

Metabolické myopatie

MUDr. Hana Kolářová, Ph.D., doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D.

Metabolické centrum, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, Všeobecná fakultní nemocnice,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Metabolické myopatie představují heterogenní skupinu dědičných metabolických onemocnění vznikajících na podkladě poruchy energetického metabolismu primárně poškozující kosterní svalstvo. Mezi hlavní představitele patří svalové glykogenózy, poruchy β -oxidace mastných kyselin a karnitinového metabolismu, mitochondriální onemocnění a další vzácnější jednotky. Na základě klinických projevů postižení svalu rozlišujeme: a) metabolické myopatie manifestující se akutní nebo subakutní intolerancí fyzické zátěže a b) metabolické myopatie s progresivní svalovou slabostí a hypotonií. Snahou této práce je podat přehledný souhrn klíčových příznaků a laboratorních abnormalit této vzácné skupiny onemocnění, se kterými se mohou lékaři, zejména neurologové, setkat jak v rámci primární péče, tak i v nemocnicích.

Klíčová slova: metabolické myopatie, glykogenóza, mitochondriální onemocnění, porucha β -oxidace mastných kyselin.

Metabolic myopathies

Metabolic myopathies are a heterogeneous group of hereditary metabolic disorders characterized by impaired energy metabolism in skeletal muscle. It includes mitochondrial diseases; glycogen storage diseases; fatty acid β -oxidation disorders; carnitine metabolism disorders; and other rather rare entities. From a clinical point of view, metabolic myopathies can be categorized into two different groups: a) those manifesting with acute or subacute exercise intolerance and b) those with fixed symptoms, such as muscle weakness and hypotonia. Present review article is primarily focused on key clinical and laboratory findings of metabolic myopathies that may be encountered by both primary health care physicians or neurology residents.

Key words: metabolic myopathies, glycogen storage disease, mitochondrial disease, fatty acid β -oxidation disorder.

Metabolické myopatie představují heterogenní skupinu dědičných metabolických poruch vznikajících na podkladě poruchy energetického metabolismu primárně poškozující kosterní svalstvo. V souvislosti s těmito onemocněními bývá v české i anglické literatuře používána celá řada termínů popisujících jednotlivé symptomy pacientů. Tyto jsou podrobně vysvětleny v závěru této práce.

KLINICKÉ PROJEVY METABOLICKÝCH MYOPATIÍ

Metabolické myopatie mohou imitovat jiná neurologická onemocnění. Některé symptomy jsou však velmi typické a správně odebraná anamnéza a podrobné klinické vyšetření může již na začátku pomoci zacílit v diferenciální diagnostice na konkrétní one-

mocnění. Hlavními skupinami onemocnění, které se manifestují postižením kosterních svalů, jsou svalové glykogenózy (GSD), poruchy β -oxidace mastných kyselin a mitochondriální onemocnění.

Na základě klinických projevů postižení svalu lze rozlišit dvě hlavní skupiny (Tab. 1):

A. Metabolické myopatie manifestující se **akutní nebo subakutní intolerancí fyzické zátěže**. U těchto pacientů dochází k rozvoji myalgií, svalové únavy, slabosti a křečí v návaznosti na zvýšenou fyzickou aktivitu. Během ní dochází k mnohonásobné elevaci hladiny kreatinkinázy (CK) až do obrazu rhabdomyolýzy (CK ve stovkách μ kat/l). V mezidobí bývá aktivita CK obvykle mírně zvýšená (GSD typu V, McArdleova nemoc), ale může být i zcela

v normě (poruchy β -oxidace mastných kyselin). Bolestivá intolerance fyzické zátěže by vždy měla přednostně vést k podezření na některou z metabolických myopatií.

B. **Metabolické myopatie s progresivní svalovou slabostí a hypotonií**, které jsou stálé a obvykle bývají asociovány se systémovým postižením. U těchto onemocnění bývá obvykle hladina CK mírně zvýšená (obvykle v hodnotách 2–3 $\times$ nad normu). Ataky rhabdomyolýzy nejsou pro tuto skupinu typické, ale i po menší fyzické námaze může docházet ke zvýšení CK, maximálně však v desítkách μ kat/l. Do této skupiny patří většina mitochondriálních myopatií a Pompeho nemoc. Tato skupina onemocnění může imitovat onemocnění z okruhu svalových dystrofií či polymyozitidu.

Pochopení jednoduchého principu svalového metabolismu pomůže již na základě pečlivě odebrané anamnézy pojmut silné podezření na konkrétní příčinu myopatie. Svaly při krátkém intenzivním cvičení využívají ve svalových vláknech typu II jako zdroj energie adenosintrifosfát (ATP) z kreatinfosfátu (1–5 minut) a glukózu (> 5 minut) ze svalového glykogenu. V průběhu delšího cvičení je svalovými vlákny typu I využíván především acetyl-koenzym A z β -oxidace mastných kyselin (> 40 minut). Porucha syntézy a transportu kreatinu byla do dnešního dne popsána pouze v souvislosti s těžkým postižením CNS. Některé poruchy metabolismu sacharidů a tuků však mohou mít při vyšší fyzické námaze za následek rozvoj metabolické dekompenzace s akutním rozpadem svalů (rhabdomyolýzou), což vede k uvolnění svalových proteinů – CK a myoglobinu – do krve a následně i do moči, kde je můžeme stanovit. Hodnoty CK dosahují během ataky rhabdomyolýzy stonásobných hodnot (v $\mu\text{kat/l}$). K rozvoji myopatie však nepřispívá jen nedostatek ATP, ale i strukturální změny svalů na podkladě např. akumulace abnormálního glykogenu nebo produkce reaktivních kyslíkových radikálů.

