

Fibrilace komor – první klinický projev myotonické dystrofie

MUDr. Marie Ryzí¹, MUDr. Pavel Vít¹, MUDr. Miroslava Burešová¹, MUDr. Michal Ryzí²

¹Pediatrická klinika LF MU a FN Brno

²Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno

Myotonická dystrofie typ 1 (MD1) je autosomálně dominantní onemocnění příčně pruhované i hladké svaloviny. Klinická symptomatologie choroby zahrnuje nejen svalové projevy, ale další příznaky pramenící z postižení zejména srdce, očí, centrálního nervového systému nebo některých žláz s vnitřní sekrecí.

V kazuistice je prezentován chlapec, u kterého byla v 10 letech diagnostikována asymptomatická MD1. V dalším období pak nebyl nejen neurologicky sledován, ale ani nikdy kardiologicky vyšetřen. V 17 letech při sportu zkolaboval a byla u něho zaznamenána závažná fibrilace komor. Následně byl chlapec komplexně vyšetřen a jako prevence další možné dysrytmie mu byl zaveden implantabilní kardioverter defibrilátor. Sdělení má připomenout, že svalová onemocnění mohou mít i některé jiné, nečasto opomíjené doprovodné projevy.

Klíčová slova: myotonická dystrofie typ I, fibrilace komor, implantabilní kardioverter defibrilátor.

Ventricular fibrillation as an initial clinical manifestation of myotonic dystrophy

Myotonic dystrophy type 1 (MD1) is an autosomal dominant disease affecting both striated and smooth muscle. Clinical symptomatology of the disease includes not only muscular manifestations but also other symptoms resulting, in particular, from the involvement of the heart, eyes, central nervous system or some endocrine glands.

A case report is presented of a boy who was diagnosed with asymptomatic MD1 at the age of ten years old. In the subsequent period, he had not been under neurological observation and had never undergone cardiological evaluation. At the age of 17, he had collapsed during sports and was found to have severe ventricular fibrillation. Subsequently, the boy underwent a comprehensive evaluation and had an implantable cardioverter-defibrillator inserted as a prevention of further possible dysrhythmia. The paper aims to point out that muscular diseases may involve some other, not uncommonly neglected accompanying symptoms.

Key words: myotonic dystrophy type I, ventricular fibrillation, implantable cardioverter-defibrillator.

Pediatr. praxi 2011; 12(5): 336–338

Úvod

U nemocí postihujících kosterní, ale i hladké svaly je nezbytné pamatovat také na postižení svaloviny srdeční. Zejména pak proto, že často stupeň postižení kosterních svalů neodpovídá rozsahu poškození tkáně myokardu. Klinicky významnou skutečností u těchto nemocných je vysoká dispozice k rozvoji fatálních poruch srdečního rytmu, respirační insuficience a svalové slabosti. K manifestaci zejména dysrytmií dochází snadno především v souvislosti s nevhodně vedenou celkovou anestézií, ale mohou se objevit také při zvýšené pohybové aktivitě nebo zcela spontánně.

Kazuistika

V rodinné anamnéze našeho pacienta dominuje neurologické postižení jeho sestry. V batolecím věku byla u ní s využitím metod molekulární genetiky diagnostikována klinicky symptomatická myotonická dystrofie typ 1 (MD1). V souvislosti s tímto onemocněním bylo provedeno genetické vyšetření ostatních rodinných příslušníků a MD1 byla prokázána u dívčina tehdy desetiletého bratra a také u matky obou

dětí; na rozdíl od dívky byla MD1 u její matky a bratra zcela asymptomatická.

V hochově osobní anamnéze nejsou žádné pozoruhodné údaje, jeho pohybový vývoj byl hodnocen jako normální. Naopak vývoj duševní byl hodnocen jako opožděný, včetně řeči, která byla zpomalená a obtížná. Chlapec proto začal od čtvrté třídy navštěvovat zvláštní školu. S odstupem tří let od stanovení diagnózy MD1 bylo u hochy provedeno EMG vyšetření, které potvrdilo změny odpovídající této nemoci. V dalším období však chlapec nebyl nikde neurologicky sledován, ani u něho nebyla provedena žádná

odborná vyšetření (např. kardiologické, endokrinologické). Po ukončení základního vzdělání se chlapec začal ve speciální škole připravovat v oboru pomocné kuchařské práce.

