

Emeryho-Dreifussova muskulárna dystrofia - genetická a klinická heterogenita, diagnostika, liečba a analýza súboru pacientov v SR

Peter Špalek¹, Alžbeta Hlucháňová¹, Radim Mazanec², Jana Zídková³, Lenka Fajkusová³

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

²Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

³Centrum molekulárnej biológie a génovej terapie, FN Brno

Emeryho-Dreifussova muskulárna dystrofia (EDMD) je vzácne ochorenie, ktoré sa vyznačuje výraznou genotypovou a fenotypovou heterogenitou. EDMD má dedičnosť viazanú recesívne na X chromozóm, kauzálne sú mutácie v dvoch génoch EMD a FHL1, ktoré kódujú emerín s ubikvitárnym výskytom. EDMD s autozómovo dominantnou (AD) dedičnosťou spôsobujú mutácie v LMNA géne, ktorý kóduje lamíny A/C. Extrémne vzácne sa vyskytuje EDMD s AR dedičnosťou. Mutácie v EMD a LMNA génoch spôsobujú 50 % prípadov EDMD. V patogenéze EDMD sa výnimočne uplatňujú aj kauzálne mutácie v génoch SYNE1, SYNE2, FHL 1 a THEM 43. U malej časti pacientov nie sú detekovateľné kauzálne génové mutácie. V týchto prípadoch sa definitívna diagnóza EDMD stanovuje na základe medzinárodne akceptovaných diagnostických kritérií (L.P. Rowland et al., L.C. Hopkins et al.). EDMD sa klinicky manifestuje oligosymptomatically až po závažné klinické formy s charakteristickou triádou: 1. Včasná kontraktúra postihujúca laktóve kĺby, Achillove šľachy a extenzory šije. 2. Pomaly progredujúca slabosť a hypotrofia iniciálne v humeroperoneálnej distribúcii, neskôr postihujúca skapulárne svaly a svalstvo panvových pletencov. 3. V dospelom veku sa vyvíja kardiálne postihnutie spojené s prevodovými blokmi, arytmiami a dilatálnou kardiomyopatiou, ktoré predstavuje najzávažnejšie a život ohrozujúce príznaky ochorenia. EDMD s dedičnosťou viazanou na X chromozóm začína v detskom veku, postupne sa vyvíjajú typické príznaky klinickej triády. EDMS s AD dedičnosťou sa manifestuje v strednom veku, má ľahkú symptomatológiu, pomalú progresiu, vo vyššom veku sa môže manifestovať dilatálna kardiomyopatia, arytmie a prevodové poruchy. Pre prognózu pacientov je rozhodujúca včasná diagnóza kardiálneho ochorenia, najmä kondukčných blokov a kardiálnych arytmií, vyžadujúcich implantáciu kardiostimulátora alebo defibrilátora. V práci sme sa zamerali na genetiku, patogenézu, klinický obraz, možnosti diagnózy a terapeutického manažmentu EDMD. V článku prezentujeme aj naše skúsenosti s diagnostikou a liečbou pacientov s EDMD viazanou recesívne na X chromozóm a tiež s EDMD s AD typom dedičnosti.

Kľúčové slová: EDMD, genetická a klinická heterogenita, emerín, laminopatia, muskulárna dystrofia, šlachové kontraktúry, kardiomyopatia, manažment

Emery-Dreifuss muscular dystrophy – genetical and clinical heterogeneity, diagnostics, treatment and cohort analysis of patients in Slovakia

Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD) is a rare disorder characterized by distinct genotypical and phenotypical heterogeneity. EDMD has X-linked recessive heredity, causative are mutations in two genes EMD and FHL1, encoding ubiquitously expressed emerín. EDMD inherited in an autosomal dominant way is caused by mutations in LMNA gene encoding A/C lamins. EDMD with autosomal recessive heredity is extremely rare. Mutations in EMD and LMNA genes are responsible for 50% of EDMD cases. In EDMD pathogenesis causative mutations in genes SYNE 1, SYNE 2, FHL 1 and THEM43 exceptionally emerge. Some patients with EDMD do not have detectable gene mutations. In these cases the definitive EDMD diagnosis is based on internationally accepted diagnostic criteria (L.P. Rowland et al., L.C. Hopkins et al.). EDMD is clinically characterized by the triad of (1) early joint contractures involving elbows, Achilles tendons and neck extensors, (2) slowly progressive wasting and weakness initially in a humeroperoneal distribution that later extends to the scapular and pelvic girdle muscle, and (3) by adult age, the development of cardiac disease associated with conduction abnormalities, arrhythmias and dilated cardiomyopathy, is the most serious and life-threatening clinical manifestation of the disease. EDMD with X-linked recessive heredity has its onset in childhood, with gradual progression of clinical triad symptoms. EDMD inherited in an autosomal dominant way has its onset in middle age with mild symptomatology, later, in higher age cardiomyopathy, conduction defects and arrhythmias develop. Early diagnosis of cardiac disease, mainly of arrhythmias and conduction defects, requiring pacemaker or implantable cardioverter defibrillator, is decisive for prognosis of patients with EDMD. Our paper is focused on genetics, pathogenesis, clinical manifestation, diagnosis and management of EDMD. We also present our experiences with a group of patients with both: EDMD with X-linked recessive heredity and EDMD inherited in an autosomal dominant way.

Keywords: EDMD, genetical and clinical heterogeneity, emerín, laminopathy, muscular dystrophy, tendon contractures, cardiomyopathy, management

Úvod

Emeryho-Dreifussova muskulárna dystrofia (EDMD) je vzácne ochorenie, ktoré má odhadovanú prevalenciu vo všetkých vekových kategóriách 0,4/100 000 obyvateľov⁽¹⁾. Dreifuss a Hogan v r. 1961 prví popísali chorobu ako benígnu formu Duchennovej muskulárnej dystrofie⁽²⁾. V r. 1966 na základe viacerých výrazných odlišností v klinickom fenotype Emery a Dreifuss ochorenie definovali ako novú samostatnú nozologickú jednotku⁽³⁾. L. Rowland et al. v r. 1979 navrhli pre ochorenie názov Emeryho-Dreifussova muskulárna dystrofia⁽⁴⁾. V SR popísal prvý prípad EDMD Špalek v r. 1992 na základe klinicko-diagnostických kritérií podľa Rowlanda et al.^(4,5). Voháňka et al. v r. 1999 popísali v ČR prvý prípad EDMD potvrdený molekulárno-genetickým vyšetrením s nálezom mutácie v EMD géne (Xq28) kódujúcom emerín⁽⁶⁾. EDMD sa vyznačuje výraznou genotypovou a fenotypovou heterogenitou^(7,8,9,10). Najčastejšie sa vyskytujú podtypy EDMD1 a EDMD2. EDMD1 má dedičnosť viazanú na X chromozóm, kauzálne sú mutácie v dvoch génoch EMD a FHL1, ktoré kódujú emerín s ubikvitárnym výskytom. EDMD2 s AD dedičnosťou spôsobujú mutácie v LMNA géne, ktorý kóduje lamíny A/C. Extrémne vzácne sa vyskytuje EDMD s AR dedičnosťou. V článku referujeme o 6 pacientov s EDMD s rôznymi genetickými nálezmi, variabilnou fenotypovou symptomatológiou a o našich skúsenostiach s diagnostikou a liečbou.

