

Kombinácia myotonickej dystrofie typu 1 a 2 u jedného pacienta – kazuistika

Ivan Martinka¹, Ján Radvánszky^{2,3}, Petra Jungová⁴, Peter Špalek¹

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

²Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky, SAV, Bratislava

³Genexpress s.r.o., Bratislava

⁴Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Ústav lekárskej biológie, genetiky a biochemickej genetiky LF UK, Lekárska fakulta UK Bratislava

Úvod: Myotonické dystrofie typu 1 a 2 (MD1 a 2) sú progresívne multisystémové geneticky podmienené autozómovo dominantne dedičné ochorenia spôsobené patologickou expanziou v príslušných génoch – CTG tripletu v DMPK géne u MD1 a tetrapletu CCTG v CNBP1 géne u MD2. MD sú charakterizované progresívnou, geneticky podmienenou degeneráciou kostrových svalov. Od ostatných svalových dystrofií sa líšia ďalšími dvomi fenoménmi – myotóniou a multisystémovým postihnutím. Pre obe ochorenia je typická veľká fenotypová variabilita. Klasické formy MD1 a 2 sa líšia vekom pri vzniku ochorenia, rýchlosťou progresie a závažnosťou klinických príznakov, distribúciou svalovej slabosti a intenzitou multisystémového poškodenia.

Kazuistika: 62-ročný muž, s anamnézou laterálneho infarktu myokardu v 9/2019, dilatačnej kardiomyopatie (KMP) s biventrikulárnym zlyhávaním, trombu v hrote ľavej komory, kardioembolickej náhlej cievnej mozgovej príhody s ľavostrannou hemiparézou ľahkého stupňa v 12/2019, po implantácii kardioverter/defibrilátora (ICD) v 12/2019 z preventívnych dôvodov pre ťažkú dilatačnú KMP. V rodinnej anamnéze udával slabosť a podlamovanie dolných končatín (DKK) u matkinej mamy vo vyššom veku. Pacient mal dlhoročnú pozvoľna progredujúcu slabosť dolných končatín, ktorú neriešil. Od začiatku roka 2020 ťažkosti výraznejšie progredovali a donútili ho vyhľadať pomoc neurológa. Pri chôdzi sa mu podlamovali DKK v kolenách, z podrepu vstal len s pomocou horných končatín. Na myotonické prejavy sa nesťažoval. V sére bola opakovane zistená mierna elevácia kreatínkinázy (12,38 ukat/l...9,6 ukat/l). EMG vyšetrenie nebolo realizované pre warfarinizáciu. Oftalmologickým vyšetrením sa zistila katarakta. V lete 2020 bol odoslaný na vyšetrenie do Centra pre neuromuskulárne ochorenia. Objektívne sa zistila generalizovaná hypotrofia svalstva DKK, zníženie svalovej sily na DKK – oslabenie flexorov stehien, dorzálny i plantárny flexie nôh, obojstranne pozitívny Trendelenburgov príznak. Znamky aktívnej myotónie prítomné neboli. Suponovali sme ochorenie z okruhu myotonických dystrofií. Molekulárno-genetickým vyšetrením sa potvrdila patologická expanzia CTG tripletu v DMPK géne ako aj patologická expanzia CCTG tetrapletu v géne CNBP1. Pacient je heterozygot pre MD1 aj MD2.

Záver: MD 1 a 2 sú najčastejšie geneticky podmienené myopatie manifestujúce sa v dospelom veku. Súčasný výskyt oboch foriem ochorenia u jedného pacienta je extrémne raritný. V klinickom obraze sa neurologické prejavy myotonickej dystrofie MD1 a MD2 prekrývali (svalová slabosť, atrofia, katarakta, kardiomyopatia). Najzávažnejším klinickým nálezom bola kardiomyopatia s rizikom rozvoja fatálnych kardiálnych arytmií. Z prognostického hľadiska bolo pre pacienta rozhodujúce určenie diagnózy kardiomyopatie s následnou implantáciou ICD ako prevencie náhlejšej srdcovej smrti.