Na základě výše zmíněného lze jednoduše rozlišit, která část metabolismu je porušena. Rozvoj svalových křečí a myalgií již během krátkého namáhavého cvičení je velmi podezřelý z průběhu GSD typu V (McArdleova nemoc). Naopak ponámařová rhabdomyolýza rozvíjející se až v návaznosti na prolongované cvičení a zhoršení při hladovění, resp. horečnatém infektu (typicky během akutní gastroenteritidy nebo respiračního infektu) je charakteristická pro poruchy β -oxidace mastných kyselin.

Svalové glykogenózy

Glykogenóza typu II, Pompeho nemoc

Pompeho nemoc představuje celé fenotypové spektrum onemocnění, které odpovídá reziduální aktivitě lysosomální α -glukosidázy, ale i dalším faktorům. Na obou koncích tohoto spektra stojí dvě hlavní klinické formy, které se odlišují dobou nástupu příznaků a přítomností kardiomyopatie: i) klasická nebo také infantilní Pompeho nemoc,

kteřá je nejtěžší a také nejznámější formou, a ii) pozdní forma Pompeho nemoci, jejíž prognóza je v porovnání s infantilní formou příznivějšího rázu, nicméně vzhledem k mírným a často nespecifickým příznakům bývá poddiagnostikována.

Klasická, infantilní forma Pompeho nemoci

Infantilní forma Pompeho nemoci se manifestuje od narození do 6. měsíce života (nejčastěji však před 2. měsícem věku) nápadnou hypotonii („floppy baby“) doprovázenou progresivní svalovou slabostí dítěte, progresivní hypertrofickou kardiomyopatií a respiračními obtížemi (Kishnani et al., 2006). Dítě má chudý spontánní motorický projev, na břicho během prvních týdnů ani krátce nezvedá hlavičku a první napřímení je opožděné. Vzhledem k chabému sání a makroglosii může docházet k neprosávání a nutnosti alternativních způsobů výživy. Typicky zmiňovaná hyporeflexie byla popsána pouze u 35 % případů (Kishnani et al., 2006), což může být způsobeno současným postižením centrálního nervového systému (viz níže). Kojenci s Pompeho nemocí mají těžkou nápadnou hypomimii s otevřenými očima a ústy a v 90 % případů je přítomna hepatomegalie (van den Hout et al., 2003). Děti s neléčenou infantilní formou většinou umírají do 1. roku života na komplikace kardiopulmonálního selhání (Kishnani et al., 2006). V diferenciální diagnostice je nutno vyloučit zejména spinální muskulární atrofii I. typu, peroxizomální onemocnění, poruchy mitochondriálního energetického metabolismu a některá další genetická onemocnění (např. Praderův-Williho syndrom).

Určitou variantou infantilní formy je tzv. *neklasická infantilní forma Pompeho nemoci* s méně závažnou kardiomyopatií bez obstrukce levého výtokového traktu a pomalou progresí myopatie. Tato forma se obvykle manifestuje během prvního roku života a příznaky mohou zprvu vypadat poměrně nespecificky (zejména opoždění psychomotorického vývoje). V průběhu druhého roku života však již může být patrný myopatický šplh (Gowersův příznak) a pseudohypertrofie lýtek.

Pompeho nemoc s pozdním počátkem (tzv. late-onset)

Pozdní forma Pompeho nemoci se může manifestovat kdykoliv po prvním roce života

a obvykle nemívá závažnou kardiomyopatii. Na základě věku manifestace můžeme ještě rozlišit dětskou, juvenilní a adultní variantu tohoto onemocnění. Tito pacienti se většinou manifestují setrvalou pletencovou slabostí, a to více pánevního než skapulohumerálního svalstva. Hlavní stížností pacientů proto bývá zejména obtížná chůze do schodů či problémy se vstáváním ze židle. Svalovou slabost někdy předchází myalgie a svalové křeče, což může imitovat jiné metabolické myopatie. V časných fázích jsou rovněž postiženy svaly paraspinnální; později se přidává postižení bránice a akcesorních dýchacích svalů. Progrese onemocnění bývá pomalá; s postupující svalovou slabostí bývá však většina pacientů upoutána na invalidní vozík s nutností dechové podpory. Část pacientů udává pouze menší výdrž v porovnání s vrstevníky. Prognóza je závislá na rychlosti progrese onemocnění, tíži postižení dýchacích svalů a dalších komorbiditách (Hagemans et al., 2004). Vzhledem k nespecifitě symptomů může stanovení správné diagnózy trvat i několik let. Asi 95 % pacientů s pozdním začátkem Pompeho nemoci má elevaci CK; hodnoty však bývají v nižších rozmezích než u infantilní formy (Ausems et al., 1999).

Pompeho nemoc byla dlouhou dobu považována za poměrně typický příklad izolované metabolické myopatie s klinickou symptomatologií rozvíjející se primárně na podkladě ukládání glykogenu v kosterním a srdečním svalu. Kromě těchto tkání však byla patologická akumulace glykogenu popsána i v kortexu, jádrech mozku kmene, mozečku a předních rožích míšních (Martini et al., 2001; Mancall, Aponte et Berry, 1965; Gambetti, DiMauro et Baker, 1971; Hobson-Webb et al., 2012). Tyto projevy se navíc mohou zvyrazňovat u pacientů s infantilní formou, kteří díky novým možnostem terapie přežívají do dospělosti.

Poškození předních rohů míšních může mít za následek známky denervace při elektromyografickém vyšetření (Kishnani et al., 2006). U některých pacientů bývá patrná porucha sluchu, která se rozvíjí buď na podkladě poškození vnitřního ucha, převodního aparátu nebo obou těchto struktur (Kamphoven et al., 2004). Ve skupině 20 pacientů s infantilní formou Pompeho nemoci mělo 73 % jedinců abnormální tympanometrii, přičemž

80 % mělo normální otoakustické emise, což svědčí pro dominantní postižení převodního aparátu ucha (Kishnani et al., 2006). Kognitivní funkce jsou u většiny pacientů normální; část dospělých pacientů však vykazuje jednoznačné zhoršení exekutivních funkcí, vizuokonstruktivních schopností a krátkodobé paměti (Kishnani et al., 2006; Korlimarla et al., 2019).

