

# VYBRANÉ PRIMÁRNE SVALOVÉ OCHORENIA PODMIENENÉ PORUCHAMI ŠTRUKTÚRY A FUNKCIE IÓNOVÝCH KANÁLOV A PRÍBUZNÉ NOZOLOGICKÉ JEDNOTKY: MYOTÓNIE A PARAMYOTÓNIA

doc. MUDr. Egon Kurča, PhD.

Neurologická klinika JLF UK a MFN, Martin

Myotónia a paramyotónia sú relatívne vzácne primárne svalové ochorenia, ktorých spoločnou črtou je patologicky zmenená dráždivosť membrány svalových vlákien. Nové poznatky z genetiky a molekulárnej biológie zásadným spôsobom objasňujú ich etiopatogenézu. Prevládajúca časť týchto nozologických jednotiek je podmienená poruchami štruktúry a funkcie iónových kanálov a patrí do skupiny chorôb s kontroverzným slovenským a českým názvom kanálopatie. V spolupráci s klinickou neurológiou umožňuje molekulárna biológia definovanie nových syndrémov a súčasne ponúka novú koncepciu klasifikácie týchto ochorení.

**Kľúčové slová:** myotónia, paramyotónia, iónový kanál, genetika, molekulárna biológia.

**Kľúčové slová MeSH:** myotónia – genetika; poruchy myotonické – genetika; kanály iónové – genetika; biológia molekulárna.

Neurol. prax, 2005, roč. 6 (4): 193–196

## Úvod

Kongenitálne nedystrofické myotónie sa klasicky delia na Thomsenovu autozómovo dominantne dedičnú formu a na generalizovanú recesívne prenosnú Beckerovu myotóniu (2, 5). Pokrok v molekulárnej biológii objasnil podstatu obidvoch týchto nozologických jednotiek. Sú ňou viaceré štruktúrne a funkčné abnormality napätím riadeného chloridového iónového kanála membrány svalového vlákna (4, 8, 9). Základnou stavebnou jednotkou tohto kanála je proteín CIC-1 (4), ktorý kóduje gén CLCN1 na chromozóme 7q32 (4, 8). Nové je aj zistenie, že časť atypických myotónií, donekdávna omylom priradených k Thomsenovej forme, tvorí osobitnú skupinu – tzv. myotónie sodíkového kanála (4, 8, 10). Ich spoločnou príčinou sú mutácie génu SCN4A na chromozóme 17q23-25, ktorý kóduje  $\delta$ -podjednotku napätím riadeného sodíkového iónového kanála (4, 8).

## Ochorenia podmienené poškodením chloridového kanála

### Thomsenova myotónia

Dominantne dedičnú formu myotónie opísal v roku 1876 Thomsen na sebe a piatich generáciách vlastnej rodiny (4, 5). Obidve pohlavia sú postihnuté v rovnakej miere. Ochorenie sa obyčajne manifestuje v prvej dekáde, aj keď niekedy sú jeho prejavy pozorovateľné od narodenia (priškrtený krik, ťažkosti s prehĺta-

ním potravy) (5). Ide o miernu generalizovanú nebolestivú svalovú stuhnutosť asociovanú so svalovou hypertrofiou. Najmä po dlhšom oddychu sú pohyby pomalé a ťažkopádne. Hoci sa motorická funkcia po opakovaných kontrakciách obnovuje na normálnu úroveň, tento fenomén nie je systémový a týka sa vždy iba konkrétnej skupiny svalov. Stuhnutosť teda vzniká hlavne na začiatku rýchlych pohybov a prejavuje sa spomalením dekontrakcie (2, 5). Druhým základným príznakom je prechodná svalová slabosť, ktorá sa objavuje súčasne so stuhnutosťou a tiež mizne po opakovaných kontrakciách (12). Pre tento typ myotónie je charakteristická minimálna progresia (1, 2, 5).

### Beckerova myotónia

Generalizovaná autozómovo recesívna Beckerova myotónia sa manifestuje obyčajne už pred tretím rokom života (5). V literatúre sú údaje o častejšom a ťažšom postihnutí žien v porovnaní s mužskou populáciou (2, 5). Stuhnutosť je veľmi výrazná a obmedzujúca v porovnaní s Thomsenovou formou. Sprejáva ju markantná svalová hypertrofia, pričom sa v neskorších štádiách môže pridať aj trvalá svalová slabosť. Beckerova myotónia na rozdiel od dominantne dedičnej formy vyžaduje takmer vždy farmakologickú liečbu (2, 4, 5).

