

Úskalí při diagnostice vzácnějších svalových onemocnění u dětí

Dana Šišková

Dětská neurologie IPVZ a FTN

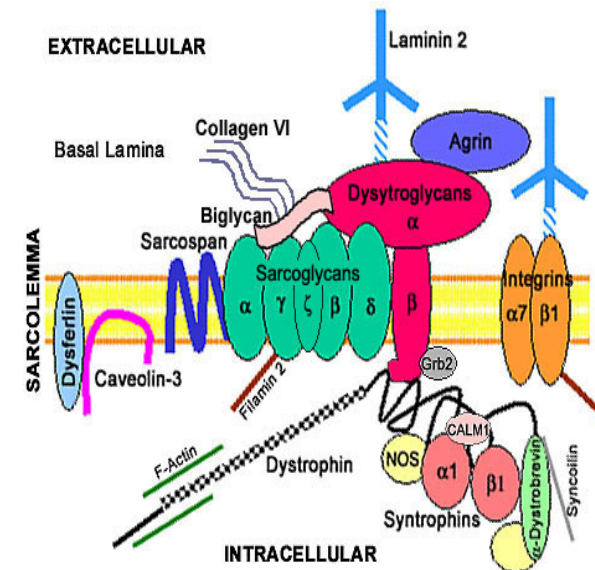
Brno 2008

Diagnostika hereditárních svalových onemocnění

- 19. a prvá polovina 20. století – detailní klinické popisy a klasifikace, dědičnost a patologické změny
- Podrobnější patologická charakteristika, nové histochemické, elektron- mikroskopické techniky, nové jednotky
- Od konce 20. století molekulární biologie a genetika
 - Produkt
 - Gen (pro dystrofin 1986)
 - Mutace (a snaha o korelaci genotyp-fenotyp)
 - (Genová terapie)

Současná klasifikace hereditárních svalových onemocnění

- **Klinická**, s přihlédnutím k dědičnosti a bioptickým nálezům
 - Svalové dystrofie (DMD/BMD, LGMD, CMD)
 - Kongenitální myopatie
 - Myotonické poruchy
- Klasifikace dle **molekulárního** defektu – defektního proteinu
 - Strukturální (sarkolema, jaderná membrána, kontraktilní aparát, iontové kanály)
 - Enzymy a signální proteiny
 - Abnormní stádání proteinů



Problémy se stanovením diagnózy u vzácnějších svalových chorob

- Začátek v dětském věku
- Anamneza v rodině nejasná, někdy různě vyjádřené postižení (anticipace, neúplná penetrance...)
- Většinou izolované případy
- I při klinickém a bioptickém zařazení není možnost potvrzení na genetické úrovni
 - Různé typy dědičnosti
 - Více možných genů u stejného fenotypu klin. a bioptického
 - Genová analýza není běžně dostupná, většinou na experimentální úrovni

Centronukleární – myotubulární myopatie (4 postižení v rodině)

- Matka (1963) a polovlastní sestra Nikola, nar. 16.3.1987, mají **luxaci kyčlí**, po operaci, proximální svalovou slabost, druhá polovlastní sestra má **proximální svalovou slabost**
- Syn Tomáš Z. nar. 5.8.1995
- Porod ve 37. GT sekci pro alteraci ozev, PH 2 400 g, **cyanoza**, **oxygenoterapie**, sondován, špatně prospíval, ve 3 letech 9 kg
- Operace dysplazie kyčlí
- Opoždění vývoje, chůze po 3. roce

Tomáš Z.

