

Dilatační kardiomyopatie a myopatický syndrom u čtyřicetiletého muže

Edvard Ehler¹, Petr Vojtíšek², Jana Sedláčková³, Lenka Fajkusová³, Josef Zámečník⁴

¹ Neurologická klinika, Pardubická krajská nemocnice, a. s., a Fakulta zdravotnických studií Univerzity Pardubice,

² Kardiologická klinika, Pardubická krajská nemocnice, a. s., a Fakulta zdravotnických studií Univerzity Pardubice,

³ Centrum molekulární biologie a genové terapie, Fakultní nemocnice Brno,

⁴ Ústav patologie a molekulární medicíny, Fakultní nemocnice Motol a 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Ehler E, Vojtíšek P, Sedláčková J, et al. **Dilatační kardiomyopatie a myopatický syndrom u čtyřicetiletého muže.** *Cor Vasa* 2010;52:734–738.

U svalových dystrofií je postiženo kosterní svalstvo a v některých případech i myokard. Kardiomyopatie se může objevit současně s myopatickým syndromem, ale může mu i předcházet. U Beckerovy svalové dystrofie (BMD) se nejčastěji vyskytuje dilatační kardiomyopatie. Představujeme kasuistiku 40letého muže se svalovou slabostí a únavou začínající již ve školním věku. Při progresi myopatického syndromu a kardiologem diagnostikované dilatační kardiomyopatie jsme vyslovili podezření na BMD. Analýza DNA neprokázala delece ani duplikace v genu Duchenneovy svalové dystrofie (DMD) ani jinou svalovou dystrofii. Svalová biopsie s imunohistochemickou analýzou sarkolemálních proteinů nasvědčovala BMD. V genu DMD na úrovni mRNA byla nalezena delece 4. exonu. Následně byla provedena analýza DNA (izolované z periferní krve) a detekována inverze (mutace). Cílem našeho sdělení je upozornit na přítomnost a závažnost kardiomyopatie při Beckerově svalové dystrofii a na možnost diagnostiky analýzou svalové mRNA získané ze svalové biopsie.

Klíčová slova: Dilatační kardiomyopatie – Beckerova choroba – Myopatický syndrom – Biopsie svalu – Genetické vyšetření

Ehler E, Vojtíšek P, Sedláčková J, et al. **Dilated cardiomyopathy and mild myopathic syndrome in a 40-year-old man.** *Cor Vasa* 2010;52:734–738.

In muscular dystrophies, there are pathological changes in skeletal muscles and, in many cases, also in the myocardium. While cardiomyopathy may manifest itself at the same time as myopathic syndrome, it may develop even earlier. Becker muscular dystrophy (BMD) is most often associated with dilated cardiomyopathy. We present the case report of a 40-year-old man with fatigue and muscle weakness beginning in his school age. Progression of myopathic syndrome and the presence of dilated cardiomyopathy (with the latter diagnosed by a cardiologist) raised suspicion of BMD. The diagnostic work-up was not easy. DNA analysis revealed neither deletion nor duplication in the DMD (Duchenne muscular dystrophy) gene or genes of other muscular dystrophies. Muscle biopsy combined with immunohistochemical analysis of sarcolemmal proteins suggested BMD. Deletion of exon 4 in the DMD gene was eventually found on the mRNA level. Subsequent analysis of DNA (isolated from peripheral blood) identified an inverse mutation (splice junction mutation of exon 4). The aim of our article is to draw attention to the presence and significance of cardiomyopathy in BMD. The diagnostic potential of analysis of muscular mRNA obtained by muscle biopsy is also mentioned.

Key words: Dilated cardiomyopathy – Becker disease – Myopathic syndrome – Muscle biopsy – Genetic testing.