Potvrdila sa hypotéza, podľa ktorej je príčinou svalovej stuhnutosti abnormálne znížená vodivosť membrány svalových vlákien pre anióny chlóru (1). Táto spôsobuje

nedostatočne rýchlu reštitúciu pokojového potenciálu po predchádzajúcej depolarizácii a zmene polarity membrány akčným potenciálom. Svalové vlákna tak zotrávajú príliš dlhý čas vo fáze nadmernej dráždivosti alebo v relatívnej refraktérnej fáze. Výsledkom sú myotonické výboje časti vlákien, ktoré spôsobujú ich dlhotrvajúcu kontrakciu a na druhej strane je časť vlákien, ktoré sa nepodráždia (2). Porucha funkcie chloridového iónového kanála je spôsobená zmenou štruktúry jeho stavebného proteínu CIC-1. Tento je kódovaný génom CLCN1, ktorého rôzne mutácie sa hodnoverne spájajú s časťou dominantných a recesívnych myotonických syndrémov (dodnes ich bolo opísaných viac ako 50) (3, 4, 8). Dominantný fenotyp sa viaže zatiaľ s najmenej 10 známymi bodovými mutáciami. Z nich je dôležitá mutácia Pro480Leu (zámena prolínu za leucín v polohe 480 génového proteínového produktu), ktorú má Thomsenova rodina. Ďalšia zámena Gln552Arg bola objavená v rodine s formou myotónie, ktorá sa mierne odlišuje od klasického dominantného typu. DeJong ju nazval myotonia levior a charakterizuje ju mierna stuhnutosť, ktorá vzniká až vo vyššom veku a absencia svalovej hypertrofie (4). Ďalších 11 bodových mutácií a 2 delécie sa objavili v skupine u viac ako 60 pacientov s recesívne dedičnou myotóniou. Pozoruhodná je však skutočnosť, že iba 13 z nich sú pre danú alelu homozygotmi (alebo tzv. zloženými heterozygotmi). Jedným z možných vysvetlení diskre-

pencie medzi typom dedičnosti a výsledkami analýzy DNA je heterogenita Beckerovej formy myotónie (8). Pravdepodobnejšou príčinou klinicky recesívneho typu dedičnosti a súčasnej heterozygotnej konštitúcie pre gén CLCN1 pacientov s vrodenu myotóniou je vznik spontánnych dominantných mutácií. Zaujímavé sú ďalej úvahy, podľa ktorých sú membránové chloridové kanály komplexmi zloženými z 2 alebo 4 CIC-1 monomérov. Každá mutácia génu CLCN1 môže potom ovplyvniť funkciu kanálového komplexu dvomi spôsobmi:

1. znemožnením polymerizácie proteínov CIC-1 s tvorbou dimérov a tetramérov, alebo
2. porušením funkcie už agregovaného diméru alebo tetraméru.

V prípade mutácií, pri ktorých už prítomnosť jedného patologického proteínu CIC-1 významne poškodí chloridový iónový kanál, majú heterozygoti iba 25 % (komplex z 2 monomérov), resp. 6 % (komplex z 4 monomérov) funkčných kanálových jednotiek. Túto hypotézu podporujú aj niektoré výsledky skúmania vplyvu tzv. génovej dávky (gene dosage) na napätie a intenzitu prúdov vznikajúcich na chloridových kanálových komplexoch, zložených aj z mutáciou zmenených monomérov. Stačí napr. jeden proteín CIC-1 pozmenený mutáciou Pro480Leu (Thomsenova rodina) na znehodnotenie celého kanálového tetraméru. Pri tzv. „kanadskej“ mutácii Gly230Glu sú na to potrebné dva patologické monoméry zo štyroch (4).

