

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Duchennova muskulární dystrofie

Bakalářská práce

2021

Sára Nováková

University of Pardubice  
Faculty of Chemical Technology

Duchenne muscular dystrophy

Bachelor thesis

2021

Sára Nováková

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2020/2021

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Sára Nováková**  
Osobní číslo: **C18265**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Téma práce: **Duchenneova muskulární dystrofie**  
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

### Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se Duchenneovy muskulární dystrofie.
2. V úvodu krátce charakterizovat muskulární dystrofie.
3. V dalších kapitolách se zaměřit na Duchenneovu muskulární dystrofii, její genetickou podstatu, klinické projevy a diagnostiku.
4. V závěru uvést možnosti léčby.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Šárka Štěpánková, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2020**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

L.S.

---

**prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.**  
děkan

---

**prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.**  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 26. února 2021

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne

Sára Nováková

## **Poděkování**

Tímto bych ráda poděkovala vedoucí své práce Mgr. Šárce Štěpánkové, Ph.D. za čas, který věnovala čtení a kontrole této bakalářské práce a za ochotu mi kdykoliv pomoci a poradit.

## **ANOTACE**

Duchennova muskulární dystrofie je neuromuskulární onemocnění, které způsobuje zastavení tvorby dystrofinu, následkem čehož dochází k odumírání svalových vláken. Jedná se o vrozenou genetickou chorobu postihující chlapce. Tato práce popisuje genetickou příčinu, průběh a diagnostiku onemocnění. Dále se zaměřuje na možné způsoby léčby a též na popis klinických příznaků vyskytujících se u pacientů postižených tímto onemocněním.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Duchennova muskulární dystrofie, genetika, diagnostika, léčba

**TITLE**

Duchenne muscular dystrophy

**ANNOTATION**

Duchenne muscular dystrophy is neuromuscular disease caused by insufficient production of dystrophin that causes necrosis of muscle fibers. It is congenital genetic disease prevalent only in males. This bachelor's thesis describes its genetic cause, the course of the disease and diagnostic. Further it focuses on possible methods of treatment and also on description of clinical features present within patients affected by this disease.

**KEYWORDS**

Duchenne muscular dystrophy, genetics, diagnostics, medical treatment



## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACE	angiotensin konvertující enzym (angiotensin converting enzyme)
ADHD	porucha pozornosti s hyperaktivitou (attention deficit hyperactivity disorder)
ARBs	blokátory receptoru 1 pro angiotensin II (angiotensin receptor blockers)
BMD	Beckerova muskulární dystrofie
bp	páry bazí
DGC	dystrofinový glykoproteinový komplex (dystrophin glycoprotein complex)
DM	myotonická dystrofie
DMD	Duchennova muskulární dystrofie
EDMD	muskulární dystrofie typu Emeryho–Dreifusse (Emery–Dreifuss muscular dystrophy)
FSHD	facioskapulohumerální muskulární dystrofie
GERD	gastroezofageální refluxní choroba (gastroesophageal reflux disease)
LGMD	pletencová svalová dystrofie (limb girdle muscular dystrophy)
LMNA	lamin A/C
OPMD	okulofaryngeální muskulární dystrofie (oculopharyngeal muscular dystrophy)
TNF	faktor nádorové nekrózy (tumor necrosis factor)

## Seznam obrázků

<b>Obrázek 1:</b> Svalové postižení u různých typů dystrofie,.....	16
<b>Obrázek 2:</b> Dystrofinový gen .....	23
<b>Obrázek 3:</b> Dystrofinový glykoproteinový komplex.....	24
<b>Obrázek 4:</b> Pseudohypertrofie lýtek .....	27
<b>Obrázek 5:</b> Gowersovo znamení .....	27
<b>Obrázek 6:</b> Lordotický a kyfotický postoj.....	28
<b>Obrázek 7:</b> Fáze progresivní dilatační kardiomyopatie u pacientů s DMD .....	30
<b>Obrázek 8:</b> Typický EKG záznam při DMD.....	31
<b>Obrázek 9:</b> Pažní kost chlapce s DMD .....	34
<b>Obrázek 10:</b> Diagnostický postup při podezření na DMD .....	38

# OBSAH

Úvod .....	13
1 Historie výzkumu muskulárních dystrofií .....	14
2 Svalové dystrofie .....	16
2.1 Dystrofinopatie .....	16
2.1.1 Beckerova muskulární dystrofie .....	17
2.2 Muskulární dystrofie typu Emeryho–Dreyfusse .....	17
2.3 Pletencové svalové dystrofie .....	18
2.4 Kongenitální svalové dystrofie .....	18
2.5 Facioskapulohumerální svalová dystrofie .....	19
2.6 Myotonická dystrofie .....	20
2.7 Okulofaryngeální muskulární dystrofie .....	20
3 Duchennova muskulární dystrofie .....	21
3.1 Epidemiologie .....	21
3.2 Příčina onemocnění .....	22
3.2.1 Dystrofin .....	22
3.3 Klinické symptomy .....	25
3.3.1 Postižení příčně pruhované svaloviny .....	25
3.3.2 Postižení srdeční svaloviny .....	29
3.3.3 Postižení hladké svaloviny .....	31
3.3.4 Postižení kostí .....	33
3.3.5 Neurokognitivní poruchy spojené s DMD .....	35
3.4 Průběh onemocnění .....	36
4 Diagnostika DMD .....	38
4.1 Biochemické testy .....	39
4.2 Genetické testování .....	39
4.3 Svalová biopsie .....	39

4.4	Prenatální diagnostika .....	40
5	Léčba DMD .....	41
5.1	Glukokortikoidy .....	41
5.1.1	Vedlejší účinky podávání glukokortikoidů .....	41
5.2	Fyzioterapie a rehabilitace .....	43
5.3	Ortopedická léčba.....	43
5.4	Léčba respiračních potíží .....	43
5.5	Léčba srdečních potíží.....	44
	Závěr .....	45
	Použitá literatura .....	46

## ÚVOD

Duchennova muskulární dystrofie (DMD) patří v současnosti mezi nejčastější onemocnění neuromuskulárního charakteru, která se u dětí vyskytují. Rozlišujeme řadu typů svalových dystrofií, DMD je z nich nejčastější a bohužel i nejzávažnější. Příčina svalových dystrofií je geneticky podmíněná. Jediná možná prevence DMD spočívá v důkladném provedení prenatálně diagnostických vyšetření a v poskytování kvalifikovaného genetického poradenství při výskytu onemocnění v rodině matky.

Jedná se o progresivní a nevyléčitelné onemocnění postihující svalovinu nemocného. Samotná léčba pacienta se zaměřuje na prodloužení doby dožití při současném zachování co nejvyšší kvality života. Prognóza u tohoto typu onemocnění nicméně nebývá příznivá.

Cílem této práce je shrnutí poznatků o možných příčinách DMD z hlediska genetiky a poskytnutí přehledu klinických příznaků onemocnění, dále popis současných léčebných a diagnostických postupů.

# 1 HISTORIE VÝZKUMU MUSKULÁRNÍCH DYSTROFIÍ

Různé formy svalových dystrofií provází lidstvo již odpradávná, jak dokazuje například malba chlapce s příznaky typickými pro svalovou dystrofii ve starobylé egyptské hrobce Beni Hasam. Pravděpodobně první dochovaný popis klinických příznaků odpovídajících svalové dystrofii publikoval anglický lékař Charles Bell v roce 1830. V Itálii pak v roce 1836 publikoval profesor Gaetano Conte s pomocí doktora L. Gioji detailní popis případu dvou bratrů trpících progresivní ztrátou svalové hmoty bez postižení smyslů nebo intelektu, kteří byli s největší pravděpodobností postiženi právě Duchennovou muskulární dystrofií. Některé zdroje zmiňují ještě publikaci vydanou Giovannim Semnolou ve spolupráci s Contem. (Huml, 2015; Emery, Muntoni, Quinlivan, 2015)

Mnohem detailněji pak v polovině devatenáctého století popsal chorobu Edward Meryon, který pracoval s osmi chlapci. Někteří z chlapců byli bratřenci, jejich matky tím pádem byly sestry. Během pitvy pak zkoumal svalová vlákna chlapců pod mikroskopem a všiml si poničení sarkolemy. Z těchto poznatků usoudil, že se jedná o dědičnou chorobu postihující chlapce, která postihuje pouze svaly a nikoliv nervový systém. Přednesl také hypotézu, že nemoc postihuje pouze chlapce, ale ženy ji přenáší. (Huml, 2015; Emery, Muntoni, Quinlivan, 2015)

V té samé době zkoumal svaly a neuromuskulární choroby i Guillaume Duchenne de Boulogne, po němž byl jeden z typů muskulární dystrofie později pojmenován. Vymyslel speciální zařízení pro svalovou biopsii (mikroskopické vyšetření svalové tkáně vyňaté z živého těla používané především k diagnostickým účelům), díky čemuž byl tedy schopen u svých pacientů pozorovat postup nemoci ještě za jejich života. Kromě toho vymyslel i elektrické zařízení, které používal k funkčnímu mapování svalů a ke sledování jejich koordinace. (Klimeš, 2005; Parent, 2005; Emery, Muntoni, Quinlivan, 2015)

V dalších letech bylo prostudováno stále více případů tzv. „svalové paralýzy“, jejichž klinické příznaky se do jisté míry lišily a začalo být jasné, že se nejedná pouze o jednu a tutéž chorobu, ale že existuje řada druhů svalových dystrofií, které postihují jak muže, tak i ženy a projevují se v různém věku. Od konce devatenáctého století se pak mnoho vědců zabývalo jejich klasifikací. Německý neurolog W. H. Erb byl první, kdo vyslovil domněnku, že se jedná o více chorob a také se jako první pokusil o jejich klasifikaci. Jednalo se o průlomový krok, i když byla jeho klasifikace spolu s přístupem

k modernějším zařízením zpochybňována. Byl taktéž první, kdo použil označení svalová dystrofie. (Huml, 2015; Emery, Muntoni, Quinlivan, 2015; Emery, 2011)

Výzkum klasifikace muskulárních dystrofií pokračoval a rozvíjel se i ve dvacátém století, kdy se vědci zabývali jejich rozdělením na základě dědičnosti, stupně progresu, postižených svalů a věku, kdy dochází k prvním projevům. Významnou osobností tohoto období byl zejména profesor genetiky P. E. Becker, který popsal typ svalové dystrofie podobný Duchennově, ale s mírnějším průběhem, tzv. Beckerovu muskulární dystrofii, která se liší například pomalejší progresí svalové slabosti. (Andrews a Wahl, 2018; Emery, Muntoni, Quinlivan, 2015)

Výrazným krokem kupředu na poli výzkumu muskulárních dystrofií bylo zavedení technologie molekulární genetiky, což se pojí s řadou převratných objevů, které nám umožňují lépe porozumět podstatě onemocnění. Výzkumem konkrétně DMD se od sedmdesátých let minulého století zabývala celá řada lidí, nejvýznamnější z nich však byli doktorka K. Daviesová, doktor L. Kunkel, doktor R. Worton či doktor E. Hoffman. Na základě jejich výzkumu bylo zjištěno, že DMD je způsobena mutací genu na krátkém raménku X chromozomu (Xp21) a s tím souvisejícím defektem proteinu dystrofinu. (Kakulas, 2008; Emery, Muntoni, Quinlivan, 2015)

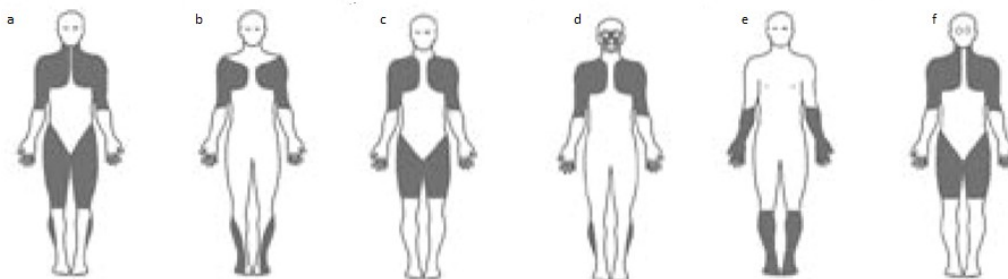
Výraznou osobností druhé poloviny dvacátého století se na poli výzkumu muskulárních dystrofií stal profesor Alan Emery. Získal lékařský titul na Manchesterské Univerzitě, ve studiu genetiky pokračoval na Univerzitě Johna Hopkinse. Svůj život zasvětil studiu muskulárních dystrofií a jeho jméno nese protein emerin a také jeden z typů muskulárních dystrofií nazvaný muskulární dystrofie Emeryho–Dreifusse. (Harper, Tansey, Reynolds, 2008)

Na základě současných informací jsme dnes schopni rozeznat přes 40 typů a podtypů svalových dystrofií. (Emery, Muntoni, Quinlivan, 2015)

## 2 SVALOVÉ DYSTROFIE

Muskulární dystrofie jsou skupinou genetických onemocnění, která způsobují progresivní ztrátu svalové hmoty a s tím související svalovou slabost. Dochází při nich k odumírání svalových vláken, která jsou nahrazována funkčně neplnohodnotným vazivem a tukem. (Emery, Muntoni, Quinlivan, 2015; Havlová a Kraus 2020)

Klasifikace svalových dystrofií je značně složitá a existuje velké množství jejich typů a subtypů, které se vzájemně liší distribucí svalového postižení (viz obr. 1), věkem manifestace, mírou progresu a především charakteristikou molekulárního defektu genetickým základem. (Maříková a kol., 2004)



**Obrázek 1:** Distribuce svalového postižení u různých typů svalové dystrofie, a – Duchennova a Beckerova, b – Emeryho–Dreifussova, c – pletencová, d – facioskapulohumerální, e – distální myopatie, f – okulofaryngeální (Bednařík, 2004, upraveno)

Svémi příznaky se svalové dystrofie velmi blíží příznakům spinální svalové atrofie (autozomálně recesivní neurodegenerativní choroba). Ta je však způsobena degenerací spinálních motoneuronů a s tím související následnou atrofií kosterního svalstva a obecnou slabostí. (Garner-Medwin, 1980; Lunn a Wang, 2008)

### 2.1 Dystrofinopatie

Dystrofinopatie jsou nejčastějším typem muskulárních dystrofií. Jedná se o gonozomálně recesivní X-vázané choroby. Jinými slovy se jedná o dědičné choroby přenášené skrz pohlavní chromozomy. Jeden chromozom X je vždy děděn od matky, druhý pohlavní chromozom (X nebo Y) je od otce. Dystrofinopatie jsou způsobené mutací genu v oblasti označované jako Xp21, což je gen zodpovědný za produkci proteinu dystrofinu.



