

Okulofaryngeálna svalová dystrofia (OPMD) – etiopatogenéza, klinický obraz, diagnostika a súbor pacientov v SR

Peter Špalek¹, Ivan Martinka¹, Jana Zídková², Miriam Sosková^{1,3}, Lenka Fajkusová²

¹Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika UNB a SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov, Slovenská republika

²Sekce vrozených genetických chorob, Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Česká republika

³Neurologické oddelenie, Nemocnica sv. Michala, Bratislava, Slovenská republika

Okulofaryngeálna muskulárna dystrofia (OPMD) je vzácné hereditárne svalové ochorenie so začiatkom v dospelosti podmienené patologickou expanziou GCN tripletu v PABPN1 géne (14q11.2). OPMD sa typicky manifestuje kombináciou bilaterálnej ptózy, dysfágie a neskôr slabosťou svalstva pletencov dolných končatín. Progresia ochorenia je obvykle pomalá a funkčné obmedzenie pacientov okulárnymi a bulbárnymi príznakmi sa vyvíja postupne.

V článku referujeme o etiopatogenéze, klinickej symptomatológii, diagnostike, liečbe ochorenia a prezentujeme náš súbor 17 pacientov s OPMD v Slovenskej republike (SR). Diagnostické podozrenie na OPMD vzniká na základe klinických diagnostických kritérií a familiárneho výskytu ochorenia s autozómovo dominantným typom dedičnosti. Diagnózu definitívne potvrdíme molekulárno-genetickým vyšetrením PABPN1 génu. V SR evidujeme 17 pacientov (10 mužov, 7 žien) s autozómovo dominantnou dedičnou formou OPMD v piatich navzájom nesúvisiacich rodinách. Ochorenie sa u nich manifestovalo vo veku od 26 do 58 rokov. Klinicky bola prítomná ptóza viečok u 17 pacientov (100 %), bulbárny syndróm u 14 pacientov (81,3 %), pletencová svalová slabosť dolných končatín u 13 pacientov (76,5 %), slabosť mimických svalov u 7 pacientov (41,2 %), slabosť distálnych svalov dolných končatín u 5 pacientov (29,4 %). OPMD je zriedkavé hereditárne ochorenie s pomaly progredujúcou slabosťou okohybných a bulbárných svalov, fakultatívne aj mimického svalstva a svalstva DK. Diferenciálne diagnosticky treba odlišiť OPMD od ochorení s podobnou symptomatológiou a priebehom, pretože ich liečba a prognóza môžu byť odlišné a efektívne. Pre pacientov s OPMD je v súčasnosti dostupná len symptomatická liečba.

KLúčové slová: okulofaryngeálna svalová dystrofia, etiopatogenéza, diagnostika, liečba, súbor pacientov v SR

Oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD): etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics and a cohort of patients in the Slovak Republic

Oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD) is a rare hereditary muscle disease with onset in adulthood. The etiopathogenic background of the disease is a pathologic expansion of the GCN triplet in the PABPN1 gene (14q11.2). OPMD typically manifests with a combination of bilateral ptosis, dysphagia and, later, limb girdle weakness. Disease progression is usually slow and functional impairments of ocular and bulbar muscles develop gradually. In this paper we focus on the etiopathogenetic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects of the disease and present a cohort of our 17 OPMD patients in the Slovak Republic. Suspicion on OPMD arises on the basis of a positive family history and fulfilled clinical diagnostic criteria. We confirmed the diagnosis in all 17 patients via molecular-genetic examination of the PABPN1 gene. We register at present 17 patients (10 men, 7 women) with an autosomal dominant OPMD in five unrelated families. The first clinical symptoms have been diagnosed from the age of 26-years up to the age of 58-years. Bilateral ptosis was present in 17 patients (100 %), bulbar symptomatology in 14 patients (81.3 %), proximal muscle weakness of lower extremities in 13 patients (76.5 %), mimic muscle weakness in 7 patients (41.2 %), distal muscle weakness of lower extremities in five patients (29.4 %). OPMD is important diagnostically to distinguish from diseases with similar symptomatology and progression, because their treatment and prognosis could be different and effective. At present only symptomatic treatment for OPMD patients is available.