Glykogenóza typu V, McArdleova nemoc

Toto onemocnění je způsobeno poruchou svalové myofosforylázy, která uvolňuje glukózu z glykogenu pro akutní potřeby svalu. Jedná se o nejčastější geneticky podmíněnou myopatii. Odhadovaná prevalence je asi 1:100 000 živě narozených, předpokládá se však, že onemocnění je významně poddiagnostikované, neboť odhadovaná prevalence šesti nejčastějších mutací v homozygotním stavu je až 1:7 650 (De Castro, Johnston et Biesecker, 2015).

McArdleho nemoc je prototypem metabolické myopatie s epizodickou svalovou dysfunkcí a myoglobinurií. Klinické příznaky se obvykle rozvíjejí v období dětství či adolescence. Vysoká fyzická námaha vede k rychlému rozvoji myalgií, únavy a svalových křečí, které rychle ustupují při odpočinku či po požití jednoduchých cukrů (Berardo, Di Mauro et Hirano, 2010). Jak isometrické, tak dynamické kontrakce svalů spouští tyto reverzibilní „svalové krize“. GSD typu V je však typická náhlým zlepšením tolerance, ústupem bolesti a snížením tepové frekvence po asi 7–10 minutách po začátku cvičení (tzv. fenomén druhého dechu, z angl. second-wind phenomenon). Fenomén druhého dechu se vyskytuje výhradně u McArdleho nemoci a není vyjádřen u jiných GSD manifestujících se intolerancí svalové zátěže ani u jiných metabolických myopatií.

Mírněji postižení pacienti s McArdleho nemocí nemusí mimo ataky rhabdomyolýzy působit nikterak nemocně a bývají vzhledem ke sporé aktivitě omylem považováni za neaktivní. Naopak u starších pacientů s McArdleho nemocí je typické, že mírná svalová slabost je fixní. U pacientů s GSD typu V bývá vždy zvýšená hladina CK, a to i v období mezi cvičením, a dále se zvyšuje během fyzické aktivity.

V případech podezření na onemocnění z okruhu svalových GSD mohou v diferen-

Tab. 1. Rozdělení metabolických myopatií na základě klinických projevů postižení svalu

Intolerance fyzické zátěže s rhabdomyolýzou	Progresivní svalová slabost
GSD typu V (McArdleova nemoc)	GSD typu II (Pompeho nemoc)
GSD typu VII (Taruiho nemoc)	GSD typu III (Coriho nemoc)
GSD typu IXd	GSD typu IV (Andersenova nemoc)
Poruchy β -oxidace mastných kyselin	Primární deficit karnitinu
Deficit Lipinu-1	Mitochondriální onemocnění
Deficit myoadenylátdeaminázy	Danonova nemoc

Vysvětlivky: GSD – glykogenóza

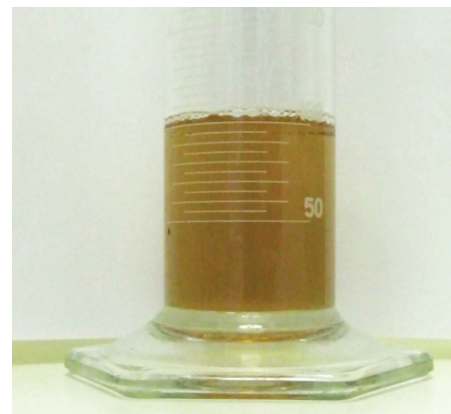
ciální diagnostice pomoci i další informace získané pečlivě odebranou anamnézou. Konzumace glukózy či sacharózy před fyzickou aktivitou zhorší svalové příznaky u **GSD typu VII (Taruiho nemoc)**, která je jinak klinicky neodlišitelná od McArdleho nemoci. Tento tzv. fenomén bezdeší (z angl. out-of-wind phenomenon) se nevyskytuje u McArdleho nemoci, jelikož metabolický blok je nad vstupem glukózy do glykolytického cyklu (Haller et Vissing, 2004; Vissing et Haller, 2003). Myopatie může být projevem i jiných GSD, např. GSD typu III (Coriho nemoc), GSD typu IV (Andersenova nemoc) a GSD typu IXd (Tab. 1).

Poruchy β -oxidace mastných kyselin

Porucha β -oxidace mastných kyselin na úrovni dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD)

U neléčených pacientů se onemocnění projevuje nejčastěji do 2. roku života atakou neketotické/hypoketotické hypoglykemie v návaznosti na delší lačnění (např. první vynechání noční dávky pití u kojenců nebo prodloužením intervalů mezi krmením) či akutním horečnatým infektem. Symptomy jsou projevem hypoglykemie (změna chování, třes, tachykardie, pocení a porucha vědomí či symptomatické křeče). Pacienti jsou často hypotoničtí a, zejména u pozdních forem onemocnění, byly popsány i ataky jednotlivých atak se může rozvinout různý stupeň psychomotorické retardace. Je odhadováno, že před zahrnutím poruchy MCAD do novorozeneckého screeningu v roce 2009 bylo toto onemocnění příčinou až 3 % syndromů náhlého úmrtí novorozence a kojence (SIDS) v České republice.

