

SVALOVÉ DYSTROFIE

prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.

Neurologická klinika LF MU a FN v Brně

Jde o skupinu geneticky podmíněných myopatií charakterizovaných klinicky progredující svalovou slabostí a atrofií. Nejvýznamnější skupinu představují dystrofinopatie s defektním či chybějícím strukturálním proteinem sarkolemy – dystrofinem. K nejtěžším fenotypům dystrofinopatií patří Duchenneova forma, charakterizovaná X-vázanou dědičností, zvýšením kreatinkinázy v séru, charakteristickými EMG a histopatologickými nálezy (zejména histochemickým průkazem abnormality dystrofinu) a molekulárně genetickým průkazem mutace genu kódujícího dystrofin, a to jak u probanda, tak u potenciální přenašečky či rizikového plodu. Jde o nejčastější a nejzávažnější dědičnou svalovou chorobou dětského věku vyskytující se s frekvencí 1:3500 novorozenců mužského pohlaví a ústící ve fatální ventilační selhání kolem 20 let věku. Ostatní formy svalových dystrofií jsou méně časté a obvykle i méně závažné. Jsou podmíněny mutacemi genů kódujících sarkolemální nebo jaderné proteiny. Mezi relativně časté formy patří pletencové myopatie a facioskapulohumerální svalové dystrofie, ostatní jsou vzácné.

Klíčová slova: myopatie, svalové dystrofie, dystrofinopatie, genetická diagnostika.

1. Definice, klasifikace

Jde o geneticky podmíněné myopatie charakterizované progredující svalovou atrofií a slabostí a s typickým histologickým obrazem, který prokazuje kolísání velikosti svalových vláken, jejich nekrózu a v pokročilém stadiu náhradu svalových vláken fibrózní a tukovou tkání (1). Původní klasifikace dle Waltona a Nattrasse (5) byla založena na fenotypu (distribuci svalové slabosti – obrázek 1) a typu dědičnosti. Současná klasifikace shrnutá v tabulce 1 je založena na charakteru

a lokalizaci genetického defektu a zčásti stále na fenotypu.

Genové defekty jsou lokalizovány na různých chromozomech a bílkoviny, které kódují, jsou lokalizovány v různých částech svalové buňky nebo extracelulárně (tabulka 2).

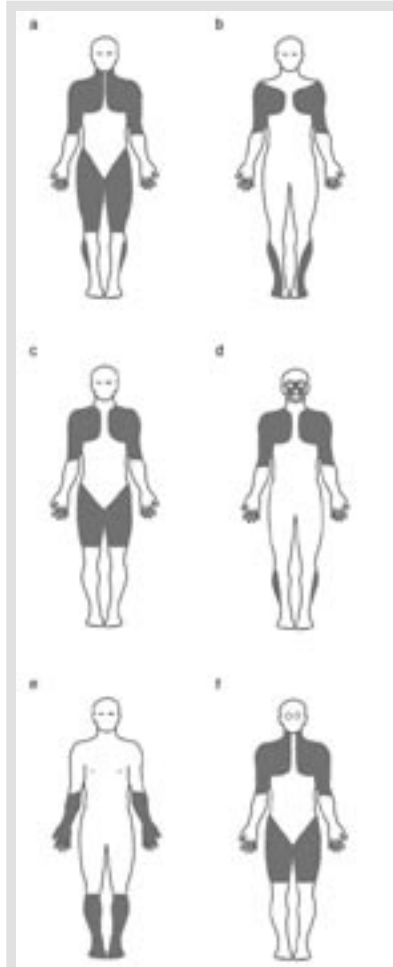
2. Dystrofinopatie

2.1. Definice, klasifikace

Dystrofinopatie je souhrnný název pro klinické syndromy způsobené různými druhy

mutací genu pro syntézu bílkoviny dystrofin či její následnou defektní expresí.