Keywords: oculopharyngeal muscular dystrophy, etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, a cohort of patients in Slovakia

Neurologia 2020; 15 (2): 73-76

Úvod

Okulofaryngeálna muskulárna dystrofia (OPMD) je vzácné hereditárne svalové ochorenie so začiatkom v dospelosti⁽¹⁾. Prvé príznaky OPMD sa obvykle manifestujú v 4.-5. dekáde života. Typicky sa manifestuje symetrickou chronicky progredujúcou slabosťou okohybných svalov, bulbárnym syndrómom, slabosťou pletencov dolných končatín^(1,2,3).

Cieľom našej práce je prezentovať súčasné poznatky o etiopatogenéze, klinickom obraze, diagnostike ochorenia a referovať o súbore pacientov s OPMD v Slovenskej republike (SR).

Etiopatogenéza

Molekulárno-genetickým podkladom OPMD je patologická expanzia GCN tripletu v PABPN1 (poly(A) binding protein,

nuclear1) géne, ktorý je lokalizovaný na dlhom ramienku 14. chromozómu (14q11.2)⁽¹⁾. Tento gén kóduje jadrový proteín, ktorý sa s vysokou afinitou viaže na vznikajúce poly(A) „chvostíky“ na 3' koncoch eukaryotických génov. Uvedený proteín je nevyhnutný pre ich progresívnu a účinnú polymerizáciu a reguluje veľkosť poly(A) „chvostíkov“ na asi 250 nukleotidov^(4,5). U zdravých jedincov obsahuje 5' koniec kódujúcej oblasti PABPN1 génu 10 repetícií GCN tripletu. Pri zriedkavej autozomálne recesívne dedičnej forme ochorenia nachádzame 11 opakovaní GCN tripletu^(1,6). Výrazne častejšie sa vyskytuje autozomálne dominantne dedičná forma ochorenia, pri ktorej sa počet repetícií GCN tripletu zvyšuje na 12–17^(1,6). Mutácie vedú k nadmernej expresii defektného proteínu a následne ku kumulácii patologických agregátov v jadrách svalových buniek priečne pruhovaných svalov⁽⁷⁾.

Epidemiológia

Prevalencia OPMD sa líši v rôznych častiach sveta. V Európe sa pohybuje medzi 1/100 000–200 000 obyvateľov. Van der Sluij et al. (2016) udávajú prevalenciu OPMD v Holandsku 2,1/1 milión obyvateľov, Mazanec et al. (2013) v Českej republike 3,5/1 milión obyvateľov^{3,7}. V SR sme k 31.12.2019 zistili prevalenciu OPMD 3,1/1 milión obyvateľov. V niektorých špecifických populáciách (frankofónni Kanadania v provincii Quebec, Židia rodu Buchara) je prevalencia výrazne vyššia a pohybuje sa na úrovni 1 pacient na 1 000, resp. 1 pacient na 600 obyvateľov⁽⁷⁾.

Klinický obraz

OPMD sa typicky manifestuje symetrickou ptózou viečok a ťažkosťami s prehĺtaním v dôsledku selektívneho postihnutia svalov viečok a hltana^(1,2,3). Prvé príznaky OPMD sa obvykle objavujú po 30. roku života, dysfágia sa objavuje vo veku 50 rokov⁽¹⁾. Predpokladá sa, že vek vzniku prvých príznakov, rýchlosť progresie ochorenia a stupeň závažnosti klinických príznakov môžu súvisieť s počtom patologických expanzií GCN tripletu⁽¹⁾. Fenomén anticípácie u OPMD pozorovaný nebol⁽¹⁾.