Dedičnosť a patogenéza

• EDMD s dedičnosťou viazanou na X-chromozóm

Thomas et al. v r. 1986 zistili pri EDMD mutáciu génu lokalizovanú v terminálnej oblasti dlhého ramienka chromozómu X v oblasti Xq27-28⁽¹¹⁾. Génu bol pridelený symbol EMD⁽¹²⁾. EMD gén kóduje proteín emerín, ide o jadrový obalový proteín s 254 aminokyselinami, ktorý sa nachádza v priečne pruhovaných svaloch, v myokarde, aj v hladkých svaloch a v niekoľkých ďalších tkanivách. Mutácia v géne EMD vedie k úplnému zastaveniu produkcie emerínu, a tým ku vzniku EDMD1⁽¹³⁾. Absencia emerínu v priečne pruhovanom svalstve a v myokarde je dokázateľná histochemicky a svedčí výlučne o forme EDMD viazanej na X chromozóm^(9,10,13). Tento typ EDMD fenotypicky postihuje len mužov, ženy – prenášačky sú asymptomatické, niektoré majú mierne kardiálne postihnutie (poruchy rytmu alebo kardiomyopatiu). Podľa databázy Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) sa označuje ako podtyp EDMD1⁽¹⁴⁾.

• EDMD s autozómovo dominantným typom dedičnosti

V roku 1999 Bonne et al. zmapovali gén LMNA pre EDMD na chromozóme 1q11-q23⁽¹⁵⁾. Mutácie v géne LMNA vedú k narušeniu lamín A/C, čo spôsobuje EDMD s autozómovo dominantným typom dedičnosti. Podľa OMIM sa označuje ako podtyp EDMD2 a postihuje rovnako ženy a mužov^(14,15). EDMD2 spôsobujú aj de novo mutácie. Mutácie v EMD a LMNA génoch spolu predstavujú najčastejšie genetické príčiny EDMD, tvoria cca 50 % prípadov^(7,8,9,10,16,17).

• EDMD s autozómovo recesívnym typom dedičnosti

Vyskytuje sa veľmi vzácne. Je spôsobená mutáciami v géne LMNA, podľa OMIM ide o podtyp EDMD3⁽¹⁸⁾.

• V patogenéze EDMD sa vzácne uplatňujú aj ďalšie gény. V r. 2007 sa detekovali mutácie v génoch SYNE1 a SYNE2, ktoré kódujú nesprín-1 a nesprín-2 a sú asociované s podtypom EDMD4 a EDMD5^(14,19). Nespríny sú významné pre štruktúrnu integritu a lokalizáciu jadrových obalov vo svalových

vláknach^(19,20). V roku 2009 bol identifikovaný gén FHL1, ktorý sa nachádza na chromozóme Xq26.3 a zapríčiňuje podľa OMIM EDMD6^(14,21). Kóduje proteín štyri a pol LIM domény 1 s nezvyčajnou bunkovou lokalizáciou, nachádza sa najmä v sarkomere a sarkoméroch, menej je zastúpený v jadrovom obale^(20,21). Mutácie sa zistili aj v géne TMEM43, ktorý kóduje ďalší proteín jadrovej membrány – LUMA, ktorý sa viaže s emerínom aj s lamínami A/C a spolupodieľajú sa na štruktúrnej organizácii jadrovej membrány a udržiavaní tvaru jadra^(22,23). Mutácie v géne TMEM43 sú podľa OMIM asociované s podtypom EDMD7⁽¹⁴⁾.

• Pravdepodobne existujú ďalšie kauzálne gény, ktoré treba ešte objaviť, lebo časť pacientov s klinicky jednoznačnými formami EDMD nemá detekovateľné mutácie v žiadnych génoch^(9, 10).

Klinický obraz

EDMD sa manifestuje od oligosymptomatických príznakov až po závažné klinické formy s charakteristickou triádou^(7,8,9,10):

1. Včasnú kontraktúru postihujúcu lakt'ové kĺby, Achillove šľachy a extenzory šije.
2. Pomaly progredujúca slabosť a hypotrofia iniciálne v humero-peroneálnej distribúcii, neskôr postihujúca skapulárne svaly a svalstvo panvových pletencov.
3. Kardiálne postihnutie – prevodové poruchy, arytmie, dilatčná kardiomyopatia sú klinicky najťažšími prejavmi EDMD, ktoré môžu spôsobovať náhle úmrtia.

EDMD s dedičnosťou viazanou na X-chromozóm a EDMD s autozómovo dominantným typom dedičnosti majú variabilnú fenotypickú manifestáciu.

• EDMD s dedičnosťou viazanou na X-chromozóm^(7,8,9,10):

Ochorenie sa manifestuje vo veku 5–15 rokov. Postihnutí sú len muži. Ženy – prenášačky bývajú asymptomatické, vo vyššom veku majú zvýšené riziko vzniku kardiálnych komplikácií. Prvými príznakmi sú kontraktúry v lakt'ových kĺboch, kontraktúry Achillových šliach a kontraktúry extenzorov šije. Primárne myogénne postihnutie je mierne a progreduje veľmi pomaly. Vznikajú hypotrofie v humero-peroneálnej distribúcii, v neskorších štádiách môžu postihnúť skapulárne svaly a svalstvo panvového pletenca. Schopnosť chôdze nebýva obmedzená. S chôzou majú pacienti problémy v dôsledku výrazných kontraktúr Achillových šliach, keď sú schopní dosahovať len na špičky nôh. Príznaky kardiálneho postihnutia vznikajú v mladom veku, cca od veku 15–20 rokov. Prejavujú sa palpitáciami, synkopálnymi stavmi, zlou toleranciou fyzickej záťažou a výrazným dyspnoe už po miernej fyzickej záťaži. Kardiálne postihnutie pri EDMD sa manifestuje rôznymi kombináciami supraventrikulárnych arytmií, atrio-ventrikulárnych prevodových porúch, ventrikulárnymi arytmiami a dilatčnou kardiomyopatiou s vysokým rizikom náhlych úmrtí.

