

Možnosti časné diagnostiky Duchennovy svalové dystrofie – doporučení pro pediatriy

MUDr. Lenka Juříková

Klinika dětské neurologie, FN Brno a LF MU, Brno

Duchennova svalová dystrofie (DMD) je se svou incidencí 1 : 5 000 nově narozených chlapců nejčastějším svalovým onemocněním dětského věku. Je způsobena mutací v genu pro dystrofin, který se nalézá na X chromozomu. První příznaky zahrnují obvykle opoždění motorického vývoje, potíže s běháním nebo s chůzí do a ze schodů. Později se přidává slabost horních končetin, respirační insuficience a srdeční potíže, které bývají mezi 25.–30. rokem věku příčinou smrti.

Vzhledem k tomu, že v posledních letech prodělal výzkum možností terapie tohoto onemocnění obrovský pokrok, je nutné toto onemocnění odhalit co nejdříve. Např. první schválený lék pro toto onemocnění (ataluren) je schválen již pro chlapce od 2 let. I u ostatních léků v klinickém zkoušení se předpokládá největší efekt u nejmladších pacientů. Jednoduchým nástrojem pro časnou diagnostiku může být vyšetření kreatinkinázy, jejíž výrazná elevace je pro toto onemocnění typická a může být tedy využita jako určitá screeningová metoda pro toto onemocnění.

Klíčová slova: Duchennova svalová dystrofie, kreatinkináza, ataluren.

Possibilities of early diagnosis of Duchenne muscular dystrophy – recommendations for paediatricians

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is with its incidence 1 : 5 000 newborn males the most frequent muscle disease in childhood. It is caused by mutation in dystrophin gene located on X chromosome. First symptoms of DMD include delayed motor milestones, difficult running or climbing stairs, later we can see weakness of shoulder girdle. Cardiomyopathy and respiratory failure most often occur in the third decade. Because of new treatment possibilities, it is necessary to confirm diagnose as soon as possible. E. g. ataluren as a treatment for DMD boys can be used from the age of 2 years. We should test creatine kinase (which elevation more than 100x is typical for DMD) in all boys suspected from DMD as well as in all boys when we do any blood tests.

Key words: Duchenne muscular dystrophy, creatine kinase, ataluren.

Úvod

Duchennova a Beckerova svalová dystrofie (DMD/BMD) jsou jedním z nejčastějších (incidence 1 : 5 000 resp. 1 : 18 000) a nejzávažnějších svalových onemocnění dětského věku (1). Onemocnění je způsobeno mutacemi v dystrofinovém genu, který kóduje tvorbu proteinu dystrofinu. Ten je součástí dystrofin-glykoproteinového komplexu a je důležitý pro stabilizaci sarkolemy během kontrakce a relaxace svalu. Jeho absence pak vyústí ve svalovou slabost, která se postupně zhoršuje.

Dystrofinový gen je vázaný na X chromozom, DMD je tedy X vázané, recesivně dědičné onemocnění, které se klinicky manifestuje především u chlapců, zatímco dívky jsou obvykle asymptomatickými přenašečkami s minimálními potížemi. Tento gen je jedním z největších genů lidského těla, což jej činí náchylným k nejrůznějším typům mutací. Nejčastěji nacházíme delece jednoho nebo více exonů (60 % mutací), 20 % tvoří bodové mutace (z nichž jsou nejčastější non-sense bodové mutace), u cca 10 % pacientů nalezneme

duplikaci exonů a u 5 % prokážeme translokaci či mutace není nalezena (2).

Klinický obraz

První klinické známky onemocnění se obvykle projevují kolem třetího roku života. Typickým projevem bývá porucha chůze, která je nestabilní, kolébavá o široké bázi, často se zevní rotací a později i s tendencí našlapovat na špičky z důvodu kontraktur m. triceps surae. Potíže pacientům dělá i chůze do schodů a ze schodů, běh, skákání, refero-

