

# Neuropsychiatrické komorbidity u pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií

MUDr. Lenka Juříková, MUDr. Pavlína Danhofer, Ph.D., MUDr. Zdenka Bálintová, Mgr. Jana Pejčochová, doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.

Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno

Duchennova a Beckerova svalová dystrofie, které jsou způsobeny mutacemi v genu pro dystrofin, patří k nejčastějším svalovým onemocněním dětského věku. Příznaky zahrnují vlastní motorické postižení, později se přidává i respirační insuficience a srdeční potíže, které bývají mezi 25.–30. rokem věku příčinou smrti. Kromě hybného postižení nacházíme u celé řady pacientů neuropsychiatrické poruchy zahrnující zejména poruchy intelektu, poruchy autistického spektra, poruchu aktivity a pozornosti a obsedantně kompulzivní chorobu. Podle publikovaných studií je jejich incidence u těchto pacientů vyšší, než je tomu v běžné populaci. Pravděpodobným vysvětlením je nedostatek dystrofinu v neuronech.

**Klíčová slova:** Duchennova/Beckerova svalová dystrofie, dystrofin, poruchy autistického spektra, porucha aktivity a pozornosti (ADHD), obsedantně kompulzivní porucha (OCD).

## Neuropsychiatric comorbidities in patients with DMD

Duchenne/Becker muscular dystrophy, caused by mutations in dystrophin gene, is one of the most frequent muscular dystrophies. Symptoms of DMD include typical movement problems, cardiomyopathy and respiratory failure most often occur in the third decade. In many patients we can find not only movement problems but also neuropsychiatric disorders, esp. autism spectrum disorders, attention-deficit hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder. Their incidence is higher than in other population. Probably it due to lack of dystrophin in neurons.

**Key words:** Duchenne/Becker muscular dystrophy, autism spectrum disorders, attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), obsessive-compulsive disorder (OCD).

## Úvod

Duchennova svalová dystrofie (DMD) představuje jedno z nejzávažnějších a s incidencí 1:5 000 až 1:6 000 narozených chlapců také nejčastějších dědičných svalových onemocnění (Duan et al., 2021). Je způsobena mutací v genu pro dystrofin, která vede k progresivní svalové degeneraci a svalové slabosti. Tento gen je největším genem lidského genomu a nacházíme jej na chromozomu X. To vysvětluje, proč jsou tímto onemocněním postiženi převážně muži.

## Klinický obraz

První klinické projevy onemocnění se obvykle objevují kolem třetího roku života,

při zpětném pátrání v anamnéze však často zaznamenáme mírné opoždění motorického vývoje s nespecifickými příznaky, jako jsou např. přeskočení fáze lezení a pozdější začátek samostatné chůze. Typickým prvním projevem onemocnění však bývá porucha chůze. Chůze je nestabilní, kolébavá o širší bázi, velmi často se zevní rotací a později i s tendencí našlapovat na špičky z důvodu kontraktur m. triceps surae. Objevují se potíže s chůzí do schodů a ze schodů, s během, skákáním nebo časté pády. Jedním z klasických příznaků je i tzv. Gowersův manévr. V situaci, kdy se chlapci potřebují zvednout ze země či z dřepu, používají své ruce a paže a „šplhají“ po svých

dolních končetinách. Nápadná je i pseudohypertrofie lýtek způsobená náhradou svalové hmoty tukovým vazivem a bederní hyperlordóza, která vzniká v důsledku slabosti břišního a zádového svalstva. Kolem 10. roku života se potíže s chůzí akcentují a přibližně ve 13 letech jsou již tito jedinci upoutaní na invalidní vozík. Postupně se svalová slabost rozšiřuje i na horní končetiny, šijové a dechové svalstvo, dochází rovněž k progresi skoliózy. V období puberty se objevují srdeční potíže, zejména hypertrofická kardiomyopatie a srdeční arytmie. Hlavním problémem v pozdějších stadiích onemocnění je dechová nedostatečnost s nutností umělé plicní ventilace. Jedinci

s DMD se obvykle dožívají 25–30 let věku, příčinou úmrtí bývá srdeční a/nebo dechové selhání (Mrázová, 2016).