Ten může chybět buď úplně, nebo vznikat v nedostatečném množství a chabé kvalitě. Nejvíce postiženy jsou proximální svaly, což jsou svaly nacházející se blíže k trupu. Mezi dystrofinopatie se řadí již zmíněná Beckerova muskulární dystrofie (BMD) a Duchennova muskulární dystrofie. (Klimeš, 2005; Maříková a kol., 2004; Havlová a Kraus, 2020)

Jelikož je DMD hlavním tématem této práce, budu se jí věnovat později a podrobně v samostatné kapitole.

### **2.1.1 Beckerova muskulární dystrofie**

BMD je vzácná genetická choroba, která se kvůli X-vázanému způsobu dědičnosti projevuje v podstatě pouze u chlapců. Fenotypově jsou projevy značně variabilní. Symptomy zahrnují postižení srdce, pseudohypertrófii lýtek a proximální svalovou slabost spojenou s atrofií proximálních svalů pletence končetin. IQ na rozdíl od pacientů s DMD nebývá sníženo, ale byl zaznamenán zvýšený výskyt poruch autistického spektra a poruchy pozornosti. (Thada, Bhandari, Umaphathi, 2020; Hilton-Jones, Turner, Kennard, 2014)

BMD je s incidencí 1:25 000 mužů výrazně vzácnějším onemocněním než DMD. U BMD zůstává produkce dystrofinu částečně zachována, ten má ale sníženou funkčnost. Někdy bývá BMD popisována jako mírnější forma DMD, protože má pomalejší progresi a první potíže se začínají projevovat později. Nejčastěji se první příznaky začnou objevovat před desátým rokem života, jsou však známy i případy, kdy se nemoc výrazněji projevila až v dospělosti. (Maříková a kol., 2004; Hilton-Jones, Turner, Kennard, 2014)

S přístupem k moderní léčbě si někteří pacienti mohou zachovat pohyblivost až do čtyřiceti let. Průměrný předpokládaný věk dožití je 40 až 50 let. Smrt je většinou způsobená selháním srdce vlivem dilatační kardiomyopatie. Je zde však také zvýšené riziko selhání ledvin vlivem rhabdomyolýzy, což je rozpad kosterního svalu způsobující že se myoglobin a ostatní intracelulární proteiny a elektrolyty dostanou do cirkulace, je spojena s myoglobinurií. Zaznamenáváme i větší sklony k pooperačním infekcím hrudníku. (Andrews a Wahl, 2018; Thada, Bhandari, Umaphathi, 2020; Bagley, Yang, Shah, 2007)

## **2.2 Muskulární dystrofie typu Emeryho–Dreyfusse**

Muskulární dystrofie typu Emeryho–Dreyfusse (EDMD) je vzácný typ muskulární dystrofie. Existuje řada podtypů a přenos může být autozomálně dominantní, autozomálně

recesivní nebo X-vázaný gonozomálně recesivní. Nejčastější příčinou onemocnění jsou mutace genu pro protein emerin (protein jaderného obalu, který přispívá k organizaci genomu a buněčné mechanice) nebo lamin A/C (LMNA). V závislosti na subtypu může k manifestaci prvních obtíží docházet jak v raném dětství, tak i v dospělosti. (Essawy a kol., 2019; Heller a kol., 2020)

Typickými příznaky jsou skapulohumeroperoneální svalová slabost, a především časně kontraktury (zkrácení svalů) způsobující flexi lokte, chůzi po špičkách a extenzi šíjových svalů, která může vést až k dysfagii neboli k problémům při polykání. Dále jsou pro toto onemocnění typické poruchy převodního systému srdečního – arytmie, v pokročilejších stádiích pak kardiomyopatie. (Klimeš, 2005; Maříková a kol. 2004, Heller a kol. 2020)

### **2.3 Pletencové svalové dystrofie**

Jedná se o značně heterogenní skupinu chorob, u které bylo popsáno více než 25 různých genetických forem. Dědičnost u tohoto typu svalových dystrofií může být jak dominantní (typ 1), tak i recesivní (typ 2). Charakteristická je především progresivní svalová slabost, která primárně postihuje na rozdíl od předchozích typů pouze proximální svaly horních a dolních končetin. (Ghaoui a kol., 2015)

Věk, kdy dojde k propuknutí prvních příznaků je variabilní, u některých pacientů k němu dochází už v raném dětství, u jiných se nemoc začne výrazněji projevovat až během dospělosti. Různorodé jsou pletencové svalové dystrofie (LGMD), i co se týká závažnosti příznaků a stupně progresu. (Chu a Moran, 2018)

Diagnóza se stanovuje na základě důsledné genové a proteinové analýzy. LGMD vznikají defektem na proteinech ze skupiny dystrofinového glykoproteinového komplexu (DCG), který bude popsán později. Konkrétně se jedná např. o myotilin, kalpak, dysferin, titin, telethonin a řadu dalších proteinů. (Maříková a kol., 2004)

### **2.4 Kongenitální svalové dystrofie**

Kongenitální svalové dystrofie se začínají projevovat již v raných obdobích života – u novorozenců nebo kojenců. Dle defektního proteinu se dělí do řady subtypů. Jedná se např. o proteiny kolagen IV, laminin a2 nebo integrit a7. Diagnóza se stanovuje na základě molekulárně genetického nebo imunohistochemického vyšetření. (Vajsar a Kraus, 2012)

Klinicky a geneticky se tedy jedná též o značně heterogenní skupinu. K jejímu diagnostikování je potřeba multidisciplinární expertíza. V raných fázích tohoto onemocnění může svalová biopsie odhalit pouze myopatický obraz bez jasných dystrofických znaků, ale klinický kontext a morfologie později vedou k odlišné diagnóze od vrozených a metabolických myopatií či neurogenních poruch. (Bertini a kol., 2011)

Z genetického hlediska se jedná většinou o choroby dědičné autozomálně recesivně. Typickými příznaky jsou hypotonie (= snížení svalového napětí), svalová slabost, kontraktury a opoždění psychomotorického vývoje. Často se vyskytují i deformity kostí a kloubů, na čítí však tato choroba nemá vliv. Dalším charakteristickým znakem je, že kromě myogenních lézí nalézáme i léze neurogenní demyelinizační, které nacházíme při magnetické rezonanci mozku. (Klimeš, 2005; Maříková a kol., 2004)

## **2.5 Facioskapulohumerální svalová dystrofie**

Facioskapulohumerální svalová dystrofie (FSHD) se řadí mezi choroby dědičné autozomálně dominantně. Je charakteristická svalovou slabostí, která zahrnuje svaly obličeje, horní části paže a ramenního pletence. Svalová slabost ale může postihovat i pletenec pánevní a extenzory (natahovače) chodidla. Často se vyskytuje i retinální vaskulopatie a někteří pacienti mohou mít problémy slyšet vysoké tóny. Klinicky výraznější ztráta sluchu se však obvykle nevyskytuje. (Cooper a Upadhyaya, 2005)

Na rozdíl od většiny ostatních typů dystrofií by se u FSHD nemělo nikdy vyskytovat postižení srdečního svalu (kardiomyopatie, poruchy srdečního rytmu atd.). Dalšími příznaky vylučující diagnózu FSHD je počátek onemocnění na pletenci pánevním, oftalmoparéza, slabost faryngálního svalstva a přítomnost těžkých kontraktur. (Maříková a kol. 2004)

Nejzávažnější formy se začínají projevovat už v dětství, u většiny pacientů se však choroba začne projevovat až během druhé dekády jejich života. Škála klinických projevů je velmi široká – od lehkých forem až po těžké. (Maříková a kol., 2004; Cooper a Upadhyaya, 2005)

Jedná se o třetí nejčastější svalovou dystrofií hned po DMD a myotonické dystrofií. Gen zodpovědný za vznik této nemoci byl lokalizován na dlouhém raménku chromozomu 4. (Maříková a kol., 2004)

## 2.6 Myotonická dystrofie

Myotonická dystrofie (DM) je multisystémové onemocnění dědičné autozomálně dominantní cestou. První příznaky se mohou objevit v jakémkoliv věku, ale nejčastěji k tomu dochází ještě před desátými narozeninami. (Maříková a kol., 2004; Lalwani a kol., 2018)

DM je způsobena defektem na tzv. proteinkináze myotonické dystrofie. Její postižení následně vede k abnormální funkci chloridových kanálků ve svalovině, což způsobuje svalové dysfunkce, inzulinovou rezistenci a poruchy převodního systému srdečního. U jedinců postižených DM se navíc často vyskytuje i šedý zákal. (Lalwani a kol., 2018)

Rozlišujeme dva typy DM. Pro DM typu 1 je charakteristické dřívější propuknutí příznaků. DM typu 2 se typicky začíná projevovat až u dospělých jedinců, zpravidla v druhé až třetí dekádě jejich života. (Lalwani a kol. 2018)

## 2.7 Okulofaryngeální muskulární dystrofie

Okulofaryngeální muskulární dystrofie (OPMD) se většinou dědí autozomálně dominantní cestou, ale v některých případech se může přenášet i autozomálně recesivně. Je typická pozdní manifestací prvních příznaků. K jejich zaznamenání dochází většinou až v páté nebo šesté dekádě života pacienta. (Maříková a kol., 2004; Brais, 2011)

Charakteristické symptomy jsou ptóza (pokles) očních víček a dysfágie. Později mohou být postiženy všechny extraokulární a další doprovodné svaly a ve velmi pokročilých stádiích se oční víčka stávají velmi tenkými až transparentními. Čelo je trvale zvrásněné, obočí je zvednuté a nadočnicové oblouky jsou výrazné. Zpočátku je nemoc často omezena na levatorní oční svaly a hltanové svaly, jak ale postupuje, může dojít až k narušení extraokulárních pohybů občas spojených s diplopií (dvojité vidění). Úplná vnější oftalmoplegie je však vzácná. Vnitřní oční svaly jsou ušetřeny a funkce sítnice není ovlivněna. (Klimeš, 2005; Brais, 2011)

Při svalové biopsii můžeme pozorovat intranukleární inkluze z tubulárních filament uspořádaných do palisád. (Maříková a kol., 2004; Brais, 2011)

### 3 DUCHENNOVA MUSKULÁRNÍ DYSTROFIE

Duchennova muskulární dystrofie se řadí mezi nejčastější choroby vázané jedním genem, i přes to je to ale poměrně vzácná choroba. V posledních čtyřiceti letech byl zaznamenán zvýšený zájem vědců o ní, navzdory tomu však její příčina – mutace genu pro dystrofin – zůstávala dlouho neobjasněna. I dnes, přestože již lépe rozumíme její patogenezi, si stále nejsme zcela jisti některými mechanismy. Důvodem je pravděpodobně fakt, že predominantně postižená tkáň – kosterní svalovina – je velmi složitá a stejně tak geny odpovědné za její fyziologický vývoj a správné fungování. (Sussman, 2002; Emery, Muntoni, Quinlivan, 2015)

Dosud nebylo objeveno jak vyléčit genetický defekt vedoucí k tomuto onemocnění. V současnosti jsou dostupné pouze medicínské, chirurgické a rehabilitační postupy k zajištění co nevyššího komfortu pacienta (Sussmann, 2002), všem se jim budu věnovat podrobně později.