Obrázek 1 (a–f). Distribuce svalového postižení u různých typů svalové dystrofie



- a) Duchenneova a Beckerova forma svalové dystrofie
- b) Emeryho-Dreifussova svalová dystrofie
- c) Pletencový typ svalové dystrofie
- d) Facioskapulohumerální svalová dystrofie
- e) Distální myopatie
- f) Okulofaryngeální svalová dystrofie

Tabulka 1. Přehled klasifikace svalových dystrofií

Skupina	Dědičí hledisko
dystrofinopatie	definovaná genetická porucha
pletencové myopatie	klinický obraz; geneticky heterogenní skupina, která se historicky postupně oddělovala od dystrofinopatií
facioskapulohumerální myopatie	definovaná genetická porucha
distální myopatie	klinický obraz; geneticky heterogenní, historicky definovaná skupina
Emeryho-Dreifussova svalová dystrofie	klinický obraz; geneticky heterogenní, ale všechny formy jsou způsobeny poruchou jaderných proteinů
Bethlemova myopatie	definovaná genetická porucha
okulofaryngeální myopatie	definovaná genetická porucha
Barthův syndrom	definovaná genetická porucha
Epidermolysis bullosa simplex	definovaná genetická porucha

Tabulka 2. Příklad subcelulární lokalizace proteinů způsobujících svalové dystrofie (4)

Subcelulární lokalizace	Protein	Dystrofie
jádro	emerin lamin A/C	X vázaná forma Emeryho Dreifussovy svalové dystrofie AD forma Emeryho Dreifussovy svalové dystrofie
cytoplazma	calpain-3 tafazziny	pletencová myopatie 2A Barthův syndrom
cytoskelet	dystrofin telethonin	dystrofinopatie pletencová myopatie 2G
sarkolema	dystrofin α , β , γ , δ sarkoglykan caveolin-3 dysferlin	dystrofinopatie pletencové myopatie 2C-F pletencová myopatie 1C pletencová myopatie 2B/Miyoshiho myopatie
extracelulární matrix	kolagen VI	Bethlemova myopatie

V současné době rozlišujeme následující klinické syndromy:

- Duchenneovu svalovou dystrofii [DMD]
- Beckerovu svalovou dystrofii [BMD]
- Syndrom krampů, myalgie, myoglobinurie
- X recesivní dilatační kardiomyopatii [XRDKMP]
- Manifestní přenašečky.

Duchenneova choroba je z patogenetického hlediska způsobena kompletním deficitem dystrofinu (typicky < 3% normálního dystrofinu), zatímco parciální deficit dystrofinu se klinicky manifestuje širokým spektrem svalových symptomů od asymptomatické hyper-CK-émie, přes krampy, myalgie, dilatační kardiomyopatii až po Beckerovu chorobu. U klinicky manifestních přenašeček jde o mozaicismus dystrofinové exprese ve svalectech.

2.2. Molekulárně biologický podklad dystrofinopatií

Gen kódující protein dystrofin je pravděpodobně největší známý gen o velikosti 2,4 Mb, který je lokalizován na krátkém raménku X chromozomu (Xp21.2). Pro svou velikost je velmi náchylný ke spontánním mutacím, které tvoří až 30% všech jeho mutací. Existuje 7 izoform dystrofinu různé velikosti. Nejvýznamnější svalová izoforma dystrofinu o molekulární hmotnosti 427 kDa je kódována 79 exony (které však tvoří pouze 0,6% celého genu) s transkripčním produktem mRNA o velikosti 14 kb (2, 4).