- EMG: velmi nízké i vysoké MUP, polyfázie
- CK, myoglobin normální
- **Biopsie sval** při operaci kyčlí ve 4 letech (1999): výrazná tuková atrofie, nebyly zastiženy denervační, dystrofické ani myositické změny (prof. Jirásek)
- Naznačená facies myopatica
- Pletencová slabost, šplh
- Vpáčený hrudník, hyporeflexie, hypotrofie kvadricepsů, hyperlordóza
- Nyní zavalitý, menší vzrůst, stále schopen samostatné chůze, pletencová slabost, nízké reflexy, bez kontraktur
 - Nechtěl se nechat nafilmovat

Nikola D. 16.3.1987

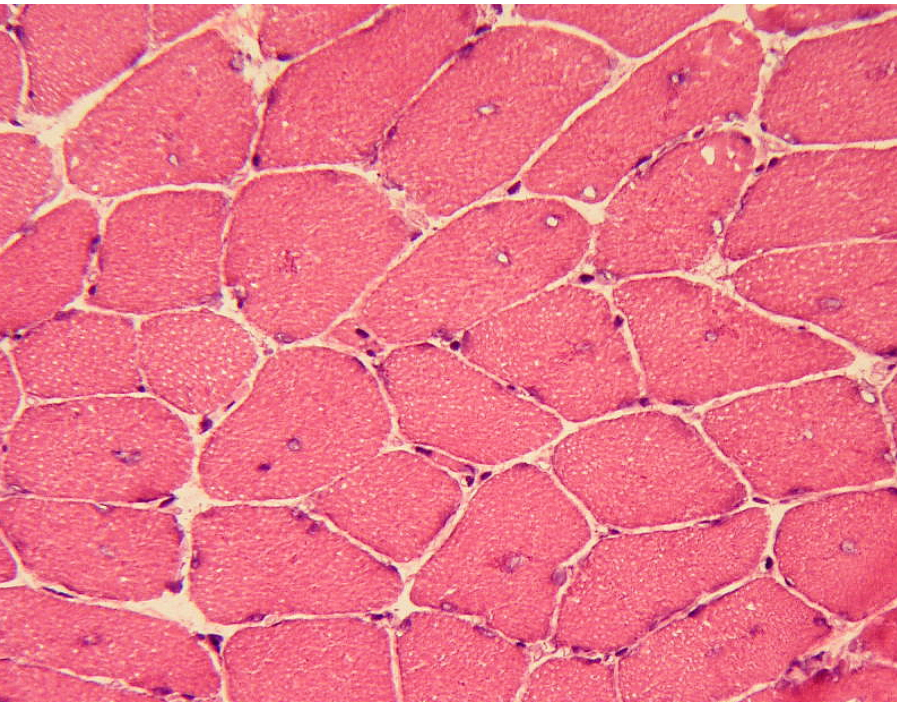
- PH 2 800 g,
poporodní adaptace
normální
- Dysplazie kyčlí, v 6 a
14 letech operace dx.
- Ve 3 letech 9 kg
- Vývoj v normě, vždy
chodila špatně do
schodů, nesvede
dřep
- CK, myoglobin norm.

v r. 2003 odeslána DNA do Bostonu,
USA, výsledek zatím není

Biopsie m. vastus med.:

Výrazné intersticiální bujení tukové tkáně, jen malé množství zachovaných svalových vláken. Nález na nich je však vysoce suspektní z kongenitální myopatie – centronukleární

Doc. J. Zámečník



Centronukleární - myotubulární myopatie (AD, XL, AR)