#### 3.1 Epidemiologie

DMD je jedna z nejčastějších neuromuskulárních chorob projevujících se v dětství. Uvádí se, že postihuje 1 z 3600–6000 živě narozených chlapců. (Okubo a kol., 2016)

Duan a kol. (2021) uvádějí, že prevalence je dle dostupných studií méně než 10 případů na 100 000 chlapců a zdá se být stejná ve všech regionech. Prevalence je podle Součka, Špinara a Vorlíčka (2011) definována jako podíl počtu existujících případů k počtu osob v definované populaci.

Salzberg, Mann a McDermott (2018) podotýkají, že na základě dostupných dat se zdá, že je DMD běžnější mezi bělochy než mezi mužskými příslušníky ostatních rasových skupin.

Ženy u tohoto onemocnění vystupují nejčastěji jako asymptomatické přenašečky. Pro jejich syny je riziko postižení 50% a u dcer je 50% pravděpodobnost, že budou přenašečky. U 19 % heterozygotních přenašeček však dochází v různém rozsahu k manifestaci příznaků. (Maříková a kol., 2004)

DMD se projevuje v podstatě jen u mužské části populace, ale ve vzácných případech se DMD může rozvinout i u dívek, pokud mají mutaci na obou alelách X chromozomu nebo trpí-li současně nějakým dalším genetickým defektem,

např. Turnerovým syndromem, kdy dívky mají jen jeden X chromozom a druhý jim chybí (mají tedy karyotyp 45, X). (Sussman, 2002; Ranke a Saenger, 2001; Duan a kol., 2021; Chelly a kol., 1986)

### 3.2 Příčina onemocnění

DMD následuje vzorec X-vázané gonozomálně recesivní dědičnosti. Udává se však, že ve 30 % případů DMD je onemocnění způsobeno nově vzniklými spontánními mutacemi – tzv. mutacemi *de novo*. (Dinh a kol., 2018)

Gen kódující dystrofin je pro svou velikost velmi náchylný k spontánním mutacím. Ve většině případů podléhá rozsáhlejším delecím postihujících jeden a více exonů. V o něco menší míře může být DMD způsobena i bodovými mutacemi a malými mutacemi s charakterem krátkých inzercí a delecí, tyto jsou však velmi obtížně detekovatelné. Duplikace jsou nejvzácnější, jsou příčinou DMD jen v přibližně 5 % případů. (Bednařík, 2004)

Emery, Muntoni a Quinlivanová (2015) uvádějí, že provedené studie neprokázaly výrazný rozdíl mezi četností mutací zárodečných buněk u mužů a u žen. Dle Maříkové a kol. (2004) bylo prokázáno, že vyšší věk otce v době početí zvyšuje riziko vzniku *de novo* mutace u dcer.

U DMD má mutace genu kódujícího dystrofin u postiženého za následek úplnou absenci tohoto proteinu. Dosud však není zcela objasněno, jakou funkci a jaký biochemický vliv má přesně dystrofin na sarkolemu a jak konkrétně tedy jeho defekt vede ke svalové dystrofii. Na základě studie provedené na myších se jako jedna z možných příčin jeví, že nepřítomnost dystrofinu vede ke snížení přenosu pasivní síly laterálně z myofibril na sarkolemu, což je spojeno se změnami vlastností kostamer (místa kde jsou myofibrily připevněny pomocí desminových filament k sarkolemně). (Lüllmann-Rauch, 2012; García-Pelagio a kol., 2011)

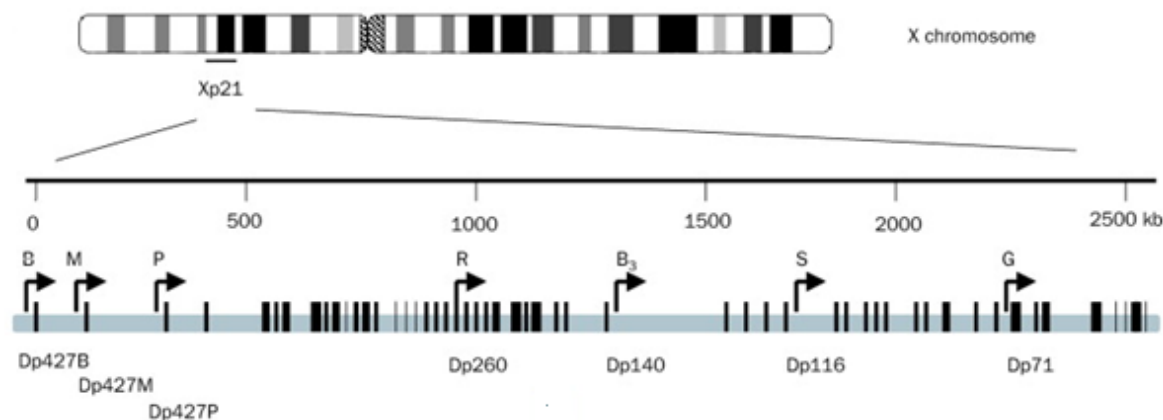
#### 3.2.1 Dystrofin

Dystrofinový protein je kódován pravděpodobně nejdelším známým lidským genem, který je lokalizován v již zmiňované oblasti krátkého raménka X chromozomu označované jako Xp21 (viz obr. 2). Tento gen se někdy také označuje jako DMD gen a jeho velikost činí více než 2,5 Mbp (páry bazí). To odpovídá asi 1,5 % z celkové velikosti

X chromozomu a 0,1 % z celkového lidského genomu. Gen je z naprosté většiny tvořen introny (nekódujícími sekvencemi). Kódující sekvence tvoří jen asi 1 % genu a je tvořena 86 exony (včetně sedmi promotorů). Výsledná mRNA plné délky vznikající transkripcí tohoto genu je dlouhá 14 000 bp. K expresi genu pro dystrofin dochází především v kosterní a v srdeční svalovině, ale v menším množství je exprimován i v mozku. (Deindl a kol., 2013; Muntoni, Toreli, Ferlini, 2003)

Existuje sedm izoforem dystrofinu, které se vzájemně liší svou délkou. Nejvýznamnější z nich je tzv. svalová izoforma dystrofinu o molekulární hmotnosti 427 kDa. (Bednařík, 2004)

Rozlišujeme tři izoformy plné délky, které mají sice stejný počet exonů a molekulární hmotnost 427 kDa, ale odvozují se od tří nezávislých promotorů (viz obr. 2) – ve svalech, v mozku a v Purkyňových buňkách, které se nacházejí v mozečku. Dále rozeznáváme minimálně čtyři vnitřní promotory, které dávají vzniknout izoformám kratší délky. Tyto krátké izoformy jsou exprimovány především v sítnici, mozku, tkáni ledvin, periferních nervech, játrech, plicích a v dalších nesvalových tkáních. (Herzfeld a kol., 2018; Muntoni, Toreli, Ferlini, 2003)



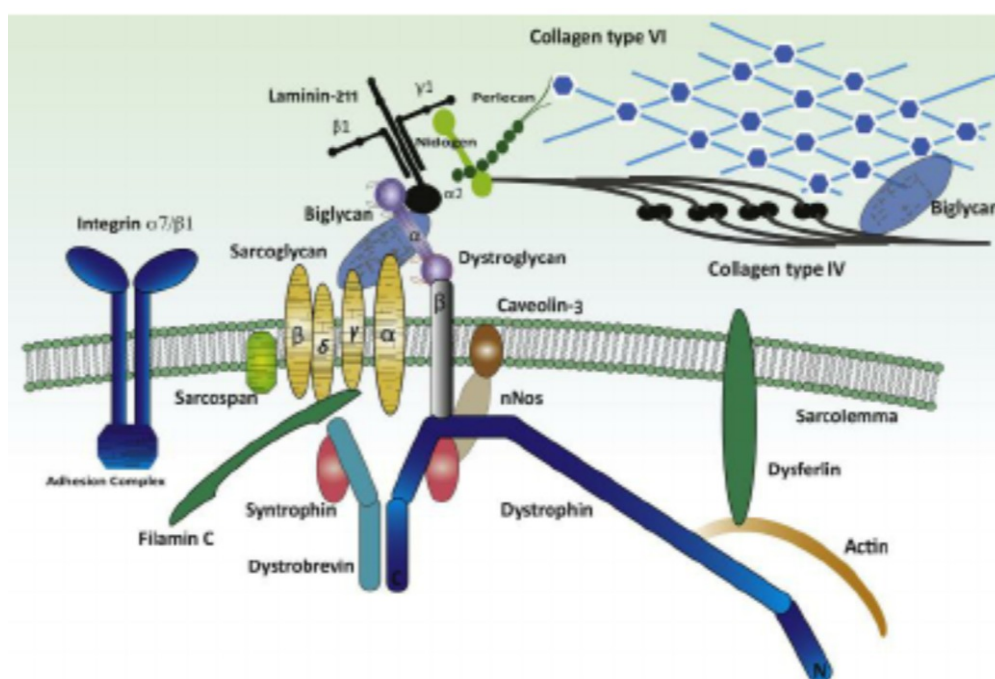
**Obrázek 2:** Znázornění lokalizace dystrofinového genu na chromozomu a jeho organizace. Svislé černé čáry znázorňují oblast exonů. Šipky označují umístění promotorů jednotlivých izoforem. (Muntoni, Toreli, Felini, 2003, upraveno)

Dystrofin je tyčovitý cytoskeletální protein a jeho molekula je tvořena čtyřmi doménami: aminoterminální, centrální tyčovitá, cysteinem bohatá a karboxyterminální. Aminoterminální se váže k F-aktinu a je částečně homologní k  $\alpha$ -aktinu, u kratších

izomerů tato doména chybí. Centrální tyčkovitá doména je částečně homologní ke spektrinu. Karboxyterminální doména se váže se syntrofiny a  $\beta$  dystrobrevinem. (Bednařík, 2004; Maříková a kol., 2004)

### 3.2.1.1 Dystrofinový glykoproteinový komplex

Dystrofinový glykoproteinový komplex (DGC) vzniká asociací dystrofinu s proteiny plazmatické membrány (sarkoglykanem, dystroglykanem, syntropinem a dalšími). Tento komplex tvoří most přes sarkolemu a pružně propojuje vnitřní cytoskelet s bazální laminou v extracelulárním prostoru (viz obr. 3). (Muntoni, Toreli, Ferlini, 2003)



**Obrázek 3:** Schematické znázornění dystrofinového glykoproteinového komplexu a jeho vazby s extracelulární matrix (Darras a kol., 2015)

Základní úlohou DGC je stabilizace sarkolemy a ochrana svalových vláken před poškozením a nekrotou způsobenou dlouhodobou kontrakcí. (Muntoni, Toreli, Ferlini, 2003)

Bednařík (2004) uvádí, že u DGC rozlišujeme tři strukturální části: extracelulární, membránovou a subsarkolemální.



### 3.3 Klinické symptomy

DMD bývá nejčastěji popisována v kontextu s dysfunkcí kosterních svalů, jedná se nicméně o multisystémovou chorobu, protože k expresi dystrofinu dochází u zdravých jedinců i v srdeční a hladké svalovině, endokrinních žlázách a v neuronech. (Rae a O'Malley, 2016)

Bolest nebyla historicky zařazována mezi hlavní projevy DMD. Stále více studií však ukazuje, že chronická bolest je častý a běžný problém u pacientů s DMD i neuromuskulárními chorobami obecně. Obvykle se u chlapců s DMD vyskytuje bolest více částí těla, nejčastěji se jedná o nohy a dolní část zad. Bolest je spojena především s fyzickými omezeními a obecnými aspekty onemocnění a skoliózou a velmi zhoršuje kvalitu života pacienta. (da Silva a kol., 2016)

#### 3.3.1 Postižení příčně pruhované svaloviny

Podle Deconincka a Dana (2007) je za manifestaci DMD zodpovědná nerovnováha mezi nektrózou svalových vláken a regenerací myoblastů. Péréon, Mercier a Magot (2015) uvádějí, že za nektrózu je zodpovědná řada faktorů spojených s absencí dystrofinu. Jsou to například zvýšená fragilita a permeabilita membrány, selhání regulace homeostázy vápenatých iontů a zvýšení jejich intracelulární koncentrace, poruchy syntázy oxidu dusnatého nebo oxidativní poškození. Rae a O'Malley (2016) uvádějí, že nedostatek dystrofinu způsobuje, že jsou svalová vlákna náchylnější k poškození vlivem kontrakcí, což ve svalu vyvolává zánět a následnou myofagocytózu, kterou Bissonnette a kol. (2006) definují jako odbourávání svalových vláken pomocí makrofágů

Nektróza je zpočátku následována efektivní regenerací iniciovanou satelitními buňkami, ale s přibývajícím věkem se regenerační kapacita svalu jeví vyčerpána a zánět s fibrózou (chorobné zmnožení vaziva) začnou převažovat. Svalová vlákna jsou pak postupně nahrazována pojivovou a tukovou tkání, díky čemuž dochází ke ztrátě funkčnosti svalu. Tím vším je vysvětlován opožděný nástup prvních příznaků, ale také to vysvětluje, proč dochází ke zhoršování příznaků při nadměrném cvičení. (Klimeš, 2005; Péréon, Mercier, Magot, 2015)

