

Zlepšení diagnostiky a léčby dědičných neuromuskulárních onemocnění u dětí v ČR

Autor: MUDr. Jana Haberlová Ph.D.

Poděkování:

Děkuji panu primáři MUDr. Jiřímu Mlejnkovi, Neurologické oddělení Masarykovi městské nemocnice Jilemnice, který mne na začátku klinické praxe inspiroval svým didaktický a lidským přístupem k neurologickým pacientům.

Dále děkuji za dlouholetou inspiraci a podporu prof. MUDr. Pavlu Seemanovi Ph.D. a vedení Kliniky dětské neurologie a všem kolegům, zejména bych ráda poděkovala prof. MUDr. Vladimíru Komárkovi CSc. a v posledních letech prof. MUDr. Pavlu Krškovi Ph.D.

Práce by nikdy nevznikla bez pacientů a jejich rodin, jejich ochoty spolupracovat si velmi vážím.

Práce by také nikdy nevznikla bez podpory osobní, zde patří poděkování rodině.

Obsah:

1. Souhrn cílů a výsledků	5
2. Metodika práce	6
3. Úvod do problematiky dědičných neuromuskulárních onemocnění v dětském věku	7
3.1 Klinický obraz	8
3.2 Epidemiologie	8
3.3 Diagnostika	9
3.4 Léčba	11
4. Jednotlivé typy dědičných neuromuskulárních onemocnění ve vazbě k publikacím autorky	
4.1. Dědičná onemocnění svalů	13
Svalové dystrofie	14
- Dystrofinopatie	16
- Pletencové svalové dystrofie	19
- Myotonická dystrofie	20
- Facioskapulohumerální svalová dystrofie	23
- Kongenitální svalové dystrofie	24
Kongenitální myopatie	27
4.2. Dědičné periferní neuropatie Charcot-Marie-Tooth	29
4.3. Spinální svalová atrofie	33
5. Přehled publikací autorky	36
5.1 Diagnostika a biomarkery progresu u dědičných periferních neuropatií v dětském věku	36
5.2 Magnetická rezonance svalů jako diagnostický i prognostický biomarker dědičných myopatií	40
5.3. Diagnostika a léčba dědičných myopatií	41
5.4. Přírozený průběh a nové možnosti léčby spinální svalové atrofie ..	42
5.5 Ostatní publikace bez souvislosti s tématem vrozených neuromuskulárních nemocí	
6. Přílohy – výběr publikací v plném znění	46
7. Literatura	

Použité zkratky

AAV – adeno-asociovaný virus
AD – autozomálně dominantní typ dědičnosti
AIDP – akutní zánětlivá polyneuropatie
AON – antisense oligonukleotid
AR – autozomálně recesivní typ dědičnosti
ALT – alaninaminotransferaza
AST- aspartátaminotransferaza
CFTD – kongenitální myopatie s disproporcí typu vláken
CIDP – chronická zánětlivá polyneuropatie
CK- kreatinkinasa
CM – kongenitální myopatie
CMT – periferní neuropatie typ Charcot-Marie-Tooth
CMD – kongenitální svalová dystrofie
DMD – svalová dystrofie typ Duchenne
BMD – svalová dystrofie typ Becker
FN – fakultní nemocnice
IF – impakt faktor
HMN – hereditární motorická neuropatie
HMSN – hereditární motorické a senzitivní neuropatie
HSN – hereditární senzitivní neuropatie
LD - laktátdehydrogenaza
LGMD – pletencová svalová dystrofie
LP- léčebný prostředek
MLPA - multiplex ligation-dependent probe amplification
MR – magnetická rezonance
mRNA – messenger RNA
NGS – sekvenování nové generace
NMD – neuromuskulární onemocnění
NMC – neuromuskulární centrum
SMA – spinální svalová atrofie

1. Souhrn cílů a výsledků práce

Habilitační práce je souhrnem mých dosavadních výsledků léčebně-preventivních a vědecko-výzkumných aktivit v oblasti neuromuskulárních onemocnění u dětí. Tomuto tématu se věnuji přes 15 let. Díky postupně nabytým zkušenostem jsem vybudovala a před 7 lety formálně otevřela při Klinice dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol Neuromuskulární centrum (NMC), které vedu a kde se kromě klinické práce věnuji i klinickému výzkumu, experimentální léčbě a pre a postgraduálnímu vzdělávání studentů a lékařů. NMC získalo pod mým vedením 2 mezinárodní akreditace, v roce 2017 se stalo centrem evropské sítě pro vzácná nervosvalová onemocnění ERN-NMD a v roce 2019 získalo akreditaci světové pacientské organizace PPMD (Parent Project Muscular Dystrophy).

Jako hlavní autor, spoluautor či člen řešitelského týmu jsem uvedena dle databáze Web of Science u 46 publikací. Z toho u 9 publikací jsem první či poslední autorkou. Celkový součet IF je 160. Aktuální H index dle Web of Science mám 13. Publikovala jsem dále 7 přehledných článků v českých recenzovaných časopisech, jsem autorkou kapitol v 6 odborných knihách.

V rámci klinického výzkumu se zabývám studiem variability fenotypů a přirozených průběhů různých neuromuskulárních nemocí, jejich patogenezi, popisují faktory ovlivňující účinnost léčby, zabývám se hledáním nových diagnostických i prognostických biomarkerů nemocí. Získaná data pak používám k optimalizaci diagnostických i léčebných postupů u jednotlivých NM diagnóz.

Publikované variability fenotypů a patogeneze se týkají souborů pacientů se vzácnými hereditárními periferními neuropatiemi (PNP) podmíněnými poruchami v těchto genech: *SIMLPE*, *LMNA*, *SH3TC2*, *FBLN5*, *HK1*, *PMP 22*, *MFN2*, *HARS*, *ATP1A1*, *HINT1*, *MPZ*, *GJB1*, *KCNK9*. U syndromových periferních neuropatií (PNP) jsou popsány soubory pacientů se syndromem CCFDN (Congenital cataract, facial dysmorphism and demyelinating neuropathy), PNP u diagnózy Pelizaeus – Merzbacher, SPG3A (spastic paraplegia type 3A). Popisují například fenotypy vzácných geneticky podmíněných myopatií, fenotypy s kauzální variantou v genech *POMT1*, *MTM-1*, soubor pacientů s bodovou mutací v genu *DMD/BMD*, patogenní variantou v genu pro sarkoglykanopatie, fenotyp atypické formy spinální svalové atrofie, tzv. pontocerebellární hypolázie typ 1 (PCH1) na podkladě patogenní varianty v genu *EXOSC3*.

Na základě nových znalostí o vyšetření magnetické rezonance (MR) svalů u myopatií jsem **s kolegy z Kliniky zobrazovacích metod 2. LF UK a FN Motol nově nastavila metodiku vyšetření MR svalů u vrozených myopatií a svalových dystrofií ve FNM**. Následně jsme v rámci mezinárodní spolupráce jako jedni z prvních celosvětově publikovali rozsáhlé soubory MR nálezů svalů u pacientů s geneticky podmíněnými myopatiemi s kauzálními variantami v genech *LAMA2*, *CAPN3*, pacientů s diagnózou svalové dystrofie typu sarkoglykanopatie a svalová dystrofie typu Facioskapulohumerální typ 2.

Cílem habilitační práce je také popisovat přirozené průběhy jednotlivých neuromuskulárních onemocnění, jejich komplikace, hledat nové biomarkery progresu. Na základě získaných dat pak zavádíme nové diagnostické a léčebné protokoly. **Spolu s kolegy z ostatních pediatrických oborů jsme publikovali komplikace přirozených průběhu u dystrofinopatií a spinální svalové atrofie s vazbou na SMN1 gen. Nová data jsme pak použili k nastavení nových algoritmů multidisciplinární péče pro dětské pacienty ve Fakultní nemocnici Motol.** Základem jakékoliv klinické studie experimentální léčby je biomarker progresu, proto jsme publikovali data o efektivnosti nově vzniklé hodnotící škály CMTNS (Charcot Marie Toot Neuropathy Scale) pro dospělé pacienty na souboru dětských pacientů. U nemoci CMT jsem se také podílela na unikátní mezinárodní studii popisující faktory progresu nemoci CMT1A a výzkumné biomarkery nemoci.

Cílem mého klinického výzkumu léčby je nalezení maximální efektivity inovativní kauzální léčby u SMA a DMD/BMD pacientů. Spolu se slovinskými kolegy jsme publikovali efekt léčby Nusinersenu a její limity na souboru 50 SMA pacientů. Někteří čeští SMA pacienti byli zařazeni do mezinárodního souboru pacientů léčených Nusinersenem. Čeští DMD pacienti léčení inovativním lékem atalurenem byli zařazeni do mezinárodního souboru hodnotícího efekt této inovativní léčby.

1. Metodika práce

Sama jsem prováděla klinická a elektrofyziologická vyšetření většiny publikovaných českých neuromuskulárních pacientů. Aktivně jsem se podílela na vyhodnocování výsledků dat klinických a experimentálních vyšetření z jiných oborů, například dat z vyšetření magnetické rezonance svalů a srdce, imunohistochemických vyšetření svalů, vyhodnocování výsledků genetických testů. Klinická a experimentální vyšetření byla prováděna jak na českých pracovištích, například na Pediatrické klinice FN Motol, v Neurogenetické laboratoři Kliniky dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol, genetické laboratoři Centra molekulární biologie a genové léčby FN Brno, na Interní klinice FN Brno, tak i na zahraničních pracovištích a to zejména pracovištích Department of Pediatric Neurology University Hospital Lubljani ve Slovinsku a v John Walton Muscular Dystrophy Research Centre v Newcastleu ve Velké Británii. V britském centru jsem rok pracovala v klinickém výzkumu. Zde jsem získala cenné zkušenosti ve výzkumu biomarkerů nervosvalových nemocí, zobrazovacích metodách svalů, genetických testech – metodice sekvenování nové generace a také zkušenosti s funkčními studiemi, zvířecími modely.

V první části habilitace je pojednáno o neuromuskulárních onemocněních v dětském věku obecně. Důraz je kladen na témata se vztahem k mým publikacím. V části "Přehled publikovaných výsledků" je přínos jednotlivých publikací konkrétně okomentován. V závěrečné části práce jsou přiloženy vybrané publikace v plném znění.

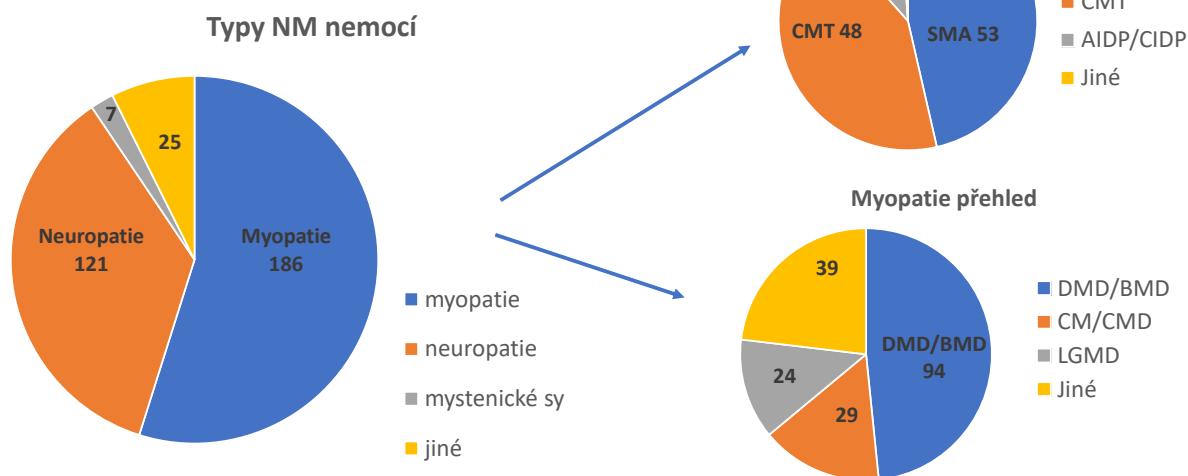
2. Úvod do problematiky dědičných neuromuskulárních onemocnění v dětském věku

Neuromuskulární onemocnění (neuromuscular disorder – NMD) jsou skupinou geneticky podmíněných či získaných onemocnění postihujících tzv. motorickou jednotku, do které se řadí periferní nerv, nervosvalová ploténka a kosterní sval. Pro všechna nervosvalová onemocnění je typická a společná svalová slabost, později i svalové atrofie a snížení nebo vymizení šlachookosticových reflexů. Všechna NMD v dětském věku patří mezi tzv. vzácná onemocnění. NMD se mohou projevit v jakémkoliv věku, v dětském věku převažují nemoci s genetikou příčinou. V posledních letech, zejména díky novým možnostem genetiky, dochází v této oblasti neurologie k výraznému pokroku. Zvyšuje se objasněnost příčiny NMD, zlepšuje se kvalita symptomatické péče a objevují se i první možnosti kauzální léčby. Příkladem onemocnění s možností přelomové kauzální léčby je onemocnění spinální svalová atrofie (SMA), kde je již dostupná systémová genová léčba, první systémová genová léčba v medicíně vůbec. Nové kauzální léky pro další závažná NMD přibývají každým rokem, počet klinických studií experimentální léčby roste exponenciálně. Nově proto celosvětově vznikají sítě Neuromuskulárních center (NMC). Na úrovni ČR existuje od roku 2009 síť 9 NMC pro dospělé pacienty (www.neuromuskularni.sekce.cz) a od roku 2019 síť 4 NMC pro dětské pacienty (www.detskaneurologie.cz). V Evropě existuje síť NMC v rámci projektu sítě pro vzácné nemoci ERN-NMD síť. Dvě česká centra, s částí pro dětské a dospělé pacienty, FN Motol a FN Brno, jsou členy této sítě.

NMC KDN FNM (dětská část ERN NMD centra) jsem spolu s kolegy založila před 7 lety. Postupně navyšujeme počty dispenzarizovaných pacientů, zvyšujeme objasněnost příčiny nemocí, úroveň symptomatické péče a postupně i navyšujeme možnosti kauzální léčby včetně léčby experimentální formou klinických studií. V rámci NMC probíhá klinický výzkum příčin NM nemocí, výzkum s cílem nalezení nových biomarkerů tíže obtíží i efektivity léčby. Aktuálně je v NMC KDN FNM dispenzarizováno cca 340 dětských pacientů s diagnózou vrozeného neuromuskulárního onemocnění (graf č.1). Jedná se o největší NMC pro dětské pacienty v ČR, například u spinální svalové atrofie dispenzarizujeme více jak polovinu všech dětských pacientů v ČR. Kvalitu centra potvrzuje jak evropská akreditace centra sítě ERN-NMD tak i světová akreditace patientské organizace Parent Project Muscular Dystrophy.

Graf č.1

Počty dispenzarizovaných NM pacientů v NM centru KDN k prosinci 2020, celkem 339 pacientů.



3.1 Klinický obraz NMD

Klinicky se neuromuskulární onemocnění dětí nejčastěji projevují progresivní svalovou slabostí, která mnohdy zejména u vrozených NMD vede ke ztrátě schopnosti samostatné chůze a druhotně ke zkrácení věku dožití. Například nejčastější svalová dystrofie v dětském věku, svalová dystrofie typ Duchenne, má medián věku dožití v západních zemích je 32 let (1). Při dlouhodobé svalové slabosti dochází ke vzniku kontraktur, deformit a skolióz. Oslabení interkostálních svalů a v některých případech i oslabení bránice jsou příčinou respirační insuficience. Kromě kosterního svalstva může být postižen i systém kardiovaskulární a u neuropatií i systém autonomní. Respirační a kardiální insuficience jsou hlavní příčinou předčasného úmrtí (1).

NMD onemocnění jsou často klinicky velmi závažná onemocnění a nezřídka zásadně zkracují délku dožití a ovlivňují kvalitu života. Těžký progresivní motorický hendikep je ve většině případů v rozporu s plně zachovalým intelektem.

3.2 Epidemiologie dědičných NMD

Dle literatury je prevalence dědičných svalových onemocnění udávána 1:3 000 (2), prevalence dědičných neuropatií je nejvyšší a to 1:2 500, prevalence dědičných poruch nervosvalového přenosu je 50x nižší, 1: 500 000 (3). Přesná data o prevalenci těchto nemocí v České republice bohužel nejsou dostupná. Určitou informaci o počtech pacientů s dědičnými NMD v České republice přináší existující celorepublikové registry nejčastějších typů geneticky podmíněných NMD (www.ready.registry.cz), kde je do dnešní doby registrováno okolo 2000 pacientů, z toho okolo 500 dětí (4). Registry pokrývají jen 4 nejčastější typy geneticky podmíněných NMD, a to svalové dystrofinopatie, spinální svalové atrofie, myotonické dystrofie a facioskapulohumerální svalové dystrofie. V přípravě je nyní nově registr

pletencových svalových dystrofií. Počty pacientů s jinými typy NMD v České republice známy nejsou. Pokud bychom vycházeli z literárních údajů o prevalenci těchto nemocí, pak by odhadem v České republice bylo více jak 7 tisíc dětských i dospělých pacientů s NMD.

3.3 Diagnostika dědičných NMD

Základem diagnostiky NMD je anamnéza a klinický obraz. Kromě svalové slabosti a snížené svalové vytrvalosti je třeba se ptát na obtíže s dýcháním a na kardiální obtíže. U dětí do 2 let věku je nutné vždy zjistit milníky motorického vývoje – věk nástupu samostatného sedu, stoje, chůze, neboť právě opoždění motorického vývoje je typickým projevem NMD. Jelikož se jedná o geneticky podmíněná onemocnění je nutná i podrobná rodinná anamnéza, je zásadní osobně vyšetřit přímé příbuzné – oba rodiče a všechny sourozence.

V klinickém vyšetření se zejména snažíme popsat distribuci svalové slabosti a svalovou slabost objektivizovat (hodnocení svalové síly v základních svalových segmentech škálou MRC 0-5/5). Kromě svalové slabosti popisujeme pseudohypertrofie nebo výjimečně i hypertrofie, či naopak hypo až atrofie svalstva, kontraktury či deformity, výskyt skoliozy či rigidity páteře. Pro některé jednotky je typická přítomnost myotonické reakce (porucha dekontrakce svalu), výjimečně u některých jednotek je přítomný tzv. rippling svalů (zvýšená senzitivita svalů k opakovaným ve vlnách se objevujícím kontrakcím). U dětí v prvním a druhém roce věku je více než svalová slabost vyjádřena hypotonie.

V biochemickém vyšetření u NMD bývá zvýšená hladina svalových enzymů, kretainkinaza (CK), laktátdehydrogenáza (LD), aspartátaminotransferaza (AST), alaninaminotransferaza (ALT) a svalové bílkoviny-myoglobinu. Zvýšení hladiny těchto markerů je obrazem rozpadu svalových vláken či zvýšené permeability svalové membrány. Z tohoto důvodu je zvýšení nejvýznamnější u lézí svalů, kde dochází k rozpadu vláken – tj. skupina tzv. svalových dystrofií. Normální hladina svalových enzymů však myopatii nevylučuje, může se jednat pouze o funkční poruchu svalu bez dystrofických změn ve svalovém vlákně. Při pouze mírném zvýšení hladiny svalových enzymů v periferní krvi nelze vyloučit ani primární lezi periferního motoneuronu, u které je rozpad svalových vláken důsledkem denervace.