Obr. 1. Moč od pacienta s poruchou β -oxidace dlouhých mastných kyselin (LCHAD) s rhabdomyolýzou a myoglobinurií



Porucha β -oxidace mastných kyselin na úrovni dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (VLCAD)

Porucha β -oxidace mastných kyselin na úrovni dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD) obvykle začíná v kojeneckém věku nebo časném dětství atakami Reye-like syndromu s poruchou vědomí, hepatopatií, hypoketotickou hypoglykemií či atakou rhabdomyolýzy s akutním renálním selháním (Obr. 1). I po zavedení novorozeneckého screeningu a správně vedené léčbě se v dalším průběhu onemocnění opakují ataky rhabdomyolýzy v návaznosti na prolongované lačnění či akutní infek, kdy hodnoty CK stoupají až na > 150 μ kat/l a hodnoty myoglobinu na > 2 000 μ g/l. Toxické působení 3-OH kyselin a jejich karnitinových derivátů má za následek poškození dalších tkání, a to zejména sítnice (pigmentová retinopatie) a periferních nervů (axonální sensoricko-motorická polyneuropatie s poruchou chůze, citlivé a dysesteziemi, zejména na dolních končetinách). Velmi častou a život ohrožující komplikací je i hypertrofická kardiomyopatie, která je progresivní a může způsobit srdeční selhání již v časném věku.

INZERCE

INZERCE

Závažná infantilní forma poruchy β -oxidace mastných kyselin na úrovni dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (VLCAD) se projevuje do konce prvního roku života hypoketotickými hypoglykemiemi, jaterní dysfunkcí a kardiomyopatií s arytmiemi. Tato forma má vysokou mortalitu. Pozdní dětská forma má mírnější symptomatologii a jedince ohrožuje zejména hypoketotickými hypoglykemiemi; výskyt kardiomyopatie je vzácný. Pozdní forma se většinou manifestuje nad 10 let věku opakovanými atakami rhabdomyolýzy s myoglobinurií, které jsou spouštěny probíhající infekcí nebo lačněním.

Deficit karnitin-palmitoyl-transferázy typu II (CPT II)

Myopatická forma deficitu CPT II je nejčastější poruchou lipidového metabolismu postihujícího svaly a nejčastějším typem hereditární rhabdomyolýzy. Pacienti s deficitem CPT II se manifestují rekurentními epizodami myalgii a myoglobinurií s tmavou barvou moči (75 %) a někdy i svalové slabosti (60 %) (Bennett et Santani, 1993). V některých případech se mohou rozvinout křeče, není to však typická známka onemocnění (Bennett et Santani, 1993). První epizoda se obvykle objevuje mezi 6. a 20. rokem věku, ale byly popsány i u pacientů starších 50 let a mladších 4 let (Berardo, DiMauro et Hirano, 2010). Tyto epizody typicky navazují na prodloužené cvičení, delší lačnění, febrilní (ale i afebrilní) infekci, expozici chladu, zvýšený přísun tuků ve stravě, emoční stres či celkovou anestezii (Sigauke et al., 2003). Pokud není včas zahájena adekvátní terapie, mohou se epizody rhabdomyolýzy komplikovat akutním renálním selháním a méně často i respirační insuficiencí z důvodu poškození respiračních svalů (Berardo, DiMauro et Hirano, 2010). V období mezi jednotlivými atakami jsou pacienti zcela zdraví a mají též normální hodnoty CK. U asi 10 % pacientů však bývá aktivita CK zvýšená i interiktálně (Wiese et al., 2003). Příznaky u pacientů s myopatickou formou deficitu CPT II jsou výhradně svalové, bez poškození myokardu či jater. Existují však další dvě vzácnější jednotky deficitu CPT II, které jsou spojeny s nízkou aktivitou enzymu (< 10 %): i) letální neonatální forma a ii) těžká infantilní hepatokardiomuskulární forma, kde

se kromě neketotické hypoglykemie mohou vyskytnout i další příznaky (hepatomegalie s jaterním selháním, kardiomyopatie, arytmie, periferní neuropatie a respirační selhání).

Vzácnými poruchami z okruhu defektu β -oxidace mastných kyselin je i deficit karnitin-acylkarnitintranslokázy (CACT) a primární karnitinová deficiencie, které se manifestují ihned po narození nebo v časném kojeneckém věku projevy akutní encefalopatie na podkladě závažné hypoketotické hypoglykemie a hyperamonemie. Doprovodnými příznaky jsou kardiomyopatie a svalová slabost.

Mitochondriální myopatie

Mnoho mitochondriálních onemocnění manifestujících se během dětství i dospělosti má jako součást multisystémového poškození i hypotonii a myopatii různé tíže. Čím dříve se onemocnění manifestuje, tím je pravděpodobnější přítomnost jak nízkého svalového tonu, tak svalové slabosti; naopak pacienti manifestující se v dospělosti mívají svalový tonus v normě (Patikh, 2010). Myopatie může být výlučným nebo dominujícím příznakem mitochondriálního onemocnění; v tomto případě hovoříme o tzv. primárních mitochondriálních myopatiích. U některých onemocnění byla prokázána souvislost mezi hladinou mutované mitochondriální DNA (tzv. heteroplazmie; vyjadřována v %) a tíží klinických příznaků (Wallace et Chalkia, 2013).

Hlavní stížností pacientů s mitochondriálními myopatiemi je generalizovaná svalová slabost (zejména proximálního svalstva), únava a intolerance (i velmi mírné) fyzické aktivity (např. chůze do 1. patra, ale i osobní hygiena, oblékání, krájení jídla, polykání apod.) (Gorman et al., 2015). Po krátkém odpočinku mohou pacienti pokračovat v činnosti, ale obtíže se objevují znovu (na rozdíl od fenoménu 2. dechu u McArdleho nemoci). Pacienti také typicky nemají svalovou ztuhlost ani křeče. U části pacientů je svalová slabost progresivní a může dojít k poškození bránice a ostatních dýchacích svalů s nutností ventilační podpory (Ahmed et al., 2018). Důležitým aspektem je, že tyto subjektivní obtíže nekorelují s tíží svalové slabosti zjistitelnou při klinickém vyšetření (Gorman et al., 2015). Poměrnou ironií osudu zůstává,

že stupňovaná aerobní zátěž a modifikovaný vytrvalostní trénink jsou jedny z mála metod spojených s prokazatelným efektem na mitochondriální funkci a určitý efekt byl prokázán i na snížení heteroplazmie (Taivassalo et Haller, 2005). Specifickým (a někdy i výhradním) projevem některých mitochondriálních myopatií je ptóza očních víček a obrna okohybných pohybů (oftalmoparéza/-plegie). Kromě myasthenia gravis a facioskapulohumerální dystrofie bychom proto v diferenciální diagnostice těchto projevů neměli zapomínat ani na mitochondriální onemocnění. V diagnostice této skupiny vzácných klinických jednotek může pomoci hladina sérového laktátu v klidu a v návaznosti na fyzickou aktivitu. Nehledě na příčinu a tíži myopatie, aktivita CK je jen mírně zvýšená (do 10 μ kat/l).