Adresa: doc. MUDr. Edvard Ehler, CSC., Neurologická klinika, Pardubická krajská nemocnice, a. s., Kyjevská 44, 532 03 Pardubice, Česká republika, e-mail: edvard.ehler@nemocnice-pardubice.cz

Úvod

Dilatační kardiomyopatie (DKMP) je chronické onemocnění myokardu charakterizované zvětšenými srdečními oddíly s porušenou systolickou funkcí levé srdeční komory nebo obou srdečních komor. Nejčastěji se genetický podklad u DKMP neprokáže. Dilatační kardiomyopatie se manifestuje nejčastěji ve středním věku a její incidence je odhadována u 8 na 100 000 obyvatel.^{1,2}

Pokud je kardiomyopatie dilatačního typu a je spojena s lehkým myopatickým syndromem, je nutno uvažovat o primárním neuromuskulárním onemocnění s postižením kosterního i srdečního svalu, zejména o některé ze svalových dystrofií. A jde-li o muže středního věku s progredující svalovou slabostí již od školních let, vzniká podezření na Beckerovu svalovou dystrofii či pletencovou formu svalové dystrofie.³ Diagnostický proces nebývá

Tato práce byla podpořena výzkumným záměrem MZOFNM2005.

zdaleka přímočarý, a proto lékař musí vytrvat a dojít k definitivní diagnóze pomocí moderních histochemických a molekulárně genetických metod. Kasuistiku muže s Beckerovou svalovou dystrofií (BMD), s potížemi již ve školním věku a komplikovaným diagnostickým procesem uvádíme s úmyslem poukázat na současné rozšiřující se možnosti diagnostiky neuromuskulárních onemocnění.

Kasuistika

Čtyřicetiletý muž, aktivní podnikatel technického zaměření, byl vyšetřen v EMG laboratoři Neurologické kliniky Pardubické krajské nemocnice pro zhoršující se chůzi, svalovou únavu a slabost. V dětství byl sledován na endokrinologii pro „opožděný vývoj kostí“ a rovněž pro chronickou hepatitidu s elevací jaterních enzymů. Ve 12 letech mu byla provedena biopsie jater s nálezem velmi lehkých necharakteristických změn. Má dva zdravé bratry, otec zemřel v 62 letech na hepatální selhání. Má dva syny (dvojčata, 18 let, zdravá), matka se léčí pro gastritidu a hypotyreózu. V širší rodině se nevyskytly kardiomyopatie ani svalová onemocnění.

Od dětství udává menší svalovou výkonnost, obtížnou chůzi do schodů, oslabení paží, ramen, prsních svalů. V posledních šesti letech se po námaze začaly objevovat slabosti svalů – nebyl schopen se postavit na kole do pedálů, tři roky se nezvedne ze dřepu bez pomoci rukou, potíže se zhoršují v teple i po zátěži.

V neurologickém nálezů jsou atrofie a slabosti v oblasti pletenců (m. pectoralis major, m. latissimus dorsi, horší fixace lopatek, slabosti gluteů) a proximálních segmentů končetin (paží i stehů), plošší mimika (více vlevo), dřep jen s pomocí horních končetin, chůze mírně kolébavá a pomalá. Stisk – vpravo 34 kg, vlevo 46 kg. Nevelké pseudohypertrofie lýtek a deltových svalů. Svede chůzi po patách i špičkách. Není patrné zkrácení svalů.

EMG vyšetření prokázalo nižší amplitudy M-odpovědi (pro m. vastus lateralis, m. abductor hallucis, m. extensor digitorum brevis), jinak s přiměřenými rychlostmi vedení v motorických vláknech a normálním senzitivním neurogramem. Při jehlové EMG byly prokázány komplexní repetitivní výboje v m. tibialis anterior a užší, nižší a polyfázické akční potenciály motorických jednotek (MUP) v m. tibialis anterior a m. vastus lateralis. EMG nález svědčil pro myogenní lézi.