Kľúčové slová: myotonická dystrofia 1 a 2, patologická expanzia CTG tripletu a CCTG tetrapletu, dilatačná kardiomyopatia

Simultaneous occurrence of myotonic dystrophy type 1 and 2 in one patient - case report

Introduction: Myotonic dystrophies type 1 and 2 (MD1 and 2) are progressive multisystem genetically determined autosomal dominant inherited diseases caused by pathological expansion in corresponding genes - CTG triplet in DMPK gene in MD1 and CCTG tetraplet in CNBP1 gene in MD2. MDs are characterized by progressive, genetic degeneration of skeletal muscles. They differ from other muscular dystrophies by two other phenomena - myotonia and multisystem involvement. Both diseases are characterized by phenotypic variability. The classic MD1 and MD2 forms differ in age at disease onset, rate of progression, clinical symptoms severity, muscle weakness distribution and intensity of multisystem damage.

Case report: 62-year-old man, with a history of lateral myocardial infarction in 9/2019, dilated cardiomyopathy (CMP) with biventricular failure, thrombus in left ventricular apex, cardioembolic stroke in 12/2019, after preventive cardioverter/defibrillator (ICD) implantation in 12/2019 due to severe dilated CMP. In family history, he reported lower limb weakness in his mother's mother at an older age. The patient had a long-term, slowly progressive lower limb weakness. The difficulties have progressed more significantly since the beginning of year 2020 and forced him to seek neurologist. His knees were buckling when walking, he was not able to stand up from squat without upper limbs help. He did not complain about myotonia. A slight elevation of creatine kinase was repeatedly detected in the serum (12.38 ukat/l... 9.6 ukat/l). EMG was not performed due to warfarin use. Ophthalmic examination revealed bilateral cataract. He was sent for examination to the Centre for Neuromuscular Diseases. Objectively we found hypotrophy and weakness of proximal and distal lower limbs muscles. There were no signs of active myotonia. We suspected disease from myotonic dystrophies spectrum. Molecular genetic testing confirmed the pathological expansion of the CTG triplet in the DMPK gene as well as the pathological expansion of the CCTG tetraplet in the CNBP1 gene. The patient is heterozygous for both MDs.

Conclusion: MD 1 and 2 are the most common genetic myopathies manifesting in adulthood. The simultaneous occurrence of both disease forms in one patient is extremely rare. Neurological manifestations of MD1 and MD2 are overlapping in clinical picture in our patient (muscle weakness, atrophy, cataract, cardiomyopathy). The most serious clinical finding was cardiomyopathy with the risk of fatal cardiac arrhythmias development. The cardiomyopathy diagnosis followed by ICD implantation was crucial for the patient as a prevention of sudden cardiac death.

Keywords: myotonic dystrophy 1 and 2, pathological expansion of CTG triplet and CCTG tetraplet, dilated cardiomyopathy

Neurológia 2021; 16 (3): 171-174

Úvod

Myotonické dystrofie (MD) sú geneticky podmienené progresívne multisystémové autozómovo dominantne dedičné ochorenia spôsobené patologickou expanziou sekvencie nukleotidov v príslušných génoch⁽¹⁾. Rozlišujeme myotonickú dystrofiu typu 1 a 2 (MD 1, MD 2), ktoré majú odlišný genetický podklad, z čoho vyplýva aj ich odlišný klinický obraz. Pre obe ochorenia je zároveň typická výrazná fenotypová variabilita, prejavujúca sa rôznym vekom pri manifestácii prvých príznakov, rôznou mierou klinickej závažnosti myopatie, rôznou rýchlosťou progresie ochorenia a rôznym rozsahom multiorgánového postihnutia u jednotlivých pacientov⁽²⁾.

