

Nová klasifikácia pletencových muskulárnych dystrofií

Miriam Sosková¹, Peter Špalek²

¹NK SZU, UN – Nemocnica svätého Michala, Bratislava, Slovenská republika

²Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov, Slovenská republika

Pletencové svalové dystrofie (*Limb-girdle muscular dystrophies, LGMD*) tvoria heterogénnu skupinu geneticky podmienených neuromuskulárnych ochorení s predominantným postihnutím proximálnych končatinových svalov a ich slabosťou. Priebeh jednotlivých LGMD je variabilný, líšia sa závažnosťou postihnutia, fenotypom, typom dedičnosti, odlišným patofyziologickým mechanizmom a vekom vzniku ochorenia (od detstva až po dospelosť). Názov LGMD je v podstate fenotypický popis svalových dystrofií s dominantným postihnutím svalstva ramenného pletenca, panvového pletenca alebo oboch. Stará klasifikácia je založená na rozdelení LGMD podľa typu dedičnosti a poradia popísania jednotlivých klinických jednotiek. Nová definícia a klasifikácia LGMD boli potrebné z viacerých dôvodov. Po objavení podtypu LGMD 2Z sa minuli písmená abecedy označujúce jednotlivé podtypy LGMD s autozómovo recesívnym typom dedičnosti. Ďalší zásadný dôvod súvisí s rozvojom molekulárno-genetickej diagnostiky, ktorá umožnila objavenie množstva nových génových defektov. Tretím dôvodom bola skutočnosť, že v minulosti boli medzi LGMD zaradené aj svalové ochorenia, o ktorých sa neskôr zistilo, že nepatria do skupiny LGMD, a preto ich bolo treba z novej klasifikácie eliminovať.

KLúčové slová: pletencové svalové dystrofie (*Limb-girdle muscular dystrophies, LGMD*), nová klasifikácia

New classification of limb-girdle muscular dystrophies

Limb-girdle muscular dystrophies (LGMDs) is a heterogeneous group of genetic neuromuscular disorders defined as a muscular dystrophy with predominantly proximal distribution of weakness. It includes a number of heterogeneous disorders that vary in severity, phenotype, pathology, and age of onset, which ranges from childhood through adulthood. LGMD is actually a phenotypic description of patients with muscular dystrophy of girdle distribution. The old classification of LGMD is based on the inheritance type and the time of their description. The need for a new definition and classification of LGMD is not only due to the last letter in the alphabet being reached with the discovery of autosomal recessive LGMD 2Z, also because over time a large number of gene defects were found and there were diseases included that are actually not LGMDs.

Keywords: *Limb-girdle muscular dystrophies (LGMDs), new classification*

Neurológia 2021; 16 (1): 21-23

Úvod

Pojem *pletencová svalová dystrofia* prvýkrát použili v roku 1954 dvaja britskí neurológovia Walton a Natrass, ktorí sa zaoberali nervosvalovými ochoreniami⁽¹⁾. Samotný názov LGMD sa začal v literatúre používať najmä po objavení génových mutácií zapríčínujúcich jednotlivé typy pletencových svalových dystrofií. Zistilo sa, že podtypy LGMD nemajú rovnaký patofyziologický mechanizmus a sú asociované s rôznymi génmi, ktorých proteínové produkty majú v svalovej bunke rôznu funkciu a lokalizáciu.

Najčastejšia LGMD je zapríčinená mutáciou v géne pre proteínu kalpain-3, ktorá má na starosti remodeláciu sarkoméru. Patologickým substrátom ostatných LGMD sú poškodené proteínové komplexy zabezpečujú integritu sarkolemy asociované s dystrofinom (dystroglykán, sarkoglykán), proteíny nutné na opravu bunkových membrán (dysferlín a anoktamín-5), proteíny jadrového obalu (transportín-3), proteíny Z-disku, ktorý ohraničuje sarkoméru a ukotvuje tenké aktínové vlákna (titín, plectín, titín-cap), proteíny extracelulárnej matrix (kolagén a merozín), proteíny s funkciou molekulárnych chaperonov a proteíny regulujúce transkripciu alebo degradáciu proteínov⁽⁴⁾.

Skupina LGMD sa zaraďuje na štvrté miesto medzi geneticky podmienenými príčinami svalovej slabosti (po

dystrofinopatiách – Beckerova a Duchennova svalová dystrofia, myotonická dystrofia a facioskapulohumerálnej muskulárnej dystrofií). Odhadovaná prevalencia je 5 na 100 000 obyvateľov^(5,6,7). Najčastejšími LGMD sú kalpainopatie, dysferlinopatie, sarkoglykanopatie a dystroglykanopatie^(5,6,7).

