

Závažnost kardiálního postižení u Emeryho-Dreifussovy svalové dystrofie

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.¹, prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA²,
doc. MUDr. Ing. Karol Čurila, Ph.D.³

¹Neurologická klinika FZS Univerzity Pardubice a PKN, Pardubice

²Neurologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

³Kardiologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Emeryho-Dreifussova svalová dystrofie (EDMD) patří k vzácným genetickým onemocněním, kde je hlavní příčinou porucha genů kódujících jaderné membránové proteiny. Neurologické příznaky bývají méně vyjádřené a jsou i pro pacienty méně limitující. Naopak dominující jsou kardiální příznaky s poruchami tvorby a převodu vzruchu (sick sinus syndrom, AV blokády, síňové arytmie) či výskytem dilatační kardiomyopatie. Tyto projevy jsou klinicky závažnější a je nutné na ně u pacientů s EDMD myslet. V článku uvádíme soubor deseti nemocných s EDMD, kde poukážeme na různorodost a závažnost kardiálních obtíží včetně nutnosti dlouhodobé dispenzarizace v rámci multidisciplinárního týmu.

Klíčová slova: svalová dystrofie, svalové kontraktury, srdeční arytmie, kardiomyopatie.

Severity of cardiac involvement in Emery-Dreifuss muscular dystrophy

Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD) belongs to a rare genetic diseases with disturbances of the genes encoding nuclear membrane proteins. Neurological symptoms are less pronounced and not too limiting for EDMD patients; however, dominant cardiac symptoms with conduction impairment (AV block, atrial arrhythmias) and/or cardiomyopathy are the most serious manifestations of EDMD. We present 10 patients with EDMD, pointing out the variability and severity of cardiac problems, including long-term medical care within the approach of the multidisciplinary medical team.

Key words: muscle dystrophy, muscle contractures, cardiac arrhythmias, cardiomyopathy.

Emeryho-Dreifussova svalová dystrofie (EDMD) je skupina vzácných geneticky podmíněných svalových onemocnění, která jsou způsobena poruchami genů kódujících jaderné membránové proteiny (Muchir et Worman, 2007). Má typickou triádu klinických příznaků: 1) svalovou dystrofii (zejména v skapulo-humero-peroneální distribuci), 2) svalové kontraktury (lokty, Achillova šlacha), 3) kardiální obtíže (kardiomyopatie, poruchy srdečního rytmu). Srdeční postižení se nacházejí téměř u všech nemocných a jsou nejzávažnějším příznakem EDMD. Jde o poruchy tvorby a převodu vzruchu – sick sinus syndrome, AV blokády, síňové

arytmie (fibrilace síní, flutter síní aj.) nebo dilatační kardiomyopatie. V důsledku dysfunkce levé komory může dojít u pacientů s mutací LMNA k srdečnímu selhání, což patří k závažným příčinám mortality (Marchel et al., 2021).

Z neurologického hlediska je možná pouze symptomatická léčba, spojená s režimovými opatřeními, zejména se doporučuje dlouhodobá rehabilitace, vhodné podpůrné pomůcky apod. Nezbytné je také genetické poradenství. Posouzení kardiologického rizika je z hlediska léčby a dalšího managementu péče o nemocné s EDMD nej důležitějším momentem.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(5):353-356

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.033>

Článek přijat redakcí: 22. 4. 2024

Článek přijat k publikaci: 8. 5. 2024

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

edvard.ehler@nempk.cz

Cílem naší práce je na našem souboru deseti nemocných s EDMD poukázat na rozmanitost kardiálních obtíží včetně závažnosti postižení, vhodné léčby, nutnosti dlouhodobé dispenzarizace a posílení vzájemné spolupráce mezi neurology a kardiology.

Materiál a metodika

V letech 1995–2023 jsme vyšetřili v Neurologické ambulanci Nemocnice Pardubice a na Neurologické klinice 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady celkem deset osob s EDMD (5 žen, 5 mužů, ve věkovém rozmezí 28–57 let). U všech nemocných jsme odebrali osobní a rodinnou anamnézu, provedli klinické neurologické vyšetření, doplnili kardiologické vyšetření včetně EKG a echokardiografie. Pacienti podstoupili také genetické vyšetření.

