 (Havlín et al., 2020)



Tab. 1. SMA plus syndromy

Proteinový defekt na buněčné úrovni	Kauzální gen (dle OMIM) + alternativní názvy	CMD subtyp (dle OMIM)
Proteiny extracelulární matrix	LAMA2	MDC1A
	COL6A1/A2/A3	Ullrich CMD (UCMD1)/Bethlem myopathy (BTHLM1)
	ITGA7	Integrin $\alpha 7$ -related CMD
Poruchy glykosylace ADG	POMT1	MDDGA1/MDDGB1/MDDGC1 (LGMDR11)
	POMT2	MDDGA2/MDDGB2/MDDGC2 (LGMDR14)
	POMTGNT1	MDDGA3/MDDGB3/MDDGC3 (LGMDR15)
	FKTN (FCMD)	MDDGA4/MDDGB4/MDDGC4 (LGMDR13)
	FKRP	MDDGA5/MDDGB5/MDDGC5 (LGMDR9)
	LARGE1	MDDGA6/MDDGB6
	CRPPA (IPSD)	MDDGA7/MDDGC7 (LGMDR20)
	POMGNT2	MDDGA8/MDDGC8 (LGMDR24)
	DAG1	MDDGA9/MDDGC9 (LGMDR16)
	RXYLT1 (TMEM5)	MDDGA10
	B3GALNT2	MDDGA11
	SGK196 (POMK)	MDDGA12/MDDGC12
	B4GAT1 (B3GNT1)	MDDGA13
	GMPPB	MDDGA14/MDDGB14/MDDGC14 (LGMDR19)
	DPM3	MDDGB15/MDDGC15
Poruchy na úrovni endoplazmatického retikula	SEPN1	RSMD1
Poruchy jaderných proteinů	LMNA	MDC LMNA-related

vány dle proteinového defektu na buněčné úrovni a současně je zohledněna i aktuální genetická nomenklatura, která vychází z databáze OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) (Havlín et al., 2020).

Poruchy proteinů extracelulární matrix

Tato skupina zahrnuje nejčastější subtypy CMD, a to primární deficit lamininu- $\alpha 2$ (merozinu) a poruchy kolagenu typu VI.

Primární deficit lamininu- $\alpha 2$

Dle recentní epidemiologické analýzy se jedná o nejčastější subtyp CMD (Clement et al., 2012). Onemocnění se dědí autosomálně recesivně a je způsobeno patogenními sekvenčními variantami v genu LAMA2. Gen LAMA2 kóduje $\alpha 2$ řetězec merozinu (laminin $\alpha 2$), který interaguje s alfa-dystroglykanovým komplexem. Patogenní sekvenční varianty většinou resultují v kompletní deficit lamininu $\alpha 2$, který lze histochemicky prokázat v bazální membráně. Diagnózu je potřeba vždy ověřit molekulárně geneticky, a to zvláště při imunohistochemickém nálezů parciálního deficitu, který může být sekundárním fenoménem u jiných subtypů CMD (např. dystroglykanopatií).

Tiže fenotypu koreluje s mírou reziduálního lamininu $\alpha 2$. Jeho kompletní absence je spojena s klasickým fenotypem charakterizovaným těžkým postižením již od narození. Jen vzácně si děti přes výraznou svalovou slabost a ortopedické komplikace osvojí motorický milník chůze. Časný je také rozvoj respirační insuficience. Vedle nejčastější klasické formy stojí fenotypické spektrum spojené s parciálními deficity merozinu vykazující variabilní tíži klinického postižení. U lehčích případů může být onemocnění manifestní až ve druhé dekádě věku (Geranmayeh et al., 2010).

Hladina kreatinkinázy bývá u klasické formy signifikantně zvýšena, a to zpravidla nad pětinasobek horní hranice normy. Zajímavým nálezem vídaným u deficitu merozinu je postižení CNS. T2-vážené sekvence vykazují extenzivní hypersignální abnormality bílé hmoty mozku. Tyto změny se objevují po šestém měsíci věku a obecně nejsou asociované s klinickými příznaky postižení bílé hmoty. Předpokládá se, že jejich tkáňovým korelátem je zvýšený obsah vody spíše než porucha myelinizace. Strukturální abnormality mozku jsou vzácnější, bývají reportovány asi u 5 % pacientů a zahrnují především kortikální dysgeneze a hypoplazie mozečku či kmene. Poruchy kortikálního vývoje mohou zřejmě souviset s vyšší incidencí epilepsie. Intelkt bývá typicky normální (Philpot, 1999).