INZERCE

vány jsou i časté pády. Nápadná bývá i pseudohypertrofie lýtek a bederní hyperlordóza. Jedním z klasických příznaků je i tzv. Gowersův manévra – v situaci, kdy se chlapci potřebují zvednout ze země či z dřepu, používají své ruce a paže a „šplhají“ po svých dolních končetinách. Po několikaletém období relativní stabilizace dochází obvykle po šestém roce věku k progresi svalové slabosti, chlapci postupně ztrácejí schopnost samostatné chůze (většinou mezi 8. až 12. rokem věku) a usedají na vozík. Následně dochází k progresi kontraktur, deformit a skoliózy. Ve druhé dekádě se svalová slabost rozšiřuje i na horní končetiny, šíjové a dechové svalstvo, objevují se i první příznaky srdeční abnormality, zejména dilatační kardiomyopatie a srdeční arytmie. V pozdějších stádiích onemocnění bývá hlavním problémem dechová nedostatečnost s nutností umělé plicní ventilace (3). Kromě vlastního hybného postižení nacházíme až u 1/3 pacientů poruchu intelektu, popisována je i častější asociace s poruchami autistického spektra, ADHD, poruchami školních dovedností a obzvláště – kompulzivní poruchou (4).

Přestože se první typické známky onemocnění objevují, jak bylo zmíněno výše, kolem třetího roku života, při zpětném pátrání v anamnéze často zaznamenáme opoždění motorického vývoje s nespecifickými příznaky. Mezi varovné nedostatky motorického vývoje patří zejména:

- 0–3 měsíce – neudrží hlavičku vleže, pomalé nekoordinované pohyby rukou a nohou

- 3–6 měsíců – málo energie, nesahá po předmětech, neotáčí se
- do 9 měsíců – neleze, nesedí bez opory
- do 12 měsíců – nepřenáší váhu na nožičky
- do 15 měsíců – neobchází
- do 18 měsíců – nechodí

Terapie

V současné době je DMD nevléčitelným onemocněním, existují ale léky ovlivňující jeho průběh. Zlatý standard v léčbě představují kortikoidy, které svým protizánětlivým účinkem mírně zpomalují progresi onemocnění. Zahájení léčby je doporučeno mezi čtvrtým a šestým rokem věku, později je doporučováno rovněž, ale může mít omezenější přínos (5).

Nadějnou metodu léčby představuje tzv. exon skipping, tedy „přeskočení“ exonu pomocí antisense oligonukleotidů. Jde o krátké sekvence RNA, které jsou komplementárními doplňky spojovacích sekvencí těch exonů v pre-mRNA, které chceme odstranit. Fungují tedy jako „molekulární záplaty“ – maskují exony a umožňují spojit ty s kompatibilními konci a následně vytvoření kratšího, ale alespoň částečně funkčního dystrofinu. Tím dochází ke změně fenotypu Duchenne na fenotyp Becker. Tato terapie umožňuje léčbu větší skupině pacientů, v budoucnu by se tímto způsobem mohlo léčit až 80 % pacientů s DMD (6). V USA jsou schváleny již tři léky z této skupiny, další jsou ve fázi klinického testování.

