

## Duchennova svalová dystrofie – patogeneze, klinický obraz, diagnostika, aktuální možnosti terapie

Lenka Mrázová

Klinika dětské neurologie FN Brno a LF MU

Duchennova a Beckerova svalová dystrofie patří k nejčastějším svalovým onemocněním dětského věku. Jsou způsobeny mutacemi v genu pro dystrofin, což je protein nezbytný pro správnou funkci svalu. Symptomy onemocnění zahrnují obvykle opoždění motorického vývoje, potíže s běháním nebo s chůzí do schodů a ze schodů. Klasickým příznakem je i tzv. Gowersův manévř. Později se přidává i respirační insuficience a srdeční potíže, které bývají mezi 25-30 rokem věku příčinou smrti. Diagnostika je založena na klinickém obraze a výsledcích pomocných vyšetření (zejména na extrémní elevaci CK). Potvrzení diagnózy probíhá na molekulárně genetické úrovni. Onemocnění je ve většině případů kauzálně nevyčísitelné, užívá se pouze symptomatická léčba. Od roku 2015 je jeden z léků (ataluren – Translarna) schválen pro léčbu pacientů s DMD s geneticky prokázanou nonsense bodovou mutací.

**Klíčová slova:** Duchennova/Beckerova svalová dystrofie, dystrofin, kreatinkináza, ataluren (Translarna)

### *Duchenne muscular dystrophy – pathogenesis, clinical picture, diagnosis, current treatment options*

Duchenne/Becker muscular dystrophy is one of the most frequent muscular dystrophies. It is caused by the absence of protein dystrophin due to a mutation in the dystrophin gene. Symptoms of DMD include delayed motor milestones, difficult running or climbing stairs. Boys with DMD use the Gower's maneuver to arise from floor. Cardiomyopathy and respiratory failure most often occur in the third decade. Diagnostical process is based on clinical picture, blood tests results (esp. elevated CK) and confirmation on molecular genetic base. Treatment aims to control symptoms to improve quality of life. From 2015 drug called Translarna is used to treat DMD patients with nonsense mutation.

**Key words:** Duchenne / Becker muscular dystrophy, the dystrophin, creatine kinase, ataluren (Translarna)

Neurologia 2016; 11 (1): 13-15

### Úvod

Duchennova a Beckerova svalová dystrofie (DMD/BMD), někdy také souhrnně nazývané dystrofinopatie, jsou se svou incidencí 1: 5000 (DMD) resp. 1: 17000 (BMD) narozených chlapců nejčastějším svalovým onemocněním dětského věku. Jsou způsobeny mutacemi v dystrofinovém genu, který kóduje tvorbu proteinu dystrofinu. Ten je důležitý pro zachování integrity svalového vlákna a jeho absence vyústí ve svalovou slabost, která se v průběhu času, tak jak svalové buňky zanikají, zhoršuje<sup>(4)</sup>.

Onemocnění bylo poprvé popsáno francouzským neurologem Guillaumem Benjaminem Amand Duchennem v roce 1860. Jeho mírnější varianta je pojmenována po německém lékaři Peteru Elimu Beckerovi, který ji popsal v roce 1950. V roce 1986 pak vědci identifikovali gen, jehož mutace způsobují DMD. V roce 1987 byl následně identifikován protein spojený s tímto genem, který byl pojmenován dystrofin.

### Molekulárně genetická podstata onemocnění

Dystrofinový gen, který je se svou velikostí 24Mb největším genem lidského genomu, se nachází v chromozomální lokalizaci Xp21.2. Pro svou velikost je velmi náchylný ke spontánním mutacím, které tvoří až 30% všech jeho mutací. Různé typy mutací způsobují syntézu defektního nebo zcela nefunkčního proteinu<sup>(3)</sup>. Nejčastější mutací (65%) jsou delece jednoho nebo více exonů, 20 % mutací tvoří bodové mutace (z nichž je asi 50-75% nonsense bodových mutací), u dalších 10% pacientů najdeme duplikaci jednoho či více exonů a u 5% pacientů prokážeme translokaci nebo není mutace nalezena<sup>(7)</sup>. Jak je již zmíněno výše, dystrofi-