Postižení svalů je vždy bilaterální a symetrické. U DMD jsou také vždy predominantně postiženy určité svaly. Jedná se např. o *musculus latissimus dorsi*, bicepsy, tricepsy, *musculus pectoralis major* či o kvadricepsy. Konkrétní svaly jsou navíc postiženy

více než jiné, např. tricepsy více než bicepsy. K nerovnoměrné distribuci postižení dochází i v rámci jednoho svalu, jako příklad můžeme uvést jednotlivé hlavy pectoralis major, kdy některé jsou svalovou slabostí postiženy více než jiné. Těchto skutečností lze za určitých podmínek využít i pro diagnostiku. S tím, jak onemocnění postupuje, se však diferenciální zapojení jednotlivých svalů stává méně zřetelné. (Emery, Muntoni, Quinlivan, 2015)

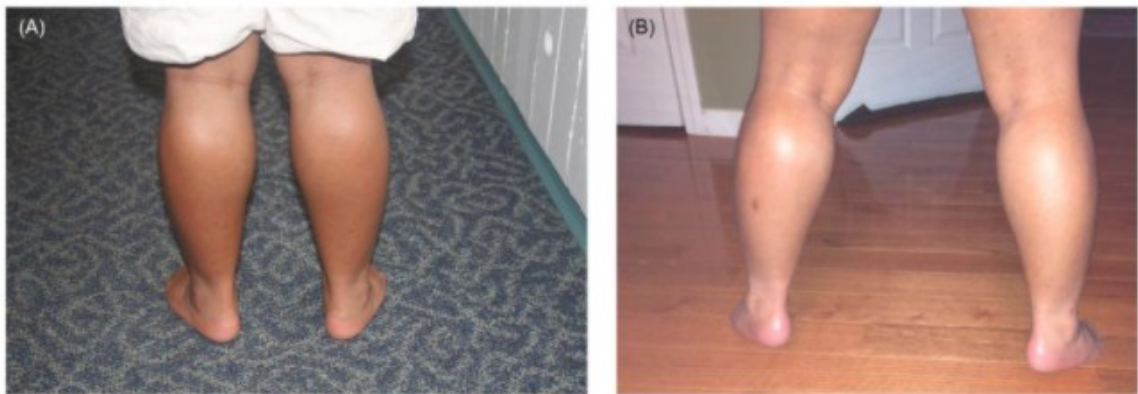
Svalová slabost se typicky začíná objevovat u proximálních svalů dolních končetin a trupu, později následuje i postižení horních končetin a distálních svalů. Slabost flexoru krku je také obvykle přítomna již v počátcích onemocnění. (Yiu a Kornberg, 2015)

Emery, Muntoni a Quinlivan (2015) uvádějí, že v pozdějších stádiích dochází k oslabení i u svalů obličeje a takéž žvýkacích svalů. Nepochází však podle nich ke ztrátě kontroly nad svěračem, pacient by tedy měl být schopný ovládat vylučování. Morse a kol. (2020) však uvádějí, že u některých pacientů s DMD je zaznamenána inkontinence.

Lýtkové svaly u chlapců s DMD jsou zvětšené (viz obr. 4) a na pohmat se lýtka jeví tuhá. V některých případech může zvětšení postihovat i jiné svaly jako kvadricepsy, gluteální svaly, deltoidy a ve vzácných případech i žvýkací svaly. Často dochází i ke zvětšení jazyka. V rané fázi onemocnění je zvětšení vyvoláno pravou hypertrofií, která je způsobená nárůstem svalové hmoty. V pozdějších fázích je za něj nicméně zodpovědná pseudohypertrofie, která je způsobená nahrazením svalových vláken pojivovou a tukovou tkání. (Glass, 2005; Darras a kol., 2015)

U pacientů trpících obecně muskulárními dystrofiemi se rozvíjejí kontraktury působením rozličných vnitřních změn svalů a šlach. Na jejich vzniku se však podílejí i různé vnější vlivy. U jedinců trpících konkrétně DMD jsou kontraktury kloubů spojeny s několika faktory. Jsou to především ztráta plného rozsahu pohybu kloubu, setrvávání ve statické poloze, svalová nerovnováha v okolí kloubu a fibrotické změny ve svalové tkáni spojené s infiltrací tkáně tukovou tkání. (Choi a kol., 2018)

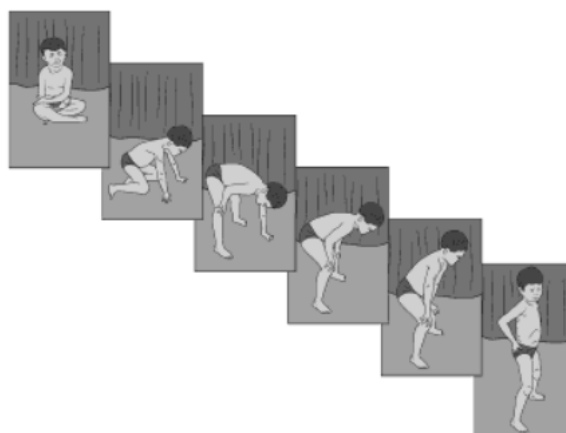
Velmi nápadným příznakem spojeným s kontrakturami je chůze po špičkách (viz obr. 4B), která je způsobena zkrácením Achillových šlach. K jejich zkrácení dochází kvůli oslabení svalů bérce a *musculus tibialis anterior* přičemž *musculus soleus*, *gastrocnemius* a *tibialis posterior* zůstávají silné. Toto nerovnoměrné působení svalů může vést až k celkové deformaci chodidla. (Darras a kol., 2015)



**Obrázek 4:** Chlapec s pseudohypertrofií lýtek ve věku 8 let (A) a 11,5 let (B) (Darras a kol., 2015)

Obecně kontraktury kloubů dolních končetin negativně ovlivňují pohyblivost pacientů s DMD. Například kontraktura v oblasti kyčelního kloubu obvykle vede k šikmému postavení pánve, které je spojováno s rozvojem skoliózy. Kontraktury dolních končetin se stávají výraznějšími a závažnějšími až poté, co je pacient upoután na invalidní vozík po většinu dne. U jedinců, kteří jsou ještě schopní udržovat vzpřímené držení těla, jsou kontraktury dolních končetin mírnější. (Choi a kol., 2018)

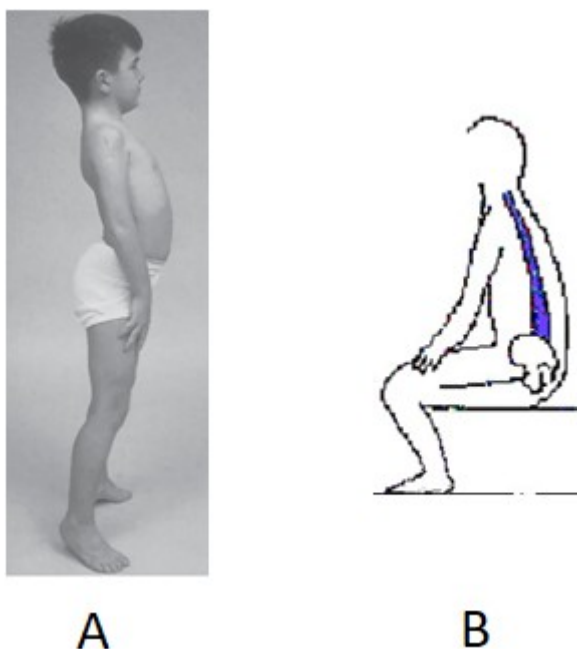
Dalším typickým příznakem DMD je tzv. Gowersovo znamení (viz obr. 5). Při vstávání ze země chlapec nejdříve zvedne zadek, následně se pomocí rukou zapírá o vlastní stehna, aby se narovnal do vzpřímené polohy. Tento příznak je způsoben oslabením svalů pletence pánevního. (Hilton-Jones, Turner, Kennard, 2014)



**Obrázek 5:** Gowersovo znamení při vstávání ze země (Emery, Muntoni, Quinlivan, 2015)

Kinali a kol. (2007) uvádějí, že u chodících chlapců se jako kompenzační mechanismus při oslabení proximálních svalů začne objevovat lordotický postoj (viz obr. 6A) vlivem naklánění pánve dopředu. Má se za to, že tento typ postoje stabilizuje páteř, protože při hyperextenzi dojde k zablokování fazetových kloubů, což dovoluje jen málo laterální mobility, a tím dochází k jisté ochraně před skoliózou.

Lordóza je zřetelná u stojícího dítěte. Když se posadí, dojde naopak k zaujetí kyfotické polohy (viz obr. 6B). Při kyfóze následně dochází k odblokování fazetových kloubů, čímž dojde ke snížení odolnosti k laterálním deformacím a ochraně před skoliózou. (Kerr a kol., 2008)



**Obrázek 6:** Lordotický postoj u chlapce s DMD spojený s oslabením trupu a kyčlí (A), zaujetí kyfotické polohy při sezení (B) (Hauser a Josephson, 2017, upraveno; Kerr a kol., 2008, upraveno)

Při ztrátě pohyblivosti dochází k ochabování paraspinálních svalů. U pacienta se následně začíná rozvíjet progresivní skolióza. Jak její vývoj postupuje, začínají se u dítěte objevovat problémy s polohováním na vozíčku a také dochází ke stlačování hrudních orgánů, což má negativní vliv na dýchání a srdeční činnost. V minulosti docházelo až k rozpadu kůže v oblasti hýždí vlivem nerovnoměrného přenosu hmotnosti při sezení na kolečkovém křesle, tito pacienti pak zůstávali upoutaní na lůžko. Progrese skoliózy může

způsobit až bolestivě tření žeber o kyčelní hřeben. (Archer a kol., 2016; Darras a kol. 2015)

Darras a kol. (2015) uvádí, že mezi třetím a šestým rokem může často docházet k jistému zlepšení motorických schopností vlivem přirozeného motorického vývoje, poté však již dochází jen k lineárnímu poklesu svalové síly a zhoršování příznaků.

### **3.3.1.1 Postižení dýchacích svalů**

Progresivní ochabování se týká i dýchacích svalů a vystavuje pacienty opakovaným hrudním infekcím, poruchám dýchání během spánku a ve finále může docházet až k respiračnímu selhání. (Khinari a kol., 2013)

Progresivní oslabování dýchacích svalů můžeme monitorovat pomocí funkčních testů plic, ty nám ukazují postupné snižování vitální a celkové kapacity plic. Pokles začíná být patrný kolem devíti let. Jak nemoc postupuje, můžeme zaznamenávat retenci oxidu uhličitého a anoxemie (nedostatek kyslíku v krvi) i bez infekční příčiny. Nad ránem se pak obvykle objevují bolesti hlavy vlivem zvýšené retence oxidu uhličitého během noci, ve spánku se mohou objevovat i apnoické pauzy. Po probuzení pak chlapci často pociťují vyčerpání a únavu, během dne bývají spaví a mívají problém se koncentrovat, může se objevit i třes a úzkost. Často také můžeme zaznamenat i opakující se respirační infekce, problémy při odkašlávání a řeči. (Maříková a kol., 2004; Darras a kol. 2015)

Negativní vliv na respirační systém má i progresivní skolióza. Boční posun a rotace těl obratlů má za následek změnu pohybu žeber během dýchání. Následný abnormální tvar hrudní dutiny negativně působí na hrudní svaly. Orgány obsažené v hrudní dutině jsou pak vlivem skoliózy přemístěny a stlačovány. (Archer a kol., 2016)

### **3.3.2 Postižení srdeční svaloviny**

Absence funkčního dystrofínu má velmi závažný negativní vliv i na srdeční svalovinu. Podobně jako v kosterním svalstvu, tak i v myokardu vede nedostatek dystrofínu k nestabilitě membrány a k progresivní degeneraci svalových vláken. (Shih, Folch, Wong, 2020)

Následně se v srdci vlivem degenerace kardiomyocytů začne rozvíjet fibróza. Zpočátku k tomuto procesu dochází především v posterobazálním segmentu levé komory. Ztráta kardiomyocytů způsobuje nárůst napětí v srdečních stěnách a také dochází ke

zvýšení plnění vlivem zátěže. Myokard pacientů s DMD je náchylnější k tlakovému přetížení. Systolická funkce levé komory začne postupně klesat a zvyšuje se též spotřeba kyslíku myokardem. Toto všechno nakonec vede k dilataci a dysfunkci levé komory. (Faysoil a kol., 2010)

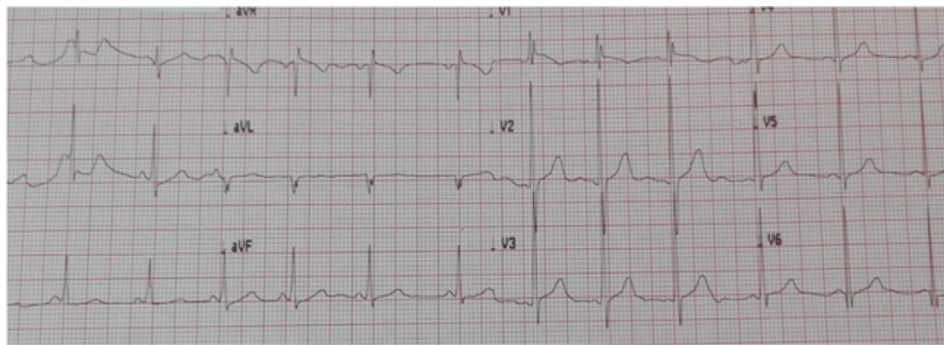
Yiu a Kornberg (2008) uvádějí, že u chlapců s DMD se rozvíjí tzv. dilatační kardiomyopatie a že se u nich také můžou vyskytovat poruchy srdečního rytmu a poruchy vedení. Shih, Folch a Wong (2020) tvrdí, že kardiomyopatie u pacientů s DMD je charakteristická systolickou dysfunkcí levé komory a také atriovou (neboli síňovou) a ventrikulární (nebo též komorovou) arytmií.