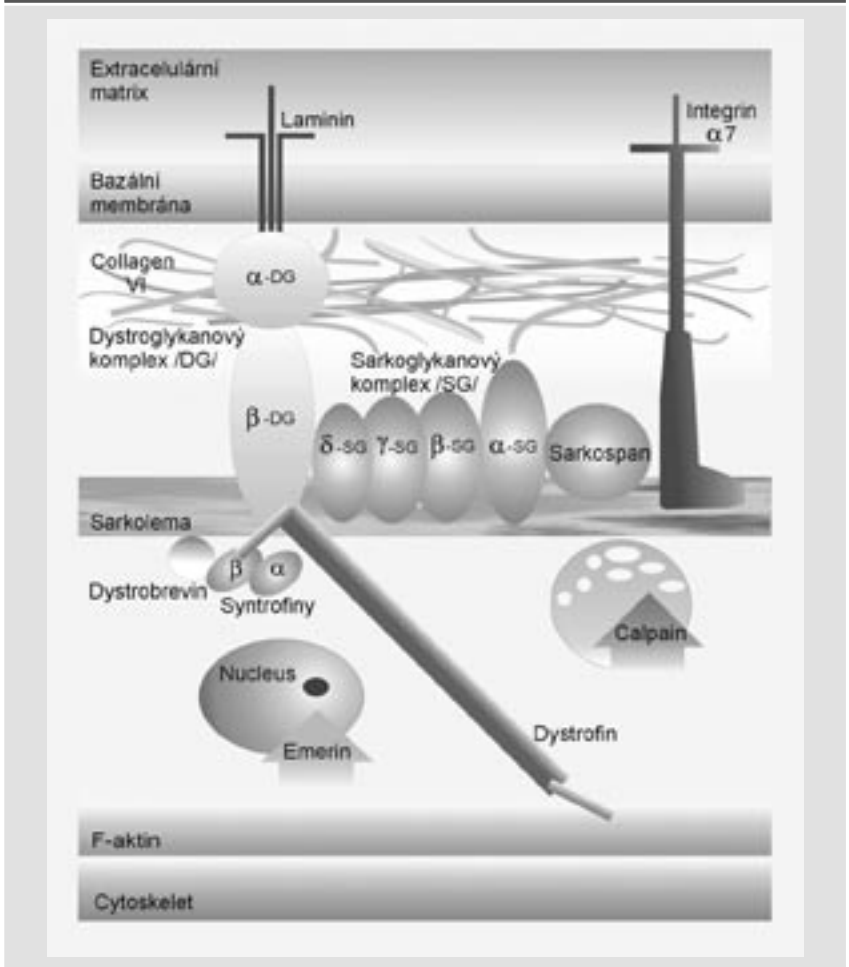
Protein dystrofin (svalová izoforma) je součástí dystrofin-glykoproteinového komplexu (tvoří asi 5% membránových proteinů) (obrázek 2). Tento komplex má tři strukturální části: extracelulární, membránovou a subsarkolemální, a defekty jednotlivých komponent jsou zodpovědné za různé typy svalových dystrofií. Funkce dystrofinu není dosud plně a zcela objasněna. Pravděpodobně spojuje intracelulární cytoskelet se sarkolemou a stabilizuje sarkolemu během kontrakce a relaxace svalu. Funkce mozkové a kratších izoform je dosud zcela nejasná.

Molekula dystrofinu má čtyři domény:

- aminotermiální konec se váže k F-aktinu a vykazuje částečnou homologii k α -aktininu
- centrální tyčinková doména je částečně homologní s další bílkovinou z okruhu cytoskeletálních komponent – spektrinem
- doména bohatá na cystein
- ke karboxyterminální doméně se váže subsarkolemální cytoplazmatický komplex dystrofin asociovaných proteinů (syntrofiny a β dystrobrevin).

Různé typy mutací genu pro dystrofin způsobují syntézu defektního nebo zcela nefunkč-

Obrázek 2. Schéma molekulární stavby sarkolemy



ního proteinu. Asi 65% mutací u DMD a 85 % mutací u BMD má charakter větších delecí (chybí jeden nebo více exonů). Asi 5% mutací jsou duplikace. Zbytek představují obtížně detekovatelné bodové mutace a malé mutace charakteru krátkých inzercí a delecí. Mutace u Duchenneovy formy většinou způsobují posun čtecího rámce („reading-frame shift“), předčasné ukončení translace a tím i produkci nefunkčního dystrofinu s chybějící pro funkci nezbytnou C terminální doménou („nonsense“ mutace). Mutace způsobující mírnější Beckerovu formu dystrofie naopak ve většině případů zachovávají čtecí rámec; výsledným genovým produktem je potom částečně funkční dystrofin lišící se od zdravého proteinu molekulární vahou a/nebo sníženým množstvím. Stanovení klinického obrazu Duchenneovy nebo Beckerovy formy je však otázkou fenotypu a nelze ho z typu mutace zcela spolehlivě odvodit.

