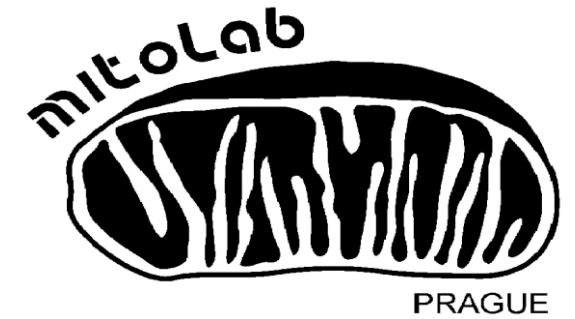




Metabolické myopatie

Hana Krejčová
(Kolářová)

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu

Laboratoř pro studium mitochondriálních onemocnění

1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Metabolické myopatie - definice

- Heterogenní skupina onemocnění
- Poruchy energetického metabolismu primárně poškozující kosterní svalstvo

Etiologie

- Většinou enzymopatie
- Akumulace patologického substrátu
- Deficit transportního proteinu
- Velké delece mitochondriální DNA

KLINICKÉ PROJEVY

Terminologie

RHABDOMYOLÝZA

(*sensu stricto, sensu lato*)

INTOLERANCE FYZICKÉ ZÁTĚŽE

(Exercise intolerance)

SVALOVÉ KŘEČE

(Muscle spasms, cramps)

SVALOVÁ ZTUHLOST

(Muscle stiffness, soreness)

MYALGIE

(Muscle pain)

SVALOVÁ SLABOST

(Muscle weakness)

SVALOVÁ ATROFIE

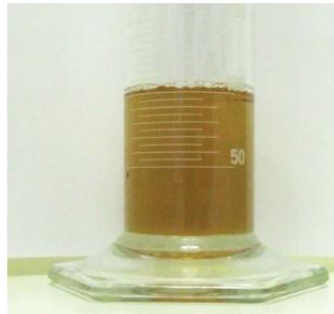
(Muscle wasting)

Klinické projevy

I. AKUTNÍ/SUBAKUTNÍ INTOLERANCE FYZICKÉ ZÁTĚŽE

- Rozvoj myalgií, svalové únavy, slabosti a křečí v návaznosti na zvýšenou fyzickou aktivitu, infekci či hladovění
- Rhabdomyolýza s mnohonásobnou elevací hladiny kreatinkinázy (stovky $\mu\text{kat/l}$) a myoglobinu (tisíce $\mu\text{g/l}$)
- V mezidobí bývá aktivita obvykle mírně zvýšená, ale může být i v normě

Vždy přednostně myslet na některou z metabolických myopatií!



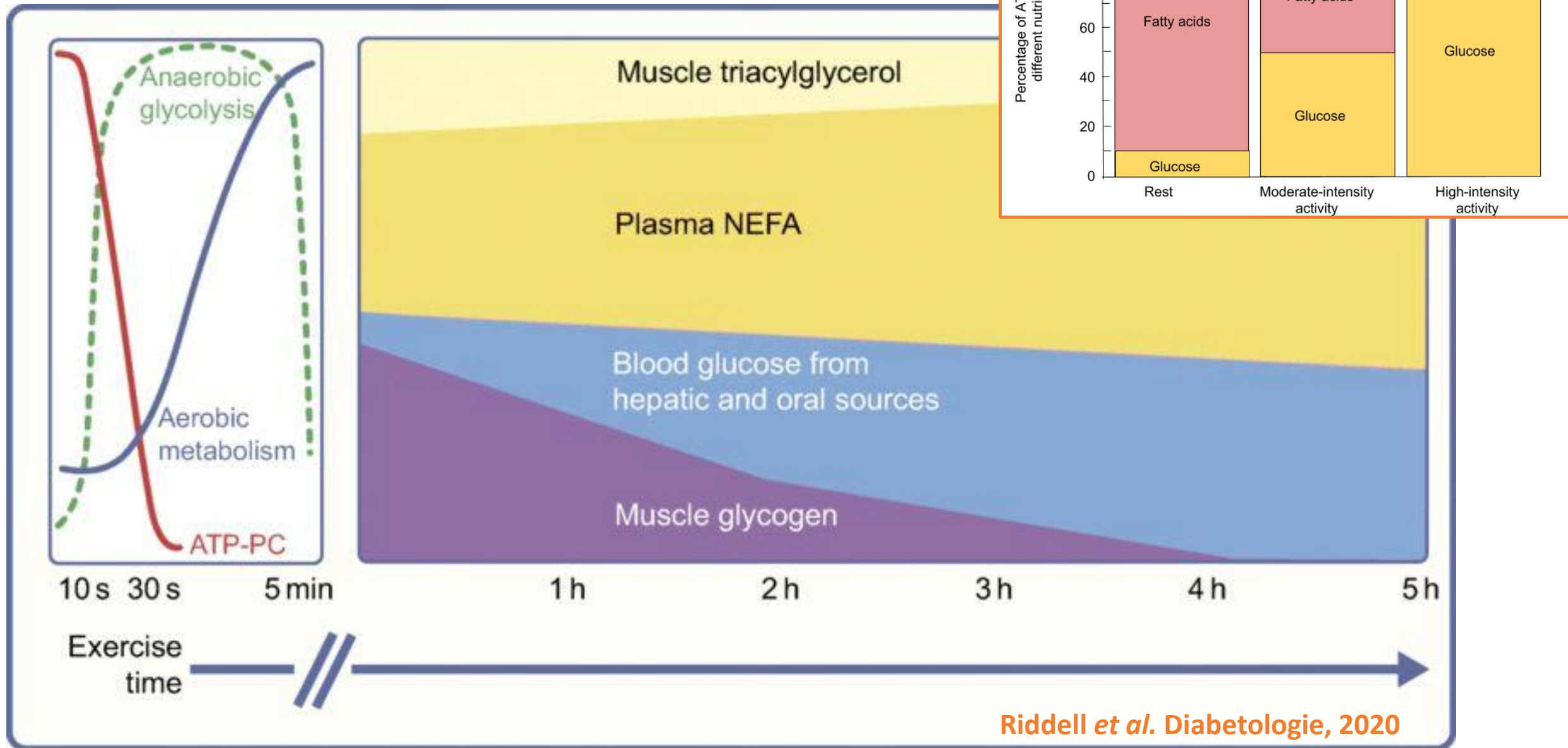
II. PROGRESIVNÍ SVALOVÁ SLABOST A/NEBO HYPOTONIE

- Hypotonie a/nebo svalová slabost
- Stálost projevů
- Obvykle asociace se systémovým postižením
- Mírné zvýšení CK (obvykle 2-3x)
- Ataky rhabdomyolýzy nejsou typické, ale při zátěži může dojít ke zvýšení CK (max. desítky $\mu\text{kat/l}$)



Onemocnění může imitovat onemocnění z okruhu svalových dystrofií či polymyositidu!

Správná anamnéza je zásadní!



Hlavní skupiny metabolických myopatií

- I. Poruchy metabolismu glykogenu, glykogenózy (GSD)
- II. Poruchy mitochondriální β -oxidace mastných kyselin
- III. Mitochondriální onemocnění
- IV. Další jednotky – Deficit Lipinu-1, Deficit myoadenylátdeaminázy

Tab. 1. Rozdělení metabolických myopatií na základě klinických projevů postižení svalu

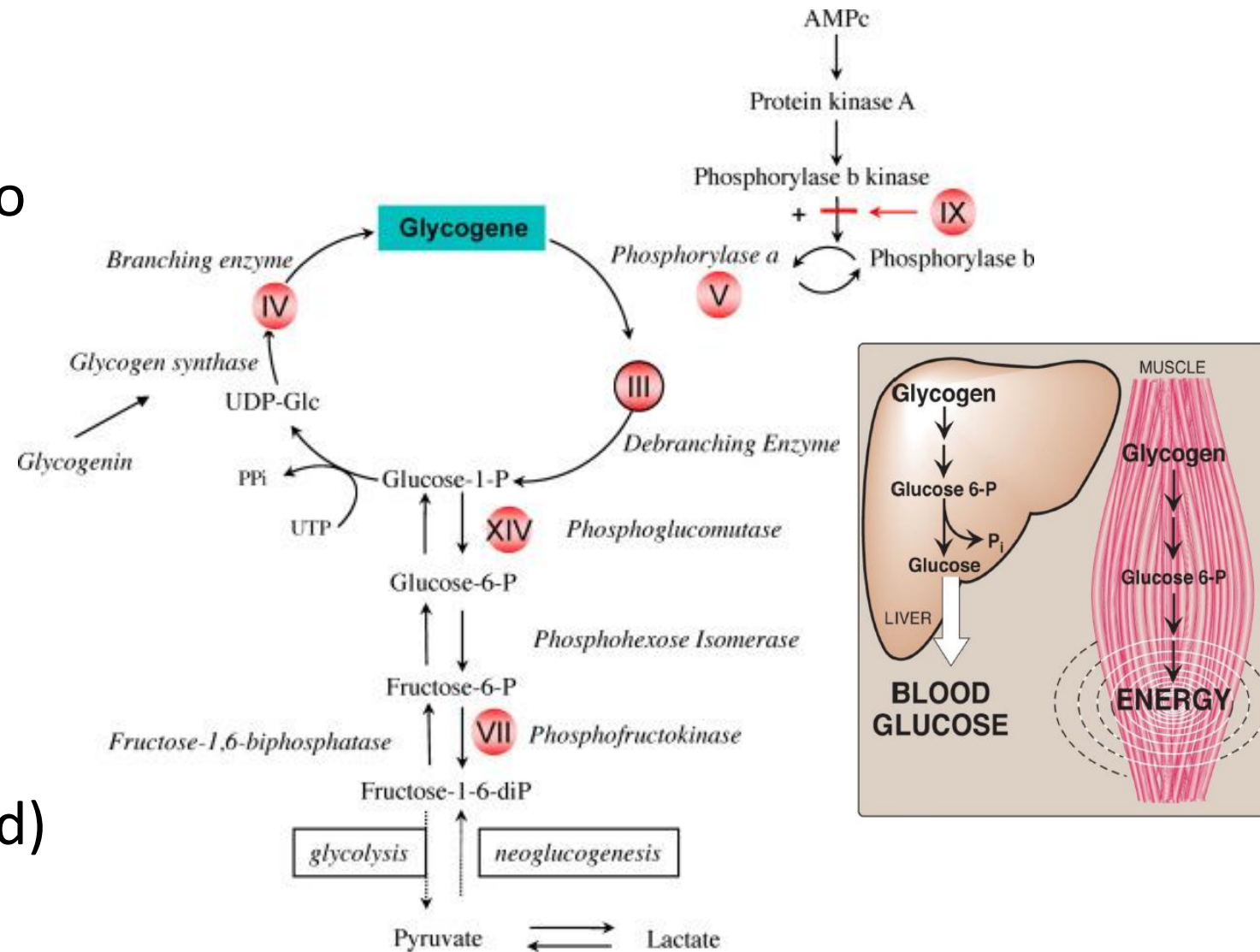
Intolerance fyzické zátěže s rhabdomyolýzou	Progresivní svalová slabost
GSD typu V (McArdleova nemoc)	GSD typu II (Pompeho nemoc)
GSD typu VII (Taruiho nemoc)	GSD typu III (Coriho nemoc)
GSD typu IXd	GSD typu IV (Andersenova nemoc)
Poruchy β -oxidace mastných kyselin	Primární deficit karnitinu
Deficit Lipinu-1	Mitochondriální onemocnění
Deficit myoadenylátdeaminázy	Danonova nemoc

Vysvětlivky: GSD – glykogenóza

I. SVALOVÉ GLYKOGENÓZY

Svalové glykogenózy (GSD)

- Dědičné metabolické poruchy s deficitem aktivity enzymu nebo nedostatku transportního proteinu, které se účastní buď glykogenolýzy nebo glykogenosyntézy v kosterním svalu
- Abnormální glykogen se může hromadit ve tkáních
- Dědičnost: AR, XR (GSD IXa, IXd)



Svalové glykogenózy (GSD)



Type	Alternate names or subtype	Affected enzyme/pathway	Gene	OMIM* phenotype no.
0	0a	Liver glycogen synthase	<i>GYS2</i>	240600
	0b	Muscle glycogen synthase	<i>GYS1</i>	611556
I	Ia; von Gierke	Glucose-6-phosphatase α	<i>G6PC</i>	232200
	Ib; von Gierke	Glucose-6-phosphate transporter	<i>SLC37A4</i>	232220
II	Pompe	Acid α -glucosidase	<i>GAA</i>	232300
III	Cori/Forbes	Glycogen debranching enzyme	<i>AGL</i>	232400
IV	Andersen	Glycogen branching enzyme	<i>GBE1</i>	232500
V	McArdle	Muscle glycogen phosphorylase	<i>PYGM</i>	232600
VI	Hers	Liver glycogen phosphorylase	<i>PYGL</i>	232700
VII	Tarui	Muscle phosphofructose kinase	<i>PFKM</i>	232800
IX	IXa	Phosphorylase kinase (α 2 subunit)	<i>PHKA2</i>	306000
	IXb	Phosphorylase kinase (β subunit)	<i>PHKB</i>	261750
	IXc	Phosphorylase kinase (γ subunit)	<i>PHKG2</i>	613027
	IXd	Phosphorylase kinase (α 1 subunit)	<i>PHKA1</i>	300559
X	–	Muscle phosphoglycerate mutase	<i>PGAM2</i>	261670
XI [#]	Fanconi-Bickel	Glucose transporter 2	<i>SLC2A2</i>	227810
XII	–	Aldolase A	<i>ALDOA</i>	611881
XIII	–	β -Enolase	<i>ENO3</i>	612932
XV	–	Glycogenin-1	<i>GYG1</i>	603942
Danon disease		Lysosomal-associated membrane protein 2	<i>LAMP2</i>	300257
Lafora disease	2A	Laforin	<i>EPM2A</i>	254780
	2B	Malin	<i>NHLRC1</i>	254780

H, M

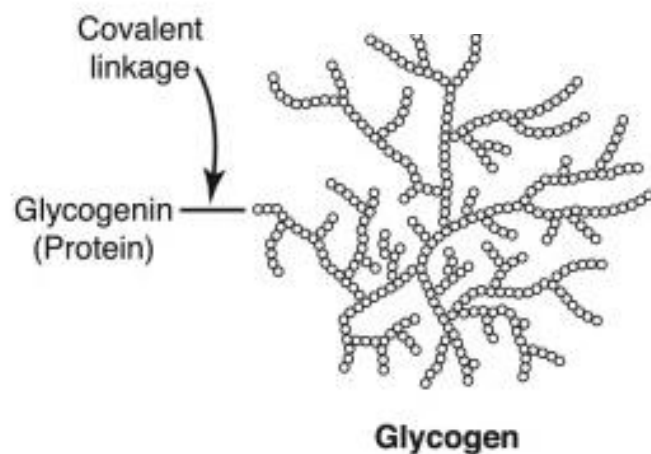
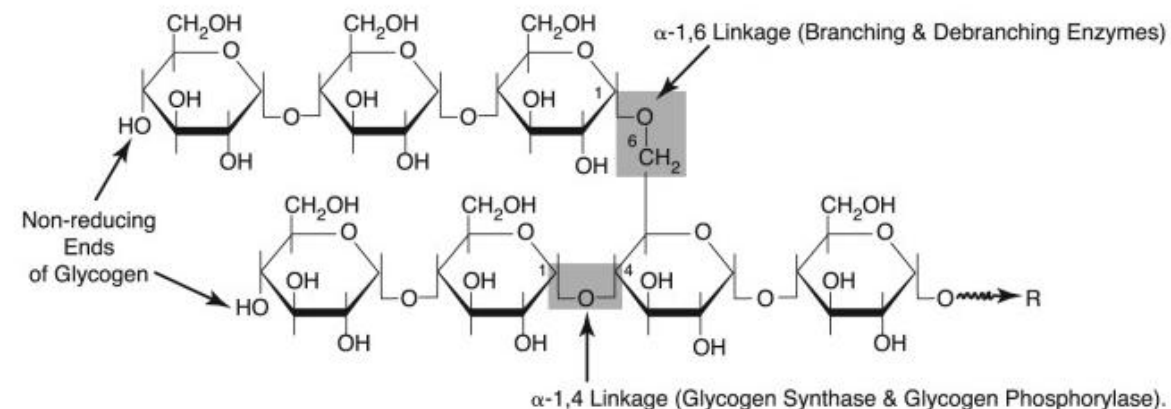
EI, R

*OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man); [#]in earlier sources, GSD type XI was associated with a deficiency in lactate dehydrogenase A (OMIM 612933).

