

# Myopatie s kardiomyopatií

Jana Junkerová<sup>1</sup>, Iva Procházková<sup>2</sup>, Lenka Fajkusová<sup>3</sup>

1 **Neurologická** klinika Fakultní nemocnice Ostrava

2 **Kardiochirurgické** centrum Fakultní nemocnice Ostrava

3 Oddělení lékařské **genetiky** Fakultní nemocnice Brno

# kazuistika 1

- muž, 1973, bez zdravotních potíží do svých **34 let**
- **pád** z výše za nejasných okolností, hospitalizován s frakturou obratlů
- EKG - blok levého Tawarova raménka s **AV blokem** 2. stupně a echokardiograficky dilatační KMP s EF LK 30 %. S odstupem tří let **implantace defibrilátoru**.
- 5 let po úrazu - **myopatie** - lehká slabost pletencového svalstva HKK, DKK, tuhost a bolestivost svalů s křečemi, bez atrofizace.
- neurologické vyšetření - susp myopatie i v EMG + myotonické výboje, opakovaně **elepace CK-s**, myoglobin-s v normě. Svalová **biopsie** se suspekci na PROMM nebo EmeryDreifussovou svalovou dystrofií - neprůkazný nález.
- **genetické vyšetření panelu genů asociovaných s neuromuskulárními chorobami - NGS**
- mutace v genu CLCN1 v heterozygotním stavu c. 2680C>T,p.(Arg 894\*), popsána jako **patogenní** a spojená s kongenitální myotonií s AR i AD typem dědičnosti.
- mutace v genu MYH6 v heterozygotním stavu - **varianta nejasného klinického významu** c.3584G>A(p.Arg1195His), spojená s klinickou jednotkou uváděnou v odborné literatuře pod názvem **Cardiomyopathy dilated 1EE, Cardiomyopathy hypertrophic 14, Atrial septal defekt 3** s AD dědičnosti <sup>(1)</sup>.
- genetický nález variant nejasné významnosti nelze s určitostí označit za patogenní bez potvrzení téže odchylky alespoň u jednoho z rodičů. Tyto informace nemáme, což nesnižuje naši **suspekci na etiologii kardiologických potíží pacienta**.

# kaziustika 2

- muž, 1974, 42 let, aktivní rekreační sportovec.
- v 38 letech věku **synkopa**, EKG - **AV blok 2.** stupně, implantován **kardiostimulátor**. Pro paroxysmální fibrilaci síní provedena RFA, ale recidiva arytmiie. Echokardiograficky nedilatovaná levá komora srdeční, dilatace mitrálního i trikuspidálního anulu a středně závažná regurgitace
- o tři roky později **i-CMP kardioembolické etiologie**. Levostranná lateralizace a lehká **pletencová slabost** ztěžující rehabilitaci
- lab - trvající signifikantní **elevace CK** a myoglobinu v séru, EMG jasně myopatický vzorec
  
- RA: **otec pacienta** byl kardiologicky sledován pro AV blok 2. st., měl 2x i-CMP nespecifikované etiologie a zemřel v 51 letech pod obrazem srdečního selhání, rovněž bez dalšího upřesnění
- **genetická konzultace** - susp. Emery-Dreifussova svalová dystrofie nepotvrzena - **metoda NGS**.
  
- mutace v genu LMNA v heterozygotním stavu - sekvenční změna c.673C>T ; p.(Arg225\*), která vede k vytvoření předčasného terminačního kodonu a v literatuře je popsána jako patogenní
  
- mutace v genu LMNA - tzv. **LMNA vázaná dilatační kardiomyopatie** s dilatací levé komory, redukcí její systolické funkce, poruchou převodního systému a arytmiemi. Manifestace v časně dospělosti do středního věku. Převodní poruchy předcházejí dilataci srdečních oddílů i o dekádu. Symptomatická DCM - srdeční selhávání, embolizace, nebo náhlá smrt. Postižení kosterního svalstva se projevuje jako pletencový myopatický syndrom se zvýšením svalových enzymů v séru (2, 3).
  