Ve věku sedmnácti let u něj náhle při sportovní činnosti došlo k bezvědomí. Přivolaná Rychlá zdravotnická pomoc (RZP) zachytila na EKG hrubovlnnou fibrilaci komor (obrázek 1), v rámci přednemocniční lékařské péče byla u pacienta provedena defibrilace, intubace a zahájena umělá plicní ventilace. Po následném kratším pobytu na anesteziologicko-resuscitačním oddělení bylo u chlapce provedeno celkové

Obrázek 1. EKG při příjezdu RZP – fibrilace komor



vyšetření cíleně zaměřené na orgánové systémy, které bývají u DM1 postiženy. Strukturované závěry těchto vyšetření byly následující:

Neurologie – pacient má jasně vyjádřen klasický fenotyp svalové myotonie s facies myotonica (obrázek 2) a dystrofickým habitem (tělesná hmotnost 49 kg, tělesná výška 169,5 cm, BMI 17,1). Při EMG byl prokázán nález myogenních potenciálů a myotonických výbojů, které jsou typickými koreláty DM1. Magnetická rezonance mozku objektivizovala mnohočetná drobná subkortikálně uložená ložiska demyelinizace v obou frontálních lalocích.

Obrázek 2. Fotografie chlapce (uveřejnění se souhlasem matky)



Endokrinologie – bohatá sekundarizace PH4, G4; obě varlata měkčí konzistence a menšího objemu (podle ultrazvukového vyšetření mělo levé varle objem 3,1 ml, pravé 4,2 ml), hydrokela vpravo, oboustranná cystis epididymis. Vyšetření širšího spektra sérových hladin hormonů neprokázalo žádné abnormality, podobně také nebyla prokázána porucha glukózové tolerance.

Oční vyšetření – nález normální.

Kardiologie – na klidovém EKG byla přítomna sinusová bradykardie 42/min. a hraniční hodnota intervalu PQ 0,20 sec (norma 0,20). Při 24hodinovém monitorování EKG byl přítomen trvale sinusový rytmus s nižším frekvenčním profilem – průměrná frekvence byla 59/min. (norma 73 ± 9). Při ultrazvukovém vyšetření srdce nebyla prokázána žádná abnormalita anatomická ani funkční. Během zátěžové ergometrie byla zaznamenána přiměřená frekvenční a tlaková reakce na zátěž. Vzhledem k maligní arytmií zachycené na EKG posádkou RZP byla po konziliárním vyšetření u chlapce doporučena implantace kardioverteru defibrilátoru (ICD), a to jako prevence možné další závažné dysrytmie. Do operačně vytvořené kapsy pod levým m. pectoralis major byl implantován ICD typ Medtronic Secura s elektrodou umístěnou v hrotu pravé srdeční komory. Po propuštění zůstává pacient v trvalém sledování všech uve-

dených odborností a je prozatím bez jakékoli farmakoterapie.

Diskuze

MD1 (m. Curschmann-Batten-Steinert, OMIM 160900) je autosomálně dominantně dědičné multisystémové onemocnění. Choroba je způsobena zvýšením počtu trinukleotidových repetitivních cytosin-tymin-guanin (CTG) na DMPK genu pro serin/threonin myotonin-proteinkinázu (chromozomální lokus 19q13.2-q13.3) (1). U zdravých jedinců je počet CTG sekvencí 5–27, u pacientů s MD1 je udáváno 50–20 000 sekvencí. Čím vyšší je počet repetitivních, tím časněji se MD1 manifestuje, má výraznější progresi i časnější úmrtí. Při přenosu z generace na generaci počet CTG trinukleotidů stoupá, čímž je vysvětlována manifestace onemocnění v časnějším věku (anticipace). Onemocnění patří mezi choroby, u kterých se uplatňuje genetický imprinting, tj. při přenosu od matky se frekvence trinukleotidů zvyšuje, přenos větších CTG komplexů od postižených otců je potlačen. Zvažovanými patogenetickými mechanismy vzniku myotonie jsou nadměrná exprese draslíkového kanálu a/ nebo zvýšení vodivosti buněčné membrány pro sodík. Prevalence MD1 se odhaduje pro Evropu kolem 4/100 000, v USA asi 13/100 000. Klinická manifestace MD1 představuje určité kontinuum od formy lehké až po těžkou a dělí se na částečně se překrývající 3 formy: mírnou, klasickou a kongenitální (2).