Kazuistická viněta 1

Dívka SKB je prvním dítětem nepřibuzného bělošského páru. Rodinná anamnéza je z hlediska výskytu nervosvalového onemoc-

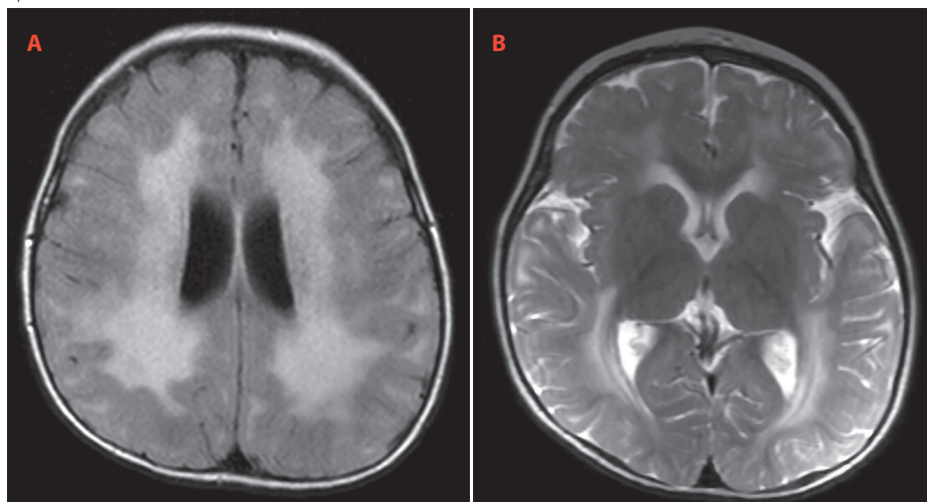
nění negativní. Těhotenství bylo od sedmého měsíce udržované. Porod byl termínový a nekomplikovaný. Z porodnice bylo dítě propuštěno jako fyziologický novorozenec. Na naše pracoviště byla dívka odeslána ve svých 16 měsících z důvodu opožděného motorického vývoje. Klinickému obrazu dominoval periferní hypotonický syndrom s výraznou hyporeflexií. Dívka neseděla, neležela po čtyřech ani nestála. Nápadná generalizovaná hypotonie a slabé sání bylo matkou referováno od časného kojeneckého věku.

V biochemickém vyšetření krve byla detekována zvýšená hodnota CK 21,56 μ kat/l (norma 0,2–2,27), myoglobinu 114 μ g/l (norma 25–58), LDH 8,28 μ kat/l (norma 2–5), AST 1,22 μ kat/l (norma 0,2–0,63) a ALT 0,85 μ kat/l (0,25–0,6). Ultrazvukově byla prokázána difúzně zvýšená echogenita svalové tkáně s lehce seťfelou echostrukturou. V jehlové elektro-myografii byl zachycen markantní myogeniní vzorec s předčasným nábojem drobných MUPs a patologickou spontánní aktivitou (pozitivní ostré vlny a fibrilace) velmi suspektní pro svalovou dystrofii.

Z těchto nálezů bylo zřejmé, že se jedná o svalové onemocnění. V dalším diagnostickém procesu byla provedena svalová biopsie z m. vastus lateralis. Histopatologický nález vykazoval klasický dystrofický proces a imunohistochemicky byla prokázána úplná absence merosinu v sarkolematické lokalizaci. Biopsický nález jednoznačně koreloval s klasickým fenotypem popisovaným u kongenitální svalové dystrofie s primárním deficitem lamininu-alfa2 (MDC1A dle OMIM). Pro komplexnost došetření bylo doplněno MR vyšetření s cílem vyloučit či detekovat popisované radiologické abnormality mozku u tohoto typu CMD. Ne neočekávaně byla zjištěna difúzně zvýšená intenzita bílé hmoty v T2 vážených sekvencích, která je s touto diagnózou plně kompatibilní. Společně s tímto nálezem byla popsána kortikální dysgeneze s polymikrogyrií pravého frontálního laloku. Diagnóza byla potvrzena molekulárně geneticky nálezem dvou patogenních sekvenčních variant v genu *LAMA2* ve dvou letech věku.