V našej práci popisujeme extrémne vzácny prípad kombinácie oboch typov MD u jedného pacienta.

Kazuistika

Pacient je 62-ročný muž. V rodinnej anamnéze udával u matkinej mamy postupný rozvoj slabosti dolných končatín (DKK) vo vyššom veku. Podlamovali sa jej DKK v kolenách, nebola schopná chôdže bez opory ku koncu života. Stav nebol doriešený. Ostatní členovia rodiny boli podľa pacienta zdraví, bez prejavov svalovej slabosti, aktívnej myotónie, či katarakty.

Pacient prekonal v septembri 2019 vo veku 61 rokov laterálny infarkt myokardu. Echokardiografickým (ECHO) vyšetrením srdca sa zistila dilatčná kardiomyopatia (KMP) s biventrikulárnym zlyhávaním s ejekčnou frakciou ľavej komory srdca 15 % a trombus v hrote ľavej komory. V decembri 2019 prekonal kardioembolickú náhlu cievnu mozgovú príhodu s ľavostrannou hemiparézou ľahkého stupňa. Bola ordinovaná antikoagulačná liečba warfarínom. Neskôr v decembri 2019 bol z indikácie kardiológa preventívne pre ťažkú dilatčnú KMP implantovaný kardioverter/defibrilátor (ICD).

Pacient udával dlhoročnú pozvoľna progredujúcu slabosť dolných končatín, ktorú neriešil. Prvé príznaky sa objavili vo veku nad 40 rokov. Od začiatku roka 2020 ťažkosti výraznejšie progredovali a donútili ho vyhľadať pomoc neurológa. Pri chôdzi sa mu podlamovali dolné končatiny v kolenách, z podrepu vstal len s pomocou horných končatín. Na myotonické prejavy sa nestáľoval. Bol vyšetrovaný v rájone. V sére bola opakovane zistená mierna elevácia kreatínkinázy /CK/ (12,38 ukat/l...9,6 ukat/l). Skríningové vyšetrenie suchej kvapky krvi nepotvrdilo Pompeho chorobu. Elektromyografické (EMG) vyšetrenie nebolo realizované, dôvodom bola warfarinizácia. Oftalmologickým vyšetrením sa zistila incipientná katarakta. V lete 2020 bol odoslaný na diagnostickú konzultáciu do Centra pre neurosmukulárne ochorenia. Objektívnym neurologickým vyšetrením sa zistila generalizovaná hypotrofia svalstva dolných končatín, zníženie svalovej sily na DKK – oslabenie flexorov stehien, dorzálny i plantárnej flexie nôh, obojstranne pozitívny Trendelenburgov príznak.

Z podrepu sa nedokázal postaviť bez pomoci rúk, nedokázal sa postaviť na päty a špičky nôh. Znamky aktívnej myotónie prítomné neboli.

Anamnéza, klinický obraz svalovej slabosti a atrofií dolných končatín, pomalá progresia ochorenia a opakovane mierne zvýšené hladiny CK v sére svedčili o chronicky prebiehajúcim primárne myogénnom ochorení. Ako najpravdepodobnejšiu diagnózu sme predpokladali ochorenie z okruhu MD vzhľadom na vznik príznakov v dospelosti a pomalú progresiu ochorenia. Molekulárno-genetickým vyšetrením sa potvrdila patologická expanzia CTG tripletu v DMPK géne (70–75 repetícií) ako aj patologická expanzia CCTG tetrapletu v géne CNBP1 (nad 75 repetícií) v heterozygotnej forme. Tento nález sa potvrdil aj opakovaným molekulárno-genetickým vyšetrením. U pacienta ide o raritnú kombináciu MD typu 1 a 2. Klinický stav pacienta je aktuálne pomerne stabilizovaný, s minimálnou progresiou slabosti proximálnych svalových skupín DKK pri poslednej kontrole. Pacient je pravidelne sledovaný oftalmológom a kardiológom. Rodinní príslušníci pacienta zatiaľ vyšetrení neboli, diagnostika sa spomalila z dôvodu pandemickej krízy.