• EDMD s autozómovo dominantným typom dedičnosti^(7,8,9,10):

Manifestuje sa vo vyššom veku, má pomalú progresiu a vo všeobecnosti sú klinické príznaky menej výrazné ako pri EDMD s dedičnosťou viazanou na X chromozóm. Vek pri vzniku, závažnosť a progresia svalového a kardiálneho postihnutia vykazujú výraznú interfamilárnu a intrafamilárnu variabilitu. Klinické príznaky EDMD s AD dedičnosťou sa manifestujú obvykle v 4. dekáde a majú pozvoľnú progresiu. Kontraktúry, ktoré sú obligátnym prejavom EDMD s dedičnosťou viazanou na X-chromozóm, môžu pri EDMD s AD dedičnosťou chýbať. Svalové

postihnutie je mierne, svalová slabosť môže dlhodobo chýbať a manifestuje sa až vo vyššom veku. Pomerne typická je selektívna hypotrofia humerálnych svalov m. biceps brachii a m. triceps brachii bilat. Najzávažnejšie sú kardiálne postihnutia, ktoré sa manifestujú v strednom veku, vo veku nad 50 rokov má 60 % pacientov s LMNA mutáciami príznaky kardiálneho zlyhávania^(9,10).

Diagnostika

• Klinická diagnostika

Klinická manifestácia pri EDMD je heterogénna, ale u väčšiny pacientov je prítomný symptómový komplex, ktorý umožňuje s vysokou suspekciou uvažovať o diagnóze EDMD. Pred érou molekulárno-genetickej diagnostiky boli pacienti s EDMD diagnostikovaní podľa medzinárodne akceptovaných klinicko-diagnostických kritérií, ktoré vytvorili v r. 1979 Rowland et al. v r. 1979 a modifikovali v r. 1981 Hopkins et al.^(4,24). Klinicko-diagnostické kritériá sú uvedené v **tabuľke 1**. U malej časti pacientov s EDMD sa aj v súčasnosti nedetekujú žiadne mutácie génov, diagnózu možno potvrdiť na základe klinicko-diagnostických kritérií^(4,7,8,9,10,24).

• Ihlové EMG vyšetrenie

Zisťuje sa ľahký myogénny nález, u niektorých pacientov môže byť EMG nález normálny, najmä vo včasných štádiách ochorenia^(6,7,8, 9,10).

• Kreatínkináza v sére

Je v norme, alebo len mierne zvýšená^(7,8,9,10).

• Svalová biopsia

U pacientov s klinickými prejavmi postihnutia priečne pruhovaného svalstva sa zisťujú mierne dystrofické alebo iné myopatické zmeny, vrátane variácií vo veľkosti svalových vlákien, zvýšeného počtu vnútorných jadier. Imunohistochemicky sa u pacientov s EDMD s dedičnosťou viazanou na X chromozóm (podtyp EDMD1) typicky zisťuje deficit emerínu vo vnútornej membráne jadra^(9,10). U ostatných podtypov EDMD nie sú k dispozícii imunohistochemické nálezy s diagnostickým významom.

• *Emerín* je ubiquitárne prítomný a môže byť detekovaný imunofluorescenčným (IF) vyšetrením a/alebo Western blot (WB)^(7, 8,9,10). Môže byť vyšetrený vo svalových vláknach (IF, WB), v bunkách bukálnej sliznice (IF), v lymfocytoch (WB), kožnou biopsiou (IF, WB). Chýbanie emerínu definitívne potvrdzuje diagnózu EDMD1 s dedičnosťou viazanou na X-chromozóm.

• Molekulárno-genetické vyšetrenie

Je zlatým štandardom diagnostiky EDMD a jej podtypov^(7,8,9,10, 26). Genetickým testovaním možno definitívne potvrdiť diagnózu dvoch najčastejších foriem EDMD. Nález mutácie v géne Xq28 potvrdzuje diagnózu EDMD1 s dedičnosťou viazanou na X-chromozóm. Molekulárno-genetické vyšetrenie je indikované aj u žien – pravdepodobných prenášačiek.

Nález mutácií v géne LMNA potvrdzuje diagnózu EDMD2 s autozómovo dominantným typom dedičnosti. Dostupné je aj genetické testovanie génov FHL1, SYNE1, SYNE2, TMEM43, SUN1, SUN2 a TTN, ktoré sú asociované so špecifickými podtypmi EDMD, podľa OMIM sú označované ako EDMD3 až EDMD7⁽¹⁴⁾.

Liečba

Pre pacientov s EDMD nie je k dispozícii žiadna kauzálna ochorenie modifikujúca liečba. Manažment EDMD pozostáva

z podrobného klinického monitorovania a symptomatickej liečby. Vzhľadom na multiorgánové postihnutie je potrebná multidisciplinárna dispenzarizácia – kardiológ, neurológ a ortopéd^(7, 8,9,10). Pacientom s EDMD sa odporúča primeraná pohybová liečba, kreatín alebo koenzým Q10, ale nie sú k dispozícii žiadne práce o ich efektívnosti.

Pri kontraktúrach je iniciálnou terapiou rehabilitácia, pasívny strečing šliach. Závažnejšie kontraktúry Achillových šliach vyžadujú chirurgický zákrok – tendinotómiu, elongáciu šliach obvykle s priaznivým efektom. Operačné riešenie kontraktúr v lakti je veľmi komplikované, nedosahujú sa ním dlhodobejšie výsledky, preto sa realizuje veľmi zriedkavo.

Všetci pacienti s EDMD musia byť sledovaní kardiológom – fyzikálne vyšetrenie, EKG, echokardiografia, Holterov EKG monitoring^(7,8,9,10). Najdôležitejšia je prevencia náhlej kardiálnej smrti. V prípade výskytu bradykardie by mal byť čo najskôr implantovaný kardiostimulátor (KS). Európska kardiologická spoločnosť odporúča implantáciu KS pri prvom výskyte bradyarytmie alebo poruchy vedenia, ešte pred dosiahnutím 30. roku života⁽²⁵⁾. V neskorších štádiách ochorenia sa môžu vyskytnúť komorové arytmie, preto sa implantuje kardioverter – defibrilátor^(9,10). V pokročilých štádiách dilatáčnej kardiomyopatie je indikovaná transplantácia myokardu. U pacientov so zníženou funkciou ľavej komory a u pacientov s predsieňovými arytmiami je indikovaná antikoagulačná liečba za účelom prevencie cerebrálnych tromboembolických príhod^(8,9,10).