Stará klasifikácia rozdeľovala pletencové svalové dystrofie na 2 skupiny. Do skupiny LGMD 1 boli zaradené pletencové svalové dystrofie s autozómovo dominantným typom dedičnosti, do skupiny LGMD 2 pletencové svalové dystrofie s autozómovo recesívnym typom dedičnosti. K týmto skupinovým názvom boli potom priradované písmená podľa abecedy v poradí, v akom boli objavené ich génové mutácie. Napríklad v roku 1995 bola ako prvá popísaná mutácia v géne pre kalpain-3 zapríčínujúca LGMD zo skupiny s recesívnym typom dedičnosti. Pomenovaná bola LGMD 1A⁽⁸⁾. Problémy so starou klasifikáciou LGMD nastali, keď bolo použité posledné písmeno abecedy pri LGMD 2Z a nové molekulárno-genetické diagnostické metódy umožnili objavenie značného počtu nových génových mutácií. Ďalšími diagnostickými vyšetrovacími metodikami sa zistilo, že do skupín LGMD boli zaradené aj ochorenia, ktoré do skupiny pletencových svalových dystrofií nepatria. Známym príkladom je Pompeho choroba, ktorá bola vedená ako LGMD 2V, o ktorej na

Tabuľka 1. LGMD s autozómovo recesívnym typom dedičnosti

Nový názov	Starý názov	Gén	Názov proteínu (podľa OMIM)
LGMD R1	LGMD 2A	CAPN3	Calpain 3
LGMD R2	LGMD 2B	DYSF	Dysferlin
LGMD R3	LGMD 2D	SGCA	Sarcoglycan, alpha
LGMD R4	LGMD 2E	SGCB	Sarcoglycan, beta
LGMD R5	LGMD 2C	SGCG	Sarcoglycan, gamma
LGMD R6	LGMD 2F	SGCD	Sarcoglycan, delta
LGMD R7	LGMD 2G	TCAP	Titin-CAP
LGMD R8	LGMD 2H	TRIM32	Tripartite motif-containing protein 32
LGMD R9	LGMD 2I	FKRP	Fukutin-related protein
LGMD R10	LGMD 2J	TTN	Titin
LGMD R11	LGMD 2K	POMT1	O-mannosyltransferase1
LGMD R12	LGMD 2L	ANO5	Anoctamin 5
LGMD R13	LGMD 2M	FKTN	Fukutin
LGMD R14	LGMD 2N	POMT2	O-mannosyltransferase 2
LGMD R15	LGMD 2O	POMGNT1	O-mannose beta-1,2-N-acetylglucosaminyltransferase
LGMD R16	LGMD 2P	DAG1	Dystrophin-associated glycoprotein 1
LGMD R17	LGMD 2Q	PLEC	Plectin
LGMD R18	LGMD 2S	TRAPPC11	Trafficking protein particle complex, subunit 11
LGMD R19	LGMD 2T	GMPPB	GDP-mannose pyrophosphorylase B
LGMD R20	LGMD 2U	CRPPA	Isoprenoid synthase domain-containing protein
LGMD R21	LGMD 2Z	POGLUT1	O-glucosyltransferase 1
LGMD R22 <i>nová</i>	<i>Bethlem myopathy recessive</i>	COL6A1, COL6A2, COL6A3	Collagen, type VI, alpha-1; Collagen, type VI, alpha-2; Collagen, type VI, alpha-3
LGMD R23 <i>nová</i>	<i>Laminin alpha-2-related muscular dystrophy</i>	LAMA2	Laminin, alpha-2
LGMD R24 <i>nová</i>	<i>POMGNT2-related muscular dystrophy</i>	POMGNT2- related	O-mannose beta-1,4-N-Acetylglucosaminyltransferase 2

Tabuľka 2. LGMD s autozómovo dominantným typom dedičnosti

Nový názov	Starý názov	Gén	Názov proteínu (podľa OMIM)
LGMD D1	LGMD 1D	DNAJB6	DNAJ/HSP40 homolog, subfamily B, member 6
LGMD D2	LGMD 1F	TNPO3	Transportin 3
LGMD D3	LGMD 1G	HNRNPDL	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein d-like
LGMD D4 <i>nová</i>	LGMD 1I	CAPN3	Calpain 3
LGMD D5 <i>nová</i>	<i>Bethlem myopathy dominant</i>	COL6A1, COL6A2, COL6A3	Collagen, type VI, alpha-1; Collagen, type VI, alpha-2; Collagen, type VI, alpha-3

základe enzýmového vyšetrenia a DNA diagnostiky už dávnejšie vieme, že patrí medzi metabolické lyzozomálne ochorenia a je liečiteľná enzymatickou substitučnou liečbou.

Definícia LGMD

Na základe uvedených faktov Európske neuromuskulárne centrum (ENMC) zorganizovalo v roku 2017 workshop za účelom stanovenia pravidiel pri tvorbe novej klasifikácie LGMD. Experti, ktorí sa zúčastnili na workshope, najprv sformulovali definíciu pletencovej svalovej dystrofie (LGMD) a dohodli sa na nasledujúcom znení:

„Pletencová svalová dystrofia je dedičné ochorenie, primárne postihujúce kostrové svaly, ktoré vedie k progresívnej, prevažne proximálnej svalovej slabosti spôsobenej stratou svalových vlákien. Aby mohlo byť ochorenie považované za určitý podtyp LGMD, musí byť asociovaný gén popísaný aspoň v dvoch nepríbuzných rodinách s postihnutými jedincami, ktorí predtým dokázali chodiť (nemajú svalovú slabosť od narodenia), sérová hodnota kreatínkinázy (CK) je zvýšená, vo vzorkách svalovej biopsie sú prítomné dystrofické zmeny, a na magnetickej rezonancii svalu degeneratívne nálezy.“^(2,3)