Diskusia

MD predstavujú najčastejšie svalové dystrofie v dospelosti, celosvetovo sa prevalencia pre oba typy odhaduje na úrovni 12,5 pacienta na 100 000 obyvateľov⁽³⁾.

Molekulárno-genetickým podkladom oboch ochorení sú nestabilné patologické expanzie oligonukleotidových repetícií v nekódujúcich oblastiach príslušných génov⁽⁴⁾. U MD 1 sa zisťuje expanzia CTG tripletu v DMPK (dystrophia myotonica protein kinase) géne (19q13.3)^(4,5). Zdraví jedinci majú v tomto géne 5–37 repetícií^(4,5). Počet repetícií nad 50 sa považuje za patologický⁵. Expanzia dĺžky 50–100 repetícií je spájaná s miernym fenotypom, alebo sú pacienti asymptomatickí až do vysokého veku⁽²⁾. U klasickej MD1 býva počet repetícií medzi 50–1000⁵. Najťažšie juvenilné a kongenitálne formy MD1 majú vysoký počet repetícií (nad 800, resp. nad 1000)⁽⁵⁾. Veľkosť patologických expanzií pozitívne koreluje s vekom vzniku prvých príznakov a do veľkej miery aj so závažnosťou klinického fenotypu^(2,4,5). Pre MD1 je typický fenomén anticipácie^(4,5). V dôsledku vysokej nestability expanzií sa v nasledujúcich generáciách zvyšuje počet patologických expanzií, znižuje sa vek pri vzniku manifestácie prvých príznakov a zvyšuje sa závažnosť klinických príznakov^(2,4,5). U MD2 sa zisťuje expanzia tetrapletu CCTG v CNBP1 (CHC-type zinc-finger nucleic binding protein 1) géne (3q21.3)^(4,5). Zdraví jedinci majú menej ako 30 repetícií v tomto géne^(4,5). Za jednoznačne patologický je považovaný počet repetícií nad 75, často býva počet repetícií až niekoľko tisíc^(4,5). U MD2 nebola pozorovaná korelácia medzi závažnosťou klinického fenotypu a dĺžkou patologickej expanzie^(2,4,5). Nie je prítomný ani fenomén anticipácie^(2,4,5).

Obe ochorenia majú veľmi podobný patogenetický mechanizmus vzniku ochorenia, ktorým je mRNA toxicita. Transkripciu defektných génov obsahujúcich expanzie vznikajú patologické mRNA transkripty hromadiace sa v jadre bunky, ktoré ovplyvňujú aktivitu proteínov uplatňujúcich sa pri regulácii posttranskripčnej úpravy mRNA (tzv. „splicing“). To vedie k dysregulácii alternatívneho *splicingu* viacerých génov (doteraz popísaných viac ako 30 ovplyvnených génov) a k narušeniu správnej funkcie produktov týchto génov⁽⁶⁾. Keďže sú obe ochorenia fenotypovo odlišné, pravdepodobne sa okrem mRNA toxicity uplatňujú v ich patogenéze aj ďalšie dodatočné faktory⁽²⁾.

MD sú charakterizované progresívnou, geneticky podmienenou degeneráciou kostrových svalov. Od ostatných svalových dystrofií sa líšia ďalšími dvomi fenoménmi – myotóniou a multi-systémovým postihnutím⁽⁷⁾.