Súbor pacientov

Kazuistika 1. V r. 1990 bol odoslaný na naše pracovisko 26-ročný muž M.L. na diagnostickú hospitalizáciu. Od veku 8 r. sa vyvíjal prvý príznak ochorenia – progredujúce flekčné kontraktúry v oboch lakt'och s neschopnosťou extendovať horné končatiny v lakt'och. Súčasne sa vyvíjali obojstranné kontraktúry Achillových šliach. Od veku 12 rokov sa nedokázal postaviť na päty nôh, od veku 16 rokov chodil len po špičkách nôh. Pociťoval aj miernu svalovú slabosť, ktorá ho v bežných denných aktivitách výraznejšie neobmedzovala. Pracoval ako opravár strojov v Slovakofarme. Vo veku 20 rokov začal pociťovať námahové dyspnoe. Posledné týždne pred hospitalizáciou bol výrazne dyspnoický už pri minimálnej fyzickej záťaži, udával pocit celkovej vyčerpanosti. V objektívnom náleze boli prítomné výrazné flekčné kontraktúry v lakt'och a výrazné kontraktúry Achillových šliach s fixovaným držaním nôh v plantárnej flexii (**obrázok 1, 2 a 3**). Stál a chodil len na špičkách nôh. Na horných končatinách boli prítomné obojstranne hypotrofické humerálne svaly – m. biceps brachii a m. triceps brachii, na dolných končatinách bolo hypotrofické peroneálne svalstvo. EMG vyšetrením sa vo všetkých vyšetrených svaloch zistil ľahký myogénny nález. Hladina CK v sére bola na hornej hranici normy (3,2 ukat/l). Histologicky sa z ľavého m. deltoideus zistili ojedinele vlákna so známami štiepenia a roztrúsené atrofické vlákna typu I., išlo o ľahký nešpecifický myogénny nález. V popredí klinického obrazu bola extrémna bradykardia s frekvenciou 37/min. Po atropinizácii (3x0,5 mg s.c. á 8 h) sa akcia srdca zrýchlila len na 44/min. V r. 1990 (pred érou molekulárno-genetickej diagnostiky) sme u pacienta na základe klinicko-diagnostických kritérií podľa Rowlanda et al. (1979), Hopkinsa et al. (1981) stanovili diagnózu Emeryho-Dreifussovej muskulárnej dystrofie s dedičnosťou viazanou na X chromozóm^(4,24), pozri **tabuľku 1**. Pre extrémnu

Tabuľka 1. Emery-Dreifussova muskulárna dystrofia: klinicko - diagnostické kritériá

(L.P. Rowland et al. 1979 a L.C. Hopkins et al. 1981)

1. postihnutí len jedinci mužského pohlavia – recesívna dedičnosť viazaná na X chromozóm
2. vznik ochorenia vo veku 5 – 15 rokov
3. flekčné kontraktúry flexorov predlaktia, kontraktúry Achillových šliach, kontraktúry extenzorov šije
- sú obvykle prvé príznaky ochorenia
4. na DK predilekčné postihnutie - slabosť, atrofie peroneálneho svalstva
5. na HK predilekčne slabosť a hypotrofia m. triceps brachii a m. biceps brachii
6. veľmi pomalá progresia primárne myogénneho postihnutia
7. paraklinické vyšetrenia:
a) EMG - ľahký myogénny nález,
b) kreatínkináza v sére – normálna alebo mierne zvýšená hladina CK
c) svalová biopsia histológia - ľahké nešpecifické myogénne zmeny
8. ťažké kardiálne prevodové poruchy – sklon k extrémnej bradykardii pri SSS, AVB
SSS – sick sinus syndróm, AVB – atrioventrikulárne blokády

bradykardiu pri ťažkej atrio-ventrikulárnej prevodovej poruche bol pacientovi urgentne implantovaný kardiostimulátor. Kardiálny rytmus sa nastavil na 68 reg./min., následne úplne vymizli námahová dyspnoe a pocit intenzívnej celkovej vyčerpanosti. Pacient absolvoval na Ortopedickej klinike UN Ružinov úspešné operácie skrátených Achillových šliach. Odvtedy nemá pri chôdzi ťažkosti, došľapuje na celé chodidlá oboch nôh. Na päty nôh sa však nedokáže postaviť. Pretrvávajú mierna slabosť a hypotrofia v humerálnom a v peroneálnom svalstve. Pacient je pravidelne dispenzarizovaný kardiológom a v Centre pre neuromuskulárne ochorenia. Klinický stav je dlhodobou uspokojivý, pacient je v bežnom živote bez výraznejších obmedzení.

Kazuistika 2. V r. 2010 bol odoslaný na našu kliniku na diagnostickú hospitalizáciu pacient D.C. narodený v r. 1984. Od veku 3 r. rodičia pozorovali postupné zaostávanie v motorických aktivitách, pomaly progredujúce znižovanie svalovej sily, sťaženie chôdzu. Od veku 7 r. sa vyvíjali kontraktúry Achillových šliach a flekčné kontraktúry v lakt'och. Pre kontraktúry Achillových šliach bol opakovane operovaný r. 1996 a r. 2002. Objektívnym neurologickým vyšetrením sme zistili globálne zníženie svalovú silu s maximom v oblasti predného stehenného svalstva. Z podrepu dokázal vstať len s pomocou HK. Prítomné boli obojstranné hypotrofia v oblasti m. biceps brachii a m. triceps brachii, na DK v oblasti m. quadriceps. Mal výrazné flekčné kontraktúry v lakt'och. Nedokázal sa postaviť na päty, pri chôdzi našľapoval na špičky nôh.

Pre výraznú bradykardiu pri atrioventrikulárnej prevodovej poruche mal v r. 2008 implantovaný kardiostimulátor. V sére sme zistili hraničnú hladinu CK (3, 91 ukat/l; norma do 3,2). Hodnoty pokojového a pozát'azového laktátu boli v norme. Natívnym EMG vyšetrením sa zistil myogénny nález. Realizovali sme diagnostickú svalovú biopsiu s nálezom myogénnych zmien s atrofiou a úbytkom vlákien 1. typu, s hypertrofiou vlákien 2. typu a s minimálnym reaktívnym zápalovým komponentom. Charakteristický klinický fenotyp s typickými príznakmi triády a výsledky paraklinických vyšetrení podľa klinicko-diagnostických kritérií (Rowland a spol. 1979; Hopkins a spol. 1981) svedčili o EDMD s dedičnosťou viazanou na X chromozóm. Diagnózu tejto formy EDMD definitívne potvrdilo molekulárno -genetické vyšetrenie, ktorým sa zistila patogénna mutácia v EMD géne Xq28.