2.3. Epidemiologie

DMD je nejčastější a nejzávažnější dědičnou svalovou chorobou dětského věku vyskytující se s frekvencí 1:3500 novorozenců mužského pohlaví. U nemocných s izolovanou svalovou dystrofií s pozdějším začátkem se nacházejí abnormality dystrofinu u 50% z nich.

2.4. Klinický obraz

Děti s Duchenneovou svalovou dystrofií se rodí zdravé, ale již časný motorický vývoj bývá lehce opožděný. Choroba se zpravidla plně manifestuje mezi 3.–5. rokem věku. Slabost je postiženo svalstvo pletence pánevního (relativně nejvíce m. adductor magnus), ramenního i trupové svaly. Distální svaly, podobně jako mimická a bulbární muskulatura, jsou relativně ušetřeny. Slabost se projevuje kolébavou chůzí, akcentovanou bederní lordózou a potížemi při vstávání z dřepu, kdy si děti pomáhají rukama (Gowersovo znamení) či při chůzi do schodů. Iniciální manifestací může být vzácně maligní hypertermie při halothanové narkóze nebo nečastěji elevace enzymů ALT a AST, které jsou zpočátku přisuzovány jaternímu onemocnění (k odlišení jaterního od svalového onemocnění vede normální hladina GMT a naopak vysoce zvýšená hladina CK). Hypertrofie se manifestují typicky na lýtkových svalectech: zpočátku se jedná převážně o pravé hypertrofie (zvětšování objemu svalových vláken), později o náhradu fibrózou. Ztráta schopnosti samostatné chůze nastává kolem 10. roku věku (nejpozději do 13 let věku). Dochází ke vzniku kontraktur, rozvoji skoliózy, opakovaným respiračním infekcím a progresivnímu poklesu vitální kapacity. Asi

u 1/3 nemocných je přítomno neprogredující snížení intelektu s IQ pod 75 (průměrné IQ je 88). Kardiální postižení může být charakteru dilatační kardiomyopatie nebo jde o poruchy rytmu, není však obvykle příčinou úmrtí, což se přisuzuje relativně menšímu zatěžování srdce při významné imobilitě. Smrt nastává u 90% nemocných v důsledku respiračního selhání obvykle kolem 20 let věku, nejpozději v 3. dekádě života a přežití lze prodloužit pouze umělou plicní ventilací až dvojnásobně. U těchto nemocných je potom limitujícím faktorem délky života kardiomyopatie.

Fenotyp Beckerovy svalové dystrofie vykazuje mezi dystrofinopatiemi největší variabilitu klinických projevů. V raném věku jsou děti bez zřetelných potíží, jen u některých můžeme nalézt lehké motorické opoždění jako u DMD. První příznaky se objevují mezi 3-20 roky, v průměru ve 12 letech: dochází k symetrické atrofii a slabosti pletencového svalstva končetin a k hypertrofii lýtek. Ztráta samostatné lokomoce nastává mezi 12.–40. rokem věku. Někteří pacienti však mají pouze zvýšení kreatinkinázy nebo zcela frustní svalové postižení. Mentální retardace či jiné „mimosvalové“ projevy jsou velmi vzácné.

Kardiální postižení je u nemocných s BMD uniformní součástí obrazu choroby a může se rozvinout před klinicky zjevným postižením kosterního svalstva. Preklinické nebo klinické známky srdečního postižení jsou přítomny u všech pacientů starších 30 let. Stejně jako u DMD i u těchto nemocných dominuje dilatační kardiomyopatie (hypertrofická tvoří asi 10%). Výskyt klinicky manifestní kardiomyopatie roste s věkem a u pacientů starších 40 let věku dosahuje asi 70 %. Zásadní rozdíl oproti DMD spočívá ve faktu, že u pacientů s BMD nedochází k časné ztrátě hybnosti a nároky na myokard zůstávají dlouho vysoké. Proto je podíl klinicky zjevných srdečních insuficiencí celkově u těchto pacientů (ve srovnání s DMD) vyšší. Na rozdíl od DMD je srdeční selhání hlavní příčinou smrti u pacientů s BMD.

