proLékaře.cz | 6.11.2026

doi: 10.14735/amcsnn2019229

Genetika nervosvalových onemocnění

Genetics of neuromuscular diseases

1. Co musí znát klinik, který indikuje molekulárně genetická vyšetření?

Vyšetření by mělo být indikováno klinikem – neurologem nebo dětským neurologem, který je dostatečně poučen o klinickém obrazu nervosvalových chorob, chápe rámcově limity jednotlivých DNA vyšetření a v případě sekvenování nové generace dokáže pracovat s bioinformatickými zdroji tak, aby byl schopen korelovat popsané změny s klinickým obrazem a dalšími pomocnými metodami. Tedy v současné době především s MR svalů, histologickým vyšetřením nebo elektrofyziologií. Zvláště sekvenování nové generace vyžaduje, obrazně řečeno, i nervosvalové odborníky nové generace. Jde často o velmi vzácná onemocnění, kdy lze vzhledem k počtu obyvatel ČR počítat výskyt v jednotkách nebo desítkách případů pro celou populaci. Nepochybně tedy půjde o úzkou skupinu specialistů, kteří nejen proniknou do klinického obrazu těchto chorob, ale mají k dispozici celou řadu dalších velmi specifických vyšetřovacích metod.

2. Platí, že genetický podklad mají častěji svalové choroby se začátkem v dětství?

Přesněji lze formulovat asi takto: začíná-li svalová choroba v dětství, je s vysokou pravděpodobností hereditární. Manifestuje-li se svalová choroba až v dospělosti, je vějíř možností širší. Svalová slabost v dospělosti klade na diagnostiku podstatně vyšší nároky, protože zpravidla zvažujeme řadu možností především v oblasti získaných onemocnění (autoimunitní svalová onemocnění, endokrinní myopatie, toxický vliv léčiv apod.). Je třeba mít na paměti, že pro řadu svalových geneticky podmíněných chorob je zcela charakteristický rozvoj až v dospělosti: myotonická dystrofie 2. typu (MD2), adultní formy Pompeho nemoci a další. Instruktivní je práce francouzských autorů, kteří ve studii 50 pacientů starších 70 let se známkami histologicky prokázané myopatie nalezli hereditární příčinu v 43 % [1].

Kdy tedy uvažovat u dospělého pacienta o hereditární svalové chorobě? 1. Najdeme-li specifické znaky charakteru např. kataraktamyotonie svědčící pro MD; 2. Je přítomen charakteristický vzorec svalové slabosti: MD 1. typu (MD1), facioskapulohumerální svalová dystrofie (FSHD), okulofaryngeální svalové dystrofie (OPMD). U pletencové slabosti, která je obecně charakteristická zejména pro svalové choroby, pomýšlíme na hereditární původ vždy, když nemáme jiný důvod uvažovat o získané etiologii. Kriticky je nutné v tomto kontextu hodnotit zánětlivý infiltrát ve svalové biopsii – není zcela specifický pro autoimunitní myozitidu a naopak je častým nálezem u řady svalových dystrofií.

3. Liší se od sebe hereditární a získané myopatie v klinickém obraze, případně lze z fenotypu usuzovat na konkrétní hereditární myopatii?

Klinický obraz a pomocná vyšetření dávají určitá vodítka. Vysoká hladina kreatinkinázy svědčí pro nekrózu svalových vláken či membránový defekt. Kardiomyopatie se vyskytuje u některých svalových dystrofií (dystrofinopatie, některé pletencové svalové dystrofie), u jiných ji nenalézáme (FSHD). Velmi cenným je nález myotonických výbojů v EMG, který ve spojení s klinicky manifestní myotonií a kataraktou zpravidla vede ke správné diagnóze MD. Dalším vodítkem jsou extramuskulární projevy – kožní změny u pacientů se zánětlivými myopatiemi, retinální změny u pacientů s FSHD či specifické poruchy srdečního rytmu, jako jsou síňové zástavy u nemocných s X vázanou Emeryho-Dreifussovou svalovou dystrofií (EDMD).

Také je důležité vědět, že různé mutace v jednom genu mohou vyvolávat řadu velmi odlišných fenotypů. Mutace v genu pro Lamin A/C (*LMNA*) se např. mohou manifestovat širokým spektrem od EDMD přes pletencovou svalovou dystrofii, dilatační kardiomyopatii až po familiární parciální lipodystrofii, syndrom progerie či hereditární neuropatii 2. typu (CMT 2). Relativně uniformní obraz pletencových svalových dystrofií má naproti tomu jako podklad mutaci několika desítek genů (tab. 1) [2] . Tento návrh nové klasifikace pletencových svalových dystrofií vzešel z workshopu European Neuromuscular Centre v Naardenu v roce 2017 a byl v následujícím roce publikován v Neuromuscular Disorders. Hlavním důvodem nové klasifikace nebyl fakt, že došla písmena latinské abecedy, ale to, že původní nomenklatura vznikala určitým evolučním živelným způsobem a v současnosti již nevyhovuje řadě nových poznatků. Některé choroby byly vyřazeny – viz tab. 1 4. sloupec, naopak některé, jako kalpainopatie, získaly zastoupení mezi dominantními i recesivními poruchami.