V krvi zjištěn nízký kreatinin (36 $\mu\text{mol/l}$; norma 53,0–83,0 $\mu\text{mol/l}$), vyšší volný myoglobin (459 $\mu\text{g/l}$; 25–72), kreatinkináza (88 $\mu\text{kat/l}$; 0,58–3,87), laktátdehydrogenáza (5,21 $\mu\text{kat/l}$; 1,67–3,17), alaninaminotransferáza (2,50 $\mu\text{kat/l}$; 0,10–0,78), aspartátaminotransferáza (3,14 $\mu\text{kat/l}$; 0,05–0,72). Koncentrace bilirubinu i γ -glutamyltransferázy byly zcela v normě.

Kardiologické vyšetření: Výška 170 cm, váha 65 kg, TK 110/70 mm Hg, 70/min, normální interní nález včetně fyzikálního nálezu na srdci.

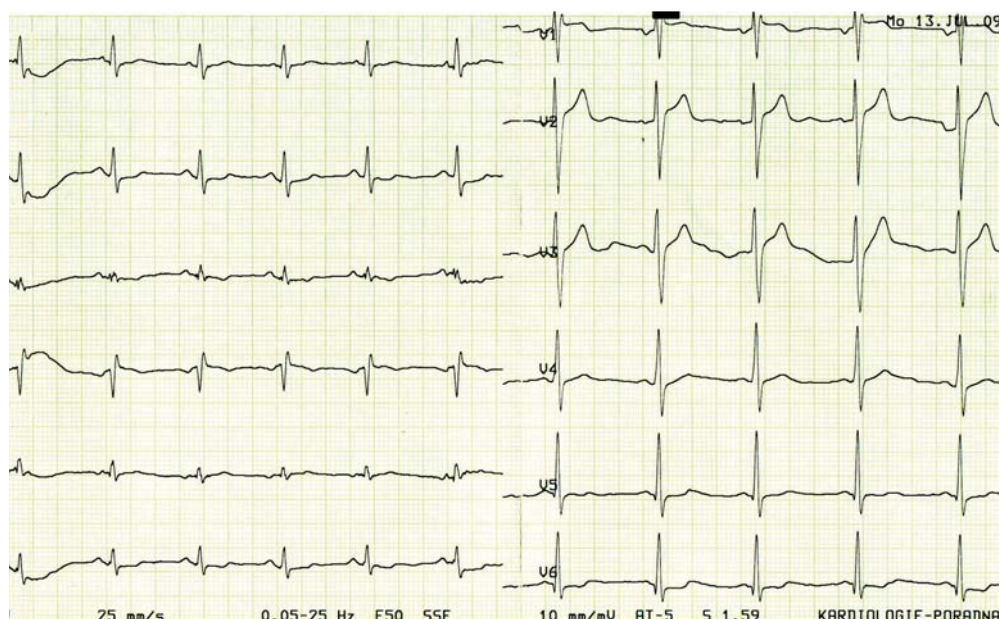
EKG: Sinusový rytmus, PR 160 ms, QRS 100 ms, inkompletní blokáda pravého Tawarova raménka (RBBB), ST izoelektrické, preterminálně negativní T V₆ (obrázek 1).

Transthorakální echokardiografie: Difúzní porucha kinetiky, zejména zadní stěny, a hraniční dilatace levé komory (58 mm). Systolická dysfunkce LK – ejekční frakce 34 %. Není mitrální regurgitace. Není plicní hypertenze (obrázek 2).

Koronarografie: Normální nález na koronárních tepnách. Difúzně oslabené kontrakce LK, EFLK 33 %, tlak v levé komoře na konci diastoly (LVEDP) 9 mm Hg, není mitrální regurgitace, vyloučen aortální gradient.

Genetické vyšetření: Analýza DNA pro detekci mutací v genu pro calpain-3 (CAPN3), analýza DNA pro detekci myotonické dystrofie DM1 i DM2 a analýza delecí a duplikací v genu DMD/BMD – vše v normě.

Metabolický screening zaměřený na deficit kyselé maltázy (Pompeho chorobu) byl negativní.