Obrázok 1. 37-ročná pacientka s bilaterálnou ptózou



Obrázok 2. 42-ročný pacient s bilaterálnou ptózou. V popredí jeho klinických ťažkostí bola dysfágia a dysfónia



Ptóza viečok je vždy obojstranná, obligátne symetrická, progreduje pozvoľne. Na **obrázku 1** je 37-ročná pacientka so symetrickou obojstrannou ptózou. V priebehu dňa je ptóza stacionárna, jej intenzita nekolíše, čo ju odlišuje od myasténie gravis. Vo včasných štádiách ochorenie môže byť ptóza niekedy mierne asymetrická. Intenzita poklesu viečok sa nezvýrazňuje po osвете denným a umelým svetlom, ani po vizuálnej záťaži (čítanie, pozeranie televízie) a ani po celkovej fyzickej námahe, čo ju spoľahlivo odlišuje od okulárnej formy myasténie gravis. U pacientov s OPMD postupom času dochádza k zvýrazneniu intenzity ptózy. Ak pokles viečok prekryva horné časti zreníc, pacienti majú ťažkosti s videním v dôsledku obmedzenia zorného poľa^(2,3). Na **obrázku 2** je 42-ročný pacient s bilaterálnou ptózou, ktorý mal však v popredí klinických ťažkostí dysfágiu a dysfóniu.

Dysfágia sa v iniciálnom štádiu prejavuje vyhýbaním konzumácii suchých, tuhých jedál a v dôsledku sťaženia deglutinácie sa predlžuje čas potrebný na požitie jedla. Neskôr sa postupne zhoršuje schopnosť prehĺtať mäkkšiu tuhú a napokon aj tekutú stravu. Pri pokročilom ochorení s ťažkou poruchou deglutinácie hrozí rozvoj aspiračnej bronchopneumónie, zvýšené riziko zadusenia sa a výrazná strata hmotnosti^(1,2,3). Je nutné zvážiť zavedenie nazogastrickej sondy alebo indikáciu perkutánnej gastrotómie.

Ďalšími príznakmi, ktoré sa objavujú v priebehu ochorenia, sú slabosť jazyka (82 %), proximálna slabosť dolných končatín (71 %), „vlhký hlas“ v dôsledku nadmerného zhromažďovania slín pri deglutinačných ťažkostiach (67 %), obmedzenie pohybu očí vertikálnym smerom (61 %), slabosť mimického svalstva tváre (43 %) a proximálna slabosť horných končatín (38 %)⁽¹⁾. Asi 54 % pacientov udáva závažnú únavu a intoleranciu fyzickej záťaže a silné myalgie⁽⁷⁾.

Diagnostika

Pri určovaní diagnózy OPMD je významné posudzovanie základných klinických kritérií.

Autozomálne dominantná forma OPMD má spĺňať nasledujúce kritériá:

1. Pozitívna rodinná anamnéza v dvoch alebo viacerých generáciách. Frekvencia de novo vzniknutých mutácií nie je presne známa, všeobecne sa považuje za veľmi nízku z dôvodu vysokej stability repetícií GCN tripletu počas mitózy a meiózy⁽¹⁾.
2. Prítomnosť ptózy viečok definovaná ako zúženie minimálne jednej očnej štrbiny na menej ako 8 mm v pokoji. Alebo anamnestický údaj o predchádzajúcom korekčnom chirurgickom zákroku pre výraznú ptózu stacionárnej intenzity.
3. Prítomnosť dysfágie, definovaná ako doba prehĺtania viac ako sedem sekúnd pri pití 80 ml ľadovej vody⁽⁹⁾. Za účelom zdokumentovania dysfunkcie svalov hltana a zvierača hornej časti pažeráka je vhodné zrealizovať videoendoskopickú, resp. videofluoroskopickú štúdiu prehĺtania⁽¹⁰⁾.

Autozomálne recesívna forma OPMD je veľmi zriedkavá. Jej symptómy a príznaky sú rovnaké ako pri autozomálne dominantne dedičnej forme, ale objavujú sa obvykle neskôr (vo veku nad 60 rokov)⁽¹⁾. Chýba pozitívna rodinná anamnéza v predchádzajúcich generáciách. Postihnutí môžu byť súrodenci pacienta. Pri solitárnom výskyte môže ochorenie imponovať ako sporadická forma.

