

Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

DOPORUČENÉ POSTUPY PRO PRAKTICKÉ LÉKAŘE

Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3

Reg. č. o/027/165

Progresivní svalová onemocnění

Autor: Doc. MUDr. Miluše Havlová, CSc.
Spoluautor: MUDr. Josef Kraus, CSc.

Gesce: odborná společnost neurologická

Oponenti: Doc. MUDr. Komárek Vladimír
MUDr. Jarmila Seifertová

Doporučené postupy. Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3. Copyright © 2002, ČLS JEP.

Jiné užití než pro vlastní potřebu návštěvníků [www stránek ČLS JEP](http://www.cls.cz) (<http://www.cls.cz/dp>) není dovoleno.

PROGRESIVNÍ SVALOVÁ ONEMOCNĚNÍ

I.

Svalová onemocnění - **myopatie** - jsou projevem dysfunkce příčně pruhovaného svalstva kosterního i srdečního. Dělí se na:

A. primární - geneticky podmíněná, kam patří především progresivní muskulární dystrofie (MD), kongenitální a metabolické myopatie, dystrofické myotonie, mitochondriální encefalomyopatie a myopatie s poruchou iontových kanálů (nedystrofické myotonie a periodické familiární parézy),

B. sekundární - získaná, mezi ně řadíme myopatie autoimunní zánětlivé, toxické a endokrinní.

Primární svalová onemocnění představují heterogenní skupinu chorob, u nichž postupně dochází k degeneraci svalových vláken, jež jsou pak nahrazována funkčně neplnohodnotným vazivem a tukem. Navzájem se liší typem dědičnosti (autosomální nebo heterosomální, dominantní či recesivní), frekvencí výskytu (1:3500 - 1:100 000), rozmanitou etiologií, věkem začátku prvních obtíží, distribucí svalových atrofií a zejména odlišně rychlým průběhem.

Spojují je však **obecná klinická kritéria**, daná klinickými příznaky a nálezy typickými pro tzv. **myopatický syndrom**.

První **subjektivní příznaky** spočívají ve zhoršení samostatné chůze do schodů a do kopce, nemocní nemohou rychle utíkat a ze země, později i ze židle vstávají stále obtížněji za pomoci horních končetin, jimiž se opírají o stehna ("myopatický šplh"). Postižení hybnosti postupuje s různě rychlou progresí a některé pacienty trvale upoutá na invalidní vozík.

Pro **objektivní nález** je typické:

- většinou symetrický pokles svalové síly s progredující poruchou hybnosti, zejména v proximální části končetin,
- narůstající atrofie v oblasti pleťencového svalstva, provázené u některých forem pseudohypertrofiemi převážně lýtkového svalstva,
- nízké, postupně vyhasínající šlachosvalové a okosticové reflexy,
- klesající idiomuskulární dráždivost,
- žádné dysestézie, poruchy citlivosti, fascikulace,
- myalgie vzácně (dif.dg: myositidy, glykogenózy, enzymopatie)

Biochemická vyšetření ukazují :

- zvýšené jaterní transaminázy v séru (ALT,AST)
- zvýšené hodnoty svalových enzymů (CK, CK-MB, LD včetně isoenzymů) a myoglobinu.

Elektromyografické vyšetření zachytí typický obraz myogenní léze s krátce trvajícím, mnohdy polyfázickými akčními potenciály motorických jednotek (MUP).

Molekulárně genetická analýza DNA z izolované krve je velkým přínosem pro potvrzení předpokládané diagnózy. Umožňuje zjištění mutce (delece, duplikace, bodové mutace, amplifikaci tripletů) způsobující svalové postižení. Je nezbytná pro prenatální diagnostiku při plánování těhotenství především v informativních rodinách.

Histopatologické vyšetření svalové biopsie může významně přispět ke upřesnění konečné diagnózy. Předpokladem ovšem je použití moderních enzymatických a imunohistochemických metod, ev. včetně jící molekulárně genetické analýzy mRNA.