Velmi cennou metodou je celotělová MR svalů, která podle vzorce postižení (pattern recognition) velmi napomáhá k přesnější klasifikaci hereditárních svalových chorob a korelaci dosud nejasných nálezů při masivním paralelním sekvenování. MR jako jediná ne-

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

S. Voháňka, E. Vlčková, J. Bednařík
Neurologická klinika LF MU a FN Brno

✉
prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., FCMA
Neurologická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: bednarik.josef@fnbrno.cz

Přijato k recenzi: 16. 10. 2018
Přijato do tisku: 14. 1. 2019

proLékaře.cz | 6.11.2026

Tab. 1. Návrh nové klasifikace pletencové svalové dystrofie [2].

Starý název	Gen	Nový název	Poznámka (důvod vyřazení)
LGMD 1A	*Myotilin*	myofibrilární myopatie	distální slabost
LGMD 1B	*LMNA*	EDMD	EDMD fenotyp
LGMD 1C	*CAV3*	rippling muscle disease	klinický obraz: rippling + myalgie
LGMD 1D LGMD	*DNAJB6*	LGMD D1 *DNAJB6*-related	
LGMD 1E	*DES*	myofibrilární myopatie	distální slabost a kardiomyopatie
LGMD 1F	*TNP03*	LGMD D2 *TNP03*-related	
LGMD 1G	*HNRNPDL*	LGMD D3 HNRNPDL-related	
LGMD 1H	*?*	nepotvrzeno	
LGMD 1I	*CAPN*	LGMD D4 calpain3-related	
LGMD 2A	*CAPN*	LGMD R1 calpain3-related	
LGMD 2B	*DYSF*	LGMD R2 dysferlin-related	
LGMD 2C	*SGCG*	LGMD R5 γ -sarcoglycan related	
LGMD 2D	*SGCA*	LGMD R3 α-sarcoglycan-related	
LGMD 2E	*SGCB*	LGMD R4 β-sarcoglycan-related	
LGMD 2F	*SGCD*	LGMD R6 δ-sarcoglycan-related	
LGMD 2G	*TCAP*	LGMD R7 telethonin-related	
LGMD 2H	*TRIM32*	LGMD R8 *TRIM 32*-related	
LGMD 2I	*FKRP*	LGMD R9 *FKRP*-related	
LGMD 2J	*TTN*	LGMD R10 titin-related	
LGMD 2K	*POMT1*	LGMD R11 *POMT1*-related	
LGMD 2L	*ANO5*	LGMD R12 anoctamin5-related	
LGMD 2M	*FKTN*	LGMD R13 Fukutin-related	
LGMD 2N	*POMT2*	LGMD R14 *POMT2*-related	
LGMD 2O	*POMGnT1*	LGMD R15 *POMGnT1*-related	
LGMD 2P	*DAG1*	LGMD R16 α-dystroglycan-related	
LGMD 2Q	*PLEC*	LGMD R17 plectin-related	
LGMD 2R	*DES*	myofibrilární myopatie	distální slabost
LGMD 2S	*TRAPPC11*	LGMD R18 *TRAPPC11*-related	
LGMD 2T	*GMPPB*	LGMD R19 *GMPPB*-related	
LGMD 2U	*ISPD*	LGMD R20 *ISPD*-related	
LGMD 2V	*GAA*	Pompeho nemoc	metabolická choroba, histologie
LGMD 2W	*PINCH2*	*PINCH-2* related myopathy	pouze 1 rodina
LGMD 2X	*BVES*	*BVES* related myopathy	pouze 1 rodina
LGMD 2Y	*TOR1AIP1*	*TOR1AIP1* related myopathy	pouze 1 rodina
LGMD 2Z	*POGLUT1*	LGMD R21 *POGLUT1*-related	
Bethlem myopatie recesivní	*COL6A1, COL6A2, COL6A3*	LGMD R22 collagen6-related	
Bethlem myopatie dominantní	*COL6A1, COL6A2, COL6A3*	LGMD D5 collagen6-related	
Laminin α2-related muscular dystrophy	*LAMA2*	LGMD R23 laminin α2-related	
POMGnT2-related muscular dystrophy	*POMGNT2*	LGMD R24 *POMGNT2*-related	

BVES – blood vessel epicardial substance; CAPN – calpain; *CAV3* – caveolin 3; *COL6A* – kolagen typ 6 alfa; DAG1 – dystroglycan 1; *DES* – desmin; *DNAJB6* – DNAJ heat shock protein family member B6; DYSF – dysferlin; *EDMD* – Emeryho-Dreifussova svalová dystrofie; *FKRP* – fukutin related protein; *GAA* – kyselá alfa glukosidáza; *GMPPB* – mannose-1-phosphate guanyltransferase beta; *HNRNPDL* – heterogenous nuclear ribonucleoprotein D like; *ISPD* – isoprenoid synthase domain containing; LAMA2 – laminin podjednotka alfa 2; LGMD – pletencová svalová dystrofie; *LMNA* – lamin A/C; *PINCH* – particularly interesting new cis-his protein; PLEC – plectin; *POMGnT* – protein O-linked mannose N-acetylglucosaminyltransferase; *POGLUT1* – protein O-glucosyltransferase 1; *POMT1* – protein O-mannosyltransferase 1; *POMT2* – protein O-mannosyltransferase 2; *SGC* – sarkoglycan; *TCAP* – titin cap protein (telethonin); *TNP03* – transportin 3; *TOR1AIP1* – torsin 1A interacting protein 1; *TRAPPC11* – trafficking protein particle complex 11; *TRIM32* – tripartite motif containing 32; TTN – titin

proLékaře.cz | 6.11.2026

invazivní metoda je schopna ukázat zánětlivé změny, a odlišit tak hereditární a získané onemocnění [3].