V laboratórnom skríningu sa zisťuje mierna elevácia hladiny kreatínkinázy (CK). V ihlovej elektromyografii (EMG) sa zisťuje ľahký myogénny nález v postihnutých svaloch. Vo svalovej biopsii sa v elektrónovej mikroskopii zisťujú tubulofilné inklúzie

v jadrách myocytov ako aj svalové vlákna obsahujúce lemované vakuoly⁽⁷⁾. Svalová biopsia pri podozrení na OPMD nie je indikovaná, nemá žiaden diagnostický prínos.

Diagnóza OPMD sa definitívne potvrdí na základe dôkazu patologickéj expanzie GCN tripletu PABPN1 génu^(1-3,7). U autozomálne dominantných foriem sa minimálne v jednej alele potvrdí 12–17 expanzií. Pri autozomálne recesívnych formách je nutné detekovať 11 expanzií v oboch alelách.

Diferenciálna diagnóza

Diferenciálna diagnostika zahŕňa všetky ochorenia s manifestáciou v dospelosti, obvykle po 40 roku života, s ptózou viečok a/alebo s ťažkosťami pri prehltaní:

- *Myotonická dystrofia (MD) typu 1*: v EMG bývajú na rozdiel od OPMD prítomné myotonické výboje, dysfágia nie je dominantný príznak, prítomná je predilekčne slabosť distálnych svalových skupín dolných končatín. Diagnózu myotonickéj dystrofie typ MD1 aj MD2 definitívne stanoví DNA diagnostika.
- *Mitochondriálna myopatia s progresívnou vonkajšou oftalmoplégiou (PEO)* má v popredí klinického obrazu symetrickú obojstrannú progredujúcu ptózu, výraznú progredujúcu až napokon kompletnú obojstrannú poruchu pohyblivosti všetkých okohybných svalov. U PEO nebývajú ťažkosti s prehltaním, ani s artikuláciou a fonáciou, v rôznej intenzite sú vyjadrené príznaky generalizovanej myopatie. Hladina CK v sére je v norme, po fyzickej námahe dochádza v sére k patologickému vzostupu hladiny pozáťažového laktátu a pri svalovej biopsii sa pri farbení Gomoriho trichrómom zisťuje špecifický nález tzv. „ragged-red fibers“.
- *Myasténia gravis (MG)*: absencia rodinnej anamnézy, kolísanie intenzity príznakov a menivosť lokalizácie príznakov svedčia o MG. V prípade diferenciálnej diagnostických pochybností dekrement pri repetitívnej nervovej stimulácii, pozitívny farmakologický reparačný test a nález pozitívneho titra autoprotilátok proti acetylcholínovým receptorom (AChR) alebo svalovo špecifickej kináze (MuSK) potvrdia diagnózu MG. Pozitívny výsledok molekulárne genetického testovania potvrdí diagnózu OPMD.
- *Amyotrofická laterálna skleróza (ALS)*: nie je prítomná ptóza viečok, prítomný býva bulbárny alebo pseudobulbárny syndróm, atrofie a fascikulácie jazyka, zmiešaná kvadruparéza, v sére býva mierne zvýšená hladina CK. Ihlovým EMG vyšetrením sa pri ALS zisťuje typická periférne neurogénna lézia na nukleárnej úrovni.
- *Bulbárna paralýza, pseudobulbárna paralýza pri postihnutí cerebrálnych štruktúr rôznej etiopatogenézy*: prítomné sú ďalšie variabilné neurologické príznaky. Na MR mozgu sa zisťujú patologické nálezy v súvislosti s ochorením CNS, k stanoveniu definitívnej konkrétnej diagnózy sú potrebné ďalšie vyšetrenia.
- *Okulofaryngodistálna myopatia*: má vzácny výskyt. V klinickom obraze dominuje distálna svalová slabosť. Vek vzniku tohto ochorenia je skorší ako pri OPMD, obvykle okolo 20. roka života⁽¹¹⁾.