Pri **klasickej forme MD1** vznikajú prvé príznaky typicky v tretej dekáde. Myotónia zvyčajne predchádza vzniku svalovej slabosti. Postihuje nielen končatinové svaly (stisk ruky), ale aj svaly tváre (zovretie viečok), jazyka a trupu^(1,8). Pri MD1 sú svalovou slabosťou typicky iniciálne postihnuté svaly hlavy a krku – mimické svaly (unavený výraz tváre), žuvacie svaly (nápadné atrofie temporálnych svalov, pootvorené ústa), okohybné svaly (semiptóza viečok, mierna vonkajšia oftalmoparéza), mm. sternocleidomastoidei^(1,8). Fakultatívne môže byť zhoršená aj artikulácia z dôvodu postihnutia svalov jazyka a poruchy deglutinácie pri postihnutí orofaryngeálnych svalov^(1,8). Ďalšími typicky postihnutými svalovými skupinami vo včasných štádiách ochorenia sú extenzory nohy a prstov (viazne dorzálna flexia nohy) a flexory ruky a prstov (viazne jemná motorika)^(1,8). S progresiou ochorenia sa svalová slabosť šíri proximálnym smerom, objavujú sa atrofie postihnutých svalových skupín^(1,8).

Pre klasickú formu MD1 je okrem svalových príznakov typické multiorgánové postihnutie, u jednotlivých pacientov je intenzita a distribúcia postihnutia jednotlivých orgánov rozdielna⁽²⁾. Najčastejšie sa vyskytuje postihnutie kardiovaskulárneho systému (atrioventrikulárne /AV/ blokády, arytmie vrátane komorových tachykardií, náhla srdcová smrť, dilatčná kardiomyopatia) a očí (progresívna subkapsulárna katarakta vznikajúca pred 60. rokom veku)^(2,9). Fakultatívne sa vyskytuje postihnutie endokrinných orgánov (inzulínová rezistencia, diabetes mellitus /DM/, testikulárna atrofia, infertilita u žien, sekundárny hyperparatyroidizmus, poruchy funkcie štítnej žľazy, poruchy sekrécie somatotropného hormónu), gastrointestinálneho traktu (hepatopatia, gastrointestinálna pseudoobštrukcia, inkontinencia stolice, dyspepsia, obštipácia, hnačka), respiračného systému (znížená vitálna kapacita pľúc), centrálného nervového systému (kognitívny deficit, leukoencefalopatia, poruchy spánku, psychické poruchy)^(2,9). Býva prítomná aj frontálna lysohľavosť u mužov, hypakúza, periférna neuropatia, hypogamaglobulinémia, porucha metabolizmu triglyceridov a cholesterolu^(2,9).

Pri **lahkej forme MD1** s kratšou patologickou expanziou (50–100 repetícií) dochádza ku vzniku prvých príznakov v neskoršom veku (od 20 do 70 rokov), intenzita príznakov je miernejšia, priebeh pozvoľnejší^(1,2,8). Ochorenie sa môže manifestovať len myotóniou, diabetom alebo kataraktou^(1,8). Naopak, najťažšou formou MD1 je **kongenitálna forma** manifestujúca sa závažnými príznakmi od narodenia – generalizovaná svalová slabosť a hypotónia, respiračná insuficiencia⁽¹⁰⁾. Juvenilná forma MD1 sa prejavuje od detstva. Klinické príznaky bývajú veľmi

podobné ako u klasickej MD, navyše býva prítomná intelektuálna disabilita⁽¹⁰⁾.

Pri **MD2** je myotónia miernejšia ako pri MD1. U mnohých pacientov bývajú prítomné len myotonické výboje na EMG bez klinického korelátu myotónie⁽¹⁾. Chýbanie myotonických symptómov pri klinickom aj EMG vyšetrení diagnózu nevyklučuje. K rozvoju svalovej slabosti dochádza obvykle v neskoršom veku ako pri MD1, nezriedka až po 50. roku života. Distribúcia svalovej slabosti je odlišná v porovnaní s MD1. Iniciálne bývajú postihnuté flexory šije a hlboké flexory prstov a palca ruky, tieto príznaky však často uniknú pozornosti⁽¹⁾. V ďalšom priebehu bývajú typicky postihnuté proximálne svalové skupiny – extenzory a flexory bedra a kolena, extenzory lakťa⁽¹⁾. Pri MD2 sa pacienti častejšie ako pri MD1 sťažujú na myalgie, ktoré sú obvykle epizodické, fluktuujúce, často až zneschopňujúce⁽¹⁾. Postihnutie tvárových svalov ani distálnych svalov dolných končatín nebýva pre MD2 typické⁽¹⁾.