Na druhou stranu je třeba říci, že v řadě případů se fenotypy překrývají a nemáme dostatek spolehlivých odlišujících znaků. Jde např. o pletencové svalové dystrofie nebo svalové kanálopatie. U druhé uvedené skupiny se tradičně uvádějí určité charakteristické obrazy (myotonie u chloridové kanálopatie s mutací v genu *ClCN1* a paramyotonie u mutace v α podjednotce napětím řízeného sodíkového kanálu SCN4A). Současné poznatky při vyšetřování větších kohort pacientů tyto obrazy potvrzují jen do určité míry, jinak ukazují poměrně významný překryv symptomů [4,5]. V obou případech je ideálním řešením vyšetření panelu genů pro jednotlivé skupiny.

Podobná je i situace v diagnostice kongenitálních myastenických syndromů. Klinický obraz, elektrofyziologie a reakce na některá léčiva nanejvýš ukáží, zda porucha je pre- či postsynaptického typu, ale finální klasifikaci přinese až vyšetření DNA, ideálně opět panelu genů.

4. Liší se od sebe hereditární a získané neuropatie v klinickém obraze?

Klinický fenotyp hereditárních neuropatií je velmi heterogenní, nicméně zahrnuje některé specifické rysy, které mohou být vodítkem při odlišení od získaných neuropatií a pro indikaci genetického vyšetření.

Největší skupinou hereditárních neuropatií jsou hereditární senzitivní a motorické neuropatie (HSMN), označované častěji jako choroba CMT s prevalencí 1 : 2 500 jedinců. Méně časté jsou hereditární senzitivní neuropatie, hereditární motorické neuropatie (HMN), které představují přechod k onemocnění motorického neuronu (motor neuron disease; MND), a konečně může být neuropatie manifestací některých systémových hereditárních chorob postihujících i CNS (syndromová neuropatie).

Choroba CMT je v současnosti klasifikována na dvě nejčastější autozomálně dominantně (AD) dědičné formy odlišitelné na základě elektrofyziologického nálezu, který svědčí pro demyelinizační (CMT1) nebo axonální typ (CMT2), na vzácné demyelinizační typy s autozomálně recesivní dědičností (AR) – (CMT4) a gonozomální formy vázané na chromozom X (CMTX – axonální typ s nehomogenními známkami demyelinizace v rámci různých periferních nervů). Elektrofyziologické nálezy jsou vysvětleny v bodě č. 6. Původní typ HSMN III s těžkým demyelinizačním postižením a začátkem v dětském věku je nyní označován jako CMT3 nebo Dejérine-Sottasova choroba.

Klinický obraz dvou nejčastějších forem – CMT1 a zejména pak CMT2 – se obecně neliší od získané chronické axonální distální symetrické polyneuropatie. Typický je symetrický motorický a senzitivní deficit s akrálním maximem, více vyjádřený v motorické složce (s akcentací v peroneální distribuci) než ve složce senzitivní, u části pacientů však může být provázen i bolestí. Klinická manifestace se objevuje nejčastěji v 1.–3. dekádě a s pozvolnou progresí, spíše výjimečně v dospělém věku kolem 40. roku a rychlost progrese je nepřímo úměrná věku počátku klinické manifestace. Velmi časté jsou deformity nohou (pes cavus, pes planus) a prstů (kladívkové prsty), které však nejsou zcela specifické a lze je nalézt i bez neuropatie a u jiných onemocnění.

Nejčastější formou je CMT1 (50–65 % případů CMT) [6–10]. Přibližně 70 % případů CMT1 je podmíněných duplikací genu peripheral myelin protein 22 (*PMP22*) – forma CMT1A [9,11]. Tato mutace tvoří molekulárně genetický podklad přibližně 40 % všech případů CMT [7,9,12]. Je zajímavé, že delece téhož genu *PMP22* (v 94 %) [13] vede k velmi odlišnému klinickému fenotypu – hereditární neuropatii s náchylností ke vzniku tlakových obrn (hereditary neuropathy with liability to pressure palsies; HNPP), která se manifestuje opakovanými tlakovými obrnami periferních nervů v místě predilekčních anatomických úžin či úseků nervu náchylných ke kompresi (n. medianus v oblasti karpálního tunelu, n. ulnaris v oblasti kubitálního kanálu, brachiální plexus nejčastěji v supraklavikulární části a n. peroneus za hlavičkou fibuly).

Jen u CMT je v současnosti popsáno více než tisíc kauzálních genetických mutací ve více než 80 genech asociovaných s CMT [14]. U všech hereditárních neuropatií je tento počet mnohem větší. Tab. 2 přináší přehled nejčastějších genetických mutací podmiňujících vznik CMT s uvedením jejich přibližné prevalence.

Nejvýznamnějším klinickým vodítkem, které vede k podezření na hereditární neuropatii, je familiární výskyt, zejména u forem s AD dědičností. U forem s AR dědičností, ale také u AD forem v případě vzniku mutace *de novo* se však setkáváme se sporadickým výskytem. V kombinaci s elektrofyziologickými nálezy je klinický fenotyp nejenom vodítkem pro indikaci genetického vyšetření, ale i pro volbu jeho strategie (viz otázky 6 a 7).

Samostatným klinickým fenotypem vyžadujícím specifické zaměření genetického testování jsou distální motorické neuropatie s izolovaným, obvykle akrálním motorickým deficitem. Představují přechod k MND a jsou uvedeny u otázky 10.