Liečba

Kauzálna liečba OPMD stále nie je k dispozícii, napriek snahám o skúšanie viacerých terapeutických postupov⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Symptomatická liečba je pre pacientov s OPMD stále rozhodujúcou v riešení závažných príznakov a komplikácií OPMD. V manažmente pacientov sú potrebné režimové opatrenia (jedlá

mäkšej konzistencie, zahusťovanie tekutín, v prípade pokročilej dysfágie výživa cez PEG, prevencia malnutrie a kachexie), rehabilitácia. Riešenie pokročilých príznakov OPMD vyžaduje radikálne zákroky. Pri výraznej zneschopňujúcej ptóze viečok – resekcia aponeurózy m. levator palpebrae superioris, „frontal eyelid suspension“⁽¹⁶⁾. Na **obrázku 3** je ťažká obojstranná ptóza prekrývajúca obe zrenice a zneschopňujúca videnie. Išlo o zanedbanú a neskoro diagnostikovanú OPMD u muža vo veku 56 rokov. Na **obrázku 4** je nález po korekčnom chirurgickom zákroku, ktorý realizoval doc. MUDr. D. Palenčár, PhD. na Klinike plastickej chirurgie LFUK a UNB, závažná ptóza je obojstranne výrazne zlepšená, pacient neudáva žiadne obmedzenie videnia.

Pri závažnej dysfágii sa realizuje krikofaryngeálna myotómia⁽¹⁷⁾, opakovaná dilatácia horného ezofageálneho zvierača⁽¹⁸⁾, aplikácia botulotoxínu do m. cricopharyngeus⁽¹⁹⁾. V pokročilých štádiách OPMD je dôležitá antibiotická liečba zápalových komplikácií, najčastejšie aspiračnej bronchopneumónie.

Prognóza

OPMD je vo väčšine prípadov pomaly progredujúce ochorenie, závažná slabosť svalových skupín sa obvykle objavuje po 60. roku života⁽¹⁾. Faktorom, ktorý pri typickej klinickej forme OPMD najviac ovplyvňuje prognózu a prežívanie pacientov, je stupeň dysfágie⁽¹⁾. Niektorí pacienti s OPMD zomierajú na komplikácie – malnutricia, aspiračná bronchopneumónia⁽¹⁾. S rozvojom intenzívnej starostlivosti sa výskyt týchto stavov v medicínsky vyspelých krajinách znižuje.

Závažná OPMD, predstavujúca 5 až 10 % všetkých prípadov OPMD, sa vyznačuje nástupom ptózy a dysfágie pred dosiahnutím veku 45 rokov a rozvojom proximálnej svalovej slabosti dolných končatín pred dosiahnutím veku 60 rokov. Niektorí jednotlivci s výrazným postihnutím končatinového svalstva potrebujú invalidný vozík. Ťažší priebeh možno očakávať u:

- zložených heterozygotov – majú dominantnú mutáciu na jednej alele a zároveň recesívnu mutáciu na druhej alele. V týchto

Obrázok 3. 55-ročný pacient s ťažkou bilaterálnou zneschopňujúcou ptózou s neskoro diagnostikovanou OPMD



Obrázok 4. 55-ročný pacient s výrazne zlepšenou ptózou po korekčnom chirurgickom zákroku



doc. MUDr. Drahomír Palenčár, PhD., Klinika plastickej chirurgie LFUK a UNB

prípadoch pôsobí recesívna mutácia ako modifikátor závažnosti dominantného fenotypu OPMD⁽¹⁾;

- homozygotov pre autozomálne dominantný OPMD patogénny variant⁽²⁰⁾;
- U 80 % prípadov s ťažším priebehom OPMD, dôvod intenzívnej závažnosti ochorenia nie je známy. V týchto prípadoch sa ťažko postihnuté osoby zhľukujú v rodinách. Preto sa predpokladá, že závažnosť priebehu OPMD modulujú aj iné genetické faktory⁽¹⁾.