Nová klasifikácia LGMD

Nová klasifikácia rozdeľuje LGMD na ochorenia s autozómovo recesívnym typom dedičnosti – LGMD R (**tabuľka 1**) a autozómovo dominantným typom dedičnosti – LGMD D (**tabuľka 2**). K názvu jednotlivých podtypov pletencových svalových dystrofií sa potom pridávajú čísla. LGMD 1A s recesívnym typom dedičnosti s patologickým génom pre kalpain-3 (CAPN3) má podľa novej klasifikácie názov LGMD R1^(2,3). 10 ochorení, ktoré nespĺňali podmienky definície LGMD, boli z novej klasifikácie vyradené (**tabuľka 3**). Naopak, päť chorôb, ktoré medzi pletencové svalové dystrofie nepatrili, ale spĺňali kritériá definície, boli do novej klasifikácie pridané. Tri nové LGMD s autozómovo recesívnym typom dedičnosti sú uvedené v tabuľke 1. Dve nové LGMD s autozómovo dominantným typom dedičnosti sú uvedené v tabuľke 2.

Záver

LGMD je heterogénna skupina geneticky podmienených ochorení. Doteraz bolo identifikovaných 29 génov asociovaných s podtypmi LGMD, z toho asi 10 % má autozómovo dominantnú dedičnosť a 90 % LGMD má autozómovo recesívnu dedičnosť.

Tabuľka 3. Ochorenia vyradené zo skupiny LGMD – nespĺňajúce kritériá novej klasifikácie

Nový názov	Pôvodný názov	Gén	Dôvod vyradenia choroby zo skupiny LGMD
Myofibrilárna myopatia	LGMD 1A	Myotilín	prevažuje slabosť distálnych svalov DK
Emery-Dreifuss muskulárna dystrofia	LGMD 1B	LMNA	distribúcia svalovej slabosti sa nezhoduje s vzorcom pletencovej muskulárnej dystrofie často sú prítomné poruchy srdcového rytmu
Rippling muscle disease	LGMD 1C	CAV3	rippling svalov (vlnivo - valivý pohyb svalov) a bolesti svalov
Myofibrilárna myopatia	LGMD 1E	des	hlavne distálna slabosť DK a kardiomyopatia
????	LGMD 1H	neznámy	popísaná len v jednej rodine
Myofibrilárna myopatia	LGMD 2R	DES	slabosť distálnych svalov končatín (predkolenie, predlaktie)
Pompeho choroba	LGMD 2V	GAA	metabolické ochorenie
PINCH-2 related myopathy	LGMD 2W	PINCH2	popísaná iba v jednej rodine
BVES-related myopathy	LGMD 2X	BVES	popísaná iba v jednej rodine
TOR1AIP1-related myopathy	LGMD 2Y	TOR1AIP1	popísaná iba v jednej rodine

V súčasnosti dochádza k výraznému rozvoju molekulárno genetických metodík, ktoré pomáhajú odhaľovať jednotlivé gény zodpovedajúce za ochorenia nielen z okruhu LGMD. Preto je pravdepodobné, že aj nová klasifikácia LGMD sa bude v dôsledku nových objavov a poznatkov naďalej upravovať.

Adresa pre korešpondenciu:
MUDr. Mária Sosková
NK SZU, UN – NsM, a.s.
Satinského 1, 811 75 Bratislava
e-mail: miriam.soskova@nsmas.sk

Literatúra

- Walton JN, Nattrass FJ. "On the classification, natural history and treatment of the myopathies." Brain 1954; 77(2): 169-231. <https://doi.org/10.1093/brain/77.2.169>
- Straub V, Murphy A, Udd B. LGMD workshop study group. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies - Nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17-19 March 2017. Neuromuscul Disord. 2018 Aug;28(8):702-710. doi: 10.1016/j.nmd.2018.05.007. Epub 2018 May 24.
- https://ern-euro-nmd.eu/ern/wp-content/uploads/2019/10/New_names_for_limb_girdle_muscular_dystrophies_Oct2019.pdf
- Fajkusová L, Zídková J. Pletencové svalové dystrofie. Neurol praxi 2021; 22; č. 2 (v tlači).
- Iyadurai SJP, Kissel JT. The Limb-Girdle Muscular dystrophies and the Dystrophinopathies. Continuum (Minneapolis) 2016; 22(6): 1954-1977.
- Wicklund MP, Kissel JT. The Limb-girdle muscular dystrophies. Neurol. Clin 2014;32:729
- Darras BT, Nordii DR, Shefner JM, Dashe JF. Limb-girdle muscular dystrophy. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 2021)
- Richard I, Broux O, Allamand V, Fougereuse F, Chiannikulchai N, Bourg N, L. Brenguier L, Devaud C, Pasturaud P, Roudaut C et al. "Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2 A". Cell 1995; 81(1): 27-40