Preklinické zasažení srdce můžeme pozorovat už v brzkém věku, přibližně u jedné čtvrtiny chlapců s DMD mladších šesti let lze zaznamenat persistentní sinovou tachykardii (vytrvalou zvýšenou srdeční činnost). Kardiomyopatie se obvykle stává klinicky výraznější až v období, kdy pacient začne ztrácet schopnost nezávisle se pohybovat, existují však i případy, kdy se smrtelná kardiomyopatie vyskytla i u mladších chlapců. Uvádí se, že v pozdějších stádiích onemocnění můžeme zasažení srdce nalézt téměř u všech pacientů trpících DMD. Progresivní srdeční selhání se u nich však vyskytuje jen poměrně vzácně, nacházíme ho jen přibližně u 15 % případů. (Klimeš, 2005; Emery, Muntoni, Quinlivan, 2015; Yiu a Kornberg, 2008)

Závažnost kardiomyopatie se s věkem postupně zvyšuje (viz obr. 7). Tato progresivní kardiomyopatie se projevuje změnami na elektrokardiografii (EKG), poruchami vedení, arytmiemi a v pozdějších stádiích mohou být přítomny i známky srdečního selhání. Při elektrokardiografii (EKG) pozorujeme řadu změn – změnu poměru R a S vln a také hluboké Q vlny v nekardiální oblasti (viz obr. 8). (Suthar a Sankhyan, 2018)



**Obrázek 7:** Fáze progresivní dilatační kardiomyopatie u pacientů s DMD (upraveno dle Adoriso a kol., 2020)



**Obrázek 8:** Příklad typického EKG záznamu při DMD s viditelně zvýšenými R vlnami (upraveno dle Adoriso a kol., 2020)

Yui a Kornberg (2008) podotýkají, že jedinci s DMD na první pohled zpravidla nevykazují zcela jasné příznaky postižení srdce. Většina jich totiž není schopna vyvinout fyzickou aktivitu, při které by se zasažení srdce mohlo nějak zásadněji projevit. To, že dilatační kardiomyopatie zpravidla zůstává u jedinců s DMD po mnoho let asymptomatická tvrdí i Adoriso a kol. (2020). Důvodem je podle nich fakt, že oslabené svalstvo výrazně snižuje nároky na výdej energie a také na spotřebu kyslíku.

Shih, Folch a Wong (2020) k tomuto tématu uvádějí, že kardiomyopatie může být u části pacientů nedostatečně léčena. Příčinou je podle nich fakt, že příznaky srdečního selhávání nejsou u těchto jedinců klinicky až tolik evidentní a mohou být tedy u některých pacientů přehlédnuty. Tato skutečnost je však velkým problémem, protože včasná detekce a s tím spojené zahájení léčby srdečního postižení má za následek zpomalení progresu dysfunkce levé komory.

Shih, Folch a Wong (2020) dále uvádějí, že až do nedávna bylo nejčastější příčinou úmrtí u pacientů s DMD sekundární respirační selhání. Avšak s tím, jak se zlepšuje lékařská péče v této oblasti, se stává stále častějším důvodem smrti těchto jedinců kardiomyopatie. Emery, Muntoni a Quinlivan (2015) uvádějí, že postižení srdeční svaloviny je jednou z nejčastějších příčin úmrtí u tohoto onemocnění.

### 3.3.3 Postižení hladké svaloviny

Protein dystrofin byl lokalizován na povrchové membráně i u vláken hladké svaloviny vnitřních orgánů, průdušek, močovodu a krevních cév. Klinicky významné postižení hladké svaloviny bylo u DMD pacientů zaznamenáno hlavně u svalstva gastrointestinálního traktu, močového systému a cév. (Manokaran a kol., 2020)

Manokaran a kol. (2020) provedli studii zabývající se postižením hladké svaloviny na vzorku pacientů s DMD ve věku 5 až 15 let. Dysfunkcí hladké svaloviny trpělo 27,2 % respondentů a průměrná doba krvácení u nich byla naměřena  $387,5 \pm 116$  sekund, což je o 117,5 sekund více než průměrná doba krvácení u zdravých dětí. Gastroezofageální reflux byl prokázán u 21 % jedinců a hypertenze močového měchýře byla zaznamenána téměř u jedné pětiny vyšetřovaných chlapců.

### **3.3.3.1 Postižení cév**

U pacientů byla zdokumentována řada poruch hemostázy (zastavení krvácení), které zahrnují na jedné straně zvýšené krvácení během operací skoliózy, na straně druhé ale byly zdokumentovány i případy tromboembolie. Jedná se např. o plicní embolii, cévní mozkovou příhodu nebo hlubokou žilní trombózu. (Klimeš, 2005; Schorling a kol., 2020)

Má se za to, že příčinou zvýšeného krvácení během operací je právě postižení hladké svaloviny cév, jedná se nicméně pouze o hypotézu. (Sussman, 2002)

Schorling a kol. (2020) uvádějí jako možnou příčinu zvýšených sklonů ke krvácení absenci jedné z menších izoform dystrofinu, konkrétně izoformy Dp71, která je exprimována mimo jiné také v krevních destičkách. Nedostatek této formy tedy může způsobovat specifickou poruchu funkce trombocytů, a tím tedy narušovat i proces primární hemostázy. Naopak průběh sekundární hemostázy se na základě provedených výzkumů zdá být u pacientů s DMD v pořádku.

Schorling a kol. (2020) se věnovali i výzkumu výskytu tromboembolických komplikací u pacientů s DMD. Uvádějí, že riziko vzniku tromboembolických příhod je u nich sice vyšší než v obecné populaci, ale zároveň došli k závěru, že není rozdíl ve výskytu u jedinců s DMD a u jiných pacientů trpících stejnými komorbiditami (chronickou imobilitou a srdeční nedostatečností).

### **3.3.3.2 Postižení gastrointestinálního traktu**

Studie prováděné při pitvě prokázaly, že hladká svalovina gastrointestinálního traktu často vykazuje změny ve velikosti svalových vláken, atrofii a oblasti s fibrózou. Tyto změny jsou v mnoha ohledech srovnatelné s těmi, které nacházíme i u kosterní svaloviny. V některých případech vykazovali tyto změny hladké svaloviny i pacienti, u kterých nebyly za života zaznamenány žádné relevantní gastrointestinální symptomy. (Emery, Muntoni, Quinlivan, 2015)



Degenerace hladké svaloviny gastrointestinálního traktu u pacientů s DMD může vést k závažným a mnohdy až život ohrožujícím komplikacím. Příkladem těchto komplikací je třeba střevní hypomotilita, která je někdy označována též jako syndrom intestinální pseudoobstrukce. Může se vyskytnout i akutní gastroparéza, která se projevuje akutní žaludeční dilatací, zvracením, bolestí břicha a distenzí. (Maříková a kol., 2004; Darras a kol., 2015)

U pacientů s DMD se také mnohem častěji vyskytuje gastroezofageální reflux. Faktory přispívající k jeho zvýšené prevalenci jsou dlouhodobé sezení, slabý bránicový tonus a hypomotilita žaludku. Všechny tyto faktory se s věkem a postupem nemoci zhoršují, nejspíše proto je tedy reflux mnohem častěji nalézán u nepohyblivých chlapců, než u těch, kteří jsou ještě schopni chůze. Zároveň je také častější reflux distální než proximální. (Manokaran a kol., 2020)

Často lze zaznamenat prodloužené vyprazdňování žaludku, které se s postupem času může i zhoršovat. Ve spojitosti s nedostatkem dystrofinu byly zdokumentovány také patologické degenerativní změny longitudinálních svalových vrstev. (Maříková a kol., 2004; Darras a kol., 2015; Manokaran a kol., 2020)

### **3.3.4 Postižení kostí**

Dlouho se mělo za to, že postižení kostí u chlapců s DMD souvisí s genetickým defektem genu pro dystrofin. Dnes však již víme, že podobné změny ve struktuře kostí jako u DMD se vyskytují v podstatě u všech onemocnění spojených s dlouhodobou imobilitou, kdy nedochází k normálnímu zatížení kostí a kostra se tak musí adaptovat na neobvyklý postoj a polohu končetin. Pro zdravý růst a vývoj kostí je totiž nezbytným stimulem jejich mechanické zatížení, které je vyvoláváno jednak samotnou tíhou těla, ale především kontrakcí svalů. U DMD vede progresivní ochabování svalů k útlumu tohoto mechanického zatížení a dochází proto k oslabování kostí, k jejich zvýšené resorpci a ke ztrátě kostní hmoty. Negativní vliv na vývoj kostí mohou mít i podvýživa, nedostatek vitamínu D nebo opoždění puberty. (Emery, Muntoni, Quinlivan, 2015; Pitts a Gordon, 2018)

Přímo na kostech se dá pozorovat několik změn. Jedná se například o progresivní zužování diafýzy dlouhých kostí zmenšováním dřevné dutiny a později i tenčením kortikální kosti. Velikost epifýzy ale zůstává víceméně zachována, na rentgenovém snímku pak můžeme vidět typický tvar kosti (viz obr. 9). Obvykle je narušený i vývoj pánevních

kostí a lopatek. Rozvíjí se i další deformity, jako již zmiňovaná skolióza a lumbální lordóza nebo coxa valga (deformace krčku stehenní kosti, kdy úhel mezi krčkem a tělem stehenní kosti je více jak 125–130°). (Bezdíčková a Slezáková, 2010; Emery, Muntoni, Quinlivan, 2015)



**Obrázek 9:** Pažní kost chlapce s DMD s osteoporózou a výrazně ztenčenou diafýzou (Emery, Muntoni, Quinlivan, 2015)

Bylo prokázáno, že u chlapců s DMD se už ve velmi brzkém věku začíná rozvíjet osteoporóza. Obvykle k tomu začíná docházet již v době, kdy jsou ještě stále schopni pohybovat se samostatně a nejvíce jí bývají zasaženy dolní končetiny. Osteoporóza často vede k zvýšenému výskytu zlomenin, u starších chlapců někdy může být i příčinou zrychlené ztráty pohyblivosti. (Darras a kol., 2015)

Na základě provedených studií byla u pacientů s DMD zaznamenána zvýšená lomivost kostí – především dlouhých kostí a obratlů. Zlomeniny často vznikají v oblasti kolem kolenního kloubu, a to i jako důsledek minimálního traumatu. Chlapci (a obzvláště ti, kteří jsou léčeni pomocí vysokých dávek glukokortikoidů) mají také vyšší riziko výskytu zlomenin obratlů, které vznikají i bez zjevného vyvolávacího traumatu. Tyto

zlomeniny obratlů mohou být v některých případech asymptomatické, ale mohou se projevat i velmi silnou bolestí v oblasti zad. (Pitts a Gordon, 2018)

Darras a kol. (2015) uvádějí, že zlomeniny rukou a nohou jsou u pacientů s DMD naneštěstí velmi časté a jejich obvyklou příčinou je pád. Uvádí, že zlomeniny utrpělo přes 20 % pacientů s DMD ve věku od 1 roku do 25 let. Pitts a Gordon (2018) udávají, že se zlomeniny dolních končetin vyskytují hlavně u chlapců, kteří jsou stále ještě schopni se nezávisle pohybovat a často u nich vedou k trvalé ztrátě mobility. Zlomeniny horních končetin jsou zase nejčastější u chlapců s ortézami kolen a kotníků.

### **3.3.5 Neurokognitivní poruchy spojené s DMD**

Andrews a Wahl (2018) uvádějí, že u jedinců s DMD je IQ obecně sníženo, v průměru je však nižší pouze o jednu standardní odchylku oproti běžné populaci. Gelade (2008) uvádí, že hodnota jedné standardní odchylky činí pro obecnou populaci 15 IQ bodů. Andrews a Wahl (2018) dále tvrdí, že přibližně u jedné čtvrtiny pacientů s DMD však dochází k mentálnímu postižení s hodnotou IQ pod 70, je to způsobeno mutacemi, které postihují specifické izoformy dystrofinu.