## Neuropsychiatrické komorbidity u DMD

Kromě vlastního hybného postižení, typického pro toto onemocnění, nacházíme až u 1/3 pacientů poruchu intelektu, popisována je i častější asociace s poruchami autistického spektra, ADHD, poruchami školních dovedností a obsedantně-kompulzivní poruchou (Banihani et al., 2015). Již v minulosti byl pro takovéto asociace používán termín myopsyché.

V roce 2008 publikovali Hendriksen a kol. výsledky studie provedené dotazníkovou formou, jejímž cílem bylo porovnat prevalenci neuropsychiatrických onemocnění (konkrétně poruch autistického spektra, poruchy aktivity a pozornosti a obsedantně kompulzivní poruchy) u pacientů s DMD a jejich výskyt v běžné populaci. Celkem bylo v rámci studie analyzováno 380 dotazníků, které vyplnili pacienti s DMD nebo jejich rodiče. Výsledky studie byly velmi zajímavé. ADHD byla prokázána u 12 % pacientů s DMD, obsedantně kompulzivní porucha u 4,8 % a porucha autistického spektra byla diagnostikována u 3 % chlapců s DMD (Hendriksen et Vles, 2008).

Asociace mezi Duchennovou svalovou dystrofií a poruchami autistického spektra byla popsána v několika studiích. V nich bylo potvrzeno, že existuje asociace mezi Duchennovou svalovou dystrofií a poruchami autistického spektra, neboť se společně vyskytují častěji, než by tomu mohlo být náhodně. Podrobněji jsou tyto studie popsány v textu níže.

## Dystrofin a jeho nedostatek v CNS

Bílkovina dystrofin se v těle vyskytuje v několika izoformách. Kromě izoformy svalové, jejíž nedostatek vede ke svalové slabosti a fenotypu DMD, byla popsána i forma mozková, v menší míře se dystrofin vyskytuje i v sítnici, ledvinách či periferních nervech (Wu et al., 2005). Přesná úloha dystrofinu v neuronech nebyla objasněna, ale je pravděpodobné, že jeho absence může ovlivňovat fyziologické pochody v CNS. V histologických preparátech CNS pacientů s DMD a BMD byly prokázány četné mikroskopicko-anatomické abnormality, a to zejména neuronů a dendritů, které u zdravých pacientů

obsahují dystrofin. U pacientů s BMD a současně diagnostikovanou kognitivní poruchou nebyl dystrofin detekovatelný (Young et al., 2008). Tyto poznatky dávají biologický základ zjištěním, že pacienti s dystrofinopatiemi vykazují určité kognitivní a behaviorální abnormality častěji, než je tomu u běžné populace.

## Poruchy intelektu u pacientů s DMD

Asociaci mezi poruchami intelektu a DMD se věnovala řada studií. Výsledky několika z nich shrnul ve své práci Muntoni (Muntoni et al., 2003). Průměrné IQ u pacientů s DMD vyšlo 80, u 30 % chlapců bylo IQ nižší než 70 a u 5 % dokonce pod 50. Nižší skóre bylo prokazováno zejména u hodnocení verbálního IQ. Patogenetický mechanismus je pravděpodobně podobný jako u DMD a autismu. Zejména je zvažována asociace mezi mentální retardací a delecí v izofomách Dp140 a Dp71 (Moizard et al., 1998). Podrobně je tato asociace popsána níže v části Možné mechanismy asociace DMD a porucha autistického spektra.