II.

Většina svalových onemocnění začíná v dětském věku nebo během adolescence. Více než 50% zaujímají **progresivní svalové dystrofie**. Jejich **příčinou** je dědičná dysfunkce nebo defekt určité bílkovinné složky **dystrofin - glykoproteinového komplexu (DGC)** v oblasti sarkolemy. Jedná se o **proteinopatie**, z nichž nejznámější jsou dystrofinopatie, sarkoglykanopatie a merosinopatie.

1. Dystrofinopatie

mají recesivní typ dědičnosti s X-vázaným přenosem (Xp21). Produkt genu - protein **dystrofin** - je součástí cytoskeletu svalových buněk, podílí se na udržování stability membrán. Má isoformy exprimované i v dalších tkáních (mozek, retina, periferní nervy, ledviny).

a) Duchennova forma progresivní svalové dystrofie (DMD)

patří incidencí (1:3500 chlapců), rychlostí progresu a prognózou k nejzávažnějším svalovým chorobám. Postihuje chlapce, začíná mezi 1.-5.rokem. Typické pro ni jsou pseudohypertrofie lýtek, kolébavá chůze v hyperlordose a pro kontraktury Achillových šlach po špičkách. Asi u 30% dětí je mentální retardace. Schopnost samostatného pohybu mizí mezi 8.-13.rokem. Na vozíku se obvykle rychle rozvíjí skoliosa, později i kardiomyopatie. Mezi 20.-30.rokem se objevují ventilační obtíže, často pak s letálním koncem.

Svalová biopsie ukazuje degenerativní změny, proliferaci iontermysia a tukové tkáně, ložiska nekrózy i regenerace. Jednoznačným diagnostickým průkazem je zjištění absence dystrofinu a určení typu mutace. Bioptické vyšetření je v současnosti indikováno pro kompletní imunohistochemickou a genetickou analýzu zejména v případech negativní analýzy DNA z krve (u 30-40% nemocných).

b) Beckerova forma progresivní svalové dystrofie (BMD)

má průběh benignější. První příznaky se objevují až po 5.roce věku, mnohdy jen v podobě ponámahových myalgií nebo křečí DK. Schopnost chůze bývá zachována do 2.-3.decenia. Svalová biopsie zjistí snížené množství hypofunkčního dystrofinu změněné struktury.

2. Pletencová svalová dystrofie (limb girdle MD - LGMD)

je heterogenní skupinou svalových dystrofií začínajících v oblasti ramenního (**typ scapulohumerální**) nebo pánevního pletence (**typ lumbopelvicí**). Dědičnost je převážně AR, vázána na chromozomy 15q, 2p, 13q, nelze vyloučit ani formy s poruchou adhalinového genu na 17.chromozomu. Variabilita forem, začátku onemocnění (2.-4.decenium) i rychlosti progresu souvisí s genetickými mutacemi genů různých sarkoglykanů, jež jsou součástí membránového DGC. Řadíme je proto k **sarkoglykanopatiím**.

3. Facioscapulohumerální dystrofie (FSHD)

má AD dědičnost s vazbou na chromozom 4q. Začíná mezi 1. a 2.deceniem, někdy i později, atrofiemi obličejového svalstva a ramenních pletenců. Svalová slabost se později šíří distálně, často asymetricky. Existuje i varianta facio - scapulo - peroneální. Rychlost progresu je variabilní, někdy se může přidat i

porucha sluchu a vaskulární retinopatie.

4. Emery Dreifussova svalová dystrofie (EDMD)

je sporadické onemocnění s časnými kontrakturami a poruchami srdečního rytmu. Příčinou je mutace genu (Xq28) pro protein membrány jádra - **emerin** (EDMD1) nebo genu pro **laminin** (EDMD2). Oba proteiny lze prokázat imunohistochemicky, emerin i v buňkách bukové sliznice.