Vodítkem pro zaměření genetického testování může být i kombinace neuropatie a postižení CNS u vzácných geneticky podmíněných chorob. Kromě MND (viz otázka 9) jde nejčastěji o onemocnění z okruhu spinocerebelárních ataxií, hereditárních spastických paraplegií či lysozomálních střádavých chorob: Fabryho chorobu, Krabbeho chorobu či metachromatickou dystrofii.

5. Jaký je význam sekvenování nové generace u nervosvalových chorob a hodí se k vyšetřování všech svalových chorob?

Sekvenaci můžeme definovat jako soubor metod k zjišťování pořadí nukleotidů (A, C, G, T). Sekvenování nové generace (na rozdíl od cílené sekvenace) umožňuje vyšetřování rozsáhlých úseků DNA, nejčastěji metodou cíleného sekvenování, tedy panelů skupiny genů. Metoda je vhodná k vyšetřování většiny nervosvalových chorob. U svalových onemocnění tvoří výjimku myotonické dystrofie, kde je hlavní metodou repeat-primed polymerázová řetězová reakce s event. ověřením počtu kopií Southernovou hybridizací a molekulární diagnostika FSHD (pulzní gelová elektroforéza, Southern blot a hybridizace).

6. Může elektrofyziologické vyšetření diferencovat hereditární a získané neuropatie, případně nasměrovat genetické vyšetření u suspektní hereditární neuropatie?

Elektrofyziologické vyšetření (zejména kondukční studie) je schopno diferencovat dva základní elektrofyziologické (a současně patologicko-anatomické a patofyziologické) subtypy hereditárních a získaných neuropatií: demyelinizační a axonální. U získaných neuropatií jsou základními elektrofyziologickými markery demyelinizační neuropatie zpomalení rychlostí vedení a/nebo přítomnost bloků vedení a časové disperze. Demyelinizační léze u získaných, obvykle autoimunitních neuropatií má charakter multifokální

proLékaře.cz | 6.11.2026

léze myelinové pochvy v průběhu jednoho nervu a výsledný motorický a senzitivní deficit při mnohočetné lézi splývá a má symetrický charakter, s postižením nejen distálních, ale i proximálních oblastí zásobených postiženými nervy (zejména končetin). U hereditárních neuropatií má demyelinizace difuzní charakter, vede k převážně distálnímu deficitu a elektrofyziologicky se nachází zpomalení rychlostí motorického a senzitivního vedení, avšak bez bloků či časové disperze. Toto zpomalení je typicky uniformní, přibližně stejného stupně u různých nervů postiženého jedince. Vzácnými výjimkami jsou některé hereditární neuropatie, které vykazující elektrofyziologické známky podobné jako v případě získané demyelinizace (CMTX, HNPP) a u nichž elektrofyziologické vyšetření neumožní odlišení od získaných neuropatií. Definice nejčastější formy CMT – CMT1A – je dána nálezem zpomalení rychlostí vedení na motorických nervech (motor conduction velocity; MCV) na předloktí mimo oblast fyziologických úžin na hodnoty < 38 m/s (obvykle ale zřetelně výrazněji s rychlostmi kolem 20–30 m/s), zatímco u axonálních forem jsou rychlosti normální nebo lehce snížené (> 45 m/s). Další klasifikace elektrofyziologických nálezů na základě hodnot MCV na předloktí na podskupiny s normální MCV (> 45 m/s), intermediálním (> 35–45 m/s), těžkým (>15–35 m/s) a velmi těžkým (< 15 m/s) zpomalením MCV však až na výjimky nevede na základě elektrofyziologických nálezů k možnosti predikovat typ HSMN či dokonce kauzální mutaci [12]. Saporta et al na souboru 787 pacientů s CMT zjistili, že zatímco většina pacientů s CMT1A vykazuje těžké či velmi těžké zpomalení MCV (< 35 m/s), pacienti s ostatními formami (CMT1B, CMTX) mohou mít hodnoty MCV v jakékoli z uvedených kategorií. Mezi pacienty s intermediárním zpomalením MCV se nacházeli pacienti s CMT1B, CMTX i HNPP [12].

Lze předpokládat, že v budoucnu bude klasifikace hereditárních neuropatií založena primárně na genetických testech. Elektrofyziologické nálezy jsou schopny rozpoznat demyelinizační neuropatii, která má navíc u většiny hereditárních neuropatií charakteristický elektrofyziologický vzorec odlišný od získaných multifokálních demyelinizačních neuropatií, což může být významné v případech, kde není heredita jistá. U případů s pravděpodobným genetickým podkladem může elektrofyziologický nález vrozené demyelinizační neuropatie, zejména odpovídající CMT1A, nasměrovat genetické vyšetření – viz otázka 7. Elektrofyziologické vyšetření může odhalit i subklinické postižení u příbuzných pacienta, a tím pomoci při interpretaci významu nových mutací zjištěných pomocí sekvenačních metod.

7. Kdy je vhodné indikovat genetické testování při podezření na hereditární neuropatii a jakou strategii v závislosti na klinickém a elektrofyziologickém fenotypu je vhodné zvolit?

Na základě zhodnocení klinického a elektrofyziologického fenotypu lze stanovit pravděpodobnost hereditárního výskytu neuropatie.

Tuto pravděpodobnost hereditární neuropatie zvyšují a účelnost genetického testování podporují:

- familiární výskyt,
- časný začátek v dětském či raném dospělém věku (do 40 let),
- symetrický distální, převážně motorický deficit,
- deformita nohy,
- elektrofyziologický nález demyelinizační neuropatie hereditárního typu,
- kryptogenníe tiologie.