Ellingwood et al. 2018

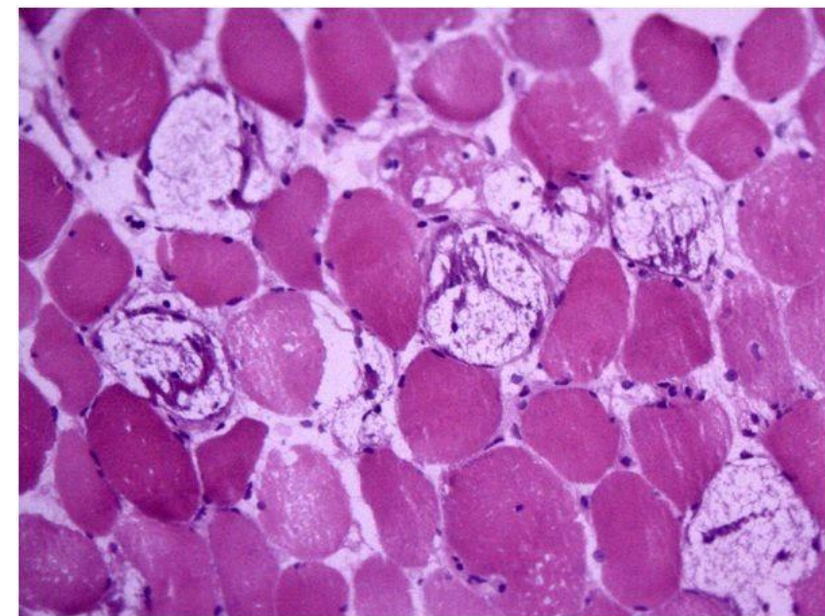
Pompeho nemoc

- GSD typu II, ale stádavé onemocnění
- Deficit lysosomální α -1,4-glukosidázy
- Střádání glykogenu v jaterních a svalových buňkách



Klasifikace:

- Klasická/Infantilní forma
- Neklasická infantilní forma
- Pompeho nemoc s pozdním začátkem

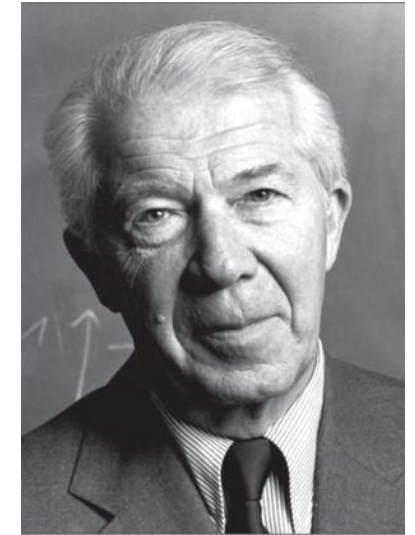


Klasická/infantilní forma Pompeho nemoci (IOPD)

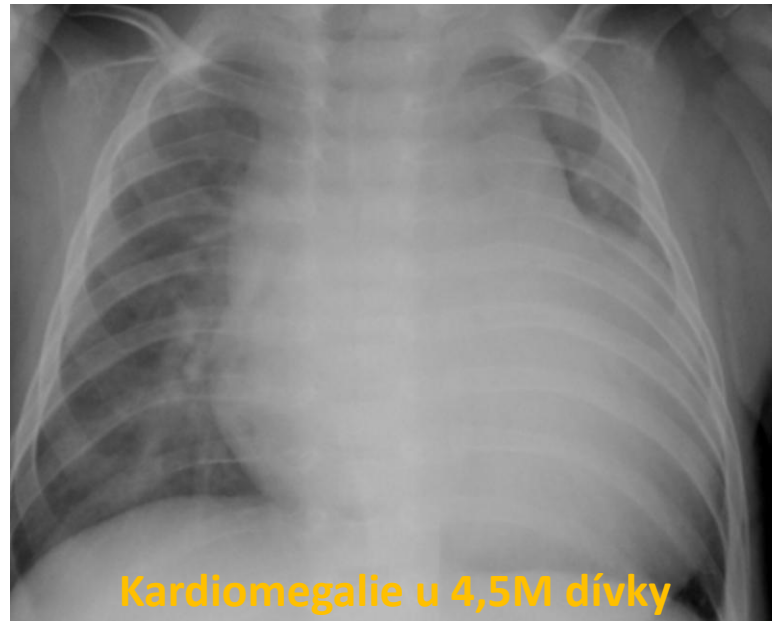
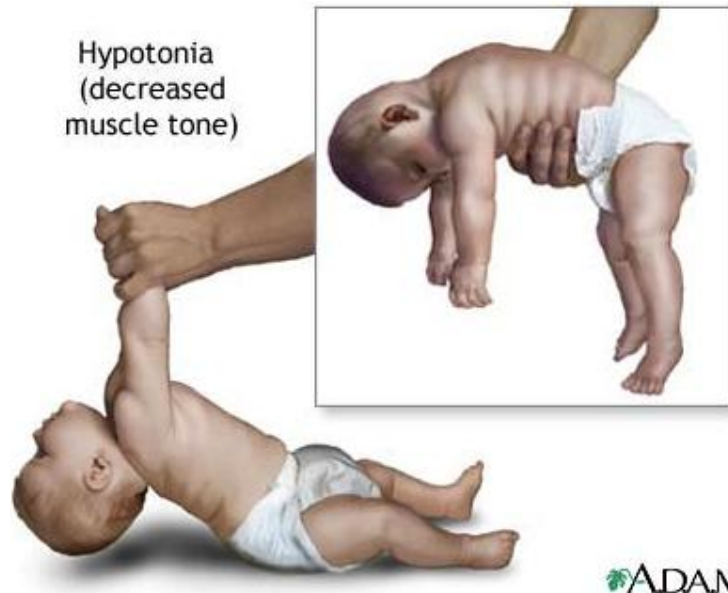
- Manifestace od narození do 6. (12.) měsíce
- Obraz „floppy baby“
- Chabé sání, makroglosie → neprospívání
- Hypertrofická kardiomyopatie
- Hyporeflexie u 35%, hepatomegalie u 90%
- ↑ CK (až 30 μ kat/l)



Johannes C. Pompe, 1932



Christian de Duve, 1963



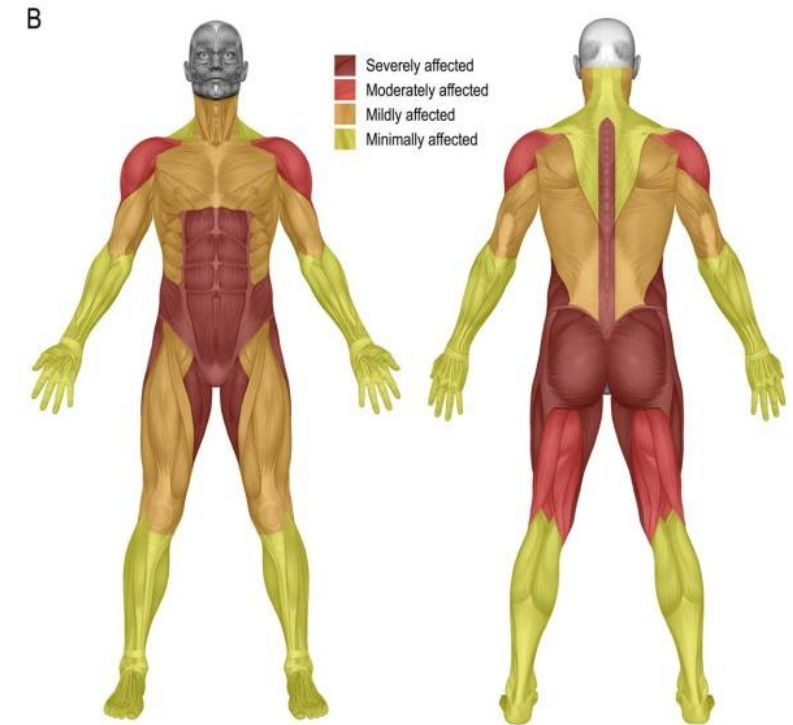
Kardiomegalie u 4,5M dívky



<http://syllabus.cwru.edu>; Gelder et al. 2011

Pompeho nemoc s pozdním začátkem (LOPD)

- Manifestace kdykoliv po 1. roce života
- Závažná kardiomyopatie nebývá přítomna
- Variabilní tíže myopatie
- Setrvalá pletencová slabost
- Pánevní > skapulohumerální svalstvo
- U většiny pacientů progres + postižení bránice a akcesorních dýchacích svalů
- Někdy myalgie a svalové křeče
- Někdy jen větší únavnost v porovnání s vrstevníky



Varianty

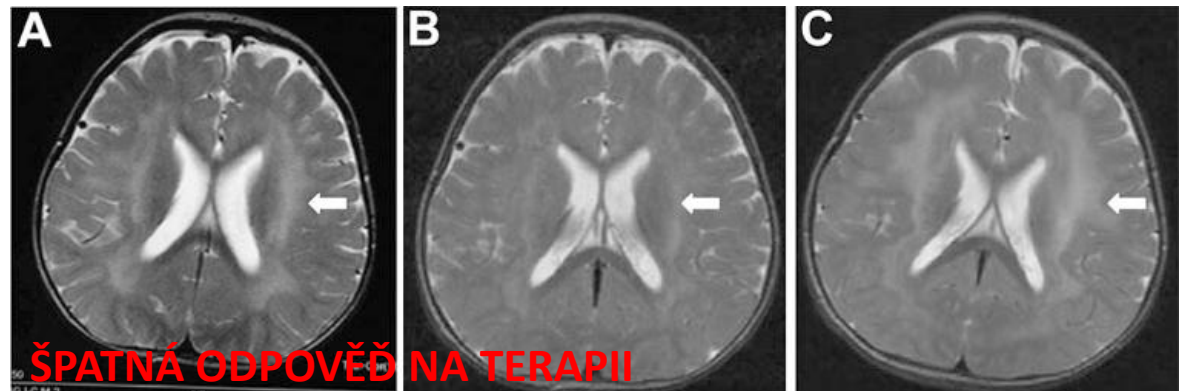
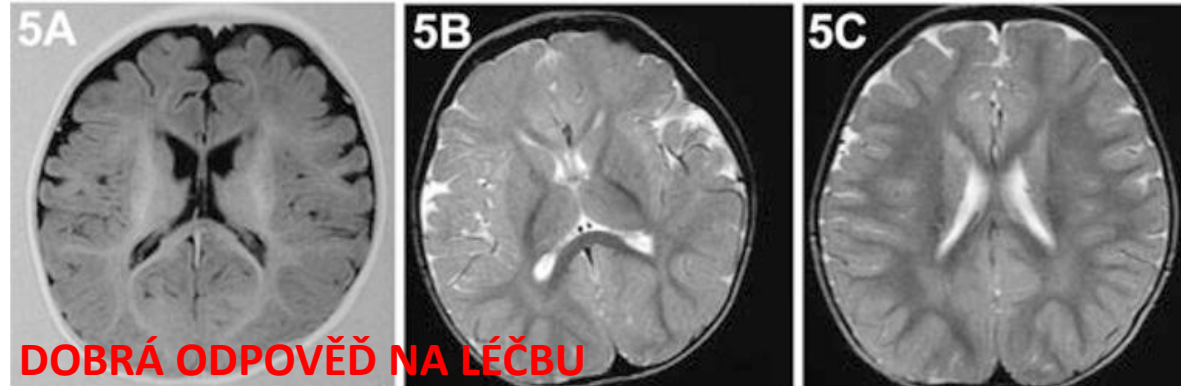
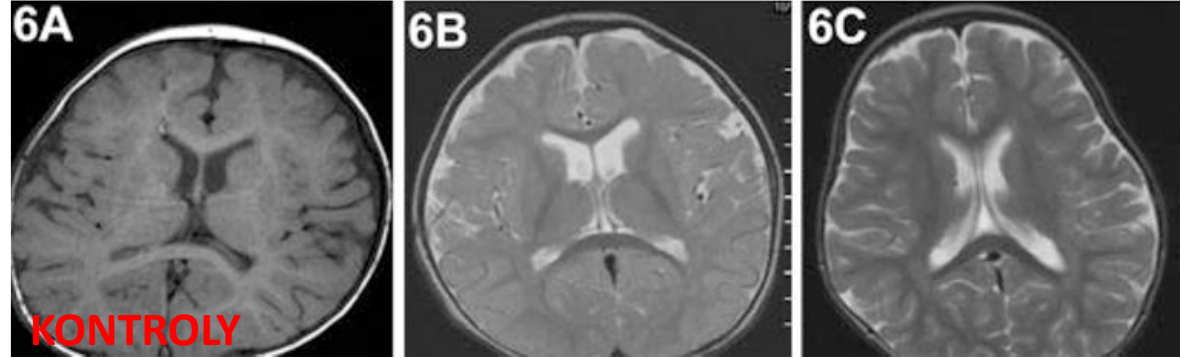
- Dětská
- Juvenilní
- Adultní



Pompeho nemoc – izolovaná metabolická myopatie?

- V současnosti růst poznatků o postižení CNS – novorozenecký screening, přežívání do dospělosti
- Patologická akumulace glykogenu popsána i v kortexu, jádrech mozkového kmene, mozečku a předních rožích míšních
- Akumulace v oligodendrocytech → opoždění myelinizace; později změny v bílé hmotě
- Porucha sluchu
- Bulbární syndrom s dysartrií a dysfagií
- Kognitivní funkce jsou u většiny pacientů normální; část dospělých pacientů však vykazuje jednoznačné zhoršení exekutivních funkcí

6M (PŘED TERAPIÍ) 12M (6 PO TERAPII) 18M (12 PO TERAPII)



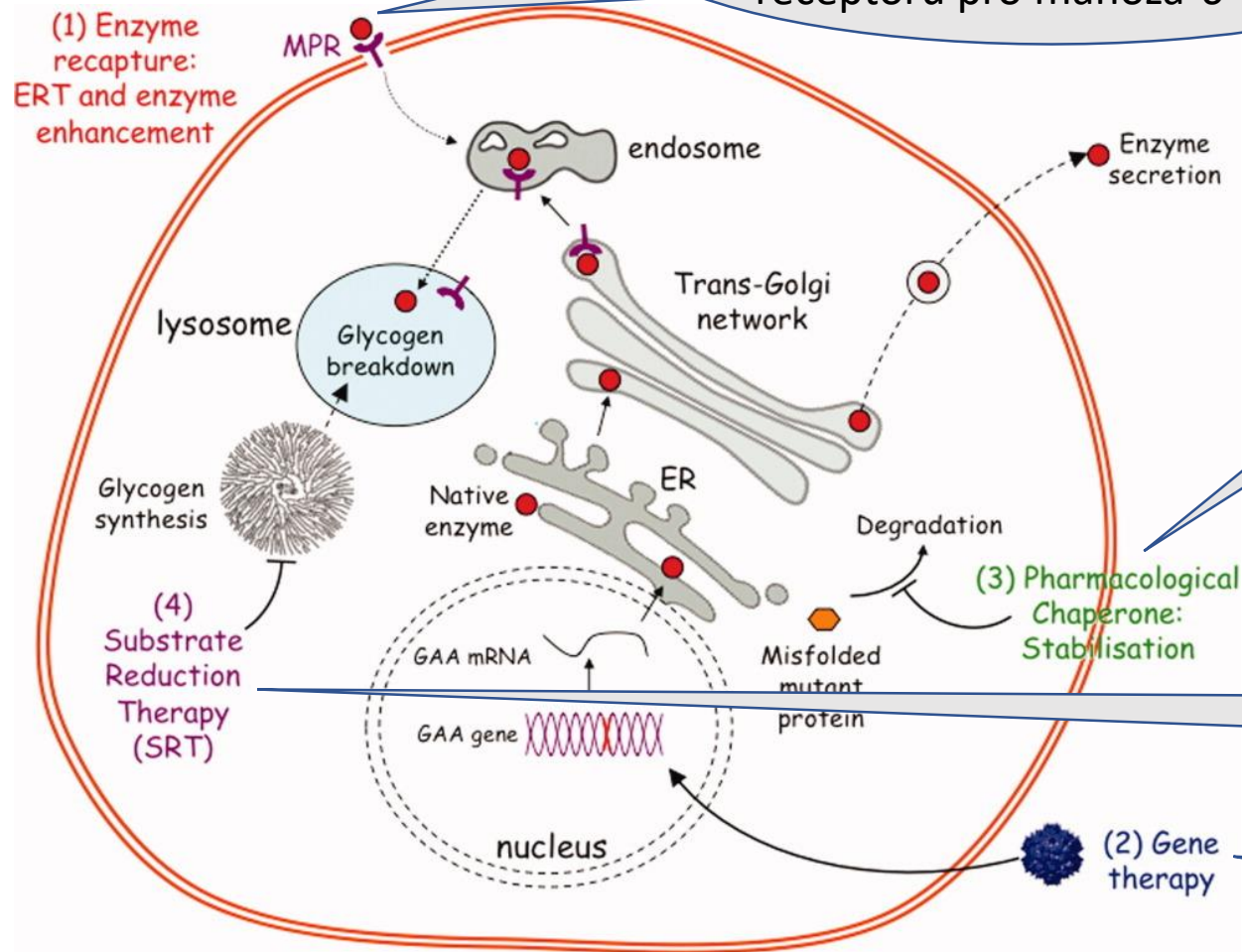
Terapie Pompeho nemoci

ENZYMOVÁ SUBSTITUČNÍ TERAPIE

Uptake lyzozomálních enzymů pomocí receptoru pro manóza-6-fosfát

CHAPERONY

Zvýšení stability enzymu v krvi
Allosterické inhibitory – analoga glc



SITUACE V ČR

- 26 pacientů
- 22 na ERT, 3x IOPD (Avalglukosidáza alfa=Nexviazyme)
- 1 na ERT (Cipaglukosidáza alfa + miglustat=Pombiliti + Opfolda)

SUBSTRÁT REDUKČNÍ TERAPIE

Experimentální buněčné a myší modely

GENOVÁ TERAPIE

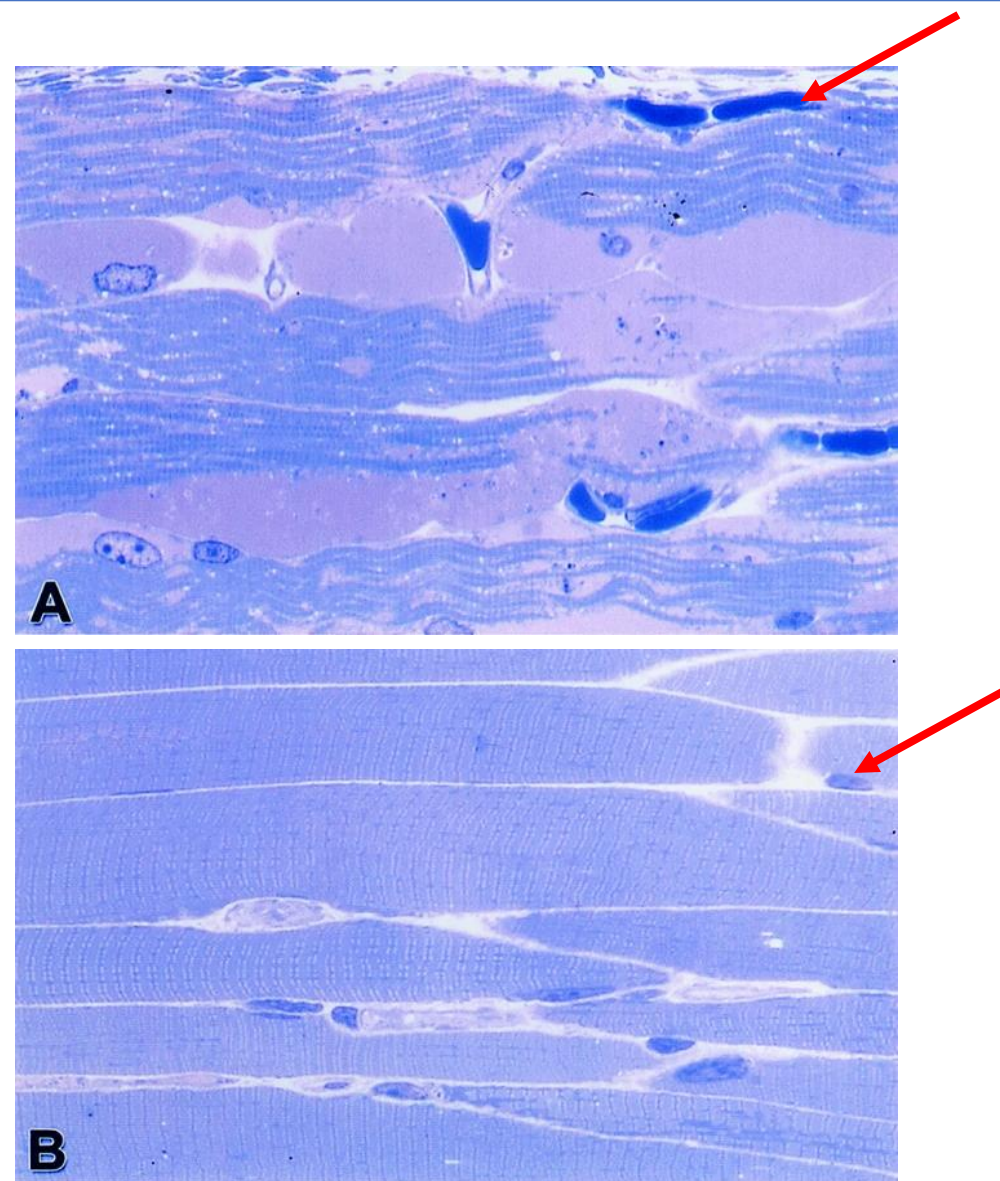
In-vivo (Fáze 1 a 1/2) a Ex-vivo
Stálá exprese