Výsledky

Charakteristika souboru z hlediska pohlaví, věku, genetických nálezů, klinického neurologického obrazu a kardiologických nálezů je uvedena v tabulce 1. Neurologické obtíže byly u celého souboru málo vyjádřené (kromě pacienta č. 4). U čtyř nemocných byl implantován kardiostimulátor nebo kardioverter/defibrilátor. Kardiální selhání bylo zjištěno u čtyř nemocných (pacienti č. 1, 3, 7, 9). Čtyři nemocní měli zachycené arytmie (převodní poruchy a fibrilace síní či jejich kombinace). U jedné osoby se vyskytla cévní mozková příhoda v povodí a. cerebri media vpravo s těž-

kým reziduálním neurologickým deficitem. Jeden pacient měl infarkt myokardu.

Detailněji popisujeme z kardiálního hlediska čtyři naše nemocné (č. 1, 3, 7, 9), u nichž došlo ke kardiálním projevům v mladším věku.

- Pacientka č. 1 je 45letá žena, které byla ve 34 letech diagnostikována AV blokáda III. stupně se subjektivními projevy občasných poruch rytmu, které se projevovaly presynkopami, dušností, celkovou slabostí. Pro tento náález jí byl implantován dvoudutinový kardiostimulátor.
- Pacientka č. 3 je 50letá žena, která byla ve 47 letech vyšetřována pro fibrilaci síní (dle holterovské monitorace s pomalou komorovou odpovědí při intermitentní AV blokáde III. st). V té době prodělala dvakrát netransmurální infarkt myokardu a třikrát drobné ischemické ataky z obou mozkových hemisfér, pravděpodobně kardiembolizační etiologie. O rok později se objevila masivní embolie do a. cerebri media vpravo s těžkou levostrannou hemiparézou. V terapeutickém postupu byla provedena dekompresní hemikraniektomie. Po rehabilitaci byl u nemocné implantován kardioverter-defibrilátor a nasazena antikoagulační léčba (dabigatran). Nyní je schopna chůze s malou dopomocí, hovoří správně a přes těžší strukturální změny mozku nemá výraznější klinické obtíže.
- Pacientka č. 7 je 57letá žena, u které byla v r. 2016 zjištěna fibrilace síní. O dva roky později provedené echokardiografické

vyšetření prokázalo těžkou dysfunkci levé komory srdeční s hypokinezi jejího hrotu a přední stěny. Prokázáno střídání AV bloku II. a III. stupně. Následně jí byl implantován kardiostimulátor.

- Pacient č. 9 je 37letý muž, u něhož byla ve 36 letech zjištěna AV blokáda II. stupně a dilatační kardiomyopatie s těžkou dysfunkcí levé komory s ejekční frakcí 22 %. Subjektivně udával námaahovou dušnost a únavu při zátěži. Provedená magnetická rezonance prokázala neischemickou kardiomyopatii s dilatací obou srdečních komor. Nemocnému byl následně implantován dvoudutinový ICD.

Diskuze

Podle typů dědičnosti se rozlišuje několik typů (Heller et al., 2020). Jedním z nich je X-vázaný, tzv. X-EDMD (EDMD1), u kterého jsou ženy přenašečky. Tento typ vzniká mutací v genu, který kóduje jaderný membránový protein emerin. Další je autozomálně dominantní typ AD-EDMD (EDMD2), u kterého se nachází mutace v genu pro laminin A/C (LMNA). Tento typ je zřejmě častější než X-EDMD. V České republice se nachází kolem 90 rodin s touto mutací AD-EDMD. Dalším typem je autozomálně recesivní typ AR-EDMD (EDMD3). Méně časté kauzativní geny EDMD jsou SYNE1, který kóduje nesprin-1 (autozomálně dominantní EDMD4), a SYNE2, který kóduje nesprin-2 (autozomálně dominantní EMD5). Mutace v TMEM43 a FHL1 jsou příčinou EDMD myopatií (EDMD7) a u 10 % X-EDMD (EDMD 6). Vyjma FHL1 všechny tyto výše zmíněné geny kódují jaderný skelet a vnitřní jadernou membránu (Wang et Peng, 2019).