V dalším průběhu onemocnění motorický vývoj krátce postupoval. Ve čtyřech letech věku byla dívka schopna několika kroků s oporou. Tuto dovednost v následujících dvou le-

Obr. 1. A) FLAIR sekvence vykazující difúzně zvýšenou intenzitu bílé hmoty; B) polymikrogyrie frontálně vpravo



tech ztratila, začaly se objevovat ortopedické komplikace – kontraktury Achillových šlach a skolióza a byla zcela upoutána na invalidní vozík. S výjimkou dechových funkcí tak klinický průběh kopíroval popisovaný klasický fenotyp MDC1A.

Poruchy kolagenu typu VI

Kolagen typu VI je heterotrimer složený ze tří alfa řetězců kódovaných geny *COL6A1*, *COL6A2* a *COL6A3*. Je důležitou součástí extracelulární matrix, interagující s bazální membránou svalových buněk. I tato skupina vykazuje klinickou heterogenitu a patogenní sekvenční varianty ve zmíněných genech vedou k širokému spektru fenotypů. Těžký fenotyp Ullrichovy kongenitální svalové dystrofie (UCMD) stojí na jednom konci, zatímco mírná Bethlemova myopatie s adultní manifestací na konci druhém.

Histopatologický nález je potřeba hodnotit s opatrností. Zatímco recesivní mutace při imunohistochemickém vyšetření zpravidla vedou k úplné absenci kolagenu typu VI, tak při dominantních mutacích dochází ke ztrátě exprese kolagenu typu VI v bazální membráně svalové buňky, ale jeho depozice v intersticiální pojivové tkáni nemusí být narušena. Z důvodu existence tohoto fenoménu se proto při parciálních deficitech doporučuje dvojité značení bazální membrány pomocí druhé protilátky např. proti perlecanu či kolagenu typu V (Hicks et al., 2008).

Ullrichova kongenitální svalová dystrofie (UCMD) se dědí zpravidla autosomálně recesivně, ale byly již reportovány i mutace

autosomálně dominantní (Baker et al., 2005). Postižení bývá těžké. Hladina kreatinkinázy bývá normální či hraničně zvýšená. Motorický vývoj je výrazně opožděný a dochází k časnému rozvoji ortopedických komplikací. Právě neobvyklá kombinace časných proximálních kontraktur a distálních kloubní hyperlaxity je pro UCDM charakteristická. Jako diagnostické vodítko mohou posloužit další klinické příznaky, zahrnující vytáhlé a prominentní patičky, sametově jemnou kůži na dlaních a ploskách, folikulární keratózu (hyperkeratosis pilaris) či tendenci hojení jizev keloidem, které jsou u jiných svalových chorob neobvyklé. Část dětí si osvojí motorický milník samostatné chůze, byť většinou přechodně, než je o něj přirozená progresse onemocnění připraví (Nadeau et al., 2009).

Bethlemova myopatie je popisována jako mírnější alelická forma UCMD. Charakteristickým příznakem jsou progresivní kontraktury interfalangeálních kloubů, loktů a kotníků. Vedle těchto historicky definovaných fenotypů stojících na opačných pólech spektra kolagen VI asociovaných myopatií stojí celá řada jakýchsi překryvných intermediárních fenotypů s variabilní klinickou tíží (Bonnemann, 2011). Na základě konsenzu 229. ENMC workshopu podstatná skupina fenotypů u pacientů s Bethlemovou myopatií splňuje navrženou definici LGMD a jsou tak zahrnuté jako podtyp LGMD.

Dystroglykanopatie

α-dystroglykan (ADG) je silně glykosylovaná molekula dystrofin-asociovaného

glykoproteinového komplexu (DAPG), který zprostředkovává propojení cytoskeletu s komponentami extracelulární matrix. Termín dystroglykanopatie pak souhrnně označuje skupinu geneticky a klinicky heterogenních chorob, jejichž společným patogenetickým podkladem je ve většině případů vrozená porucha funkční glykosylace ADG. K současnému datu je dle OMIM databáze popsáno několik kandidátních genů, které zpravidla kódují glykosylační enzymy – glykosyltransferázy, nebo jejich akcesorní proteiny nezbytné pro jejich správnou funkci. Primární deficit ADG, podmíněný mutací ve vlastní molekule, je extrémně vzácný.