1. Alfa-glukosidáza (Myozyme) - infantilní typ

Studie 11 dětí s infantilní formou (2012)

- Pozitivní prognostické markery: časně zahájení ERT, CRIM+
- Celkové přežití, zlepšení srdečních parametrů, období bez ventilátoru, nezávislá chůze
- Dl. komplikace: pokles svalové síly, arytmie, poruchy řeči, sluchu, osteopenie, resp. obtíže
- Nejúspěšnější kombinace imunomodulační léčby a ERT při výskytu protilátek: rituximab and metotrexát ± IVIG

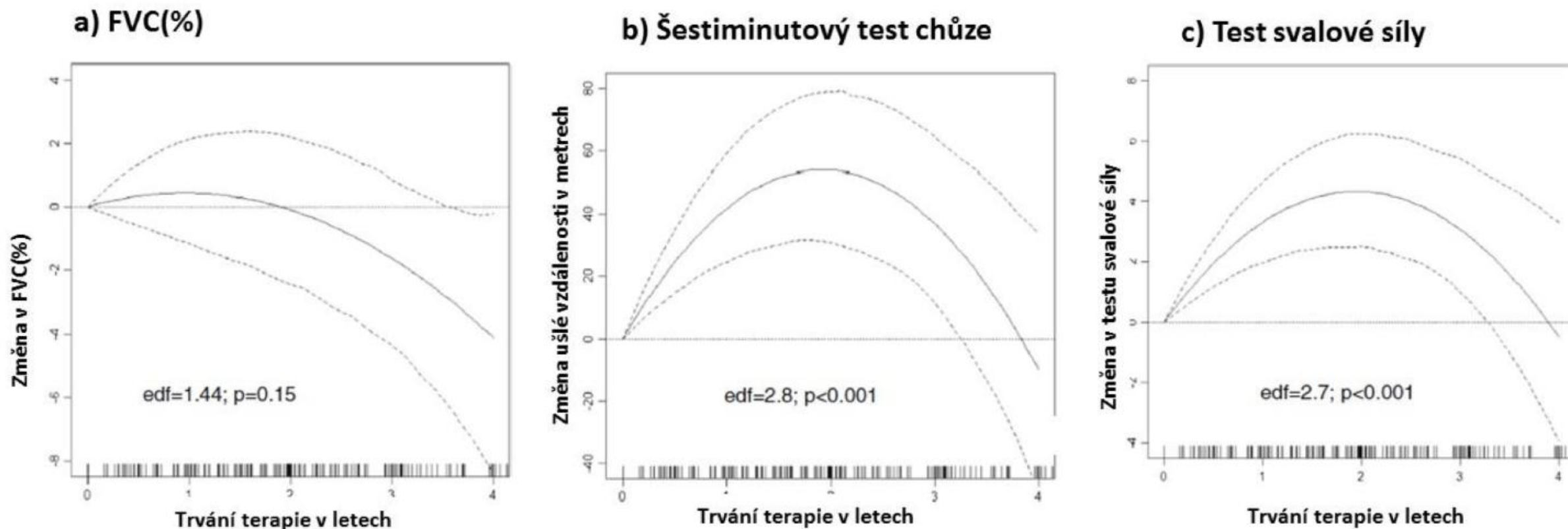
Prater et al. 2012; Messinger et al. 2012; Mendelsohn et al. 2009;
Scheffers LE et al Int J Cardiol. 2023 Jun 1;380:65-71.



Střádání glykogenu ve svalu před ERT a po ERT

1. Alfa-glukosidáza (Myozyme) - pozdní forma

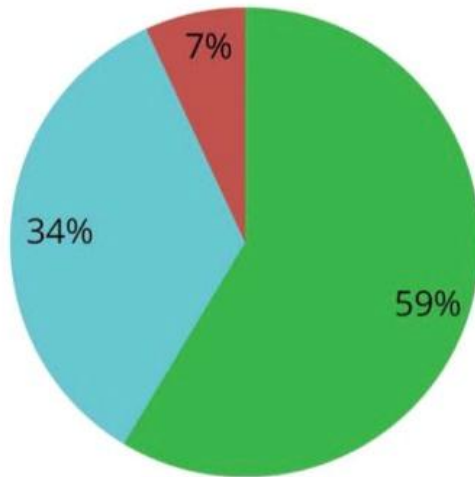
62 dospělých pacientů s pozdní formou Pompeho nemoci



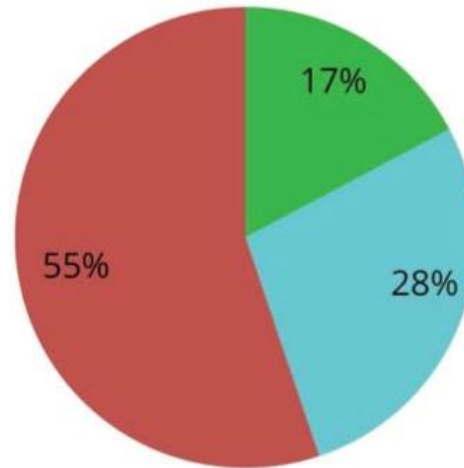
- Zlepšení 6-minutového testu chůze a svalové síly na ERT.
- Zlepšení pozorováno první 2 roky léčby.

1. Myozyme – dlouhodobě odeznívání účinku?

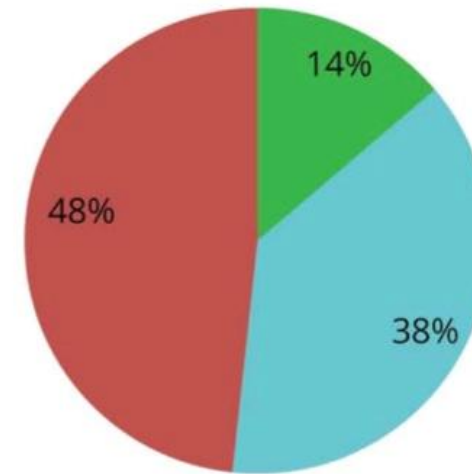
B. Initial response pattern
6MWT and FVC upright



C. Secondary response pattern
6MWT and FVC upright



D. Comparison baseline and last outcome
6MWT and FVC upright



- Improvement or stabilization in both outcomes
- Improvement or stabilization in 6MWT or FVC
- Decline in both outcomes

- 93 % pacientů mělo dobrou iniciální odpověď – 6MWT a FVC
- 35 - 63 % pacientů mělo sekundární pokles v odpovědi na léčbu po 3 - 5 letech
- Po 10 letech ERT mělo 52 % pacientů stejný nebo lepší 6MWT nebo FVC při porovnání s baseline
- CRIM-, protilátky, progrese onemocnění – problém se vstupem přes M6P receptory
- Indikace ke Switchi na jinou terapii?

2. Avalglukosidáza alfa (Nexviazyme)



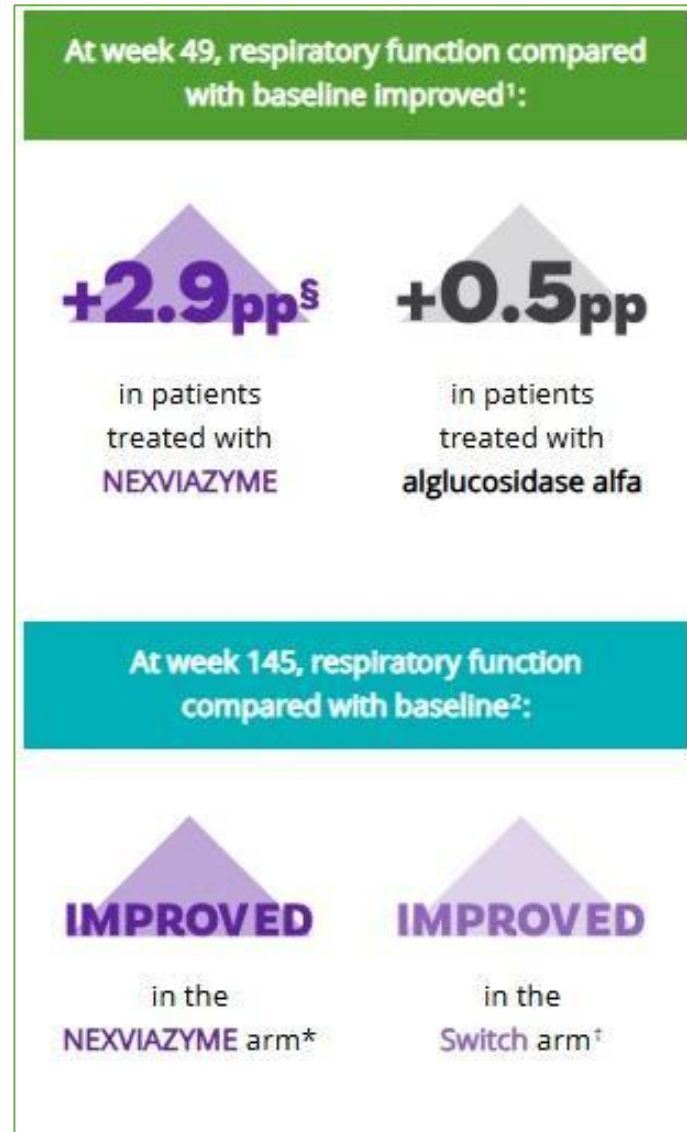
Schválení EMA 6/2022 (pro
adultní i infantilní formu,
studie COMET (2021),
srovnání s Myozyme

Primární sledovaný parametr:

Změna usilovné vitální kapacity -
FVC (% předpokládané hodnoty)
ve vzpřímené poloze od
výchozího stavu do 49. týdne

Sekundární sledovaný parametr:

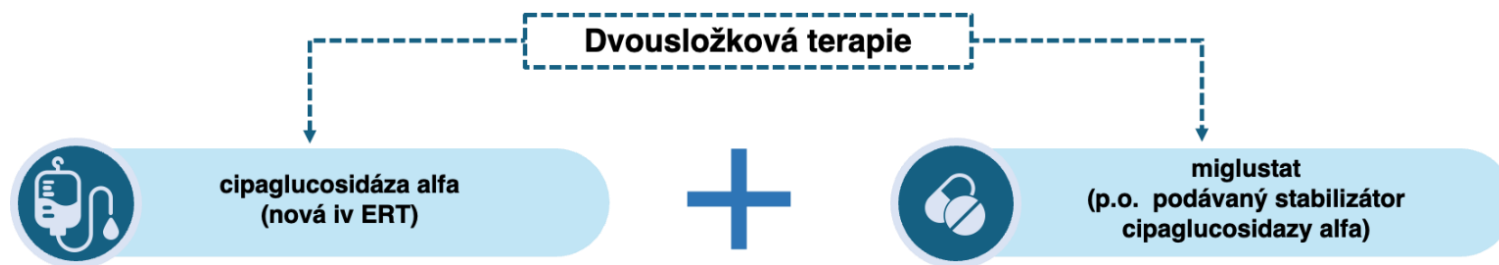
Změna v 6minutovém testu
chůze (6MWT) od výchozího
stavu do 49. týdne



3. Cipaglukosidáza alfa + miglustat (Pombiliti + Opfolda)



V současnosti schválena pouze pro adultní formu Pompeho nemoci



Časová osa léčby



* Infuzi cipaglukosidasy alfa je třeba zahájit za 1 hodinu po užití tobolek miglustatu. V případě zpoždění infuze nesmí být infuze zahájena později než za 3 hodiny po užití miglustatu.

Cipaglukosidáza alfa+miglustat vs. avalglukosidáza alfa

Nexviazyme schváleny pro infantilní i adultní formu

Pombiliti+ Opfolda zatím schválena jenom pro adultní formu

- Neexistují žádné přímé studie srovnávající účinnost těchto 2 ERT
- Dvě nepřímá srovnání léčby naznačují příznivější výsledky v oblasti dýchání a mobility u pacientů s adultní formou léčených přípravkem **Nexviazyme** ve srovnání s přípravkem **Pombiliti+Opfolda**, a to bez ohledu na předchozí zkušenosti s ERT.

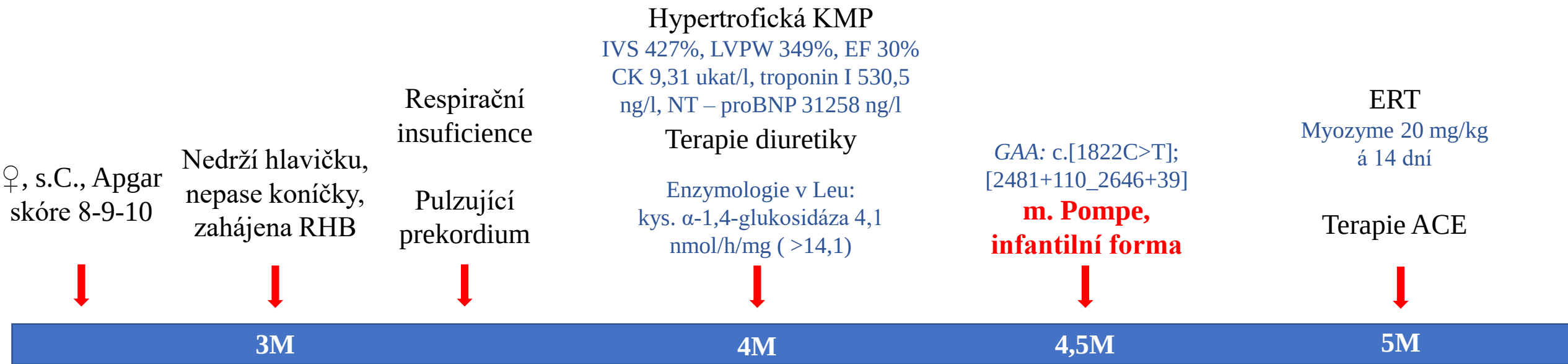


vs.



Roberts et al. *Adv Ther* (2025).