Kazuistika 3. Pacientka H.K. narodená v r. 1953. Jej matka trpela na bližšie nešpecifikované kardiálne ochorenie, zomrela na kardiálne zlyhanie vo veku 70 rokov. Naša pacientka od

veku 50 rokov (r. 2003) pociťuje pomalý vývoj svalovej slabosti v oblasti humerálneho svalstva, v prednom stehennom svalstve a vo svalstve panvového pletenca. V r. 2012 sa objavili stavy dýchavičnosti, poruchy kardiálneho rytmu. Diagnostikovaná bola fibrilácia predsiení, užíva warfarín. Neskôr bola echokardiografickým vyšetrením zistená kardiomyopatia. Vzhľadom na progresiu svalovej slabosti pacientku v r. 2014 vyšetřil MUDr. R. Mazanec, PhD. na Neurologickej klinike vo FN Praha Motol. EMG vyšetřím zistil mierny myogénny nález. Hladina CK bola v norme. Pacientka nemala a nemá žiadne flekčné kontraktúry. Na základe kombinácie myopatického syndrómu s kardiomyopatiou bolo 23. 5. 2014 realizované molekulárno-genetické vyšetřenie v Centre molekulárnej biologie a genovej terapie, FN Brno, doc. RNDr. L. Fajkusová, PhD, RNDr. J. Zídková, PhD. Nález patogénnej kauzálnej mutácie p.Arg377His (c.1130G>A) v géne pre lamín A/C potvrdil diagnózu EDMD2 s autozómovo dominantným typom dedičnosti. Pacientka je dispenzarizovaná v našom Centre pre neuromuskulárne ochorenia a kardiológom. Posledné dva roky sa zvýraznila slabosť v končatinovom svalstve. Objektívne je prítomná hypotrofia m. triceps brachii a m. triceps brachii, hypotrofia predného stehenného svalstva a peroneálneho svalstva. Nedokáže urobiť drep, z podrepu sa postaví s pomocou HK. Oslabená je dorzálna flexia nôh, nedokáže sa postaviť na päty nôh. Od roku 2019 má príznaky kardiálnej dekompenzácie. Pri echokardiografickom vyšetření 4. 3. 2020 bola zistená progresia kardiomyopatie, výrazne dilatovaná LP, dilatovaná PP, mitrálna insuficiencia II. st., trikuspidálna insuficiencia II. st., stredne závažná pľúcna hypertenzia. Napriek medikamentóznej liečbe kardiomyopatie progreduje, pacientka je zaradená do transplantáčného programu.

Kazuistika 4. Žena J.K. narodená v r. 1978, dcéra pacientky H.K. Vo veku 10 rokov začali vznikať mierne flekčné kontraktúry v lakt'och, kontraktúry Achillových šliach bez obmedzenia chôdze a mierne kontraktúry aj v extenzoroch šije. Nemá žiadnu svalovú slabosť, ani žiadne kardiálne ťažkosti. Hladina CK v sére je v norme. Pacientka žije v Prahe. Po diagnostikovaní EDMD2 u matky bola v r. 2014 vyšetřená MUDr. R. Mazancom, PhD na Neurologickej klinike vo FN Praha Motol. Indikoval molekulárno-genetické vyšetřenie, ktorým sa zistila patogénna kauzálna mutácia p.Arg377His (c.1130G>A) v géne pre lamín A/C potvrdzujúca diagnózu EDMD2 s autozómovo dominantným typom dedičnosti s klinicky minimálnou oligosymptomatickou

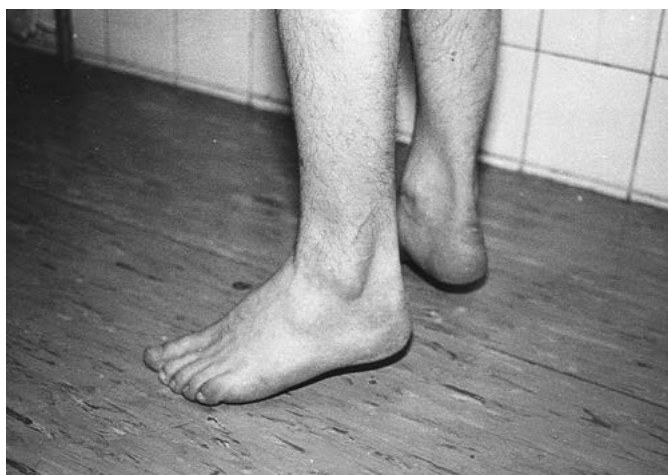
Obrázok 1. Flekčné kontraktúry horných končatín a kontraktúry Achillových šliach



Obrázok 2. Flekčné kontraktúry v lakt'ovom kĺbe



Obrázok 3. Flekčné kontraktúry Achillových šliach



symptomatológiou (mierne kontraktúry). Pacientka je neurologicky a kardiologicky dispenzarizovaná vo FN Praha Motol.

Kazuistika 5. Muž P.K. narodený v r. 1984, je syn pacientky H.K. a brat pacientky J.K. Vo veku 31 rokov si všimol zvláštnu konfiguráciu m. biceps brachii a m. triceps brachii bilat, inak neudáva žiadne subjektívne ťažkosti. Fyzickú záťaž dobre toleruje. Neudáva palpitácie, dýchavičnosť. Pravidelne rekreačne športuje – cyklistika, plávanie, beh. Neurologickým vyšetrením sme zistili len miernu hypotrofiu m. biceps brachii, m. triceps brachii obojstranne. Ostatný neurologický nález je v norme. Hladina CK je v norme. Echokardiografickým vyšetrením sa zistil normálny nález. Vzhľadom na potvrdenú diagnózu EDMD2 u matky a sestry sa realizovalo molekulárno-genetické vyšetrenie v r. 2016 v Centre molekulárnej biológie a genovej terapie, FN Brno. Zistený nález patogénnej kauzálnej mutácie p.Arg377His (c.1130G>A) v géne pre lamín A/C potvrdil diagnózu EDMD2 s autozómovo dominantným typom dedičnosti klinicky prakticky s normálnym neurologickým a kardiologickým nálezom. Pacient je dispenzarizovaný v Centre pre neuromuskulárne ochorenia. Je sledovaný aj kardiológom s pravidelnými echokardiografickými a 24 hodinovými Holter EKG kontrolami. Vzhľadom na autozomálne dominantnú dedičnosť s 50 % rizikom prenosu na ďalšie generácie pre obe pohlavia s variabilným fenotypom sme odporučili pri plánovaní rodiny genetické poradenstvo.