Celá řada dystroglykanopatií vykazuje multisystémové extramuskulární postižení. Kromě dystrofického postižení svalové tkáně jsou často přítomny vrozené vývojové vady centrálního nervového systému (CNS) a očních bulbů variabilní tíže. Přítomnost těchto vad se odráží i v historicky popsáných fenotypech jako Walker-Warburg syndrom (WWS) a muscle-eye-brain syndrom (MEB). CNS postižení nejčastěji zahrnuje poruchy neuronální migrace a strukturální abnormality zadní jámy. Spektrum očních abnormalit sahá od myopie, glaukomu, katarakty až po velmi těžké vrozené vady v podobě mikrooftalmie či buphthalmos (Schorling et al., 2017).

Společně s těžkými a multisystémovými fenotypy WWS/MEB bývá literárně uváděna Fukuyamova kongenitální svalová dystrofie (FCMD), nejprevalentnější svalová dystrofie v Japonsku. Uplatňuje se tzv. „founder“ mutace v genu *FKTN* (fukutin) a onemocnění se mimo území Japonska prakticky nevyskytuje (Fukuyama, 1960).

Rychlý progres v molekulární diagnostice rozšířil spektrum kauzálních genů a poukázal na výraznou klinickou a genetickou heterogenitu celé skupiny svalových dystrofií. Např. patogenní sekvenční varianty v genu *FKRP* mohou mít zcela odlišný klinický dopad na pacienta. Byly popsány jak u nejtěžších fenotypů WWS/MEB s těžkými vývojovými vadami mozku a očí, tak i fenotypicky lehčí pletencové dystrofie typu 2I bez extramuskulárního postižení. Celá řada historicky popsáných fenotypů jsou tak vlastně alelickými chorobami a tíže klinického postižení pacienta spíše záleží na tom, do jaké míry daná patogenní sekvenční

varianta postihuje glykosylaci ADG než na konkrétním genu (Murakami et al., 2006).

Současná klasifikace dystroglykanopatií reflektuje pokroky v jejich molekulární diagnostice. Poruchy glykosylace ADG jsou současně v OMIM databázi členěny do skupin A, B a C. Nejtěžší fenotypy včetně již zmíněných WWS, MEB a FCMD spadají do skupiny dystroglykanopatií typu 1 (MDDGA – muscular dystrophy-dystroglycanopathy type A) a představují tak nejtěžší konec spektra. Podle kauzálního genu jsou pak v rámci genetické nomenklatury označovány jako MDDGA1-14. Skupina B zahrnuje intermediární fenotypy s nebo bez mentální retardace a bez těžkých strukturálních vad CNS a očí. Dle genotypu jsou označovány jako MDDGB1-6 a MDDGB14. Řada mutací postihujících glykosylační proces ADG vede k fenotypům pletencových dystrofií (LGMD). Tyto pletencové dystrofie podmíněné hypoglykosylací ADG jsou začleněny do skupiny typu C (MDDGC). Klasifikační tabulka (Tab. 1) v závorkách uvádí k jednotlivým typům MDDGC jejich komplementární označení v nové nomenklatuře pletencových dystrofií (Straub, 2018). Tak například patogenní varianty v genu *FRKP* jsou kromě již výše zmíněných těžkých a intermediárních fenotypů (MDDGA5, MDDGB5) asociovány s pletencovým fenotypem MDDGC5, který je dle nové LGMD nomenklatury označován jako LGMDR9 a dle starší nomenklatury LGMD2I. Pletencové fenotypy na podkladě poruchy glykosylace DAG představují nejlehčí konec fenotypického spektra dystroglykanopatií (Godfrey et al., 2007).

Kazuistická viněta 2

Dívka BP je druhým dítětem nepříbuzného bělošského páru. Rodinná anamnéza je nevýznamná. Žádný z příbuzných netrpí nervosvalovým onemocněním. Těhotenství bylo fyziologické, porod termínový a nekomplikovaný. Z porodnice byla propuštěna jako fyziologický novorozenec. Časný motorický vývoj a dosahování základních motorických milníků probíhalo zcela normálně. Ve čtyřech letech věku byla dívka před resekci peritonálního abscesu v laboratorním nálezu náhodně zjištěna elevace AST 3,41 μ kat/l (norma 0,2–0,63) a ALT 3,44 μ kat/l (norma 0,25–0,6). Tato elevace přetrvávala i při opakovaných

kontrolních odběrech a dívka tak byla odeslána do hepatologické poradny. Doplněná hladina CK 118,45 μ kat/l (norma 0,2–2,27) a LDH 11,42 μ kat/l (norma 2–5) nasměrovala diferenciální diagnostické pátrání na skupinu primárních svalových chorob a dítě bylo odesláno na naše pracoviště.