Kazuistika – dívka r. 2021



VĚK 4M

VĚK 7 M

Alfa-glukosidáza (Myozyme) - infantilní typ

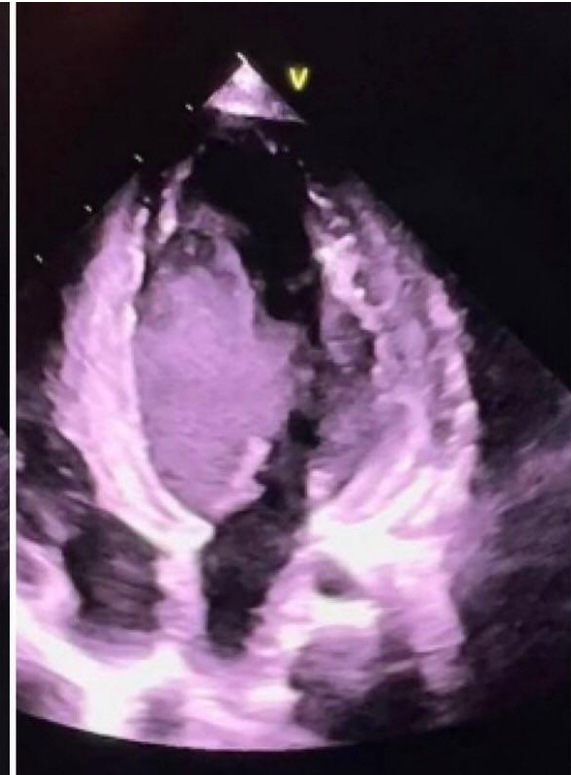
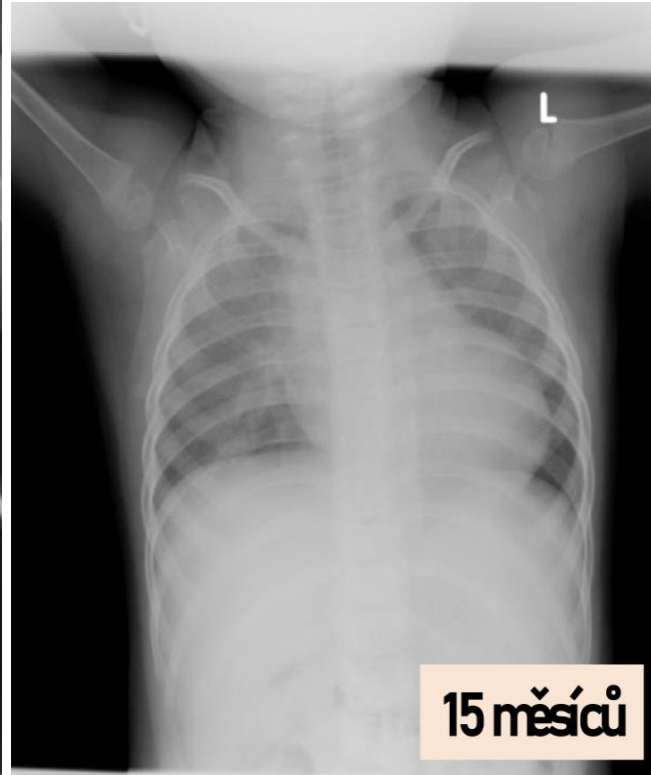
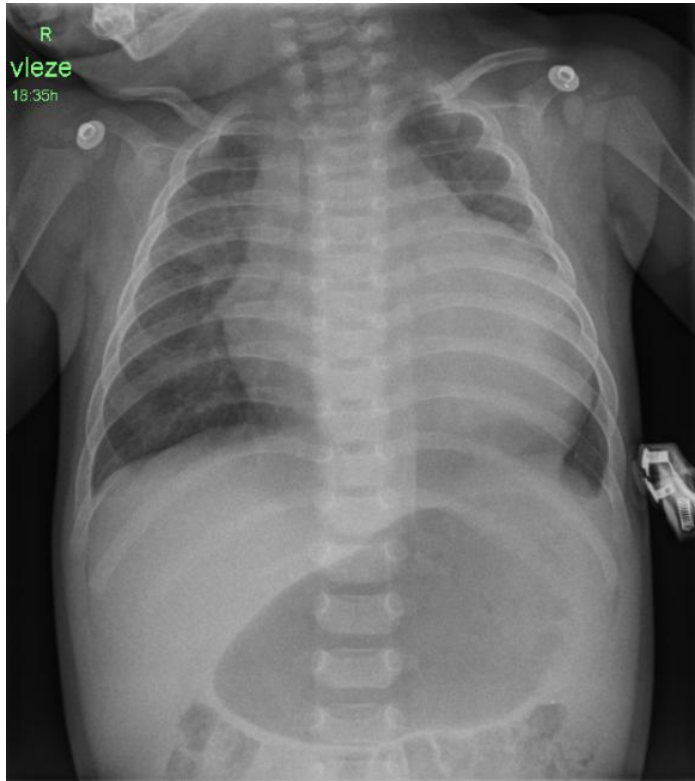
VĚK 3 R

- 1. Switch na Nexviazyme ve 2,5 L
- Korekční ortézy obou hlezen (kontraktury) a kyčlí (luxace), nechodí kvůli kontrakturám
- Sedí, stoupne si u opory, jezdí na odrážedle, leze po 4
- Hypotonie faciálních svalů, dysartrie

VĚK 9M

VĚK 4,5 R

Alfa-glukosidáza - infantilní typ - Hypertrofická KMP



- Rychlá úprava KMP
- Echokardiograficky normální anatomie i funkce
- V současnosti Enap 2,5 mg/den (ve 2 DD)

Budoucí směry

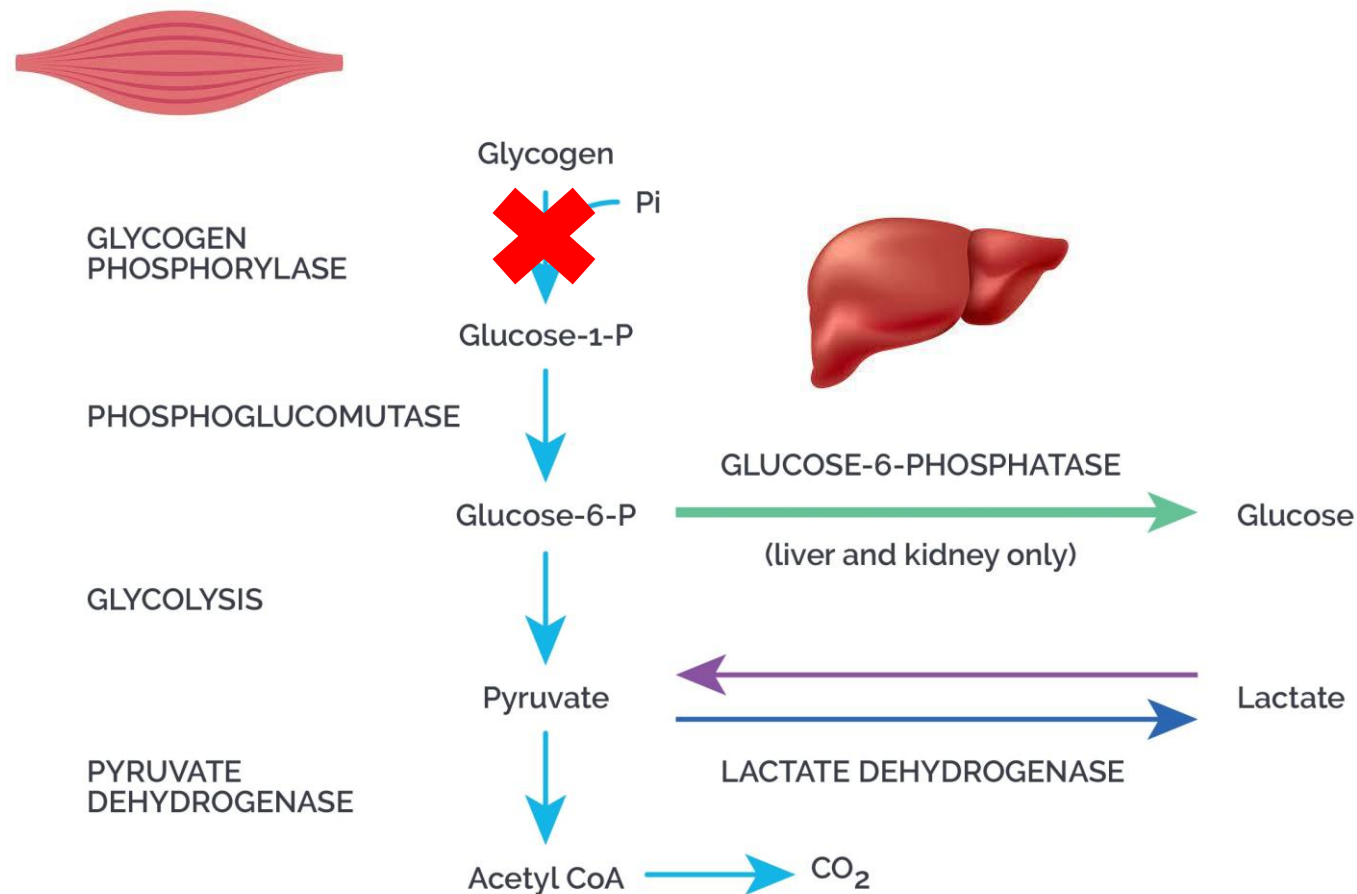
- **Substrát redukční terapie a chaperony** (p.o. tablety) jsou zkoumány s cílem snížit akumulaci glykogenu nebo stabilizovat zbytkovou enzymatickou aktivitu jako doplňky nebo alternativy k ERT
- Přístupy genové terapie využívající **vektory AAV** mají za cíl obnovit endogenní produkci enzymu; strategie zaměřené na játra nebo svaly se snaží vyvolat systémové uvolňování enzyme
- **Domácí podávání enzymové substituční terapie?**

GSD V – McArdleova nemoc

- Deficit svalové myofosforylázy, *PYGM*
- Prevalence 1:100 000, ale významně poddiagnostikováno!

Klinické příznaky

- Manifestace v dětství
- Epizodická intolerance fyzické zátěže – myalgie, únava a svalové křeče s rhabdomyolýzou
- Běžné denní aktivity obvykle nečiní problémy
- Tzv. fenomén druhého dechu
- Méně často myopatický vzorec (hlavně u starších pacientů – svalová slabost i atrofie)
- V mezidobí elevace CK ($\varnothing$ 17 ukat/l)
- EMG norma/nespecifické známky myopatie



GSD V – Terapie

- Striktně aerobní, střední fyzická zátěž
- Nepřetěžování
- Jídelníček:
 - Sacharidy s nízkým glykemickým indexem - 65 %
 - Tuky – 20%
 - Proteiny - 15 % (25-30%)
- 5-15 minut před zátěží je možné podat 20 – 40 g (dle intenzity zátěže) mono-/disacharidu (sacharóza - třtinový cukr, fruktóza, glukóza)
- Suplementace vitaminu B₆ (60-90 mg pyridoxalfosfátu/den)

Walking



Running



Cycling



Up and Down Steps



Kazuistika – dívka r. 1995

♀, s.C. PH 4720g PD 56 cm AS 10-10-10	elevace JT asympt. EBV?	↑ únava, slabost a myalgie lýtek po fyzické zátěži	Tmavá moč Bolesti břicha AST 9,23 ALT 6,48 $\mu\text{kat/l}$ CK s odstupem 65-201 $\mu\text{kat/l}$	Vyšetřena na KPDPM MS/MS, laktát, volný karnitin v normě Ery-glykogen 52...66mg/l (<100)	NGS panel na rhabdomyolýzy GSD Typ V (McArdle) PYGM: c.[(1969+1_1970-1)_(2177+1_2178-1)del];[2056G>A] Zahájení režimu	Rhabdomyolýza 2/rok Max. CK 181,87 Klidové CK 95 $\mu\text{kat/l}$ Pálení a svědění svalů při práci a sportu 09/20 prolong. porod VI glc 1,5 - 2mg/kg/min.
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
8L10L12L13L14L25 L						

pacientka

kontrola

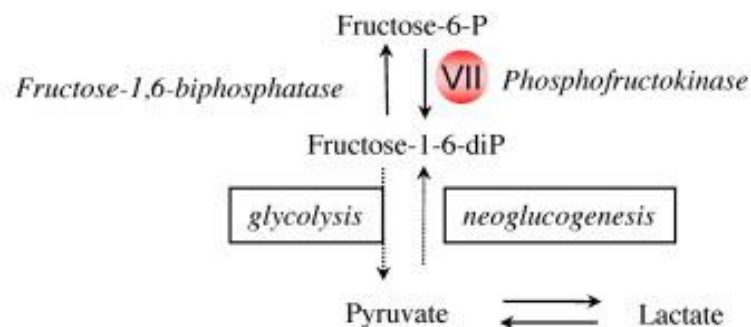
HISTOCHEMIE MYOFOSFORYLÁZY (prof. Zámečník, FNM)

VĚK 25 LET

Ostatní glykogenózy

GSD VII (TARUIHO NEMOC)

- Deficit fosfofruktokinázy
- Klinicky neodlišitelná od McArdleho nemoci – intolerance fyzické zátěže, únava, svalová slabost a ztuhlost, bolestivé křeče, rhabdomyolýzy, ale **závažnější a časnější manifestace** (již v časném dětství)
- Není fenomén druhého dechu, ale **tzv. fenomén bezdeší**



Courtesy Dr R. Froissart, CHU Lyon, B1

GSD III (CORIHO NEMOC)

- 3a a 3c mají svalový i jaterní fenotyp
- Deficit odvětvujícího enzymu
- Během kojeneckého věku hypoglykémie, hyperlipidémie, hepatomegalie
- Kardiomyopatie
- V dětství hypotonie a mírná myopatie s možným progresivním zhoršováním v dospělosti

GSD IV (ANDERSENOVA NEMOC)

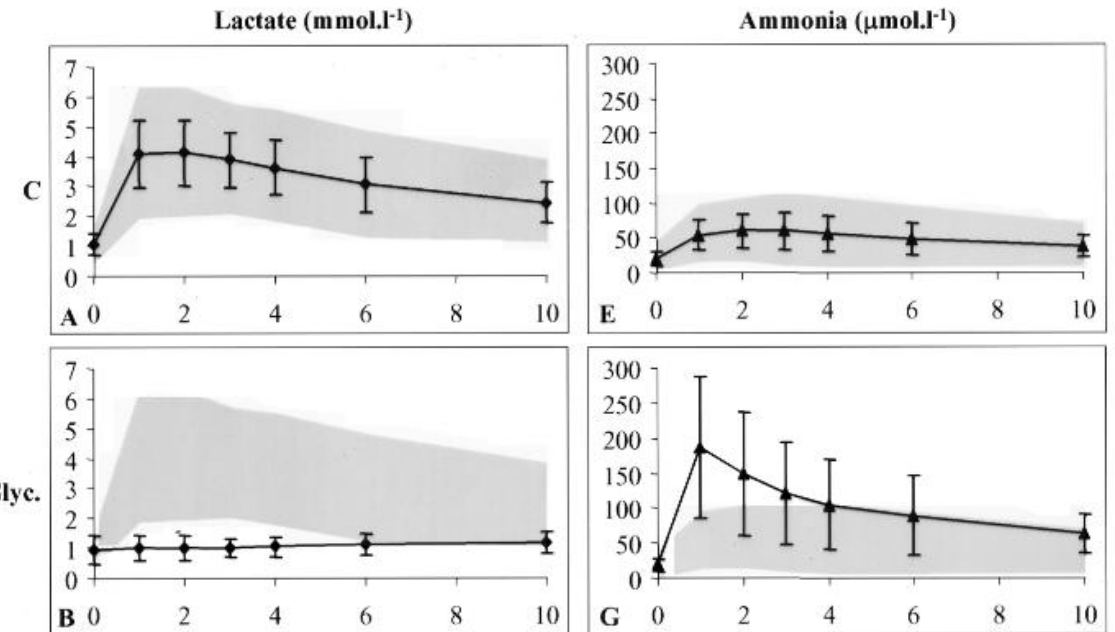
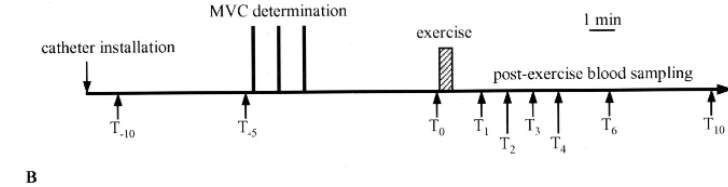
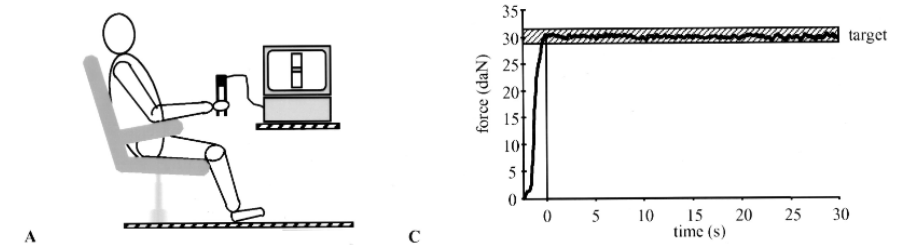
- Deficit větvícího enzymu
- Akumulace abnorm. glykogenu ve svalech a v játrech – variabilní postižení
- Dětská neuromuskulární forma – myopatie, dil. KMP

Diagnostika

- Glykogen v erythrocytech – GSD III, GSD IV
- Enzymologie v erythrocytech – GSD III (Amsterodam), GSD IV a GSD IX
- Svalová biopsie – imunohistochemie, akumulace glykogenu
- Zátěžové testy – ischemický/neischemický



GENETICKÉ VYŠETŘENÍ



Diagnostika glykogenóz - genetika

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu VFN a 1. LF UK

Diagnostické laboratoře DPM - Laboratoř DNA diagnostiky

Ke Karlovu 455/2, centrální příjem - budova E1a přízemí, 128 08 Praha 2, IČ: 00064165
Tel.: laboratoř 224 967 232, sekretariát 224 967 710, e-mail: udmp@vfn.cz, WWW: www.vfn.cz



Pacient	Číslo pojistěnce:
Příjmení:	Pohlaví: M / Ž
Jméno:	Datum narození:
Základní diagnóza:	Kód pojistovny:
Ostatní diagnózy:	
Adresa:	
Národnost:	
Vztah vyšetřované osoby k probandovi:	
Rodokmen přiložen k žádance: ☐ ano ☐ ne	
Žadatel	IČP:
Jméno lékaře:	
Adresa:	
Tel. / Fax:	
Variabilní symbol:	Odbornost:

- ☐ Deficit dihydrofolátreduktázy (gen DHFR)
- ☐ Deficit methylenetetrahydrofolát reduktázy (gen MTHFR)
- ☐ Hereditární malabsorbce folátů (gen SLC46A1)
- ☐ Methylmalonová acidurie, typ cblA (gen MMAA)
- ☐ Methylmalonová acidurie, typ cblB (gen MMAB)
- ☐ Porucha thiamin. receptoru 2 (gen SLC19A3)

Variety v genech pro metabolismus folátů

- ☐ FOLR2 ☐ SLC19A1
- ☐ FOLR3 ☐ SLC25A32

Glykogenózy

- ☐ Glykogenóza typ Ia (gen G6PC)
- ☐ Glykogenóza typ Ib (gen SLC37A4)
- ☐ Glykogenóza typ III (gen AGL)
- ☐ Glykogenóza typ V (gen PYGM)

Jiné nemoci (mimo okruh dědičných metabolických poruch)

- ☐ Alexandrova choroba (gen GFAP)
- ☐ Amyloidóza z depozice TTR (gen TTR)
- ☐ Amyloidóza při mutaci fibrinogenu A (gen FGA, exon 5)
- ☐ Bestova choroba (gen BEST1)
- ☐ CADASIL (gen NOTCH3) - přiložte klinické informace
- ☐ Myofibrilární myopatie z dysfunkce alfa-B-krystatinu (gen CRYAB)
- ☐ Myofibrilární myopatie z dysfunkce desminu (gen DES)
- ☐ X-vázaná choroideremie (gen CHM)
- ☐ X-vázaná retinoschizma (gen RS1)
- ☐ Zadní polymorfni dystrofie rohovky (gen OVOL2, promotor)

Jiné:

KLINICKÉ INFORMACE

(možno přiložit klinickou zprávu)

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu VFN a 1. LF UK Diagnostické laboratoře DPM - Laboratoř DNA diagnostiky - Sekvenační centrum



Ke Karlovu 455/2, centrální příjem - budova E1a přízemí, 128 08 Praha 2, IČ: 00064165
Tel.: laboratoř 224 967 701, sekretariát 224 967 710, e-mail: udmp@vfn.cz, WWW: www.vfn.cz