### Ochorenia podmienené poškodením sodíkového kanála

Porucha funkcie sodíkových iónových kanálov sa dávala do vzťahu s myotóniou ešte pred nástupom éry molekulárnej biológie (12). Dnes už môžeme od Thomsenovej a Beckerovej formy myotónie, ktoré dokázateľne súvisia s patologicky zmenenou priechodnosťou chloridových membránových kanálov, oddeliť klinicky veľmi podobné myotonické syndrómy viazané na niektoré mutácie génu SCN4A. Gén sa nachádza na chromozóme 17q23-25 a kóduje  $\delta$ -podjednotku membránového kanála svalových vlákien pre sodíkové ióny (3, 4, 8, 10). Všetky tieto ochorenia sú autozómovo dominantne dedičné. Ich spoločnou príčinou je zvýšená excitabilita alebo porucha inaktívácie sodíkových kanálov, ktorá má za následok nadmerný prienik kationov sodíka intracelulárne. Výsledkom je pokles membránového potenciálu a prechodný nedostatok dráždivosti depolarizovaného vlákna, ktorému môže, ale nemusí predchádzať akčný potenciál s kontrakciou (2, 12). Pacienti s myotóniami, ktoré sú podmienené poruchami sodíkových iónových kanálov (iným názvom myotónie zhoršene podaním draslíka – potassium aggravated

Tabuľka 1. Prehľad myotónií a myotónii podobných ochorení

Ochorenie	génová lokalizácia	génový produkt	dedičnosť
Thomsenova myotónia	7q32	CLCN1	AD
Beckerova myotónia	7q32	CLCN1	AR
Myotonia fluctuans	17q23	SCN4A	AD
Myotonia permanens	17q23	SCN4A	AD
Myotónia reagujúca na acetazolamid	17q23	SCN4A	AD
Paramyotonia congenita	17q23	SCN4A	AD
Myotonická dystófia typ 1	19q13	MPK	AD
Myotonická dystófia typ 2	3q21	ZFP9	AD
Schwartz-Jampelov syndróm	1p34-36	Perlecan	AR
Schwartz-Jampelov syndróm typ 2 (Stüve-Wiedemann)	5p13	LIFR	AR
Brodyho choroba	16p12	ATP 2A1	AR
„Rippling muscle disease“ typ 1	1q41	RMD1	AD
„Rippling muscle disease“ typ 2	3p25	Caveolin-3	AD

CLCN1 – chloride channel 1, SCN4A – sodium channel 4A, MPK – myotonic protein kinase, ZFP9 – zinc finger protein 9, LIFR – leukemia inhibitory factor receptor, ATP 2A1 – ATPase 2A1 (SERCA1 – sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> ATPase 1), RMD1 – rippling muscle disease 1

myotonias), netrpia svalovou slabosťou. Diferenciálno-diagnostický význam má skutočnosť, že podanie kálie stupňuje svalovú stuhnutosť. Podobný efekt majú aj depolarizujúce myorelaxanciá (napr. suxamethonium), čo môže byť príčinou ventilačných problémov disponovaných jedincov počas celkovej anestézie (3, 4).

### Myotonia fluctuans

Tento syndróm prvýkrát opísal v roku 1990 Ricker a spol. (4, 8, 10). Odvtedy sa opakovane potvrdila jeho príčinná súvislosť s tromi bodovými mutáciami génu SCN4A: Val1589Met, Gly1306Ala a Ser804Phe (4). Klinický obraz sa od klasickej myotónie odlišuje v kolísaní stupňa svalovej stuhnutosti zo dňa na deň a v absencii prejavov slabosti (8). Stuhnutosť sa objavuje počas odpočinku krátko po svalovej záťaži a obyčajne mizne v priebehu jednej hodiny. Väčšina pacientov nie je citlivá na chlad, aj keď postihnutí jedinci rodín s mutáciou Ser804Phe majú kombináciu príznakov myotónie a paramyotónie.

### Myotónia reagujúca na acetazolamid

Niektorí autori osobitne uvádzajú tzv. myotóniu reagujúcu na acetazolamid (acetazolamide-responsive myotonia) (3, 4, 10). Klinicky sa prejavuje prakticky rovnako ako myotonia fluctuans, líši sa však tým, že ju možno vynikajúco ovplyvniť inhibítormi karboanhydrázy, menovite acetazolamidom. Tento typ myotónie býva pomerne často sprevádzaný silnými bolesťami. Ptáček a spol. spájajú túto formu myotónie s mutáciou Ile1160Val génu SCN4A (10).