2.5. Diagnostika

Předpokladem pro diagnózu primární dystrofinopatie je zvýšení kreatinkinázy v séru spojené s některým s typických klinických obrazů, zejména svalovou slabostí. K asociovaným klinickým příznakům patří mentální postižení a kardiomyopatie. Vzorec familiárního postižení typický pro X-recesivní dědičnost může, ale i nemusí být přítomen (asi 33% případů DMD je vyvoláno izolovanou novou mutací a s rostoucím významem genetického poradenství toto procento poroste).

CK je u DMD zvýšena 10-100x, u BMD minimálně 5x. Nalezne-li izolovanou hyper-

-CK-émií u dítěte do 3 let věku, je riziko DMD kolem 80% (v 15% jde o BMD, v 5% o jiné choroby).

EMG u DMD a BMD prokazuje typický myogenní vzorec s nálezem abnormální spontánní aktivity, změny parametrů potenciálů motorických jednotek, předčasným náborem motorických jednotek a postupně prořidnutí interferenčního vzorce. Kondukční studie jsou normální.

Histopatologicky je u DMD a BMD přítomen nespecifický obraz degenerace až fokální nekrózy a regenerace svalových vláken s kolísáním jejich průměrů, přítomností vnitřních jader a endomysialní fibrózou.

Diagnostický pro DMD je průkaz prakticky úplné absence dystrofinu v sarkolemální lokalizaci, prokázaný imunohistochemicky nebo kvantitativně pomocí imunoblottingu; za diagnostickou pro DMD je považována hodnota <3 %. U BMD dochází k produkci částečně funkčního dystrofinu, který se může od zdravého dystrofinu lišit v molekulární hmotnosti a/nebo sníženém množství. Jeho imunoreaktivita je v různém stupni snížena, kvantitativně obsahují těžší formy 3–15% a lehčí formy 15–30% dystrofinu. U symptomatických přenašeček se nachází mozaika dystrofin-pozitivních a dystrofin-negativních svalových vláken.

Molekulární diagnostika je přínosná především u klinicky manifestních jedinců mužského pohlaví s fenotypem DMD či BMD. Pomocí multiplex PCR na úrovni DNA nebo mRNA (reverzní transkripce na cDNA) lze v 60% prokázat deleční mutaci u asi 5% duplikace. V ostatních případech jde o bodové mutace, nejčastěji typu nonsense, které vedou k předčasnému ukončení translace a lze je spolehlivě detekovat na úrovni mRNA metodou protein truncation test, zbylé typy pak na úrovni DNA analýzou jednotlivých exonů. Typ mutace může poskytnout i určité prognostické vodítko, protože delece uvnitř čtecího rámce obvykle vedou k mírnějšímu fenotypu, analýza dystrofinu však přináší z hlediska prognózy cennější informaci. Stejný typ mutace je potom hledán u příbuzných ženského pohlaví (potenciálních přenašeček) a při prenatalní diagnostice v DNA amniocytů nebo choroidálních klků. U potenciálních přenašeček, kdy pokud typ mutace v rodině není znám (nejčastěji pro úmrtí probanda), je problematická interpretace nálezu na PCR, kdy může jít o deleci nebo alternativní sestřih. Je možno použít analýzy mRNA včetně PTT (průkaz bodové mutace je jednoznačný), případně fluorescentní in situ hybridizaci z leukocytů (FISH).

Při indikacích k molekulárnímu vyšetření a hodnocení vzorce dědičnosti u dystrofino-

patií je třeba vzít v úvahu, že mutovaný gen u X-dominantní dědičnosti se přenesse na 50% všech potomků matky a 100% dcer otce – nositele mutace. Minimálně 1/3 manifestních případů dystrofinopatií však vzniká mutací de novo a tedy sporadicky, bez familiárního výskytu. Dystrofinopatie jsou zodpovědné přibližně za 50% sporadických případů svalových dystrofií s pozdějším začátkem u mužského pohlaví. Mutovaný gen pro dystrofin může vést ke klinicky manifestní svalové dystrofii i u žen (ty vykazují mozaicismus pro dystrofin), a to jak gen zděděný po matce či otci (manifestní přenašečky), tak i postižený novou mutací.