Skupina mitochondriálních onemocnění čítá k dnešnímu dni > 250 klinických jednotek a vzhledem k tomu, že bylo popsáno již > 1 300 proteinů, které jsou důležité pro správnou funkci mitochondrií, můžeme očekávat, že toto číslo dále poroste (Mayr et al., 2015). Detailní výčet těchto onemocnění je mimo rozsah předkládané publikace, představujeme zde proto čtyři nejtypičtější jednotky.

Mitochondriální deleční syndromy jsou asociované se třemi klinickými jednotkami, z něhož první dvě zmiňované jsou typickým příkladem primárních mitochondriálních myopatií: progresivní externí oftalmoplegie (PEO), syndrom Kearnsův-Sayreov (KSS) a Pearsonův syndrom. Tyto syndromy vznikají typicky *de novo* na podkladě tzv. modulu uklouznutí, tj. vytvoření smyčky mtDNA během její replikace, která je následně degradována. Následný přepis dalších molekul mtDNA je již bez této deletované oblasti, která obsahuje několik mitochondriálních genů, jejichž absence významně alteruje systém oxidativní fosforylace (OXPHOS). Korelace mezi velikostí delece, její heteroplazmií a klinickým fenotypem není do dnešního dne plně objasněna (Anteneová et al., 2020). Za nejmírnější ze tří syndromů je považováno **PEO**, které se může manifestovat v jakémkoliv věku pomalu progresivní ptózou s kompenzatorním záklonem hlavy a oftalmoparézou, která může přejít do kompletní oftalmoplegie. Ptóza bývá bilaterální, ale existují i unilaterální výjimky; naopak určitý

stranový rozdíl tíže ptózy bývá patrný často. Část pacientů má zároveň proximální svalovou slabost s intolerancí fyzické aktivity a dysfagii. PEO může progredovat do obrazu KSS. Pacienti se syndromem **KSS** (nově také KSS Spektrum) se obvykle manifestují do 20. roku věku ptózou a oftalmoparézou (Obr. 2), která však, na základě nových kritérií z roku 2015, musí být doprovázena jedním z následujících symptomů: ataxií, pigmentovou retinopatií, kardiomyopatií, převodní poruchou rytmu, poruchou sluchu, neprospíváním, poruchou růstu, kognitivním postižením či tremorem (Mancuso et al., 2015). Na nejzávažnějším konci fenotypového spektra stojí **Pearsonův syndrom**, který zde uvádíme jen pro úplnost. Tento syndrom byl původně charakterizován přítomností sideroblastické anémie s exokrinní dysfunkcí pankreatu (Pearson et al., 1979). V současné době je kritérium postižení pankreatu vypuštěno; patognomonickou známkou zůstává závažná sideroblastická megakaryocytární anémie, která vyžaduje opakované transfuze erytrocytárních koncentrátů v dětském věku. Onemocnění je multisystémového rázu; pacienti, kteří přežijí dětský věk, mohou přejít do obrazu KSS.

Mitochondriální encefalomyopatie, laktátová acidóza a iktu podobné příhody (z angl. Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes, **MELAS**) je onemocnění s velkou variabilitou symptomatologie, a to i v rámci jedné rodiny. Typickým příznakem onemocnění jsou iktu rozvíjející se v mladém věku (<40 let) a nesledující povodí velkých cév. Iktům většinou předchází migrény, které se objevují i desítky let před první příhodou (Dvorakova et al., 2016). Více než 80 % pacientů nese mitochondriální mutaci m.3243G>A v genu *MT-TL2*, kódujícím tRNA^{Leu} (Goto, Nonaka et Horai, 1990). Pacienti s MELAS si nejčastěji stěžují na výše zmíněnou nepřiměřenou únavou a intoleranci fyzické zátěže, která nemusí mít klinický korelát a může být hodnocena i jako projev psychiatrické komorbidity, která je u tohoto onemocnění poměrně často vyjádřena (Magner et al., 2014). Část pacientů rozvine oftalmoplegii s ptózou či objektivizovatelnou proximální svalovou slabost.

Další z mitochondriálních onemocnění – myoklonická epilepsie s roztrhanými červenými vlákny (z angl. Myoclonic epilepsy

and ragged red fibres, **MERRF**) mívá jako první příznak myoklonus, který následuje rozvoj generalizované epilepsie s cerebelární ataxií a svalovou slabostí. Pacienti mají klinické známky myopatie, které mohou být neodlišitelné od geneticky podmíněných svalových dystrofií pletencového typu (z angl. Limb-Girdle Muscular Dystrophy, LGMD) (Hameed et Tadi, 2021). Přidruženými příznaky mohou být sensorineurální porucha sluchu, periferní neuropatie, mnohočetná lipomatóza krku, hlavy a horní části hrudníku, kardiomyopatie nebo převodní poruchy rytmu a demence. MERRF se obvykle manifestuje během dětství či časně adolescence. Pro toto onemocnění je typická variabilní symptomatologie v závislosti na heteroplasmii mutace, kterou je v 80 % m.8344A>G v genu pro tRNA^{lys} (Wiedmann et al., 2008).