## ADHD u pacientů s DMD

ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) je dětské neurovývojové onemocnění, mezi jehož základní symptomy patří hyperaktivita (excesivní motorická aktivita, neklid, neposednost), poruchy pozornosti (nejčastější důsledek organického poškození mozku, snadná distraktibilita, neschopnost adekvátní selekce podnětů, kvalita pozornosti je snížena zejména při časově náročných nebo komplikovaných aktivitách a činnostech, které dítě nebaví) a impulzivita (náhlé jednání bez předchozího zvážení možných následků, porušování pravidel, neschopnost odložit akci) (Gondžová, 2015). Na základě výsledků výše zmiňované studie byla prevalence ADHD u pacientů s DMD přibližně 12 %, což odpovídá dvojnásobku v porovnání s výsledky studie provedené rovněž dotazníkovou formou, jejímiž respondenty byly děti navštěvující základní školu. Zatím nepotvrzené hypotézy předpokládají, že rozvoj ADHD u pacientů s DMD je spojen s cerebelární dysfunkcí. Tento předpoklad podporuje i průkaz absence bílkoviny dystrofinu v mozečku a jeho strukturální změny u pacientů s oběma diagnózami (DMD a ADHD) (Hendriksen et Vles, 2008).

## Obsedantně kompulzivní porucha u pacientů s DMD

Obsedantně kompulzivní porucha je častá, chronická porucha charakterizovaná obsesemi a kompulzemi. Obsese jsou rekurentní, nutkavé a stresující myšlenky, představy nebo impulzy, zatímco kompulze jsou opakované, zdánlivě nesmyslné projevy chování, ke kterým se postižený cítí být nutkán (Praško et al., 2008). Obsese a kompulze způsobují značný stres, zabírají hodně času a narušují významně běžný život, sociální i pracovní aktivity. Kompulzivní chování poskytuje úlevu od úzkosti v situacích, ze kterých má dotyčný hrůzu. Proto se může častěji vyskytovat u dětí s progredujícím onemocněním, které zažívají úzkosti vyplývající z jejich onemocnění včetně procesu vyrovnání se s diagnózou. Po vyhodnocení dotazníků výše zmiňované studie se zjistilo, že prevalence obsedantně kompulzivní poruchy je u pacientů s DMD dvakrát vyšší (4,8 %), než je tomu u běžné populace (Hendriksen et Vles, 2008). Z výsledků této studie je tedy zřejmé, že existuje asociace mezi tímto onemocněním a DMD. Neurobiologický podklad je zřejmě podobný, jako je tomu u ADHD a DMD a autismu.

## Poruchy autistického spektra u pacientů s DMD

### Poruchy autistického spektra

Termín poruchy autistického spektra (PAS) neboli pervazivní vývojové poruchy zastřešuje soubor poruch projevujících se abnormitami v oblasti tzv. behaviorální triády – sociální interakce (malý až žádný zájem o interakci nebo naopak velký zájem o druhé s neadekvátními způsoby iniciace interakce nerozlišování blízkých a cizích osob, minimální oční kontakt atd.), komunikace (přibližně u poloviny osob s PAS se řeč nerozvine natolik, aby plnila komunikační účely, rozvoj řeči je často opožděn, objevují se agramatismy a echolalické projevy) a hra včetně zájmů a představitivosti neodpovídající věkové úrovni (jednoduché stereotypní aktivity, encyklopedické zájmy, chybí symbolická hra atd.). Tyto abnormality významně ovlivňují fungování dítěte ve všech situacích (Gondžová, 2015). Výskyt PAS v populaci strmě stoupá, horní odhady se v současnosti pohybují kolem 1 %. Výskyt je častější u chlapců v poměru přibližně 3:4. První projevy se manifestují nejčastěji