Mírná forma choroby je většinou charakterizována nevýraznou myotonií a kataraktou, u části nemocných bývá také diabetes mellitus. Pokud nejsou tito jedinci cíleně vyšetřováni např. pro pozitivní anamnestické údaje, pak většinou ani o svém postižení neví.

Klasická forma mívá obvykle 100–1 500 CTG repetitivních. Klinické projevy lze rozdělit na neuromuskulární a orgánové/systémové abnormality. Neuromuskulárními příznaky jsou kombinace predilekčně distální svalové slabosti (s oslabením dorzální flexe nohy a poruchami chůze, s oslabením dlouhých flexorů prstů a obtížemi s jemnými pohyby ruky), myotonie (perzistující svalová kontrakce a zpomalená dekontrakce projevující se na začátku pohybu, která se rozvíjením zmenšuje a mizí) (3) a slabosti hladkého svalstva v gastrointestinálním traktu. K neuromuskulárním příznakům patří také typická facies myotonica – vystouplé čelo, především v dospělosti frontální pleš, ptóza, atrofie maseterů, sternokleidomastoideů a svalů temporálních (4). Z orgánových/systémových abnormalit jsou u klasické formy MD1 popisovány projevy srdeč-

ní (převodní poruchy, srdeční selhání, prolaps mitrální chlopně), respirační (snížení rezistence na hypoxii, hypoventilace), endokrinní (diabetes mellitus, hypogonadismus, hyperparatyroidismus), gastrointestinální (dysfagie, průjem, zácpa, cholelitiáza), oční (katarakta, pigmentová retinopatie, snížený nitrooční tlak), kostní (vystouplé čelo, malá sella turcica, gotické patro) a poruchy centrálního nervového systému (změny osobnosti, kognitivní deficit, hypersomnie, změny bílé hmoty, korová atrofie).

Kongenitální forma onemocnění se vyskytuje u dětí matek s klinicky manifestní MD1. Častým prenatálním nálezem bývá polyhydramnion a děti se rodí s nízkou porodní hmotností. U dítěte zpočátku vidíme zcela odlišné symptomy, než jsou zjevné u matky. Vedoucím příznakem je difúzní svalová hypotonie („floppy infant“) se slabostí obličejového svalstva, s horním rtem tvaru obráceného „V“ (někdy označováno jako „rybí ústa“) a s poruchami sání. Při postižení dýchacích svalů se vyskytuje respirační insuficience s poměrně vysokou mortalitou. Mentální retardace je popisována u 50–60 % dětí s kongenitální formou MD1 a je pravděpodobně kombinací přímého efektu genetické mutace a hypoxické-ho postižení při respirační insuficienci.

Zvláštní pozornost u všech tří forem MD1 je třeba věnovat poškození myokardu, neboť včasná detekce může přispívat ke snížení morbidit a především pak mortality těchto nemocných. Rizikovými faktory pro postižení srdce jsou mužské pohlaví, vyšší věk a délka CTG tripletů. Podkladem kardiální léze je fibróza, hypertrofie myocytů a tuková degenerace převodního systému, zejména sinoatriálního a atrioventrikulárního uzlu, Hisova svazku a Purkyňových vláken (5). Degenerativní změny jsou přítomny i ve svalovině předsíní a komor, ale jejich progres v symptomatickou kardiomyopatii je vzácná. Náhlé úmrtí bývá způsobeno komorovými arytmiemi nebo kompletním AV blokem. K náhlé smrti však může u některých pacientů dojít i v případech AV bloku I. stupně. Literární sdělení uvádějí familiární tendenci k rozvoji srdečních arytmií (5). U většiny dospělých jedinců je prokazováno abnormní EKG, nejčastěji atrioventrikulární blok I. stupně a blokády Tawarových ramének. Převodní poruchy srdečního rytmu pak mohou vyústit v kompletní srdeční blok s potřebou kardiostimulace (6). Řada odborných společností ve svém konsenzu z roku 2002 doporučuje u svalových dystrofií zvážit zavedení trvalé stimulace již při nálezu AV blokády I. stupně (7). Asi 1/3 pacientů však zmírá náhlou smrtí, nežádka i v relativně mladém věku a při

minimálním neurologickém deficitu a navzdory provedené kardiologické intervenci (8).