V případech, kdy anamnéza, klinický obraz a výsledky biochemie neumožní diferenciální diagnostiku léze svalu, periferního nervu či nervosvalového přenosu, je dalším diagnostickým krokem vyšetření elektromyografie (EMG). Kondukční studie periferních neuropatií diferencují převažující lézi myelinu či axonu. U leze myelinu je možné pospat charakter leze, odlišit lezi difusní od fokální. V jehlové EMG je možno diagnostikovat lezi svalu, lezi axonu, a dále popsat atypické reakce svalu jako například myotonii, dále je možné se vyjádřit k délce trvání obtíží – odlišit akutní a subakutní lézi od léze chronické, popsat známky reinervace. Repetitivní stimulace periferního nervu je základem diagnostiky poruch nervosvalového přenosu.

Dalším diagnostickým krokem je u jasného klinického obrazu genetické vyšetření. Příčiny NMD a jejich molekulární podstata začala být objasňována až v posledních 30 letech, od 90. let minulého století, a vedla k objevu desítek a nyní i stovek zodpovědných genů a podtypů onemocnění. Před 10 lety v ČR u NMD byla možnost vyšetření pouze jednotlivých genů či chromosomálních oblastí. Základem indikace genetického vyšetření jednotlivých genů byla přesná znalost fenotypu a rodinné

anamnézy (typu dědičnosti), počet popsaných kauzálních genů u NMD byl v řádech desítek. V části publikační výsledky jsou rozepsány jednotlivé kazuistiky, kde právě správné klinické zařazení vedlo v některých případech i ve spolupráci se zahraničními pracovišti k indikaci genetického vyšetření jednoho předem daného genu. Takto jsem například popsala první případ českého pacienta se spastickou paraparérou typ 3A, publikovali první soubory pacientů s jednotlivými typy CMT (polyneuropatie Charcot-Mari-Tooth), jako například rozsáhlou rodinu s 15 postiženými členy s CMT podmíněnou novou patogenní variantou v genu *DNM2* (Dynamy-2) (5,6). V dnešní době v jasných klinických případech stále indikujeme vyšetření jednoho genu či určité chromosomální oblasti, převažují však situace, kde nám fenotyp neumožní přesné klinické zařazení, zde indikujeme vyšetření metodou next generation sequencing (NGS), vyšetření panelů genů, exomu a výjimečně, v rámci výzkumných projektů i genomu. Pomocí vyšetření exomu jsme například objasnili příčinu periferní neuropatie u pacientky s čistě motorickou primárně axonální periferní neuropatií podmíněnou patogenní variantou v genu *KCNK9* (7). Přesto i v případech použití metody NGS je stále zásadní znalost fenotypu, neboť určení patogenní varianty se vždy odvíjí od přesné znalosti klinického obrazu – je třeba se vyhnout falešné pozitivitě genetických nálezů. Na druhou stranu metoda NGS přináší nové informace o šíři fenotypů jednotlivých klinických jednotek, jako například v části publikační výsledky popsaný atypický fenotyp myopatie podmíněný patogenní variantou v genu *POMT1* (gen pro enzym protein O-mannosyltransferasu), kde kromě dříve popisované dominanci postižení svalů dominují obtíže psychiatrické (8). Nové možnosti genetiky přinesly i změnu v klasifikaci nemocí, v dnešní době převažuje klasifikace dle genetické abnormality. Znalost genetické abnormality je zásadní, umožní predikci průběhu a rizik, umožní genetické poradenství a nově, v posledních 7 letech, u některých NMD umožní i kauzální genově specifickou léčbu.

V případech, kdy si nejsme jisti klinickou jednotkou, máme na našem pracovišti v posledních 5 letech nově možnost doplnit magnetickou rezonanci (MR) svalů či periferních nervů. Před zavedením do klinické praxe jsme nově, ve spolupráci s radiology a na základě zkušeností z literatury, nastavili algoritmy vyšetření MR svalů dolních končetin i celotělové MR. Naše pracoviště bylo jedním z prvních klinických pracovišť v ČR, které MR zařadilo do diagnostických standardů. Celosvětovým trendem je aktuálně již celotělové MR vyšetření svalů, v ČR však z technických důvodů převládá vyšetření MR svalů pletence dolních končetin a svalů stehna a lýtek. Celotělové vyšetření používáme zejména v klinickém výzkumu. Důvodem vyšetření MR u NMD je fakt, že odlišná patogeneze NMD vede k odlišnému specifickému obrazu dystrofických změn na MR. Například u skupiny vrozených myopatií podmíněných kauzální variantou v genu pro kolagen 6 (*COL6*) je nejvíce dystrofických změn na okraji svalových vláken, což odpovídá distribuci *COL6* v extracelulární matrix (9). U dětí do 6 let věku je vyšetření magnetickou rezonancí svalů a periferních nervů nahrazováno sono vyšetřením, a to z důvodu nutnosti celkové anestezie při MR vyšetření.

V případech, kdy genetické vyšetření neobjasní příčinu obtíží, je indikována biopsie svalu či biopsie periferního nervu. Role biopsie svalu či periferního nervu se v posledních 10 letech významně změnila. Historicky, před možnostmi genetiky a NGS, byla biopsie základem diagnostiky vrozených NMD. Jednotlivé klinické typy NMD byly definovány dle nálezu v biopsii svalu- např. centronukleární myopatie dle nálezu centrálně uložených jader ve svalovém vlákně při vyšetření v optickém mikroskopu (10). Dnes, kdy je diagnostika založena na genetické příčině, nálezu

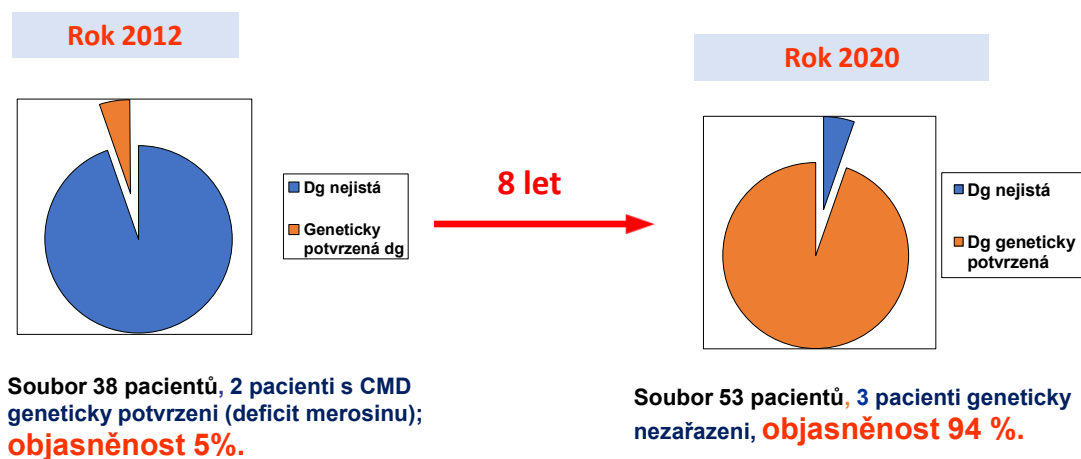
kauzální varianty genu, je biopsie ve většině případů indikována až po genetickém vyšetření, v případech, kdy genetické testy nevedou k vyjasnění příčiny. Tento fakt například dokresluje publikovaný soubor kazuistik pacientů s parciální deficiet merosinu, kde následné doplnění imunohistochemického vyšetření svalové biopsie na zahraničním pracovišti vedlo k potvrzení zvažované diagnózy.

Dostupnost všech diagnostických metod NMD ve FN Motol a navázaná česká i zahraniční spolupráce umožnila našemu NM centru za posledních 8 let významně zvýšit objasněnost příčiny geneticky podmíněných NMD, aktuálně je objasněnost příčiny u vrozených NM nemocí v našem centru 95 % (obrázek č.2).

Obrázek č.2

Objasněnost příčiny všech vrozených NMD je v NM centru KDN k roku 2020 95% (15/325).

Příklad- pacienti s fenotypem LGMD, CMD, CM.



3.4 Léčba dědičných NMD

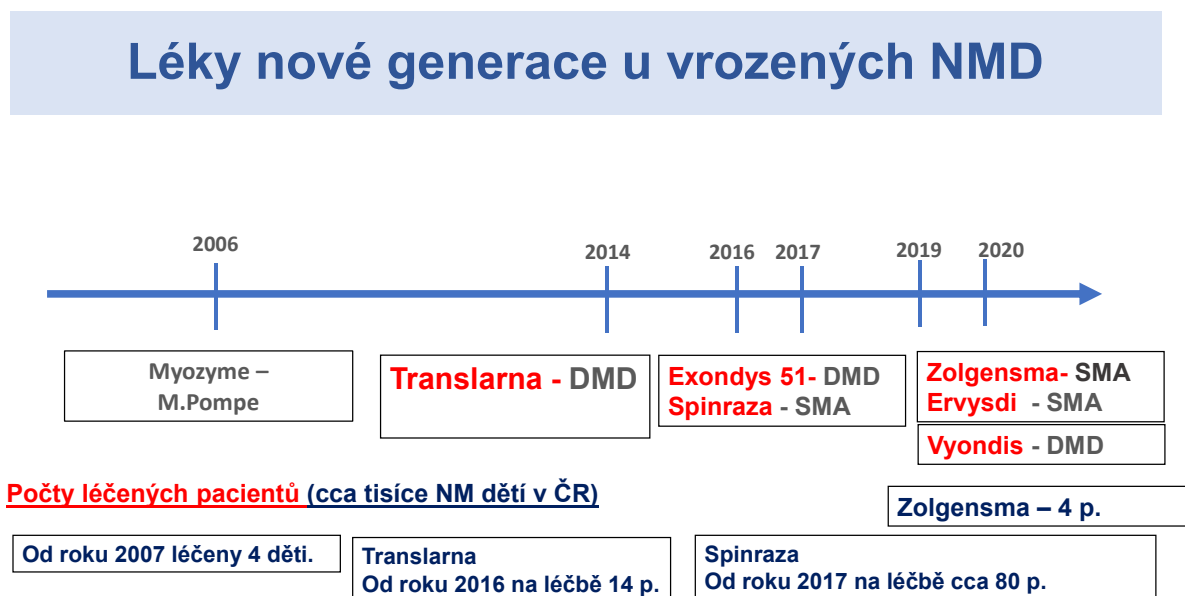
V dnešní době stále platí, že geneticky podmíněná nervosvalová onemocnění jsou ve většině případů kauzálně neléčitelná onemocnění. Výjimku tvoří nejčastější typy NMD jako je svalová dystrofie typ Duchenne či spinální svalová atrofie, kde již klinický výzkum vedl k registraci prvních kauzálních léků).

V posledních 7 letech se na trh uvedlo 6 léků nové generace, z toho 5 léků modifikujících přepis RNA, t.j. léčba na úrovni RNA; a jeden lék, první systémová genová léčba v medicíně vůbec, který nahrazuje poškozený gen genem zdravým, léčba na úrovni DNA. Pět léků je registrováno v USA, pouze 3 léky v EU. Tři léky jsou pro léčbu svalové dystrofie typ Duchenne. Jedná o léky specificky cílené na konkrétní typ patogenní varianty *DMD* genu. Jedná se o lék Ataluren (Translarna) indikovaný pro pacienty se svalovou dystrofií typ Duchenne (*DMD*) kteří mají bodovou tzv. stop mutaci v dystrofinovém genu, dále lék Exondys 51 (Eteplirsen) vhodný pro *DMD* pacienty s delecí dystrofinového genu řešitelné vynecháním (tzv. přeskočením) 51.exonu, a lék Vyondys 53 (Golodirsén) vhodný pro *DMD* pacienty s delecí řešitelnou vynecháním (tzv. přeskočením) exonu 53 (11,12).

Léčba AR dědičné spinální svalové atrofie (*SMA*) v důsledku poruchy *SMN1* genu.

U SMA jsou aktuálně registrovány 3 kauzální léky. Lék Nusinersen (Spinraza) a Evrysdi (Risdiplam), oba modifikují (zvyšují) transkripci *SMN 2* genu a jsou určeny pro všechny SMA pacienty v důsledku bíalelických mutací *SMN1* genu (13,14). Třetím kauzálním lékem pro SMA je lék Zolgensma (Onasemnogen abeparvovek), první systémová genová léčba (15). Vzhledem k možným nežádoucím účinkům má Zolgensma omezená indikační kritéria, zejména je limitován věk a váha pacienta (obrázek č.3).

Obrázek č.3



V NMC KDN aktuálně podáváme léčbu všemi léčivými přípravky (LP) registrovanými v EU a dále i léčbu LP registrovanými v USA, a to buď formou klinických studií, LP Vyondys, nebo formou specifického léčebného programu, lék Evrysdi. Kromě registrované léčby podáváme pacientům i jiné přípravky v rámci klinických studií experimentální léčby, například nový typ protizánětlivé léčby u DMD – th Vamorolonem (VBP15-004), nebo tzv. exon skipping 45 (SRP 40-45).

Nadějí do budoucna nejen pro jiné typy NMD jsou aktuálně probíhající klinické studie experimentální léčby, jejichž počty každý rok exponenciálně narůstají, pohybují se v řádech stovek. Velkou nadějí jsou zejména klinické studie experimentální genové léčby u svalové dystrofie typ Duchenne, dále u některých typů kongenitální myopatie a pletencových svalových dystrofií (16).

Spolu s novými možnostmi kauzální léčby se významným způsobem mění i možnosti léčby symptomatické. Základem úspěchu symptomatické léčby je kordinovaná a na důkazech založená multioborová (multidisciplinární) a preventivní léčba, tj. předcházení druhotných poškození. V týmech pečujících o NMD pacienty je nutná koordinovaná spolupráce neurologa, genetika, pneumologa, kardiologa, fyzioterapeuta a rehabilitačního lékaře, ortopeda a spondylochirurga, ale i endokrinologa a gastroenterologa, je zde třeba nutričního terapeuta, sociálního pracovníka a psychologa. Z tohoto důvodu je třeba pacienty centralizovat do velkých nemocnic s dostupností této multioborové péče, to je důvod proč vznikají sítě

Neuromuskulárních center. Je třeba nově nastavit standardy péče a vyškolit daná pracoviště. Správně vedená symptomatická léčba významně zvyšuje kvalitu života NM pacientů a prodlužuje i věk dožití – například u DMD pacientů se věk dožití v posledních 10 letech v západních zemích prodloužil z mediánu 20 let na 32 let (1).

NMC při KDN ve FNM za 7 let existence díky dostupnosti všech dětských oborů ve FN Motol a ochotě kolegů jiných oborů spolupracovat po koordinaci a domluvě spolupráce zajistilo vysokou úroveň multioborové péče odpovídající mezinárodním standardům, což dokládá i v roce 2019 získaná mezinárodní akreditace patientské organizace PPMD (Parent Project Muscular Dystrophy) a v roce 2017 získaná evropská akreditace ERN NMD centra. V rámci multioborové péče jsme nově nastavili programy diagnostiky a léčby včetně programu plicní podpory, kardiální péče, osteo péče, nutrice, rehabilitace, operativy skolióz, programu sociální i psychické podpory pacientů a jejich rodin (obrázek č.4).

Obrázek č.4



3. Jednotlivé typy dědičných NMD ve vazbě k publikacím

Dědičná NMD dělíme dle patofyziologie a primárně postižené struktury do čtyř základních skupin; nemoci postihující alfa motoneuron, nemoci postihující periferní nerv, nervosvalový přenos či sval.

4.1 Dědičná onemocnění svalů

V dětském věku tuto skupinu nemocí rozdělujeme do čtyř základních skupin dle patofyziologie a věku nástupu obtíží. Tyto čtyři základní skupiny jsou: svalové dystrofie, kongenitální myopatie, myotonie a metabolické myopatie. Níže v textu jsou zmíněny pouze skupiny nemocí s vazbou na publikace.

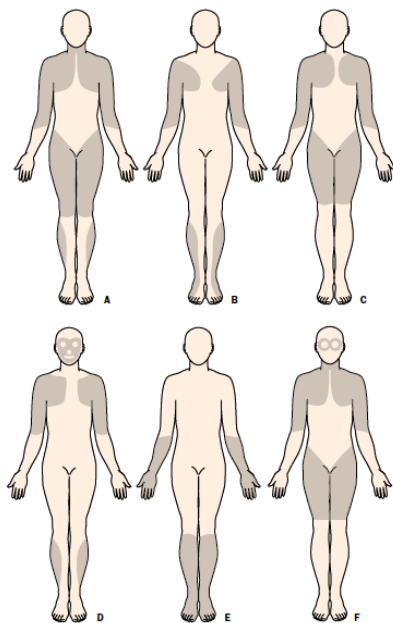
Svalové dystrofie

Úvod a obecná charakteristika

Svalové dystrofie jsou heterogenní skupinou geneticky podmíněných myopatií, které se klinicky projevují progredující svalovou slabostí v kombinaci s typickým histologickým obrazem dystrofie, v důsledku poruchy membrány svalové buňky rozpadu svalových vláken. Heterogenita skupiny je dána variabilitou genetické abnormality (do dnešní doby je známo více jak 250 kauzálních genů) a tím i variabilitou v patogenezi, což zapříčiňuje odlišný věk nástupu obtíží, odlišnou distribuci svalové slabosti, variabilitu v sekundárních komplikacích, rozdílnost progresu a v posledních letech i rozdílnost v možnostech léčby (17).

V klinickém obraze pacienta dominuje progresivní svalová slabost postihující v různé míře svaly pletence zejména dolních končetin, axiální svaly, méně často i distální svaly a svaly obličeje. V některých případech bývají postiženy i dýchací svaly, objevuje se porucha polykání, je postižení srdečního svalu. Ve výjimečných případech se objevuje postižení i jiných orgánů, jako například mozku, kůže, zraku, sluchu a endokrinní abnormality.

Historicky se svalové dystrofie dělily dle klinického obrazu (distribuce svalové slabosti – obrázek č.1), typu dědičnosti a věku nástupu obtíží (18). Narůstající znalosti o patogenesi jednotlivých typů nemocí vedli ke změně klasifikace, aktuálně se převážně používá klasifikace dle typu genetické respektive genové odchylky (tabulka č. 1).



Obrázek č. 1
Distribuce svalové slabosti u jednotlivých typů svalových dystrofií.