Pacient	Číslo pojistěnce:
Příjmení:	Pohlaví: M / Ž
Jméno:	Datum narození:
Základní diagnóza:	Kód pojistovny:
Ostatní diagnózy:	
Adresa:	
Národnost:	
Vztah vyšetřované osoby k probandovi:	
Rodokmen přiložen k žádance: ☐ ano ☐ ne	
Žadatel	IČP:
Jméno lékaře:	
Adresa:	
Tel. / Fax:	
Variabilní symbol:	Odbornost:

Metabolický panel (237 genů)

Hyperhomocystenémie (54 genů): ABCD4, ADK, AHCY, ALDH7A1, AMN, CBS, CD320, CDO1, CTH, CUBN, DHFR, ETHE1, FOLH1, FOLR1, FOLR2, FOLR3, FTCD, FUT2, GIF, GNMT, GPHN, HCF1, LMBRD1, LRP2, MAT1A, MAT2A, MAT2B, MCEE, MMAA, MMAB, MMACHC, MMADHC, MOC1, MOC2, MTHFD1, MTHFR, MTHFS, MTR, MTRR, MUT, PDXK, PDXF, PNPO, SLC19A1, SLC25A32, SLC46A1, SQOR, SUCLA2, SUOX, TCN1, TCN2, THAP11, TST, ZNF143

Leucinózy (4 geny): BCKDHA, BCKDHB, DBT, DLD

Neuronální ceroidlipofuscinozy (13 genů): ATP13A2, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, CTSD, CTSF, DNAJC5, GRN, KCTD7, MFSD8, PPT1, TPP1

Peroxisomální onemocnění (34 genů): ABCD1, ABCD3, ACBD5, ACOX1, AGPS, AGXT, AMACR, BAAT, CAT, DNM1L, FAR1, GDAP1, GNPAT, HSD17B4, MFF, PEX1, PEX2, PEX26, PEX3, PEX5, PEX5L, PEX6, PEX7, PEX10, PEX11A, PEX11B, PEX11G, PEX12, PEX13, PEX14, PEX16, PEX19, PHYH, SCP2

Poruchy metabolismu glykogenu (29 genů): AGL, ALDOA, ALDOB, ALDOC, ENO3, FBP1, G6PC, GAA, GBE1, GYG1, GYS1, GYS2, KHK, PC, PFKM, PGAM2, PGM1, PHKA1, PHKA2, PHKB, PHKG2, PRKAB1, PRKAB2, PRKAG2, PYGL, PYGM, RBCK1, SLC2A2, SLC37A4

Poruchy metabolismu neurotransmiterů (26 genů): ABAT, ALDH5A1, ALDH7A1, AMT, DBH, DDC, DHFR, DNAJC12, FOLR1, GCH1, GCSH, GLDC, GLUL, MAOA, PCBD1, PHGDH, PNPO, PSAT1, PSPH, PTS, QDPR, SLC18A2, SLC46A1, SLC6A3, SPR, TH

Poruchy cyklu močovin, orgánové acidurie (19 genů): ARG1, ASL, ASS1, CAD, CPT1, DHSDH, FTCD, NAGS, OTC, SHMT1, SHMT2, SLC25A13, SLC25A15, SLC25A2, SLC46A1, SLC7A7, TYMP, TYMS, UMPS

Rhabdomyolýzy a poruchy metabolismu mastných kyselin (52 genů): ACADM, ACADVL, AGL, ALDOA, AMPD1, ANO5, ATP2A1, CACNA1S, CASQ1, CAV3, CHKB, CPT1A, CPT2, CTD1P1, CYP2C8, DGUOK, DYSF, ENO3, ETFA, ETFB, ETFDH, FDX1L, FKBP, FLAD1, HADHA, HADHB, HRAS, ISCU, LAMP2, LDHA, LPIN1, PFKM, PGAM2, PGK1, PGM1, PHKA1, PHKB, PGLG, PYGM, QARS, RYR1, SCN4A, SIL1, SLC16A1, SLC25A20, SLC25A32, SLC52A1, SLC52A2, SLC52A3, TANGO2, TSEN54, TSM1

Jiné onemocnění: CADASIL (NOTCH3), cystinurie (SLC3A1, SLC7A9), propionová acidurie (PCCA, PCCB), isovalerová acidurie (IVD)

II. PORUCHY β -OXIDACE MASTNÝCH KYSELIN

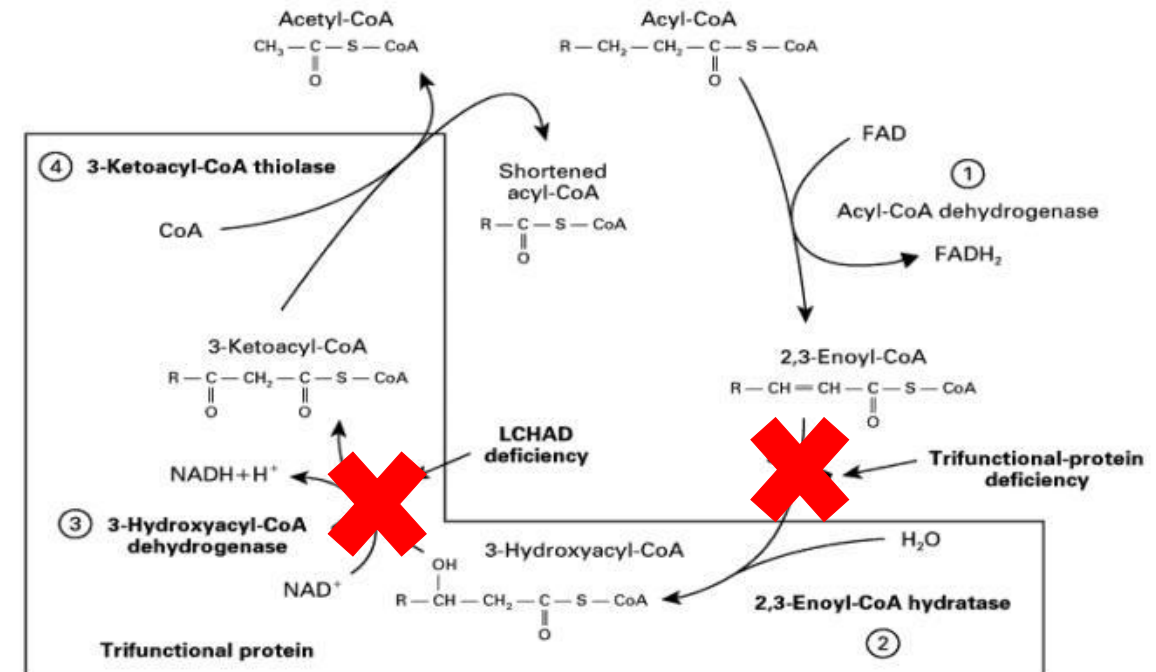
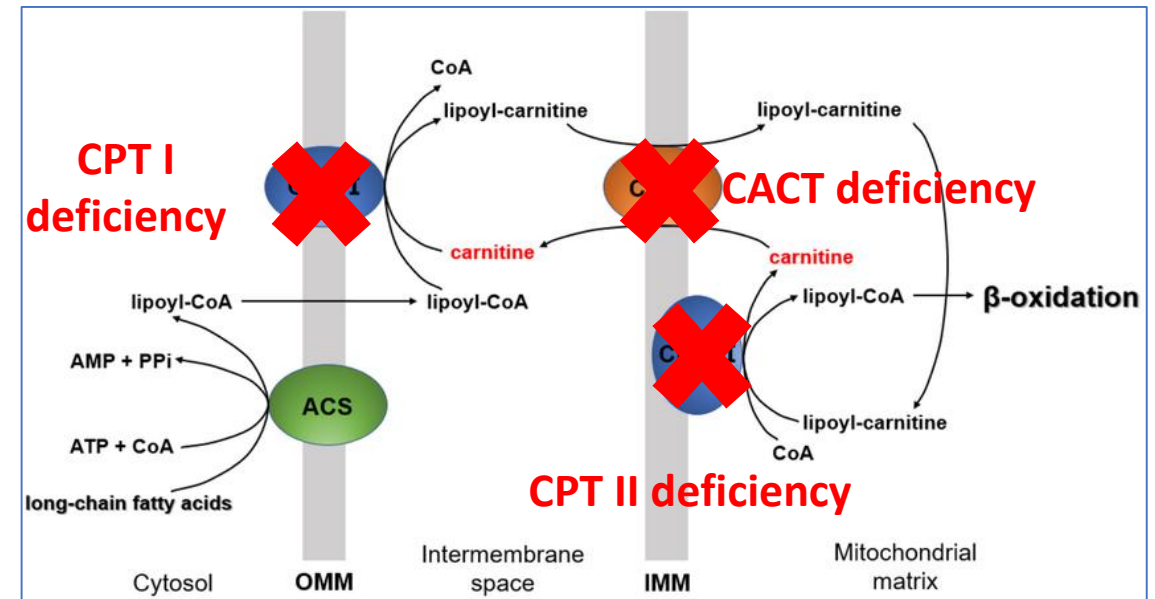
Poruchy mitochondriální β -oxidace MK

- Důležitá biochemická dráha během hladovění
- Velmi aktivní v játrech, srdci a kosterním svalu
- Zdroj acetyl-CoA
 - ATP
 - ketolátky (preferenční využití v myokardu a CNS)
- Nedostatek ATP a ketolátek při delším cvičení, infektu či hladovění vede k rozvoji ponámahové rhabdomyolýzy

- **V ČR novorozenecký screening od r. 2009**

Klinické příznaky

- Dif. dg. (hypoketotické) hypoglykémie
- Rhabdomyolýzy
- Postižení srdce, event. perif. nervů



MCAD

- Porucha β -oxidace mastných kyselin na úrovni dehydrogenázy mastných kyselin se středním řetězcem
- Neketotické či hypoketotické hypoglykémie s MAc a mírnou hyperamonémií
- Hypotonie, u pozdních forem ataky rhabdomyolýz
- Dříve opoždění psychomotorického vývoje
- Před zavedením novorozeneckého screeningu - příčina SIDS u 3% dětí
- Terapie: antihypoglykemický režim – frekventní výživa, i.v. glukóza
- Při dobře vedené léčbě bývá obvykle dobrá prognóza

MCAD – KLINICKÉ PROJEVY

AKUTNÍ INFEKT A/NEBO PRODLOUŽENÍ
INTERVALU MEZI KRMENÍM



SYMPTOMY HYPOGLYKÉMIE

Změna chování – letargie/neklid

Třes

Tachykardie

Pocení

Zvracení

Porucha vědomí

Symptomatické křeče



PSYCHOMOTORICKÁ RETARDACE

LCHAD a Deficit trifunkčního proteinu

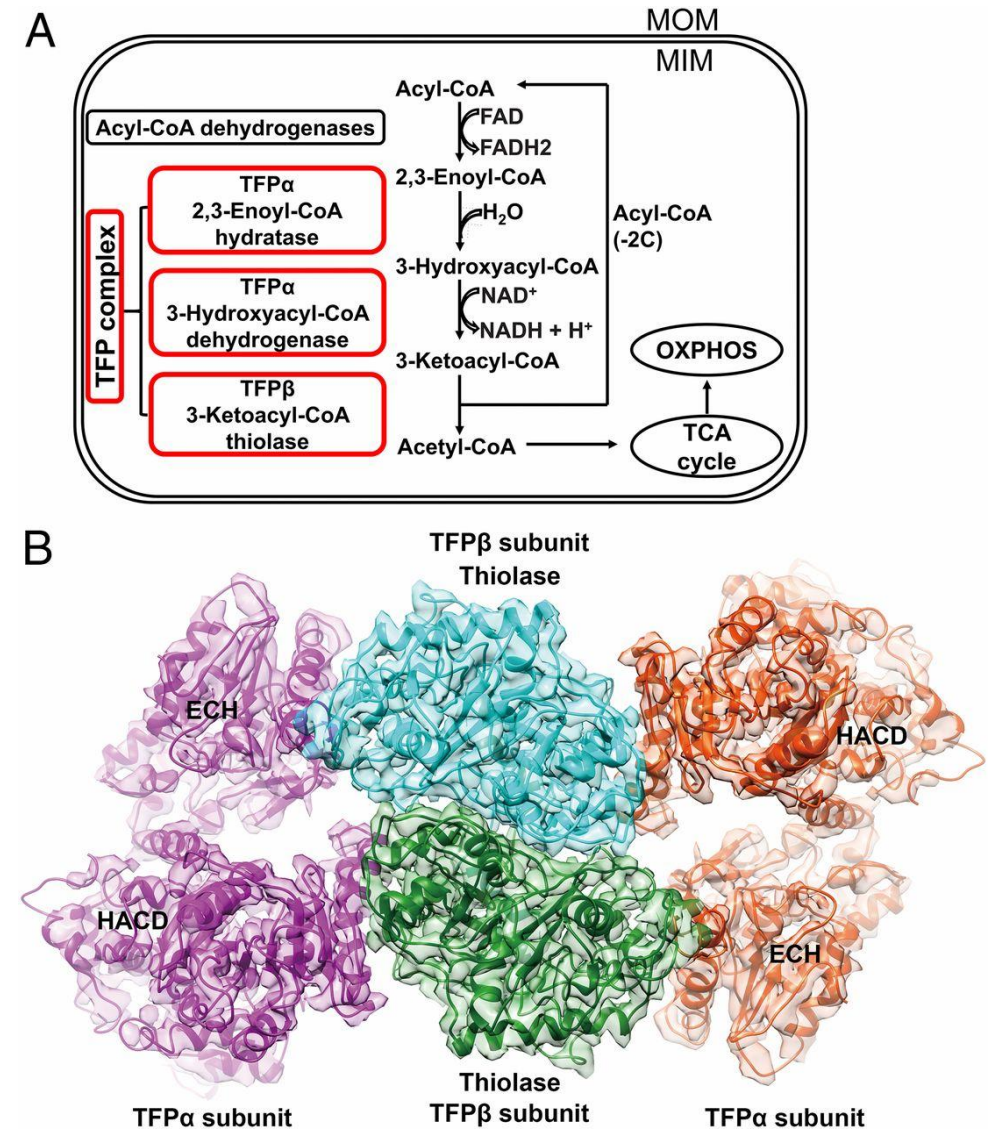
- Porucha β -oxidace mastných kyselin na úrovni dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem
- Fenotyp je obrazem nedostatku energie ve svalech a hromadění 3-OH kyselin a jejich karnitinových derivátů

LCHAD

- 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenáza
- nejčastěji mutace 1528G>C v *HADHA*

Deficit mitochondriálního trifunkčního proteinu (MTP)

- Enoyl-CoA hydratáza (*HADHA*)
- LCHAD (*HADHA*)
- 3-ketoacyl-CoA thioláza (*HADHB*)