mezi 12. a 24. měsícem s kulminací mezi 3. a 5. rokem. Symptomatika vždy přetrvává po celý život, u části případů lze dosáhnout částečné kompenzace projevů. Etiopatogeneze není dosud spolehlivě vysvětlena, odborné názory se přiklání k pojetí autismu jako následku geneticky podmíněných změn ve vývoji mozku (zejm. dysfunkce mozečku, limbického systému, kortikálních oblastí, cingula a hippocampu) (Ošlejšková et al., 2010). Mezi nejčastější komorbidity onemocnění patří mentální retardace (až 75 %), epilepsie (25 %), poruchy řeči, hyperaktivita, úzkostné poruchy, poruchy nálad a spánku. Diagnostický proces by měl být založen na multidisciplinárním přístupu a zahrnovat v ideálním případě vyšetření neurologické, psychologické, psychiatrické a genetické, případně i vyšetření zraku a sluchu. Nezastupitelné místo zaujímají klinické metody (anamnéza, pozorování), na něž obvykle navazuje zhodnocení intelektu, vývojové úrovně a tíže jednotlivých symptomů PAS (prostřednictvím metod jako např. škála CARS-II, ADOS či diagnostické interview ADI-R).

### Studie zabývající se vztahem DMD a poruch autistického spektra

Prevalenci poruch autistického spektra u pacientů s DMD se zabývalo několik studií, z jejichž výsledků vyplývá, že u pacientů s DMD je prevalence PAS vyšší než v běžné populaci. V již zmiňované studii Hendriksena a kolektivu z roku 2008 byla porucha autistického spektra diagnostikována u 3 % chlapců s DMD (Hendriksen et al., 2008). Wu a kolektiv podrobili psychologickému vyšetření 158 chlapců s DMD a u 6 z nich diagnostikovali poruchu autistického spektra (Wu et al., 2005). Darke popsal ve své studii 5,4 % pacientů s DMD, u nichž byl současně diagnostikován autismus (Hendriksen

et al., 2008). Banihani zařadil do své studie 59 pacientů s DMD. Celkové IQ nižší než 70 bylo pozorováno u 27 %, poruchy učení u 44 %, ADHD u 32 % a porucha autistického spektra u 15 % z nich (Banihani et al., 2015). Všechny tyto studie potvrzují hypotézu, že existuje asociace mezi Duchennovou svalovou dystrofií a poruchami autistického spektra a že se tyto dvě diagnózy vyskytují současně častěji, než by tomu mohlo být náhodně. Je tedy nutné na tyto poruchy u dětí s DMD/BMD pomyslet a při podezření na některou z neuropsychiatrických komorbidit doplnit psychologické event. psychiatrické vyšetření.

### Možné mechanismy asociace DMD a poruch autistického spektra

Asociace DMD a PAS může být vysvětlena několika možnými mechanismy. Za prvé se předpokládá, že existuje specifická oblast, ve které je dystrofinový gen pozměněn s následnou syntézou dysfunkčního nebo zkráceného dystrofinu. Tento dystrofinový transkript se nachází jak ve svalových vláknech, tak i v neuronech a způsobuje typický fenotyp Duchennovy svalové dystrofie se svalovou slabostí, ale také neuronální dysfunkci s dalším možným vývojem v poruchy učení a poruchy autistického spektra (Wu et al., 2005).

Alternativním vysvětlením se zdá být možnost, že mutace v dystrofinovém genu je spojena s doposud neidentifikovaným genem v blízkosti samotného dystrofinového genu, což by vysvětlovalo koexistenci těchto dvou onemocnění u jednoho pacienta.

Dystrofinový gen produkuje řadu transkriptů kódujících několik dystrofinových izoform, které se exprimují v různých tkáních. Isoforma Dp140 se vyskytuje v mozku, ledvinách a ve vývějícím se nervovém systému. Dp71 je izoform

ma prokazatelná ve ventrální neuronální trubici a v embryonálním mezimozku. Podobně isoforma Dp427c, také někdy nazývaná mozkový dystrofin, je dominantně exprimována v neuronech kortexu a hippocampu (Parisi et al., 2018). Byla nalezena statisticky významná asociace mezi mentální retardací a specifickou delecí právě v izoformách Dp140 a Dp71 u pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií (Moizard et al., 1998). Vzhledem k tomu, že izoformy Dp140 a Dp71 jsou kratší izoformy, které zahrnují distální část dystrofinového genu, toto tvrzení se v podstatě doplňuje s předchozí hypotézou, tedy souvislostí mezi mentální retardací a delecí v distální části dystrofinového genu.