Kongenitální svalové dystrofie (CMD)

jsou vzácnou skupinou vrozených svalových chorob. Manifestují se hned po narození výraznou svalovou hypotonií, často v doprovodu kontraktur kloubů (artrogrypóza). Deficit **merosinu** (laminin 2a) způsobený mutací genu LAMA2 na 6. chromosomu není provázen mentálním defektem, ale demyelinizační neurogenní lézí. MRI mozku ukáže dysmyelinizaci, EMG sníženou rychlost vedení periferním nervem.

Další formy (nejznámější je *Fukuyamova*) mají vedle myogenní léze i známky centrálního postižení (psychomotorická retardace, epilepsie, oční malformace, lissencefalie).

Myotonická dystrofie Steinert-Curschmannova

je multisystémové AD dědičné onemocnění, jehož příčinou je defekt genu pro myotonin-proteinkinázu na 19. chromosomu (19q13.2). Genová analýza DNA svědčí pro **amplifikaci tripletů** cytosin-thymin-guanin.

Incidence výskytu je 13:100 000. V klinickém obraze vedle svalového postižení pletenců končetin, šíjového a mimického svalstva („facies myopatica“) dominuje t.zv. **myotonický syndrom**, kdy je abnormálně zpomalena dekontrakce volně kontrahovaného svalu (např. při stisku ruky), což opakovaním pohybu postupně mizí. K dalším příznakům patří předčasná katarakta, pigmentová degenerace sítnice, hypakusis, atrofie gonád, holohlavost, různé gastrointestinální obtíže a později psychická alterace až demence. Pro *kongenitální formu* je typický výrazný hypotonický syndrom a psychomotorická retardace.

V rámci **diferenciální diagnózy** je nutno především v raném věku, ale i později myslet na incipientní MD vždy při přetrvávající elevaci jaterních testů nejasné etiologie! Hladiny svalových enzymů pak ukáží další směr vyšetřování (viz příloha I). Je třeba vyloučit možnost myositidy i ev. dalších sekundárních myopatií. Myopatii mohou značně připomínat také počáteční stadia progredující spinální svalové atrofie III. typu (M. Kugelberg Wellanderová). Některá vzácnější svalová, často multisystémová postižení se manifestují již v novorozeneckém či kojeneckém věku - většinou hypotonickým syndromem a někdy i určitým stupněm psychomotorické retardace (mitochondriální myopatie nebo metabolické, např. karnitinové nebo glykogenózy, kongenitální dystrofická myotonie, kongenitální myastenienie). Ve vyšším věku je zapotřebí myslet i na ev. paraneoplastický proces, výjimečně na možnost míšní léze zánětlivé nebo cévní etiologie.

Kauzální terapie primárních svalových chorob zatím není známa. indikována je však léčba

symptomatická, která může do jisté míry významně ovlivnit průběh nemoci i míru progresu. Především cílená **rehabilitace** doma i lázeňská (indikační skupina VI) posiluje a podporuje co nejdelší udržení funkčních schopností jednotlivých svalových Důležitá skupin i rozsah kloubních pohybů. Může podstatně zpomalit tvorbu flekčních kontraktur, bránit rozvoji skoliosy i deformit nohou. Indikovány jsou také vhodné **protetické pomůcky** (polohovací dlahy, boty, korzet, elektrický vozík). V případě poklesu vitální kapacity a známek chronické hypoxie je nutno včas zvážit zahájení domácí **podpůrné plicní ventilace**, u pacientů s DMD zpomaluje progresi, zlepšuje kvalitu i délku života. Svůj význam mají také včasné **ortopedické operace** skoliosy a kontraktur Achillových šlach. V indikovaných případech mohou velmi příznivě ovlivnit další průběh nemoci.