### Myotonia permanens

Overenou príčinou tejto formy je mutácia Gly1306Glu (3, 4). Pacienti s myotonia per-

manens majú trvalú ťažkú a zneschopňujúcu svalovú stuhnutosť a veľmi výraznú hypertrofiu svalov, najmä ramien a šije. Elektromyograficky nachádzame typicky nepretržitú kontinuálnu aktivitu. K tomuto typu myotónie pravdepodobne patrí aj časť pacientov v minulosti diagnostikovaných ako Schwartz-Jampelov syndróm (myotonia chondrodystrophica), pričom tento predstavuje sám o sebe heterogénnu nosologickú jednotku (4, 5).

### Paramyotonia congenita

Paramyotóniu opísal Eulenburg už v roku 1886 (5). Prejavuje sa stuhnutosťou tvárového a šijového svalstva a distálnych svalov na horných končatinách. V rozličnej miere môžu byť postihnuté aj ďalšie svalové skupiny. Stuhnutosť je charakteristicky spôsobená chladom, pri vyšších teplotách je väčšina pacientov bez akýchkoľvek ťažkostí (2, 4, 5). Opakované kontrakcie ju na rozdiel od klasickej formy myotónie paradoxne skôr zhoršujú (preto názov paramyotónia) a s nimi nastupuje aj druhý základný príznak ochorenia, ktorým je výrazná slabosť. Táto obyčajne pretrváva aj niekoľko hodín po ohriatí svalov na pôvodnú teplotu (12). Dodnes poznáme aspoň 10 mutácií génu SCN4A kauzálne spojených s paramyotóniou (3, 4, 10). Šesť z nich (Arg1448His, Arg1448Cys, Arg1448Pro, Leu1433Arg, Val1458Phe a Phe1473Ser) sa nachádza v kľúčovej časti génu kódujúcej transmembránový segment IS-V4, ktorého intracelulárna časť pravdepodobne plní úlohu napätového senzora sodíkového iónového kanála. V ich tesnom susedstve je aj najčastejšie zistená mutácia pri paramyotónii Thr1313Met. Ďalšie dve identifikované mutácie Gly1306Val a Val1293Ile sú lokalizované v úseku, ktorý kóduje tzv. inaktivačný komplex

kanála. Nimi spôsobené fenotypy majú príbuzné črty s myotóniou (border-like myotonia). Napríklad paramyotónia pri mutácii Val1293Ile nie je zhoršená pôsobením chladu (4). Klinický obraz paramyotónie je spôsobený aj jednou mutáciou génu CLCN-1 (F428S) (3). Viaceré atypické klinické obrazy (svalová stuhnutosť bez expozície chladu, chladom spôsobená stuhnutosť bez slabosti, paroxyzmy generalizovanej slabosti vyvolané chladom) poukazujú na veľmi úzky vzájomný vzťah tzv. myotónii sodíkového kanála, paramyotónie a tiež hyperkaliemickej periodickej paralýzy (10). Jej príčinou sú totiž takisto niektoré mutácie génu SCN4A (4, 8, 9).

Pozoruhodná je ďalej napr. skutočnosť, že nahradenie glycínu v génovom proteínovom produkte v pozícii 1306 (úsek génu SCN4A kódujúci inaktívny komplex sodíkového kanála medzi transmembránovým segmentom III a IV) tromi rozdielnymi aminokyselinami podmieňuje vznik troch odlišných klinických obrazov. Mutácia Gly1306Val spôsobuje paramyotóniu, Gly1306Ala myotonia fluctuans a Gly1306Glu myotonia permanens. Je zrejme, že funkciu kľúčového miesta sodíkového kanála zásadne ovplyvňuje stereoštruktúra jedného z jeho stavebných kameňov. Rozdiel v dĺžke, ramifikácii a elektrostatike medzi molekulami valínu, alanínu a kyseliny glutámovej je evidentný (4).