Čtvrtým vysvětlením by mohl být defekt na proteinové úrovni, zejména v rozsáhlém dystrofino-glykoproteinovém komplexu, který se nachází v blízkosti buněčné membrány. Tento komplex je komplikovaným seskupením proteinů, které spojují subsarkomerní cytoskelet s extracelulární matrix. Jeho úlohou je udržování integrity membrány a odhaduje se, že hraje úlohu i v buněčné signalizaci. Předpokládá se, že dystrofin-glykoproteinový komplex hraje důležitou roli v CNS a že porucha jeho funkce může být jedním z důvodů vzniku autismu u pacientů s DMD (Bies et al., 1992).

Ať už je mechanismus rozvoje poruch autistického spektra u pacientů s DMD jakýkoliv, je vysoce nepravděpodobné, aby se tyto dvě diagnózy vyskytovaly u jednoho pacienta jen náhodně. Proto je potřebná další genová a proteinová analýza u těchto pacientů, aby bylo možné podrobně vysvětlit a upřesnit vztah mezi DMD a PAS na genové a proteinové úrovni. Tyto poznatky by mohly mj. vést k včasnému odhalení pacientů s DMD, u kterých je vysoké riziko rozvoje poruch autistického spektra.

## LITERATURA

1. Banihani R, Smile S, Yoon G, et al. Cognitive and Behavioral Profile in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy. *J Child Neurol*. 2015;30:1472-1482.
2. Bies RD, Phelps SF, Cortez MD, et al. Human and murine dystrophin mRNA transcripts are differentially expressed during skeletal muscle, heart, and brain development. *Nucl Acids Res*. 1992;20:1725-1731.
3. Duan D, Goemans N, Takeda S, et al. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:13.
4. Gondžová V. Vybrané neurovývojové poruchy z pohledu dětského psychologa. Ošlejšková H. a kol. Dětská neurologie. Olomouc, Solen 2015; 226-240. ISBN 978-80-7471-124-4.
5. Hendriksen JGM, Vles JSH. Neuropsychiatric disorders in males with Duchenne muscular dystrophy: frequency rate of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder and obsessive-compulsive disorder. *J Child Neurol OnlineFirst*, 2008.
6. Moizard MP, Billard C, Toutin A, et al. Are Dp71 and Dp140 brain dystrophin isoforms related related to cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy? *Am J Med Genet*. 1998;80:32-41.
7. Mrázová L. Duchennova svalová dystrofie – patogeneze, klinický obraz, diagnostika, aktuální možnosti terapie. *Neurologia*. 2016;11(1):13-15.
8. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet neurol*. 2003;2(12):731-740.
9. Ošlejšková H, Pejčochová J. Autizmy. *Cesk Slov Neurol N*. 2010;73(6):627-641.
10. Parisi L, Filippo T, Glorioso P, et al. Autism spectrum disorders in children affected by Duchenne muscular dystrophy. *Minerva Pediatr*. 2018;70(3):233-239.
11. Praško J, Prašková H, Razska M, et al. Obsedantně kompulzivní porucha a její léčba. *Med. Praxi*. 2008;5(1):33-38.
12. Wu JY, Kuban KCK, Allred E, et al. Association of Duchenne muscular dystrophy with autism spectrum disorders. *J Child Neurol*. 2005;20:790.
13. Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. *Neurol India*. 2008;56(3):236-247.
14. Young HK, Barton BA, Waisbren S, et al. Cognitive and Psychological Profile of Males With Becker Muscular Dystrophy. *J Child Neurol*. 2008;23:155.