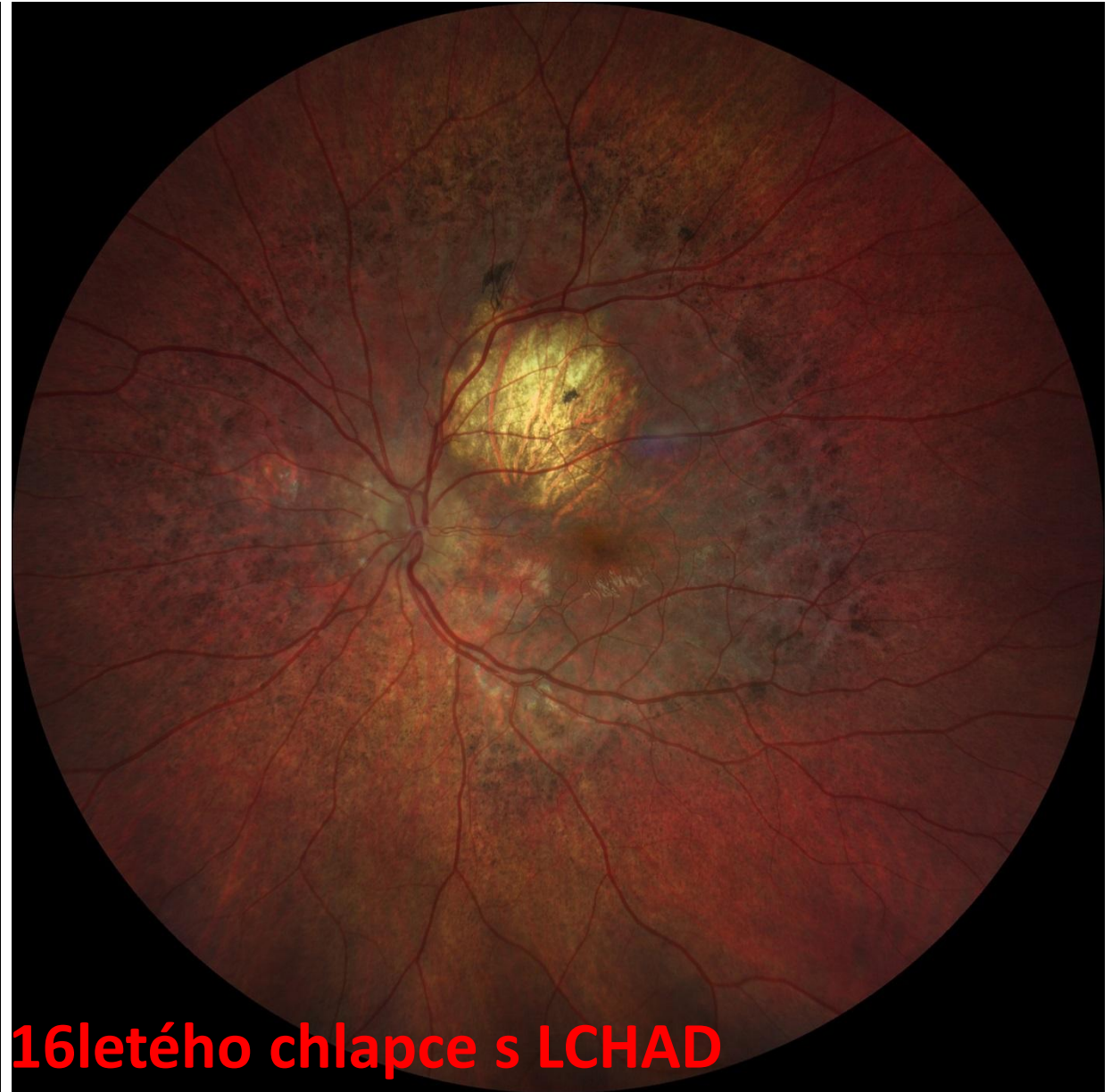
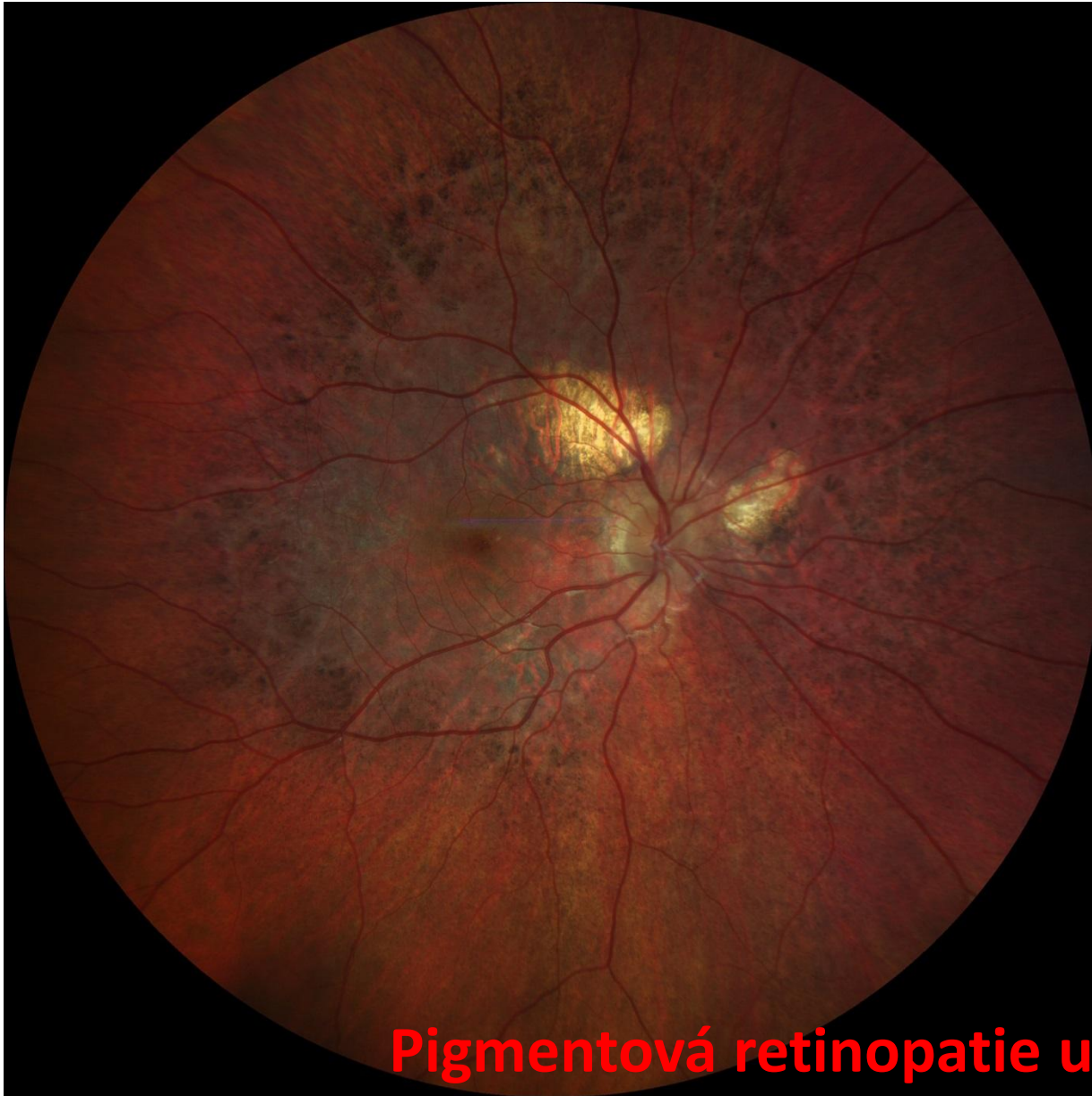


Klinické projevy LCHAD

- V kojeneckém věku ataky Reye-like syndromu s poruchou vědomí, hypotonií, hepatopatií, hypoketotickou hypoglykemií a hyperamonemií
- Progredující hypertrofická KMP s projevy srdečního selhání
- Opakované rhabdomyolýzy – CK >150 ukat/l, myoglobin >2000 ug/l
- Pigmentová retinopatie
- Axonální senzorio-motorická neuropatie, zejména na DKK
- AFLP, HELLP u žen přenašeček
- Dnes diagnóza z novorozeneckého screeningu (od r. 2009)

Periferní neuropatie u 10L chlapce s LCHAD

Postižení sítnice u LCHAD/MTP



Pigmentová retinopatie u 16letého chlapce s LCHAD

Postižení srdce u LCHAD/MTP

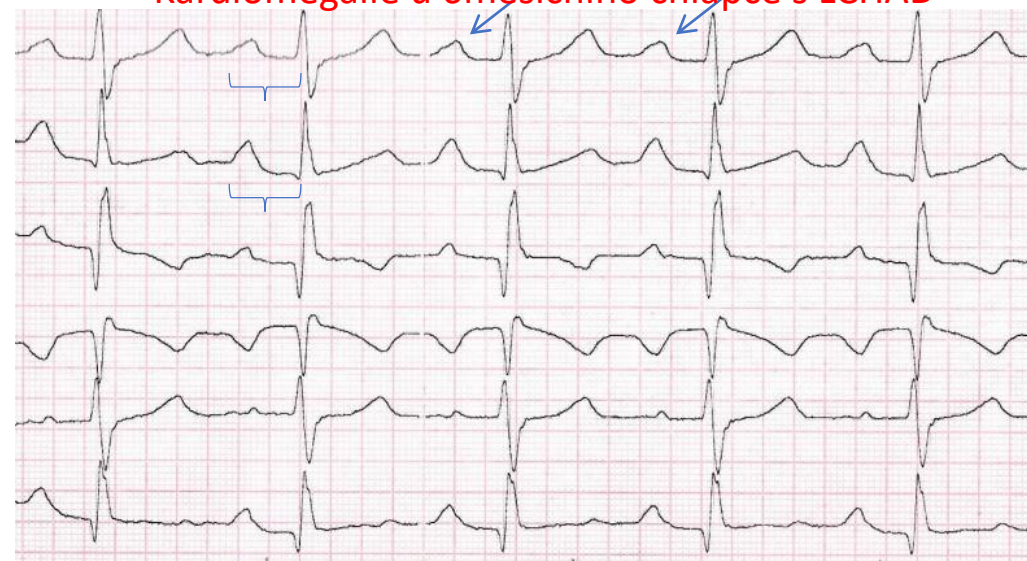
- Hypertrofická nebo dilatační kardiomyopatie
- Manifestace nejčastěji během prvního roku života
- In utero hypertrofická kardiomyopatie
- Arytmie – AV blokády

PATOGENEZE POŠKOZENÍ MYOKARDU

- Akumulace dlouhých mastných kyselin
- Nedostatečná dodávka energie
- Hypoketotické hypoglykémie
- Sekvestrace CoA a karnitinu
- Hyperamonémie
- Porucha mitochondriálních funkcí



Kardiomegalie u 6měsíčního chlapce s LCHAD



P-pulmonale a AV blok I. stupně u 14letého chlapce s LCHAD

Kazuistika – chlapec r. 2021

Překlad na JIRP KPDPM
Zahájeno dietní opatření

Příjem pro 1. rhabdomyolýzu
Katar HCD, bez teploty

Konsanguinita
II./III. riziková grav. (HELLP)
s.C. - hrozící hypoxie
PH 1780 g
AS: 7 - 7 – 9, mírná RDS

Novorozenecký screening:
3-OH-hexadekanoylkarnitin 0,29 $\mu\text{mol/l}$
3-OH-oktadecenoylkarnitin 0,43 $\mu\text{mol/l}$
3-OH-oktadekanoylkarnitin 0,30 $\mu\text{mol/l}$
(vše $<0,1\mu\text{mol/l}$).

LipiStart 8x 45 ml ($\uparrow$ MCT, $\downarrow$ LCT)

Echo srdce: IVS 4,8 mm (150%)

Genetika

c.[274_278delTCATC];[274_278delTCATC]

CRP: $<1,0$ mg/l
CK: 103,46...**679,00** ukat/l
ALT: **2,97...4,21** ukat/l
AST: **4,42...5,84** ukat/l
Myoglobin: 408...1073 ug/l
CK-MB 168,3...247,4 ug/l
NT-proBNP 11396...20082 ng/l

Exitus letalis

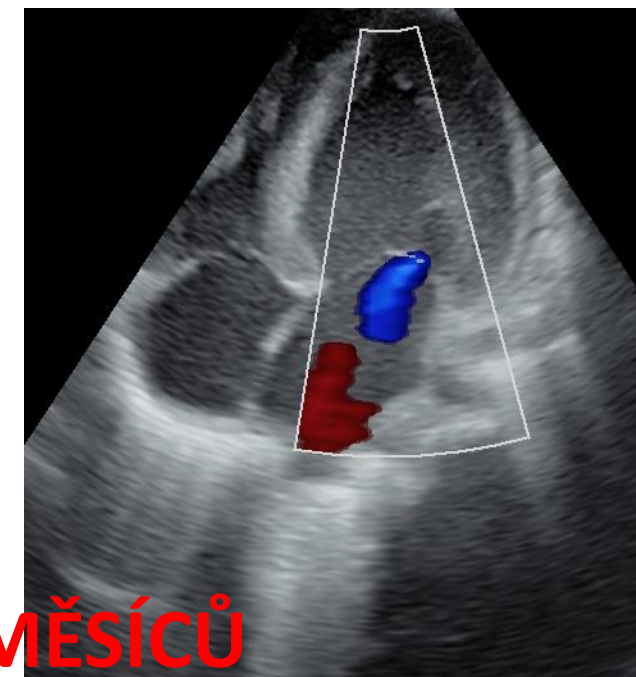
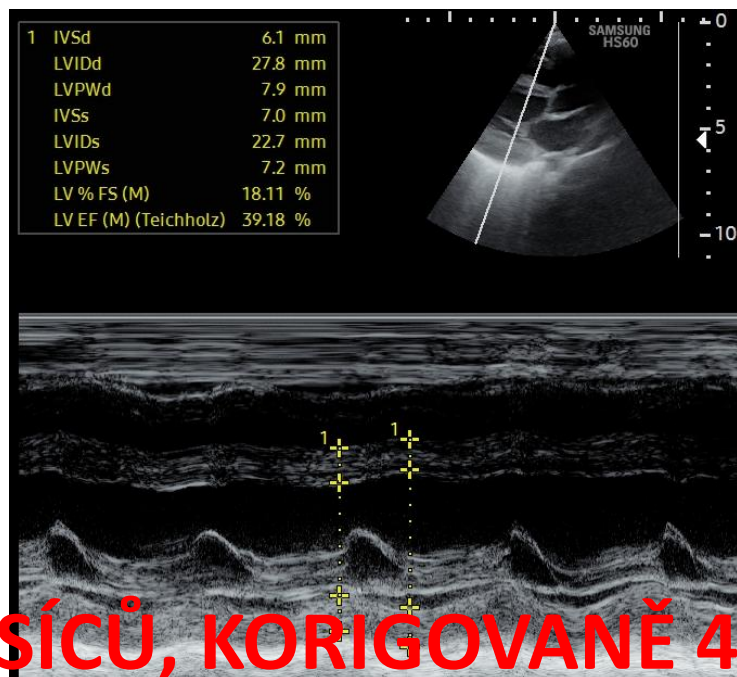
GT 34+0

3D

6D

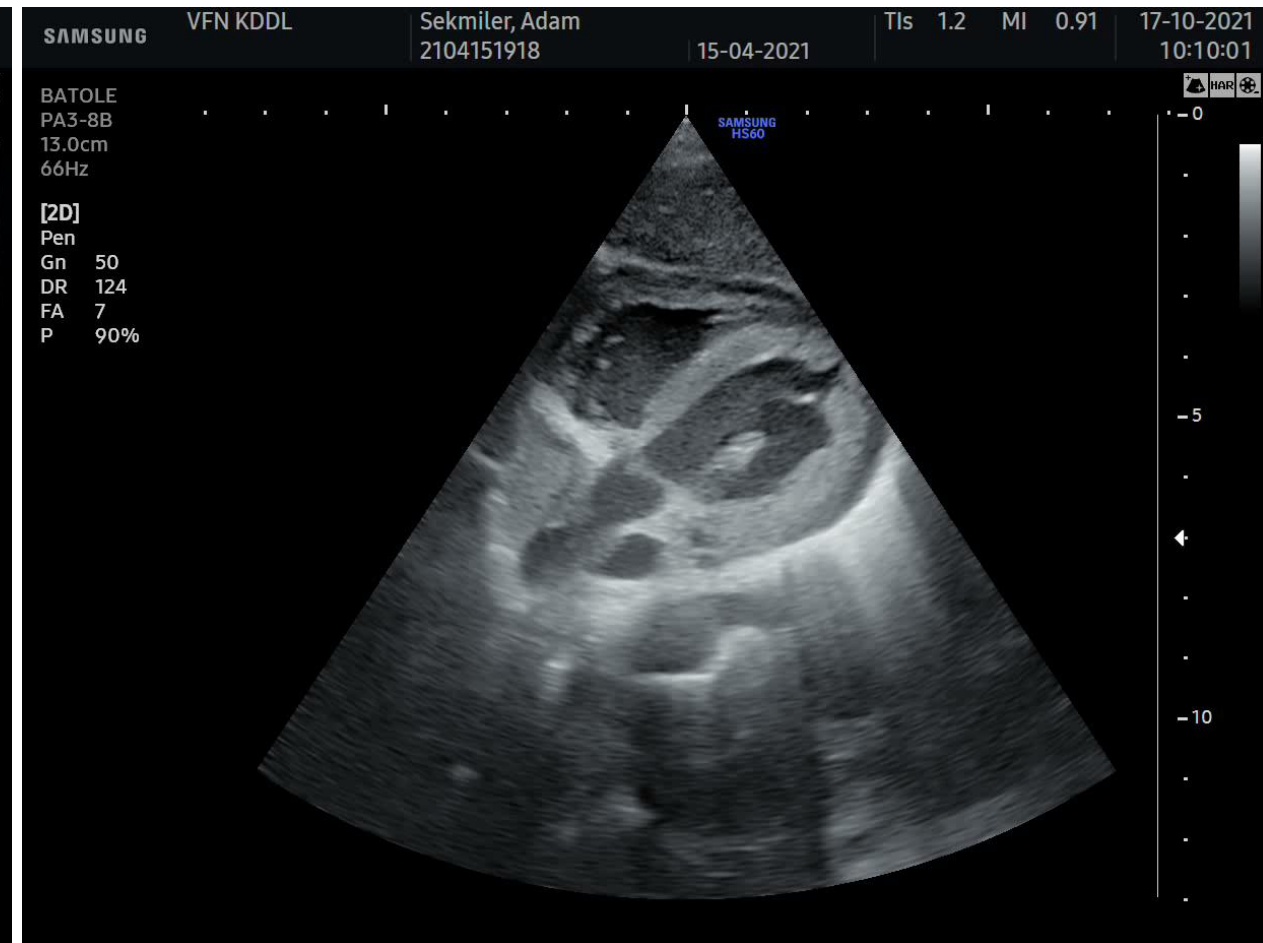
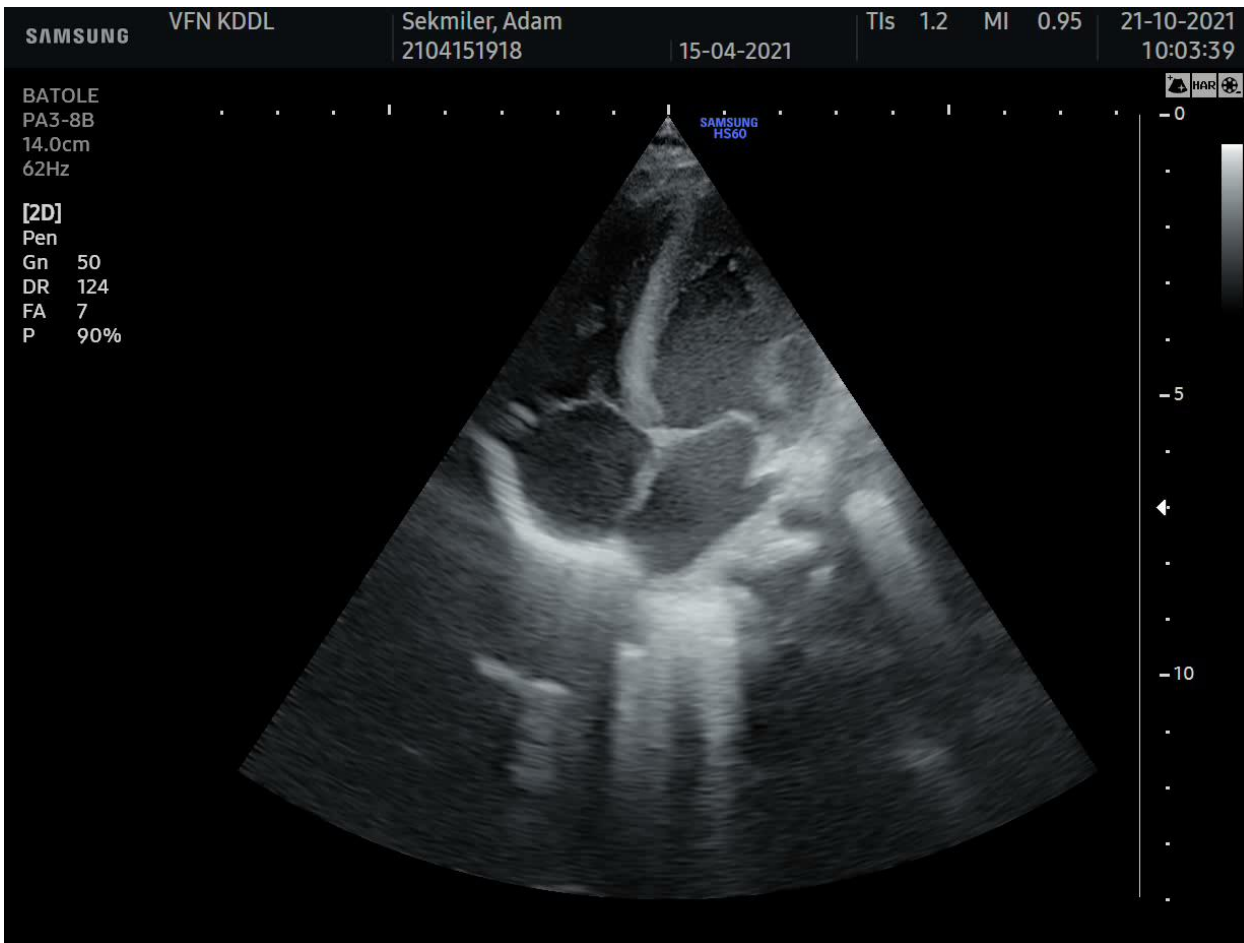
6M, kor. 4,5M