### Hereditárne myotónie bez priameho vzťahu k iónovým kanálom

#### Myotonia dystrophica (DM1)

Myotonickej dystrofie (Batten-Curshmann-Steinert-Gibb) je najčastejšia hereditárna svalová dystrofia dospelých (8). Pacienti majú frontálny typ alopecie, ptózu a slabé hypotrofné tvárové a šijové svalstvo. Patognomická je aj slabosť distálnych svalov horných končatín kombinovaná s myotonicným fenoménom, ktorý je najvýraznejší pri stisku ruky. Klinický obraz v typických prípadoch dokresľuje dysfagia, dyzartria, slabosť extenzorov predkolení a postihnutie niektorých ďalších systémov (poruchy prevodového aparátu srdca, katarakta, testikulárna atrofia a neplodnosť u mužov, respiračné poruchy, imunologické abnormality atď.) (5, 8). Príčinou ochorenia je nestabilný počet opakovaní trinukleotidu (sekvencie CTG) na chromozóme 19q13.3 (8, 9). V tom mieste je lokalizovaný gén kódujúci cAMP-dependentnú svalovú myotónin-proteínkinázu. Zdravá populácia má najviac 30 opakovaní, ľahko a stredne ťažko postihnutí jedinci s neúplným klinickým obrazom 50–80 a v závažných prípadoch je opakovaní až 2000 a viac (8). Prenášačom kongenitálnej dystrofie je vždy matka a uplatňuje sa tzv. anticipačný fenomén, keď zvyšovanie počtu CTG opakovaní v po sebe idúcich generáciách spôsobuje, že ochorenie sa manifestuje v čoraz včasnjšom veku a má ťažší priebeh (8). Dedičnosť je autozómovo dominantná (5, 8, 9).

#### Proximálna myotonickej myopatia (PROMM, DM2)

Pri analýze DNA niektorých pacientov klinicky diagnostikovaných ako myotonickej dystrofie sa zistil fyziologický počet opakovaní trinukleotidovej sekvencie CTG na chromozóme 19q13.3. Neúspešne sa skončili aj pokusy dokázať mutácie génov chloridového alebo sodíkového kanála (13). Podrobné prehodnotenie príznakov a vývoja ochorenia v tejto skupine pacientov však ukázalo, že ide o novú nozologickú jednotku. Jej prvým prejavom je stuhnutosť spojená s charakteristickými bolesťami svalov, ktoré sa začínajú objavovať vo včasnom dospelom veku. Ochorenie nie je nikdy kongenitálne. Príznaky zhoršuje svalová činnosť, chlad alebo palpácia postihnutých svalov. Neskôr vzniká slabosť proximálnych svalových skupín (najmä stehenného svalstva) bez výraznejších hypomyotofíí. Pravidlom je hypertrofia svalov lýtok. Myotonickej fenomén môže byť asymetricky vyjadrený a paradoxne k bolesti svalov sa pôsobením chladu zmierňuje. Mierne zvýšené hodnoty sérovej kreatínkinázy a katarakta dokresľujú klinický obraz (kataraktu detekovateľnú štrbinovou lampou má 100% osôb s PROMM-DM2 vo veku nad 20 rokov). Časť pacientov má arytmiu v dôsledku poruchy prevodového systému srdca, senzori-neurálnu nahluchlosť alebo diabetes mellitus. Ochorenie obyčajne progreduje veľmi pomaly, citeľnejšia svalová slabosť sa zriedka zistí pred 30 rokom života (6).

PROMM (DM2) je podmienená mutáciami v opakovaní sekvencií CCTG v intróne 1 ZNF9 génu (zinc finger protein 9), ktorý sa nachádza na chromozóme 3q21. Dedičnosť je autozómovo dominantná a rovnako ako pri DM1 sa prejavuje anticipačný fenomén. Väčšina z postihnutých rodín pochádza z Európy, najmä z Nemecka a Poľska. V minulosti niektorí autori uvádzali PROMM (DM2) aj pod označením atypická bolestivá myotónia (3, 10). Klinický obraz PROMM je opísaný aj bez väzby na lokus 3q21. Klinický obraz myotonia dystrophica je rovnako spojený aj s lokusom 15q21-q24, čo ďalej rozširuje heterogenitu ochorenia (6).