- A- typ Duchenne/Becker
- B- Emery- Dreifuss
- C- Pletencová svalová dystrofie
- D- Facioskapulohumerální svalová dystrofie
- E- Distální myopatie
- F- Okulofaryngeální svalová dystrofie

Tabuľka č. 1 jednotlivé typy dedičných ochorení svalů				
	Dědičnost	Symbol genu	Bílkovina	Hlavní funkce
Duchenne/Beker	XR	DMD	Dystrofin	Vazebná bílkovina sarkolemy
Pletencové svalové dystrofie				
Myofibrilární myopatie (dříve typ 1A)	AD	MYOT	Myotilin	Vazebná bílkovina sarkolemy (Z disk)
Svalová dystrofie typ Emery Dreifuss (dříve typ 1B)	AD	LMNA	Lamin A/C	Bílkovina jaderné membrány
Rippling svalová dystrofie (dříve typ 1C)	AD	CAV3	Caveolin-3	Vazebná bílkovina sarkolemy
LGMD D1 s vazbou na DNAJB6 gen (dříve typ 1D)	AD	DNAJB6	Co-chaperone DNAJB6	Vazebná bílkovina sarkolemy (Z disk)
Myofibrilární myopatie (dříve typ 1E)	AD	DES	Desmin	Bílkovina cytoskeletu
LGMD D2 s vazbou na TNPO3 gen (dříve typ 1F)	AD	TNPO3		
LGMD D3 s vazbou na HNRNPDL gen (dříve typ 1G)	AD	HNRNPDL		
nepotvrzený typ LGMD (dříve typ 1H)	AD	není známo	není známo	není známo
LGMD R1 s vazbou na CAPN3 gen (dříve typ 2A)	AR	CAPN3	Calpain-3	Protelyotický enzym
LGMD R2 s vazbou na DYSF gen (dříve typ 2B)	AR	DYSF	Dysferlin	Vazebná bílkovina sarkolemy
LGMD R5 s vazbou na SGCG gen (dříve typ 2C)	AR	SGCG	gamma sarkoglykan	Vazebná bílkovina sarkolemy
LGMD R3 s vazbou na SGCA gen (dříve typ 2D)	AR	SGCA	alfa sarkoglykan	Vazebná bílkovina sarkolemy
LGMD R4 s vazbou na SGCB gen (dříve typ 2E)	AR	SGCB	beta sarkoglykan	Vazebná bílkovina sarkolemy
LGMD R6 s vazbou na SGCD gen (dříve typ 2F)	AR	SGCD	delta sarkoglykan	Vazebná bílkovina sarkolemy
LGMD R7 s vazbou na TCAP gen (dříve typ 2G)	AR	TCAP	Telethonin	Vazebná bílkovina sarkolemy (Z disk)
LGMD R8 s vazbou na TRIM32 gen (dříve typ 2H)	AR	TRIM32	Tripartite motif-containing 32	Vazebná bílkovina sarkolemy (Z disk)
LGMD R9 s vazbou na FKRP gen (dříve typ 2I)	AR	FKRP	Fukutin related protein	Bílkovina glykosylace
LGMD R10 s vazbou na TTN gen (dříve typ 2J)	AR	TTN	Titin	Bílkovina sarkomery
LGMD R11 s vazbou na POMT1 gen (dříve typ 2K)	AR	POMT1	Protein-1-O-mannosyl-transferasa 1	Enzym glykosyltransferazy
LGMD R12 s vazbou na ANO5 gen (dříve typ 2L)	AR	ANO5	Anoctamin 5	Membránová bílkovina
LGMD R13 s vazbou na FKTN gen (dříve typ 2M)	AR	FKTN	Fukutin	Enzym glykosyltransferazy
LGMD R14 s vazbou na POMT2 gen (dříve typ 2N)	AR	POMT2	Protein-1-O-mannosyl-transferasa 2	Enzym glykosyltransferazy
LGMD R15 s vazbou na POGNT1 gen (dříve typ 2O)	AR	POMGNT1	Protein-O-mannosyl-transferasa 2	Enzym glykosyltransferazy
LGMD R16 s vazbou na DAG1 gen (dříve typ 2P)	AR	DAG1	Dystrofin asociovaný protein 1	Bílkovina sarkomery
LGMD R17 s vazbou na PLEC1 gen (dříve typ 2Q)	AR	PLEC1	Plectin 1	Vazebná bílkovina sarkolemy (Z disk)
Facioskapulohumerální svalová dystrofie				
Typ 1	AD	není známo	DUX4	není známo
Typ 2	AD	není známo	SMCHD1	není známo
Svalová dystrofie Emery-Dreifuss				
X vázaný typ 1	XR	EMD	Emerin	Bílkovina jaderné membrány
X vázaný typ 2	XR	FHL1	Four and half LIM domain 1	Regulace fce buňky
Autosomálně dominantní typ	AD	LMNA	Lamin A/C	Bílkovina jaderné membrány
Autosomálně recesivní typ	AR	LMNA	Lamin A/C	Bílkovina jaderné membrány
S vazbou na Nesprin 1	AD	SYNE1	Nesprin-1	Bílkovina jaderné membrány
S vazbou na Nesprin 2	AD	SYNE2	Nesprin-2	Bílkovina jaderné membrány
Kongenitální svalové dystrofie				
MDC1A	AR	LAMA2	Laminin alfa 2	Bílkovina extracelulární matrix
MDC1C	AR	FKRP	Fukutin related protein	Bílkovina glykosylace
MDC1D	AR	LARGE	Like-glykosyl transferaza	Enzym glykosyltransferazy
Kongenitální svalová dystrofie typ Ullrich				
Podmíněná mutací v genu COL6 podjednotky A1	AR	COL6A1	Kolagen typu VI podjednotka α1	Bílkovina extracelulární matrix
Podmíněná mutací v genu COL6 podjednotky A2	AR	COL6A2	Kolagen typu VI podjednotka α2	Bílkovina extracelulární matrix
Podmíněná mutací v genu COL6 podjednotky A3	AR	COL6A3	Kolagen typu VI podjednotka α3	Bílkovina extracelulární matrix
Kongenitální svalová dystrofie s abnormitou genu Lamin A/C	AD	LMNA	Lamin A/C	Bílkovina jaderné m+E26embrány
Kongenitální svalová dystrofie s abnormitou genu SEPN1	AR	SEPN1	Selenoprotein N	Bílkovina membrány sarkoplasmatického retikula
Kongenitální svalová dystrofie s vazbou na 1q42	AR	není známo	není známo	není známo
Typ Fukuyama	AR	FCMD	Fukutin	Enzym glykosyltransferazy
Walker-Warburg sy				
S defektem genu pro fukutin	AR	FCMD	Fukutin	Enzym glykosyltransferazy
S defektem genu POMT1	AR	POMT1	Protein-1-O-mannosyl transferaza 1	Enzym glykosyltransferazy
S defektem genu POMT2	AR	POMT2	Protein-1-O-mannosyl-transferasa 2	Enzym glykosyltransferazy
S defektem genu POMGNT1	AR	POMGNT1	Protein-O-mannosyl-transferasa 2	Enzym glykosyltransferazy
S defektem genu FKRP	AR	FKRP	Fukutin related protein	Bílkovina glykosylace
Muscle-eye-brain				
S defektem genu POMGNT1	AR	POMGNT1	Protein-O-mannosyl-transferasa 2	Enzym glykosyltransferazy
S defektem genu POMT2	AR	POMT2	Protein-1-O-mannosyl-transferasa 2	Enzym glykosyltransferazy
S defektem genu FKRP	AR	FKRP	Fukutin related protein	Bílkovina glykosylace
Kongenitální svalová dystrofie s abnormitou genu DPM2	AR	DPM2	Dolichyl-fosfát-mannosyltransferaza polypeptid 2	Enzym glykosyltransferazy
Kongenitální svalová dystrofie s abnormitou genu DPM3	AR	DPM3	Dolichyl-fosfát-mannosyltransferaza polypeptid 3	Enzym glykosyltransferazy
Kongenitální svalová dystrofie s abnormitou integrinu α7	AR	ITGA7	Integrin α7	Bílkovina sarkolemy
Kongenitální svalová dystrofie s abnormitou integrinu α9	AR	ITGA9	Integrin α9	Bílkovina sarkolemy
Kongenitální svalová dystrofie s generalizovanou lipodystrofií	AR	PTFR	Polymerasa I a transkripční faktor	Regulace T tubulů
Okulofaryngeální svalová dystrofie				
	AD / AR	PABPN1	Polyadenylát vázající bílkovina	Není známo
Kongenitální myopatie				
Myopatie s akumulací proteinů				
Nemalinová myopatie				
	AD / AR		α-Tropomyosin	Bílkovina sarkomery
	AR		Nebulin	
	AD / AR	ACTA1	α-actin	Bílkovina sarkomery
	AD		β-Tropomyosin	Bílkovina sarkomery
	AR		Troponin T	Bílkovina sarkomery
	AR		Cofilin	
	AD		15q21-q24	
Myopatie s akumulací myosinu	AD	MYH7		
Myopatie s redukujícími tělisky (reducing body)	X vázaná	FHL1	Four and half Lim domain	Regulace funkce buňky
Myopatie s centrálním výpadkem barvení (core myopathy)				
Centrální výpadek - central cores	AD / AR	RYR1	Ryanidový receptor	Receptor sarkoplasmatického retikula
Mnohočetný výpadek (multimini cores)	AD / AR	RYR1	Ryandový receptor	Receptor sarkoplasmatického retikula
	AR	SEPN1	Selenoprotein N	Bílkovina membrány sarkoplasmatického retikula
	AD	ACTA1	α-actin	Bílkovina sarkomery
Myopatie s centrálně uloženými jádry				
	X vázaná	MTM1	Myotubularin	Buněčný transport - endocytosa
	AD	DNM2	Dynamin	Buněčný transport - endocytosa
	AR	BIN1	Amphiphysin 2	Buněčný transport - endocytosa
Myopatie s disproporcí svalových vláken				
	AD		α-Tropomyosin	Bílkovina sarkomery
	AD	ACTA1	α-actin	Bílkovina sarkomery
	AR	SEPN1	Selenoprotein N	Bílkovina membrány sarkoplasmatického retikula
	X vázaná		Xp22.13-22.1	

V textu budou dále uvedeny pouze nejčastější typy svalových dystrofií v dětském věku.

Dystrofinopatie

Dystrofinopatie je souhrnný název pro klinické syndromy podmíněné mutací v genu pro dystrofin; strukturální protein svalu.

Dystrofin je lokalizován na vnitřní membráně svalových buněk, kde je součástí komplexu proteinů vážící vnitřní membránu k cytoskeletu a extracelulární matrix -tzv. dystrofin-glykoproteinový komplex (obrázek č.5). Hlavní funkcí komplexu je stabilizace sarkolemy při kontrakci svalu. Kratší izoformy dystrofinu se exprimují v buňkách retiny, v ledvinách, játrech, plicích, buňkách srdce i periferních nervech. Jejich funkce není zatím objasněna (19).

Mutace v genu pro dystrofin, které způsobují úplnou absenci dystrofinu (1% normálního dystrofinu ve svalové biopsii) jsou příčinou svalové dystrofie typ Duchenne (DMD). Ve většině případů se jedná o mutace způsobující poruchy čtecího rámce (tzv. frame-shift mutace). Mutace bez poruchy čtecího rámce (tzv. in-frame mutace) podmiňují parciální deficit dystrofinu a jsou příčinou širší skupiny fenotypů; od mírnější formy pletencové svalové dystrofie typ Becker (BMD), X vázanou dilatační kardiomyopatii, až po asymptomatickou hyperCKemii. Pravidlo poruchy čtecího rámce jako predikce tíže fenotypu platí v 92 % případů (20). Tato data potvrzuje i námi publikovaný soubor českých 47 pacientů s bodovou mutací v *DMD* genu, u 3 z nich i přes poruchu čtecího rámce byl popsán fenotyp Becker (21).

Gen pro dystrofin je lokalizován na krátkém raménku X chromosomu (Xp21.2). Jedná se tedy o gonosomálně recesivní onemocnění s úplnou penetrací u postižených chlapců. Žena přenašečka má 50% riziko přenosu vloh na své potomky. Ve většině případů jsou ženy přenašečky bez klinických obtíží, u klinicky symptomatických přenašeček se jedná o mozaicismus dystrofinové exprese (22). V posledních letech však přibývá publikací, které prokazují funkční změny myokardu i u asymptomatických žen přenašeček (23). Tato data potvrzuje námi publikovaný soubor dat žen přenašeček a jejich nálezů MR srdce. Data prokazují změny na MR srdci i v případě zcela asymptomatických žen s normálním nálezem na echu srdce (24). De novo mutace tvoří až 30 % všech případů. V případech, kdy je známa mutace v genu pro dystrofin, je možnost prenatální a preimplantační diagnostiky. V případech, kdy genetické vyšetření z DNA periferní krve u matky pacienta je negativní, stále existuje riziko tzv. germinální mozaiky (dle literatury až 14 %) (22).

Duchennova svalová dystrofie

Epidemiologie

DMD je nejčastější typ svalové dystrofie v dětském věku. Incidence je v literatuře udávána 1: 5 000 nově narozených chlapců (20), tzn. každý rok se v ČR narodí přibližně 10 chlapců s vlohou pro DMD. V NM centru KDN je aktuálně dispenzarizováno 90 DMD pacientů, polovina všech dětských DMD pacientů v ČR.

Přirozený průběh nemoci

Ačkoliv se diagnóza DMD může stanovit již po narození, a to na základě elevace svalových enzymů, klinicky se první příznaky svalové slabosti projevují nejčastěji mezi 2. až 4. rokem věku. Rodiče si ve většině případů všimnou atypického stereotypu běhu a chůze, zejména chůze do schodů, častých pádů a faktu, že dítě motoricky nestačí svým vrstevníkům. V tomto období v neurologickém nálezu již je) patrná lehká pletencová svalová slabost. Mezi 4. až 6. rokem věku je tzv. fáze plató, kdy klinické obtíže většinou zůstávají beze změny. Od 7. roku věku typicky dochází k progresi svalové slabosti, mezi 9. až 12. rokem věku dochází ke ztrátě schopnosti samostatné chůze a chlapci se stávají vozíčkáři. Po usednutí na vozík pomalu progreduje slabost trupu a horních končetin, dochází k rozvoji četných kontraktur, je vysoké riziko rozvoje skoliózy. Ve druhé dekádě věku se typicky objevují i první příznaky kardiomyopatie či poruchy srdečního rytmu, a ke konci druhé dekády i první příznaky noční hyposaturace s nutností zavedení neinvazivní plicní ventilace. Pro screening prvního příznanu kardiomyopatie je nyní doporučováno provádět MR srdce, která prokáže změny struktury dříve než echo srdce. Toto potvrzuje i námi v rámci celorepublikové spolupráce publikovaný soubor nálezů MR srdce u 44 DMD chlapců (25). Ve třetí dekádě pokračuje progresse slabosti, chlapci jsou již plně nesoběstační s nutností umělé plicní ventilace i během dne. Ve většině případů se objevují poruchy polykání s nutností zavedení perkutánní gastrostomie a dochází k progresi kardiomyopatie. Ve většině případů ke konci třetí či na počátku čtvrté dekády dochází k předčasnému úmrtí pro kardiomyopatii nebo častěji pro respirační insuficienci.

Až ve 30% případů DMD se vyskytují poruchy chování a kognice (26). Jedná se nejčastěji o specifické poruchy učení, sy ADHD (11.7 %), obsedantně kompulzivní poruchy (4.8%), méně často i o snížený intelekt zejména ve verbální složce a poruchy autistického spektra (3.1%). Kognitivní poruchy nejsou na rozdíl od poruch motoriky progresivní (26).

Diagnostika DMD

Je založena na klinickém obraze, zvýšených hladinách svalových enzymů v periferní krvi (CK, AST, ALT, LD) a následně na genetickém vyšetření – nejprve vyšetření delecí/duplikací *DMD/BMD* genu metodou MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) – až 75% případů tento test prokáže delecii části *DMD* genu, při neprokázání delece je při klinickém podezření doplněno sekvenování celé kódující oblasti (všech exonů) *DMD* genu, metodou NGS. Zcela výjimečně při negativitě obou testů je indikována svalová biopsie a genetické vyšetření mRNA k objasnění intronových mutací *DMD/BMD* genu. Určení typu mutace je podstatné, a to zejména s ohledem na nové možnosti léčby a probíhající klinický výzkum. Jako podpůrná diagnostická metoda může být využita magnetická rezonance svalů dolních končetin. Elektromyografie může být využita v diferenciální diagnostice, pro diagnózu DMD však není nutná. V diferenciální diagnostice připadá v úvahu jiný typ svalové dystrofie (Emery-Dreifuss, pletencová svalová dystrofie, ...), nebo spinální svalová atrofie.

Diskuze se v posledních letech vede nad zavedením novorozeneckého screeningu, zatím proběhly jen pilotní studie.

Léčba DMD

Kauzální léčba pro DMD není pro většinu pacientů možná. Výjimku tvoří pacienti s diagnózou DMD a geneticky potvrzenou bodovou mutací s následným vznikem předčasného stopkodonu (jedná se o 10% všech DMD pacientů), kteří jsou ve věku nad 2 roky a jsou schopni samostatné chůze. Pro tyto pacienty je od roku 2014 v rámci Evropské unie dostupný lék Translarna (Ataluren) (11). Ataluren se váže na předčasný stopkodon ribosomální mRNA a tím umožní translaci dystrofinu. Lék se užívá p.o. V USA Ataluren pro DMD není registrován, zde je však registrován lék Exondys 51 a lék Vyondys 53, lék vhodný pro pacienty DMD, kteří mají typ mutace (v tomto případě delece) která v případě blokace exonu 51 respektive exonu 53 nezpůsobí poruchu čtecího rámce (12). Jedná se o cca 20% DMD pacientů. Exondys 51 i Vyondys 53 jsou schopni se v oblasti jádra vázat na pre-mRNA a blokovat zde exon 51 resp. 53 a tím neumožnit přepis daného exonu do mRNA, což vede k umožnění translace a tvorbě modifikovaného dystrofinu. Oba léky jsou principiálně antisence oligonukleotidy (AON), podávají se 1x týdně i.v. v krátké infuzi.

Aktuálně v NM centru KDN je 10 chlapců na léčbě Translarnou, 5 chlapců je v klinické studii experimentální léčby lékem na principu exon skipping exonu 45 či 53, v přípravě je exon skipping 51, 4 chlapci jsou v klinické studii nového protizánětlivého LP Vamorolon. Data našich DMD pacientů léčených Atalurenem jsme opublikovali v rámci mezinárodního projektu sběru dat - registr STRIDE (27).

Nadějí do budoucna jsou desítky až stovky probíhajících klinických studií experimentální léčby. Dva příklady aktuálně probíhajících klinických studií experimentální léčby:

Genová terapie

Limitujícím faktorem pro využití virového nosiče je velikost DMD/BMD genu. Aktuálně, prozatím pouze v USA, probíhají humánní klinické studie ve fázích I-II, na principu přenosu minidystrofinu pomocí vektoru AAV (28).

Exon skipping pomocí antisense oligonukleotidů (AON)

Aktuálně jsou v klinickém výzkumu ve 2. a 3. fázi AON na exon skipping 44, 45, 50, 51, 52, 53, 55.

Pro většinu DMD pacientů stále není dostupná kauzální léčba, mají jiný typ mutace DMD genu, než pro kterou zatím léčba existuje. Většina DMD pacientů je proto odkázána na léčbu symptomatickou, která pokud je správně vedena zásadním způsobem prodlužuje věk dožití i zvyšuje kvalitu života pacientů DMD/BMD, v roce 2009 a následně 2018 byly publikovány a aktualizovány mezinárodní standardy péče (29-31). Obecným cílem symptomatické léčby je co nejdéle prodloužit schopnost samostatné chůze a předejít či oddálit nástup druhotných komplikací jako je rozvoj skoliózy, respirační insuficience, kardiálního postižení.

Historicky významným mezníkem v symptomatické léčbě DMD bylo zavedení umělé plicní ventilace a korekční operace skolióz v 70. letech 20. století, které posunuli věk dožití DMD pacientů do dospělosti. Další prodloužení věku dožití přinesla léčba kortikoidy. V dnešní době již není výjimkou, že DMD pacienti se dožívají 35 až 40 let (1).

Pletencové svalové dystrofie

Úvod a obecná charakteristika

Pletencové svalové dystrofie (LGMD) jsou charakterizovány svalovou slabostí s proximálním maximem a při biopsii svalu obrazem dystrofických změn. Jiné symptomy než svalová slabost jsou vzácné. LGMD se dělí podle typu dědičnosti na AR dědičné, které jsou častější (označení bylo LGMD 2 a nově LGMD R) a AD dědičné, které jsou méně časté (10 %) (32). Ve většině případů se jedná o autosomálně recesivní typ dědičnosti, méně častý je typ autosomálně dominantní (10 % všech případů). Počet kauzálních genů pro LGMD v posledních deseti letech významně narůstá, do dnešní doby je známo více jak 40 kauzálních genů (viz tabulka č.1). Nárůst počtu kauzálních genů vedl i ke změně klasifikace, od roku 2018 se používá nová klasifikace dle genetické odchylky (32). Patofyziologie je u jednotlivých typů svalových dystrofií známa jen částečně, například je známa u genů podmiňujících tvorbu strukturálních proteinů (alfa, beta, gamma, delta - sarkoglykany, dysferlin, caveolin), kontraktilních proteinů (telethonin, titin, myotilin), či genů glykosylačních enzymů (*POMT1*, *POMT2*, *POMGNT1*, *FKTN*, *FKRP* geny).