Charakteristickou črtou MD2 býva zadná subkapsulárna katarakta vznikajúca pred 50. rokom života, nezriedka býva hlavným prejavom MD2 a predchádza vzniku iných príznakov⁽¹¹⁾. Postihnutie myokardu býva pomerne časté (diastolická dysfunkcia komôr, dilatčná KMP), poruchy rytmu sú zriedkavejšie a menej závažné ako pri MD1 – najčastejšie sa zisťujú AV blokády bez nutnosti implantácie pacemakera^(2,11,12). Zriedkavejšie sa môžu vyskytovať aj inzulinová rezistencia a DM, hypakúza, hypotyreóza, poruchy spánku, leukoencefalopatia, kognitívne poruchy, hypogamaglobulinémia, hypertriglyceridémia a hypercholesterolémia^(2,11). U MD2 nedochádza k rozvoju závažnejších príznakov v detskom veku⁽¹¹⁾.

V rámci diagnostiky MD je dôležité odobrať detailnú rodinnú a osobnú anamnézu a realizovať podrobné klinické neurologické a myologické vyšetrenie. Klasické adultné formy MD 1 a 2, najmä pri pozitívnej rodinnej anamnéze, nepredstavujú diagnostický problém⁽¹⁾. V natívnej EMG sa typicky zisťujú myotonické výboje a tiež myogénne zmeny analyzovaných akčných potenciálov motorických jednotiek¹. V laboratórnom skríningu zisťujeme mierne zvýšenie hladín CK v sére, pri MD2 môžu byť hladiny CK aj v norme. Pri silnej suspekcií na MD na základe anamnézy a klinického obrazu túto diagnózu nevyklučuje ani nevýpovedné EMG a normálne hladiny CK. Definitívne sa ochorenie potvrdí na základe molekulárno-genetického vyšetrenia DMPK alebo CNBP1 génu⁽¹³⁾.

Aktuálne nie je dostupná v bežnej medicínskej praxi žiadna kauzálna liečba. Liečba je symptomatická – fyzioterapia, používanie kompenzačných pomôcok, liečba bolesti, dychová rehabilitácia v indikovaných prípadoch⁽¹³⁾. Zásadné je pravidelné sledovanie kardiológom v ročných intervaloch, raz ročne by mal mať každý pacient realizované holterovské monitorovanie EKG a ECHO srdca⁽¹³⁾. Včasná identifikácia zvýšeného rizika vzniku potenciálne malígnej arytmie s včasnou preventívnou implantáciou ICD alebo závažnej AV blokády s implantáciou kardiostimulátora je prevenciou náhle kardiálnej smrti⁽¹³⁾. Indikované sú aj pravidelné kontroly oftalmológom za účelom včasného záchytu progredujúcej katarakty a včasnej indikácie na operáciu⁽¹³⁾. Dôležitý je aj pravidelný monitoring glykémii, hormónov štítnej žľazy, cholesterolu a triglyceridov⁽¹³⁾. Pri potvrdení patologickej mutácie u pacienta je nutné vyšetriť aj príbuzných pacienta, v prípade MD1 predovšetkým priamych potomkov vzhľadom na fenomén anticipácie⁽¹³⁾.