Súbor pacientov v SR

Na území SR evidujeme v súčasnosti 17 pacientov (10 mužov, 7 žien) s autozomálne dedičnou formou OPMD v piatich navzájom nesúvisiacich rodinách. Pacienti s OPMD sú dispenzarizovaní v Centre pre neuromuskulárne ochorenia v Bratislave, prevalencia OPMD v SR bola 3,1/1 milión obyvateľstva k 31. 12. 2019. Prvého pacienta s OPMD sme diagnostikovali v r. 2009. Definitívna diagnóza u neho a všetkých ďalších pacientov bola potvrdená na základe stanovenia patologického expanzie GCN tripletu v géne PABPN1 vďaka výbornej spolupráci s Oddelením klinickej genetiky, Fakultná nemocnica Brno, doc. MUDr. Lenka Fajkusová, Ph.D., RNDr. Jana Zídková, Ph.D. U žiadneho pacienta sme nezaznamenali autozomálne recesívnu formu ochorenia, ani homozygotov pre autozomálne dedičnú formu alebo zložených heterozygotov.

Prvé príznaky OPMD sa manifestovali u našich pacientov vo veku 26 až 58 rokov. Medián vzniku prvých príznakov bol 48 rokov, čo je v zhode s literárnymi údajmi. Len dvaja pacienti boli pri vzniku prvých príznakov mladší ako 40 rokov a dvaja starší ako 50 rokov.

Klinicky bola prítomná ptóza viečok u 17 pacientov (100 %), bulbárny syndróm u 14 pacientov (81,3 %), pletencová svalová slabosť dolných končatín u 13 pacientov (76,5 %), slabosť mimických svalov u 7 pacientov (41,2 %), slabosť distálnych svalov dolných končatín u 5 pacientov. Naše zistenia korelujú s literárnymi údajmi, s výnimkou nižšieho výskytu dysfágie. Určitú slabosť deglutinačného svalstva mali aj ostatní pacienti. Jej intenzitu nevnímali výraznejšie a subjektívne ich intenzívnejšie neobťažovala.

Literatúra

1. Trollet C, Gidaro T, Klein P, et al. Oculopharyngeal Muscular Dystrophy. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2001 Mar 8 [Updated 2014 Feb 20]. Dostupné na internete: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>
2. van der Sluijs BM, Lasseche S, Knuiman GJ, et al. Involvement of pelvic girdle and proximal leg muscles in early oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2017; 12: 1099-1105.
3. Mazanec R, Seeman P, Seemanová E. Okulofaryngeálna muskulárna dystrofia v populácii Českej republiky. *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76/109(6): 717-722.
4. Brais B, Xie YG, Sanson M, et al. The oculopharyngeal muscular dystrophy locus maps to the region of the cardiac alpha and beta myosin heavy chain genes on chromosome 14q11.2-q13. *Hum Mol Genet* 1995; 4(3): 429-434.
5. Kim YJ, Noguchi S, Hayashi YK, Tsukahara T, Shimizu T, Arahata K. The product of an oculopharyngeal muscular dystrophy gene, poly(A)-binding protein 2, interacts with SKIP and stimulates muscle-specific gene expression. *Hum Mol Genet* 2001; 10(11): 1129-1139.
6. Brais B. Oculopharyngeal muscular dystrophy: a polyalanine myopathy. *Current Neurol Neurosci Rep* 2009; 9(1): 76-82.
7. van der Sluijs BM, Knoop H, Bleijenberg G. The Dutch patients' perspective on oculopharyngeal muscular dystrophy: A questionnaire study on fatigue, pain and impairments. *Neuromuscul Disord* 2016; 26(3): 221-226.
8. Oculopharyngeal muscular dystrophy. In Orphanet version 5. 36. 0. [Last update 2020 May 7]. Dostupné na internete: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>
9. Bouchard JP, Marcoux S, Gosselin F, Pineault D, Rouleau GA. A simple test for the detection of the dysphagia in members of families with oculopharyngeal muscular dystrophy (OPMD). *Can J Neurol Sci* 1992; 19: 296-297.
10. Périé S, Eymard B, Laccourreye L et al. Dysphagia in oculopharyngeal muscular dystrophy: a series of 22 French cases. *Neuromuscul Disord* 1997; 7(Suppl 1): S96-99.
11. van der Sluijs BM, ter Laak HJ, Scheffer H, van der Maarel SM, van Engelen BG. Autosomal recessive oculopharyngeal distal myopathy: a distinct phenotypic,

U všetkých pacientov sme zistili miernu eleváciu CK, hodnoty sa pohybovali od 4,25 do 17,15 ukat/l. Rovnako sa u všetkých pacientov zistila myogénna prestavba apmj v natívnej EMG.