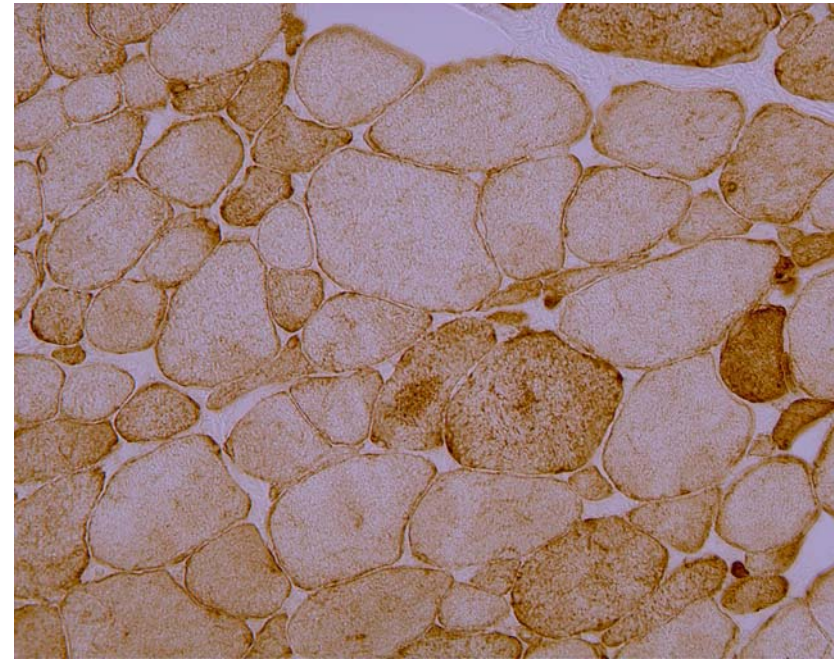
- **AD** *DNM2* gen – dynamin 2 (19p13.2)
- Centronukleární
- Pozdější začátek
- Lehčí, ale progredující obraz
- Ptoza, oftalmopareza
- **DNM2-CMT2B AD**
- **XL** *MTM1* gen – myotubularin Xq28 (regulace myogenezy)
- Těžká (klasická myotubulární)
 - Trvalá ventilační podpora
- Lehčí formy
 - Hypotonie, svalová slabost
 - Respirační selhávání při infektech
- Ženy přenašečky
 - Většinou asymptomatické

Myofibrillární myopatie

Vladyslav K. nar. 24.1.2002

- V rodině není svalové onemocnění
- Perinatální data a časný vývoj normální
- Samostatná chůze v 10 měsících, od počátku kolébavá, snadno se unavil
- Víceméně stacionární
- Klinicky: hypotonie, mírně vpáčený hrudník, areflexie, bez kontraktur, hypertrofií, hyperlordóza, kolébavá chůze, šplh z dřepu
- Vyšetření: CK 17,3 ukat/l, myoglobin 153 ug/l
- EMG: normální RV, několik vysokých (až 2 mV) MUP
- Genetika na SMA: negativní

- Biopsie m.vastus lateralis
- **Myopatický vzorec** s floridními degeneracemi a regeneracemi svalových vláken, změny v enzymové histochemii i ultrastrukturální změny nás zkraje vedly k dif.dg. mezi dvěma jednotkami: **myofibrilární myopatií typu „desmin storage“** a central core d. I vzhledem ke klinickým projevům pacienta se přikláníme k diagnóze myofibrilární myopatie, resp. myopatie ze skupiny protein surplus. Označit konkrétní protein, jehož deficit stojí za rozvojem onemocnění, bohužel z našich vyšetření nelze
- Doc. J. Zámečník



NADH -TR - nepravidelně distribuovaná exprese desminu

Myofibrillární myopatie

desmin – storage, protein surplus

- Pomalu progresivní
 - Začátek: Mayo kl. 63 pac. 7-77 let, jen jeden pod 10 let, jen 3 pod 20 let
- Proximální i distální (v 80%) svalová slabost, sensorické přízn.
- EMG:
 - MUP myogenní nebo myogenní i neurogenní,
 - Abnormní kondukční studie (neuropatie) u 20%
- Biopsie: amorfní, hyalinní nebo granulární materiál ve svalových vláknech
- CK: normální nebo max. 7x vyšší
- Kardiomyopatie u 15-30%

Molekulární genetika AD

gen	lokus	protein
<i>CRYAB</i>	11G22.3-q23.1	Alfa-crystallin B
<i>DES</i>	2q35	Desmin
<i>FLNC</i>	7q32	Filamin C
<i>LDB3</i>	10q22.2-q23.3	LIM domain-binding protein 3
<i>MYOT</i>	5q31	Myotilin

Petr L. nar. 29.6.1995, dg. ??