6,5M, kor. 5M



VĚK 6 MĚSÍCŮ, KORIGOVANĚ 4,5 MĚSÍCŮ

Kazuistika – chlapec r. 2021

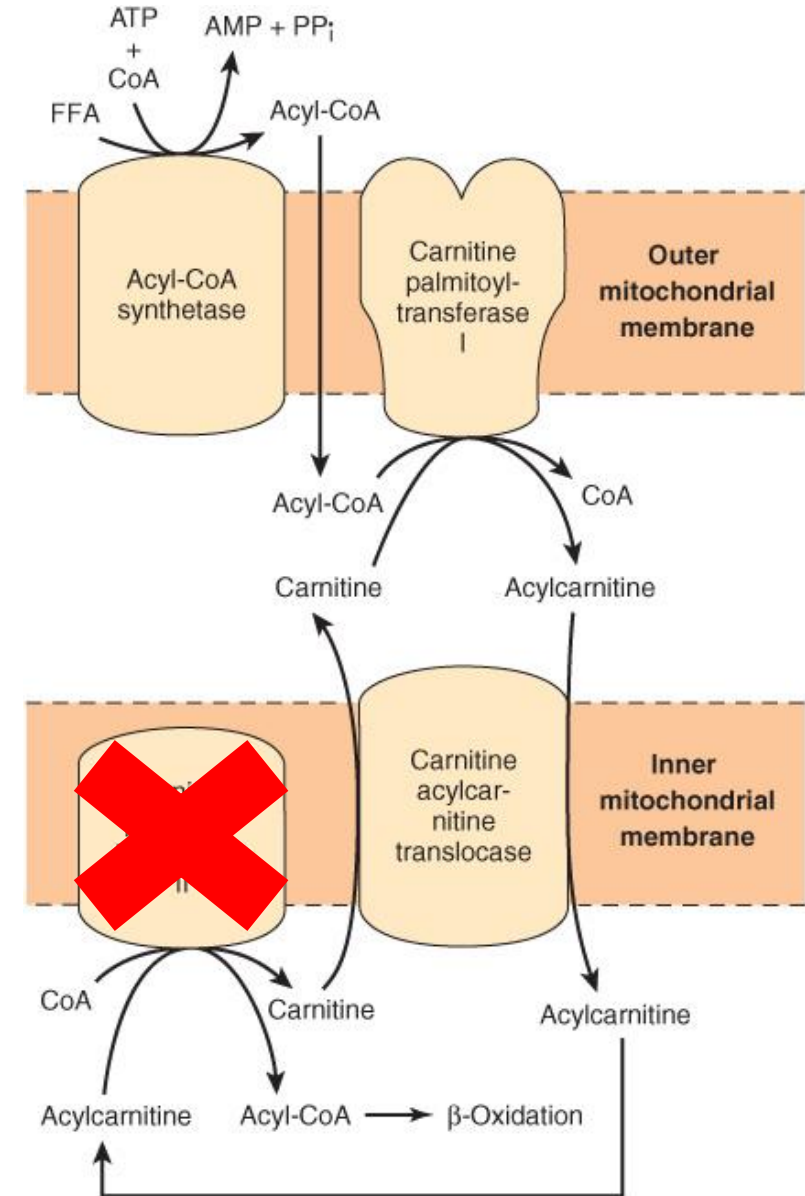


Deficit karnitinpalmitoyltransferázy II (CPT II)

- Nejčastější typ hereditární rhabdomyolýzy
- První epizoda mezi 6.-20. rokem věku
- Variabilní průběh
- Ataky ponámahových rhabdomyolýz
- V období mezi atakami jsou pacienti zcela zdraví

Klasifikace

- Myopatická forma
- Letální neonatální forma
- Těžká hepatokardiomuskulární forma



MARTA BUSO
MEDICAL STUDENT
ITALY

Jsem v posledním ročníku medicíny
v Itálii,

Takové číslo představuje
milióny malíčkových jehliček,

TIME
ASE

NORMAL RANGE
22-198 U/L

ANGEL'S HIGH
57,000 U/L

950.19 uL

karnitinpalmitoyltransferáza II.

Z jediné kapky krve.

Nejde o komplikovanou nemoc.

Diagnóza Ř1, D1 Detektivní práce

Diagnóza Ř1, D1 Detektivní práce

37:17

III. MITOCHONDRIÁLNÍ MYOPATIE

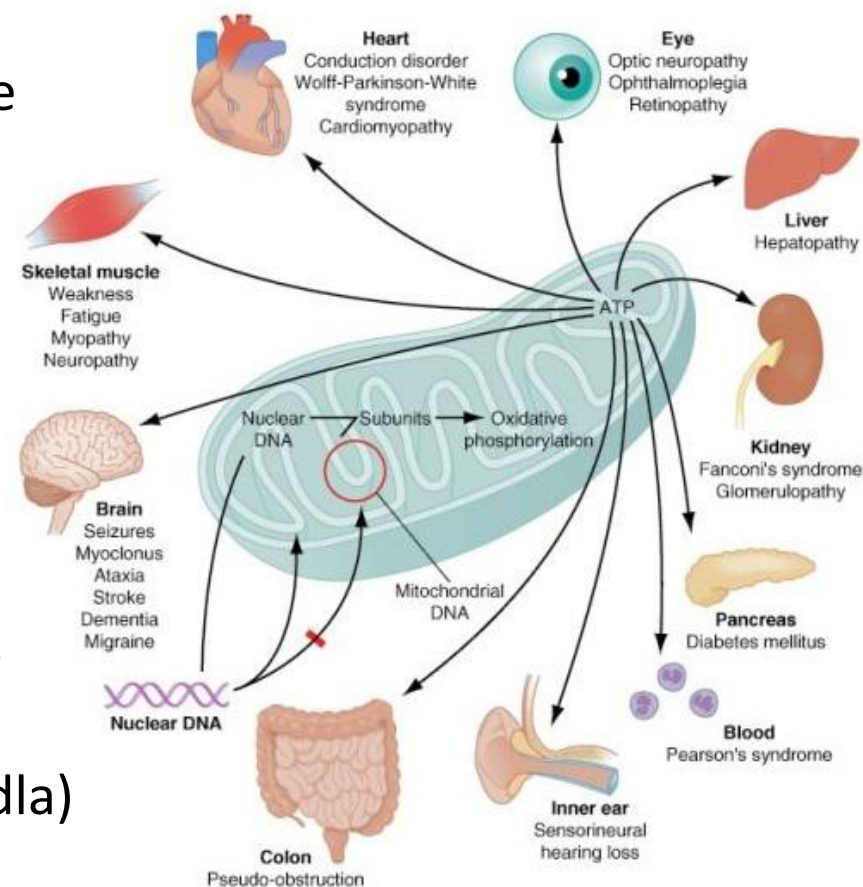
Mitochondriální onemocnění

- >300 jednotek, ale >1300 proteinů funkcí v mitochondriích
- Velká část se manifestuje postižením kosterního svalstva i srdce
 - Součást multisystémového postižení
 - Myopatie je dominující nebo výlučný příznak

→ **PRIMÁRNÍ MITOCHONDRIÁLNÍ MYOPATIE**

Klinické příznaky mitochondriálních myopatií:

- Generalizovaná svalová slabost, zejména proximální svalstvo
- Specifický projev je ptóza očních víček a oftalmoparéza/-plegie
- Únava a intolerance (i velmi mírné) fyzické aktivity
- I běžné denní činnosti jsou velmi zatěžující (oblékání, krájení jídla)
- CAVE! Obtíže nekorelují s tíží svalové slabosti při fyzikálním vyšetření
- Aktivita CK bývá jen mírně zvýšená (do 10 ukat/l)



Fauci AS, Kasper DL, et al.: Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition

Primární mitochondriální myopatie

- Mitochondriální deleční syndromy (PEO, KSS, Pearsonův syndrom)
- **Mitochondriální Encefalomyopatie, Laktátová Acidóza a Iktu podobné (Stroke-like) epizody (MELAS)**
- **Myoklonická Epilepsie s roztrhanými červenými vlákny (Ragged Red Fibres; MERRF)**
- **Mitochondriální NeuroGastroIntestinální Encefalomyopatie (MNGIE)**

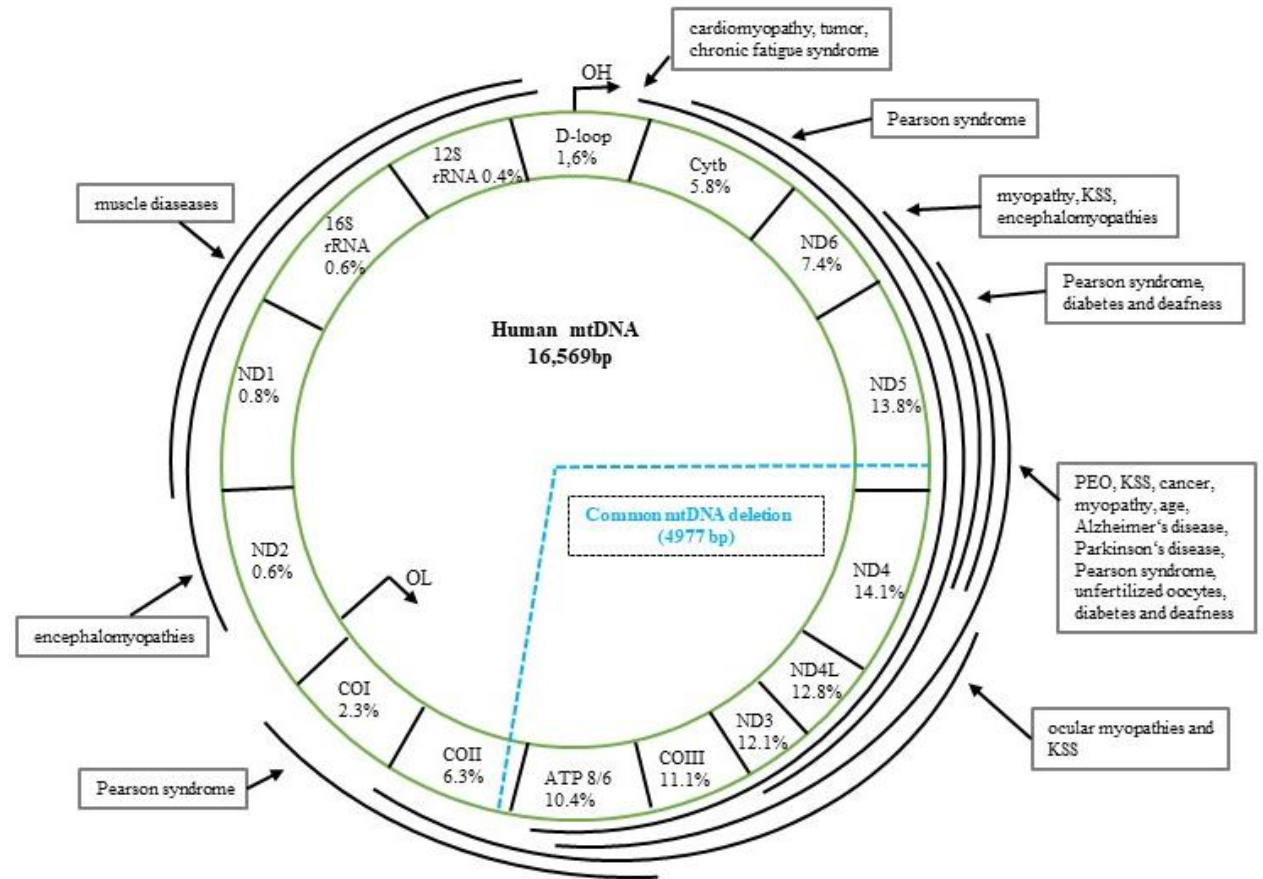
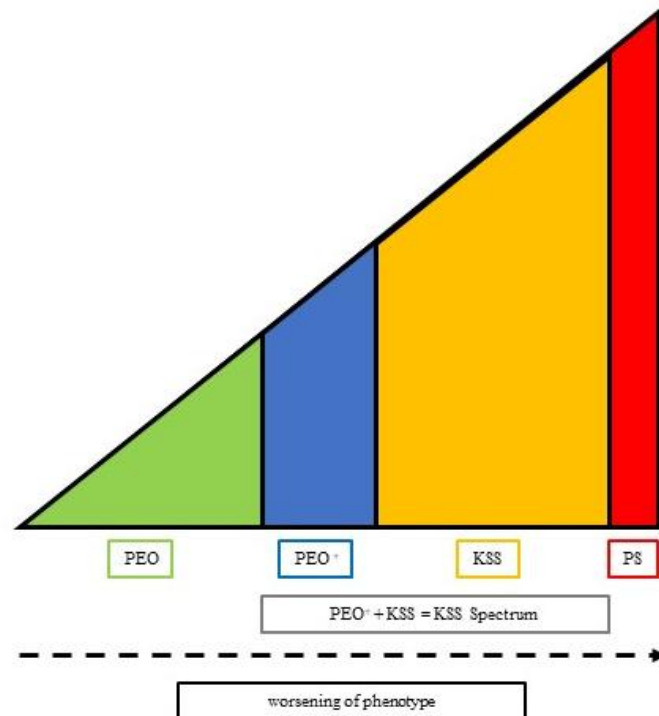
Deleční syndromy

- Způsobeny *de novo* vzniklými přestavbami mtDNA (delece, duplikace)
- Hladina heteroplazmie může korelovat s konkrétním fenotypem

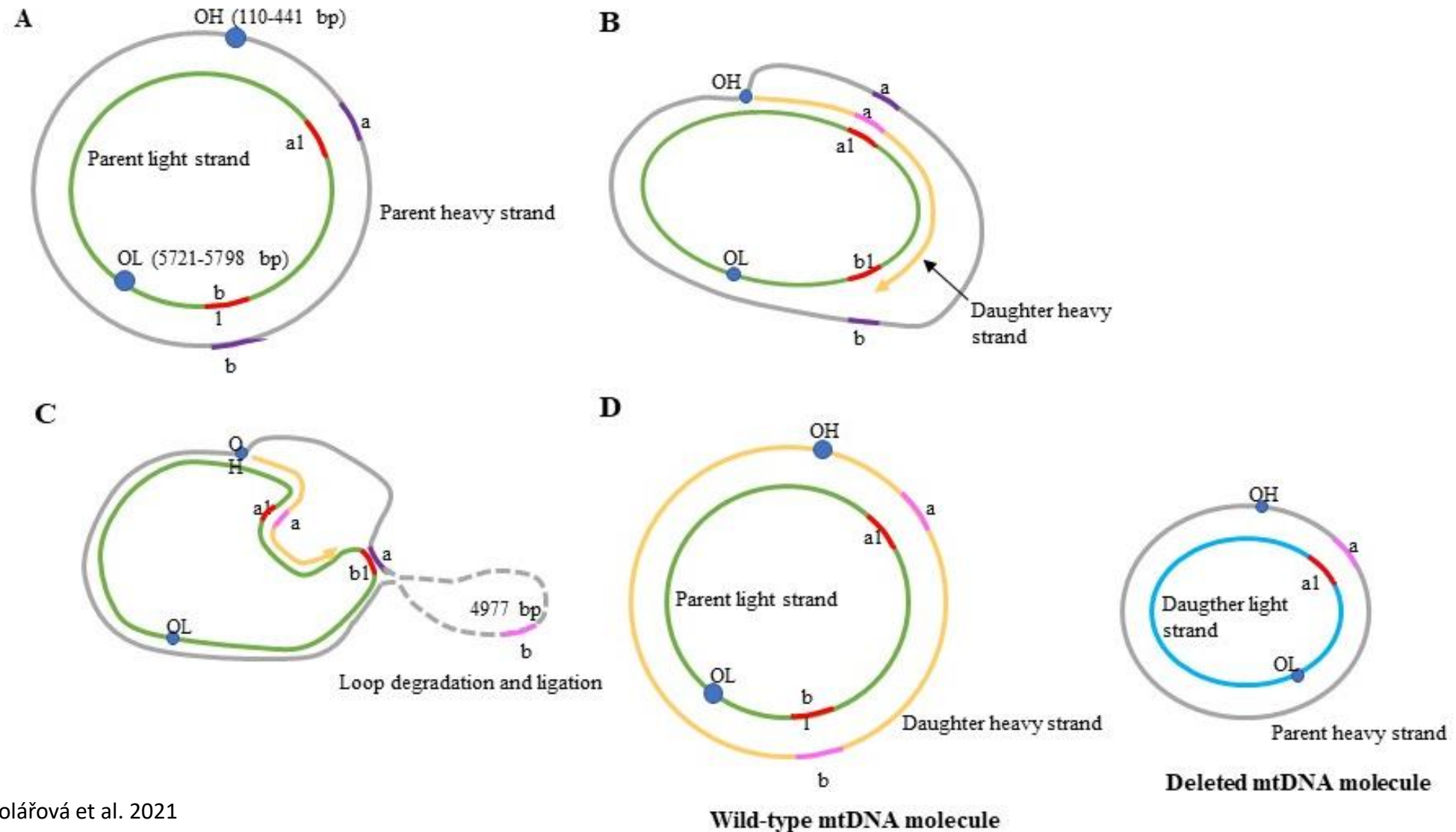
Kearns-Sayre spectrum

Pearsonův syndrom

Progresivní externí oftalmoplegie (PEO)



Patogeneze delečních syndromů



Progresivní externí oftalmoplegie (PEO)

- Ptóza a/nebo ophthalmoparéza, která nesplňuje nová kritéria KSS spektra nebo Pearsonova syndromu
- PEO+: progrese myopatie – především proximální svalstvo krku, paží a nohou, dysfagie
- Možná progrese v KSS spektrum