Epidemiologie

Prevalence LGMD je dle literatury udávána 1: 14 000 až 1: 123 000, vzhledem k převážně AR typu dědičnosti jsou značné rozdíly v prevalenci mezi různými populacemi. Nejčastějším typem pro západní Evropu jak pro dospělý, tak i dětský věk je LGMDR1 calpain-3 related (až 30 % všech LGMD) (33). Dále se situace v dětském a dospělém věku liší. V dětském věku mezi časté typy LGMD patří sarkoglykanopatie – LGMD R3-6 a dále LGMD podmíněná mutací v genu *LMNA* forma Emery-Dreifus svalové dystrofie (34). Některé typy, jako například LGMD podmíněná mutací v genu *anoctamin*, *DNAJB6* či mutací v genu *myotilin*, nebyly u dětí prozatím vůbec popsány (34).

Klinický obraz LGMD

Klinicky se jednotlivé typy velmi prolínají. Základním charakteristickým rysem je svalová slabost s maximem v oblasti pletenců dolních a méně i horních končetin. Odlišností je věk nástupu obtíží, rychlost progresu, rizika komplikací. U některých typů LGMD se vyskytují určitá klinická specifika, například výskyt tzv. „muscle rippling“ je specifický pro rippling muscle disease, dříve LGMD 1C.

Kontraktury jsou sice typickým pozdním příznakem LGMD, ale například u mutací v genu *LMNA* (Emery Dreifus svalová dystrofie), LGMD R1 – calpain related jsou patrné již v časných fázích a často se vyskytují i na horních končetinách. Skolióza se také vyskytuje u většiny LGMD typů až po ztrátě schopnosti samostatné chůze, výjimkou je například LGMD R3-6, kde je vysoké riziko rozvoje skoliózy ještě před ztrátou chůze (34).

Respirační insuficience se typicky projevuje až po ztrátě schopnosti chůze. Výjimkou jsou sarkoglykanopatie, kde je riziko respirační insuficience již ve fázi, kde je pacient ještě schopen samostatné chůze.

Kardiální obtíže nejsou pro LGMD typické. Výjimku tvoří například pacienti s LGMD podmíněnou mutací v genu *LaminA/C*, až u jedné třetiny pacientů je diagnostikována porucha srdečního rytmu, méně často je popsána i dilatační kardiomyopatie (34).

Kardiomyopatie se typicky vyskytuje u LGMD R2 dysferlin related a sarkoglykanopatií (LGMD R3-6), zatím nebyla popsána například u rippling muscle disease, či u LGMD R1- calpain related (34).

Diagnostika LGMD

CK bývá ve většině případů zvýšené, u AD typů LGMD však může být i normální. EMG sice neodliší jednotlivé typy LGMD, ale je podstatné k diferenciaci diagnostice myastenie, myotonické dystrofie a spinální svalové atrofie. Při biopsii svalu je důležité imunohistochemické vyšetření k průkazu deficitu jednotlivých proteinů, je však nutné být obezřetný u případů parciálního sekundárního deficitu jako například u kalpainu, dysferlinu či u jednotlivých typů sarkoglykanopatií. Na druhou stranu normální imunohistochemie pro daný protein v některých případech ještě diagnózu nevyklučuje. Nezbytností pro nalezení příčiny je genetické vyšetření. V České republice je v Centru molekulární biologie a genové terapie FN Brno možnost vyšetření panelu genů zahrnujícího většinu typů LGMD. Dostupností tohoto vyšetření je možné genetické vyšetření předradit před svalovou biopsií a vyhnout se tím invazivnímu vyšetření. V nejasných případech je indikováno MRI svalů, kde některé typy LGMD mají jasný specifický obraz postižení (například kolagenopatie) (9).

V diferenciaci diagnostice je kromě ostatních typů svalových dystrofií nutné odlišit i zánětlivé myopatie.

Léčba LGMD

Léčba je možná pouze symptomatická (35). U dysferlinopatií byla provedena klinická studie s kortikosteroidy, která však neprokázala efekt. Symptomatická léčba se zaměřuje na prevenci respirační insuficience, kardiologických obtíží a ortopedických komplikací.

Určitou nadějí do budoucna jsou aktuálně probíhající klinické studie léčby pomocí antisence oligonukleotidů a studie genové terapie u některých typů sarkoglykanopatií (LGMD R3- a sarcoglycan related) (16).

Myotonická dystrofie (DM)

Jedná se o progresivní multisystémové onemocnění, které postihuje především kosterní svaly, hladké svaly a srdce, dále i oči, endokrinní a centrální nervový systém. Kromě svalové slabosti bývá klinicky přítomna myotonie (porucha relaxace svalu).

Epidemiologie

Myotonická dystrofie (DM) je nejčastější dědičnou myopatií v dospělosti. Prevalence je dle literatury udávána 1: 8 000 (36). Klinicky i geneticky se rozlišuje myotonická dystrofie typu 1 (DM1) a 2 (DM2).

Myotonická dystrofie typ 1

Jedná se o autosomálně dominantní onemocnění, jejíž příčinou jsou trinukleotidové expanze, expanze CTG tripletů, v *DMPK1* genu na chromosomu 19q13.3 Alely s normálním počtem tripletů mají 5 až 34 tripletů. Počet nad 50 tripletů je vždy spojen s klinickými obtížemi. Je zde fenomen anticipace, a to zejména při maternálním přenosu. Počet CTG tripletů mezi 35 až 49 se nazývá tzv. premutace, jedinec nemá

klinické obtíže, ale jeho potomci mají vysoké riziko pro rozvoj nemoci. Penetrance nemoci je ve věku nad 50 let téměř 100%. De novo mutace jsou velmi vzácné.

Klinický obraz DM1 tvoří široké spektrum fenotypů od formy lehké až po formu nejtěžší tzv. kongenitální myotonickou dystrofii (36).

Mírná forma DM1

Klinickými projevy bývá zejména katarakta, mírná myotonie nebo diabetes mellitus. V dětském věku jsou tito pacienti zcela asymptomaticí. Pacienti často o diagnóze DM1 nevědí.

Klasická forma

První příznaky nemoci se typicky projevují mezi 20. - 40. rokem věku. Svalová slabost a později i svalové atrofie postihují zejména distální části končetin. Je přítomna myotonie. Typická je facies – atrofie temporálních a maseterových svalů, ptosa a hypomimie v kombinaci s frontální pleší. Typickým příznakem je dysartrie s rhinolálií, poruchy polykání. Převodní poruchy srdce jsou přítomny u většiny pacientů, jedná se o tachyarytmie a AV bloky, často s nutností implantace kardiostimulátoru či defibrilátoru. Abnormitou centrálního nervového systému bývají nejčastěji poruchy exekutivních funkcí, apatie, deprese. Častý je diabetes mellitus, porucha funkce štítné žlázy, hypogonadismus a poruchy sekrece růstového hormonu. Postižení hladkého svalstva může vést k průjmům i zácpě, jsou časté urologické infekce. Katarakta je někdy patrná jen při vyšetření štěrbinovou lampou. V pozdější fázi nemoci mezi hlavní klinické obtíže patří porucha spánku charakteru centrální apnoe a hypersomnie během dne (až obraz obdobný jako u narkolepsie bez kataplexie). Nejčastější příčinou předčasného úmrtí je respirační selhání či porucha srdečního rytmu. U DM1 je i zvýšené riziko vzniku nádorů.

Myotonická dystrofie s nástupem v dětství

Dominantními obtížemi bývají poruchy kognice, časté jsou i poruchy autistického spektra. Dále je patrný hypotonický syndrom s vadným držetím těla, snížená svalová vytrvalost, hypomimie, dysartrie s rhinolálií. Je zde zvýšené riziko opakovaných otitid. Spánkové apnoe jsou méně časté, spíše výjimečné bývají kardiální abnormality. Endokrinologické obtíže a katarakta nejsou klasickými klinickými příznaky v tomto věku. Myotonie klinicky i elektrofyziologicky bývá přítomná až od 5 let věku.

Kongenitální forma DM1

Je nejtěžší klinickou formou DM1 s rozvojem obtíží již v prenatálním období. Během těhotenství může být diagnostikován polyhydramnion a snížené pohyby plodu. Klinicky je již po porodu patrný hypotonický syndrom (diferenciální diagnostika floppy baby) často s vrozenými kontrakturami, poruchy sání, slabý pláč, bývá i respirační insuficience s nutností umělé plicní ventilace (UPV). Je zde typická facies – hypomimie a tvar horního rtu charakteru obráceného „V“ tzv. rybí či kapří ústa. Mortalita během prvního roku věku pro respirační selhání je 25 %. Psychomotorický vývoj je opožděný, přesto ve většině případů jsou děti schopni samostatné chůze. Intelekt je ve většině případů snížený (60%), často se jedná o těžký kognitivní deficit. Obtíže ve většině případů během prvních 5-6 let neprogredují, naopak se mírně zlepšují; například nutnost UPV či poruchy polykání bývají přechodné. Po 5. až 6. roce věku dochází k mírné progresi svalové slabosti a postupně se objevují i ostatní

systémové abnormality. Věk dožití je zkrácen, příčinou předčasného úmrtí je kardiopulmonální selhání. Geneticky je zde extrémně navýšen počet tripletů na více jak 1 000, ve většině případů se jedná o maternální přenos, proto je vždy doporučeno klinické vyšetření matky (36).

Myotonická dystrofie typ 2

Je klinicky obdobné onemocnění jako mírná forma DM1, odlišuje se však distribucí svalové slabosti, která má pletencové maximum. Geneticky je zde kauzální expanze CCTG tripletů v *CNBP* genu lokalizovaném na chromosomu 3q21.3 (dříve známém jako *ZNF-9* gen). Dalším odlišným znakem je, že zde není korelace mezi délkou expanze a tíží fenotypu. Toto onemocnění se v dětském věku projevuje velmi zřídka, byly však již popsány kazuistiky dětí nad 13 let věku, kongenitální forma v literatuře není popsána. Prevalence je regionálně odlišná, v Severní Evropě a např. i v Polsku a Německu je prevalence DM2 vyšší než DM1.

Patogeneze MD

Myotonické dystrofie se patogenezí odlišuje od ostatních svalových dystrofií. Zásadní roli v patogenezi hraje vliv toxické m-RNA nesoucí expanzi. Abnormální akumulace transkriptů v buněčném jádře sekundárně ovlivňuje posttranskripční sestřih mRNA různých genů, což vede k expresi embryonálních forem některých proteinů – např. u MD1 chloridového kanálu (příčina myotonie), insulinového receptoru (příčina insulinové rezistence), proteinu MAPT (microtubule-associated protein tau) který je asociovaný s kognitivními poruchami.

Diagnostika MD

Základem diagnostiky je klinický obraz. Laboratorně může, ale nemusí být zvýšené CK. U DM1 je ve většině případů EMG přínosné (myotonické výboje v kombinaci s myopatickými MUP), u DM2 však EMG může být zcela normální. Biopsie svalu není indikována, neboť nález v biopsii je zcela nespecifický. Základem diagnostiky je genetický test, který má u DM1 100% a u DM2 99% senzitivitu (36).

Diferenciální diagnostika

V diferenciální diagnostice je nutné zvážit jiné typy myotonií, m.Pompe, distální či myofibrilární myopatii (př. desminopatie), u DM1 v dospělém věku i hereditární myopatii s inkluzními tělísky (HIBM). U kongenitální formy je nutné zvážit širší diagnostiku sy floppy baby, pro nález centrálních jader ve svalové biopsii zejména X vázanou myotubulární myopatii.

Léčba MD

Myotonické dystrofie jsou stále kauzálně neléčitelná onemocnění. Vzhledem k multisystémovému postižení je nutný multioborový přístup. Je nutná pravidelná rehabilitace, péče protetika. U DM1 jsou indikovány peroneální pásky, v pozdějším věku bývá nutný mechanický vozík. Myotonické projevy může zmírňovat léčba Mexitem (cave – poruchy srdečního rytmu). U sy spánkové apnoe je indikován CPAP, denní hypersomnii zmírňují stimulanty př. Modafinil. V indikovaných případech jsou prováděny korekční ortopedické operace kontraktur, deformit a skoliózy. Poruchy srdečního rytmu jsou často řešeny implantací kardiostimulátoru, defibrilátoru. Nedílnou součástí léčby je psychosociální podpora rodin pacientů.

Výzkum

Perspektivní se jeví možnost využití principu antisense oligonukleotidů (AON), obdobný princip léčby jako u DMD. Zde by se AON měli vázat na expandované tripletety. V případě MD1 je tento výzkum již v první fázi klinických studií na pacientech (36).

Facioskapulohumerální svalová dystrofie

Je třetí nejčastější svalovou dystrofií (2). Název je popisný a je odvozen od distribuce svalové slabosti – tzn. predominantně jsou postiženy svaly obličeje, pletence horních končetin a na dolních končetinách oslabení peroneálních svalů. Typická je zde stranová asymetrie. Onemocnění je pomalu progresivní, ve většině případů nezkracuje věk dožití (37).

Epidemiologie

Prevalence nemoci je dle literatury udávána 4: 100 000 (37).

Klinický obraz FSHD

První obtíže se nejčastěji objevují v dětském věku, a to ve většině případů během druhé dekády. Klinicky bychom na diagnózu Facioskapulohumerální svalové dystrofie (FSHD) měli pomyslet v případech pomalu progresivní svalové slabosti mimických svalů a svalů pletence horních končetin. Typická je povšechná hypomimie (u pacientů často zvažována deprese), pacienti většinou nejsou schopni zapískat, je nedokonalé dovírání očí – může být lagoftalmus během spánku. Extraokulární a bulbární svaly bývají ušetřeny. Slabost v oblasti pletence horních končetin se projevuje většinou asymetricky odstávajícími lopatkami, oslabením elevace horních končetin. Je přítomna i slabost dolní porce přímých břišních svalů (tzv. Beevorův příznak- popsán původně u pacientů s tranversální lézí míšni) a slabost dolních končetin – zde je maximum oslabení v oblasti peroneálních svalů, přesto později až 50% pacientů má i proximální slabost DK, a až 20% pacientů ztrácí schopnost samostatné chůze (37). Kromě svalové slabosti typických projevem jsou myalgie. Respirační insuficience je u této diagnózy vzácná, objevuje se výjimečně v pozdních stadiích nemoci u pacientů, kteří již nejsou schopni samostatné chůze, či u pacientů s těžkou skoliózou. Kardiologické obtíže jsou taktéž méně časté, přesto je zde zvýšené riziko poruch srdečního rytmu (5%). Kromě postižení kosterního svalstva je u FSHD zvýšené riziko abnormit očí (retinální vaskulopatie) a porucha sluchu – hypacusis vysokých frekvencí (až 75% pacientů). Ve většině případů jak retinopatie, tak porucha sluchu bývají klinicky asymptomatické (37).

Až ve 4% se první obtíže objevují již v časném dětském věku tzv. infantilní forma FSHD. Diagnostickým kritériem je oslabení mimických svalů před 5. rokem věku a oslabení pletence horních končetin před 10 rokem. V těchto případech se jedná o těžký a progresivní fenotyp s významným postižením sluchu, méně i zraku. U této formy byl u jednotlivých kazuistik popsán i kognitivní deficit a výskyt epilepsie.

Patogeneze

Jedná se o autosomálně dominantní onemocnění s téměř 100% penetrancí a často (10 - 30%) v důsledku de novo mutací, tedy pacienti mají často oba rodiče zdravé. Až ve 30% případů si pacienti svého hendikepu nejsou vědomi, a proto je velmi

důležité vždy vyšetřit i rodiče pacienta. V 95% se geneticky potvrdí delece počtu D4Z4 repeatů v subtelomerické oblasti chromosomu 4q35. U zdravých jedinců je rozmezí počtu repeatů mezi 11- 100. Čím je delece kratší, tím těžší je fenotyp a časnější je nástup obtíží. Patomechanismus nemoci stále není zcela objasněn. Oblast repeatů obsahuje pouze gen *DUX4*. Samotná delece není pro patogenezi postačující, je nutná kombinace s 4qA haplotypem, který následně mění expresi v normálních podmínkách neexprimovaného *DUX4* genu. Okolo 5% pacientů nemá deleci v oblasti D4Z4, hovoří se o tzv. FSHD 2. U většiny FSHD2 pacientů je kauzální mutace v genu *SMCHD1* (structural maintenance of chromosomes flexible hinge domain containing gene 1) lokalizovaném na chromosomu 18. Snížená exprese *SMCHD1* genu vede k hypometylaci D4Z4 locusu na chromosomu 4 a 10. Hypometylace D4Z4 za podmínky výskytu haplotypu 4qA vede k abnormální expresi *DUX4* genu, tzn. obdobný patomechanismus jako u FSHD1. Fenotypy FSHD1 a FSHD2 jsou identické. Dříve zvažovaný pozitivní fenomén anticipace na širších rodinách nebyl prokázán, spíše se zdá, že se jedná o rozdíl v penetranci mezi pohlavími, kdy muži bývají častěji postiženi a mívají i těžší fenotyp.

Diagnostika

Základem diagnostiky FSHD je klinický obraz a genetický test. CK může být normální či jen lehce zvýšené, EMG nález ve většině případů ukáže lehké známky myopatie (pro peroneální slabost ojediněle zvažována periferní neuropatie), nález ve svalové biopsii je taktéž nespecifický, ojediněle i zavádějící, neboť může prokázat zvýšený počet zánětlivých buněk a vést tak mylně k dg zánětlivé myopatie. Magnetická rezonance či svalová biopsie je indikována v případech negativní genetiky k vyloučení jiných typů svalové dystrofie (nemalinová myopatie, centronukleární myopatie, mitochondriální myopatie, m.Pompe, myofibrilární myopatie). V případě přetrvávání podezření na FSHD je následně indikováno genetické vyšetření na FSHD2.

Léčba

Je možná pouze symptomatická léčba – aerobní trénink, protetika – AFO. Individuálně je možné zvážit i fixační operace lopatek a tím zlepšit hybnost pletence HK. Je doporučován pravidelný screening poruch sluchu, a to zejména v dětském věku. Pro lagofthalmus je možné doporučit umělé slzy. U infantilní formy je nutná dispenzarizace) pro riziko retinální vaskulopatie s riziky ztráty zraku při Coats syndromu kde lze preventivně provést fotokoagulaci (37).

Klinické studie s albuterolem či kortikosteroidy neprokázaly efekt.