Diferenciální diagnostika

Řada neuromuskulárních chorob má podobný klinický obraz. Základním diferenciálně diagnostickým testem je pohlaví a hladina CK: ženské pohlaví a normální hodnota CK dystrofinopatie vylučují (s výjimkou asymptomatických a pozdního stadia symptomatických přenašeček).

Sarkoglykanopatie a jiné pletencové myopatie jsou velmi vzácné (s výjimkou kalpainopatií), mají autozomální typ dědičnosti; na analýzu rodokmenu však nelze spoléhat, protože většina LGMD, stejně jako asi 50% BMD tvoří pacienti s nefamiliárním – sporadickým výskytem. Odlišení je možné imunohistochemickým vyšetřením membránových proteinů při svalové biopsii. Sarkoglykanopatie charakteru těžké autozomálně recesivní svalové dystrofie (SCARMD) se vyskytuje pouze v určitých regionech a v rodinách s četnou konsanguinitou.

Spinální svalové atrofie, zvl. juvenilní SMA typ II a III (Kugelberg-Wellanderová) a některé kongenitální a zánětlivé myopatie mohou mít klinický obraz obdobný jako BMD. V diferenciální diagnostice nám pomáhá EMG a hladina CK (SMA verus myopatie), svalová biopsie (zánětlivé myopatie) a molekulární diagnostika (SMA).

DMD jako podklad maligní hypertermie lze zvažovat pouze za situace, že nedojde do dvou týdnů po hypertermické epizodě k poklesu CK pod desetinásobek normálních hodnot.

2.6. Léčba a prevence

Imunosupresivní terapie zpomaluje průběh choroby. Kortikosteroidy (prednizon 0,75mg/kg/den) při podání v začátku choroby oddálí neschopnost chůze o 3 roky. Taktéž cyklosporin A (5mg/kg/den) může zlepšit svalovou sílu. Použití imunosupresivní terapie je však třeba vždy zvážit s ohledem na možná nemalá potenciální rizika a vedlejší účinky.

Rehabilitace má za cíl především prevenci kontraktur. Používají se také ortézy a pomůcky pro podporu chůze. Pacienti s DMD se

neobejdou bez elektrického vozíku, protože generalizovaná slabost jim neumožňuje ovládat rukama vozík mechanický. Je nezbytné aktivně pátrat po známkách respirační insuficience včetně nepřímých známek, jako je porušený noční spánek nebo ranní cefalea. Respirační insuficienci lze mírnit pomocí neinvazivní podpory metodou BiPAP (CPAP není příliš vhodnou metodou pro kontinuální přetlak v dýchacích cestách, kdy pacient s oslabeným dýchacím svalstvem ventiluje proti odporu). Často postačí tato neinvazivní podpora dýchání pouze na noc. Ovlivňuje-li kyfoskolióza významně vitální kapacitu, je na místě zvážení operativního řešení.

U nemocných s BMD nabývá vzhledem k podstatně delší očekávané délce života na významu pečlivé vyšetření srdce a kardiologická dispenzarizace s léčbou kardiomyopatie a poruch rytmu.

V současné době probíhá výzkum řady experimentálních léčebných postupů, žádný z nich však nedospěl do stadia účelného klinického použití (blíže viz Úvod bloku).

Hlavním cílem genetického poradenství a molekulárního vyšetření v rodinách s postiženou osobou mužského pohlaví je identifikace přenašeček. Zvláště cenné je opakované měření CK: 70% přenašeček má zvýšenou hladinu. Věkem se senzitivita testu snižuje – pátrání je proto indikováno co nejdříve po narození nemocného dítěte. Dalšími možnostmi jsou imu-

nohistochemická analýza dystrofinu a molekulární diagnostika (viz výše). Muži s BMD nemají omezenou plodnost; dcery jsou přenašečkami choroby (zpravidla asymptomatickými), synové jsou bez genetického defektu (dostávají od otce „zdravý“ Y chromozom).

3. Pletencové myopatie

Jde o geneticky heterogenní skupinu vrozených progresivních svalových dystrofií, které postihují převážně pletencové svaly (viz tabulka 3). Obecně jsou vzácné, některé formy byly popsány v jedné či několika rodinách.