- fenotyp, resp. klinické potíže pacienta, **svědčí pro LMNA-vázanou dilatační kardiomyopatii 1A**, čemuž **odpovídá i typ dědičnosti** vyplývající z rodokmenu a segregací nalezené varianty v rodině.

# kazuistika 3

- Muž, 1964 , věk 55 let.
- od 34 let **úbytek svalové hmoty a síly** proximálních i distálních svalů především DKK, amyotrofie lýtek
- lab.- trvající **elevace CK** a myoglobinu-s
- **genetické vyšetření** - vzhledem k negativní RA v limitovaném rozsahu na LGMD, negativní
- **biopsie svalu** - nejednoznačná, susp na polymyozitidu. Kortikoidní léčba po roce ukončena pro neefektivitu. Testování **metabolických svalových defektů** - negativní.
  
- ve 49 letech - **kardiologické problémy**. Tachyfibrilace síní a posttachykardická dysfce LK s EF 30 %, implantován BiV **kardiostimulátor** a následně RFA AV junkce, zlepšení EF LK na 50 %
- 
- arytmie ... **žádost o rozšíření genetického testování - NGS**
- varianta se změnou smyslu kodonu c.4275G>T, p.Gln1419His v genu SYNE1  
a varianta s možnou změnou sestřihu c.3161-1G>A v genu TTN, obě v heterozygotním stavu
  
- patogenní mutace genu SYNE1 - **dědičná Emery-Dreifuss svalové dystrofie 4. typu** , AD
- patogenní mutace genu TTN - **pletencová svalová dystrofie typu 2J, myopatie s časným začátkem s kardiomyopatií, tibiální svalovou dystrofií** s pozvolným nebo pozdním počátkem vzniku. Obě onemocnění - AR i AD typ dědičnosti (4).
  
- genetickým šetřením dvou sourozenců pacienta se nepodařilo podložit kauzalitu obou genů při rozvoji myopatie a kardiomyopatie, **úvahu o této možné etiologii ale neopouštíme**.

# kazuistika 4

- muž, 1955
- od 56 let **slabost pletencového svalstva** a snižující se tolerance svalové práce
- perzistující **elepace CK** a myoglobinu-s, EMG chronické myogenní změny. Svalová **biopsie** vyloučila získané svalové onemocnění AI eti, strádavé onemocnění a nejznámější typy LGMD, které je možno histochemicky specifikovat
- **genetická konzultace - NGS**
- gen ATP2A1 dvě sekvenční změny DNA s nejasnou klinickou významností: varianta c.2173G>A p.Ala725Thr a varianta c.2437G>A, p.Asp813Asn - **Brody myopatie** s AR typem dědičnosti
- gen COL6A2 varianta nejasného významu c.2935G>A, p.Asp979Asn v heterozygotním stavu - **Bethlem myopatii 1** s AD i AR typem dědičnosti a Ullrich congenital muscular dystrophy 1, s AD i AR typem dědičnosti <sup>(5)</sup>.
- v současné době **nelze s jistotou určit**, zda mutace ve výše uvedených genech vysvětlují potíže pacienta
- kardiomyopatie s převodními poruchami patří do klinického obrazu těchto jednotek a pacientovi jsme **doporučili kardiologickou dispenzární péči**

# kazuistika 5 a 6

- chlapec, 1998
- **myopatický pletencový syndrom**, začátek potíží v 7 letech
- lab - perzistující **elevace CK** a myoglobinu-s
- echokardiograficky - lehká hypertrofie levostranných srdečních oddílů, kontrolní echokardiografické vyšetření z jiného pracoviště, v odstupu tří měsíců, bylo popsáno jako normální. EKG bylo vyšetřeno opakovaně a popis byl vždy hodnocen jako normální.
  
- otec chlapce, 1975 - asymptomatický po neurologické i kardiologické stránce, aktivní rekreační sportovec. Perzistující **elevace CK** v séru
  
- **genetické vyšetření obou** - mutace v genu COL6A3: c.1996G>A, p.Val666Ile v heterozygotním stavu - **Bethlemova myopatie 1 s kardiomyopatií** (6, 7).
  