Pokud je přítomno více uvedených markerů současně, je pravděpodobnost hereditárního původu neuropatie vysoká. Přítomnost i jednoho z uvedených markerů, pokud samozřejmě nemáme jinou zjištěnou příčinu neuropatie, je obvykle dostatečným důvodem k provedení genetického testování. Nesplnění jednoho či dokonce většiny těchto typických znaků však nevylučuje možnost hereditární neuropatie. Významná část hereditárních neuropatií má sporadický výskyt, může začít i ve vyšším věku, může mít významný senzitivní či autonomní deficit, nemusí vykazovat deformitu nohy či má elektrofyziologický nález odpovídající axonální neuropatii. Ani přítomnost rizikového faktoru získané neuropatie (např. diabetu mellitu) možnost hereditární neuropatie nevylučuje a je nutno posoudit klinické a elektrofyziologické aspekty.

V případě relevantního podezření na hereditární původ neuropatie je další praktickou otázkou, jakou zvolit strategii při výběru genetických testů. Kromě metod zaměřených na cílový gen je v současnosti k dispozici řada metod pokročilého genetického testování počínaje panely genů zaměřených na specifický fenotyp a umožňujících souběžné testování celé skupiny nejvýznamnějších relevantních genů až po celoexomové či celogenomové sekvenování. I přes vysokou nákladnost může být jejich použití ekonomické, pokud je správně indikováno. Při tomto rozhodování musíme brát v úvahu prevalenci výskytu mutací určitých známých genů u definovaných subtypů hereditárních neuropatií. Nezbytná je konzultace s experty v DNA laboratoři, která se touto diagnostikou zabývá (DNA laboratoř, Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol) – zaslání neurologického a EMG nálezu společně s indikací k DNA vyšetření.

Choroba CMT je ve více než v 90 % případů (89–94 %) [8,9,12] podmíněna mutací v jednom z následujících 4 genů: *PMP22* (duplikace: CMT1A; delece: HNPP); mitofusin 2 genu (*MFN2*) – CMT2A; myelin protein zero genu (*MPZ*) – CMT1B a genu pro connexin 32 (*GJB1*) – CMTX1. CMT 1A (demyelinizační typ CMT podmíněný duplikací *PMP22* genu) sám představuje až 40 % všech případů CMT [8,9].

V současnosti tedy při podezření na CMT zahajujeme genetické testování vždy testováním jednotlivého vytipovaného genu odpovídajícího nejčastější genetické příčině příslušného klinického a elektrofyziologického fenotypu CMT:

- u fenotypu CMT1 (a také u HNPP) vyloučit mutaci *PMP22*, u CMT1 při negativním výsledku testovat *MPZ* (CMT1B);
- u fenotypu CMT2 vyloučit mutaci *MFN2* genu;
- u fenotypu CMTX vyloučit mutaci *GJB1*.

Kdy zvážit využití panelu genů zaměřených na určitý fenotyp (CMT, HMN, HSAN) či metod pokročilého sekvenování, pokud jsou tyto metody dostupné?

- Ostatní popsané mutace genů mimo uvedených 4 nejčastějších vykazují v kohortách pacientů s hereditární neuropatií, u kterých byla vyloučena mutace genů *PMP22* (CMT1) a *MFN2* (CMT2), prevalenci < 3 %. Některé z těchto vzácných hereditárních neuropatií však mají typický fenotyp se specifickými vodítky, která umožňují genetické vyšetření zaměřit na konkrétní gen, což však vyžaduje velkou klinickou zkušenost.
- Pokud bylo testování frekventních mutací negativní a fenotyp silně podporuje podezření na hereditární neuropatii a neobsahuje žádná specifická vodítka, je nutné zvážit použití genových panelů/chipů a metody pokročilého sekvenování.

proLékaře.cz | 6.11.2026

Tab. 2. Přehled genetické epidemiologie Charcot-Marie-Toothovy choroby a dalších vybraných hereditárních neuropatií. Zpracováno volně podle [6–10,12,13].

Typ	Dědičnost	Případy CMT (%)	Případy hereditárních neuropatií (%)	Gen/chromozom	Subtyp	Případy se stanovenou molekulární diagnózou (%)
CMT1	AD	50–65				80
		70 (z CMT1)	40	*PMP22*/duplikace	CMT1A	
				MPZ	CMT1B	
				LITAF	CMT1C	
				EGR2	CMT1D	
HNNP		3–5				
		94 (z HNNP)		*PMP22*/delece		
CMT2	AD	cca 25 (17–49)				25
				MFN2	CMT2A	
				TPRV4	CMT2C	
CMTX	X-vázaná	7–15				
		3 (2,6–10)		*GJB1*	CMTX1	
CMT4	AR	2–3 (vzácné)				
				GDAP1	CMT4A	

AD – autozomálně dominantní; AR – autozomálně recesivní; CMT – Charcot-Marie-Toothova choroba; *EGR2* – early growth response 2 protein; *GDAP1* – ganglioside-induced differentiation-associated protein 1; *GJB1* – connexin 32; HNPP – hereditary neuropathy with liability to pressure palsy; *LITAF* – lipopolysaccharide induced TNF-alfa; *MFN2* – mitofusin 2; *MPZ* – myelin protein zero; *PMP22* – peripheral myelin protein 22; *TPRV4* – transient receptor potential channel 4; X-vázaná – dědičnost vázaná na pohlavní chromozom X

Vzhledem k vysoké nákladnosti a náročnosti těchto metod je vhodné, aby je indikoval specialista se zkušeností v oblasti hereditárních neuromuskulárních chorob po konzultaci s genetikem. V současnosti má bohužel oprávnění indikovat tato vyšetření pouze klinický genetik a jedná se o uvolnění indikací i pro neurology ve vybraných neuromuskulárních centrech. Proto je vhodné pacienty s podezřením na hereditární neuropatii, u kterých nebyla vyšetřením nejčastějších genů stanovena molekulární diagnóza, odeslat před indikací pokročilých metod sekvenování do neuromuskulárních center se zkušeností s diagnostikou hereditárních nervosvalových onemocnění.