Náš pacient mal plíživý vývoj progredujúcej svalovej slabosti v dospelosti, asi od 40 rokov veku. V dobe vyšetrovania bola

prítomná svalová slabosť proximálnych i distálnych svalových skupín dolných končatín s nápadnými atrofiami. V anamnéze bol údaj o závažnej dilatačnej KMP a katarakte. V laboratórnom skríningu sa opakovane zistila ľahká elevácia CK v sére. Pacient síce nemal klinické známky myotónie a ani neudával v minulosti myotonické ťažkosti, napriek tomu vyššie uvedené skutočnosti svedčili o diagnóze MD. Vzhľadom na prítomnosť kombinovanej proximálnej aj distálnej svalovej slabosti sme indikovali vyšetrenie oboch kandidátskych génov. V DMPK géne sa potvrdila expanzia v heterozygotnom stave v počte 70–75 repetícií, v géne CNBP1 sa tiež potvrdila expanzia nad 75 repetícií v heterozygotnom stave. Obe expanzie sú patologické. Výsledný klinický fenotyp u pacienta je kombináciou oboch ochorení. U pacienta sa nerozvinul klasický fenotyp MD1, čo koreluje s krátkou dĺžkou patologickej expanzie. Niektoré klinické prejavy (distálna svalová slabosť DKK, atrofie svalov) sú pravdepodobne prejavom MD1. Pri MD2 nie je popísaná korelácia medzi dĺžkou patologickej expanzie a klinickým obrazom. Proximálna svalová slabosť s maximom postihnutia extenzorov kolena a bedrových kĺbov, katarakta a dilatačná KMP sú pravdepodobne prejavom MD2.

V odbornej literatúre bola zatiaľ popísaná len jedna rodina zo Srbska, u ktorej sa vyskytla MD1 a MD2. Dvaja pacienti mali potvrdenú MD1 s krátkou patologickou expanziou CTG repetícií (50–100), ďalší štyria pacienti mali potvrdenú patologickú expanziu CCTG tetrapletu v CNBP1 géne. Zachytili aj dve pacientky s patologickým expanziou v oboch génoch. Prvá pacientka mala 59-64 CTG repetícií a 70–990 CCTG repetícií. Vo veku 39 rokov bola operovaná pre progredujúcu kataraktu. Na svalovú slabosť sa sťažovala až vo veku 47 rokov, keď udávala ťažkosti pri chôdzi do schodov. Druhá pacientka mala 65–70 CTG repetícií a 100–1010 CCTG repetícií. Vo veku 47 rokov sa začala sťažovať na bolesti a slabosť proximálnych svalov DKK. Stav sa neskôr ešte komplikoval rozvojom neuromyelitis optica. Obe pacientky mali neurologickým vyšetrením zistenú kombinovanú proximálnu a distálnu slabosť DKK (sťažovali sa však len na slabosť proximálnych svalových skupín)⁽¹⁴⁾. Existuje paralela medzi oboma srbskými pacientkami a naším pacientom. Naš pacient mal tiež krátku patologickú expanziu v DMPK géne o dĺžke 70–75 repetícií. K rozvoju svalovej slabosti tiež došlo po 40. roku veku. Subjektívne si uvedomoval hlavne slabosť proximálnych svalov DKK. Objektívnym vyšetrením sa zistila aj

slabosť proximálnych i distálnych svalov DKK, bez výraznejšieho postihnutia svalov tváre a krku.

Záver

MD sú progresívne multisystémové ochorenia. Z prognostického hľadiska je závažné predovšetkým postihnutie myokardu s rizikom vzniku život ohrozujúcich arytmií a progredujúce postihnutie zraku pri subkapsulárnej katarakte. Preto u všetkých pacientov s idiopatickou progredujúcou svalovou slabosťou dolných končatín a/alebo svalstva tváre a krku je indikované molekulárno-genetické vyšetrenie na MD, obzvlášť pri súčasnej myotónii, pozitívnej rodinnej anamnéze alebo anamnestických údajoch svedčiacich o multisystémovom postihnutí.