- u obou pacientů jsme **doporučili kardiologickou dispenzární péči**

# kazuistika 7

- muž, v době diagnostiky 49 let
- vyšetřen na neurologii pro opakovaně zjištěnou signifikantní **elevaci CK-s** i po vysazení statinů, jejichž myotoxickému účinku byla tato abnormita přisuzována
- **bolesti svalů a intolerance větší svalové zátěže**, objektivně bez myopatického syndromu. EMG lehké myogenní změny
- v OA - **infarkt myokardu** ve 46 letech věku, **dilatační forma kardiomyopatie** diagnostikovaná echokardiograficky
- svalová **biopsie** - normální nálezy
- **genetické testování NGS** - patogenní mutace v genu ANO5 c.191dupA p.(Asn64Lysfs\*15) v heterozygotním stavu. Mutace nejasného významu v heterozygotním stavu: gen ANO5 c.155A>G p.(Asn52Ser), v genu CHRNG c.459dupA p.(Val154Serfs\*24), v genu KLHL40 c.670G>T p.(Val224Leu) a v genu RYR1:c.10616G>A p.(Arg3539His).
- tyto geny jsou spojovány s Escobar syndromem (AR dědičnost), Nemalinovou myopathií typ 8 (AR dědičnost), kongenitální myopathií (AR dědičnost) a maligní hypertermií (AD dědičnost). Mutace v genu ANO5 jsou spojeny s Muscular dystrophy, limb-girdle type 2L a **Miyoshi muscular dystrophy 3**, obojí s AR dědičností (8).
- na základě fenotypu pacienta předpokládáme, že se s **největší pravděpodobností jedná o Miyoshiho svalovou dystrofii**.
- CAVE anestezie ! - varianta v genu pro ryanodinový receptor (RYR) - vyšší riziko maligní hypertermie

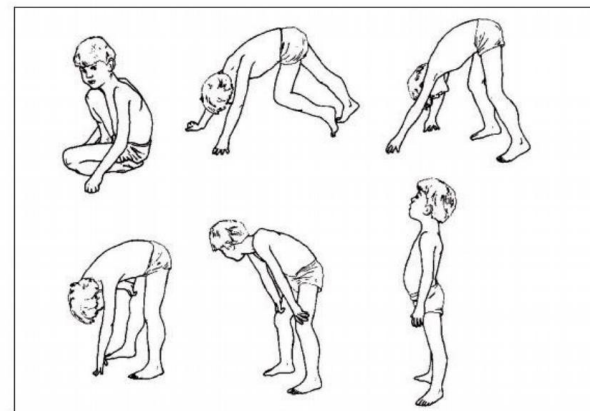
# kazuistika 8

- muž, 1978.
- **elevace CK** a myoglobinu-s náhodně zachyceny na střední škole, tehdy asymptomatický po neurologické i kardiologické stránce, aktivně sportoval. Laboratorní abnormalita byla mnohokrát ověřována praktickým lékařem s konstatováním, že trvá.
- v 32 letech **2x synkopa** a implantován **kardiostimulátor**
- s odstupem 6 let **pletencová svalová slabost**
- svalová **biopsie** - vyloučena zánětlivá, autoimunitní, metabolická či toxická poléková myopatie
- **genetické testování NGS** - dvě sekvenční varianty nejasného významu, do jejichž klinického obrazu kardiomyopatie patří
  - gen SYNE1 c.15337G>A p.(Val5113Ile) v heterozygotním stavu, zodpovídající za svalovou dystrofii **Emery-Dreifuss-4** s AD typem dědičnosti <sup>(4)</sup>,
  - gen TTN c.12657A>C p.(Glu4219Asp) v heterozygotním stavu - **Early-onset myopathy with fatal cardomyopathy** s AR typem dědičnosti, **tardivní muskulární dystrofii a obrazem LGMD 2J** s AR dědičností <sup>(10)</sup>
- v současné době **probíhá genetické testování pokrevních příbuzných pacienta**, s cílem objasnit význam těchto abnormalit na klinických obtížích pacienta a zdokumentovat rizika pro ostatní členy rodiny