Recesivní formy jsou způsobeny převážně mutacemi v genech tzv. dystrofin asociovaných glykoproteinů, popř. jiných strukturálních proteinů kontraktilního aparátu. Významnou součástí komplexu dystrofin asociovaných proteinů jsou 4 sarkoglykany [SG], označované písmeny řecké abecedy $\alpha - \delta$ (také sarkoglykanopatie). Tyto poruchy jsou velmi vzácné. Začátek nemoci je zpravidla mezi druhou až šestou dekadou. V polovině případů se iniciální příznaky objevují na pletenci pánevním, v polovině na pletenci ramenním. Rychlost progresu je různá, od těžké formy s časnou ztrátou samostatnosti a respiračním selháním, která se podobá Duchenneově myopatii, až po lehké formy, které nezkracují život a umožňují dlouhodobě téměř normální lokomoci. Do obrazu choroby může patřit i dilatační kardiomyopatie i hypertrofie lýtek.

Autosomálně dominantní pletencové myopatie jsou velmi vzácné, klinický obraz je obdobný.

4. Facioskapulohumerální dystrofie

Po dystrofinopatiích a myotonickými dystrofií jde o třetí nejčastější hereditární svalovou dystrofii s odhadovanou prevalencí 4/100 000.

Podstatou FSH je delece v tandemovém repeatu telomerické oblasti 4q35. Normálně obsahuje DNA zdravého člověka v oblasti 4q35 o rozsahu 3,3 kb 15 a více tandemových repeatů. U FSH je počet tandemových repeatů menší než 10. Čím větší je delece, tím těžší obraz choroby a časnější vznik. Mechanismus vzniku myopatie není znám. Tato oblast totiž neexprimuje žádné geny. V 70–90% se jedná o autosomálně dominantní familiární výskyt, v 10–30% o sporadické mutace (s frekvencí jedna nová mutace na 320 000 porodů). Asi 10% osob s fenotypem FSH má normální nález v uvedeném lokusu 4q35.

Příznaky jsou zřetelné v pozdním dětství nebo adolescenci, nejpozději do 20 let věku. Choroba progreduje pomalu a neomezuje délku života. Postup choroby je zpravidla kraniokaudální: nejprve je postižena mimická muskulatura, potom pletenec ramenní, abdominální svalstvo a nakonec dolní končetiny. Slabost mimického svalstva se projevuje sníženou mimikou, neschopností pískat, horší schopností dovírat oční štěrby, takže někteří pacienti spí s pootvřenými očima. Objevují se odstávající lopatky a potíže s elevací horních končetin. Postižení je typicky asymetrické s primární manifestací na dominantní končetině. Postižené bývají i svaly paže (biceps, triceps), ušetřený je deltoideus a svaly předloktí, stejně jako bulbární, extraokulární a respirační svaly. Slabost peroneální svalové skupiny (skapulooperoneální forma) vede ke kohoutí chůzi, bývají však postiženy i pletencové svaly DKK. Svalové kontraktury typicky chybí.

U části nemocných se vyskytují retinální teleangiektasie a hypakúze se ztrátou ve vysokých frekvencích, vzácně může být přítomna kardiomyopatie a mentální retardace.

Průběh je velmi variabilní. Asi ve 20% je průběh závažnější se ztrátou samostatné lokomoce.

Účinná kauzální ani symptomatická léčba není známa. Určitý efekt má beta-2 mimetikum albuterol zvyšující svalový objem bez nárůstu svalové síly. Kreatin pravděpodobně krátkodobě zvyšuje svalovou sílu u řady chronických svalových chorob.