Klinický nálezn ve čtyřech letech věku nevykazoval žádné známky myopatického syndromu, ale při bližším dotazování dítěte a rodičů bylo zjištěno, že dítě špatně toleruje delší vycházky, při kterých si stěžuje na bolesti nožiček. EMG nálezn myogenního vzorce podezření na myopatii podpořil. Na základě dostupných dat bylo indikováno molekulární genetické vyšetření zaměřené na přenašečství DMD. Metodou MLPA však nebyla detekována žádná delece ani duplikace žádného ze 79 exonů dystrofinového genu. Vzhledem k absenci těžších příznaků si rodina svalovou biopsii nepřála a v dalším průběhu byla dívka bez sledování.

Podruhé se dívka na našem pracovišti objevila ve svých čtrnácti letech. Rodina dívky chtěla znát možná rizika dědičnosti onemocnění, neboť se sestra pacientky chystala založit rodinu. V klinickém nálezu dívky byl již jasně vyjádřen myopatický syndrom. Dominovala pletencová slabost, Gowersův příznak a pseudohypertrofie lýtek. Subjektivně dívka uváděla charakteristické stesky. Špatně se jí vstávalo ze židle, ze dřepu se dostávala jen pomocí rukou a okolního nábytku, chůze do schodů byla značně limitována a nebyla schopna běhu. U dívky bylo s ohledem na klinický fenotyp a výraznou elevaci kreatinkinázy pojata podezření na onemocnění ze skupiny pletencových dystrofií (LGMD) a indikován v té době již běžně dostupný NGS (next-generation sequencing) panel genů asociovaných s nervosvalovými chorobami. Právě pro výraznou genetickou heterogenitu celé skupiny LGMD jsme upřednostnili molekulárně genetické vyšetření před svalovou biopsií, která by zrovna v tomto případě ukázala nespecifický dystrofický obraz se sekundárními a variabilními abnormalitami vyšetřovaných svalových proteinů. Cílená masivní paralelní sekvenace exonů a přilehlých intronových oblastí těchto zájmových genů odhalila patogenní sekvenční varianty v genu *FKRP* (fukutin-related protein) v homozygotním stavu, tj. na obou

alelách genu. Patogenní varianty v tomto genu jsou dle OMIM spojovány s dystroglykanopatickými fenotypy ze všech výše uvedených klasifikačních skupin – typ A (fenotypy WWS a MEB), typ B (intermediární fenotypy s nebo bez mentální retardace) a typ C, tedy pletencové dystrofie (LGMD). Po genotypově-fenotypové korelaci dívku vedeme pod diagnózou pletencové dystrofie z poruchy glykosylace DAG – klasifikačně MDDGC5, dle nové nomenklatury pletencových dystrofií LGMDR9 (dříve LGMD2I).

Stanovení přesné molekulárně genetické diagnózy umožňuje nastavit optimální klinické sledování ve smyslu proaktivního přístupu a zajistí i zlepšit compliance rodiny sdělením povahy onemocnění a jeho přesnější prognózy. Z publikovaných souborů je zřejmé, že je u dívky nutné proaktivně pátrat po kardiálních a respiračních dysfunkcích s pravidelnou periodicitou. U 55 % (21/38) pacientů tohoto souboru byla totiž popsána kardiomyopatie, definována obecně jako porucha kinetiky stěny levé komory a u 24 % z nich došlo dokonce k rozvoji srdečního selhání. Pokles vitální kapacity pod 75 % normy byl v tomto souboru přítomen u 44,4 % pacientů (Poppe et al., 2004).

Poruchy jaderných proteinů

Lamin A/C, kódovaný genem *LMNA*, patří mezi hlavní bílkoviny jaderné membrány. Jeho poruchy rezultují v široké spektrum chorob označovaných jako laminopatie a vykazují výraznou klinickou heterogenitou zahrnující i non-muskulární fenotypy jako familiární lipodystrofie typu 2, mandibuloakrální dysplazie, restriktivní dermatopatie či Hutchinson-Gilford progeria syndrom. Neuromuskulární fenotypy zahrnují EDMD typ 3, LGMD 1B, CMT 2B1 a formu kongenitální muskulární dystrofie, kterou poprvé popsal D'Amico u 18měsíčního chlapce s prominentním cervikoaxiálním svalovým postižením a již tak heterogenní spektrum laminopatií se rozšířilo o CMD. Kvůli výrazné slabosti krčních extenzorů vedoucí ke špatné kontrole hlavy tento fenotyp příznačně označil jako „dropped head syndrome” (D'Amico et al., 2005). O pár let později bylo klinicky popsáno dalších 15 dětí, přičemž 12 z nich mělo obdobný klinický fenotyp. Dominoval cervikoaxiální wasting s maximem postižení