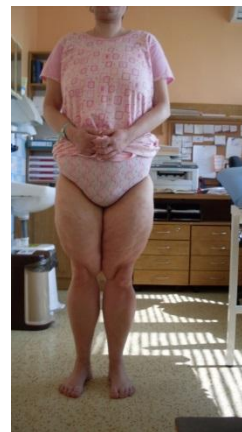


# Myopatický pletencový syndrom

- úbytek svalové hmoty a síly
- především **proximálně** - pletenec pánevní a ramenní
- kachní chůze, Gowersovo znamení - **myopatický šplh** scapulae alatae, **chůze po schodech**

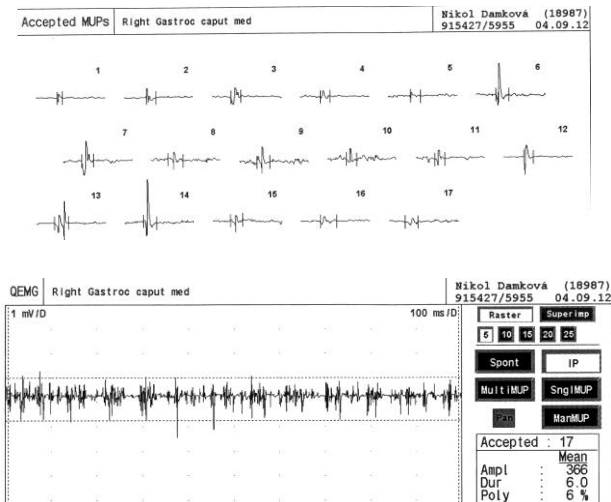


■ Obr. 2 – Gowersovo znamení

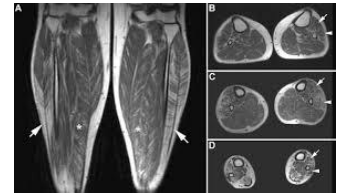


# Diagnostika myopatií

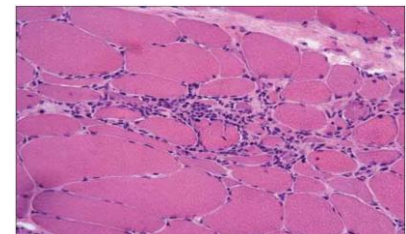
- anamnéza a klinické neurologické vyšetření



- **EMG** - neurografie, jehlová EMG - odliší od svalové slabosti neurogenní etiologie (parézy), určí rozsah léze a aktivitu procesu
- **CK-s**, **myoglobin -s**, JT, imunologické vyš - myozitické protilátky, protilátky proti HMGCR, ... suchá kapka na m.Pompe
- NMR svalů - zánět, dystrofické vzorce
- **svalová biopsie** - středně postižený symptomatický sval - záněty vč.AI, statinové myopatie, metabolické střádavé myopatie, dystrofinopatie či poruchy jiných membránových proteinů, defekt kanálů v membránách svalových vláken-MD



- **Genetické vyšetření - selektivní, celoexonové - NGS**



# Myopatie s kardiomyopatií

- **Svalové dystrofie:** dystrofinopatie DM/BM, X vázaná dialtující kardiomyopatie, EDMD, některé typy LGMD, Barthův sy, McLeodův sy, Barthův sy, FSHMD, myotonické dystrofie !!!
- **Kongenitální myopatie:** central core disease - desminopatie, nemalinové myopatie, myofibrilární myopatie s arytmogenní kardiomyopatií (ARVC) ....
- **Poruchy metabolismu karnitinu:**  
geneticky podmíněné enzymatické defekty, lipolytické
- **Glykogenózy:** typ II-m.Pompe, typ III-m.Forbes, typ IV-m.Andersen, typV.-McArdle ... Danonova nemoc
- **Mitochondriální myopatie:** Kearns-Sayrův sy, PEO, MELAS, MERRF