Mitochondriální neurogastrointestinální encefalomyopatie (**MNGIE**) je velmi vzácné, autosomálně recesivně dědičné onemocnění, jehož příčinou je mutace v jaderném genu *TYMP*, který je zodpovědný za tvorbu thymidinofosforylázy. Tento enzym se uplatňuje v metabolismu nukleotidů, které jsou nezbytné pro replikaci mitochondriální DNA. Hlavním příznakem tohoto onemocnění je gastrointestinální dysmotilita, která má za následek progresivní malnutrici, kterou lze jen obtížně terapeuticky ovlivnit. Vzhledem k dysfagii, nauze, zvracení a pocitu plnosti již po požití malých porcí jídla bývá onemocnění často zaměněno za mentální anorexii či jinou poruchu příjmu potravy. Pacienti umírají těžce kachektičtí před dosažením 40. roku života. Mezi neurologické projevy tohoto onemocnění patří především ptóza, oftalmoplegie, proximální svalová slabost, periferní neuropatie a sensorineurální porucha sluchu.

Ostatní metabolické myopatie

Deficit Lipinu-1

Deficit Lipinu-1 je druhá nejčastější příčina časně rhabdomyolýzy po poruchách β -oxidace mastných kyselin. Rekurentní epizody rhabdomyolýzy se svalovou slabostí, myalgií a myoglobinurií se objevují nejpozději do věku 7 let a jsou podobné jako u poruch β -oxidace mastných kyselin spouštěny (febrilním) infektem

Obr. 2. Pacient se syndromem Kearnsovým-Sayreově (KSS) manifestující se ptózou



a někdy větší zátěží, anestezií anebo hladověním (Lusis, Attie et Reue, 2008). Onemocnění je autosomálně recesivně děděné a je způsobeno mutacemi v genu *LPIN1*. Úloha lipinu-1 v tukové tkáni byla extenzivně studována a zdá se, že tento protein má úlohu jednak v expresi klíčových adipogenních genů během diferenciace adipocytů, a dále v akumulaci triacylglycerolů. Lipin-1 je fosfatidát-fosfatáza, která přeměňuje fosfatidát na diacylglycerol a hraje tak klíčový krok v syntéze triacylglycerolů (Zeharia et al., 2008). Jeho přítomnost byla navíc prokázána i v jádře, kde je součástí transkripčního komplexu pro regulaci metabolismu mastných kyselin (Bou Khalil et al., 2010; Carman et Han, 2009). Jeho další úlohou zde je nejspíše i ovlivnění klíčových adipogenních genů během diferenciace adipocytů (Koh et al., 2008).

Deficit myoadenylátdeaminázy

Na závěr uvádíme onemocnění, u kterého se předpokládá, že je nejčastější metabolickou myopatií vůbec (uváděná prevalence v kavkazské populaci je 1–2 %) (Morisaki et al., 1992; Norman, Glenmark et Jansson, 1995); penetrance je ovšem velmi variabilní. Deficit myoadenylátdeaminázy se může projevit v jakémkoliv věku (Vopli et al., 2011). Většina pacientů jsou homozygoti pro nonsense mutaci c.34C>T v *AMPD1*, která způsobuje nedostatek svalové adenosin-deaminázy, která se uplatňuje v metabolismu nukleotidů a potažmo i ATP (Lydie, et al., 2017). Onemocnění postihuje výhradně kosterní svalstvo a projevuje se intolerancí fyzické zátěže, myalgiemi a svalovou únavou s křečemi. Myoglobinurie je spíše vzácná (Lydie et al., 2017), nicméně hodnoty CK jsou u asi poloviny pacientů zvýšeny více než 10x nad normu (Teijeira et al.,

2009). Zajímavostí je, že prevalence heterozygotů s *AMPD1* mutací se uvádí mezi 10 a 19 % (Lydie et al., 2017). Vzhledem k takto vysoké frekvenci se předpokládá, že se může jednat o přídatný zhoršující faktor u jiných patologií svalů (např. svalových dystrofií nebo jiných genetických myopatií) (Sabina, 2000).

DIAGNOSTIKA

Diagnostika metabolických myopatií je založena jak na klinických příznacích, tak i na laboratorních a dalších paraklinických vyšetřeních.

Odběr vzorků pro biochemické vyšetření při podezření na myopatii je nutné realizovat během akutní epizody (rhabdomyolýza, křeče aj.). Jednoduchým a levným vyšetřením, které může být již na začátku velmi nápomocné v diferenciální diagnostice, je sérová enzymová aktivita CK, jejíž řádové hodnoty u jednotlivých onemocnění jsou uvedeny v průběhu výše uvedeného textu. Mezi další hodnocené parametry patří stanovení aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT) a koncentrace myoglobinu v séru. V rámci diferenciální diagnostiky je vhodné posoudit acidobazickou rovnováhu, hladinu glukózy, amoniaku a laktátu v krvi a tedy ketolátek v moči. Mezi speciální metabolická vyšetření patří analýza koncentrace volného karnitinu v séru a moči včetně profilu acylovaných karnitinů, profil organických kyselin v moči a séru, hladina laktátu a pyruvátu v krvi a moči, koenzymu Q v krvi. Poruchy β -oxidace mastných kyselin (MCAD, LCHAD a VLCAD) a karnitinového transportu (CPT I, CPT II a CACT) jsou od roku 2009 součástí novorozeneckého laboratorního screeningu. Zátěžový svalový ischemický test se s ohledem na možná rizika již rozšířeně nevyužívá.

V případech podezření na GSD typu II (Pompeho nemoc) se jako screeningové vyšetření využívá stanovení enzymové aktivity α -glukosidázy ve vzorku suché krevní kapky, které je nutné následně ověřit plnohodnotným enzymologickým vyšetřením v izolovaných leukocytech.