Kazuistika 6. Muž M.S. narodený v r. 1965. RA: brat pacienta zomrel vo veku 32 rokov na náhle kardiálne zlyhanie, matkin 52-ročný brat zomrel na kardiálne zlyhanie, nemali implantovaný kardiostimulátor. Pacient má od detstva chudšie svalstvo a pozvoľne progredujúcu svalovú slabosť. Od veku 6 rokov sa vyvíjali flekčné kontraktúry v lakt'och a skrátané Achillove šľachy, pre ktoré absolvoval vo veku 18 rokov korekčný ortopedický zákrok s priaznivým efektom. Dlhoročne je sledovaný kardiológom. Pre fibroflutter predsiení s pomalým prevodom na komory mal v r. 1997 implantovaný kardiostimulátor, v r. 2005 pre dožitie energetického zdroja reimplantácia – typ VVIR. V r. 2017 bol pre zvýraznenie svalovej slabosti odoslaný rajónnym neurológom na naše pracovisko. Objektívnym neurologickým vyšetrením sme zistili flekčné kontraktúry v lakt'och, nedokázal HK v lakt'och vystrieť. V mladosti bol operovaný pre kontraktúry Achillových šliach, nedokáže sa postaviť na päty, ale pri chôdzi došľapoval na chodidlá oboch nôh. Svalstvo HK je globálne hypotrofické, s maximom v m. biceps brachii, m. triceps brachii a v peroneálnom svalstve. Trendelenburgov príznak je bilaterálne neg., drep urobí, z podrepu vstane bez pomoci HK. Hladina CK v sére len mierne zvýšená 4,83 ukat/l. 24. 7. 2017 bol

vyšetrený kardiológom so záverom kardiálne kompenzovaný, bez synkopálnych stavov, NYHA II. Klinický fenotyp –flekčné kontraktúry v lakťoch, kontraktúry Achillových šliach, mierna svalová slabosť s predilekčným obojstranným postihnutím m. biceps brachii, m. triceps brachii, peroneálneho svalstva a kardiálne postihnutie s implantovaným kardiostimulátorom svedčia o diagnóze EDMD. Vzhľadom na náhle kardiálne úmrtia blízkych mužských príbuzných v mladom (32 r. brat pacienta) a v strednom veku (52 r. brat matky pacienta) vysoko pravdepodobne ide o typ EDMD s dedičnosťou viazanou na X chromozóm. Indikovali sme molekulárno-genetické vyšetrenie (MUDr. P. Jungová, prim. MUDr. I. Mlkvá, Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LFUK a UNB). V génoch EMD a FHL1 neboli zistené patogénne mutácie, ktoré spôsobujú EDMD1 s dedičnosťou viazanou na X chromozóm. Nezistila sa ani prítomnosť patogénnej mutácie v géne pre LMNA, ktorá spôsobuje EDMD2 s autozómovo dominantným typom dedičnosti. U pacienta môže ísť o niektorý zo vzácných špecifických podtypov EDMD3 až EDMD7, ktoré sú asociované s mutáciami v ďalších génoch (SYNE1, SYNE2, TMEM43, SUN1, SUN2 a TTN). U malej časti pacientov s klinicky jednoznačnými formami EDMD nie sú detekovateľné žiadne génové mutácie, táto možnosť je reálna aj v prípade nášho pacienta.

Diskusia

EDMD je vzácné genetické ochorenie, vyznačujúce sa genetickou a fenotypovou heterogenitou. Prevalencia EDMD sa odhaduje na 0,40/100 000 obyvateľov⁽¹⁾. Genetická heterogenita EDMD je výrazná. Najčastejšie sa vyskytujú patogénne mutácie v EMD géne (známych je viac ako 70 mutácií), ktoré spôsobujú EDMD1 s dedičnosťou viazanou na X-chromozóm a patogénne mutácie v LMNA géne (známych je viac ako 100 mutácií), ktoré spôsobujú EDMD2 s autozómovo dominantným typom dedičnosti^(7,8,9,10). EDMD1 a EDMD2 tvoria spolu cca 50 % prípadov EDMD.

V posledných rokoch sa zistili mutácie v ďalších génoch FHL1, SYNE1, SYNE2, TMEM43, SUN1, SUN2 a TTN asociované so špecifickými podtypmi EDMD3 až EDMD7, ktoré majú vzácny výskyt. Existuje aj malá skupina pacientov s klinicky jednoznačnými formami EDMD, ktorá nemá detekovateľné žiadne génové mutácie^(9,10,26).

Klinicky sa plne rozvinutá EDMD charakteristicky manifestuje triádou symptómov^(7,8,9,10):

- Skoré kontraktúry v lakťoch, kontraktúry Achillových šliach a extenzorov šije.
- Pomaly progredujúca svalová slabosť a hypotrofie svalstva v skapulohumeroperoneálnej distribúcii.
- Poruchy srdcového vedenia, kardiálne arytmie a/alebo kardiomyopatia.

Pre EDMD je však typická aj heterogenita klinických príznakov, manifestuje sa od oligosymptomatických príznakov až po závažné klinické formy^(7,8,9,10).

Na našom pracovisku sme diagnostikovali EDMD u 6 pacientov s heterogénnymi genotypickými nálezmi a fenotypickými nálezmi, s variabilnou klinickou symptomatológiou.

EDMD sme u prvého pacienta diagnostikovali v r. 1990 vo veku 26 rokov s výraznými príznakmi charakteristickej klinickej triády. Od veku 8 rokov sa vyvíjali flekčné kontraktúry v lakťoch a kontraktúry Achillových šliach, v adolescencii sa pridružila mierna svalová slabosť a hypotrofie s predilekčným postihnutím

humerálneho a peroneálneho svalstva, neskôr sa pridružila extrémna bradykardia na podklade ťažkej atrio-ventrikulárnej prevodovej poruchy. V r. 1990 pred érou molekulárno-genetickej diagnostiky sme u pacienta na základe klinicko-diagnostických kritérií podľa Rowlanda et al. (1979) a Hopkinsa et al. (1981) stanovili diagnózu Emeryho-Dreifussovej muskulárnej dystrofie s dedičnosťou viazanou na X chromozóm (4,24). Pacientovi bol implantovaný kardiostimulátor, absolvoval úspešné operácie kontraktúr Achillových šliach. Je dispenzarizovaný kardiológom a neurológom. Jeho stav je stabilizovaný, prítomné sú mierna slabosť a hypotrofie v humerálnom a peroneálnom svalstve, zvláda bežné denné aktivity.

U druhého pacienta sme EDMD s dedičnosťou viazanou na X chromozóm diagnostikovali v r. 2010. Pacient spĺňal klinicko-diagnostické kritériá podľa Rowlanda et al. a Hopkinsa et al. pre formu EDMD1(4, 24). Diagnóza bola definitívne potvrdená molekulárno-genetickým vyšetrením, ktorým sa zistila mutácia v EMD géne Xq28.