V současnosti jsme schopni stanovit molekulární diagnózu u přibližně 2/3 případů CMT [8,9,12], přičemž u nejčastější formy CMT1A je to až v 80–90 % případů. U fenotypu CMT2 je naproti tomu podíl pacientů s podezřením na hereditární neuropatii a stanovenou molekulární diagnózou nižší – 25–43 % [8,9]. Lze předpokládat, že širší použití diagnostiky pomocí sekvenování nové generace tento podíl diagnosticky vyřešených pacientů zvýší.

8. Jak geneticky vyšetřovat myotonické poruchy?

Myotonická dystrofie 1. a 2. typu jsou onemocnění, která sdílejí podobnou etiopatogenezi a klasické trias (svalová slabost – myotonie – katarakta), ale klinický obraz je dosti odlišný. Pacienty s MD1 není zpravidla obtížné klinicky poznat (charakteristický vzorec svalové slabosti), vzhledem k AD přenosu bývá postiženo několik generací. Cílené vyšetření DNA diagnózu zpravidla potvrdí. V případě MD2, která je v naší populaci nejčastější svalovou dystrofií, je situace méně jasná. Nespecifická kořenová slabost rozvíjející se v dospělosti často předchází kataraktu. Vodítkem je nález klinické a/nebo elektrofyziologické myotonie. Diferenciální diagnostika ani zacílení vyšetření DNA nejsou tedy u těchto sesterských onemocnění obtížné. Rutinní paralelní vyšetřování DNA MD1 a zároveň MD2 nedává smysl. V případě MD2 je v diferenciálně diagnostickém zorném poli spíše chloridová a natriová kanálopatie (myotonia congenita – mutace v genu *ClCN1* a paramyotonia congenita – mutace v genu *SCN4A*). Obě skupiny pacientů (ale zvláště s myotonia congenita) referují ve významném procentu kromě poruchy relaxace i kořenovou slabost [5]. Diferenciálně diagnostickým kritériem je věk (MD2 nezačíná nikdy v dětství) a výskyt katarakty a dalších systémových příznaků.

9. U kterých fenotypů onemocnění motorického neuronu je vhodné provádět genetické vyšetření a které geny vyšetřovat?

Onemocnění motorického neuronu představují heterogenní skupinu klinických jednotek, k nimž patří především amyotrofická laterální skleróza (ALS) s familiárním i sporadickým výskytem a dále skupina hereditárních onemocnění, jako jsou spinální svalové atrofie (spinal muscular atrophy; SMA), spinobulbární svalová atrofie a HMN. Genetické testování je indikováno u všech jednotek z této skupiny s výjimkou většiny pacientů se sporadickou formou ALS, u nichž se genetické vyšetření v klinické praxi rutinně neprovádí.

Kromě pacientů se SMA, pro které je u určitého typu mutace k dispozici cílená terapie velmi významně modifikující klinický průběh onemocnění, je přínosem genetického testování u MND zejména zpřesnění prognózy onemocnění a možnost genetického poradenství. Výhledově lze předpokládat nárůst

proLékaře.cz | 6.11.2026

významu genetického vyšetření (vč. pacientů s ALS) zejména z hlediska možnosti typizace pacientů pro potřeby klinických studií a/nebo pro případné genetické terapie, které mohou být výhledově k dispozici [15,16].

Rozhodnutí o provedení genetického testování u pacienta s klinickými a/nebo elektrofyziologickými známkami MND by mělo být založeno na klinickém fenotypu pacienta a familiárním výskytu onemocnění (u recesivně dědičných onemocnění a/nebo v případě *de novo* mutací je však rodinná anamnéza obvykle negativní). Klinický fenotyp u dědičně podmíněných MND v dospělém věku kromě familiární ALS (tedy v případě Kennedyho nemoci, adultních forem SMA a HMN) vykazuje určité společné znaky, k nimž patří:

- výhradní postižení dolního motoneuronu,
- pozvolná progrese obvykle symetrické svalové slabosti,
- absence kognitivních změn,
- obvykle (ale nikoli obligátně) mladší věk výskytu obtíží,
- spíše chronické axonální změny s reinervačními projevy na elektromyografického vyšetření (s nízkým výskytem denervačních potenciálů).

Další specifika klinického fenotypu (uvedená níže) umožňují zacílit genetické vyšetření na konkrétní diagnostickou jednotku. Pro mutace v některých genech spojených s familiární formou ALS (*C9orf72, CCNF, VCP, TBK1*) je typická asociace motorického postižení s kognitivní poruchou a dysexekutivním syndromem.

Spinobulbární (či bulbospinální) svalová atrofie (Kennedyho nemoc, BSMA) má dědičnost vázanou na chromozom X (gonozomálně recesivní). Postihuje tedy pouze muže (ženy jsou asymptomatickými přenašečkami), a to s prevalencí kolem 1,6/100 000 mužů [17]. Genetickým podkladem onemocnění je expanze tripletu CAG v genu pro androgenový receptor.