U nášho pacienta sa potvrdila MD typu 1 aj typu 2, súčasný výskyt oboch ochorení u jedného pacienta je extrémne vzácný. V klinickom obraze sa neurologické prejavy oboch ochorení prekrývali. Najzávažnejším klinickým nálezom bola dilatačná KMP s rizikom rozvoja závažných arytmií. Z prognostického hľadiska bolo pre pacienta rozhodujúce stanovenie diagnózy kardiomyopatie s následnou implantáciou ICD, ako prevencie náhleho srdcovej smrti.

Použité skratky

AV – atrioventrikulárna
 CK – kreatínkináza
 CNBP1 – CHC-type zinc-finger nucleic binding protein 1
 DKK – dolné končatiny
 DM – diabetes mellitus
 DMPK – dystrophia myotonica protein kinase
 ECHO – echokardiografia
 EMG – elektromyografia
 ICD – implantable cardioverter/defibrillator
 KMP – kardiomyopatia
 MD – myotonické dystrofie
 MD1, MD2 – myotonická dystrofia 1, myotonická dystrofia 2

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Ivan Martinka
 Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia SR, Neurologická klinika SZU a UNB Ružinov, Univerzitná nemocnica Bratislava
 Ružinovská 6, 821 01 Bratislava
 e-mail: ivan.martinka@gmail.com

Literatúra

- Mazanec R, Mušová Z. Myotonické dystrofie. *Neurol praxi* 2012; 13: 183-187.
- Parmová O. Spectrum of systemic disorders in myotonic dystrophy. Thesis in the field of Neuroscience. Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Brno. 2021 [cit. 2020-11-22]. URL: https://is.muni.cz/th/d6a02/Thesis_final_OP.pdf
- Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2012; 11: 891-905.
- Radvánszky J, Špalek P, Kádaš L. Register a molekulárna diagnostika myotonické dystrofie na Slovensku. *Neurológia* 2013; 8: 33-38.
- Lanni S, Pearson CE. Molecular genetics of congenital myotonic dystrophy. *Neurobiol Dis* 2019; 132: 1-7.
- Lopéz-Martínez A, Soblecheró-Martín P, de la Puente-Ovejero L, Nogales-Gadea G, Arechavala-Gomez A. An Overview of Alternative Splicing Defects Implicated in Myotonic Dystrophy Type I. *Genes* 2020; 11(9): 1109.
- Martinka I, Špalek P, Mečiarová I, Lučenič M, Radvánszky J, Hergottová A, Akubžanová E. Autoimunitná tyreoiditída, polymyozitída, perikarditída a týmom koexistujúce s myotonickou dystrofiou typu 1 – kazuistika. *Neurológia* 2018; 13(3): 129-132.
- Thornton CA. Myotonic Dystrophy. *Neurol Clin* 2014; 32(3): 705-719.
- Li M, Wang Z, Cui F, Yang F, Wang H, Huang X. Multisystemic Impairments in 93 Chinese Patients With Myotonic Dystrophy Type 1. *Front Neurol*. 2020; 11: 277.
- Ho G, Carey KA, Cardamone M, Farrar. Myotonic dystrophy type 1: clinical manifestations in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2019; 104(1): 48-52.
- Meola G. Myotonic dystrophy type 2: the 2020 update. *Acta Myol* 2020; 39(4): 222-234.
- Peric S, Bjelica B, Aleksic K et al. Heart involvement in patients with myotonic dystrophy type 2. *Acta Neurol Belg* 2019; 119(1): 77-82.
- Turner C, Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: diagnosis, management and new therapies. *Curr Opin Neurol* 2014; 27(5): 599-606.
- Rakocevic-Stojanovic V, Peric S, Dujmovic I, Drulovic J, Pesovic J, Savic-Pavicevic D. Neuromyelitis Optica in a Patient from Family with both Myotonic Dystrophy Type 1 and 2. *J Neuromuscul Dis* 2017; 4(1): 89-92.