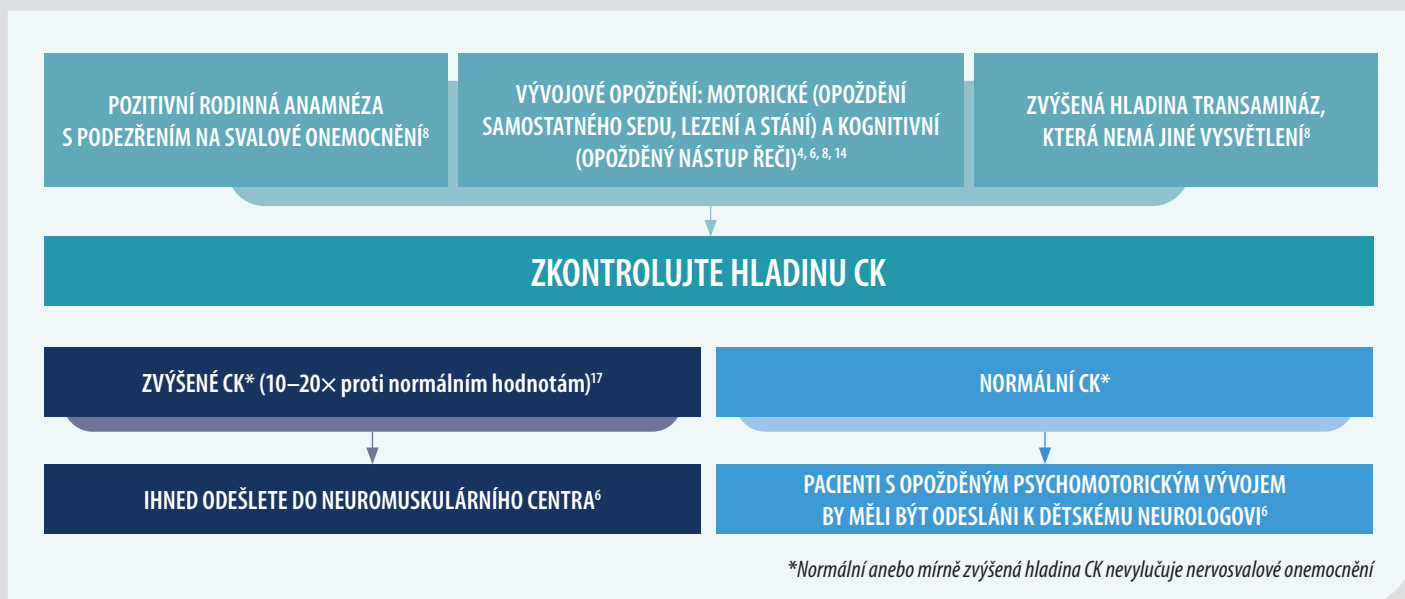
Aktuálně jedinou schválenou léčbu pro pacienty s DMD v Evropě představuje Ataluren. Jedná se o lék, který modifikuje pře-

pis genetické informace (umožňuje obnovení čtecího rámce i přes předčasný stop kodon), a zmírňuje fenotyp pacientů Duchenne na typ Becker. Ataluren je však vhodný pouze pro pacienty, u kterých je příčinou onemocnění tzv. nonsense mutace v genu pro dystrofin, a tu nacházíme u cca 13 % pacientů (7). Aktuálně je léčba schválena pro chodící pacienty starší dvou let s minimální hmotností 12 kg. Preparát je určen k perorálnímu podání ve formě rozpustného prášku, který se užívá 3× denně v celkové dávce 40 mg/kg/den.

Diagnostika

Jak vyplývá z výše uvedeného, je nutné tyto pacienty diagnostikovat včas, aby mohli co nejdříve profitovat z event. dostupné léčby nebo se mohli účastnit klinických studií. Velmi důležité je i včasné zahájení rehabilitace, která je rovněž nezbytná pro zachování svalové síly.

Podezření na toto onemocnění obvykle vzniká na základě klinického obrazu. Ať už se jedná o příznaky typické nebo varovné nedostatky v motorickém vývoji (viz klinický obraz), je nutné v první řadě doplnit laboratorní odběry. Typicky nacházíme výraznou elevaci transamináz (ALT, AST) a zejména mnohonásobně zvýšené hodnoty svalových enzymů (CK, LD, myoglobin). Zejména elevace kreatinkinázy (CK), a to až více než stonásobně, je pro toto onemocnění typická. Elevaci nacházíme již v novorozeneckém věku, hodnota bývá největší mezi třetím a šestým rokem života, a poté velmi pozvolna klesá (v důsledku úbytku svalové hmoty). Nikdy se



však neblíží normálním hodnotám. V případě nálezů elevace CK doplňujeme molekulárně genetické vyšetření. V první řadě je indikováno vyšetření metodou MLPA, které je schopno odhalit delece a duplikace v dystrofinovém genu. Při negativitě tohoto vyšetření je doplněno sekvenování dystrofinového genu, které prokáže mj. i bodové mutace. Diagnostický proces, viz obr. 1.