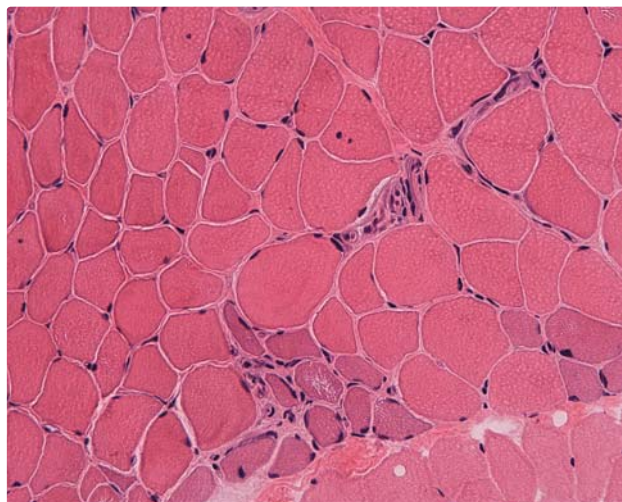
Obrázek 1 Záznam EKG; inkompletní blok pravého Tawarova raménka, preterminálně negativní T III, aVF, V₆



Obrázek 2 Echokardiografie; hraniční dilatace (58 mm) a systolická dysfunkce levé srdeční komory (ejekční frakce 34 %)

Při svalové biopsii z m. vastus lateralis dex. byl zjištěn myopatický vzorec změn s velikostním kolísáním svalových vláken a floridní degenerací a regenerací svalových vláken (obrázek 3). Imunohistochemické reakce s imunofluorescenční verifikací ozřejmily prakticky úplné chybění dystrofinových domén DYS 1 (tyčinková doména) a DYS 3 (N-terminální doména), exprese C-terminální domény dystrofinu (DYS 2) byla bez defektu, ložiskově však byla oslabena. Na povrchu vláken byla difuzní up-regulace N-utrofinu (obrázek 4).

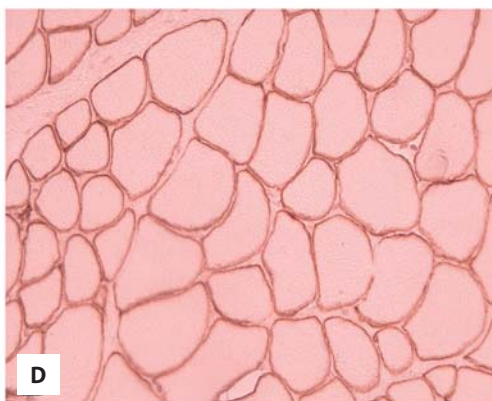
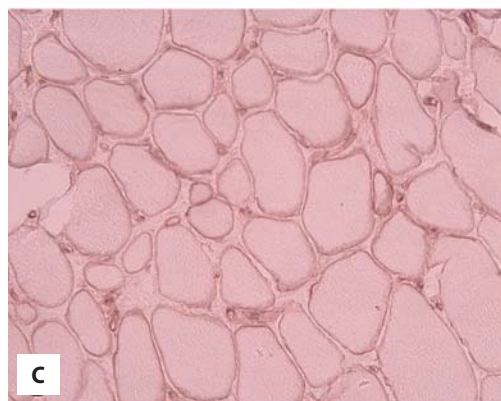
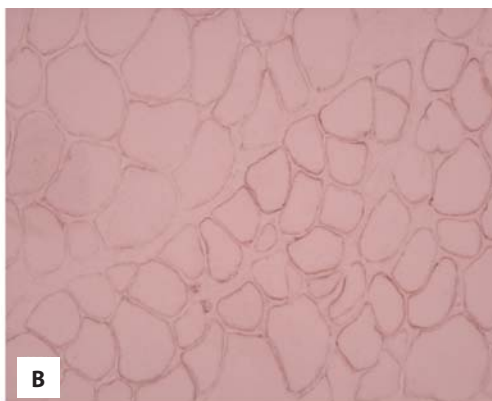
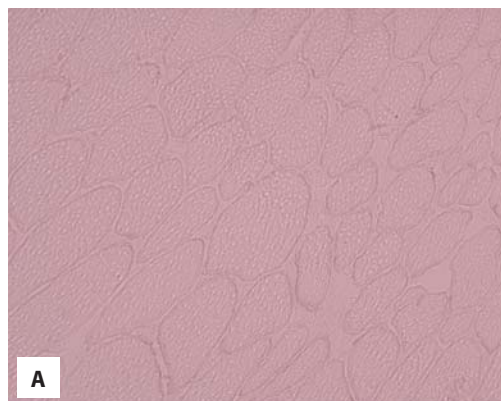
Expresce ostatních vyšetřovaných sarkolemálních proteinů (čtyři třídy sarkoglykanů, β -dystroglykan, merosin a dysferlin) i emerinu byly v normě. Nález svědčil pro