EDMD byla původně zařazena mezi pletencové dystrofie (limb-girdle muscle dystrophy). Byla však z této skupiny vyjmuta ze dvou hlavních důvodů: 1) u EDMD se nevyskytuje oslabení v oblasti pletenců a 2) v popředí jsou poruchy kardiální. Existují různé mutace s rozdílným výskytem a stupněm kardiálního postižení, které je poté pro nemocného značným limitujícím faktorem (Kashyap et al., 2023).

Z klinického hlediska se u nemocných objevuje postupné oslabení v skapulo-humero-peroneálních svaích, které se manifestuje u většiny osob již v raném dětství. Výrazněji se projev v dospělosti. Svalové oslabení progre-

Tab. 1. Soubor nemocných s EDMD z hlediska pohlaví, věku, genetických nálezů, klinického neurologického obrazu a kardiologických nálezů

Číslo	Pohlaví	Věk	Klinický syndrom /genetika	Dilatace LK	Arytmie	Selhání srdeční	Implantace KS či ICD v anamnéze
1	Ž	45	střední/LMNA	ano	AV blok III. st.	ano	KS
2	Ž (dcera)	28	střední/LMNA	ano	ne	ne	ne
3	Ž	50	lehký/LMNA	ano	AV blok III. st. a FS	ano	ICD
4	M (syn)	31	těžší/LMNA	ne	ne	ne	ne
5	M (syn)	29	ne/LMNA	ne	ne	ne	ne
6	M	52	střední/FHL 1	ne	ne	ne	ne
7	Ž	57	střední/PLEKHK	ano	AV blok II. i III. st a FS	ano	KS
8	Ž (dcera)	29	norma/PLEKHK	ne	ne	ne	ne
9	M	37	střední/LAMA4	těžká	AV blok II. st	ano	ICD
10	M	42	střední/emerin	ano	FS	ne	ne

Pozn.: KS – kardiostimulátor, ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor, Ž – žena, M – muž, FS – fibrilace síní, LK – levá komora srdeční

INZERCE

duje ale jen velmi pomalu a pouze minimum nemocných má výrazné obtíže s chůzí, pro které by mohli být v budoucnu upoutáni na invalidní vozík. Dalším typickým klinickým příznakem jsou svalové kontraktury v oblasti loktů, Achillových šlach a zadních krčních svalů. V našem souboru jsme rovněž pozorovali jen lehké a středně výrazné. Nejzávažnějším příznakem je kardiální postižení, které se objevuje u postižených jedinců většinou ve druhé nebo třetí dekádě. Většinou jde o kondukční poruchy nebo kardiomyopatie. V našem souboru jsme měli pacienty s kardiálním selháním, arytmiemi (zejména fibrilace síní a převodní pouchy), jeden nemocný měl opakovaně infarkt myokardu. U dvou nemocných byla prokázána (pacienti 7 a 9) dilatační kardiomyopatie. Z dalších kardiovaskulárních komplikací se u jedné nemocné (pacientka 3) vyskytla akutní cévní mozková příhoda s ischemií v povodí a. cerebri media vpravo.

Muži, nositelé varianty genu EMD, mají podobné riziko srdečního selhání a ventrikulárních arytmií jako nositelé (muži) u varianty LMNA. U těchto nemocných se může objevit maligní arytmie, a to ještě před rozvojem kardiomyopatie (Madej-Pilarczyk, 2018). U těchto nemocných by měla být zvažována časná implantace implantabilního kardioverteru-

-defibrilátoru a adekvátní léčba srdečního selhání (Cannie et al., 2023).