Typická myotonie se nikdy nemanifestuje před 3.–4. rokem života. Myotonický vzorec v EMG se objevuje převážně až v 2. dekádě života, a proto je u kongenitální formy nález při tomto vyšetření nespecifický a většinou nevede k diagnóze. Diagnóza nemoci bývá stanovena podle klinického obrazu, v pozdějším věku pak i s využitím EMG nálezu. Přesvědčivý diagnostický závěr umožňuje DNA analýza s detekcí expanze CTG trinukleotidových repetitivních DMPK genu (1).

Kauzální léčba MD1 neexistuje. Symptomaticky jsou z neuromuskulárních projevů ovlivnitelné myotonické, nikoli dystrofické projevy. Účinné jsou léky, které ovlivňují sodíkový kanál a vedou ke snížení excitability buněčné membrány; takovými farmaky jsou např. mexiletin, fenytoin nebo karbamazepin. Potenciálními vedlejšími účinky této léčby jsou poruchy srdečního rytmu. U pacientů s myotonickou dystrofií může podání sukcinylcholinu v rámci celkové anestezie vyvolat těžkou myotonní reakci s nebezpečím perzistující respirační insuficience. Sukcinylcholin proto nesmí být těmto pacientům podán! Léčba jiných orgánových/systémových projevů onemocnění (např. katarakty, diabetes mellitus, hypogonadizmus atd.) se neliší od léčby jedinců bez MD1.

Nemocní s MD1 by měli být vždy komplexně vyšetřeni a soustavně sledováni. Minimálně jedenkrát ročně má být provedeno EKG a vyšet-

řeny sérové koncentrace glukózy i příslušných hormonů.

S přihlédnutím k uvedeným údajům byla tedy u našeho pacienta sice MD1 diagnostikována včas, ale zcela došlo k selhání jeho dalšího soustavného sledování, a to nejspíše v důsledku podcenění/opomnění, že svalová onemocnění mohou být provázena klinicky němým kardiálním poškozením. Prakticky jen včasným a úspěšným zásahem RZP došlo u chlapce k záchraně života. Pro úplnost všech informací ještě doplňujeme, že hochova matka s přibývajícím věkem subjektivně intenzivněji vnímá myotonické projevy nemoci, potíže má zejména při jemných pohybech rukou. Chlapcova sestra byla od stanovení MD1 komplexně sledována, má výrazně opožděný motorický vývoj a od šesti let věku je upoutána na invalidní vozík.

Závěr

Postižení srdce a příp. vznik závažných dysrytmií je často u pacientů s různými formami myotonie podceňováno. Kardiální symptomatologie bývá obvykle překryta dominující symptomatologií neurologickou nebo pro nevyjádřené neurologické projevy je kardiologické vyšetření opomíjeno. Je to však právě postižení srdce, které může zvyšovat mortalitu i morbiditu a výrazně nepříznivě ovlivnit průběh vlastního neurologického onemocnění. Je proto nezbytné pamatovat na možnost postižení srdce u neuromuskulárních poruch, neboť jen tak mohou být odhaleny klinicky asymptomatické formy

příslušné neurologické choroby a včas může být zahájena odpovídající léčba. Nutným požadavkem u těchto pacientů je jejich dlouhodobá a multidisciplinární dispenzarizace.

Literatura

1. Muntau AC. Pediatrie. Praha: Grada Publishing 2009: 581.
2. Ambler Z. Myotonická dystrofie. Neurol. praxi 2004; 3: 142–144.
3. Ambler Z. Význam elektromyografie v neurologii. Neurologie 2003. Edice Trendy v medicíně. Praha Triton 382.
4. Urbánek K. Neurodegenerativní onemocnění. Praha: Triton 2000: 223.
5. Phillips MF, Harper PS. Cardiac disease in myotonic dystrophy. Cardiovascular research 1997; 33: 13–22.
6. Lukl J, a kol. Srdeční arytmie. Aktuální problémy. Praha: Grada Publishing 1996: 228.
7. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NA-SPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. Circulation 2002; 106: 2145–2161.
8. Groh WJ, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. N Engl J Med 2008; 358: 2688–2693.

Článek doručen redakci: 23. 5. 2011

Článek přijat k publikaci: 9. 9. 2011

MUDr. Marie Ryží
Pediatrická klinika
LF MU a FN Brno
Černopolní 9, 625 00 Brno
marie.ryzi@seznam.cz