5. Distální myopatie

Heterogenní skupina primárních svalových onemocnění postihujících distální svaly horních

Tabulka 3. Klasifikace tzv. pletencových myopatií (3, 4)

	Dědičnost	Lokus	Produkt	Poznámky
1A	AD	5q31	myotilin	velmi vzácná (2 rodiny)
1B		1q21	lamin A/C	identická s EDMD2, častá kardiomyopatie
1C		3p25	caveolin-3	začátek v 5 letech, vysoká CK
1D		7q		velmi vzácná (2 rodiny)
1E		6q23		familiární dilatační kardiomyopatie + svalová dystrofie; velmi vzácná (1 rodina)
1F		7q32		velmi vzácná (1 rodina)
2A	AR	15q15	calpain-3	variabilní tíže a počátek, obvykle kolem 15 let věku
2B		2p12	dysferlin*	mírný fenotyp, počátek kolem 20 let, velmi vysoká CK; alelická varianta k distálním myopatiím Miyoshiho a Welanderové
2C		13q12	γ -Sarcoglykan	těžká dětská forma (SCARMD) s počátkem kolem 5 let, napodobuje DMD
2D		17q21	α -Sarcoglykan (adhalin)	počátek ve 2–15 letech, může napodobovat DMD
2E		4q12	β -Sarcoglykan	počátek v 1–18 letech, může napodobovat dystrofinopatie
2F		5q33	δ -Sarcoglykan	těžká forma, počátek 2–10 let
2G		17q11–12	telethonin	počátek kolem 13 let, kardiomyopatie v 50%
2H		9q31–q33	TRIM32	vzácné
2I		19q13	FKRP	alelická varianta k merosinopatii a kongenitální svalové dystrofii se svalovou hypertrofií; vzácné
2J		2q31	titin	velmi vzácné

* Alelická varianta k Miyoshiho a Welanderové DM

AD = autosomálně-dominantní

AR = autosomálně recesivní

a dolních končetin. Obvykle nebývá postižena mimická muskulatura. Výskyt může být sporadický nebo familiární s autosomálně dominantní a autosomálně recesivní dědičností. Liší se rovněž věkem, ve kterém dojde k první klinické manifestaci. Jedná se o vzácné choroby s typickým geografickým výskytem.

6. Emeryho-Dreifusova svalová dystrofie

Jde o vzácné dědičné svalové onemocnění charakterizované svalovými kontrakturami, lehkou progresivní myopatií v humeroperoneální distribuci a poruchami srdečního rytmu a/nebo kardiomyopatií. Vyskytuje se X-vázaná (X-EDMD), autozomálně dominantní (AD EDMD) a autozomálně recesivní (AR EDMD) forma dědičného přenosu. X-EDMD vzniká mutací STA genu lokalizovaném od oblasti Xq28, který kóduje jaderný membránový pro-

tein emerín, zatímco u AD EDMD jde o poruchu v lokusu 1q11-23 obsahující gen pro lamin A/C (LMNA).

7. Okulofaryngeální svalová dystrofie

Jde o vzácné familiární onemocnění s autosomálně dominantní či recesivní dědičností. Podstatou je expanze trinukleotidů GCG v genu PABP2 lokalizovaném na dlouhém ra-

ménku 14. chromozomu (14q11–13). Myopatie postihuje oční extraokulární svaly (především levator palpebrae superior) a faryngeální svaly. Výsledkem je ptóza, dysfagie a dysartrie. Počátek manifestace je obvykle po 50. roce. Choroba progreduje pomalu: ptóza může vést k významným poruchám vizu, dysfagie může být příčinou váhového úbytku a malnutrice. Mohou být postiženy i svaly mimické, laryngeální, jazyk, pletencové svaly HKK a DKK.

Literatura

1. Emery AEH. The muscular dystrophies. *BMJ* 1998; 317: 991–995.
2. Hoffman EP. Dystrophinopathies. In: Karpatis G, Hilton-Jones D, Griggs RC (eds). *Disorders of Voluntary Muscles*. 7th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2001: 385–432.
3. Kaplan JC, Beckmann JS, Fardeau M. Limb Girdle Muscular Dystrophies. In: Karpatis G, Hilton-Jones D, Griggs RC (eds). *Disorders of Voluntary Muscles*. 7th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2001: 433–463.
4. Vohánka S, Lukáš Z. Svalové dystrofie. In: Bednařík J (ed.). *Nemoci kosterního svalstva*. 1. vydání. Praha: Triton; 2001: 123–168.
5. Walton JN, Nattrass FJ. On the classification, natural history, and treatment of the myopathies. *Brain* 1954; 77: 169–231.