#### Iné zriedkavé myotónie a myotónii podobné ochorenia Schwartz-Jampelov syndróm

Ide o autozómovo recesívne dedičné ochorenie charakterizované myotóniou a abnormalitami skeletu (myotonia chondrodystrophica). Podmieňujú ju mutácie génu kódujúceho

proteín perlecan na chromozóme 1p34-p36. Funkcia perlecanu vyplýva z jeho lokalizácie v bazálnych membránach a v intersticiálnej hmote chrupaviek. Pacienti majú generalizovanú svalovú stuhnutosť, myotonickej fenomén a typickú hypertrofiu svalov stehien. Druhým kardinálnym príznakom sú rôzne kostné dysplázie (mikrognatia, platyspondylia, nízky vzrast, kyfoskolióza). Klinický obraz dopĺňajú progresívne sa vyvíjajúce svalové kontraktúry a očné príznaky (myopia, katarakty, blefarofimózy). Pri celkovej anestézii môžu vzniknúť problémy pri intubácii z dôvodu zmenených anatomických pomerov a stuhnutosti žuvacích svalov. Rovnako sú pacienti so Schwartz-Jampelovým syndrómom zvýšene riziková na vznik malignej hypertermie. Obdobný klinický obraz má aj tzv. Schwartz-Jampelov syndróm typu 2 (Stüve-Wiedemann syndróm) s recesívnou dedičnosťou a poruchou génu kódujúceho LIFR (leukemia inhibitory factor receptor) na chromozóme 5p13.1 (14).

#### Brodyho choroba

Je spojená s mutáciami génu kódujúceho kalciovú ATP-ázu (ATP2A1) na chromozóme 16p12 a má recesívnu dedičnosť. Klinický obraz je kombináciou svalovej stuhnutosti, krampon a svalovej bolesti. Vzniká v detstve a postihuje hlavne končatinové svaly a svalstvo tváre (očné viečka). Chlad a svalová činnosť príznaky zhoršujú. Ochorenie vykazuje iba veľmi pomalú progresiu. EMG vyšetrením zisťujeme krampy bez elektrickej aktivity. V liečbe bol skúšaný dantrolen, nifedipin a verapamil (14).

#### „Rippling muscle“ syndrómy

Názov ochorenia nemá vhodný slovenský korelát, ktorý by označoval osobitný typ vlnivo-valivého pohybu pozorovateľného na povrchu svalu od jeho stredu ku okraju a ktorý je najlepšie vyjadrený v proximálnych častiach svalov ramien a stehien. Syndróm je dominantne dedičný. RMD1 (rippling muscle disease) je spojený s lokusom 1q41 a RMD2 je spojený s vybranými mutáciami génu kódujúceho proteín caveolin-3 na chromozóme 3p25. Sú opísané aj prípady nespojené s uvedenými lokusmi, ktoré rovnako, ako pri iných jednotkách podčiarkujú heterogenitu syndrómu. Okrem „rippling“ prejavov majú pacienti svalovú stuhnutosť, krampy a svalové bolesti. Dolné končatiny sú postihnuté výraznejšie ako horné a po zobudení sa alebo odpočinku je prechodne pozorovateľný osobitný vzorec chôdze. Svalový dyskomfort sa zhoršuje pokračujúcou svalovou aktivitou. Korelátom „rippling“ aktivity v EMG je obraz elektrického ticha. Ďalšími charakteristickými príznakmi sú vznik myoedému po poklepe na sval a zvyčajne aj generalizovaná svalová hyper-

trofia. V liečbe sa používajú benzodiazepíny a dantrolen. V literatúre je opísaný aj RMD s recesívnym typom dedičnosti a sporadické formy RMD asociované s tymómom alebo myasteniou gravis, ktoré pozitívne odpovedali na imunosupresívnu liečbu (14).