- Rodiče a starší sestra zdraví
- Krvácení v graviditě, potracení dvojčete
- PH 2 950 g, normální poporodní adaptace
- Opožděný vývoj, hypotonie, samostatně chodil od 2,5 roku, hraniční mentální defekt.
- CK, myoglobin v normě
- EMG: normální RV, MUP malé a úzké, ojediněle vysoké
- Facies myopatica
- Vpáčený hrudník
- Povšechně svalové hypotrofie, kromě lýtek
- Není „rigid spine“, žádné kontraktury
- Naznačeně keloidní jizva po biopsii

Biopsie 1996: svalová vlákna jsou jednoznačně, najmě v určitých oblastech menší než normálně. Svaly jsou normálně typizovány, typizace je šachovnicovitá, není jednoznačných známek atrofie a jisté rozdíly v typizovanosti jsou spíše atrefaktem. V EM jsme našli v poloténkém řezu tukovou tkáň a vlákna svalová, takže jde nepochybně o vakátní bujení tuku. (Prof. Jirásek)

- **Biopsie sval 2006:** mírný myopatický vzorec změn bez výraznějších dystrofických rysů s jemnou endomysiální i perimysiální fibrotizací. ...nemají charakter klasické kongenitální myopatie...

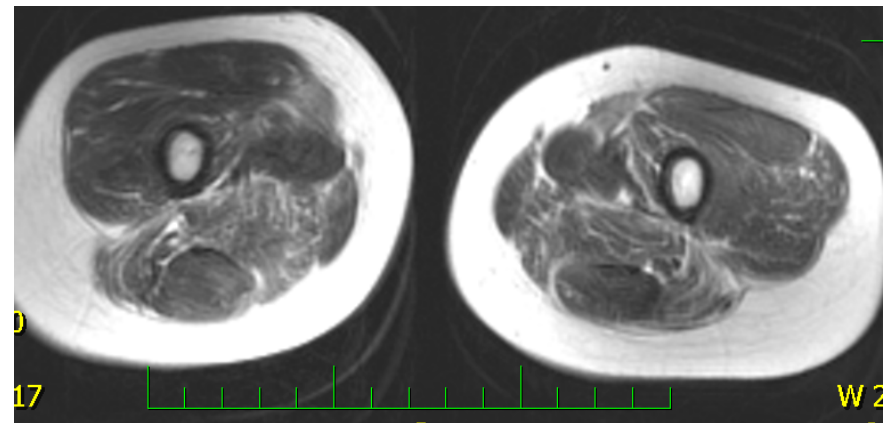
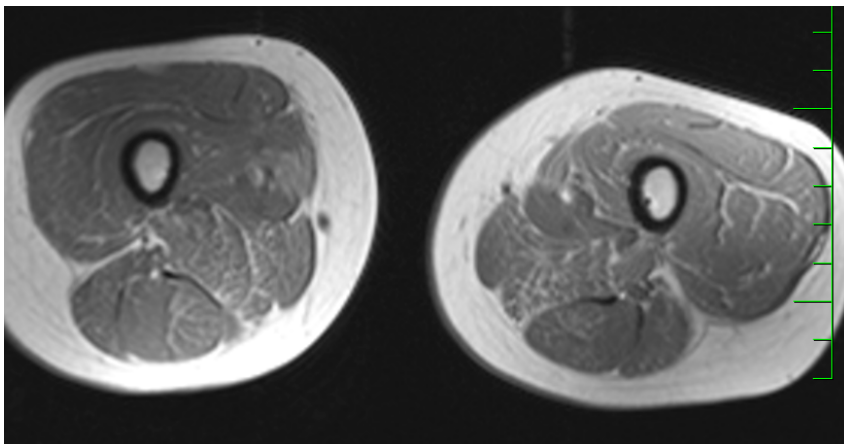
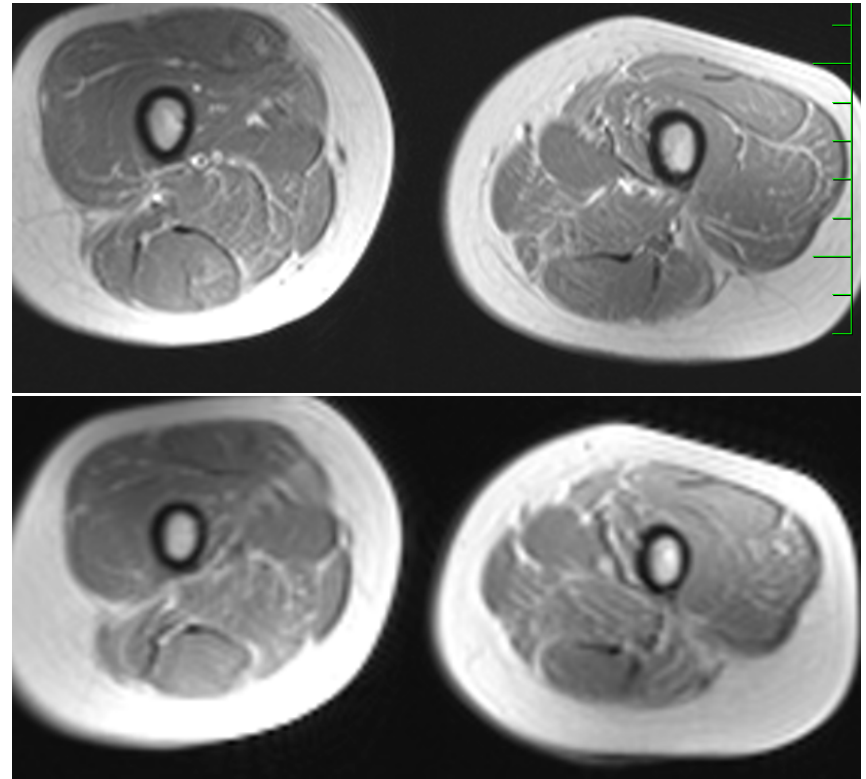
...při normálních hladinách CK podporují úvahu o „kolagenopatiích“, resp. o některé z **myopatií způsobené deficitem extracelulární matrix** (Bethlemovy, Ullrichovy myopatie či některé z merozin-pozitivních CMD) Blíže stanovit takovou dg. ale našimi současnými vyšetřovacími možnostmi ze svalové biopsie neumíme.