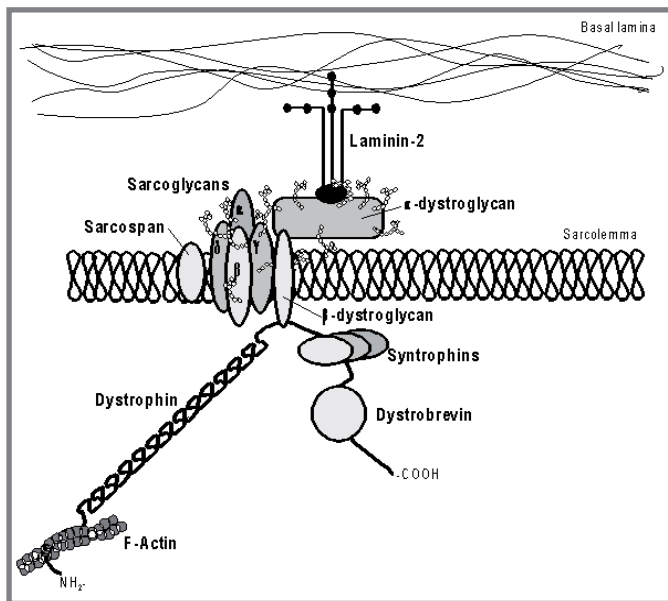
nový gen je vázaný na X chromosom. DMD je tedy X vázané, recesivně dědičné onemocnění, které se klinicky manifestuje u chlapců, zatímco dívky jsou obvykle asymptomatickými přenašečkami s minimálními potížemi.

Protein dystrofin je součástí dystrofin-glykoproteinového komplexu, který má tři strukturální části (**obrázek 1**). Část extracelulární, membránovou a subsarkolemální. Funkce dystrofinu není zcela objasněna. Zřejmě zprostředkovává vazbu mezi intracelulárním a extracelulárním prostředím tím, že vytváří spojení mezi aktinovým cytoskeletem a proteiny extracelulární matrix a umožňuje jejich komunikaci a stabilizuje sarkolemu během kontrakce a relaxace svalu<sup>(8,12)</sup>. Dystrofin je v největším množství obsažen ve svalové tkáni, nalezne ho ale také například v mozku, retině, nebo ledvinách<sup>(6)</sup>.

### Klinický obraz

První klinické projevy onemocnění se obvykle objevují kolem třetího roku života, při zpětném pátrání v anamnéze však často zaznamenáme mírné opoždění motorického vývoje s přeskocněním fáze lezení a pozdějším začátkem samostatné chůze. Typickým prvním projevem onemocnění však bývá porucha chůze. Chůze je nestabilní, kolébavá, velmi často s tendencí našlapovat na špičky z důvodu kontraktur m. triceps surae, objevují se potíže s chůzí do schodů a ze schodů, s během, skákáním nebo časté pády. Rodiče velmi často udávají, že jejich děti nestačí svým vrstevníkům. Jedním z klasických příznaků je i tzv. Gowersův manévř. V situaci, kdy se chlapci potřebují zvednout ze země či z dřepu, používají své ruce a paže a „šplhají“ po svých dolních

Obrázek 1. Dystrofin-glykoproteinový komplex



končetinách. Nápadná je i pseudohypertrofie lýtek způsobená náhradou svalové hmoty tukovým vazivem a bederní hyperlordóza, která vzniká v důsledku slabosti břišního a zádového svalstva. Intelekt je postižen asi u 1/3 pacientů, popisována je i častější asociace s poruchami autistického spektra, ADHD, poruchami školních dovedností a obsedantně-kompulzivní poruchou<sup>(2,13)</sup>. Kolem 10. roku života se potíže s chůzí akcentují a přibližně ve 13 letech jsou již tito jedinci upoutáni na invalidní vozík. Postupně se svalová slabost rozšiřuje i na horní končetiny, šíjové a dechové svalstvo, dochází rovněž k progresi skoliózy. V období puberty se objevují srdeční potíže, zejména hypertrofická kardiomyopatie a srdeční arytmie. Hlavním problémem v pozdějších stádiích onemocnění je dechová nedostatečnost s nutností umělé plicní ventilace. Jedinci s DMD se obvykle dožívají 25-30 let věku, příčinou úmrtí bývá srdeční a/nebo dechové selhání<sup>(11)</sup>. Délka dožití se v posledních letech výrazně prodloužila. Je to nepochybně v důsledku komplexní péče, která je pacientům poskytována včetně možnosti domácí umělé plicní ventilace, která významným způsobem přispěla k delšímu přežívání těchto pacientů, jakož i ke zlepšení kvality jejich života.