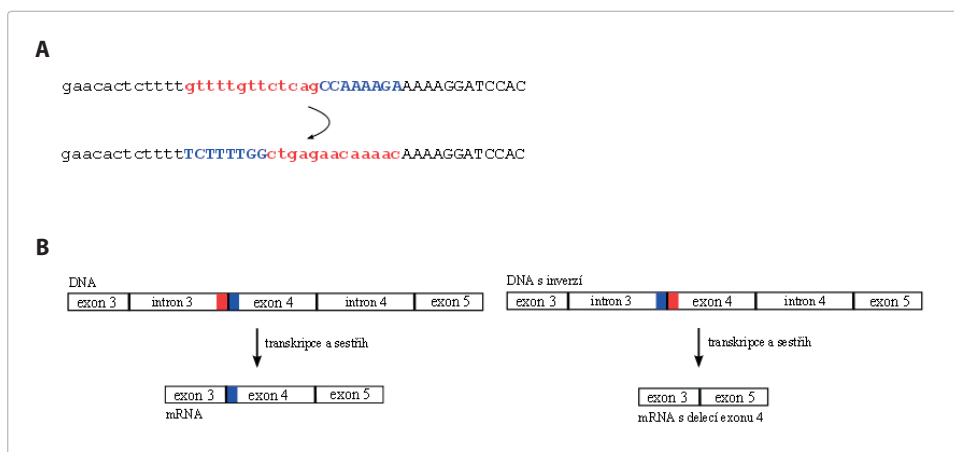
Obrázek 3 Isopentanem mražený řez barvený hematoxylinem-eosinem – myopatický vzorec změn s floridní degenerací a regenerací svalových vláken, originální zvětšení 400krát

dystrofinopatii, vzhledem k imunoprofilu spíše pro fenotyp BMD. Doporučeno bylo molekulárně genetické vyšetření mRNA dystrofinového genu.

Genetické vyšetření mRNA získané ze svalové biopsie detekovalo delecí 4. exonu v genu DMD. Následná analýza genu DMD na úrovni DNA izolované z periferní krve odhalila mutaci (c.187-13_194inv21), která mění místo sestřihu exonu 4 a způsobuje jeho delecí na úrovni mRNA. Tato delecí nemění čtecí rámec translace. Nález tak definitivně potvrdil diagnózu dystrofinopatie typu Beckerovy svalové dystrofie (obrázek 5).



Obrázek 4 Imunohistochemické vyšetření svalové biopsie. Prakticky úplný deficit tyčinkové domény dystrofinu (A). Oslabení a ložiskový deficit C-terminální domény dystrofinu (B). Up-regulace N-utrofinu na povrchu svalových vláken (C). Pro srovnání – normální exprese sarkoglykanu alfa (D). Originální zvětšení 400krát.



Obrázek 5 Genetická analýza – c.187-13_194inv. (A) Sekvence DNA genu DMD za fyziologických podmínek a s inverzí v oblasti rozhraní intronu 3 a exonu 4. Malá písmena – intron; velká písmena – exon; barevně – oblast, která je invertována. (B) Transkripce a sestřih DNA bez inverze a s inverzí. Přítomnost inverze vede k delecí exonu 4 na úrovni mRNA.