U pacientok 3, 4 a pacienta 5 sme zistili EDMD2 s autozómovo dominantným typom dedičnosti. Postihnutá je matka, jej dcéra a syn. Diagnóza EDMD2 bola u všetkých 3 potvrdená nálezom patogénnej kauzálnej mutácie p.Arg377His (c.1130G>A) v géne pre lamín A/C. Fenotypické postihnutie je veľmi rozdielne vyjadrené. Matka narodená v r. 1953 má stredne ťažké myogénne postihnutie a výraznú dilatačnú kardiomyopatiu, preto je zaradená do transplantáčného programu. Dcéra narodená v r. 1978 má klinicky oligosymptomatickú manifestáciu – mierne flekčné kontraktúry. Syn narodený v r. 1984 nemá žiadne subjektívne ťažkosti, rekreačne športuje, objektívne je prítomná len mierna hypotrofia m. biceps brachii a m. triceps brachii obojstranne. U oboch je nutná kardiologická dispenzarizácia s pravidelnými 24 hodinovým EKG Holter a echokardiografickými kontrolami pre vysokú pravdepodobnosť manifestácie kardiálneho postihnutia vo vyššom veku.

U pacienta 6 sme diagnostikovali typický fenotyp EDMD s charakteristickou triádou klinických prejavov (kontraktúry, myopatické postihnutie, kardiálne ochorenie s implantovaným kardiostimulátorom). Molekulárno-genetickým vyšetrením sa u pacienta nezistili mutácie v génoch EMD a FHL1 spôsobujúce EDMD1, ani mutácie v géne pre LMNA spôsobujúce EDMD2. U pacienta môže ísť o niektorý zo vzácných špecifických podtypov EDMD3 až EDMD7, ktoré sú asociované mutáciami v ďalších génoch, alebo ide o formu EDMD bez detekovateľnej génovej mutácie. Podobne ako u iných genetických ochorení, modifikujúce gény a faktory vonkajšieho prostredia môžu tiež prispievať ku komplexnosti EDMD.

Diferenciálne diagnosticky je potrebné EDMD odlíšiť od myopatií asociovaných s kontraktúrami – Ulrichova kongenitálna muskulárna dystrofia a Bethlemova myopatia, ktoré patria do skupiny myopatií s poruchami kolagénu VI⁽⁷⁾. Určité typy pletencových foriem muskulárnych dystrofií asociovaných s kardiomyopatiami možno pomerne ľahko odlíšiť^(8,9,10). Svalové postihnutie je u nich výrazné, rýchlo progreduje, vedie k poruche chôdze a k imobilizácii. Typická klinická triáda (kontraktúry, mierne myopatia, kardiálne ochorenia) sa vyskytuje len u pacientov s EDMD. Z diagnostického hľadiska je významné, že hladina CK v sére je pri EDMD v norme, alebo je len mierne zvýšená. Pri ostatných muskulárnych dystrofiách a ďalších primárne myogénnych ochorenia býva hladina CK výrazne zvýšená.

Kauzálna liečba EDMD nie je k dispozícii. Vzhľadom na multiorgánové postihnutie je potrebná multidisciplinárna dispenzarizácia – neurológ, kardiológ a ortopéd. Najdôležitejšia je prevencia náhlej kardiálnej smrti. U 3 našich pacientov bol ešte pred dosiahnutím 30. roku života implantovaný kardiostimulátor pre AV prevodovú poruchu alebo bradyarytmiu. 67-ročná pacientka s EDMD2 s autozómovo dominantným typom dedičnosti mala v r. 2012 diagnostikovanú fibriláciu predsiení, užíva warfarín. Echokardiografickým vyšetrením bola zistená progredujúca kardiomyopatia, pacientka má prejavy kardiálnej dekompenzácie a je zaradená do transplantáčného programu. Traja pacienti s výraznými kontraktúrami Achillových šliach sa v mladom veku podrobili tendotómii, elongácii šliach s uspokojivým efektom. U všetkých pacientov je myogénne postihnutie mierne, s výnimkou 67-ročnej pacientky s EDMD2, u ktorej posledné 4 roky svalové postihnutie výraznejšie progredovalo. Asymptomatický je 36-ročný syn tejto pacientky, u ktorého sa v rámci genetického poradenstva realizovalo molekulárno-genetické vyšetrenie s nálezom patogénnej kauzálnej mutácie v géne pre lamín A/C, ktorá potvrdila diagnózu EDMD2 s autozómovo dominantným typom dedičnosti. Pre vysoké riziko vzniku srdcových chorôb vo vyššom veku je pacient v dispenzárnej starostlivosti kardiológa.

Záver

EDMD je vzácne genetické ochorenie s 3 formami heredity – s dedičnosťou viazanou recesívne na X-chromozóm, s autozómovo dominantnou dedičnosťou a výnimočne sa vyskytuje aj EDMD s autozómovo recesívnym typom dedičnosti. Patogénne mutácie v EMD a LMNA génoch spolu predstavujú najčastejšie príčiny EDMD, v patogenéze sa uplatňujú mutácie aj ďalších génov, čo spolu s rôznymi formami heredity, podmieňuje fenotypovú heterogenitu od oligosymptomatických až po závažné klinické formy vyznačujúce sa typickou klinickou triádou:

1. Včasnú kontraktúru postihujúcu lakt'ové kĺby, Achillove šlachy a extenzory šije.
2. Pomaly progredujúca slabosť a hypotrofia iniciálne v humero-peroneálnej distribúcii, neskôr môžu postihovať skapulárne svaly a proximálne svastvo DK.

Literatúra

1. Mah JK, Korngut L, Fiest KM et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of the muscular dystrophies. *Can J Neurol Sci* 2016; 43: 163-177.
2. Dreifuss FE, Hogan GR. Survival in X-chromosomal muscular dystrophy. *Neurology* 1961; 11: 734-737.
3. Emery AEH, Dreifuss FE. Unusual type of benign X-linked muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1966; 29: 338-342.
4. Rowland LP, Fetell M, Olarte et al. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Ann Neurol* 1979; 5: 111-117.
5. Špalek P. Nové poznatky o muskulárnych dystrofiách. Slávnostná vedecká konferencia Slovenskej neurologickej spoločnosti a Sekcie detskej neurológie. pri príležitosti 70. narodenín prim. MUDr. Jozefa Benka. Bratislava, 13.3. 1992.
6. Vohánka S, Bednařík J, Kadaňka Z et al. Emeryho-Dreifussova svalová dystrofia. *Ces Slov Neurol N* 1999; 62/95: 127-130.
7. Bonne G, Lampe AK. Muscle diseases with prominent muscle contractures. In: *Disorders of voluntary muscle*. 8th Edition. Eds. G. Karpati, D. Hilton-Jones, K. Bushby, R.G. Griggs. Cambridge University Press 2010: 299-313.
8. Puckelwartz M, McNally E.M. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. In: *Muscular dystrophies*. Handbook of Clinical Neurology vol 101, 3rd series. R.C. Griggs, A.A. Amato (eds). Elsevier. Amsterdam 2011: 155-166.
9. Merilini L, Maraldi NM. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. In: *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. B. Katirji et al. (eds). Springer Science+Business Media. New York 2014: 1285-1294.

