

MYOPATIE – ZÁKLADNÍ CHARAKTERISTIKA, KLASIFIKACE A PERSPEKTIVY

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.¹ – editor hlavního tématu

prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.²

¹Neurologická klinika LF UK a FN v Plzni

²Neurologická klinika LF MU a FN v Brně

Uvedena základní charakteristika a klinický obraz myopatií, diagnostický postup a různé formy klasifikace.

Klíčová slova: myopatie, svalová slabost, klasifikace, molekulární klasifikace, genový defekt.

Jako myopatie se označují poruchy různých příčin, které primárně funkčně nebo strukturálně postihují kosterní svaly. Prvním krokem je tedy vždy správná lokalizace a odlišení od jiných poruch motorické jednotky, druhým krokem je zjištění příčiny myopatie.

Pro klinickou praxi je možno vycházet ze základní jednoduché klasifikace myopatií:

1. Hereditární

svalové dystrofie
myotonie a kanalopatie
kongenitální myopatie
metabolické myopatie
mitochondriální myopatie

2. Získané

závažné myopatie
endokrinní myopatie
myopatie u systémových onemocnění
polékové a toxické myopatie

Obdobně jako u jiných systémů i u myopatií je možné rozlišovat **příznaky negativní** – výpadečné, mezi které patří především svalová slabost, únavnost a snížená tolerance fyzické zátěže a **příznaky pozitivní**, kam se řadí myalgie, krampy, kontraktury a myotonie.

Postižení je většinou oboustranné, často symetrické nebo jen s malou asymetrií, lokalizované především na proximálních pletencových svalech, častěji a dříve většinou na dolních končetinách. Svalové atrofie nebývají zpočátku výrazné, nejsou poruchy citlivosti, reflexy mohou být sniženy, ale obvykle nejsou vyhaslé.

Základním klinickým příznakem myopatie je **svalová slabost**, kterou třeba blíže specifikovat. Snažíme se odpovědět na 7 základních otázek:

1. je slabost skutečná nebo jen subjektivní – je nutno diferencovat objektivní svalovou slabost a pouze subjektivní únavu. Pokud není aktuální slabost, doplnit podrobně anamnézu
2. je slabost konstantní, fluktuující nebo epizodická. Jsou provokační faktory, které předcházejí svalovou slabost

3. je slabost fokální nebo difúzní? Jaká je distribuce svalové slabosti (pletencová, distální, šíjové svaly)
4. je slabost náhodným, vedlejším nálezem (např. u renální insuficience nebo subkompenzovaného diabetu)
5. jaký je časový vývoj, začátek, průběh – je slabost stacionární nebo progredující
6. je pozitivní rodinná anamnéza slabosti
7. jsou další doprovodné příznaky (dýchání, srdeční).

Kromě klinického vyšetření je při diagnostice důležité vyšetření svalových enzymů (CK – kreatinkinázy, LDH – laktikodehydrogenázy) a myoglobinu, EMG, svalové biopsie a u některých poruch významně přispívá molekulární genetika (1).

Myologie prošla během posledních dvou století třemi stadii (3). Během **klasické éry** v 19. století a první polovině 20. století byla klinicky a patologicky popsána hlavní svalová onemocnění. **Moderní období** během druhé poloviny 20. století je charakterizováno několika důležitými zjištěními. Zvýšení kreatinkinázy v séru se ukázalo být indikátorem svalového postižení či destrukce; zdokonalené histo- a cytochemické techniky umožnily identifikaci nových strukturálních změn; moderní biochemické metody byly schopny rozpoznat specifické metabolické poruchy. **Molekulární éra** byla zahájena v 80. letech odhalením genu v lokusu Xp21 (4, 5), jehož mutace vede ke vzniku deficientního proteinu dystrofinu nebo k jeho chybění (2). Následovalo odhalení molekulární podstaty řady dalších svalových chorob, úlohy řady strukturálních proteinů i imunopatologických mechanismů svalových chorob. U monogenetických chorob byly rozpoznány tři úrovně dějů vedoucích k výslednému fenotypu: genetický defekt – chybění či abnormalita korespondujícího proteinu – dysfunkce, poškození až zánik buněk, ve kterých je protein normálně exprimován a hraje zde důležitou fyziologickou roli.