Mezi pacienty s DMD se také častěji než v běžné populaci vyskytují poruchy učení a behaviorální poruchy jako je autismus, porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD), obsedantně-kompulzivní porucha či úzkosti. Téměř polovina jedinců s DMD má nějakou poruchu učení, často však zůstávají nediodagnostikovány nebo jsou diagnostikovány později, protože se nejčastěji jedná o poruchy pozornosti nebo schopnosti organizace, které ve třídě nepůsobí rušivým dojmem. (Andrews a Wahl, 2018)

Uvádí se, že u jedinců s DMD je zvýšený výskyt epilepsie, která postihuje téměř 8 % pacientů. Bylo též zjištěno, že u chlapců s DMD trpících zároveň epilepsií je zvýšené riziko výskytu poruch spánku a ADHD, než u jedinců s DMD, kteří epilepsií netrpí. (Hendriksen a kol., 2018)

V mozku dochází k expresi různých izoform dystrofinu. Existuje několik hypotéz, které popisují jejich možný vliv na neurony a astrocyty, ale stále není zcela jasné, jaký přesný vliv tyto izoformy mají na kognitivní funkce. (Doorenweerd, 2020)

Riziko výskytu kognitivní poruchy u pacientů s DMD je spojeno s lokalizací mutace na DMD genu, což vede k absenci určité izoformy. Nejnižších výsledků dosahují pacienti, kteří mají mutaci v distální části genu, a proto jsou u nich postiženy všechny izoformy.

Nejvyššího skóre naopak dosahují jedinci, u kterých chybí jen izoforma dystrofinu plné délky. (Doorenweerd a kol., 2017)

Doorenweerd a kol. (2017) dále uvádějí, že jedinci, kterým chyběla konkrétně izoforma Dp140 si vedli špatně ve všech neuropsychologických testech. Vykazovali zhoršené obecné kognitivní funkce, verbální paměť, pozornost a výkonnostní funkce.

Podle Doorenweerd (2020) mohou mít u jedinců s DMD komorbidity týkající se mozku ve skutečnosti větší vliv na rodinu než omezená hybnost. Uvádí též, že neurokognitivní postižení bývá většinou neprogresivní, ale zmiňuje i studie prováděné na starších pacientech s DMD pomocí CT snímkování, které ukazují na možnou progresivní kortikální atrofii.

### **3.4 Průběh onemocnění**

U většiny pacientů dochází k manifestaci prvních příznaků a k diagnostikování nemoci před pátými narozeninami. Opožděné stanovení diagnózy bývá časté u dětí trpících zároveň i autismem či těžkou mentální retardací, čímž dochází k maskování svalové slabosti. (Emery, Muntoni, Quinlivan, 2015)

Suthar a Sankhyan (2018) rozdělují onemocnění do pěti fází: presymptomatická, brzká chodící a pozdní chodící fáze, brzká nechodící a pozdní nechodící fáze.

Presymptomatická fáze trvá od narození do přibližně dvou let věku dítěte. Chlapci jsou v tomto věku klinicky asymptomatictí. U některých novorozenců s DMD je však popisována hypotonie, ta se může rozvinout i později v dětství. Motorický vývoj chlapců s DMD je opožděný, začínají stát i chodit později a jejich chůze je nemotorná a nejistá. Dále můžeme u těchto dětí často pozorovat i opožděný intelektuální vývoj, chlapci s DMD typicky začínají mluvit až později, většina z nich se však nakonec mluvit naučí. Může se objevovat i celkové neprospívání dítěte. (Suthar a Sankhyan, 2018; Emery, Muntoni, Quinlivan, 2015)

Brzká chodící fáze trvá asi od dvou do šesti let. Chlapci v tomto období často padají a mívají problémy s chůzí do schodů a se vstáváním ze sedu, objevuje se tzv. Gowersovo znamení. Dochází ke zvětšení lýtek a ke vzniku svalové slabosti. Uvádí se, že téměř žádný z pacientů nebyl nikdy schopen správně běhat nebo skákat. (Suthar a Sankhyan, 2018; Emery, Muntoni, Quinlivan, 2015)

Pozdní chodící fáze trvá přibližně od šesti do jedenácti let. Svaly se stávají slabší a slabší, dítě ztrácí schopnost vstát ze země. Na konci této fáze ztrácí chlapec schopnost chůze a je odkázán na invalidní vozík, v rozvinutých státech k tomu nejčastěji dochází kolem 13–14 let. (Suthar a Sankhyan, 2018)

Brzká nechodící fáze trvá asi od deseti do patnácti let. Se ztrátou schopnosti chůze postupuje proces ochabování svalů rychle, což vede k omezení pohyblivosti a kontrakturám nejdříve dolních končetin a později horních končetin. Skolióza a ochabování dýchacích svalů ohrožují dýchání, funkční testy plic ukazují na snížení vitální kapacity a celkové kapacity plic. (Suthar a Sankhyan, 2018)

Pozdní nechodící fáze je nejčastěji u pacientů starších patnácti let. Pro toto období je typická výrazná slabost horních končetin a kontraktury dolních končetin, dechová nedostatečnost se ztrátou schopnosti kašle, kardiomyopatie a kyfoskolióza. (Suthar a Sankhyan, 2018)

Landsfeldt a kol. (2020) na základě provedené meta-analýzy došli k závěru, že pro většinu pacientů s DMD jsou fatální srdeční nebo respirační komplikace. Očekávaný průměrný věk dožití pro pacienty s přístupem k umělé ventilaci je kolem třiceti let. Průměrná délka života u pacientů, kteří přístup k umělé plicní ventilaci nemají, je výrazně kratší a činí jen přibližně 19 let.

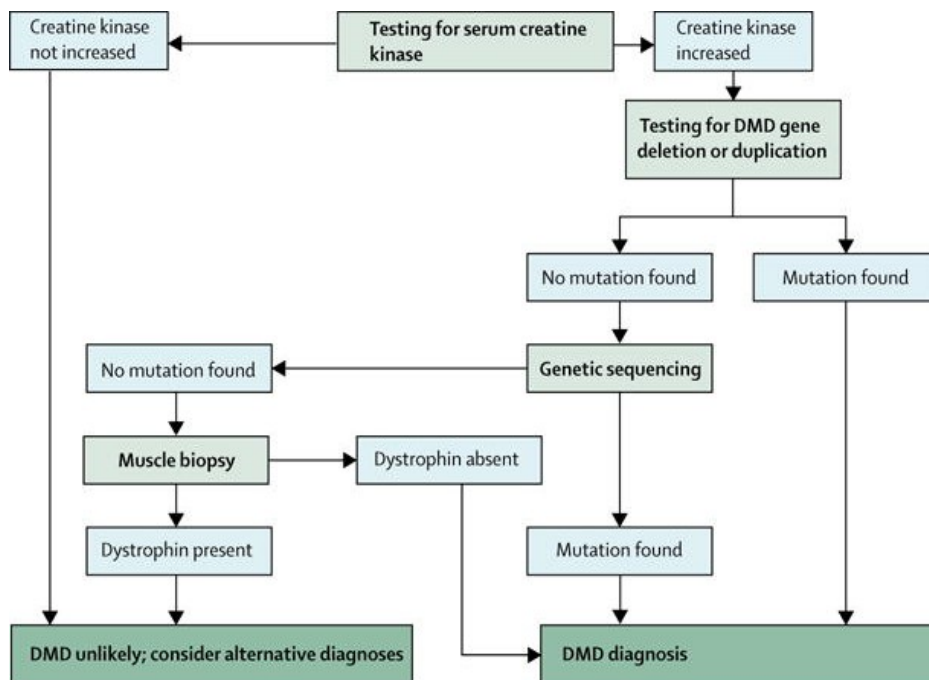
Z uvedené meta-studie též vyplývá, že během posledních dekád se očekávaná doba dožití výrazně zvýšila, je to dáno nejen zavedením dýchací podpory do léčby, ale také zavedením metod léčby chránících srdce. Někteří pacienti s DMD narození v této době se proto na základě současných studií mohou dočkat i čtvrté dekády svého života. Emery, Muntoni a Quinlivanová (2015) k tomuto tématu dodávají, že předpokládaný věk dožití nekoresponduje ani tolik s věkem, ve kterém dojde k propuknutí prvních příznaků. Spíše dle nich koreluje s věkem, kdy se chlapec stane závislým na kolečkovém křesle.

## 4 DIAGNOSTIKA DMD

Správná a včasná diagnóza je základem pro optimální zahájení léčby. Diagnostický proces obvykle začíná v dětství, kdy si můžeme povšimnout prvních příznaků, jako jsou slabost nebo chození po špičkách, případně už u novorozenců, pokud byl výskyt DMD zaznamenán v rodině. V ideálním případě by mělo co nejdříve následovat doporučení k neuromuskulárnímu specialistovi a genetické vyšetření pro potvrzení diagnózy. (Birnkranz a kol., 2018)

Podobné projevy jako DMD má i řada jiných neuromuskulárních chorob, o některých z nich jsem se již zmiňovala dříve. Pro správné stanovení diagnózy je tedy nezbytné provést řadu diferenciálně diagnostických testů. (Bednařík, 2004)

Při podezření na DMD se provádí stanovení sérové kreatinkinázy, genetické testování a svalová biopsie. Diagnostické metody zůstávají v podstatě stejné už od roku 2010 (viz obr. 10). (Birnkranz a kol., 2018)



**Obrázek 10:** Diagnostický postup při podezření na DMD (Birnkranz a kol., 2018, upraveno)

## 4.1 Biochemické testy

Hladiny sérové kreatinkinázy jsou u chlapců s DMD výrazně zvýšené (10–200 x), a to dokonce už u novorozenců, kdy je chlapec jinak ještě asymptomatický. V prvních letech života její hladina vzrůstá a vrcholí kolem 3. roku, v následujících letech však její koncentrace postupně klesá. Tento pokles činí přibližně 20 % za rok a jeho příčinou je postupná ztráta svalových vláken, která jsou zdrojem tohoto enzymu. V pozdních fázích onemocnění se tedy její koncentrace mohou blížit normálním hodnotám. (Emery, Muntoni, Quinlivan, 2015; Darras a kol. 2015)

Zvýšení koncentrace můžeme zaznamenat i u jiných sérových enzymů, jako jsou alaninaminotransferáza, asparátaminotransferáza nebo laktátdehydrogenáza. (Birnkranz a kol., 2018)

## 4.2 Genetické testování

Nejběžnějším typem mutace dystrofinového genu je delece nebo duplikace, nejprve se proto provádí test k odhalení tohoto druhu mutací. Pokud je negativní, provádí se genetické sekvenování k odhalení ostatních typů mutací. Pokud ani tento test nic neprokáže, přistupuje se ke svalové biopsii. (Birnkranz a kol., 2018)

## 4.3 Svalová biopsie

Pod mikroskopem můžeme vidět charakteristicky degenerovaná nebo nekrotická svalová vlákna, která se často vyskytují ve shlucích. Kolem nekrotických vláken pozorujeme makrofágy a CD4+ lymfocyty. Pozorovatelná jsou také malá nezralá svalová vlákna s jádry v centrální oblasti, která ukazují na svalovou regeneraci z myoblastů. Tento obraz je typický pro časnou fázi onemocnění, kdy regenerační procesy kompenzují ty nekrotické. V pozdějších fázích se regenerační kapacita svalu vyčerpá a svalová vlákna začnou být nahrazována pojivovou a tukovou tkání. (Deconinck a Dan, 2007)

Biopsický materiál se nezkoumá pouze ve světelném mikroskopu, ale provádí se i testování na přítomnost dystrofinu, např. metodou Western blot nebo imunohistochemickým testováním. (Birnkranz a kol., 2018; Darras a kol., 2015)

Dalším typickým nálezem při provádění svalové biopsie u pacientů s DMD je zvýšení hladiny prozánětlivých cytokinů, včetně faktoru nádorové nekrózy (TNF)  $\alpha$ , interleukinu 6, interleukinu-1 $\beta$  a interleukinu 17. Příčinou sekrece těchto prozánětlivých

imunitních mediátorů je chronický zánět, který je způsobený poškozením svalových vláken vlivem kontrakcí, před kterým by je normálně chránil dystrofin. (Rae a O'Malley, 2016)

#### **4.4 Prenatální diagnostika**

Prenatální testování se provádí u žen, o kterých je známo, že by mohly být přenašečkami. Nejdříve se určuje pohlaví plodu a až poté se hledá případná přítomnost mutace. V krajních případech při neprůkaznosti genetických testů se může přistoupit až k svalové biopsii plodu. (Darras a kol., 2015)



## 5 LÉČBA DMD

DMD je, jak již bylo řečeno, nevléčitelná choroba s poměrně předvídatelným průběhem. Potřebná péče o pacienty se musí přizpůsobovat aktuálnímu stádiu nemoci a je multidisciplinární. Na péči se podílí pediatr, neurolog, fyzioterapeut a ortoped, specialisté na genetiku, endokrinolog, kardiolog a další specialisté z různých oborů. (Darras a kol., 2015)

Důležitou roli zastávají i řečovní specialisté a psycholog. Ten pomáhá nejen přímo pacientovi, ale může být výraznou pomocí i pro jeho rodinu. (Darras a kol., 2015)

Významnou roli zastává i zkušený dietolog či výživový specialista a též gastroenterolog při řešení problémů s výživou. V mládí mají totiž pacienti s DMD sklony k obezitě, které zvyšuje i léčba glukokortikoidy. V pozdějších fázích onemocnění je zase vyšší riziko podvýživy kvůli problémům s polykáním, v některých případech je nutné zavedení parentální výživy. Časté jsou i problémy se zácpou, která vyžaduje zpravidla denní podávání laxativ. (Birnkranz a kol., 2018)

### 5.1 Glukokortikoidy

Terapie podáváním glukokortikoidů je v současnosti nejrozšířenější používaná metoda léčby DMD. Je dokázáno, že prodlužuje chodící stádium o dva roky, dále snižuje frekvenci výskytu skoliózy a také se podílí na zlepšení srdečních a respiračních funkcí. Přesný mechanismus působení kortikosteroidů na pacienty s DMD však není znám (Darras a kol., 2015; Ward a Weber, 2019)

Ward a Weber (2019) uvádějí, že dlouhodobé podávání glukokortikoidů dokáže zajistit poměrně dobrou kvalitu života pro pacienty až do jejich třiceti let.