Beckerova svalová dystrofie je mírnější formou svalové dystrofie s částečně zachovanou syntézou hypofunkčního dystrofinu. Svalová slabost se začíná manifestovat až kolem 10. roku života a průběh onemocnění je v porovnání s DMD pomalejší. Velmi dlouho mohou být jedinou známkou nemoci oslabení m. quadriceps femoris, myalgie, případně pouze myoglobinurie po výraznější svalové námaze. Schopnost chůze bývá zachována až do dospělosti. Postižení srdečního svalu je však u těchto jedinců častější<sup>(9)</sup>.

### Diagnostika

Diagnostika onemocnění je založena na klinickém obraze a výsledcích pomocných vyšetření. Biochemické vyšetření krve prokazuje zvýšené hodnoty transamináz (ALT, AST) a svalových enzymů (CK, LD, myoglobin). Hodnoty enzymů bývají zvýšené již v presymptomatickém stádiu a velmi často bývají zjištěny při vyšetření krve z původně jiného důvodu. Nejužitečnější je hodnota

CK (kreatinkináza), která je u pacientů s DMD typicky zvýšena více než stonásobně. Ke stanovení diagnózy přispívá i EMG vyšetření, které prokáže obvykle již u presymptomatických pacientů myogenní vzorec. V minulosti byla diagnóza často stanovena pomocí svalové biopsie. Histopatologicky je u těchto pacientů přítomen nespecifický obraz degenerace a regenerace svalových vláken s kolísáním jejich průměru, přítomností vnitřních jader a endomysialní fibrózou. Diagnostický je pak imunohistochemický průkaz prakticky úplné absence dystrofinu v sarcolemální lokalizaci. V současné době však na základě klinického obrazu, výsledku laboratorních odběrů a případně EMG vyšetření odesíláme pacienty přímo k provedení molekulárně genetického vyšetření, které je pro potvrzení diagnózy DMD/BMD zásadní. Po stanovení diagnózy DMD/BMD je doporučeno genetické došetření i dalších členů rodiny s cílem určit, zda se jedná o de novo mutaci nebo mutaci zděděnou od matky.

### Terapie

DMD je do dnešní doby ve většině případů kauzálně neléčitelné onemocnění. Standardně se pro léčbu užívají kortikoidy, které však neléčí příčinu onemocnění a svým protizánětlivým účinkem jen mírně zpomalují progresi onemocnění. Terapii glukokortikoidy v dávce 0.75 mg/kg/den prednisonu (event. 0.9mg/kg/den deflazacortu) obvykle zahajujeme mezi čtvrtým a šestým rokem věku, tedy v době, kdy jsou již přítomny známky myopatického syndromu, ale nedochází k výraznému zhoršování motorických dovedností.

Zahájení podávání steroidů v plně rozvinuté fázi poklesu motorických funkcí nebo poté, co je schopnost chůze marginální, je rovněž doporučováno, ale může mít omezenější přínos.

V každém případě platí, že před zahájením užívání steroidů by měl být splněn národní očkovací kalendář a stanovena imunita proti planým neštovicím. Pacienti i jejich rodiče musí být vždy informováni o nežádoucích účincích kortikoterapie a při jejich objevení je na zvážení zda v kortikoterapii pokračovat<sup>(1)</sup>.

Jedinou aktuálně dostupnou možností léčby pacientů s DMD je léčba atalurenem (přípravek Translarna). Jedná se o lék, který modifikuje přepis genetické informace (umožňuje obnovení čtecího rámce i přes předčasný stop kodon) a tím zmírňuje fenotyp pacientů Duchenne na typ Becker. Ataluren je však vhodný pouze pro pacienty, u kterých je příčinou onemocnění tzv. nonsense mutace v genu pro dystrofin. Tato mutace je nacházena u 13% pacientů.

Účinek atalurenu byl zkoumán v klinické studii, kdy při léčbě po dobu 48 týdnů došlo ke zlepšení v testu 6 minutové chůze o více než 30 metrů (porovnání proti placebo). I v ostatních měřených parametrech (myometrie, výstup do schodů, podíl pacientů na vozíku, kvalita života – pomocí dotazníku PedsQoL atd.) došlo u pacientů léčených atalurenem ke zlepšení ve srovnání se stejně starými pacienty, kteří užívali placebo. Při dlouhodobém užívání léku Translarna by mělo docházet ke změně fenotypu nemoci z formy Duchenne na formu Becker<sup>(5,10)</sup>.