# genetická diagnostika - úskalí

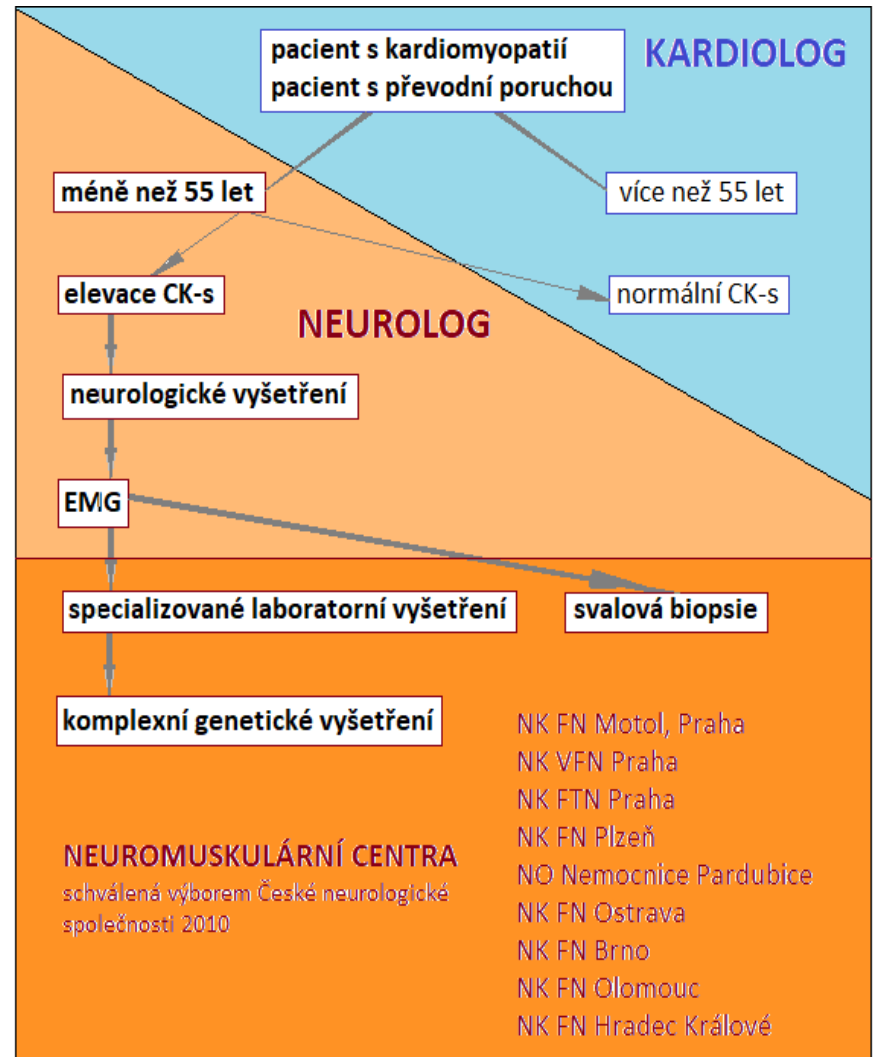
- kazuistika 2 - **genetická diagnóza**, kazuistika 7 - **pravděpodobná genetická diagnóza**, ostatní - **sekvenční varianty s nejasnou významností**
- suspekce na jejich vliv - podobnost klinických potíží pacientů s literárními údaji, ale není exaktně potvrzena vyšetřením pokrevních příbuzných
- **NGS - celoexonové skenování genů asociovaných s neuromuskulárními chorobami**
- **negativní rodinná anamnéza nevyklučuje** hereditární etiologii potíží
- genetické diagnostické metody mají své limity a **nejsou schopny zachytit všechny změny v genech** našeho zájmu
- klasifikace je **nepřehledná, mění se**
- **málokdy** je nalezená varianta popsána jako patogenní, tedy vedoucí k onemocnění
- Interpretace - závěr: **jedná se o sekvenční změny DNA s nejasnou klinickou významností**
- **je nutná týmová víceoborová spolupráce**
- **při zastižení kardiomyopatie by měla klinická úvaha kardiologa přesahovat rámec efektivní léčby.**
- **etiologie .... ? především u mladších pacientů, do 55 let**
- **anamnestický dotaz, orientační posouzení trofiky a síly kosterních svalů pacienta**
- **vyšetření CK-s**
- **došetření je v rukou neurologů, především specializovaných center**
- **výzkum se neobejde bez našeho zájmu, účelného vytipování pacientů a klinicko-genetické korelace**
- **plánované rodičovství**  
způsob vedení anestezie - riziko rabdomyolýzy a maligní hypertermie