Diskuse

Beckerova svalová dystrofie je lehčí formou dystrofinopatie. Od DMD se liší pomalejší progresí klinického nálezu a charakterem poruchy exprese dystrofinu na proteinové úrovni. Incidence BMD se udává 7,2 na 100 000 obyvatel za rok a přibližně u 10 % nemocných jde o spontánní mutace. Beckerova svalová dystrofie má charakteristické klinické nálezy (tabulka 1). U některých nemocných se objeví pouze myalgie, myoglobinurie, kardiomyopatie či asymptomatická zvýšená hodnota kreatinkinázy v krvi.^{4,5} U našeho nemocného se již od školního věku objevily svalové slabosti – nevykonnost v hodinách tělocviku, i zvýšená koncentrace svalových enzymů. Bylo vysloveno podezření na hepatální poruchu, dokonce provedena biopsie jater, avšak výsledek nevykazoval podstatnější patologický nález. Zhoršení svalové výkonnosti a dušnost se objevily až po 35. roce věku.

Gen dystrofinu se nachází na chromosomu Xp21 a je tvořen 2,4 Mb genomické DNA, zahrnuje 79 exonů, které kódují transkript (mRNA) o velikosti 14 kb.⁶ Vzhledem k velikosti genu se vyskytuje vysoký podíl spontánních mutací, které jsou podkladem až třetiny nových případů choroby.⁷ Rozsáhlé delecce se vyskytují u více než dvou třetin nemocných s dystrofinopatií. Bodové mutace jsou podkladem dystrofinopatií u 15–20 % nemocných. Asi u 10 % pacientů s BMD se vyskytují bodové mutace na úrovni DNA, které mohou být podkladem delecce exonu na úrovni mRNA. Následně je produkován změněný dystrofin.⁸

Ve svalové biopsii se na rozdíl od DMD při imunohistochemické analýze sarkolemálních proteinů s použitím

protilátek proti karboxyterminální doméně prokáže u BMD dystrofin bez deficitu. N-terminální doména a tyčinková doména dystrofinu však bývají variabilně deficientní, případně je jejich průkaz zcela negativní. Někdy ale není deficit jednotlivých domén u BMD patrný vůbec a přítomno je jen nevýrazné ložiskové oslabení exprese. V těchto případech je namísto vyšetřit svalovou tkáň nikoli imunohistochemicky, ale pomocí metody Western blotting, která odhalí snížené množství nebo zmenšenou délku exprimovaného proteinu.⁹ Popsaný nález v našem případě svědčil pro BMD a byl pro nás podnětem k dalšímu pátrání po genetickém průkazu. Předchozí DNA analýza (z krevních leukocytů) neprokázala větší delecce nebo duplikace v dystrofinovém genu. Dalším pokračováním analýzy genu DMD je sekvenování všech exonů. Vzhledem k počtu exonů je tato analýza časově náročná. Proto, pokud byla odebrána svalová biopsie, je jednodušší a rychlejší provést analýzu mRNA izolované ze svalové biopsie. Na úrovni mRNA je možné detekovat netypické sestřihové varianty a metodou „protein truncation test“ mutace vedoucí k předčasnému ukončení translace. Detekovaná sestřihová varianta byla způsobena inverzí na úrovni DNA, což je neobvyklý typ mutace v genu DMD. Sestřihové mutace jsou u BMD popsány, ale zpravidla jsou důsledkem bodové mutace na úrovni DNA.^{3,4}

Postižení srdce u BMD je nezávislé na stupni postižení kosterních svalů, někdy je popisováno závažnější postižení u starších jedinců. Při pečlivém vyšetření má více než polovina pacientů se subklinickým nebo benigním postižením kosterních svalů diagnostikovan i nález srdeční. Progrese závažnosti onemocnění je častá.