krčních extenzorů. Všechny 12 dětí bylo schopno samostatné chůze, byť s problémy. Pletencová slabost byla na horních končetinách výraznější proximálně, na dolních končetinách pak distálně. Nejčastějšími ortopedickými komplikacemi byly deformity chodidel, rigidní páteř s hrudní lordózou a proximální kloubní kontraktury. Deset dětí vyžadovalo ventilační podporu a u čtyř byla zachycena srdeční arytmie, přičemž symptomatická byla jen u jednoho. Zbýlé tři děti ze souboru měly těžký neonatální fenotyp, prakticky žádný motorický vývoj a jejich stav vyžadoval UPV (Quijano-Roy et al., 2008).

Poruchy na úrovni endoplazmatického retikula

Selenoprotein N je membránový glykoprotein endoplazmatického retikula (ER) s doposud nepotvrzenou funkcí. Předpokládá se, že hraje klíčovou roli v homeostáze a buněčné ochraně proti oxidativnímu stresu (Arbogast et al., 2010). Patogenní varianty v genu *SEPN1* byly poprvé asociovány se syndromem rigidní páteře typu 1 (RSM1) a krátce nato s multi-minicore myopatií, myopatií s kongenitální disproporcí typů svalových vláken a dezminopatiemi s Malloryho-like tělísky. Tyto čtyři autosomálně recesivní choroby nicméně sdílí tolik klinických a molekulárních charakteristik, že jsou považovány za stejné onemocnění označované „deštníkovým” termínem *SEPN1-related myopatie (SEPN-RM)*.

Soubor 101 pacientů se *SEPN-RM* popsal Villar-Quiles a jeho kolektiv v roce 2020 (Villar-Quiles et al., 2020). První příznaky se u všech pacientů objevily před 15. rokem věku, přičemž u 84,7 % z nich již před druhým. Nejčastějším manifestním klinickým příznakem bylo opoždění motorického vý-

voje. S výjimkou jednoho dítěte si ale všechny osvojily milník samostatné chůze bez opory. Příznak rigidní páteře se objevil u většiny před 10. rokem věku. Průměrný věk pro rozvoj skoliózy byl 8,9 roků. Respirační insuficience vyžadující ventilační podporu byla přítomna u 93 %.

Histopatologický fenotyp byl u biptovaných dětí značně heterogenní. Nejčastější abnormitou byly minicores, buď izolovaně, nebo s lehkým dystrofickým vzorcem postižení. Byly nicméně zachyceny i nálezy bez minicores v podobě dystrofického postižení nebo nespecifického kolísání průměru svalových vláken.

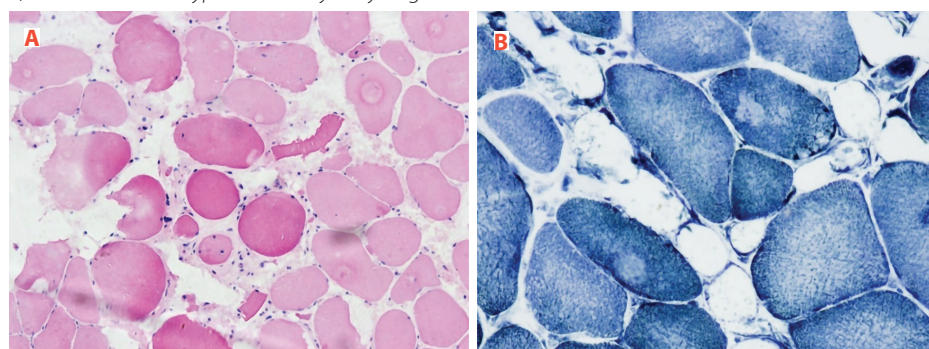
Kazuistická viněta 3

Dívka AS je druhým dítětem nepříbuzného bělošského páru. Matka dívky zemřela ve 42 letech na tumor mozku, její starší bratr trpěl pozátěžovými bolestmi nohou a sestra zemřela ve 12 letech na hemoragickou cévní mozkovou příhodu při ruptuře aneuryzmatu a trpěla podobnými klinickými potížemi. Těhotenství bylo fyziologické, porod termínový a nekomplikovaný. Motorický vývoj byl od samého počátku opožděný s počátky bipedální loko-