#### Elektrofyziológia myotonických syndrómov

Hlavným elektromyografickým nálezom sú tzv. vysokofrekvenčné myotonické výboje. Vyvoláme ich pohybom ihlovej elektródy, iným mechanickým podráždením svalu v blízkosti miesta inzercie ihlovej elektródy alebo jednoducho vôľovou kontrakciou. Charakteristické je pretrvávanie výbojov po ukončení pôsobenia stimulu (1, 2). Akčné potenciály majú charakter fibrilácií alebo pozitívnych ostrých vln v závislosti od priestorového vzťahu medzi elektricky aktívnou plochou ihlovej elektródy a registrovaným svalovým vláknom (2). Typické je kolísanie frekvencie výbojov (50–150 Hz) a amplitúdy jednotlivých akčných potenciálov (10  $\mu$ V–1 mV). Amplitúda je spravidla nepriamo úmerná frekvencii (1). Určitú výnimku z tohto pravidla tvorí dystrofická myotónia, pri ktorej býva frekvencia výbojov stabilná. Nezameniteľný je tiež zvukový efekt výbojov v reproduktore prístroja (1, 2). Od vysokofrekvenčného myotonického výboja je potrebné odlišiť aj komplexné repetitívne výboje (complex repetitive discharges, v minulosti označované aj ako bizarre high frequency potentials alebo pseudomyotonic bursts), pri ktorých sú tvar, parametre a frekvencia potenciálov stabilné v rámci jedného výboja, ale v nasledujúcej salve sa môžu zmeniť. Prítomnosť nízkovoltážnych polyfázií krátkeho trvania svedčí pre myopatické zmeny, ktoré sa v neskorých štádiách môžu vyskytnúť aj pri niektorých nedystrofických myotóniach (4, 8). Pri repetitívnej stimulácii periférneho nervu vidíme progresívny pokles amplitúdy zloženého svalového akčného potenciálu v dôsledku nárastu počtu vlákien v refraktérnej fáze. Dekrement sa na rozdiel od myasténie postupne zväčšuje až do konca série stimulov a je úmerný ich frekvencii. Pri ďalšom opakovaní stimulácií sa po čase amplitúda odpovedí opäť zvyšuje (1, 2).

Pre paramyotóniu je charakteristická pokojová fibrilačná aktivita. Pokiaľ nie je prítomná, môžeme ju vyprovokovať ochladením svalu a cvičením (1, 2). Množstvo fibrilácií sa líši od pacienta k pacientovi (12). Kombinácia mechanografie a elektromyografie ukázala, že v svaloch je na rozdiel od myotónie počas spomalenej dekontrakcie elektrické ticho (12). Pri repetitívnej stimulácii v chlade tiež vidíme výrazný pokles amplitúdy svalového potenciálu (1, 2). V atypických prípadoch s dominujúcou

slabosťou bez stuhnutosti nájdeme pri vôľovej kontrakcii okrem fibrilácií iba znížený nábor motorických jednotiek (5). Elektrofyziológické nálezy pri tzv. myotóniach sodíkového kanála sú podobné ako pri paramyotónii.

#### Diagnostika a liečba

Pri pacientoch s prerušovanou alebo trvalou svalovou stuhnutosťou zapríčinenou tonicitou hyperaktivitou svalových vlákien je treba v prvom rade vylúčiť ochorenia, pri ktorých je príčina situovaná proximálne od nervosvalovej platničky (neuromyotónia, stiff-man syndróm, atď.). Nato využívame krátkodobé farmakologické blokády periférnych nervov, ale najväčšiu výpovednú hodnotu má ovplyvnenie alebo neovplyvnenie svalovej aktivity kurareformnými látkami.

Stanovenie diagnózy myotónie a jej následné zatriedenie spočívalo donedávna hlavne na dôkladnej analýze klinického obrazu, rodinnej anamnézy a vývoja ťažkostí pacienta (2, 5). Z pomocných vyšetrení má zásadný význam elektromyografia (1, 2, 5, 8), ktorú niekedy kombinujeme s mechanografiou svalu počas vôľovej izometrickej kontrakcie (12). Nezastopiteľné miesta stále majú aj provokačné metódy, najmä skúška chladom a záťažový test káliom (2, 4, 5, 8). V posledných rokoch spôsobili prevratnú zmenu v diagnostike objavy molekulárnej genetiky. V tabuľke 1 sú zhrnuté myotónie a myotónie podobné ochorenia spolu s ich génovou lokalizáciou, génovým produktom a typom dedičnosti. Dnes už poznáme lokalizáciu génov známych hereditárnych myotónií (4, 13). Analýza DNA by mala mať rozhodujúce slovo v diagnostickom procese, aj keď zatiaľ nie je dostupná v rutinnej klinickej praxi (4, 8, 9, 10). Svalová biopsia sa

dnes robí zriedka, keďže vo väčšine prípadov neposkytuje pozitívne informácie (4).