S rozvojem molekulárně genetických metod nyní hojně využíváme zejména metodu NGS (z angl. Next Generation Sequencing, tj. sekvenování nové generace), která nám umožňuje finančně dostupné a relativně rychlé vy-

šetření skupiny genů spojených s obrazem (metabolické) myopatie. V rámci Metabolického centra KPDPM VFN je možno indikovat vyšetření panelu genů na onemocnění spojená s rhabdomyolýzou, panelu genů GSD a panel genů mitochondriálních onemocnění. U podezření na mitochondriální poruchy vyšetřujeme v první linii delece (nejlépe ve vzorku močového sedimentu) a/nebo i bodové mutace v mitochondriální DNA (nejčastěji v krvi).

Svoji roli si stále drží histopatologická analýza vzorků ze svalové biopsie, která má zejména u mitochondriálních poruch stále nezastupitelnou roli i s ohledem na potvrzení funkčního dopadu případné patogenní mutace nalezené genetickým vyšetřením. V případě podezření na mitochondriální onemocnění analyzujeme přítomnost tzv. roztrhaných červených vláken nebo Ragged-Red Fibers (denzní shluky abnormálních mitochondrií v blízkosti buněčné membrány), barvení na cytochrom c oxidázu (tzv. COX negativní vlákna) nebo akumulace produktů sukcinátdehydrogenázy (SDH). V případě svalových GSD nám může být pomocná přítomnost svalového glykogenu, který však nemusí být vždy detekován. Vzorek ze svalové biopsie je možné analyzovat oxygraficky (stanovení spotřeby kyslíku dýchacím řetězcem mitochondrií), enzymologicky (stanovení enzymové aktivity komplexů OXPHOS) nebo elektroforeticky (analýza množství a struktury jednotlivých komplexů OXPHOS).

Neméně důležité jsou elektrofyziologické metody jako EMG a s ohledem na možnou přítomnost kardiomyopatie i detailní kardiologické vyšetření včetně EKG a echokardiografie. Více se v současné době využívá i zobrazení svalové hmoty pomocí nukleární magnetické rezonance.

Terapie

Léčebné přístupy pro různé metabolické myopatie se výrazně liší a mnohdy záleží i na konkrétním defektním enzymu (např. rozdíly v terapii různých typů poruch β -oxidace mastných kyselin). Léčba by proto měla být směřována do specializovaného centra. U některých onemocnění je dostupná pouze symptomatická léčba a režimová opatření (omezení fyzické námahy), u jiných jsou vhodná dietní opatření (antihypoglykemický režim, podávání stravy bohaté na polysacharidy; dieta s omeze-

ním LCT olejů (tj. s dlouhým řetězcem mastné kyseliny) a naopak navýšení MCT olejů (tj. se středně dlouhým řetězcem mastné kyseliny). V případě mitochondriálních myopatií je t.č. dostupná pouze léčba založená na podávání koenzymu Q, vitaminu A a E, jakožto scavengerů kyslíkových radikálů. U GSD typu II (Pompeho nemoci) je léčba založena na enzymové substituční terapii intravenózním podáváním rekombinantního enzymu. V budoucnu doufáme v rozšíření genové terapie, která je v současnosti většinou zatím ve fázi experimentální, popř. v časných fázích klinického testování.

ZÁVĚR

Dědičné poruchy metabolismu představují důležitou diferenciálně-diagnostickou problematiku svalových onemocnění. V současnosti je dostupná celá paleta laboratorních vyšetření, které nám mohou pomoci ve stanovení správné diagnózy a zahájení adekvátní léčby, která je u některých nemocí i velmi úspěšná.

Terminologie

Svalová atrofie (angl. Muscle wasting) = úbytek svalových vláken.

Intolerance fyzické zátěže (angl. Exercise intolerance) = stav, kdy trvání a intenzita fyzické aktivity neodpovídá danému věku, pohlaví, tělesné výšce a objemu svalové hmoty. Projevem intolerance svalové zátěže jsou i myalgie, nadměrná svalová únava, svalové křeče či tachydyspnoe v návaznosti na zvýšenou fyzickou aktivitu.

Svalové křeče (angl. Muscle spasms or cramps) = nechtěné prolongované a obvykle i bolestivé svalové kontrakce bez následné relaxace.

Svalová slabost (angl. Muscle weakness) = snížená svalová síla, paréza/plegie. Může být lokalizovaná nebo generalizovaná.

Svalová ztuhlost, namožení svalů (angl. Muscle stiffness nebo soreness) = stav, kdy v návaznosti na větší tělesnou zátěž (nebo naopak na delší období klidu) jsou svaly ztuhlé a je náročné provést konkrétní pohyb.

Myalgie (angl. Myalgia, muscle pain) = bolest nastupující, pokud nejsou zajištěny dodávky energie pro kontrakci svalu.