#### 5.1.1 Vedlejší účinky podávání glukokortikoidů

Podávání glukokortikoidů má za následek i řadu nežádoucích účinků. Mezi nejčastěji se vyskytující vedlejší účinky patří osteoporóza a s ní spojený zvýšený výskyt zlomenin, lineární zpomalení růstu či jeho zastavení nebo opožděný nástup puberty. Řada chlapců dlouhodobě léčených glukokortikoidy si vyvine Cushingoidní vzhled. (Ward a Weber, 2019)

Andrews a Wahl (2017) jako další časté vedlejší účinky glukokortikoidové terapie uvádějí přibírání na váze a změny chování jako jsou hyperaktivita a nepozornost. Ty se často objevují v počátcích terapie a lze se s nimi poměrně snadno vypořádat pomocí úpravy dávkování. Z dlouhodobých vedlejších účinků jmenují kromě růstové retardace, opožděné puberty a demineralizace kostí také třeba gastroezofageální refluxní chorobu, která je známá též jako GERD.

Ward a Weber (2019) upozorňují, že při předepisování glukokortikoidů je třeba myslet i na včasnou prevenci osteoporózy a opožděné puberty jako na významnou součást multidisciplinární péče o pacienta s DMD. Udávají též, že léčba malého vzrůstu v souvislosti s podáváním glukokortikoidů zůstává kontroverzní. Dosud nebyla navržena žádná přijatelná terapie, která by dokázala potlačit jejich negativní vliv na růst jedince.

#### ***5.1.1.1 Opožděná puberta***

Další častou endokrinní abnormalitou, se kterou se setkáváme při léčbě DMD, je hypogonadotropní hypogonadismus. Studie uvádějí, že většina dospívajících na vysoké denní dávce glukokortikoidů má opožděnou nebo chybějící pubertu. Na rozdíl od růstu se však nezdá, že by pubertální vývoj chlapců s DMD byl ovlivněn i při absenci léčby glukokortikoidy. Podobně jako malý vzrůst může opožděná puberta nepříznivě ovlivnit sebevědomí a zhoršovat kvalitu života během dospívání. Obecně navíc nedostatek testosteronu může mít i negativní vliv na kognitivní vývoj a stav kostí. (Ward a Weber, 2019)

Wood a kol. (2015) na základě provedené studie navrhuje jako řešení opožděné puberty substituci testosteronu. Ten se běžně užívá pro léčbu jedinců s hypogonadismem a i u pacientů s DMD s ním zaznamenali dobré výsledky a byl jimi dobře snášen. Jako ideální věk pro zahájení substituční terapie uvádějí 12 let. O testosteronu je známé, že má pozitivní vliv na svalovou sílu, a navíc je puberta kritickým obdobím pro růst a mineralizaci kostí. Hypogonadismus jako takový je brán jako rizikový faktor pro vznik osteoporózy. Autoři studie předkládají hypotézu, že včasné vyvolání puberty by mohlo zlepšit mobilitu u pacientů s DMD.

#### ***5.1.1.2 Osteoporóza***

U malých dětí je léčba kortikosteroidy spojená s nárůstem minerální hustoty kostí, protože jim tato léčba umožňuje být aktivnější, což napomáhá správnému a zdravému

vývoji kostí, o kterém jsem se již zmiňovala. U starších chlapců je však tato léčba naopak spojována se zvyšováním rizika rozvoje osteoporózy. (Emery, Muntoni, Quinlivan, 2015)

## **5.2 Fyzioterapie a rehabilitace**

Fyzioterapie je základní součástí léčby každého pacienta s DMD, měla by být prováděna ve všech stádiích onemocnění přizpůsobena individuálním potřebám pacienta. Vzhledem k prodlužující se délce života pacientů s DMD se významnou součástí léčby stala prevence kontraktur, aby byly zachovány funkční schopnosti pacienta a přijatelná kvalita života. Zachování rozsahu kloubů je důležité pro správné polohování a jako prevence bolesti. (Choi a kol., 2018; Darras a kol., 2015)

Pasivní strečink dolních končetin jako prevenci kontraktur je třeba začít provádět co nejdříve po stanovení diagnózy, ideálně denně. V rané fázi onemocnění se doporučuje submaximální aerobní cvičení, např. plavání nebo cyklistika. Pacienti by se naopak měli vyhýbat příliš intenzivnímu cvičení nebo silovému tréninku. (Birnkranz a kol., 2018)

## **5.3 Ortopedická léčba**

Pro zlepšení kvality života a prodloužení samostatnosti se předepisuje použití různých kompenzačních pomůcek. K prodloužení chodící fáze se používají ortézy, které při správném použití prodlužují schopnost chůze až o dva roky. V pozdějších fázích se využívá pomůcek pro pasivní stání, které umožňují zaujetí vzpřímené polohy, což má pozitivní vliv na protahování nohou, a samozřejmě vozíčků. (Emery, Muntoni, Quinlivan, 2015)

Důležitou součástí léčby je i prevence skoliózy v době, kdy je chlapec upoután na vozík. Používá se speciální sedátko a také je třeba chlapce naučit správné pozici při sezení. To vše má však pouze omezený efekt. U chlapců s pokročilou skoliózou se doporučuje operační stabilizace páteře, která může výrazně zlepšit kvalitu života a ulevit od bolestí. Operaci je třeba provést, než se kardiomyopatie stane klinicky významná a respirační potíže příliš závažné. (Emery, Muntoni, Quinlivan, 2015)

## **5.4 Léčba respiračních potíží**

Jelikož mohou být respirační onemocnění pro chlapce s DMD velmi nebezpečná, doporučuje se jim očkování proti chřipce a pneumokokovému zápalu plic. (Birnkranz a kol., 2018)

V době, kdy pacient přestává chodit, se zpravidla zhoršuje i vitální kapacita plic. V této počáteční fázi se obvykle doporučuje jednou až dvakrát denně provést hluboký „nádech“ pomocí dýchacího vaku nebo zařízení s obdobnou funkcí. Vitální kapacitu může zvýšit i již zmíněná operace skoliózy. (Birnkranz a kol., 2018)

V pozdějších fázích je třeba provádět asistované vykašlávání a zavedení ventilační podpory. Zpočátku se využívá neinvazivní ventilační podpora pouze v noci, s postupem nemoci se však její použití stává nezbytné i za dne. V závislosti na stavu pacienta může být vhodné i zavedení invazivní podpory ventilace. (Birnkranz a kol., 2018; Darras a kol., 2015)

## **5.5 Léčba srdečních potíží**

Stav srdce je potřeba pravidelně a preventivně monitorovat, jelikož je jeho poškození nejčastější příčinou smrti u pacientů s DMD. Ke zpomalení progresu myopatie se podávají inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátory receptoru 1 pro angiotensin II (ARBs). Podávání ACE v kombinaci s beta blokátory by mělo zlepšovat funkci levé komory. (Darras a kol., 2015)

Pro pacienty se sníženou ejekční frakcí může být vhodné zavedení implantovatelného kardioverter-defibrilátoru. V krajních fázích může být potřeba zavedení mechanické podpory oběhu, to se však pojí s řadou rizik, je proto nutné její zavedení pečlivě zvažovat. Teoreticky je možná i transplantace srdce, záleží však na stavu pacienta. (Birnkranz a kol., 2018)

## ZÁVĚR

Tématem této práce je Duchennova muskulární dystrofie. Úvodní část popisuje významné milníky ve výzkumu muskulárních dystrofií a také nejběžněji se vyskytující druhy svalových dystrofií. Další část práce je věnována výskytu onemocnění v populaci a jeho pravděpodobným příčinám a genetickému podkladu. Dále se věnuje klinickým příznakům a komplikacím vyskytujícím se u této choroby. Poslední část práce je věnována diagnostickým postupům a současným nejrozšířenějším metodám léčby.

V posledních letech došlo k výraznému prodloužení předpokládané doby dožití u pacientů s DMD a paliativní péče zaznamenala díky moderním technologiím výrazné zlepšení, i přes to kvalita života pacientů není příliš dobrá.

V současné době stále není znám přesný princip působení dystrofinu ve svalu, je proto potřeba provést další výzkumy k odhalení mechanismu jeho působení.

Další výzkumy a inovace jsou potřebné i na poli léčby, v současnosti je hlavním léčebným postupem fyzioterapie v kombinaci s podáváním glukokortikoidů, které však mají řadu nepříjemných nežádoucích účinků.

## POUŽITÁ LITERATURA

ADORISIO, R. a kol., 2020. Duchenne Dilated Cardiomyopathy: Cardiac Management from Prevention to Advanced Cardiovascular Therapies. *Journal of Clinical Medicine* [online]. roč. 9, č. 10, s. 3186. DOI: 10.3390/jcm9103186.

ANDREWS, G. A., WAHL, R. A., 2018. Duchenne and Becker muscular dystrophy in adolescents: current perspectives. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics* [online]. roč. 9, s. 53-63. DOI: 10.2147/AHMT.S125739.

ARCHER, J. E. a kol., 2016. Duchenne muscular dystrophy: the management of scoliosis. *Journal of Spine Surgery* [online]. roč. 2, č. 3, s. 185-194. DOI: 10.21037/jss.2016.08.05.

BAGLEY, W. H., YANG, H., SHAH, K. H., 2007. Rhabdomyolysis. *Internal and Emergency Medicine* [online]. roč. 2, s. 210-218. DOI: 10.1007/s11739-007-0060-8.

BEDNAŘÍK, J., 2004. Svalové dystrofie. *Neurologie pro praxi* [online]. č. 3, s. 137-141.

BERTINI, E. a kol., 2011. Congenital Muscular Dystrophies: A Brief Review. *Seminars in Pediatric Neurology* [online]. roč. 18, č. 4, s. 277-288. DOI: 10.1016/j.spen.2011.10.010.

BEZDÍČKOVÁ, M., SLEZÁKOVÁ, L., 2010. *Ošetrovatelství v chirurgii II*. Praha, Grada, s. 300, ISBN: 978-80-247-3130-8.

BIRNKRANT, D. J. a kol., 2018. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet Neurology* [online]. roč. 17, č. 3, s. 251-267. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3.

BIRNKRANT, D. J. a kol., 2018. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health and orthopaedic management. *The Lancet Neurology* [online]. roč. 17, č. 4, s. 347-361. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5.

BISSONNETTE, B. a kol., 2006. *Syndromes: Rapid Recognition and Perioperative Implications*. New York, McGraw-Hill, s. 852, ISBN: 0-07-135455-7.

BRAIS, B., 2011. Oculopharyngeal muscular dystrophy. *Handbook of Clinical Neurology* [online]. roč. 101, s. 181-192. DOI: 10.1016/b978-0-08-045031-5.00014-1.

CGU, L. M., MORAN, E., 2018. The Limb-Girdle Muscular Dystrophies: Is treatment on the Horizon?. *Neurotherapeutics* [online]. roč. 15, č. 4, s. 849-862. DOI: 10.1007/s13311-018-0648-x.

COOPER, D. N., UPADHYAYA, M., 2005. *FSHD Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy: Clinical Medicine and Molecular Cell Biology*. 2nd ed., Londýn a New York, Taylor & Francis, s. 413, ISBN: 0-203-48367-7.