Mezi podpůrnou **medikamentózní** léčbu patří vitaminy skupiny B, E, vazoaktivní látky (Laevadosin, Tebocan 4%), L-karnitin (při jeho deficienci), kreatin (při deficitu svalové fosforylázy u glykogenózy V. typu), koenzym Q 10 a v některých konkrétních případech (indikuje specialista) i kortikoidy. Jejich podávání vyžaduje pak samozřejmě pravidelné kardiologické a denzitometrické kontroly.

III.

Z posudkového hlediska se jedná o pacienty od mládí většinou těžce zdravotně postižené, jejichž chronický a navíc stále narůstající pohybový handicap s sebou přináší celou řadu nejen zdravotních, ale i psychosociálních problémů, které je nutno řešit podle Sbírky zákona č.40/2000. Přístup k jejich postižení z hlediska tzv. ucelené rehabilitace (t.j. až po optimální integraci do života) stanoví WHO na základě International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps .

Jejich **dispenzarizace** přísluší neurologovi ve spolupráci s praktickým lékařem, péče by však měla být dle stavu a potřeby týmová. **Prevence** spočívá t.č. pouze v genetickém poradenství.

Literatura:

1. Havlová M.: Svalová onemocnění. In: Neurologie, J.Tichý a kol., s.213-227. Karolinum, Praha 1997.
2. Kraus J.: Nervosvalové choroby. In: Dětská neurologie, Vl.Komárek, A.Zumrová et al., Karolinum / Galén, Praha 2000.
3. Lukáš Z., Vojtíšková M., Fajkusová L. a kol.: Svalové dystrofie detegované imunofenotypizací a analýzou genotypu (mRNA a DNA). Česko-slovenská patologie, 2000, 37, 1-33
4. Soueidan S.: Neuromuscular Diseases. In: Child and Adolescent Neurology, Ed.: R.David, Mosby, St.Louis 1998
5. Vorgerd M., Grehl T., Jager M.et al.: Creatine therapy in myophosphorylase deficiency (Mc Ardle disease): a placebo-controlled crossover trial. Arch.Neurol. (2000) 57, No 7, p.956-963

Příloha I:

Doporučená vyšetření při podezření na svalové onemocnění

Krev:

1. fáze - FW, KO, mineralogram, glykemie, jaterní testy, CK, CK-MB, myoglobin, LD a isoenzymy, ASLO, latex, CRP, ANF, T3, T4, TSH, elfo séra, ev. toxikologické vyšetření - organofosfáty, botulotoxin

2. fáze - screening metabolických vad včetně karnitinu, laktát (k upřesnění dg i v likvoru !), pyruvát,
- protilátky proti acetylcholinovým receptorům (ACHR), proti příčně pruhovaným svalům,
proti štítné žláze, proti centrálnímu (MOZAN) a perifernímu myelinu (LISAN),
- enzymatická vyšetření pro susp.deficit myoadenylátdeaminázy (MAD), kyselá maltázy,
svalové
fosforylázy, fosfofruktokinázy, karnitin-palmityltransferázy

Moč:

základní vyš., myoglobin, ev. dále screening metabolických vad, porfyriny

Elektrofyzilogická vyšetření:

elektromyografie (EMG), rychlost vedení nervem (RV),
evokované potenciály (SSEP, VEP, BEAP),
elektrokardiografie (EKG), echokardiografie, spirometrie

Zobrazovací metody:

MRI lýtkového svalstva, 31P MRS (svalová spektroskopie),
MRI mozku, mediastina, RTG páteře, RTG plic,
sonografie sleziny a jater