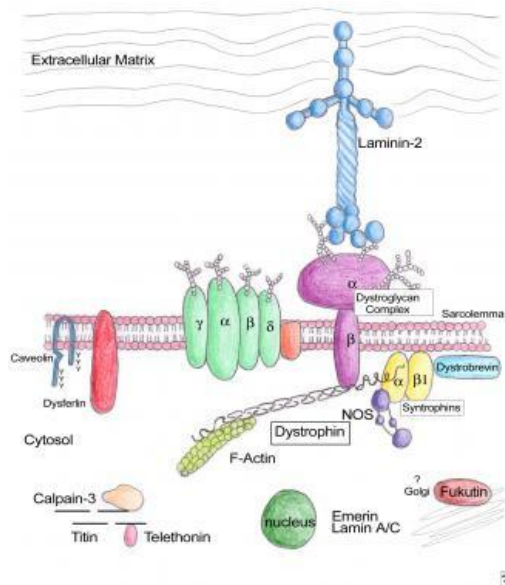
Kongenitální svalové dystrofie

Kongenitální svalové dystrofie (CMD) je heterogenní skupina nemocí definována časným nástupem obtíží (do 6. měsíce věku) a dystrofickými změnami ve svalové biopsii. Do dnešní doby bylo popsáno více jak 20 kauzálních genů (tabulka č.1) (38).

Klinicky se CMD projevují časnou hypotonií a opožděním motorického vývoje. Svalová slabost bývá progresivní. Ve většině případů nejsou pacienti schopni samostatné chůze, nebo je tato schopnost pouze dočasná. V některých případech je přidružena i mentální retardace, strukturální abnormalita CNS či abnormalita očí. Kardiální abnormalita je častým příznakem, není však typická pro COL6 CMD.

Do dnešní doby je známa příčina u okolo 45%, patogeneticky se jedná o abnormality v genech pro proteiny extracelulární matrix (merosin, kolagen 6), endoplasmatického retikula, jaderné membrány či abnormalitu enzymů glykosylace α -dystroglykanů (obrázek č.5).

Obrázek č.5
Náčrt struktury svalu



Klasifikace je v dnešní době založena na popisu genetické abnormality – př. svalová dystrofie s mutací v *POMT1* genu (POMT1 related congenital muscular dystrophy). Mutace v jednom genu však mohou způsobovat klinicky zcela rozdílné fenotypy. Aktuálně je v České republice v Centru molekulární biologie a genové terapie FN Brno dostupné genetické vyšetření 450 kauzálních genů.

Epidemiologie

Prevalence těchto nemocí není přesně známa, dle literatury je uváděna 5.63 / 100 000, ale nejspíše je podhodnocena, a to díky obtížnosti diagnostiky a z klinického pohledu významnému překryvu fenotypu s kongenitálními myopatiemi a pletencovými svalovými dystrofiemi. Aktuálně je v NM centru dispenzarizováno 10 pacientů s touto diagnózou.

Diagnostika CMD

Diagnostika je založena na klinickém obraze, biochemickém vyšetření svalových enzymů, EMG (zejména jako diferenciální diagnostika periferních neuropatií a myastenických syndromů), genetickém vyšetření a v případě nejasností na vyšetření svalové biopsie či zobrazení svalů (MRI svalů vzhledem k věku pacientů a nutnosti celkové anestezie se standardně nepoužívá, je zde však možné využít sono svalů). U dystroglykanopatií a merosin deficientní CMD je přínosné i MRI zobrazení mozku (38, 39). Dědičnost CMD bývá ve většině případů autosomálně recesivní, výjimku tvoří CMD podmíněná mutacemi v genech COL6 a LMNA.

Diferenciálně diagnosticky je nutné zvážit metabolické myopatie (glykogenopatie, MITopatie), kongenitální myopatie, kongenitální myastenické syndromy, myotonickou

dystrofii typ I, v širší diferenciální diagnostice i Prader-Willi sy a Marinesco-Sjögren sy.

Léčba CMD

Do dnešní doby není možná kauzální léčba. Je možná pouze komplexní symptomatická léčba a to péče pneumologická, rehabilitační, ortopedická a protetická, kardiologická, psychologická. Je důležitá prevence kardiálních abnormit a respirační insuficience. Byly publikovány a na internetu jsou volně dostupné mezinárodní standardy péče o CMD.

Nejčastější typy CMD

Kongenitální svalová dystrofie s deficitem merosinu - lamininu2 (MDC1A)

Jedná se o nejčastější typ kongenitální svalové dystrofie, o 30-40% všech CMD. Hypotonie je patrná ihned po narození, je častý výskyt kontraktur, bývají obtíže s příjmem stravy a motorický vývoj je od počátku opožděný. Děti s úplným deficitem merosinu nikdy nedosáhnou schopnosti samostatné chůze, jsou však většinou schopni se sami posadit a výjimečně i postavit. V průběhu života dochází k rozvoji kontraktur, skoliózy a postupně i k rozvoji respirační insuficience. Kognitivní funkce jsou neporušeny, ale až ve 30 % případů je přítomna epilepsie. Svalové enzymy bývají významně zvýšené (během prvních dvou let života více jak 5x nad normu). Na EMG bývají známky primárně demyelinizační periferní neuropatie, tato neuropatie je však klinicky asymptomatická. Na MR mozku jsou charakteristické signálové změny bílé hmoty (38,39). Ve svalové biospii nebo i kožní biospii je imunohistochemicky úplný deficit merosinu (38, 39).

Kongenitální svalová dystrofie podmíněné mutací v genu COL6

Klinicky rozlišujeme dva až tři základní fenotypy. Klasický fenotyp CMD tzv. Ullrichovu formu a klinicky mírnější alelickou variantu pletencové svalové dystrofie tzv. typ Bethlem, v poslední době je popisován třetí tzv. intermediální typ.

Ullrichova forma CMD

Dědičnost je jak autosomálně dominantní, tak autosomálně recesivní. Klinicky se nemoc projevuje časnou hypotonií a opožděným motorickým vývojem. Častým příznakem je vrozená luxace kyčlí. Ve většině případů jsou děti schopni samostatné chůze, ke konci první či ve druhé dekádě věku však tuto schopnost ztrácejí. Typickým příznakem je rozvoj četných kontraktur v kombinaci s výraznou distální hyperlaxitou. Vedlejším nálezem je kožní abnormalita charakteru tzv. „husí kůže“ neboli keratosis pilaris v oblasti extensorů a tendence ke tvorbě keloidu. Časnou komplikací, a to ještě ve fázi kdy je pacient schopen samostatné chůze, je rozvoj respirační insuficience. Kognitivní funkce bývají v normě. Svalové enzymy bývají mírně zvýšené, mohou být však v normě. Diagnostika je založena na genetickém vyšetření, ve svalové biospii bývá nespecifický nález, je však možné deficit kolagenu prokázat imunohistochemicky (i z biopsie kůže) (38).

α -dystroglykanopatie

Jsou skupinou nemocí charakterizovanou abnormální glykosylací α -dystroglykanu, což je strukturální protein na extracelulární straně glykoproteinového komplexu

asociovaného s dystrofinem. Do dnešní doby byly popsány mutace v genech pro fukutin, dále v genech *FKRP*, *FKTN*, *POMT1*, *POMT2*, *POMGnT1*, *LARGE*, *ISPD*, *GTDC2*, *DAG1*, *TMEM5*, *B3GALNT2*, *B3GNT1*, *GMPPB*, *SGK196*. Klinicky je zde velmi často přidružena vrozená vývojová vada mozku a oka, je popisována makrocefalie. Častým příznakem bývá dilatační kardiomyopatie. Prognóza je obecně nepříznivá, většina pacientů umírá v časném dětském věku (38).

Kongenitální svalové dystrofie s mutací v genu pro LMNA

Pro tyto pacienty je typická časná hypotonie, opoždění motorického vývoje, slabost axiálních svalů a svalů krku, časný je rozvoj rigidity páteře. Pacienti jsou většinou schopni samostatné chůze. Je vysoké riziko kardiální arytmie. Časté jsou de-novo mutace.

Kongenitální svalové dystrofie s mutace v genu pro SEPN1

Typickým prvním příznakem je slabost šijového svalstva. Ve většině případů je normální věk nástupu samostatné chůze a schopnost chůze bývá relativně dlouho zachována. Je zde vysoké riziko rozvoje repisrační insuficience a to i ve fázi, kdy je pacient schopen samostatné chůze. Dále je typická hyperlaxita. Hodnota CK může být normální či mírně zvýšená (méně jak 4x nad normu) (38).

Kongenitální myopatie

Kongenitální myopatie (CM) jsou heterogenní skupinou vrozených myopatií, pro kterou je typický časný nástup svalové slabosti v kombinaci s nálezem v biopsii svalů, kde chybí známky dystrofie, jsou zde však specifické strukturální abnormality - například centrálně uložená jádra, porucha barvení tzv- „cores“, přítomnost tyček, disproporce svalových vláken. Dříve byla uváděna klasifikace na jednotlivé typy CM na základě nálezu ve svalové biopsii, v dnešní době se však častěji používá specifikace klinické jednotky dle genetické abnormality - např. CM podmíněná mutací v *RYR1* genu (*RYR 1* related CM) (tabulka č.1). Objasněnost CM při genetickém vyšetření se pohybuje pouze okolo 70%. Mutace v jednotlivých pro CM kauzálních genech mohou způsobovat odlišné histologické nálezy i klinické fenotypy a to i v rámci jedné rodiny (35). Například mutace v *ACTA1* genu byla popsána u fenotypu nemalinové myopatie či myopatie s disproporcí svalových vláken. Častěji se jedná o autosomálně recesivní typ dědičnosti, nejsou však výjimkou případy de-novo mutací s autosomálně dominantním typem dědičnosti či gonosomální typ dědičnosti (40, 41).

Epidemiologie

Prevalence je dle literatury udávána 1: 22 480 (Švédsko) či 1: 135 000 (Severní Anglie) (40).

Klinický obraz

Typickým projevem CM je hypotonie a opoždění motorického vývoje v novorozeneckém či kojeneckém věku (40, 41). V případech, kdy je hypotonie přítomna již po narození, se téměř v polovině případů přidružuje porucha polykání a dýchání (časté u mutací v genech *MTM*, *NEB*, *ACTA1*), je častý nález vrozené luxace kyčlí, vyskytuje se artrogryposa (40, 41). Časné poruchy polykání a dýchání však mohou být pouze přechodné. Nástup obtíží je variabilní, méně časté jsou první

příznaky v batolecím a předškolním věku, zcela výjimečně byly popsány kazuistiky s prvními příznaky v adolescenci či dokonce dospělosti. V pozdějším věku je typická generalizovaná či proximální svalová slabost včetně oslabení axiálních svalů, která druhotně vede ke komplikacím charakteru skoliózy, ztráty schopnosti samostatné chůze či respirační insuficienci (až ve 35 %) (40,41). Průběh bývá většinou v prvních letech života stacionární, v pozdějším věku mírně progredující (až 86% případů CM). Prognóza těchto pacientů je relativně dobrá, většina pacientů je dlouhodobě schopna samostatné chůze. Jsou však popisovány i případy s rychlou progresí (6%), část pacientů umírá v kojeneckém či batolecím věku na respirační insuficienci (8%) (41).

Kromě svalové slabosti jsou pro tuto skupinu nemocí charakteristické určité dysmorfické rysy (př. gotické patro) a atypická facies s oslabením mimických svalů, bilaterální ptosou- tzv. " facies myopatica".

Kardiální postižení je spíše výjimečné přesto možné, například se vyskytuje u CM podmíněných mutací v *ACTA1* a *MYH7* genu.

Diagnostika

Diagnostika je založena na klinickém obraze a genetickém vyšetření a v nejasných případech na svalové biopsii. CK bývá ve většině případů normální či jen lehce zvýšené. EMG je podstatné hlavně k diferenciální diagnostice, neboť u CM může být i jehlová EMG popsána jako normální. V pozdějším věku, kdy není nutná celková anestezie, by měla být do diagnostického algoritmu zařazena MRI svalů (9), u dětí pod 6 let věku je možné toto vyšetření částečně nahradit vyšetřením sono svalů.

Léčba

Léčba je v dnešní době pouze symptomatická, multioborová, proto by měla být centrována do tzv. Neuromuskulárních center. Nadějí jsou klinické studie experimentální léčby, např. Humánní studie genové léčby u CM podmíněné mutacemi v genu *MTM1*.

Nejčastější typy dle genetické abnormality

Nejčastější příčinou CM jsou kauzální mutace v *RYR1* genu, genu kódujícím iontový vápníkový kanál sarkoplazmatického retikula. U této genové poruchy je v rámci CM velké fenotypické spektrum. První obtíže mohou být již v časném novorozeneckém věku, nebo naopak až v dospělosti. Dle nálezu v biopsii svalů se jedná o core myopathy (zde tvoří až 50% všech případů), CFTD (kongenitální myopatie s disproporcí typu vláken) i nemalinovou myopatii. Byl popsán jak autosomálně dominantní, tak autosomálně recesivní typ dědičnosti. Klasický fenotyp mutací v *RYR1* genu s AD typem dědičnosti se projevuje časnou proximální svalovou slabostí v kombinaci s luxací kyčlí a časnou skoliózou bez jasných známek oftalmoplegie, bulbárního syndromu či respirační insuficience. Jsou časté pozátěžové myalgie. Většina pacientů je schopna samostatné chůze. Průběh je pomalu progresivní, byly popsány i epizody rychlé progresy, zejména okolo těhotenství a porodu. Kardiologické obtíže popsány nebyly. CK bývá ve většině případů normální či jen lehce zvýšené. Až 50% mutací *RYR1* genu s AD typem dědičnosti jsou kauzální pro maligní hypertermii. Mutace v *RYR1* genu s autosomálně recesivním typem dědičnosti mají větší variabilitu fenotypu, svalová slabost je spíše generalizovaná, je

častá zevní oftalmoplegie, bulbární sy i respirační insuficience. Typickým symptomem je rigidita páteře (40,41).

Druhou nejčastější genetickou odchylkou u CM je mutace v genu *SEPN1*(16%) a mutace v *ACTA1* gen. Dalšími významnými a relativně častými příčinami jsou mutace v *MTM1*, *TMP3*, *NEB* genech (40, 41).

Metabolické myopatie a myotonie nejsou součástí práce, pacienti s diagnózou metabolické myopatie jsou primárně dispenzarizováni v Centru metabolických vad VFN v Praze.

4.2 Dědičné periferní neuropatie – choroba Charcot – Marie -Tooth

Epidemiologie

Jsou jako skupina nejčastějším geneticky podmíněným NMD s prevalencí 1 : 2500 (42). Označují se obvykle jako choroba Charcot-Marie-Tooth (CMT) podle svých objevitelů (J. M. Charcot, P. Marie and H.H. Tooth) (43, 44). V polovině 70. let minulého století se v anglosaské literatuře začal užívat název hereditární motorické a senzitivní neuropatie – HMSN.

Klinický obraz

Typickým příznakem dědičných periferních neuropatií je progresivní distální svalová slabost a atrofie svalstva na dolních končetinách, později většinou i na horních končetinách, a distální porucha citlivosti. Nejčastější průběh choroby je pomalý chronicko- progredientní s pozvolným nárůstem motorického a senzitivního deficitu na dolních, později i na horních končetinách v průběhu let až dekád. Klinické příznaky mohou být variabilní jak v rámci jedné rodiny (intrafamiliárně), tak mezi jednotlivými rodinami se stejným typem dědičné neuropatie (interfamiliární variabilita) (42).

Klasifikace dědičných neuropatií

Jednotná klasifikace dědičných neuropatií neexistuje, stále prochází vývojem odpovídající rostoucímu pochopení patogenetických mechanismů. Z klinického i genetického hlediska rozdělujeme skupinu na HMSN (90 %), HMN (hereditární motorické neuropatie) (10 %) a HSN (hereditární senzitivní neuropatie) (1%). U HMSN je jak motorického tak senzitivního nervu, u HSN jsou mnohem výrazněji postiženy senzitivní neurony a třetí skupiny HMN, se naopak jedná o dominantní postižení motorických neuronů. Je také možná a důležitá klasifikace podle elektrofyziologických nálezů na primárně demyelinizační a primárně axonální periferní neuropatii (45). U CMT 1. typu nacházíme výrazně při elektromyografickém vyšetření sníženou rychlost vedení motorickými vlákny periferních nervů v oblasti n.medianus pod 38 m/s. Příčinou je primární postižení myelinu, tzv. demyelinizační typ CMT. U CMT 2. typu nacházíme MRV n. medianus na předloktí normální nebo jen lehce sníženou, ale vyšší než 38 m/s. U této skupiny je výrazný pokles amplitudy CMAP, neboť je primárně postižen axon, tzv. axonální typ. Klinicky, bez elektrofyziologického vyšetření, jsou oba typy CMT neodlišitelné. V r. 1978 byla z předchozích skupin vyčleněna třetí skupina, tzv. intermediární typ CMT, kde MRV na n. medianus je v rozmezí 25 m/s–45 m/s elektrofyziologickými projevy kombinované poruchy axonu i myelinu. V současné době má pro klinickou praxi největší význam

rozlišit 3 základní skupiny dědičných neuropatií. Kromě tohoto základního dělení je užívána klasifikace dle typu dědičnosti a genetické odchylky (42).

Mezi demyelinizační typy CMT patří několik klinicky odlišných jednotek – fenotypů. Nejčastější klasický typ CMT1, dále klinicky mírnější typ neuropatie s tendencí k otlakovým obrnám nervů tzv. tomakulózní neuropatie (hereditary neuropathy with liability to pressure palsies – HNPP) a klinicky závažné typy s velmi časným začátkem – Dejerine Sottasův syndrom (DSS) a kongenitální hypomyelinizační neuropatie (congenital hypomyelinating neuropathy CHN).

Patogeneze CMT choroby

Patogeneze onemocnění CMT zůstává jen částečně objasněná. Klinicky podobné typy CMT jsou podmíněny mutacemi v různých genech (heterogenita) a dokonce různé mutace v jednom genu mohou mít velmi odlišné fenotypy (46). Například delece genu kódujícího PMP 22 způsobuje HNPP, duplikace PMP 22 způsobuje CMT1A a některé bodové mutace v *PMP22* genu vedou k DSS/CHN nebo naopak k HNPP. Do dnešní doby bylo identifikováno více jak 80 kauzálních genů (47).

V ČR je pro vzácnější typy dědičné neuropatie dostupné vyšetření pomocí NGS panelu genů (cca 100 genů), vyšetření provádí pro celou ČR Neurogenetická laboratoř Kliniky dětské neurologie 2. LFUK a FN Motol, Praha. Diagnostika častějších typů je však nadále založena na základě přesné fenotypizace a následného cíleného DNA vyšetření konkrétních genů nebo jen prevalentních mutací. V nedávné minulosti byla diagnostika založena na základě přesné fenotypizace a následné sekvenace jednotlivých genů, event. v případě výskytu více postižených v jedné rodině či mezinárodní spolupráci a shodě fenotypu na vazebných analýzách s následnou sekvenací jednotlivých genů. Tento dnes již přežitý způsob diagnostiky je popsán i v některých publikačních výstupech autorky.

Léčba CMT choroby

V současnosti není známa kauzální terapie CMT. Zbývá léčba symptomatická, při které se velmi osvědčil koordinovaný multidisciplinární přístup k pacientům. Nezbytná při diagnostice je těsná spolupráce neurologa spolu s genetikem a při léčbě spolupráce s rehabilitačním lékařem, ortopedem a protetikem. Z těchto důvodů je s výhodou, pokud jsou pacienti sledováni v Neuromuskulárních centrech.

Nejčastější typy CMT choroby

CMT 1

Nejčastější typy CMT patří do skupiny CMT 1 – primárně demyelinizační neuropatie s AD typem dědičnosti. Klinicky je typický časný vznik obtíží v průběhu první a druhé dekády života.