3. V dospelosti sa vyvíjajú kardiálne ochorenia – atrio-ventrikulárne prevodové poruchy, bradyarytmie, dilatačná kardiomyopatia, predstavujú najzávažnejšie život ohrozujúce klinické manifestácie EDMD.

Pre EDMS je typická normálna alebo len mierne zvýšená hladina CK v sére. Ihlovou EMG vyšetrením sa zisťuje mierny myogénny nález. Diagnózu EDMD1 s dedičnosťou recesívne viazanou na X chromozóm možno stanoviť na základe klinicko-diagnostických kritérií podľa Rowlanda et al. (1979) a Hopkinsa et al. (1981). Zlatým štandardom diagnostiky EDMD a jej podtypov je molekulárno-genetické vyšetrenie, ktorým možno potvrdiť definitívne diagnózy dvoch najčastejších foriem EDMD1 a EDMD2. Dostupné je aj genetické testovanie génov FHL1, SYNE1, SYNE2, TMEM43, SUN1, SUN2 a TTN, ktoré sú asociované so špecifickými podtypmi EDMD3 až EDMD7. Diagnózu EDMD1 definitívne potvrdzuje aj nález deficitu emerínu vo svalových vláknach, aj v iných tkanivách, zistený imuno fluorescenčným vyšetrením alebo vyšetrením Western blot. Pacientov s potvrdenou diagnózou EDMD treba kardiologicky dispenzarizovať. Veľmi dôležitá je liečba atrio-ventrikulárnych prevodových porúch, ako prevencia náhlej kardiálnej smrti, ktorá predstavuje najzávažnejšiu komplikáciu EDMD. Včasná implantácia kardiostimulátora zabráni náhlej srdcovej smrti, ktorá bývala v minulosti príčinou skorej úmrtnosti najmä pri forme EDMD1. Pri výskyte bradyarytmií je indikovaná čo najrýchlejšia implantácia kardioverter - defibrilátora. U EDMD2 s autozómovo dominantným typom dedičnosti sa kardiálne ťažkosti manifestujú až vo vyššom veku. Najčastejšie ide o progredujúcu dilatačnú kardiomyopatiu, ktorá býva pre riziko kardiálneho zlyhania indikáciou k zaradeniu pacienta do transplantáčného programu.

Adresa pre korešpondenciu:

Doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia
Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia
Neurologická klinika SZU a UNB
Univerzitná nemocnica Bratislava - Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
e-mail: peter.spalek@seznam.cz

10. Heller SA, Shih R, Kalra R, Kang PB. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2019; 61: 436-448.
11. Thomas NS, Williams H, Elsas LJ et al. Localisation of the gene for Emery-Dreifuss muscular dystrophy to the distal long arm of the X chromosome. *J Med Genet* 1986; 23: 596-598.
12. Nagano A, Koga R, Ogawa M et al. Emerin deficiency at the nuclear membrane in patients with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1996; 12: 254-259.
13. Manilal S, Nguyen TM, Sewry CA, Morris GE. The Emery-Dreifuss muscular dystrophy protein, emerlin, is a nuclear membrane protein. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 801-808.
14. OMIM. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>. Accessed September 27, 2019.
15. Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1999; 21: 285-288.
16. Brown CA, Lanning RW, McKinney KQ et al. Novel and recurrent mutations in lamin A/C in patients with Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Med Genet* 2001; 102: 359-367.
17. Maggi L, D'Amico A, Pini A et al. LMNA-associated myopathies: the Italian experience in a large cohort of patients. *Neurology* 2014; 83: 1634-1644.
18. di Barletta MR, Ricci E, Galluzzi G et al. Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1407-1412.

19. Zhang Q, Bethmann C, Worth NF et al. Nesprin-1 and -2 are involved in the pathogenesis of Emery Dreifuss muscular dystrophy and are critical for nuclear envelope integrity. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 2816-2833.
20. Kandert S, Luke Y, Kleinhenz T et al. Nesprin-2 giant safeguards nuclear envelope architecture in LMNA S143F progeria cells. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 2944-2959.
21. Gueneau L, Bertrand AT, Jais JP et al. Mutations of the FHL1 gene cause Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 2009; 85: 338-353.
22. Liang WC, Mitsuhashi H, Keduka E et al. TMEM43 mutations in Emery-Dreifuss muscular dystrophy-related myopathy. *Ann Neurol* 2011; 69:1005-1013.
23. Mukai T, Mori-Yoshimura M, Nishikawa A et al. Emery-Dreifuss muscular dystrophy-related myopathy with TMEM43 mutations. *Muscle Nerve* 2019; 59: E5-E7.
24. Hopkins LC, Jackson JA, Elsas, LJ. Emery-Dreifuss humeroperoneal muscular dystrophy: An X-linked myopathy with unusual contractures and bradycardia. *Ann Neurol* 1981; 10: 230-237.
25. Cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. ESC clinical practice guidelines. *Eur Heart J* 2013; 34: 2281-2230.
26. Bonne G, Quijano-Roy S. Emery-Dreifuss muscular dystrophy, laminopathies, and other nuclear envelopopathies. *Handb Clin Neurol*. 2013; 113: 1367-1376.

Pod záštitou:

**Slovenskej neurologickej spoločnosti, Sekcia pre neuromuskulárne ochorenia
Českej neurologickej společnosti, Neuromuskulární sekce
Centra pre neuromuskulárne ochorenia, Bratislava
Neurologickej kliniky SZU a UNB, Bratislava**

Slovenský a český

XIV. NEUROMUSKULÁRNY KONGRES

s medzinárodnou účasťou

29. – 30. apríl 2021
Hotel Carlton, Bratislava

Odborný garant:

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

predseda Sekcie pre neuromuskulárne ochorenia

Organizátor: **SOLEN**
MEDICAL EDUCATION

*Zmena formy v súvislosti s epidemiologickou situáciou možná, informácie na www.solen.sk.