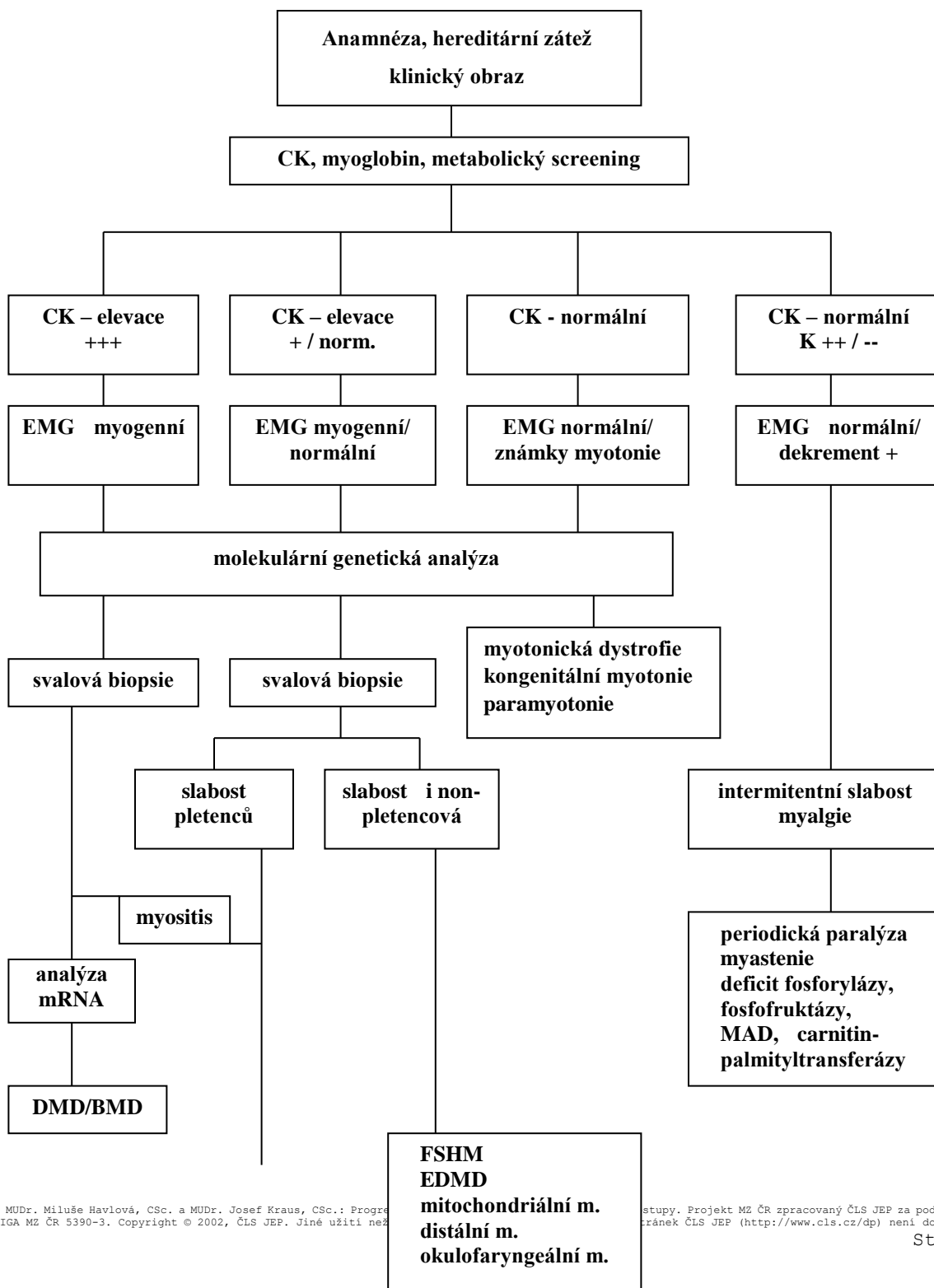
Molekulárně genetická analýza DNA

Svalová biopsie:

histologické a imunohistochemické vyšetření, enzymatické vyšetření,
molekulárně genetická analýza mRNA

Příloha 2:

ZÁKLADNÍ ALGORITMUS DIAGNOSTIKY MYOPATIÍ



LGMD
kongenitální m.
metabolická m.
endokrinní m.