Celý diagnostický proces včetně kompletního molekulárně genetického vyšetření trvá průměrně 3–6 měsíců. Podle dostupných studií je průměrná doba od prvních příznaků ke stanovení diagnózy 2,5 roku (8). Jak již bylo zmíněno výše, je však nutné zahájit rehabilitaci a event. léčbu co nejdříve. Terapie atalurenem je schválena již od 2 let věku. Podezření na onemocnění by tedy ideálně mělo vzejít nejpozději v 18 měsících, aby bylo zaručeno, že pacient bude do svých druhých narozenin diagnostikován. Vzhledem k tomu, že nejjednodušším „screeningovým“ nástrojem je zvýšená hodnota CK, je doporučeno toto vyšetření provést u všech pacientů s podezřením na DMD na základě klinického obrazu. Velmi vhodné je také doplnit vyšetření CK u všech chlapců

při rutinních laboratorních odběrech, nejlépe pak do 18 měsíce věku. Je-li hodnota CK zvýšená, pacienta odeslat do nervosvalového centra k dalšímu došetření.

Kazuistika

Chlapec narozen v říjnu 2014, rodinná anamnéza neurologicky nevýznamná. Byl narozen v termínu, porod byl spontánní poporodní adaptace v normě. Dle maminky byl jeho motorický vývoj od počátku lehce opožděn, samostatně seděl téměř v roce, chodit začal v 18 měsících.

Od narození byl sledován na urologii pro retenci varlete, operační řešení proběhlo v lednu a únoru 2017 s následnou revizí v roce 2018. V roce 2019 proběhla orchideopexie a v témže roce sanace chrupu v CA z důvodu nemožnosti ošetření bez narkózy. Všechny narkózy proběhly bez komplikací, před žádnou z operací však neměl pacient laboratorní odběry.

Teprve v únoru 2021 byl vyšetřen na ortopedii pro chůzi po špičkách. Současně rodiče i pacient udávali potíže s chůzí do a ze schodů a s chůzí na delší vzdálenost. Zvednout se ze země bez pomoci rukou již v této době nebyl schopen. Ortoped velmi správně indikoval

doplnění svalových enzymů, kde byla zjištěna výrazná elevace CK (294,8 μ kat/l), ALT (6,14 μ kat/l), AST (7,31 μ kat/l) i myoglobinu (1119,4). Následně bylo doplněno molekulárně genetické vyšetření, které prokázalo non sense bodovou mutaci v dystrofinovém genu. V listopadu 2021 (tedy v 7 letech) byla u chlapce zahájena terapie atalurenem. Pokud by byly laboratorní odběry doplněny již před první operací, mohl chlapec profitovat z této terapie o několik let dříve.

Závěr

Duchennova svalová dystrofie je sice vzácné, ale velmi závažné onemocnění. I když je stále nevyléčitelným onemocněním, tak pokroky ve specializované, multioborové péči, stejně jako nové možnosti terapie, výrazně prodlužují život pacientů, zvyšují kvalitu jejich života a umožňují jim vést samostatný život mnohem delší dobu, než tomu bylo v minulosti. Aby byla léčba co nejefektivnější, je však nutné tyto pacienty diagnostikovat včas. Jednoduchým „screeningovým“ vyšetřením může být vyšetření kreatinkinázy, kterou bychom měli vyšetřit u všech chlapců, ideálně do 18 měsíců věku.

LITERATURA

1. Duan D, Goemans N, Takeda S, et al. Duchenne muscular dystrophy. Nat Rev Dis. Primers. 2021;7:13.
2. Dent KM, Dunn DM, von Niderhausern AC, et al. Improved molecular diagnosis of dystrophinopathies in an unselected clinical cohort. Am J Med Genet A. 2005;134:295-298.
3. Juříková L, Bálintová Z, Haberlová J. Duchennova svalová dystrofie. Neurol. praxi 2019;20(3):180-182.
4. Juříková L, Danhofer P, Bálintová Z, Pejčochová J, Ošlejšková H. Neuropsychiatrické komorbidity u pacientů s Du-

5. Gloss D, Moxley R, Ashwal S, et al. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy. Neurology Feb. 2016;86(5):465-472.
6. Aartsma-Rus A, Bremmer-Bout M, Janson AAM, et al. Targeted exon skipping as a potential gene correction therapy for Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscular Disorders. 2002 Oct.(12):71-77.
7. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne mus-

8. Cialfoni E, Fox DJ, Pandya S, et al. Delayed Diagnosis In Duchenne Muscular Dystrophy: Data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). J Pediatr. 2009 Sep;155(3):380-385.
9. Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;390(10101):1489-1498.