Genetické testování je vhodné zvážit u mužů nad 40 let věku, jež vykazují kromě výše uvedených obecných charakteristik „hereditárního fenotypu" také pomalu progredující bulbární postižení, výskyt fascikulací, gynekomastii a často též lehčí senzitivní deficit.

Spinální svalové atrofie jsou především onemocněním časného dětského věku (nejčastěji se začátkem do 6., resp. 18. měsíce života) s incidencí 1 : 6–10 000 porodů živých dětí. Podkladem onemocnění jsou až v 95 % mutace (nejčastěji delece) genu *SMN1* (survival motor neuron gene) na dlouhém raménku 5. chromozomu s AR dědičností. Manifestace v dospělém věku je vzácná, představuje méně než 5 % případů a na rozdíl od dětských forem významně nezkracuje délku života [18].

Genetické testování na SMA je kromě dětských pacientů ke zvážení zejména u pacientů s typickým „hereditárním" fenotypem a dominujícím postižením pletencových svalů dolních končetin.

Hereditární motorické neuropatie nazývané také distální SMA představují jednotku na pomezí SMA (z nichž tvoří méně než 5 %) a hereditárních polyneuropatií (z nichž představují asi 10 %). Jedná se o velmi heterogenní skupinu onemocnění s variabilním fenotypem i velkou genetickou heterogenitou (popsáno bylo již více než 12 různých genů asociovaných s HMN) [19,20].

Pro klinický fenotyp těchto pacientů je typické predilekční distální postižení končetin s výrazně vyjádřenými distálními svalovými atrofiemi. Na rozdíl od ostatních hereditárních MND mohou některé vzácné formy HMN vykazovat i spasticitu a/nebo klinický nález pyramidových iritačních jevů. Tyto jednotky představují přechod k familiární ALS [15].

Amyotrofická laterální skleróza je závažné neurodegenerativní onemocnění s prevalencí 6/100 000 [21]. Až u poloviny pacientů je patrná významná asociace s kognitivními abnormitami, a to v rámci širokého spektra od narušení frontálních exekutivních až po plně vyjádřenou frontotemporální demenci.

Ve většině případů (90–95 %) jde o sporadické onemocnění, pouze 5–10 % je familiárních. V současnosti je již známa řada genů, jejichž mutace jsou asociovány s rozvojem ALS a vysvětlují většinu familiárních forem onemocnění (tab. 3). Identické mutace jsou prokazovány asi u 11–15 % pacientů s formou sporadickou (tab. 3). Podle doporučení Německé neurologické společnosti [22] by genetické testování mělo být nabídnuto:

- pacientům s familiární ALS,
- pacientům, kteří mají rodinné příslušníky s demencí,
- pacientům s časným začátkem a rychlou progresí postižení.

Někteří autoři doporučují testovat alespoň nejčastější relevantní gen (*C9orf72*) u všech pacientů se sporadickou ALS [23], ve většině zemí (vč. ČR) však paušální genetické testování sporadických forem ALS dosud rutinně prováděno není.

Specifickou otázkou je presymptomatické genetické testování u rodinných příslušníků pacientů s prokázaným genetickým podkladem ALS. Tomuto testování by měla vždy předcházet konzultace klinického genetika a/nebo neurologa s dobrou znalostí klinické genetiky, a tedy s vysvětlením potenciálního přínosu a rizik takového testování [22,23].

10. Jaká je dostupnost molekulárně genetického vyšetření u nervosvalových chorob v ČR?

Aktuálně lze největší spektrum genetických vyšetření nervosvalových chorob provádět převážně v centrech v Praze (FN Motol, VFN) a v Brně (FN Brno).

Centrum molekulární biologie a genové terapie, které je součástí Interní hematologické a onkologické kliniky FN Brno, provádí vyšetření onemocnění s expanzí tri- či tetranukleotidů (MD1 a 2), vyšetření potvrzující FSHD 1. typu (delece repetic *D4Z4*) i 2. typu (gen *SMCHD*). Dále je ve FN Brno k dispozici možnost diagnostiky pomocí sekvenování nové generace. Panely jsou zaměřeny na pletencové svalové dystrofie, kongenitální myopatie a kongenitální svalové dystrofie, svalové kanálopatie a myotonické syndromy, MND, distální myopatie, kongenitální myastenické syndromy, maligní hypertermii, artrogrypózu, dědičné kardiomyopatie a některé další neuromuskulární nemoci. Dále je prováděna diagnostika SMA (gen *SMN1* vč. počtu kopií *SMN2*) a vyšetřování dystrofinopatií.

V Ústavu molekulární biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol se z oblasti nervosvalových chorob provádí diagnostika SMA a spinobulbární svalové atrofie), dystrofinopatií, myotonických dystrofií a chloridové a natriové kanálopatie. Molekulárně genetická diagnostika hereditárních neuropatií se provádí v akreditované DNA laboratoři Kliniky dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol.

Na Klinice dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze se z hlediska nervosvalových chorob provádějí vyšetření z okruhu metabolických myopatií a mitochondriálních poruch.

Literatura

1. Echaniz-Laguna A, Mohr M, Lannes B et al. Myopathies in the elderly: a hospital-based study. Neuromuscul Disord 2010; 20(7): 443–447. doi: 10.1016/j.nmd.2010.05.003.
2. Straub V, Murphy A, Udd B et al. 229th ENMC international workshop: limb girdle muscular dystrophies - nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17-19 March 2017. Neuromuscul Disord 2018; 28(8): 702–710. doi: 10.1016/j.nmd.2018.05.007.
3. Wattjes MP, Fischer D (eds). Neuromuscular imaging. New York: Springer-Verlag 2013.

proLékaře.cz | 6.11.2026

Tab. 3. Přehled 12 genů nejčastěji asociovaných s familiární i sporadickou amyotrofickou laterální sklerózou (modifikováno dle [15,16]).