14 let

49 let

32 let

42 let

Specifika progresivní externí oftalmoplegie (PEO)

- CAVE! Odhadovaná prevalence: 1,5 per 100,000 (Gorman *et al.*, 2016), ale významně poddiagnostikováno!
- Pokles očních víček (ptóza) s možným kompenzatorním postavením hlavy (brada nahoru) a oftalmoparéza (**do všech** směrů)
- Často asociovaná s dysfagií, proximální svalovou slabostí a intolerancí fyzické zátěže.
- Většinou bilaterální s unilaterálními výjimkami, ale různá interokulární tíže!
- Ptóza bez oftalmoparézy je možná (CAVE! Vyšetřit!). Oftalmoparéza bez ptózy je extrémně vzácná.
- Důvod selektivního postižení extraokulárních svalů (EO) u PEO není znám.
- Možnost operativního řešení (relapsy)

Hlavní Dif. dg.:

1. Myasthenia Gravis (MG)
 - vždy vyloučit jako první – syntostigminový test!
 - fluktuuje, přítomnost protilátek
2. Myotonická dystrofie – 5: 100,000
3. Okulofaryngeální MD – 1: 100,000
4. Okulofaryngodistální myopatie



Kearns-Sayre syndrom (spektrum)

- Ptóza a/nebo ophthalmoparéza a minimálně 1 další příznak: ataxie, retinitis pigmentosa, AV blokády, ztráta sluchu, neprospívání, porucha růstu, třes, kardiomyopatie, kognitivní postižení

Starší kritéria:

- *Progresivní oftalmoplegie a ptóza objevující se před 20. rokem věku*
- *Pigmentová retinopatie*

Pearsonův syndrom

- Sideroblastická/megakaryocytární refrakterní anémie závislá na opakovaných transfuzích
- +/- exokrinní pankreatická insuficience

Prstenčité sideroblasty

8letý pacient s Pearsonovým syndromem

mitolab

Laboratoř pro studium mitochondriálních poruch
Klinika dětského a dorostového lékařství 1.LF UK a VFN ■ ■ ■



MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ VYŠETŘENÍ

DŮVOD/ÚČEL POŽADAVKU (KLINICKÉ INFORMACE)		ODBĚR	
	Datum odběru:		Čas odběru:
	Datum odeslání:		
		Odběr provedl:	
		Poznámky k odběru:	
		RAZÍTKO A PODPIS LÉKAŘE	

~~Odeslaný materiál k vyřetření.~~

- ☐ Páždňované vyšetření bude provedeno z genetického materiálu již uloženého v laboratoři
- ☐ Krev na separaci séra (2 ml plné krve) ☐ Svalová biopsie
- ☐ Krev na separaci plazmy (2 ml krve do Li-heparinu) ☐ Fibroblasty kultivované z kožní biopsie
- ☐ Krev na izolaci lymfocytů (7 ml krve do EDTA) ☐ Plodová voda
- ☐ Krev na izolaci trombocytů (2 x 4,5 ml krve do citrátu)
- ☐ Sérum (separované z krve)
- ☐ Plazma (separovaná z krve), specifikujte zklamavku: Jiné:
- Moč**

Moč

Požadovaná vyšetření specifikujte na druhé straně zadanky.
Je-li požadováno více vyšetření, jsou tyto analýzy prováděny postupně a doby odezvy u jednotlivých požadavků se počítají.

| F-KPDPM-DPM-M-41 | verze 7 | strana 2 z 2

Požadovaná vyšetření:

- ☐ POUZE IZOLACE A ULOŽENÍ GENETICKÉHO MATERIÁLU ☐ POUZE IZOLACE DNA A VRÁTIT ČÁST DNA NA ODDĚLENÍ

ANALÝZA MUTACÍ V MITOCHONDRIÁLNÍ DNA (mtDNA) vyšetřujeme z izolované DNA

- ☐ analýza bodových mutací mtDNA - sekvenování celé mtDNA
- upřesněte fenotyp: ☐ sy MELAS ☐ sy MERRF ☐ sy NARP ☐ sy LHON
- ověření přítomnosti specifické mutace v mtDNA:
☒ **mtDNA, maternálně dědičné nesyndromy** (m.1494C>T, m.1555A>G, m.7510T>C, m.7513T>C, m.7512T>C, m.7472insC, m.7445A>G)
☒ **delece v mtDNA** (m.16161delA, m.16169delA)
☐ **delece v mtDNA** (m.16161delA, m.16169delA) (pro výzkumné účely po dohodě)

ANALÝZA GENŮ LOKALIZOVANÝCH NA JADERNÉ DNA vyšetřujeme z izolované DNA nebo RNA

Deficit cytochrom c oxidázy (COX, komplex IV)

- ☐ SURF1
- ☐ SCO1
- ☐ SCO2
- ☐ COX10
- ☐ COX15

Deficit pyruvátdehydrogenázy (PDH)

- ☐ DLD (podjednotka E3)
- ☐ PDHA1 (podjednotka E1 α , X-vázané)
- ☐ PDHB (podjednotka E1 β)
- ☐ DLAT (podjednotka E2)
- ☐ PDHX (E3 väzobný proteín)

Geny pro stabilitu a replikaci mtDNA

- ☐ POLG1 (polymeráza γ), Alpersův sy
 - ☐ PEO1 (helikáza Twinkle), adPEO
 - ☐ ANT1 (adeninnukleotidový přenašeč)
 - ☐ TYMP (TP, ECGF1), sy MNGIE
 - ☐ TK2 (thymidylkináza 2)
 - ☐ DGUOK (deoxyguanosinkináza)
 - ☐ SLC2A4 (sukcinyl-koenzym A-ligáza, podjednotka a)
 - ☐ OPA1, optická atrofie
 - ☐ OPA3, optická atrofie
 - ☐ MPV17
 - ☐ RRM2B (ribonukleotidový přenašeč B)
- Deficit produkce ATP**
- ☐ TMEM70, mitochondriální encefalomyopatie
 - ☐ ATPAF2 (asemblační komplex ATP)
 - ☐ SLC25A3 (mitochondriální přenašeč Pi)
 - ☐ ATP5E (podjednotka e komplexu F₁F₀-ATP syntázy)

Další geny systému OXPHOS

- ☐ TAZ (tafazzin, X-vázané). Barthův sy
- ☐ SDHA (sukcinát-hydrogenáz podjednotka A)
- ☐ PUS1 (pseudouridylyl-syntetáza 1, sy. SLA)
- ☐ YARS2 (tyrosyl-tRNA-syntetáza 2, sy. LARS2)
- ☐ DNAIC19 (Timin deamináza, dědičné kardiomyopatie s 3-)
- ☐ DNAIC30, optická neuropatie
- ☐ DARS2 (aspartylaminoacyl-tRNA-syntetáza 2, sy. LBSL)

Syndromy CDG

- ☐ RMM2 by CDG Is

Porfyrie

- ☐ ALAD, akutní jaterní porfyrie
- ☐ CPOX, hereditární koproporfyrie
- ☐ FECH, erythropoetická protoporfyrie
- ☐ HMBS, akutní intermitentní porfyrie
- ☐ PPOX, porfyrie variegata
- ☐ UROD, porfyrie cutanea tarda
- ☐ UROS, kongenitální erythropoetická porfyrie

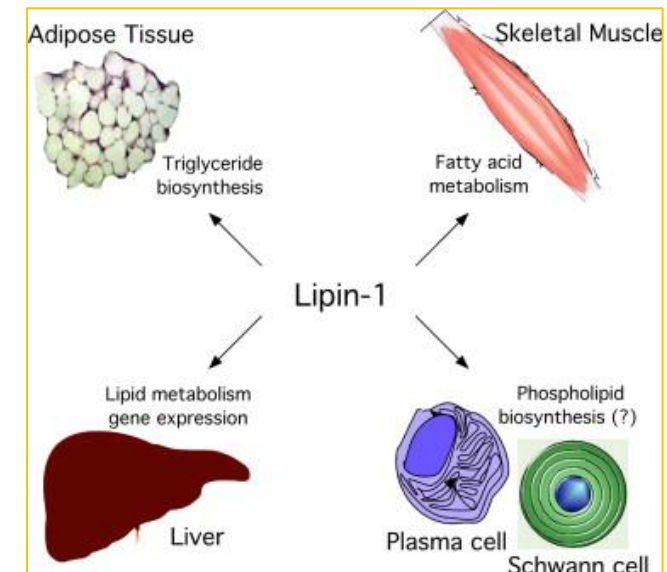
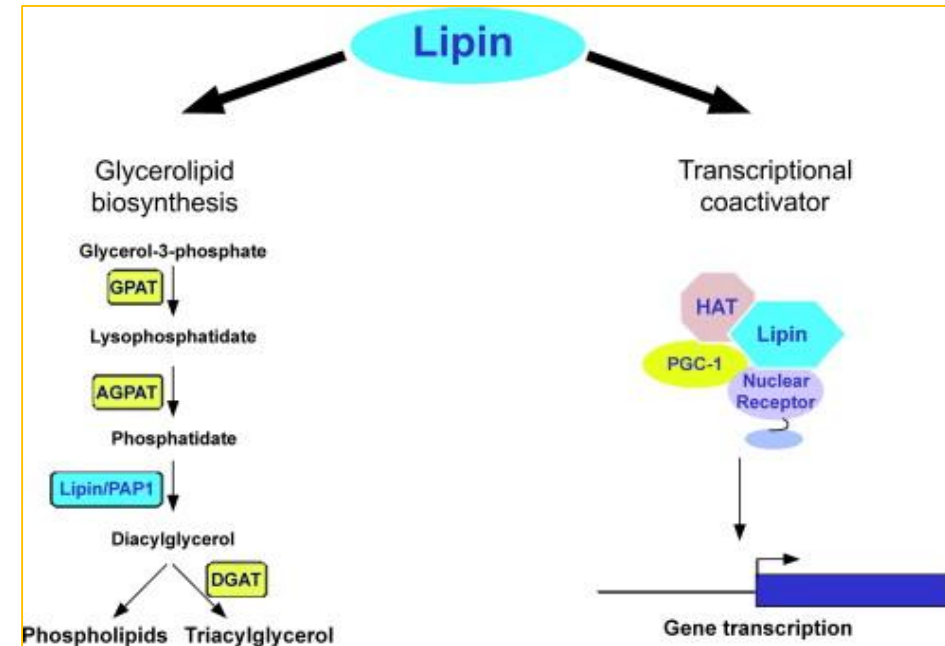
Ostatní metabolické poruchy řazeno abecedně dle jména genu

- ☐ ABCCC2, Dubin-Johnsonův sy
- ☐ ALDOB, hereditární fruktózová intolerance
- ☐ ALPL, hypofosfatázie
- ☐ AMT, nekrotická hyperglycinémie
- ☐ AMPD1, deficit myoadenylationáz (po dohodě)
- ☐ APOA5, hyperchylomikronémie
- ☐ ATP7A, Menkesova choroba
- ☐ ATP7B^o, Wilsonova choroba
- ☐ CTNS (cystinosis), cystinóza
- ☐ FAH (fumarylacetoacetathydróláza), tyrosinémie I
- ☐ FH (fumarathydratáza), fumarová acidurie, leiomyomatóza
- ☐ GBE1^a (glykogen- β -glukozyl enzym), glykogenóza IV
- ☐ GLDC, nekrotická hyperglycinémie
- ☐ GALN6S, mukopolysacharidóza IVA
- ☐ GLUT1 (KCTD17), deficit GLUT1
- ☐ GLUT9 (glykogen- α -glukozyl enzym)
- ☐ GPD1 (hyperglycinémie)
- ☐ GPIIIb^o /I, hyperlipoproteinémie typ IIb
- ☐ GUSB (β -glukuronidáza), mukopolysacharidóza VII
- ☐ HFE^o (p.C282Y, p.H63D, p.S65C), hereditární hemochromatóza I
- ☐ LPL, deficit lipoproteinové lipázy
- ☐ LUSH (linosinhidroxyláza), Segawa sy AR
- ☐ MCT141, ☒ Gilbertovy sy, Crigler-Najjarovy sy
- Ostřel
☐ MEPE, Retardovaný ECNP vlivná nemoc (v MLPA)
- ☐ MECM, MECM duplikace synonimní MLPA analýza
- ☐ TDKL1, defekt kyseliny močové, MELU
- ☐ FOXG1, FOXG1 syndrom (vč. MLPA)
- ☐ CHRNAe (acetylcholinový receptor, podjednotka α)
- ☐ MFV, peroxidální horečka sy, FMS

IV. OSTATNÍ METABOLICKÉ MYOPATIE

Deficit Lipinu-1

- AR mutace v *LPIN1*
- 2. nejčastější příčina časných a rekurentních rhabdomyolýz po poruchách β -oxidace mastných kyselin
- 1. rhabdomyolýza <7 let věku, i batolata (CK až 7500 ukat/l!)
- Spouštěny febrilním infektem, větší zátěží nebo hladověním
- Elevace CK v mezidobí

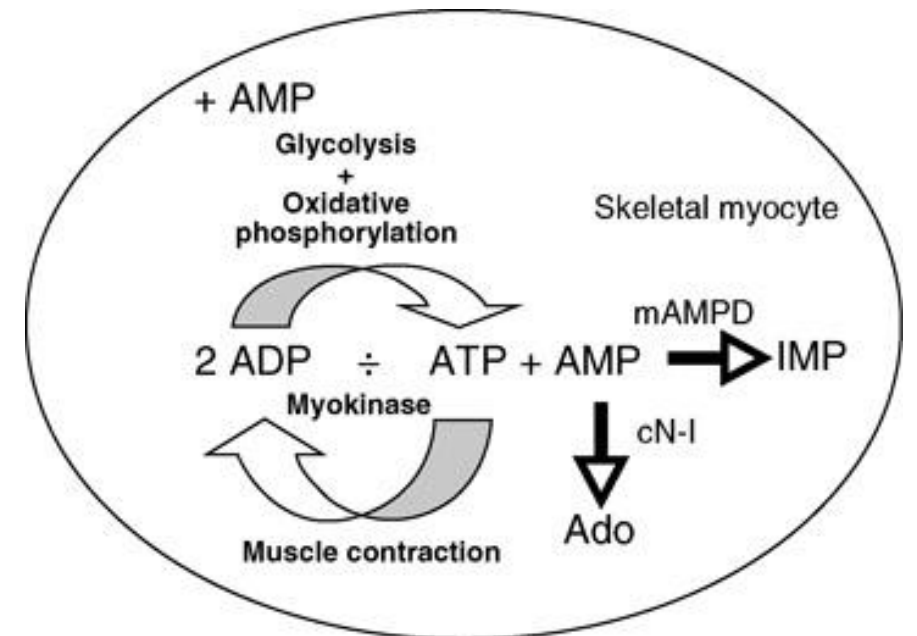


Deficit myoadenylátdeaminázy

- Nejčastější metabolická myopatie (prevalence v kavkazské populaci je 1–2 %)
- Variabilní penetrance
- Většina pacientů jsou homozygoti pro nonsense mutaci c.34C>T v *AMPD1*
- Nedostatek svalové adenosin-deaminázy, která se uplatňuje v metabolismu nukleotidů
- Prevalence heterozygotů 10-19% (zhoršující faktor u jiných onemocnění svalů?)

KLINICKÉ PROJEVY

- Výhradní postižení kosterního svalstva
- Intolerance fyzické zátěže, myalgie a svalová únava s křečemi
- Myoglobinurie je spíše vzácná
- Hodnoty CK u 50% pacientů $\uparrow 10 \times N$



Take home message



- 3 hlavní skupiny metabolických myopatií představují glykogenózy, poruchy β -oxidace mastných kyselin a mitochondriální onemocnění
- Přesně odebraná anamnéza je nezbytná!
- Vyšetření CK je levné a mělo by být součástí rutinních odběrů
- Při obrazu rekurentní rhabdomyolýzy po infektu/námaze/hladovění vždy zvažovat některou z metabolických myopatií!
- Vždy myslet na současné postižení srdečního svalu!

Neurologie pro praxi - číslo 1/22

Neurologie pro praxi

Neurologie pro praxi, 2022, číslo 1



Slovo úvodem

Slovo úvodem

prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., FCMA, FANA, FEAN

Neurol. praxi 2022; 23(1): 3

Vážené kolegyně a vážení kolegové, medicína se rozvíjí a výuka medicíny se mění. Nebo by se měla měnit. Začátkem devadesátých let to byla 3. LF UK, která se reformovala. Před asi pěti lety proběhla reforma i na LF MU v rámci projektu Optimed. Moje dcera je ve čtvrtém ročníku, já jsem studoval dávno pradávně, ale nemám pocit, že by došlo k zásadní inovaci. Faktem je, že teoretické i preklinické obory podávají mnohem více a detailnějších informací, otázkou je, kolik z toho utkví v paměti. Hodně se průběžně testuje, za nás to bylo výjimečné, tehdy se hrálo o to, zda zkoušku uděláš, nebo ne. Studenti jsou pod tlakem, asistent na teoretickém oboru zažertoval,...



Metabolické myopatie

MUDr. Hana Kolářová, Ph.D., doc. RNDr. MUDr. Pavel Ješina, Ph.D.

Metabolické centrum, Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, Všeobecná fakultní nemocnice,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Metabolické myopatie představují heterogenní skupinu dědičných metabolických onemocnění vznikajících na podkladě poruchy energetického metabolismu primárně poškozující kosterní svalstvo. Mezi hlavní představitele patří svalové glykogenózy, poruchy β -oxidace mastných kyselin a karnitinového metabolismu, mitochondriální onemocnění a další vzácnější jednotky. Na základě klinických projevů postižení svalu rozlišujeme: a) metabolické myopatie manifestující se akutní nebo subakutní intolerancí fyzické zátěže a b) metabolické myopatie s progresivní svalovou slabostí a hypotonií. Snahou této práce je podat přehledný souhrn klíčových příznaků a laboratorních abnormalit této vzácné skupiny onemocnění, se kterými se mohou lékaři, zejména neurologové, setkat jak v rámci primární péče, tak i v nemocnicích.

Klíčová slova: metabolické myopatie, glykogenóza, mitochondriální onemocnění, porucha β -oxidace mastných kyselin.

Děkuji za pozornost!

Hana.Krejцова@vfn.cz