Obr. 2. Skolióza po instrumentální stabilizaci u dívky se *SEPN-RM*



Obr. 3. A) H&E barvení – kolísání průměru svalových vláken, zmnožení tukové tkáně intersticiálně B) NADH barvení – výpadek aktivity dehydrogenáz charakteru minicores



moce kolem 15. měsíce. V předškolním věku byly referovány časté pády, pozátěžové bolesti dolních končetin, potíže s chůzí do schodů a se vstáváním ze židle. Pozvolna docházelo k rozvoji skoliózy. Po selhání konzervativní léčby trupovým korzetem byla v 11 letech provedena stabilizace páteře.

V této fázi onemocnění byla dívka přijata na naše pracoviště k došetření etiopatogeneze. Klinický náleznepochybně svědčil pro svalové onemocnění s časným, těžkým a prominentním axiálním fenotypem. Bylo pojmato podezření na onemocnění ze skupiny SEPN1-related myopatií (SEPN1-RM) a doplněna svalová biopsie.

Ve svalovém biopsátu bylo histopatologicky detekováno kolísání průměru svalových

vláken od atrofie po hypertrofii, vyšší frekvence vnitřních jader a výrazné zmnožení tukové a vazivové tkáně intersticiálně. Při průkazu aktivity mitochondriálních dehydrogenáz byl v ojedinělých vláknech zjištěn výpadek aktivity až charakteru minicores. Elektronmikroskopické vyšetření pak prokázalo vícečetné úseky dezorganizace vnitřní architektiky svalového vlákna s dezorganizací sarkomer, v úsecích se zachovalou architektonikou zmnožené lysosomální vakuoly. Histopatologický nálezn byl uzavřen jako multi/minicore myopatie.

Multi/minicore myopatie je nicméně jen jedním z mnoha známých histopatologických fenotypů a vykazuje genetickou heterogenitu. Nálezn byl popsán nejen u patologických variant

v genu *SEPN1*, ale i v genu pro ryanodinový receptor typu 1 (*RYR1*).

Z tohoto důvodu bylo přistoupeno ke genetickému vyšetření NGS (Next Generation Sequencing) panelu genů asociovaných s nervosvalovými chorobami, které v genu *SEPN1* odhalilo patogenní sekvenční variantu c.895_898delGTGC v homozygotním stavu. Dívce tak byla stanovena genetická diagnóza SEPN-RM. Tato kazuistika demonstruje výraznou histopatologickou heterogenitu SEPN-RM představující spíše jakési kontinuum klasifikačně stírající tradiční dělení kongenitálních svalových dystrofií a kongenitálních myopatií, přitom sdílející velmi podobný klinický fenotyp syndromu rigidní páteře.