U pacienta s podezřením na EDMD provádíme odběr na svalové enzymy (CK, LDH, myoglobin), odešleme na EMG vyšetření (bývá myogenní nález) a genetické vyšetření při podezření na geneticky vázanou myopatii. Pokud se provede svalová biopsie, tak bývá myopatický obraz, s nekrotickými a regenerujícími svalovými vlákny, s endomysiální a perimysální fibrózou. V současnosti se provádí imunohistochemická detekce na chybění emerinu (ve svalu, kůži, buňkách sliznic) a mRNA sekvenční analýza genu pro emerinu.

U osob s EDMD se často vyskytují různé závažné arytmie, které vyžadují dlouhodobé sledování včetně nasazení antikoagulační léčby k ovlivnění rizika embolizace do mozku a vzniku cévní mozkové příhody (Homma et al., 2018; Prax et al., 2021). U dvou našich pacientů s EDMD se vyskytla fibrilace síní, u které se podávají antiarytmika nebo provádějí ablativní výkony. Jednou z možností léčby poruch srdečního rytmu a srdečního selhání je kardiostimulátor (pacemaker, PM) nebo implantabilní kardioverter-defibrilátor (implantable cardioverter-defibrillator, ICD). Implantace kardiostimulátoru je nezbytná při výskytu bradykardie a při klinicky významných převodních poruchách. Implantace ICD

u EDMD může prodloužit život jedince s výskytem maligních komorových arytmií, ale pokud je přítomné také srdeční selhání s raménkovou blokádou či významnou převodní poruchou, tak je výhodné využít resynchronizační léčbu s použitím biventrikulární kardiostimulace (Heller, 2020). Biventrikulární kardiostimulace označovaná též jako přístrojová a/nebo resynchronizační léčba je indikována u pacientů s kompletní blokádou levého raménka Tawarova s šířkou QRS komplexu větší než 130 ms. Z kardiologického hlediska je u nemocných s EDMD nutná kardiologická dispenzarizace a provedení EKG, Holterovského monitorování či déletrvajících monitorace srdečního rytmu pomocí implantačních EKG záznamníků. Samozřejmostí je echokardiografické vyšetření a k případnému detailnímu posouzení funkce srdečních oddílů a struktury myokardu lze provést i MR srdce.

Závěr

Péče o nemocné s EDMD je vždy komplexní a vyžaduje multidisciplinární přístup (neurolog, kardiolog, rehabilitační specialista, genetik, histopatolog aj.). Postižení kosterního svalstva u EDMD je relativně málo limitující ve srovnání s jinými svalovými dystrofiemi, naopak srdeční postižení je tím nejzávažnějším aspektem EDMD.

LITERATURA

1. Cannie DE, Syrris P, Protonotarios A, et al. Emery-Dreifuss muscular dystrophy Type 1 is associated with a high risk of malignant ventricular arrhythmias and end-stage heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(48):5064-5073.
2. Heller SA, Shih R, Kalra R, Kang PB. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2020;61(4):436-448.
3. Homma K, Nagata E, Hanano H, et al. A Young Patient with Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy Treated with Endovascular Therapy for Cardioembolic Stroke: A Case Report. *Tokai J Exp*

Clin Med. 2018;43(3):103-105.

4. Kashyap N, Nikhanj A, Gagnon LR, et al. Cardiac manifestations and clinical management of X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a case series. *Eur Heart J Case Rep*. 2023;7(1):ytad013.
5. Marchel M, Madej-Pilarczyk A, Steckiewicz R, et al. Predictors of mortality and cardiovascular outcomes in Emery-Dreifuss muscular dystrophy in a long-term follow-up. *Kardiol Pol*. 2021;79(12):1335-1342.

6. Muchir A, Worman HJ. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007;7(1):78-83.
7. Prax T, Ehler E, Ungermann L, Štětkářová I. Okluze velkých mozkových tepen u nemocné se svalovou dystrofií Emery-Dreifuss. *Cesk Slov Neurol N*. 2021;84(5):491-492.
8. Wang S, Peng D. Cardiac Involvement in Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy and Related Management Strategies. *Int Heart J*. 2019;60(1):12-18.