Pri dlhoročnom sledovaní je priebeh ochorenia u našich pacientov relatívne dobrý, žiadny pacient zatiaľ nevyžadoval operáciu z dôvodu ťažkej dysfágie. Ani stupeň proximálnej svalovej slabosti dolných končatín u našich pacientov nie je taký výrazný, aby si vyžadoval pravidelné používanie kompenzačných pomôcok.

Záver

Okulofaryngeálna muskulárna dystrofia (OPMD) je vzácné hereditárne svalové ochorenie so začiatkom v dospelosti podmienené patologickou expanziou GCN tripletu v PABPN1 géne (14q11.2). OPMD sa typicky manifestuje kombináciou bilaterálnej ptózy, dysfágie a neskôr slabosťou svalstva pletencov dolných končatín. Ochorenie je vo väčšine prípadov pomaly progredujúce, závažná slabosť svalových skupín sa obvykle objavuje po 60. roku života⁽¹⁾. Faktorom, ktorý pri typickej klinickej forme OPMD najviac ovplyvňuje prognózu a prežívanie pacientov, je stupeň dysfágie. Kauzálna liečba OPMD nie je k dispozícii. Symptomatická liečba je pre pacientov s ťažkou formou OPMD stále rozhodujúcou v riešení závažných príznakov a komplikácií OPMD. Diferenciálne diagnosticky treba odlíšiť OPMD od ochorení s podobnou symptomatológiou a priebehom, pretože ich liečba môže byť účinná a prognóza priaznivá.

Vyhlásenie o konflikte záujmov: Prednášajúci: Pfizer.

Konzultant: Sanofi – Aventis Slovakia.

Adresa pre korešpondenciu:

Doc. MUDr. Peter Špalek, PhD

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia

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

e-mail: peter.spalek@gmail.com

ical, histological, and genetic entity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1499-1501.

12. Wang Q, Mosser DD, Bag J. Induction of HSP70 expression and recruitment of HSC70 and HSP70 in the nucleus reduce aggregation of a polyalanine expansion mutant of PABPN1 in HeLa cells. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 3673-3684.
13. Verheesen P, de Kluijver A, van Koningsbruggen S, et al. Prevention of oculopharyngeal muscular dystrophy-associated aggregation of nuclear poly(A)-binding protein with a single-domain intracellular antibody. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 105-111.
14. Abu-Baker A, Laganieri S, Fan X, Laganieri J, Brais B, Rouleau GA. Cytoplasmic targeting of mutant poly(A)-binding protein nuclear 1 suppresses protein aggregation and toxicity in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Traffic* 2005; 6: 766-779.
15. Périé S, Trollet C, Mouly V et al. Autologous myoblast transplantation for oculopharyngeal muscular dystrophy: a phase I/IIa clinical study. *Mol Ther* 2014; 22: 219-225.
16. Rodrigue D, Molgat YM. Surgical correction of blepharoptosis in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1997; 7: S82-84.
17. Hill M, Hughes T, Milford C. Treatment for swallowing difficulties (dysphagia) in chronic muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD004303
18. Manjaly JG, Vaughan-Shaw PG, Dale OT, Tyler S, Corlett JC, Frost RA. Cricopharyngeal dilatation for the long-term treatment of dysphagia in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Dysphagia* 2012; 27: 216-220.
19. Restivo DA, Marchese RR, Staffieri A, de Grandis D. Successful botulinum toxin treatment of dysphagia in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Gastroenterology* 2000; 119: 1416.
20. Blumen SC, Brais B, Korczyn AD et al. Homozygotes for oculopharyngeal muscular dystrophy have a severe form of the disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 115-118.