CMT 1A je zdaleka nejčastějším typem dědičné neuropatie. Je podmíněná duplikací genu *PMP22* (periferní myelinový protein 22) (48). Vzácně byly u tohoto typu CMT popsány i kauzální bodové mutace genu *PMP 22*. CMT 1A představuje 60–70 % všech CMT neuropatií. Typický nástup obtíží je v 1. dekádě (až 75 % pacientů), kdy pacient pozoruje poruchu chůze – zakopávání, eventuelně deformitu nohou – vysoký

nárt. V objektivním neurologickém nálezu je distální svalová slabost, areflexie DK se svalovými atrofiemi s distálním maximem, pes cavus, méně i pes equinovarus a pes varus, kontraktury AŠ (Achill. šlach). Někdy bývá popisováno palpačně hmatné zduření nervu. Porucha vibračního a taktilního čítí postihuje více dolní končetiny, často zasahuje do poloviny béréců. Forma CMT 1A má velmi variabilní tíži postižení, část pacientů má relativně mírnou klinickou formou a většina pacientů je po celý život schopna samostatné chůze. Kauzální terapie dosud není známa. Onemocnění je progresivní a často vede ke snížené pracovní schopnosti, později nezřídka i k plné invaliditě. Tíže klinických obtíží je variabilní jak mezi postiženými rodinami, tak i v rámci rodin, a dokonce byly i popsány rozdílné fenotypy u jednovaječných dvojčat.

CMT 1B je typem primárně demyelinizační CMT s AD typem dědičnosti, kde jako kauzální byla prokázána mutace v *MPZ* (myelin protein zero) genu (42). Klinický obraz je buď podobný typu CMT 1A nebo se jedná o těžší klinickou formu CMT 1 s dřívějším nástupem obtíží a je pak označována jako HMSN III.

CMT X1 je druhým nejčastějším typem dědičné neuropatie, tvoří asi 10 % všech CMT (37). Je způsobena mutacemi v genu *GJB1* kódujícím protein connexin 32 (Cx32). Muži jsou postiženi dříve a výrazněji než ženy. Některé ženy mohou být dlouho bez klinických obtíží. Elektrofyziologické vyšetření prokazuje intermediární typ abnormality rychlosti vedení nervem MRV, v průměru jsou u mužů i žen s CMTX1 vyšší než u CMT1A a pohybují se v rozmezí 30–40 m/s. Zajímavostí u této skupiny je subklinické postižení sluchové dráhy v centrálním nervovém systému, které prokážeme centrální abnormalitou na sluchových evokovaných potenciálech (BAEP). Postižení CNS potvrzují abnormální ložiska v oblasti bílé hmoty supratentoriálně na MRI mozku. Postižení centrálních nervových struktur souvisí nejspíše s poruchou funkce proteinu Cx32 v oligodendrocytech CNS. Téměř všechny mutace v Cx32 (Connexin 32) genu (Xq13) jsou zděděné, vznik de novo mutací je velmi vzácný.

CMT 1C Tato podskupina se vyčlenila u části primárně demyelinizačních CMT, kde byla prokázána kauzální mutace v *SIMPLE* (small integral membrane protein of lysosome/late endosome) genu (42). Členové zatím popsaných rodin měli v objektivním neurologickém nálezu na rozdíl od ostatních CMT 1 pacientů ve 2. dekádě věku snížené, ale výbavné reflexy na dolních končetinách. Elektrofyziologické vyšetření prokázalo RV motorickými vlákny n. medianus v rozmezí od 15 do 30 m/s. Na rozdíl od uniformního postižení nervu u CMT1A byly dalšími zajímavými elektrofyziologickými znaky přítomnost temporální disperze a průkaz bloků vedení, hlavně v oblasti n. tibialis. Dědičnost u těchto rodin byla vždy AD.

CMT 1D je vzácným typem primárně demyelinizační CMT s AD typem dědičnosti, kde jako kauzální byla prokázána mutace v *EGR2* (early growth response) genu (42). Ve srovnání s CMT 1A se většinou jedná o těžší formu CMT 1 s časným nástupem obtíží a skoliózou. Byly však i popsány případy s pozdějším věkem nástupu obtíží. CMT1D jsou obecně velmi vzácné, jejich frekvence je pod 2 % z CMT1. Fenotypickými variantami různých mutací tohoto genu, které nejsou součástí CMT 1D, jsou varianty Dejerine Sottasův syndrom (HSMN III) a CHN.

Dejerine-Sottas syndrom (HMSN III)

Je velmi časnou a těžkou formou CMT 1 (42). Typicky je opožděná vertikalizace, samostatná chůze nastupuje od 15. do 48. měsíce věku. Distální svalová slabost se

objevuje již v raném dětství, a to před 5. rokem věku, v pozdějším věku je progresse slabosti již minimální. V klinickém obraze je povšechná hypotonie, hypo až areflexie, někdy deformity nohou, častá je následná skolióza Th páteře. Mohou být i abnormity na hlavových nervech, porucha sluchu, ptóza, nystagmus a nevybavná fotoreakce, ojediněle byl popsán i tremor HK – forma Roussy Levy. MRV je typicky méně jak 10 m/s, jsou prodloužené distální latence a SNAP (senzitivní nervový akční potenciál) je většinou nevybavný. V mozkomíšním moku bývá zvýšená celková bílkovina. Bioptický nález se významně neliší od CMT 1A. Geneticky se jedná o dominantní typ dědičnosti s často sporadickým výskytem následkem de-novo vzniklé dominantní mutace v některém ze známých genů. Do dnešní doby byly popsány 4 DNA poruchy vedoucí k HMSN III – *PMP 22* bodová mutace, *MPZ* bodová mutace, mutace v *EGR2* genu, mutace v genu pro *PRX* (periaxin).

CHN – kongenitální hypomyelinizační neuropatie

Je nejtěžší a nejčasnější formou CMT (42). Svalová slabost je zde spíše generalizovaná a je patrná již při narození. Někdy bývá spojená s artrogrypózou. Obtíže obvykle rychle progredují, část pacientů umírá do 3 měsíců věku, pacienti s mírnou formou se mohou dožívat až 3. dekády. RV je extrémně snižená, méně jak 5 m/s. Bioptický nález ukazuje téměř úplnou absenci myelinu a obrovské cibulovité formace Schwannových buněk. Dědičnost je buď AD s mutacemi často vzniklými de-novo (*PMP22* gen, *EGR2* gen a *MPZ* gen) nebo i AR (mutace v *EGR2* a *PRX* genu).

HNPP – hereditární neuropatie s tendencí k tlakovým obrnám

Tzv. tomakulózní neuropatie neboli HNPP -hereditary neuropathy with liability to pressure palsies je klinicky nejmírnějším typem dědičné neuropatie (42). Obtíže se typicky objevují na konci druhé a hlavně ve třetí dekádě věku. Někteří pacienti se však manifestují otlakovou obrnou již v dětství. Klinickým obrazem jsou rekurentní motorické i senzitivní parézy jednotlivých nervů v různých lokalitách, nejčastěji se jedná o n. peroneus, n. ulnaris či brachiální plexus. Motorické parézy jsou vždy nebolestivé, což HNPP odlišuje od hereditární neuralgické amyotrofie (HNA). Začátek obtíží je většinou akutní, bývá v souvislosti s otlakem při fyzické zátěži. Ve většině případů se paréza upraví do několika týdnů, často však po dalším otlaku recidivuje. U některých pacientů s HNPP delecí můžeme nalézt i klasický obraz symetrické distální neuropatie – fenotyp CMT1A. Reflexy jsou často snižené až nevybavné. Deformity nohou nebo hmatné hypertrofie periferních nervů jsou vzácné. Elektrofyziologické vyšetření prokazuje typicky zpomalenou rychlost vedení v místech anatomických úžin (zápěstí, loket, hlavička fibuly) a difuzně lehce sniženou RV jak motorickými, tak senzitivními vlákny. Zpomalená rychlost vedení je průkazná i v oblasti klinicky nepostižené parézou. V nervové biopsii jsou typická fokální ztlustění myelinových obalů tzv. tomakula. Tato tomakula nejsou specifická pro HNPP, mohou se objevit i u DSS či jiných typů CMT např. v souvislosti s mutací v *P0* genu. Dědičnost HNPP je AD, prokázanou příčinou je delece genu *PMP 22*. Většina případů této neuropatie má velmi benigní průběh, asi 10–15 % nosičů HNPP delece zůstává klinicky zcela asymptomatických. Z těchto důvodů je pravděpodobné, že HNPP je stále málo diagnostikována.

CMT 2

Je skupina primárně axonálních neuropatií. CMT2 je méně častý typ než CMT1 (37, 38). Nástup obtíží je typicky v 1. a 2. dekádě věku. V klinickém obraze může být ve

srovnání s CMT 1A výraznější svalová slabost a svalové atrofie, přesto jsou vybavitelné proximální šlachosvalové reflexy. Deformity nohou jsou u CMT2 méně časté. Kondukční studie prokazují jen lehké snížení či normální RV, významně je však snižena amplituda CMAP nebo SNAP, což způsobuje častou nevybavnost senzitivních i motorických odpovědí. Jehlová EMG prokazuje často abnormní spontánní aktivitu v distálních svalech.

Klinický obraz je obdobný pro všechny typy CMT 2. CMT 2A je nejčastějším typem CMT 2, jako kauzální jsou heterozygotní (dominantní) mutace v *MFN 2* genu, které jsou u těžkých případů často de novo vzniklé. Zahrnuje až 23 % případů CMT 2. Zatím popsané případy se dají dle kliniky rozdělit na dvě skupiny. První a početnější skupina pacientů měla časný nástup obtíží, již v předškolním věku (2–4 roky), a těžkou klinickou formu – až u 27% případů ztráta chůze. Druhá, menší část pacientů, měla jen mírné klinické obtíže a nástup obtíží ve 3.–4. dekádě věku.

HMN – hereditární motorická neuropatie

Jde o geneticky i klinicky heterogenní skupinu tzv. distálních spinálních muskulárních atrofií, primárně je postižen axon α -motoneuronu. Klinický obraz i elektrofyziologický nález je podobný skupině CMT 2, odlišuje se však intaktním nálezem na senzitivních nervech, jde o čistě motorický deficit (42). Nástup obtíží je dle typu HMN, od časného dětského věku až po 3.–4. dekádu. U HMN jsou rozlišovány 2 hlavní typy podle typu dědičnosti HMN I (AR), HMN II (AD).

HSN – hereditární senzitivní neuropatie

Jedná se o typ neuropatie s nápadně těžším postižením senzitivních nervů. V menší míře jsou však postiženy i motorické a autonomní nervy. V klinickém obraze dominují hypestezie až anestezie pro teplo a bolest, jindy naopak bodavé (lancinující) bolesti dolních končetin. Relativně zachovalé je vibrační cití. Často se objevují i svalové atrofie a deformity aker. Maximum obtíží je na dolních končetinách distálně. Časté jsou nebolestivé nehojící se kožní infekty nohou, které mohou vést až k osteomyelitidě a amputaci. Obtíže se typicky objevují ve druhé až čtvrté dekádě věku, byly však popsány i kazuistiky dětí s HSN2. Typ dědičnosti je taktéž různý, sporadické případy, AD i AR typ dědičnosti. Na EMG je obraz axonální léze, v biopsii nervu však může být chybění myelinu.

4.3 Spinální svalová atrofie

Jde o skupinu geneticky podmíněných onemocnění, která postihují motoneurony předních rohů míšních a někdy i motorická jádra n.V. –XII. Dědičnost je u zdaleka nejčastějšího typu SMA autosomálně recesivní, a to v důsledku mutací na obou alelách SMN 1 genu (49).

Epidemiologie

Incidence SMA je vysoká a to 1: cca 10 000 živě narozených a patří tím mezi nejčastější geneticky podmíněná onemocnění (s frekvencí heterozygotů přibližně 1:45). V ČR se tedy ročně narodí přibližně 10-12 pacientů s SMA.

Etiologie nejčastější formy SMA – tzv. proximální forma SMA s vazbou na SMN1 gen.

Genetický defekt je lokalizován na dlouhém raménku 5. chromozomu 5q11–13. Jde o mutace genu v SMN (survival motor neuron), který je během fetálního období inaktivní a aktivuje se po narození. Až 95 % pacientů má homozygotní poruchu genu SMN1 způsobenou delecí nebo inverzí, v exonu 7 a event. i exonu 8 (49). V ostatních případech je nejčastější příčinnou bodová mutace v kombinaci s delecí *SMN1* genu. *SMN1* gen tvoří tzv. SMN (survival motor neuron) protein. Při jeho nedostatku dochází k postupné apoptóze alfa-motoneuronů předních rohů míšních a tím klinicky k progresivní svalové slabosti. Modifikujícím faktorem nemoci je počet kopií tzv. pseudogenu- *SMN2* genu. Tento gen se od *SMN1* genu odlišuje pouze jednou basí v oblasti intronu 7. exonu, která způsobuje, že gen je schopen produkovat pouze 10% funkčního SMN proteinu. Počet kopií *SMN2* genu je v populaci variabilní, a u pacientů s SMA je počet kopií biomarkerem tíže fenotypu (50).

Klinický obraz

Klinicky se rozlišují se 4 typy SMA (51):

1) akutní infantilní typ (SMA I, Werdnigova-Hoffmanova nemoc) s projevy slabosti, bulbárními příznaky a hypotonií do 6 měsíce věku. Jedná se o nejčastější a nejtěžší formu SMA – až 60% všech SMA pacientů. Bez zahájení léčby Nusinersenem (viz níže) je nemoc progresivní, 80% pacientů do 2 let věku rozvine dechovou nedostatečnost. Počet kopií *SMN 2* genu je obvykle 2, méně často 3 kopie.

2) chronický infantilní typ (SMA II) – druhá nejčastější forma – až 35% všech SMA. První obtíže se projevují do 18 měsíce věku opožděním vertikalizací. Pacienti bez léčby Nusinersenem nejsou nikdy schopni samostatné chůze, od počátku se jedná o vozíčkáře. V průběhu dětství pacienti bez léčby rozvinou dechovou nedostatečnost a mají zkrácený věk dožití. V klinickém obraze dominuje porucha chůze, četné kontraktury DKK, častá je skolióza. Počet kopií *SMN 2* genu je typicky 3.

3) chronický juvenilní typ (SMA III, choroba Kugelbergova-Welanderové) se manifestuje po nástupu samostatné chůze, od roka věku kdykoliv během dětství. Fenotyp těchto pacientů je variabilní. Jedná se o cca 10% všech SMA pacientů. Tito pacienti jsou schopni samostatné chůze, ale ta je bez léčby Nusinersenem pouze dočasná, většina z těchto pacientů schopnost chůze ztrácí již v dětství. Velká část pacientů během života potřebuje dechovou podporu a věk života bývá taktéž zkrácen. Nyní, při možnosti léčby Nusienresenem (viz níže) je tato prognóza však již zcela odlišná. V klinickém obraze dominuje proximální svalová slabost, mohou být i známky pseudohypertrofie lýtek (fenotp je blízký fenotypu myopata).

4) adultní typ (SMA IV) – tvoří okolo 5% všech SMA pacientů. Jedná se o pacienty s prvními příznaky během dospělosti, tzn. klinicky nejmírnější forma s normálním věkem dožití, ztráta schopnosti chůze je méně častá. Klinický obraz se podobá typu SMA III.

Diagnostika

Základem je anamnéza a klinický obraz. V biochemii může být lehce zvýšená hladina svalových enzymů, CK až 3x nad normu, obvykle do 15 ukat/l. U typu III a IV je důležité provedení EMG s nálezem chronických neurogeních změn prokazujících postižení periferního motoneuronu (redukce interferenčního vzorce a nález regeneračních akčních potenciálů v jehlové EMG). K potvrzení diagnózy je nutné genetické vyšetření, nejdříve metodou MLPA, u pacientů s pouze heterozygotní delecí SMN1 genu pak následuje sekvenování SMN1 genu. Při stále nejasné diagnóze je ke zvážení provedení MR mozku a míchy, provedení svalové biopsie (51).

Diferenciálně diagnosticky připadají v úvahu jiné formy hereditárních motorických neuropatií, poruchy nervosvalového přenosu, myopatie jako jsou metabolické myopatie (př. glykogenózy), kongenitální myopatie či svalové dystrofie. V dospělosti vylučujeme ALS, syringobulbii, cervikální myelopatii apod.

Léčba

Obrovskou změnou v prognóze nemoci byla v prosinci 2016 v USA a v květnu 2017 v EU registrace prvního kauzálního léku, Nusinersenu (Spinraza) (13). Nusinersen je tzv. antisense oligonukleotid (ASO), který je schopen se specificky vázat na úrovni pre-mRNA SMN2 genu do oblasti intronu 7. exonu a tím umožnit začlenění exonu 7 do mRNA což vede ke zvýšení tvorby chybějícího SMN proteinu. Lék je podáván intratekálně v intervalech 4 měsíců s počátečními 4 nasycovanými dávkami (13). Léčba je celoživotní a vysoce finančně nákladná (aktuálně cca 5 mil Kč ročně na 1 pacienta bez rozdílu věku), léčba je vázána na NM centra. Jelikož léčba nastupuje až v symptomatickém stadiu nemoci efekt léčby je pouze částečný, mírně zlepšuje klinický stav a zejména stabilizuje pacienta.

Nově, od srpna 2020 je v USA registrován a v EU dostupný formou specifického léčebného programu lék Evrysdi (Risdiplam). Jedná se principem o obdobný lék jako Nusinersen, zesiluje transkripci z SMN2 genu, má však jednu zásadní výhodu, je podáván jednou denně perorálně (14).

Velkou nadějí je genová léčba, vnesení SMN1 genu pomocí virového vektoru podaného intravenózně. V květnu 2019 byl lék Zolgensma (abeparvovek onasemnogen) registrován v USA a v květnu 2020 v EU. Je to zcela revoluční lék, jedná se o první systémovou genovou léčbu v medicíně vůbec (15). NM centrum KDN je prvním centrem v ČR které tuto léčbu zahájila.

Kromě léčby kauzální je však zásadní i léčba symptomatická, jejímž cílem je předejít kloubním kontrakturám, deformitám páteře a respirační insuficienci tzn. intenzivní rehabilitace včetně lázeňské péče, ortopedická péče – dlahy, ortézy a korzety, péče o respiraci – dechová rehabilitace a neinvazivní ventilace, zajištění pomůcek, jako jsou stendry, invalidní mechanické či elektrické vozíky či jiné domácí pomůcky. Zásadní zlepšení péče u těžších forem s respirační insuficiencí nově přináší užívání pomůcky Cough Assistent Machine, přístroje na zvýšení účinnosti kašle. Součástí péče je i genetické poradenství, péče sociální a péče psychologa. Šíře potřebné symptomatické péče je známa, v roce 2017 byly publikovány revidované standardy péče o pacienty s SMA (52, 53). Zásadní je spolupráce s rodinou, zde velkou roli hrají i pacientské organizace, občanská sdružení a neziskové organizace, v ČR

zejména patientská organizace SMAci (www.smaci.cz) a Kolpingova rodina Smečno (www.dumrodin.cz).

4. Přehled publikací autorky

Celkem jsem autorkou jako hlavní autor, spoluautor nebo poslední autor dle databáze Web of Science u 46 publikací. Z toho u 9 publikací jsem první či poslední autorkou. Celkový součet IF je 160. Aktuální H index je 13. Počet citací bez autocitací je 446. V publikacích dominuje téma dědičných NMD 43/ 46.

Dále jsem publikovala 7 přehledných článků v českých recenzovaných časopisech, jsem autorkou kapitol v 6 odborných knihách.