Choroba se manifestuje jako kardiomyopatie, nejčastěji dilatační.^{10,11} V diagnostice je nejdůležitější echokardiografické vyšetření. Nálezy jsou sice nespecifické, nejčastěji pozorujeme iniciálně různý stupeň hypertrofie komor, později dilataci levé komory, poruchy její kinetiky (i ložiskové) a systolickou dysfunkci levé komory. V důsledku dysfunkce papilárních svalů a dilatace anulu se můžeme setkat i s mitrální regurgitací. U našeho nemocného je dominantním echokardiografickým nálezem difúzní porucha kinetiky LK, zejména její zadní stěny, a její systolická dysfunkce (EFLK 34 %). Je zatím bez manifestních známek srdeční slabosti.

Tabulka 1 Charakteristiky BMD

- Rodinná anamnéza – sluchitelná s recesivní dědičností vázanou na chromosom X
- Chůze je zachována i po 15. roce věku
- Pletencová distribuce svalové slabosti
- Hypertrofie lýtek (pseudohypertrofie)
- U mnoha nemocných je výrazná slabost čtyřhlavých svalů („quadriceps myopathy“)

Na EKG se můžeme setkat se změnami nespecifickými, relativně častý je nález blokády levého či (jako v našem případě) pravého Tawarova raménka.^{12,13}

Specifická léčba neexistuje. Nebyl prokázán vliv léčby snižující napětí stěny komory (např. inhibitory ACE) na progresi dysfunkce komory. Manifestní srdeční insuficienci léčíme konvenčně. U některých nemocných je indikována transplantace srdce.¹⁴

Závěr

Beckerova svalová dystrofie je až v 50 % případů provázena kardiomyopatií, která je z 90 % dilatačního typu a představuje další omezení zátěže takto postiženého muže. Každý nemocný s diagnostikovanou BMD by měl být podrobně vyšetřen kardiologem. Klíčovou roli v kardiologickém přístupu má echokardiografie. A naopak, pokud kardiolog diagnostikuje neobvyklou dilatovanou kardiomyopatii u mladého muže, má pomýšlet na možnost svalové dystrofie.

Literatura

1. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Eng J Med* 1994;331:1564–1575.
2. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;9:270–276.
3. Bednařík J. Nemoci kosterního svalstva. Praha: Triton, 2001:470.
4. Amato AA, Russell JA. Neuromuscular disorders. New York: McGraw Hill Medical, 2008:775.
5. Barnes PRJ, Hilton-Jones D. Myopathies in clinical practice. London: Martin Dunitz, 2003:174.
6. Schwartz M, Duno M, Palles AL, et al. Deletion of exon 16 of the dystrophin gene is not associated with a disease. *Hum Mutat* 2007;948:1–6.
7. Torella A, Trimarco A, Bianco Fdel V, et al. One hundred twenty-one dystrophin point mutations detected from stored DNA samples by combinatorial denaturing high-performance liquid chromatography. *J Mol Diagn* 2010;12:65–73.
8. Sedláčková J, Vondráček P, Hermanová M, et al. Point mutations in Czech DMD/BMD patients and their phenotypic outcome. *Neuromuscul Disord* 2009;19:749–753.
9. Vogel H, Zámečník J. Diagnostic immunohistology of muscle diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64:181–193.
10. Melacini P, Fanin M, Danieli GA. Cardiac involvement in Becker muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1927–1934.
11. Wexler R, Elton T, Pleister A, Feldman D. Cardiomyopathy: an overview. *Am Fam Physician* 2009;70:778–784.
12. Finsterer J, Stöllberger C, Quasthoff C. Wolff-Parkinson-White syndrom as initial manifestation of Becker muscular dystrophy. *Herz* 2008;33:307–310.
13. Stöllberger C, Winkler-Dworak M, Blazek G, Finsterer J. Association of electrocardiographic abnormalities with cardiac findings and neuromuscular disorders in left ventricular hypertrabeculation non-compaction. *Cardiology* 2007;107:374–379.
14. Saito M, Kawai H, Akaike M. Cardiac dysfunction with Becker muscular dystrophy. *Am Heart J* 1996;132:642–647.

Došlo do redakce 10. 6. 2010

Přijato 2. 11. 2010