- Doc. J. Zámečník

MRI

- Je patrná přibližně symetrická atrofie svalů stehien s rozšířením tukových sept. V mediálně uložených svalech je nález zřetelně nejméně pokročilý, resp. blízký normě v mm. add. longi
- (Mercuri E. et al.: Muscle MRI in Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. 2005)



Poruchy spojené s mutacemi pro collagen VI

(geny *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*)

- Bethlemova myopatie
- AD
 - Proximální svalová slabost
 - Kontraktury prstů, loktů, AŠ
 - CK normální
 - Myopatické, dystrofické změny, imunoznačení collagenu VI většinou normální nebo mírné změny
- Ullrichova myopatie
- AR
 - Kongenitální slabost a hypotonie
 - Kontraktury proximálně
 - Hyperlaxita distálně
 - Dysplazie kyčlí
 - Prominující kalkanei
 - CK normální nebo lehce vyšší
 - Dystrofické změny, náhrada svalů tukem a pojivem
 - Collagen VI značně redukován

Závěr

- Klinická diagnóza kongenitálního svalového onemocnění, relativně stacionární průběh
- Normální nebo lehce vyšší CK
- Biopsie je více či méně jednoznačná
- Klinické obrazy nejsou zcela typické ve srovnání s literárními údaji
- Uspokojivé by bylo potvrzení na molekulárně genetické úrovni
(což se ani u reprezentativní rodiny nepodařilo)