5.1 Téma dědičných periferních neuropatií v dětském věku

Na počátku klinického výzkumu jsem se zabývala diagnostikou periferních neuropatií v dětském věku, výskytem jednotlivých typů onemocnění, variabilitou fenotypu, patogenezí. Výzkum byl zaměřen na dědičné periferní neuropatie a objasňování jejich příčin, včetně objevování nových a to v úzké spolupráci s DNA laboratoří KDN z počátku pod vedením prof. MUDr. Pavla Seemana Ph.D, nově pod vedením MUDr. Petry Laššuthové Ph.D. a pod novým názvem Neurogenetická laboratoř KDN. V době počátku spolupráce byla diagnostika dědičných periferních neuropatií založena pouze na cíleném vyšetření jednotlivých genů nebo prevalentních mutací nebo na klasickém sekvenování jednotlivých genů na základě fenotypu a elektrofyziologického nálezu. V rodinách s více postiženými členy či ve spolupráci se zahraničím a rodinami s obdobnými fenotypy se podařilo objevit nové příčiny dědičné neuropatie, resp. nové kauzální geny (*HSPB8*, *HARS* a *ATP1A1*). V této době vznikly dvě souhrnné práce jako první autor v zahraničních časopisech s impact faktorem (IF), dvě kazuistiky v zahraničním časopise s IF.

Spolupráce s DNA laboratoří stále pokračuje, nyní již je diagnostika rozšířena a doplněna o NGS, vyšetření panelů genů, i o celoexomové (WES) nebo celogenomové (WGS) sekvenování. Do dnešní doby je autorka členem autorského týmu či spoluautorem dalších 20 souhrnných článků na téma geneticky podmíněných periferních neuropatií (PNP) v zahraničním časopise s IF. Tematicky se ve většině případů jedná o popisy jednotlivých geneticky podmíněných typů CMT, popis jejich genotypické ale i fenotypické variability. Ze skupiny CMT typu 1 byly tak postupně popsány soubory pacientů s kauzální variantou v genech *SIMPLE*, *LMNA*, *SH3TC2*, *FBLN5*, *HK1*, s bodovou kauzální variantou v genu *PMP 22*. U primárně axonálního typu CMT2 byly postupně popsány soubory pacientů s kauzální variantou v genech *MFN2*, *HARS*, *ATP1A1*, *HINT1*. Dále byly popsány soubory pacientů s intermediálním typem CMT podmíněné kauzální variantou v *MPZ*, *GJB1* genu. U syndromologických PNP byly popsány soubory pacientů se sy CCFDN (Congenital cataract, facial dysmorphism and demyelinating neuropathy), PNP u diagnózy Pelizaeus –Merzbacher, SPG3A (spastic paraplegia type 3A). Kromě popisu variability jednotlivých kauzálních genů byla publikována práce na téma validity škál a biomarkerů CMT 1A, výsledky objasněnosti v případě vyšetření NGS panelu kauzálních CMT genů. Více viz přehled publikací níže.

Souhrnné články jako první autor s tématem periferní neuropatie:

1. Haberlova J, Seeman P. Utility of Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score in Children With Type 1A Disease. *Pediatric Neurology*. 2010, roč. 43, č. 6, s. 407–410.

V této publikaci jsem vyšetřila 20 dětských pacientů s CMT typu 1A ve věku 3 až 10 let a oskórovala je v té době nově na dospělých pacientech validizovanou škálou pro CMT typ 1A – tzv- CMTNS (CMT Neuropathy Scale) (příloha č.1). Všichni vyšetření pacienti měli v celkovém skóre méně jak 8 bodů z 36, 4 kategorie z 9 v bodové škále nebyly nikdy u vyšetřených pacientů abnormální. Výsledkem bylo konstatování, že i přes malý soubor pacientů škála validizovaná pro dospělé pacienty je pro dětské pacienty v první dekádě věku zcela nevhodná a je zde potřeba odlišné škály pro dětský věk. S odstupem dvou let byla pro dětské pacienty CMT1A validována škála nová, odlišná od škály pro dospělý věk (Burns et al.). Tato škála je však komplikovaná a v běžné praxi prozatím široce nepoužívaná, stále tak přetrvává potřeba modifikované škály pro dětský věk, která by byla snadno použitelná v běžné klinické praxi.

2. Haberlova J, Mazanec R, Ridzon P, Baránková L, et.al.. Phenotypic Variability in a Large Czech Family with a Dynamamin 2-Associated Charcot-Marie-Tooth Neuropathy. *Journal of Neurogenetics*. 2011, roč. 25, č. 4, s. 182–188.

V této publikaci jsem vyšetřila širokou rodinu s 15 postiženými členy s příznaky periferní motorickosenzitivní primárně axonální neuropatie (příloha č.2). Na základě vazebné analýzy v rodině a následné sekvenaci *DNM2* genu byla nalezena nová doposud nepopsaná kauzální missence mutace p.Met508Thr v *DNM2* genu. První příznaky onemocnění měli široké věkové rozmezí, od 2. dekády věku po pozdní dospělost. Tíže fenotypu byla ve většině případů střední až mírná s relativním ušetřením funkce horních končetin. Fenotypizace takto široké rodiny s velkou variabilitou tíže fenotypu u dané mutace rozšířila indikační kritéria pro tento kauzální gen i rozšířila náhled na patogenezi nemoci.

Kazuisitky jako první autor s tématem periferní neuropatie:

3. Haberlova J, Clayes KG, Zamecnik J, De Jonghe P, et al.. Extending the clinical spectrum of SPG3A mutations to a very severe and very early complicated phenotype. *Journal of Neurology*. 2008, 255, 6, 927–928.

Kauzistika popisuje atypický fenotyp spastické paraparézy s časným začátkem obtíží a kombinovaným postižením periferního nervu podmíněné mutací M408T v *ATL1* genu (příloha č.3). Před publikací byla diagnóza spastické paraparézy typ 3A (SPG3A) spojována pouze s lézí centrálního motoneuronu. Právě nález periferní neuropatie může být vodítkem v diferenciální diagnostice. SPG3A má časný začátek, tyto děti jsou proto často sledovány pod diagnózou dětské mozkové obrny. I v tomto případě byla diagnóza přehodnocena. Správně stanovená diagnóza vedla ke změně prognózy chlapce i k úpravě symptomatické léčby, umožnila genetické poradenství. Chlapec má díky stanovení diagnózy mladšího zdravého sourozence. Nález periferní neuropatie a přehodnocení klinického obrazu do obrazu spastické paraparézy vedl k navázání nové mezinárodní spolupráce, kazuisitka se stala součástí publikované skupiny pacientů s SPG3A (Ivanova et al. 2007).

4. Haberlova J, Clayes KGm De Jonghe P, Seeman P. Cranial nerves palsy as an initial feature of an early onset distal hereditary motor neuropathy - A new distal hereditary motor neuropathy phenotype. *Neuromuscular Disorders*. 2009, 19, 6, 427–428.

Zde popisují rodinu s výskytem časně distální čistě motorické primárně axonální periferní neuropatie v kombinaci s postižením kraniálních nervů s dominantním typem dědičnosti (příloha č.4). Bohužel i přes 11letou snahu a mezinárodní spolupráci se u tohoto případu etiologii obtíží prozatím nepodařilo objasnit. Sekvence celé řady genů a následně i exom více členů rodiny prozatím nevedl k objasnění příčiny.

Kazuistika na téma periferní neuropatie v dětském věku, kde jsem uvedena jako poslední autor:

5. Sediva, M, Lassuthova, P, Zamecnik, Sedlackova L, et.al. J Novel variant in the KCNK9 gene in a girl with Birk Barel syndrome. *Eur J Med Genet*. 2020 Jan;63(1):103619

Kazuistika popisuje novou kauzální variantu v genu *KCNK9* (c.710C > A; p.Ala237Asp) u Birk Barel syndromu (příloha č.5). Dívka byla 16 let sledována v NM centru pod diagnózou atypická SMA plus, a to pro nález neprogresivní čistě motorické primárně axonální periferní neuropatie v kombinaci s lehkým kognitivním deficitem. Příčina obtíží byla objasněna až metodou celoexomového sekvenování. I přes absenci funkčních studií vzhledem k již pospaným kauzálním variantám u Birk Barel syndromu a charakteru varianty předpokládáme vysoce pravděpodobně kauzalitu. Kazuistika zdůrazňuje přítomnost čistě motorické axonální periferní neuropatie jako typický a v některých případech dominantní symptom diagnózy.

Publikace na téma periferní neuropatie v dětském věku, kde jsem členem řešitelského týmu.

1. P.Laššuthová, D.Staněk, L.Sedláčková, et.al. Biallelic variants in the SORD gene are a frequent cause of hereditary neuropathy among Czech patients, publikace je v recenzním řízení.
2. Brozkova, D. Safka; Stojkovic, T.; Haberlova, J.; et al. Demyelinating Charcot-Marie-Tooth neuropathy associated with FBLN5 mutations. *Eur J Neurol*. 2020 Aug 5.
3. Lassuthova P, Rebelo AP, Ravenscroft G, Lamont PJ, et.al.. Mutations in ATP1A1 Cause Dominant Charcot-Marie-Tooth Type 2. *American Journal of Human Genetics*. 2018,102 (3) 505–514.
4. Fledrich R, Mannil M, Leha A, Ehbrecht C, et.al.. Biomarkers predict outcome in Charcot-Marie-Tooth disease 1A. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 2017, 88(11): 941–952.
5. Lassuthova P, Brozkova DS, Krutova M, Neupauerova J, et.al.. Improving diagnosis of inherited peripheral neuropathies through gene panel analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016(11): 118.
6. Brozkova DS, Haberlova J, Mazanec R, Laštůvková J, et.al.. HSMNR belongs to the most frequent types of hereditary neuropathy in the Czech Republic and is twice more frequent than HMSNL. *Clinical Genetics*. 2016, 90(2):161–165.

7. Lassuthova P, Brozkova DS, Krutova M, Neupauerova J, et.al.. Mutations in HINT1 are one of the most frequent causes of hereditary neuropathy among Czech patients and neuromyotonia is rather an underdiagnosed symptom. *Neurogenetics*. 2015, 16(1): 43–54.
8. Brozkova DS, Deconinck T, Griffin LB, Ferbert A, et.al. Loss of function mutations in HARS cause a spectrum of inherited peripheral neuropathies. *Brain*. 2015, 138, 2161–2172.
9. Mannil M, Solar A, Leha A, Pelayo-negro AL, et.al.. Selected items from the Charcot-Marie-Tooth (CMT) Neuropathy Score and secondary clinical outcome measures serve as sensitive clinical markers of disease severity in CMT1A patients. *Neuromuscular Disorders*. 2014, 24(11):1003–1017.
10. Lassuthova P, Zaliova M, Inoue K, Haberlova J, et.al.. Three New PLP1 Splicing Mutations Demonstrate Pathogenic and Phenotypic Diversity of Pelizaeus-Merzbacher Disease. *Journal of Child Neurology*. 2014, 29(7): 924–931.
11. Lassuthova P, Siskova D, Haberlova J, Sakmaryová I, et.al.. Congenital cataract, facial dysmorphism and demyelinating neuropathy (CCFDN) in 10 Czech gypsy children - frequent and underestimated cause of disability among Czech gypsies. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014,9,46.
12. Brozkova D, Posadka J, Lassuthova P, Mazanec R, et.al.. Spectrum and frequencies of mutations in the MFN2 gene and its phenotypical expression in Czech hereditary motor and sensory neuropathy type II patients. *Molecular Medicine Reports*. 2013, 8(6):1779–1784.
13. Brozkova DS, Lassuthova P, Neubauerova J, Krutova M, et.al. Czech family confirms the link between FBLN5 and Charcot-Marie-Tooth type 1 neuropathy. *Brain*. 2013, 136:232.
14. Lassuthova P, Mazanec R, Vondracek P, Siskova D, et.al.. High frequency of SH3TC2 mutations in Czech HMSN I patients. *Clinical Genetics*. 2011, 80(4):334–345.
15. Brozkova D, Mazanec R, Rychly Z, Haberlova J, et.al.. Four novel point mutations in the PMP22 gene with phenotypes of HNPP and Dejerine- Sottas neuropathy *Muscle & Nerve*. 2011, 44(5):819–822.
16. Brozkova D, Mazanec R, Haberlova J, Sakmaryova I, et.al.. Six New Gap Junction Beta 1 Gene Mutations and Their Phenotypic Expression in Czech Patients with Charcot-Marie-Tooth Disease. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2010, 14(1):3–7.
17. Brozkova D, Mazanec R, Haberlova J, Sakmaryova I, et.al. Clinical and in silico evidence for and against pathogenicity of 11 new mutations in the MPZ gene. *Clinical Genetics*. 2010, 78(1):81–87.
18. Lassuthova P, Barankova L, Haberlova J, Mazanec R, et.al.. Mutations in the LMNA gene do not cause axonal CMT in Czech patients. *Journal of Human Genetics*. 2009, 54(6):365–368.
19. Ivanova N, Clayes KG, Deconinck T, Litvinenko I, et.al.. Hereditary spastic paraplegia 3A associated with axonal neuropathy. *Archives of Neurology*. 2007,64(5):706–713.
20. Bennet CL, Shrik AJ, Huynh HM, Street VA, et.al.. SIMPLE mutation in demyelinating neuropathy and distribution in sciatic nerve. *Annals of Neurology*. 2004, 55(5): 713–720.

Publikace v českých recenzovaných časopisech na téma periferní neuropatie bez IF

1. Mazanec R, Potočková V, Nedělka T, Brožková DŠ, et al.. Hereditární neuropatie. *Neurologia pre prax.* 2015, 16(2):94–100.
2. Haberlová J, Mazanec R, Seeman P. Dědičné periferní neuropatie. *Neurol. pro praxi*, 2006; 3:147–152

5.2 Téma magnetická rezonance svalů a její role v diagnostice myopatií

V posledních 10 letech se magnetická rezonance svalů a periferních nervů postupně zařazuje do diagnostického algoritmu a etabluje se jako biomarker progresu NM nemocí. Důvodem je zjištění, že jednotlivé typy NM nemocí mají svůj specifický obraz dystrofických změn na MR svalů. Ve spolupráci s radiologem MUDr. Martinem Kynčlem Ph.D. jsme nově nastavili algoritmy vyšetření MR svalů ve FN Motol a toto vyšetření zařadili do diagnostických standardů NM nemocí. Díky evropské spolupráci jsem se zapojila do mezinárodního sběru dat a validace MR u jednotlivých NM nemocí. MR daty dispenzarizovaných pacientů v centru jsem přispěla k mezinárodním kohortám. Postupně tak byla publikována data MR svalů u skupiny pacientů s LGMDR1, facioscapulohumerální svalové dystrofií typ 2 a sarkoglykanopatií. V přípravě je publikace dat MR svalů u pacientů s deficitem merosinu. V průběhu let 2015-2020 jsem se spolupodílela na 3 publikacích jako spoluautor a jedné české publikaci s IF jako poslední autor.

1. Slaba A, Fajkusova L, Stehlikova K, Barresi R, et al.. Diagnostic Pitfalls of an Atypical Form of Congenital Muscular Dystrophy - Partial Merosin Deficiency - Case Reports. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie.* 2017,80(1): 101–106.

V této publikaci jsme na podkladě dat tří kazuistik nastavili nový algoritmus diagnostiky parciálního deficitu merosinu včetně provedení MR svalů dolních končetin a MR mozku v ČR (příloha č.6). Zdá se, že tato jednotka je právě pro obtížnost diagnostiky často nerozpoznána. Na kazuistikách je ukázáno, jak chybná diagnostika vede k chybným predikcím budoucího průběhu a rizik, k chybným predikcím rizik pro další potomstvo. Dystrofický obraz MR svalů u parciálního deficitu merosinu je specifický, odpovídá patogenezi nemoci. Merosin se vyskytuje v extracelulární matrix myofibril, a proto vzorec dystrofických změn na MR svalů je obdobný jiným primárně extracelulárním lézím svalů jako např. u kolagenopatií typu 6.

Zahraniční publikace s IF jako spoluautor

1. Giacomucci G, Monforte m, Diaz-Manera J, Mul K, et al.. Deep phenotyping of facioscapulohumeral muscular dystrophy type 2 by magnetic resonance imaging. *Eur J Neurol.* 2020 Jul 22.
2. Barp A, Laforet P, Bello L, Tasca G, et al.. European muscle MRI study in limb girdle muscular dystrophy type R1/2A (LGMDR1/LGMD2A). *J Neurol.* 2020 Jan;267(1):45-56.
3. Tasca G, Monforte M, Díaz-Manera J, Brisca G, et al. MRI in sarcoglycanopathies: a large international cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018 Jan;89(1):72-77.

5.3 Téma diagnostika a léčba dědičných myopatií

Dědičné myopatie v posledních 8-10 letech procházejí taktéž velkou změnou. Prozatím hlavní změnou je diagnostika, kde významně stoupá objasněnost příčin. Na toto téma jsem publikovala jako první autor v zahraničním časopise s IF kazuistiku atypického fenotypu pletencové svalové dystrofie podmíněné mutací v *POMT-1* genu. Jako spoluautor se podílela na 5 publikacích v zahraničních časopisech s IF. Jednalo se o souhrnné publikaci popisující fenotypy bodových mutací u českých DMD, na souhrnné mezinárodní studii fenotypického spektra u sarkoglykanopatií. Dvě práce jsou na téma kardiomyopatií u svalové dystrofie typ Duchenne/Becker. Dále byla publikována souhrnná publikaci četnosti jednotlivých geneticky podmíněných myopatií v ČR.

I když prozatím v EU kromě jedné výjimky, a to léku Atalurenu pro DMD, není dostupná kauzální léčba, i léčba symptomatická prochází velkou změnou. Nově se nastavují a publikují mezinárodní standardy péče pro jednotlivé typy nemocí. Zde jsem jako poslední autor publikovala v českém časopise s IF souhrnnou retrospektivní studii interních komplikací u svalové dystrofie typ Duchenne/Becker. Jako člen řešitelského týmu jsem se podílela na české celorepublikové studii nálezů na MR srdce u 43 DMD chlapců a 44 žen přenašeček DMD/BMD. Jako spoluautor jsem se podílela na mezinárodní publikaci prvních pozitivních výsledků již registrované léčby Atalurenem u DMD, efekt léčby zde byl srovnáván s přirozeným průběhem nemoci, s daty v CINRG databázi.

Publikace v zahraničních časopisech s IF kde jsem první autor:

1. Haberlova J, Mitorvic Z, Zarkovic K, Lovric D, et.al.. Psycho-organic symptoms as early manifestation of adult onset POMT1-related limb girdle muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2014, 24(11): 990–992.

Tato kazuistika je výjimečná dominancí psychoorganického syndromu nad pletencovou svalovou slabostí, čím se významně rozšiřuje spektrum fenotypů u kauzálních mutací *POMT-1* genu, je zde překryv neurologie s psychiatrií (příloha č.10). Jedná se o novou patogenní variantu v *POMT-1* genu c.251G>A (p.Gly84Asp).

Publikace v českých recenzovaných časopisech s IF kde jsem posledním autorem

Rohlenova M, Machova K, Stara V, Hedvičáková P, et.al.. Charakteristika souboru chlapců s Duchennovou a Beckerovou svalovou dystrofií – studie z jednoho nervosvalového centra. *Cesk Slov Neurol N* 2020; 83/116(3): 305-314

Publikace retrospektivně popisuje interní komplikace a nutnost multioborové péče u 78 pacientů se svalovou dystrofií typ Duchenne/Becker léčených v našem NM centru v letech 2014-2018 (příloha č.10). Na souboru byl potvrzen příznivý efekt léčby steroidy na prodloužení schopnosti samostatné chůze (chlapci léčení kortikoidy v průměru ztratili schopnost chůze o 1,3 roku později než chlapci neléčení), nepříznivý efekt léčby steroidy na osteoporózu (častěji byla osteoporóza diagnostikována u léčených kortikoidy než u neléčených ($p = 0,024$)). Komplikací základní diagnózy DMD je plicní dysfunkce, středně těžká plicní porucha byla u souboru pospána u 54 % chlapců s DMD starších 12 let, přičemž nejvýznamnějším rizikovým faktorem byla ztráta schopnosti chůze ($p < 0,001$). Druhou život ohrožující komplikací DMD je

kardiální nedostatečnost, sníženou ejekční frakci či fibrózu myokardu mělo 45 % chlapců starších 10 let. Tranzientní proteinurie v biochemickém vyšetření moči byla u 48 % chlapců s DMD. Psychologické odchylky mělo 68 % chlapců s DMD.