V pre-molekulární éře byla klasifikace svalových onemocnění založena na klinické charakteristice a patologicko-anatomických změnách. V molekulární éře se ke klasifikačním kritériím zejména geneticky podmíněných svalových chorob přidaly charakteristiky mutace, postižených proteinů, povahy abnormálních celulárních procesů či postižení buněčných organel.

Lze rozlišit tři úrovně molekulární klasifikace svalových chorob:

1. Profil mutace + postižení buněčných organel:

- patří sem primární poruchy sarkolemy, jako dystrofinopatie, sarkoglykanopatie, merosinopatie, dysferlinopatie a další
- primární jaderné abnormality, jako emerinopatie, A/C laminopatie, myotubulární/centronukleární myopatie
- primární poruchy myofibril a celulárního cytoskeletu, jako aktinopatie, „core diseases“, desminopatie, poruchy plectinu, telethoninu a jiné
- poruchy iontových kanálů či transportérů: myotonie, periodické paralýzy.

2. Povaha relevantního buněčného procesu:

- poruchy svalového metabolismu: katabolismus včetně lysosomálních poruch, ne-lysosomálních poruch (kalpainopatií, proteosomálních chorob), poruchy metabolismu mastných kyselin a karnitinu, glykolýzy a mitochondriální oxidativní fosforylace
- poruchy neuromuskulární transmise (kongenitální myastenické syndromy)
- poruchy glykosylace (kongenitální svalové dystrofie).

3. Specifické komplexní molekulární mechanismy:

- expanze trinukleotidových repeatů (CTG expanze u myotonické dystrofie typu 1, GCG expanze u okulofaryngeální svalové dystrofie)

- expanze tetranukleotidových repeatů (CCTG expanze u myotonické dystrofie typu 2)
- rozsáhlá telomerická delece (facioskapulohumerální svalová dystrofie).

Klinické vyšetření zůstává stále základem diagnózy, avšak molekulárně-genetické metody umožňují v některých případech stanovení specifické diagnózy i bez nutnosti invazivního vyšetření (EMG, svalové biopsie), např. u myotonické dystrofie. Do budoucnosti však především nabízí molekulární přístup řadu racionálních terapeutických postupů, které se zaměřují na některý defektní článek triády gen-protein-buňka.

• Léčba zaměřená na genový defekt

Buněčná léčba spočívá v implantaci progenitorových svalových buněk (kultivovaných myoblastů či kmenových buněk) do postižených svalů, které slouží k transferu normálních genů do hostitelské svalové buňky či vytvářejí nová svalová vlákna a nahrazují zaniklou tkáň. Tato léčba musí překonat řadu praktických problémů, zejména rychlý zánik implantovaných buněk a aplikaci vaskulární cestou.

Genová léčba spočívá v zavedení funkčního genetického materiálu, který působí proti zhoubnému vlivu genového defektu. V experimentu jsou nejvíce zkoumány náhrada genu a oprava genu či jeho transkriptu. Další možností je upregulace genu kódujícího funkční analog chybějícího či defektního proteinu nebo u dominantní dědičnosti umlčení genu či zábrana translace.

- Léčba zaměřená na defektní proteinový produkt mutovaného genu zahrnuje doplnění chybějícího enzymu či farmakologickou korekci jeho dysfunkce.
- K léčebným postupům cíleným na funkční či strukturální aspekty buněk ovlivněných defektem genu či proteinu patří např. zvýšení odolnosti buněk pomocí růstových faktorů, stabilizace buněčné membrány kortikosteroidy či snížení intracelulárního kalcia pomocí blokátorů kalciových kanálů.

Literatura

1. Bednařík J a kol. Nemoci kosterního svalstva. Praha: Triton 2001: 470 s.
2. Hoffman EP, Brown RH, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. Cell 1987; 51: 919–928.
3. Karpati G, Sinnreich M. The molecular era of myology. J Neuropathol Exp Neurol 2003; 62: 1203–1210.
4. Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ, Monaco AP, Feener C, Kunkel LM. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. Cell 1987; 50: 509–517.
5. Monaco AP, Neve RL, Colletti-Feener C, Bertelson CJ, Kurnit DM, Kunkel LM. Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene. Nature 1986; 323: 646–650.