# závěr

## CK-s

- nespecifický, velmi citlivý marker primární myopatie
- opakovaný záchyt elevace CK-s, sérového myoglobinu, eventuelně sérových transamináz umožní detekovat myopatii i v presymptomatickém stadiu
- v rozvahách kardiologů je CK na druhé koleji
- levná a široce dostupná, nabývá na významu s úvahou na **dědičnou myopatii**, která by mohla být podkladem i pro myokardiální lézi
- vytipování dalších i presymptomatických nositelů patologické mutace genu mezi pokrevními příbuznými nemocných
- spolupracujme i na dispenzarici pacientů

## mezioborová spolupráce





srdce je sval, vnímejme svaly srdcem



# literatura

- 1. Theis JL, Zimmermann MT, Evans JM, et al. Recessive MYH6 mutations in hypoplastic left heart with reduced ejection fraction. *Circ Cardiovasc Genet* 2015; 8: 564–571.
- 2. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2017; 38: 3449–3460.
- 3. Marian AJ. Non-syndromic cardiac progeria in a patient with the rare pathogenic p.Asp300Asn variant in the LMNA gene. *BMC Med Genet* 2017; 18: 116.
- 4. Chen Z, Ren Z, Mei W, et al. A novel SYNE1 gene mutation in a Chinese family of Emery-Dreifuss muscular dystrophy- like. *BMC Med Genet* 2017; 18: 63.
- 5. Voermans NC, Laan AE, Oosterhof A, et al. Brody syndrome: a clinically heterogeneous entity distinct from Brody disease: a review of literature and a cross-sectional clinical study in 17 patients. *Neuromuscul Disord* 2012; 22: 944–954.
- 6. Flöck A, Kornblum C, Hammerstingl C, et al. Progressive cardiac dysfunction in Bethlem myopathy during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 436–438.
- 7. van der Kooij AJ, de Voogt WG, Bertini E, et al. Cardiac and pulmonary investigations in Bethlem myopathy. *Arch Neurol* 2006; 63: 1617–1621
- 8. Pentilla S, Palmio J, Suominen T, et al. Eight new mutations and the expanding phenotype variability in muscular dystrophy caused by ANO5. *Neurology* 2012; 78: 897–903.
- 9. Finsterer J, Stöllberger C. Cardiac involvement in primary myopathies. *Cardiology* 2000; 94: 1–11.
- 10. Feingold B, Mahle WT, Auerbach S, et al. Management of cardiac involvement associated with neuromuscular diseases: a Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 136: e200–e231.
- 11. Madej-Pilarczyk A, Marchel M, Ochman K, et al. Low-symptomatic skeletal muscle disease in patients with a cardiac disease—diagnostic approach in skeletal muscle laminopathies. *Neurol Neurochir Pol v tisku.*

# kazuistika 2

- **gen LMNA** pro **LAMIN A** 1. ze tří mutací s možnou patogenitou, zjištěný celoexonovým skenováním
- **prokázaný vztah s dilatační kardiomyopatií**  
dilatace LK, redukce systolické fce, porucha převodního systému - převodní poruchy předchází i dekádu před kardiomyopatií dilatačního typu patrnou na echokardiografii, **symptomatická kardiomyopatie se srdečním selháním, embolizací a rizikem náhlé smrti**
- **LAMIN A** - strukturální bílkovina tvořící „překlenující“ vlákna, nosné komponenty jaderného obalu - kontakt mezi vnitřním jaderným obalem a jinými proteiny v jádře, regulují pohyb molekul vně a dovnitř jádra, jsou extrémně důležité v síňovém, SA uzlu, i v jiných tkáních - myofibrily (Emery-Dreifuss 3) periferní nervy, ...
- **mutace v genu LMNA - defekt LAMINU A způsobí prudké stárnutí překlenujících-převodních vláken**
- sinusová bradykardie, junkční rytmus, AV blok I. ... II,III.st.,
- symptomatická bradykardie s nutností implantaceKS , SV arytmie - flutter síní, fibrilace síní, SVT, SSS, ventrikulární arytmie - časný komorový ES, ventrikulární tachykardie, ventrikulární fibrilace