*Podpořeno Výzkumným závěrem
VFN-RVO64165.*

LITERATURA

1. Ahmed ST, Craven L, Russell OM, et al. Diagnosis and Treatment of Mitochondrial Myopathies. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental. Neurotherapeutics*. 2018;15:943-953.
2. Anteneová N, Kelifová S, Kolářová H, et al. The Phenotypic Spectrum of 47 Czech Patients with Single, Large-Scale Mitochondrial DNA Deletions. *Brain sciences*. 2020;10:766.
3. Ausems MG, Lochman P, van Diggelen, et al. A diagnostic protocol for adult-onset glycogen storage disease type II. *Neurology*. 1999;52:851-853.
4. Bennett MJ, Santani AB. Carnitine Palmitoyltransferase 1A Deficiency. In GeneReviews(®) Adam HH et al. University of Washington, Seattle Copyright © 1993–2020, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.).
5. Berardo A, DiMauro S, Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Current neurology and neuroscience reports*. 2010;10:118-126.
6. Bou Khalil M, Blais A, Figeys D, et al. Lipin – the bridge between hepatic glycerolipid biosynthesis and lipoprotein metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801:1249-1259.
7. Carman GM, Han GS. Phosphatidic acid phosphatase, a key enzyme in the regulation of lipid synthesis. *J Biol Chem*. 2009;284:2593-2597.
8. DeCastro M, Johnston J, Biesecker L. Determining the prevalence of McArdle disease from gene frequency by analysis of next-generation sequencing data. *Genet Med*. 2015;17:1002-1006.
9. Dvorakova V, Kolarova H, Magner M, et al. The phenotypic spectrum of fifty Czech m.3243A>G carriers. *Mol Genet Metab*. 2016;118:288-295.
10. Gambetti P, DiMauro S, Baker L. Nervous system in Pompe's disease. Ultrastructure and biochemistry. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 1971;30:412-430.
11. Gorman GS, Elson JL, Newman J, Payne B, et al. Perceived fatigue is highly prevalent and debilitating in patients with mitochondrial disease. *Neuromuscular disorders: NMD*. 2015;25:563-566.
12. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA(Leu) (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature*. 1990;348:651-653.
13. Hagemans ML, Janssens AC, Winkel LP, et al. Late-onset Pompe disease primarily affects quality of life in physical health domains. *Neurology*. 2004;63:1688-1692.
14. Haller RG, Vissing J. No spontaneous second wind in muscle phosphofructokinase deficiency. *Neurology*. 2004;62:82-86.
15. Hameed S, Tadi P. Myoclonic Epilepsy and Ragged Red Fibers. In StatPearls. (Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.).
16. Hobson-Webb LD, Proia AD, Thurberg BL, et al. Autopsy findings in late-onset Pompe disease: a case report and systematic review of the literature. *Mol Genet Metab*. 2012;106:462-469.
17. Kamphoven JH, de Ruiter MM, Winkel LP, et al. Hearing loss in infantile Pompe's disease and determination of underlying pathology in the knockout mouse. *Neurobiology of disease*. 2004;16:14-20.
18. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2006;8:267-288.
19. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *The Journal of pediatrics*. 2006;148:671-676.
20. Koh YK, Lee MY, Kim JW, et al. Lipin 1 is a key factor for the maturation and maintenance of adipocytes in the regulatory network with CCAAT/enhancer-binding protein alpha and peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2. *J Biol Chem*. 2008;283:34896-34906.
21. Korlmaria A, Lim JA, Kishnani PS, et al. An emerging phenotype of central nervous system involvement in Pompe disease: from bench to bedside and beyond. *Annals of translational medicine*. 2019;7:289.
22. Lusis AJ, Attie AD, Reue K. Metabolic syndrome: from epidemiology to systems biology. *Nature reviews. Genetics*. 2008;9:819-830.
23. Lydie L, Maeva P, Antoine B, et al. Déficit en myoadénylate désaminase: une cause fréquente de douleurs musculaires À propos d'un cas dépisté par épreuve d'effort. *Annales de Biologie Clinique*. 2017;75:445-449.
24. Magner M, Honzik T, Tesarova M, et al. Psychiatric disturbances in five patients with MELAS syndrome. *Psychiatria polska*. 2014;48:1035-1045.
25. Mancall EL, Aponte GE, Berry RG. Pompe's disease (diffuse glycogenosis) with neuronal storage. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 1965;24:85-96.
26. Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, et al. Redefining phenotypes associated with mitochondrial DNA single deletion. *J Neurol*. 2015;262:1301-1309.
27. Martini C, Ciana G, Benettoni A, et al. Intractable fever and cortical neuronal glycogen storage in glycogenosis type 2. *Neurology*. 2001;57:906-908.
28. Mayr JA, Haack TB, Freisinger P, et al. Spectrum of combined respiratory chain defects. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38:629-640.
29. Morisaki T, Gross M, Morisaki H, et al. Molecular basis of AMP deaminase deficiency in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:6457-6461.
30. Norman B, Glenmark B, Jansson E. Muscle AMP deaminase deficiency in 2% of a healthy population. *Muscle & nerve*. 1995;18:239-241.
31. Parikh S. The neurologic manifestations of mitochondrial disease. *Developmental disabilities research reviews*. 2010;16:120-128.
32. Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *The Journal of pediatrics*. 1979;95:976-984.
33. Reue K, Phan J. Metabolic consequences of lipodystrophy in mouse models. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2006;9:436-441.
34. Sabina RL. Myoadenylate deaminase deficiency. A common inherited defect with heterogeneous clinical presentation. *Neurologic clinics*. 2000;18:185-194.
35. Sigauke E, Rakheja D, Kitson K, et al. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: a clinical, biochemical, and molecular review. *Lab Invest*. 2003;83:1543-1554.
36. Taivassalo T, Haller RG. Exercise and training in mitochondrial myopathies. *Medicine and science in sports and exercise*. 2005;37:2094-2101.
37. Teixeira S, San Millán B, Fernández JM. Myoadenylate deaminase deficiency: clinico-pathological and molecular study of a series of 27 Spanish cases. *Clinical neuropathology*. 2009;28:136-142.
38. van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics*. 2003;112:332-340.
39. Vissing J, Haller RG. The effect of oral sucrose on exercise tolerance in patients with McArdle's disease. *The New England journal of medicine*. 2003;349:2503-2509.
40. Volpi L, Ricci G, Orsucci D, et al. Metabolic myopathies: functional evaluation by different exercise testing approaches. *Musculoskeletal Surgery*. 2011;95:59-67.
41. Wallace DC, Chalkia D. Mitochondrial DNA genetics and the heteroplasmy conundrum in evolution and disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2013;5:a021220-a021220.
42. Wiedemann FR, Bartels C, Kirches E, et al. Unusual presentations of patients with the mitochondrial MERRF mutation A8344G. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2008;110:859-863.
43. Wieser T, Deschauer M, Olek K, et al. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: molecular and biochemical analysis of 32 patients. *Neurology*. 2003;60:1351-1353.
44. Zeharia A, Shaag A, Houtkooper RH, et al. Mutations in LPIN1 cause recurrent acute myoglobinuria in childhood. *Am J Hum Genet*. 2008;83:489-494.