LITERATURA

1. Alberts, et al. Molecular Biology of the Cell. Garland Science, 2007, 5th ed.
2. Arbogast S, Ferreira A. Selenoproteins and protection against oxidative stress: selenoprotein N as a novel player at the crossroads of redox signaling and calcium homeostasis. *Antioxid Redox Signal*. 2010;12(7):893-904. doi: 10.1089/ars.2009.2890.
3. Baker NL, Mörgelin M, Peat R, et al. Dominant collagen VI mutations are a common cause of Ullrich congenital muscular dystrophy. *Hum Mol Genet*. 2005;14(2):279-293. doi: 10.1093/hmg/ddi025. Epub 2004 Nov 24.
4. Bönnemann CG. The collagen VI-related myopathies Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *Handb Clin Neurol*. 2011;101:81-96. doi: 10.1016/B978-0-08-045031-5.00005-0.
5. Bönnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, et al. Members of International Standard of Care Committee for Congenital Muscular Dystrophies. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord*. 2014;24(4):289-311. doi: 10.1016/j.nmd.2013.12.011. Epub 2014 Jan 9.
6. Burke B, Stewart CL. Life at the edge: the nuclear envelope and human disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3:575-585.
7. Clement EM, Feng L, Mein R, et al. Relative frequency of congenital muscular dystrophy subtypes: analysis of the UK diagnostic service 2001–2008. *Neuromuscul Disord*. 2012;22:5227.
8. Cormand B, Pihko H, Bayés M, et al. Clinical and genetic distinction between Walker-Warburg syndrome and muscle-eye-brain disease. *Neurology*. 2001;56(8):1059-1069. doi: 10.1212/wnl.56.8.1059.
9. D'Amico A, Haliloglu G, Richard P, et al. Two patients with „Dropped head syndrome“ due to mutations in LMNA or SEPN1 genes. *Neuromuscul Disord*. 2005;15(8):521-524. doi: 10.1016/j.nmd.2005.03.006.
10. D'Amico A, Haliloglu G, Richard, et al. Two patients with „dropped head syndrome“ due to mutations in LMNA or SEPN1 genes. *Neuromuscul Disord*. 2005;15:521-524.
11. Flanigan KM, Kerr L, Bromberg MB, et al. Congenital muscular dystrophy with rigid spine syndrome: a clinical, pathological, radiological, and genetic study. *Ann Neurol*. 2000;47(2):152-161. PMID: 10665485.
12. Fukuyama Y, Haruna H. A peculiar form of congenital progressive muscular dystrophy: report of fifteen cases. *Paediatr Univ Tokyo*. 1960;4:5-8.
13. Geranmayeh F, Clement E, Feng LH, et al. Genotype-phenotype correlation in a large population of muscular dystrophy patients with LAMA2 mutations. *Neuromuscul Disord*. 2010;20(4):241-250. doi: 10.1016/j.nmd.2010.02.001. Epub 2010 Mar 6.
14. Godfrey C, Clement E, Mein R, et al. Refining genotype phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan. *Brain*. 2007;130(Pt 10):2725-2735. doi: 10.1093/brain/awm212. Epub 2007 Sep 18.
15. Havlin O, Jurikova L. Kongenitální svalové dystrofie. *Postgraduální medicína*. 2019;21(3):242-246.
16. Hicks D, Lampe AK, Barresi R, et al. A refined diagnostic algorithm for Bethlem myopathy. *Neurology*. 2008;70(14):1192-1199. doi: 10.1212/01.wnl.0000307749.66438.6d.
17. Mah JK, Korngut L, Fiest KM, et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Epidemiology of the Muscular Dystrophies. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(1):163-177. doi: 10.1017/cjn.2015.311.
18. Michele DE, Campbell KP. Dystrophin-glycoprotein complex: post-translational processing and dystroglycan function. *J Biol Chem*. 2003;278:15457-15460.
19. Murakami T, Hayashi YK, Noguchi S, et al. Fukutin gene mutations cause dilated cardiomyopathy with minimal muscle weakness. *Ann Neurol*. 2006;60(5):597-602. doi: 10.1002/ana.20973.
20. Nadeau A, Kinali M, Main M, et al. Natural history of Ullrich congenital muscular dystrophy. *Neurology*. 2009;73(1):25-31. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181aae851.
21. Philpot J, Cowan F, Pennock J, et al. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy: the spectrum of brain involvement on magnetic resonance imaging. *Neuromuscul Disord*. 1999;9(2):81-85. doi: 10.1016/s0960-8966(98)00110-2.
22. Poppe M, Bourke J, Eagle M, et al. Cardiac and respiratory failure in limb-girdle muscular dystrophy 2I. *Ann Neurol*. 2004;56(5):738-741. doi: 10.1002/ana.20283.
23. Quijano-Roy S, Mbieleu B, Bönnemann CG, et al. De novo LMNA mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2008;64(2):177-186. doi: 10.1002/ana.21417.
24. Schorling DC, Kirschner J, Bönnemann CG. Congenital Muscular Dystrophies and Myopathies: An Overview and Update. *Neuropediatrics*. 2017;48(4):247-261. doi: 10.1055/s-0037-1604154. Epub 2017 Jul 2.
25. Shorer Z, Philpot J, Muntoni F, et al. Demyelinating peripheral neuropathy in merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *J Child Neurol*. 1995;10(6):472-475. doi: 10.1177/088307389501000610.
26. Straub V, Murphy A, Udd B; LGMD workshop study group. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies – Nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17–19 March 2017. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(8):702-710. doi: 10.1016/j.nmd.2018.05.007. Epub 2018 May 24.
27. Villar-Quiles RN, von der Hagen M, Métya C, et al. The clinical, histologic, and genotypic spectrum of SEPN1-related myopathy: A case series. *Neurology*. 2020;95(11):e1512-e1527. doi: 10.1212/WNL.0000000000010327. Epub 2020 Aug 13.