Lahšie klinické formy dominantne dedených myotónií obyčajne nevyžadujú farmakologickú liečbu a postihnúť jedinca chorobe a obmedzeniam z nej vyplývajúcim prispôbia pohybový režim a životosprávu. Naopak väčšina pacientov s Beckerovým typom a s myotonia permanens potrebuje dlhodobú medikáciu (4, 5). Najčastejšie sa používajú antiarytmiká (chinidín, procainamid, tocainid, lorcaínid, flexainid) (4, 5, 7, 8), pričom liekom voľby je v súčasnosti mexiletin (4, 8). Podáva sa v dávke 150–750 mg na deň. Úzke terapeutické rozpätie mexiletínu vyžaduje pravidelné kontroly sérových hladín a jeho nasadenie je potrebné konzultovať s kardiológom, pretože nežiaduce účinky v podobe porúch srdcového rytmu nie sú zriedkavé (4). Dobré výsledky sú tiež s niektorými antiepileptikami (karbamazepin, fenytoin) a s inhibítorom karboanhydrázy acetazolamidom (4, 5, 7, 8). Výborná klinická odpoveď na acetazolamid je dokonca jedným z hlavných rozlišovacích znakov samostatnej formy myotónie (7, 10). Dlhšiu dobu je známy aj pozitívny efekt alkoholu na Beckerovu generalizovanú myotóniu, jeho pravidelná konzumácia má však, ako je všeobecne známe, aj viaceré škodlivé účinky. V terapii myotónií sa ďalej bez väčšieho úspechu skúšali kortikoidy, diazepam a blokátory napäťových kalciových kanálov (napr. verapamil) (5). Pri dystrofickej myotónii sa liečba zatiaľ sústreďuje hlavne na poškodenie iných systémov (kardiostimulátory, operácie katarakt) (8), svalovú stuhnutosť sa pokúšame ovplyvniť fenytoinom v dávke 300–400 mg na deň (5). DNA analýza má veľký význam pri identifikácii matiek-prenášačiek dystrofickej myotónie a v prenatalnej diagnostike rizikových plodov (8).

#### Literatúra

1. Aminoff MJ. Electromyography in clinical practice. Second edition. Churchill Livingstone, 1987: 362 s.
2. Kimura J. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle. Second edition. F.A. Davis Company, 1989: 709 s.
3. Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiol Rev*, 1999; 79 (4): 1317–1372.
4. Lehmann-Horn F, Rüdell R. Hereditary nondystrophic myotonias and periodic paralyses. *Curr Opin Neurol*, 1995; 8: 402–410.
5. Mastaglia FL. Genetic myopathies. In: Swash M, Oxbury J. Clinical neurology. Volume II., 1991, Churchill Livingstone, 1302–1307.
6. Meola G, Moxley RT 3<sup>rd</sup>. Myotonic dystrophy type 2 and related myotonic disorders. *J Neurol*, 2004; 23 (2): 1173–1182.
7. Meola G, Sansone V. Treatment in myotonia and periodic paralysis. *Rev Neurol (Paris)*, 2004; 160: 55–69.
8. Nadkarni N, Prior TW, Mendell JR. The impact of molecular genetics on the care of patients with muscle disease. *Curr Opin Neurol*, 1994; 7: 440–442.
9. Padberg GW. The muscular dystrophies and dystrophin. *Curr Opin Neurol*, 1993; 6: 690–691.
10. Ptáček LJ, Tawil R, Griggs RC, Meola G, McManis P, Barohn RJ, Mendell JR, Harris C, Spitzer R, Santiago F, Leppert MF. Sodium channel mutations in acetazolamide-responsive myotonia congenita, paramyotonia congenita and hyperkalemic periodic paralysis. *Neurology*, 1994; 44: 1500–1503.
11. Ptáček LJ, Ziter FA, Roberts JW, Leppert MF. Evidence of genetic heterogeneity among the nondystrophic myotonias. *Neurology*, 1992; 42: 1046–1048.
12. Ricker K. Myotonia, paramyotonia and periodic paralysis. In: Struppler A, Weindl A. Electromyography and evoked potentials, 1985, Springer-Verlag, 245.
13. Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, Pongratz D, Otto M, Heine R, Moxley RT. Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts. *Neurology*, 1994; 44: 1448–1452.
14. Shapiro BE, Ruff RL. Disorders of skeletal muscle membrane excitability: myotonia congenita, paramyotonia congenita, periodic paralysis and related disorders. In: Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC, Ruff RL, Shapiro BE. Neuro-muscular disorders in clinical practice, 2002, Butterworth Heinemann, 987–1020.