Terapie Translarnou je zajisté finančně náročná. Nicméně schopnost zachování chůze do dospělosti, v ideálním případě i oddálení respiračních i kardiologických potíží vede k výraznému zlepšení kvality života chlapců s DMD. Je nutné brát v potaz také to, že péče o imobilního pacienta, podpurná ventilace i léčba komplikací jsou rovněž finančně velmi nákladné.

Naději pacientům i jejich rodinám přinášejí i další klinické studie přípravků působících na molekulárně genetické úrovni.

Jedná se zejména o exon skipping indukovaný antisense oligonukleotidy. Působí na principu přeskočení zmutovaných úseků dystrofinového genu, které umožňuje tvorbu alespoň částečně funkčního dystrofinu a tím zmírnění fenotypu Duchenne na fenotyp Becker.

### Komplexní péče o pacienty

Péče o pacienty s DMD by měla být vždy komplexní, multioborová. Je nutná spolupráce lékařů řady specializací stejně tak, jako nelékařských pracovníků. Z lékařů je to zejména neurolog, který by měl péči koordinovat, dále kardiolog, pneumolog, ortoped, genetik nebo endokrinolog. Nedílnou součástí péče o pacienty je rehabilitace včetně pravidelného pobytu v lázních. Důležité je i sociální poradenství stejně jako psychologické ve-

dení. Tato péče by měla být pacientům poskytována ve specializovaných nervosvalových centrech, která vznikají při fakultních nemocnicích. Právě pokroky v této specializované, multioborové péči stejně tak jako nové možnosti terapie i možnost domácí plicní ventilace výrazně prodlužují život pacientů s DMD a umožňují jim vést samostatný život mnohem delší dobu, než tomu bylo v minulosti.

---

### Adresa pro korespondenci:

MUDr. Lenka Mrázová  
Klinika dětské neurologie FN Brno a LF MU  
Černopolská 9, 613 00 Brno  
e-mail: lenkamrazo@seznam.cz

### Použitá literatura:

1. Angelini C, Peterle E. Old and new therapeutic developments in steroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol.* 2012 May; 31(1): 9–15
2. Banihani R, Smile S, Yoon G et al. Cognitive and Neurobehavioral Profile in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy. *J Child Neurol* 30 (2015): 1472-1482.
3. Bednařík J. Svalové dystrofie. *Neurol. praxi* 2004;3: 137-141
4. Bushby K, Bourke J, Bullock R et al. The multidisciplinary management of Duchenne muscular dystrophy. *Current Paediatrics* 2005; 15, 292-300.
5. Bushby K, Finkel R, Wong B et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve.* 2014 Oct;50(4):477-87.
6. Culligan KG, Mackey AJ, Finn DM et al. Role of dystrophin isoforms and associated proteins in muscular dystrophy (review). *Int J Mol Med.* 1998 Dec;2(6):639-48.
7. Dent KM, Dunn DM, von Niderhausen AC et al. Improved molecular diagnosis of dystrophinopathies in an unselected clinical cohort. *Am J Med Genet A* 2005;134:295-298
8. Ervasti JM, Campbell KP. Membrane Organization of the Dystrophin-Glycoprotein Complex. *Cell*, Vol 66.1121-1131, September 20, 1991.
9. Finsterer J, Stollberger C. Cardiac involvement in Becker muscular dystrophy. *Can J Cardiol.* 2008 Oct; 24(10): 786–792.
10. Haas M, Vlcek V, Balabanov P et al. European Medicines Agency review of ataluren for the treatment of ambulant patients aged 5 years and older with Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene. *Neuromuscular Disorders* 25 (2015): 5-13
11. Mrázová L. Nervosvalová onemocnění v dětském věku. In Ošlejšková H. a kol. *Dětská neurologie.* Olomouc, Solen 2015:51-62.
12. Pasternak C, Wong S, Elson EL. Mechanical function of dystrophin in muscle cells. *J Cell Bio.* 1995 feb; 128(3):355-61
13. Wu JY, Kuban KCK, Allred E et al. Association of Duchenne muscular dystrophy with autism spectrum disorders. *J Child Neurol* 2005 20:790