DA SILVA, T. D. a kol., 2016. Pain characterization in Duchenne muscular dystrophy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* [online]. roč. 74, č. 9, s. 767-774. DOI: 10.1590/0004-282x20160107.

DARRAS, B. T. a kol., 2015. *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence: A Clinician's Approach*. 2nd ed., London, Elsevier, s. 1122, ISBN 978-0-12-417044-5.

DECONINCK, N., DAN, B., 2007. Pathophysiology of Duchenne Muscular Dystrophy: Current Hypotheses. *Pediatric Neurology* [online]. roč. 36., č. 1, s. 1-7. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2006.09.016.

DEINDL, S. a kol., 2013. ISWI Remodelers Slide Nucleosomes with Coordinated Multi-Base-Pair Entry Steps and Single-Base-Pair Exit Steps. *Cell* [online]. roč. 152, č. 3, s. 442-452. DOI: 10.1016/j.cell.2012.12.040.

DINH, L. T., a kol., 2018. Mosaicism in carrier of Duchenne muscular dystrophy mutation – Implication for prenatal diagnosis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* [online]. roč. 57, č. 6, s. 878-880. DOI: 10.1016/j.tjog.2018.10.019.

DOORENWEERD, N., 2020. Combining genetics, neuropsychology and neuroimaging to improve understanding of brain involvement in Duchenne muscular dystrophy – a narrative review. *Neuromuscular disorders* [online]. roč. 30, č. 6, s. 437-

442. DOI: 10.1016/j.nmd.2020.05.001.

DOORENWEERD, N. a kol., 2017. Timing and localization of human dystrophin isoform expression provide insight into the cognitive phenotype of Duchenne muscular dystrophy. *Scientific Reports* [online]. roč. 7, č. 1. DOI: 10.1038/s41598-017-12981-5.

DUAN, D. a kol., 2021. Duchenne muscular dystrophy. *Nature Reviews Disease Primers* [online]. roč. 7, č. 1. DOI: 10.1038/s41572-021-00248-3.

EMERY, A. E. H., MUNTONI, F., QUINLIVAN, R., 2015. *Duchenne Muscular Dystrophy*. 4th ed., Oxford, Oxford university press, s. 308, ISBN 978-0-19968148-8.

EMERY, A. E. H., EMERY, M. L. H., 2011. *The history of a genetic disease: Duchenne muscular dystrophy or Meryon's disease*. 2nd ed., Oxford, Oxford university press, s. 230, ISBN 978-0-19-959147-3.

ESSAWY, N. a kol., 2019. An Emerin LEM-Domain Mutation Impairs Cell Response to Mechanical Stress. *Cells* [online]. roč. 8, č. 6, s. 570. DOI: 10.3390/cells8060570.

FAYSSOIL, A. a kol., 2010. Cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: pathogenesis and therapeutics. *Heart Failure Reviews* [online]. roč. 15, č. 1, s. 103-107. DOI: 10.1007/s10741-009-9156-8.

GARCÍA-PELAGIO, K. P. a kol., 2011. Biomechanics of the sarkolema and costameres in single skeletal muscle fibers from normal and dystrophin-null mice. *Journal of Muscle Research and Cell Motility* [online]. roč. 31, č. 5-6, s. 323-336. DOI: 10.1007/s10974-011-9238-9.

GARNER-MEDWIN, D., 1980. Clinical features and classification of the muscular dystrophies. *British medical bulletin* [online]. roč. 36, č. 2, s. 109-115. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a071623.

GELADE, G. A., 2008. IQ, cultural values, and the technological achievement of nations. *Intelligence* [online]. roč. 36, č. 6, s. 711-718. DOI: 10.1016/j.intell.2008.04.003.

GHAOUI, R. a kol., 2015. Use of Whole-Sequencing for Diagnosis of Limb-Girdle



Muscular Dystrophy. *JAMA Neurology* [online]. roč. 72, č. 12, s. 1424-1432. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2274.

GLASS, D. J., 2005. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* [online]. roč. 37, č. 10, s. 1974-1984. DOI: 10.1016/j.biocel.2005.04.018.

HAUSER, S. L., JOSEPHSON, S. A., 2017. *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*. 4th ed., New York, McGraw-Hill Education, s. 944, ISBN: 978-1-25-983587-2.

HAVLOVÁ, M., KRAUS, J., Progresivní svalová onemocnění [online] [cit. 15.8.2020]. Dostupné z: <https://www.czech-neuro.cz/content/uploads/2018/07/t165.pdf>.

HARPER, P. S., TANSEY, E. M., REYNOLDS, L. A., 2010. *Clinical genetics in Britain: Origins and development*. Londýn, The Trustee of the Wellcome Trust, s. 146, ISBN: 978-085484-127-1.

HELLER, S. A. a kol., 2020. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *MUSCLE & NERVE* [online]. roč. 61, č. 4, s. 436-448. DOI: 10.1002/mus.26782.

HENDRIKSEN, R. G. F. a kol., 2018. Brain-related comorbidities in boys and men with Duchenne Muscular Dystrophy: A Descriptive study. *European Journal of Paediatric Neurology* [online]. roč. 22, č. 3, s. 466-497. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.12.004.

HERZFELD, D. J. a kol., 2018. Encoding of error and learning to correct that error by the Purkinje cells of the cerebellum. *Nature neuroscience* [online]. roč. 21, č. 5, s. 736-743. DOI: 10.1038/s41593-018-0136-y.

HILTON-JONES, D., TURNER, M. R., KENNARD, CH., 2014. *Oxford textbook of neuromuscular disorders*. Oxford, Oxford university press, s. 381, ISBN 978-0-19-969807-3.

HUML, R. A., 2015. *Muscular dystrophy: A Concise Guide*. New York, Springer, s. 190, ISBN:978-3-319-17362-7.

CHELLY, J. a kol., 1986. De novo DNA microdeletion in a girl with Turner syndrome and Duchenne muscular dystrophy. *Human Genetics* [online]. roč. 74, č. 2, s. 193-196. DOI: 10.1007/bf00282093.

CHIO, Y. a kol., 2018. Lower extremity joint contracture according to ambulatory status in children with Duchenne muscular dystrophy. *BMC Musculoskeletal Disorders* [online]. roč. 19, č. 1. DOI: 10.1186/s12891-018-2212-6.

KAKULAS, B. A., 2008. A brief history of muscular dystrophy research: A personal perspective. *Neurology India* [online]. roč. 56, č. 3, s. 231-235. DOI: 10.4103/0028-3886.43440.

KERR, T. P. a kol., 2008. Spinal stability is improved by inducing a lumbar lordosis in boys with Duchenne Muscular Dystrophy: A pilot study. *Gait & Posture* [online]. roč. 28, č. 1, s. 108-112. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2007.10.008.

KINALI, M. a kol., 2007. Evolution of abnormal postures in Duchenne muscular dystrophy. *Annals of Indian Academy of Neurology* [online]. roč. 10, č. 5, s. 44-54.

KHINARI, S. a kol., 2013. Respiratory muscle dechne in duchenne muscular dystrophy. *Pediatric Pulmonology* [online]. roč. 49, č. 5, s. 473-481. DOI: 10.1002/ppul.22847.

KLIMEŠ, L., 2005. *Slovník cizích slov: nové, rozšířené a upravené vydání. 3. přepracované a rozšířené a doplněné vydání*, Praha, Státní pedagogické nakladatelství, s. 864, ISBN: 978-80-7235-446-7.

LALWANI, K. a kol., 2018. *Pediatric Anesthesia: A Problem-based Learning Approach*. Oxford, Oxford university press, s. 621, ISBN: 978-0-19-068515-7.

LANDFELDT, E. a kol., 2020. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology* [online]. roč. 35, č. 7, s. 643-653. DOI: 10.1007/s10654-020-00613-8.

LUNN, M. R., WANG, C. W., 2008. Spinal muscular atrophy. *The Lancet* [online]. roč. 371, č. 9630, s. 2120-2133. DOI: 10.1016/s0140-6736(08)60921-6.

LÜLLMANN-RAUCH, R., 2012. *Histologie. 3. vydání*, Praha, Grada, s. 556, ISBN:

978-80-247-3729-4.

MANOKARAN, R. K. a kol., 2020. Prevalence of smooth muscle dysfunction among children with Duchenne muscular dystrophy. *MUSCLE & NERVE* [online]. roč. 62, č. 6, s. 699-704. DOI: 10.1002/mus.27077.

MAŘÍKOVÁ, T., a kol., 2004. *Neurogenetika svalových dystrofií a kongenitálních myopatií*. Praha, MAXDORF, s. 323, ISBN 80-7345-015-1.

MORSE, C. I. a kol., 2020. Urinary incontinence in men with Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Plos one* [online]. roč. 15, č. 5. DOI: 10.1371/journal.pone.0233527.

MUNTONI, F., TORELLI, S., FERLINI, A., 2003. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *THE LANCET Neurology* [online]. roč. 2, č. 12, s. 731-740. DOI: 10.1016/s1474-4422(03)00585-4.

OKUBO, M., a kol., 2016. Genetic diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy using next-generation sequencing: validation analysis of DMD mutations. *Journal of Human genetics* [online]. roč. 61, č. 6, s. 483-489. DOI: 10.1038/jhg.2016.7.

PARENT, A., 2005. Duchenne De Boulogne: A Pioneer in Neurology and Medical Photography. *Canadian Journal of Neurological Sciences* [online]. roč. 32, č. 3, s. 369-377. DOI: 10.1017/s0317167100004315.

PÉRÉON, Y., MERCIER, S., MAGOT, A., 2015. Physiopathologie de la dystrophie musculaire de Duchenne. *Archives de Pédiatrie* [online]. roč. 22, č. 12, s. 18-23. DOI: 10.1016/S0929-693X(16)30004-5.

PITTS, S., GORDON, C. M., 2018. *A Practical Approach to Adolescent Bone Health: A Guide for the Primary Care Provider*. Cham, Springer, s. 274, ISBN: 978-3-319-72880-3.

RAE, M. G., O'MALLEY, D., 2016. Cognitive dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: a possible role for neuromodulatory immune molecules. *Journal of neuropsychology* [online]. roč. 116, č. 3, s. 1304-1315. DOI: 10.1152/jn.00248.2016.

RANKE, M. B., SAENGER, P., 2001. Turner's syndrome. *The Lancet* [online]. roč.

358, č. 9278, s. 309-314. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)05487-3.

SALZBERG, D. C., MANN, J. R., MCDERMOTT, S., 2018. Differences in Race and Ethnicity in Muscular Dystrophy Mortality Rates for Males under 40 Years of Age, 2006-2015. *Neuroepidemiology* [online]. roč. 50, č. 3-4, s. 201-206. DOI: 10.1159/000488244.

SHIH, J. A., FOLCH, A., WONG, B. L., 2020. Duchenne Muscular Dystrophy: the Heart of the Matter. *Current Heart Failure Reports* [online]. roč. 17, č. 3, s. 57-66. DOI: 10.1007/s11897-020-00456-0.

SCHORLING, D. C. a kol., 2020. Coagulation disorders in Duchenne muscular dystrophy? Results of a registry-based online survey. *Acta myologica: myopathies and cardiomyopathies: official journal of the Mediterranean Society of Myology* [online]. roč. 39, č. 1, s. 2-12. DOI: 10.36185/2532-1900-001.

SOUČEK, M., ŠPINAR, J., VORLÍČEK, J., 2011. *Vnitřní lékařství 1. díl*. Brno, Grada, s. 805, ISBN: 978-80-210-5418-9.

SUSSMAN, M., 2002. Duchenne muscular dystrophy. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* [online]. roč. 10, č. 2, s. 138-151. DOI: 10.5435/00124635-200203000-00009.

SUTHAR, R., SANKHYAN, N., 2018. Duchenne muscular dystrophy: A Practice Update. *The Indian Journal of Pediatrics* [online]. roč. 85, č. 4, s. 276-281. DOI: 10.1007/s12098-017-2397-y.

THADA, P. K., BHANDARI, J., UMAPATHI, K. K., Becker muscular dystrophy [online] [cit. 16.8.2020] Dostupné z: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556092/#\\_article-18176\\_s14\\_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556092/#_article-18176_s14_).

VAJSAR, J., KRAUS, J., 2012. Kongenitální svalové dystrofie. *Neurologie pro praxi* [online]. roč. 13, č. 4, s. 195-197.

WARD, L. M., WEBER, D. R., 2019. Growth, pubertal development, and skeletal health in boys with Duchenne Muscular Dystrophy. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* [online]. roč. 26, č. 1, s. 39-48. DOI:

10.1097/med.0000000000000456.

WOOD, C. L., 2015. Testosterone Treatment of Pubertal Delay in Duchenne Muscular Dystrophy. *Neuropediatrics* [online]. roč. 46, č. 6, s. 371-376. DOI: 10.1055/s-0035-1563696.

YIU, E. M., KORNBURG, A. J., 2015. Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Paediatrics and Child Health* [online]. roč. 51, č. 8, s. 759-764. DOI: 10.1111/jpc.12868.