Publikace v zahraničních časopisech kde jsem spoluautorem:

1. Alonso-Pérez J, González-Quereda L, Bello L, Guglieri M, et al.. New genotype-phenotype correlations in a large European cohort of patients with sarcoglycanopathy. *Brain*, Volume 143, Issue 9, September 2020, Pages 2696–2708
2. Kincl V, Panovský R, Pešl M, Machal J, et.al. Echocardiographic signs of subclinical cardiac function impairment in Duchenne dystrophy gene carriers. *Sci Rep*. 2020; 10: 20794.
3. Mercuri E, Muntoni F, Nascimento Osorio A, Tulinius M, et.al. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J Comp Eff Res*. 2020 Apr;9(5):341-360.
4. Panovský R, Pešl M, Holeček T, Machal J, et.al.. Cardiac profile of the Czech population of Duchenne muscular dystrophy patients: a cardiovascular magnetic resonance study with T1 mapping. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Jan 9;14(1):10.
5. Stehlíková K, Skálová D, Zídková J, Haberlová J, et.al. Muscular dystrophies and myopathies: the spectrum of mutated genes in the Czech Republic. *Clin Genet*. 2017 Mar;91(3):463-469.
6. Stehlíková K, Skálová D, Zídková J, Mrázová L, et.al. Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies in the Czech Republic. *BMC Neurol*. 2014 Aug 19;14:154.
7. Lassuthova P, Sebron V, Zamecnik J, Haberlova J, et.al.. X-linked Myotubular Myopathy: a Novel Mutation in the MTM-1 Gene - Case Reports. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*. 2013, 76(2): 241–245.
8. Sedlackova J, Vondracek P, Hermanova M, Zamecnik J, et.al. Point mutations in Czech DMD/BMD patients and their phenotypic outcome. *Neuromuscular Disorders* 19 (2009) 749–753.

Jako první autor jsem publikovala souhrnné články v českém časopise bez IF:

1. Haberlová J. Svalové dystrofie v dětském věku. *Neurol. praxi* 2019; 20(3): 171-178
2. Haberlová J. Nové možnosti léčby vrozených neuromuskulárních onemocnění v dětském věku. *Neurol. praxi* 2018; 19(2): 108-113

Jako první autor jsem publikovala kazuistiku v českém časopise bez IF:

Haberlová J, Libá Z, Kynčl M, Seeman P. Hypotonický kojeneček s abnormitou kůží - kazuistika šestiletého chlapce s diagnózou kongenitální svalové dystrofie typ Ullric. *Pediatr. praxi* 2014; 15(3): 161-163

5.4 Téma přirozený průběh a nové možnosti léčby spinální svalové atrofie

Spinální svalová atrofie je příkladem nemoci, kde pokrok v léčbě během posledních 4 let vedl k zásadní změně prognózy i zvýšení kvality života pacientů. V klinickém výzkumu v době před dostupností kauzální léčby jsem se podílela na mezinárodní studii sběru dat o kvalitě symptomatické léčby a následně i české studii kvality života SMA pacientů, zde jsme data srovnávali se zahraničními dostupnými daty. V této době vznikly dvě publikace v zahraničních časopisech, u jedné z nich jsme poslední autor. Dále jsem spoluautorem kazuistiky pacienta s atypickou formou SMA v kombinaci s pontocerebelární hypoplazií. Následně, po příchodu kauzální léčby, jsem se zapojila do klinického výzkumu vyhodnocení efektu léčby Nusinersenem. Daty léčených pacientů jsem přispěla k mezinárodní publikaci na téma efektu léčby Nusinersenu. Dále ve spolupráci se slovinským centrem jsem publikovala data českých léčených pacientů. Po registraci genové léčby lékem Zolgensma v EU jsem se jako člen evropského konsorcia podílela na vytvoření a publikaci evropských doporučení pro tuto léčbu.

Zahraníční publikace s IF kde je autorka senior autor

1. Kocova H, Dvorackova O, Vondracek P, HABERLOVA J. Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents With Spinal Muscular Atrophy in the Czech Republic. *Pediatric Neurology*. 2014, 50(6):591–594.

Na souboru 35 pacientů a jejich rodin byla dotazníkovou formou zjištěna data kvality života (pediatrický dotazník kvality života u pacientů s NM nemocemi, verze 3) (příloha č.7). Získaná data byla srovnána s již publikovanými daty obdobného souboru v USA. Data prokázala nižší kvalitu života českých rodin, a to ve většině zkoumaných parametrů (7/8). Jediným srovnatelným parametrem byla komunikace o nemoci. Hlavním rozdílem byla nízká ekonomická situace a slabá sociální podpora rodin českých pacientů. Českým standardem je stav, kdy jeden z rodičů zůstává z důvodu nutné péče o SMA dítě doma, rodina je tak závislá na jednom příjmu, má velmi omezené možnosti pro odpočinek či dovolenou, chybí možnost sdílet péči o SMA dítě mimo rodinu, chybí možnost respitní péče, je omezená dostupnost zdravotních pomůcek. Zajímavé bylo zjištění rozdílu mezi hodnocením kvality života českých pacientů a jejich rodičů, kdy signifikantně nižší kvalitu života uváděli vždy rodiče.

2. Osredkar D, Jilkova M, Butenko T, Loboda T, et.al.. Children and young adults with spinal muscular atrophy treated with nusinersen. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Dec 4;30:1-8.

V publikaci autoři na souboru 61 dětských pacientů se všemi typy SMA popisují efekt a úskalí 14měsíční léčby Nusinersenem (příloha č.8). Jedná se o prospektivní studii, pacienti byli léčeni ve dvou neuromuskulárních (NM) centrech, v NM centru při Fakultní nemocnici v Lublani a v NM centru FN Motol. Demografická data obou skupin jsou obdobná, jedná se o převážně dětské pacienty s rozvinutým obrazem SMA. Hodnocení efektu léčby bylo prováděno standardními fyzioterapeutickými testy. Výsledkem studie je průkaz efektu léčby (zvýšení skóre ve fyzioterapeutickém testu) u 72.9% pacientů ve všech věkových kategoriích bez rozdílu typu SMA. U 11.9 % pacientů při léčbě došlo ke stabilizaci stavu. Data prokazují pozitivní závislost efektu na počtu kopií SMN2 genu a negativní závislost na délce trvání onemocnění. Zlepšení motorických funkcí v daném souboru nevyklučovalo zhoršení plicních funkcí a zhoršení polykání. U 2 pacientů i přes zlepšení v motorických funkcích byla nově potřeba noční ventilační podpory, 1 pacient nově vyžadoval zavedení perkutánní gastrostomie. Pacienti, u

kterých došlo na léčbě k progresi, ztrátě bodů ve fyziologické škále, byli pacienti s SMA typu II a III ve věku nad 3 roky. U těchto pacientů byly popsány i přidružené komplikace charakteru progresivní skoliózy či významných kontraktur, což připouští vliv na bodové skóre ve fyziologické škále. Data dále upozorňují na nedostatečnou senzitivitu používaných fyziologických škál, a to srovnáním výsledku škál subjektivního hodnocení rodiči pacientů, kteří například udávají jako efekt léčby zvýšení intenzity hlasu. Profil léčby Nusinersenem v dané studii je velmi příznivý, odvíjí se zejména od intratekální cesty podání.

Zahraniční publikace s IF na téma SMA kde jsem spoluautorem:

1. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, et.al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 Sep; 28: 38–43.
2. Aragon-Gawinska K, Daron A, Ulinici A, Brande LV, et.al. Sitting in patients with spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen. *Dev Med Child Neurol.* 2020 Mar;62(3):310-314.
3. Bladen CL, Thomson R, Jackson JJ, Garland C, et.al. Mapping the differences in care for 5,000 Spinal Muscular Atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. *Journal of Neurology.* 2014, roč. 261, č. 1, s. 152–163
4. Schwabova J, Brozkova DS, Petrak B, Mojzisova M, et.al., Homozygous EXOSC3 Mutation c.92G -> C, p.G31A is a Founder Mutation Causing Severe Pontocerebellar Hypoplasia Type 1 Among the Czech Roma. *Journal of Neurogenetics.* 2013, 27(4):163–169.

Supplementum v českém recenzovaném časopise s IF na téma SMA kde jsem editorem, hlavním autorem 1 příspěvku a posledním autorem 1 příspěvku:

Haberlová J Editorial. *Cesk Slov Neurol N* 2020; 83/116(Supplementum 2): 21-23

Haberlová J. Léčba spinální atrofie *Cesk Slov Neurol N* 2020; 83/116(Supplementum 2): 21-23

Švábová I, Válková J, Haberlová J. Hodnotící škály a testy pro dětské pacienty se spinální muskulární atrofií. *Cesk Slov Neurol N* 2020; 3/116(Supplementum 2): 21-23

Jedná se o souhrnné články na téma možnosti léčby SMA (příloha č.9) a hodnotících škál.

Publikace v českých recenzovaných časopisech na téma SMA bez IF

1. Haberlová J, Hedvičáková P. Spinální svalová atrofie v dětském věku. *Neurol. pro Praxi*, 2002; 4: 180-182
2. Haberlová J, Slabá A, Hedvičáková P, Doušová T. Spinální svalové atrofie – diagnostika, léčba, výzkum. *Neurol. praxi* 2016; 17(6): 349-353
3. Haberlová J, Slabá A, Hedvičáková P, Doušová T. Spinální svalové atrofie – diagnostika, léčba, výzkum. *Pediatr. praxi* 2017; 18(3): 155-159

A) Ostatní publikace bez souvislosti s výše uvedenými tématy:

Jako spoluautor v zahraničních časopisech s IF:

Sedláčková L, Laššuthová P, Štěrbová K, Haberlová J, et.al. UBTF Mutation Causes Complex Phenotype of Neurodegeneration and Severe Epilepsy in Childhood. *Neuropediatrics*. 2019 Feb;50(1):57-60.

České časopisy s IF:

Skorna M, Bednařík J, Junkerová J, Staněk J, et.al. Czech National Guillain-Barre Syndrome Registry. *Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie*. 2017, roč. 80, č. 4, s. 418–427.

České časopisy bez IF:

Škovránková J, Komárek V, Haberlová J. Vedlejší reakce po očkování živou poliovakcinou: chabost a myalgie dolních končetin. *Pediatr. pro Praxi*, 2005; 1: 33-34

Spoluautor v knize:

1. Jan Lébl, Milan Macek a kolektiv. *Kazuistiky z molekulární genetiky*. Galén 2006.
2. Helena Kočová a kolektiv. *Spinální svalová atrofie v souvislostech*. Grada 2017.
3. Jan Lébl a kolektiv. *Vzácná onemocnění u dětí*. Galén 2018.
4. Petr Pohunek, Petr Kořátko, Jana Tuková a kolektiv. *Dětská pneumologie*. Mladá fronta a.s. 2018.
5. Edvard Ehler, Petr Ridzoň, Ivana Štetkářová a kolektiv. *Neuromuskulární choroby v kazuistikách*. Maxdorf 2019.
6. Ivana Štetkářová a kolektiv. *Spinální neurologie*. Maxdorf 2019.

6. Přílohy – publikace v plném znění

7. Literatura

1. Landfeldt E, Thompson R, Sejersen T, McMillan HJ, et al.. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology* (2020) 35:643–653.
2. Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, et al.. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain*. 2009 Nov;132(Pt 11):3175-86.
3. Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clin Genet*. 1974; 6:98e118.
4. Strenková J, Voháňka S, Haberlová J, Junkerová J, et al.. REaDY – český registr svalových dystrofií. *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110(2): 230-234.
5. Haberlova J, Claeys KG, Zamecnik J, De Jonghe P et.al.. Extending the clinical spectrum of SPG3A mutations to a very severe and very early complicated phenotype. *Journal of Neurology*. 2008, roč. 255, č. 6, s. 927–928.
6. Haberlova J, Mazanec R, Ridzon P, Baránková L, et.al.. Phenotypic Variability in a Large Czech Family with a Dynamin 2-Associated Charcot-Marie-Tooth Neuropathy. *Journal of Neurogenetics*. 2011, roč. 25, č. 4, s. 182–188.
7. Sediva, M, Lassuthova, P, Zamecnik J, Sedlackova L, et.al.. Novel variant in the KCNK9 gene in a girl with Birk Barel syndrome. *Eur J Med Genet*. 2020 Jan;63(1):103619.
8. Haberlova J, Mitrovic Z, Zarkovic K, Lovric D, et.al.. Psycho-organic symptoms as early manifestation of adult onset POMT1-related limb girdle muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2014, roč. 24, č. 11, s. 990–992.
9. Straub V, Carlier PG, Mercuri E. TREAT-NMD workshop: pattern recognition in genetic muscle diseases using muscle MRI: 25-26 February 2011, Rome, Italy. *Neuromuscul Disord*. 2012 Oct 1;22 Suppl 2:S42-53.
10. Magee KR, Shy GM. A new congenital non-progressive myopathy. *Brain*. 1956 Dec;79(4):610-21.
11. Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve*. 2014 Oct;50(4):477-87.
12. Lim KRQ, Maruyama R, Yokota T. Eteplirsen in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drug Design, Development and Therapy* 2017;11 533–545.
13. Stein CA, Castanotto D. FDA-Approved Oligonucleotide Therapies in 2017. *Mol Ther*. 2017;25(5):1069–1075.
14. Poirier A, Weetall M, Heinig K, et al. Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacol Res Perspect*. 2018 Nov 29;6(6).
15. Mahajan R. Onasemnogene Apeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: The Costlier Drug Ever. *Int J Appl Basic Med Res*. 2019;9(3):127–128.
16. Straub V, Bertoli M. Where do we stand in trial readiness for autosomal recessive limb girdle muscular dystrophies?. *Neuromuscular Disorders* 26 (2016) 111–125.
17. Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet* 2013; 381: 845–60.

18. Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet*. 2002; 359: 687-695
19. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol*. 2003 Dec;2(12):731-40.
20. Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet*. 2016 Mar;53(3):145-51.
21. Sedlackova J, Vondracek P, Hermanova M, Zamecnik J, et al. Point mutations in Czech DMD/BMD patients and their phenotypic outcome. *Neuromuscular Disorders* 19 (2009) 749–753.
22. Soltanzadeh P, Friez MJ, Dunn D, von Niederhausern A, et al. Clinical and Genetic Characterization of Manifesting Carriers of DMD Mutations. *Neuromuscul Disord*. 2010 August; 20(8): 499–504.
23. Giliberto F, Radic CP, Luce L, Ferreira V, et al. Comparison of X-chromosome inactivation in Duchenne muscle/myocardium-manifesting carriers, non-manifesting carriers and related daughters. *J Neurol Sci* . 2014 Jan 15;336(1-2):36-41.
24. Kincl V, Panovský R, Pešl M, Máchal J, et al. Echocardiographic signs of subclinical cardiac dysfunction impairment in Duchenne dystrophy gene carriers. *Sci Rep*. 2020 Nov 27;10(1):20794.
25. Panovský R, Pešl M, Holeček T, Máchal J, et al. . Cardiac profile of the Czech population Cardiac of Duchenne muscular dystrophy patients: a cardiovascular magnetic resonance study with T1 mapping. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Jan 9;14(1):10.
26. Hendriksen JG, Vles JH. Neuropsychiatric disorders in males with duchenne muscular dystrophy: frequency rate of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder, and obsessive--compulsive disorder. *J Child Neurol* 2008; 23:477–81.
27. Mercuri E, Muntoni F, Osorio AN, et al. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J Comp Eff Res*. 2020 Apr;9(5):341-360.
28. Duan D. Systemic AAV Micro-dystrophin Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. *Molecular Therapy* Vol. 26 No 10 October 2018.
29. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol*. 2018 Mar;17(3):251-267.
30. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*. 2018 Apr;17(4):347-361.
31. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol*. 2018 May;17(5):445-455.
32. Straub V, Murphy A, Udd B on behalf of the LGMD workshop study group. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies – Nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17–19 March 2017. *Neuromuscular Disorders* 28 (2018) 702–710.

33. Stehlíková K, Skálová D, Zídková J, Mrázová L, et al. Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies in the Czech Republic. *BMC Neurol.* 2014 Aug 19;14:154.
34. Rosales XQ, Tsao ChY. Childhood Onset of Limb-Girdle Muscular Dystrophy. *Pediatric Neurology* 46 (2012) 13-23.
35. Norwood F, de Visser M, Eymard B, Lochmuller H, et al. EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. *European Journal of Neurology* 2007, 14: 1305–1312.
36. Ho G, Cardamone M, Farrar M. Congenital and childhood myotonic dystrophy: Current aspects of disease and future directions. *World J Clin Pediatr* 2015 November 8; 4(4): 66-80
37. Tawil R, Kissel JT, Heatwole C, Pandya S, et al. Evidence-based guideline summary: Evaluation, diagnosis, and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Issues Review Panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology.* 2015 Jul 28;85(4):357-64.
38. Bönnemann CG, Wang ChH, Quijano-Roy S, Deconinck N. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscular Disorders* 24 (2014) 289–311.
39. Seeman P, Šišková D, Perníková I, Petrák B, et al. Kongenitální svalová dystrofie s úplným defektem merosinu – první dva případy prokázané v České republice – typický fenotyp a průkaz pomocí biopsie kůže. *Čes. a slov. Neurol. Neurochir.*, 65/98, 2002, No 1, p.37-44.
40. Maggi L, Scoto M, Cirak S, Robb SA. Congenital myopathies – Clinical features and frequency of individual subtypes diagnosed over a 5-year period in the United Kingdom. *Neuromuscular Disorders* 23 (2013) 195–205.
41. Colombo I, Scoto M, Manzur AY, Robb SA, et al. Congenital myopathies – Natural history of a large pediatric cohort. *Neurology.* 2015 Jan 6;84(1):28-35.
42. Mathis S, Goizet C, Tazir M, Magdelaine C, et al. Charcot-Marie-Tooth diseases: an update and some new proposals for the classification. *J Med Genet.* 2015 Oct;52(10):681-90.
43. Charcot JM, Marie P. Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive, souvent familiale, débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. *Rev Med* 1886;6:96–138.
44. Tooth HH. The peroneal type of progressive muscular atrophy. London: H. K. Lewis, 1886.
45. Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensoryneuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol* 1968; 18:619–625
46. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980; 103: 259–280.
47. Stojkovic T. Hereditary neuropathies: an update. *Rev Neurol (Paris).* 2016;172:775–8.

48. Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, Pentao L, et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell* 1991; 66:219–232.
49. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterisation of SMA determining gene, *Cell* 1995; 13, 80: 155–165.
50. Mailman MD, Heinz JW, Papp AC, et al. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2. *Genet Med*. 2002 Jan-Feb;4(1):20-6.
51. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy A Timely Review. *Arch Neurol*. 2011; 68(8): 979-984.
52. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018 Feb;28(2):103-115.
53. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord*. 2018 Mar;28(3):197-207.