Gen	Dědičnost	Výskyt u familiární ALS	Výskyt u sporadické ALS	Specifické rysy fenotypu onemocnění	Mechanizmus
C9orf72	AD, DN	35–40 %	5–7 %	typicky asociace s FTD	RNA procesing, membránový transport
SOD1	AD, AR, DN	12–15 %	1,5–2 %	dominuje postižení LMN, bez FTD	pravděpodobně ovlivňuje oxidativní stres
FUS	AD, DN	4 %	1 %	asociace s FTD vzácná	RNA processing
TARDBP/TDP43	AD	4 %	1 %	začátek typicky na HKK	RNA processing
CCNF	AD	4 %	2 %	častá asociace s FTD	degradace proteinů (vč. TDP-43) závislá na ubiquitinu
NEK1	AD	2 %	2 %	bez FTD	vícečetné funkce v regulaci buněčného cyklu (mitóza, opravy DNA)
VCP	AD, DN	1 %	1 %	FTD, také způsobuje parkinsonizmus, IBM, Pagetovu chorobu	degradace proteinů
TBK1	AD, DN	1 %	1 %	FTD, také způsobuje cerebelární ataxie	regulace funkce optineurinu
SQST1	AD	< 1 %	< 1 %	FTD, také způsobuje IBM, Pagetovu chorobu	autofagie, degradace proteinů
OPTN	AD, AR	< 1 %	< 1 %	také způsobuje glaukom s otevřeným úhlem a Pagetovu chorobu	receptor významný pro autofagii a degradaci proteinů
UBQLN2	XD	< 1 %	< 1 %	juvenilní formy, FTD, dominantní postižení UMN	degradace proteinů
PFN1	AD	< 1 %	< 1 %	nepopisovány	tvorba cytoskeletu

AD – autozomálně dominantní; ALS – amyotrofická laterální skleróza; AR – autozomálně recesivní; *C9orf72* – chromosome 9 open reading frame 72; *CCNF* – cyclin F; DN – *de novo* mutace; FTD – frontotemporální demence; *FUS* – fused in sarcoma (RNA binding protein); HKK – horní končetiny; IBM – myositida s inkluzními tělísky; LMN – dolní motoneuron; *NEK* – *NIMA* (never in mitosis gene a)-related kinase 1; *OPTN* – optineurin; *PFN1* – profilin 1; RNA – ribonukleová kyselina; *SOD1* – superoxiddismutáza 1; *SQST1* – sequestosome1 (= ubiquitin-binding protein p62); *TARDBP* – trans-activation response element DNA-binding protein 43 gene; *TBK1 – TANK-binding kinase 1:* tumor necrosis factor receptor-associated factor family member-associated NF-kappa-B aktivátor; *TDP 43* – trans-activation response element DNA-binding protein 43 (kódovaný TARDBP genem); *UBQLN2* – ubiquilin-2 (ubiquitin-like protein); UMN – upper motor neuron; *VCP* – valosin-containing protein (ATPáza endoplazmatického retikula); XD – X-vázaná dominantní dědičnost

4. Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Muscle channelopathies and critical points in functional and genetic studies. J Clin Invest 2005; 115(8): 2000–2009. doi: 10.1172/JCI25525.
5. Trip J, Drost G, Ginjaar HB et al. Redefining the clinical phenotypes of non-dystrophic myotonic syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80(6): 647–652. doi: 10.1136/jnnp.2008.162396.
6. Braathen GJ, Sand JC, Lobato A et al. Genetic epidemiology of Charcot-Marie-Tooth in the general population. Eur J Neurol 2011; 18(1): 39e48.
7. Foley C, Schofield I, Eglon G et al. Charcot-Marie-Tooth disease in Northern England. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83(5): 572–573. doi: 10.1136/jnnp-2011-300285.
8. Fridman V, Bundy B, Reilly MM et al. CMT subtypes and disease burden in patients enrolled in the Inherited Neuropathies Consortium natural history study: a cross-sectional analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; 86(8): 873–878. doi: 10.1136/jnnp-2014-308826.
9. Murphy SM, Laura M, Fawcett K et al. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes and guidelines for genetic testing. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83(7): 706–710. doi: 10.1136/jnnp-2012-302451.
10. Ramchandren S. Charcot Marie Tooth and other genetic polyneurpathies. Continuum (Minneap Minn) 2017; 23(5): 1360–1377. doi: 10.1212/CON.0000000000000529.
11. Nelis E, Van Broeckhoven C, De Jonghe P et al. Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a European collaborative study. Eur J Hum Genet 1996; 4(1): 25–33.
12. Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ et al. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. Ann Neurol 2011; 69(1): 22–33. doi: 10.1002/ana.22166.
13. Bergamin G, Boaretto F, Briani C et al. Mutation analysis of MFN2, GJB1, MPZ and PMP22 in Italian patients with axonal Charcot-Marie-Tooth disease. Neuromolecular Med 2014; 16(3): 540–550. doi: 10.1007/s12017-014-8307-9.
14. Timmerman V, Strickland AV, Züchner S. Genetics of Charcot-Marie-Tooth (CMT) Disease within the frame of the human genome project success. Genes 2014; 5(1): 13–32. doi: 10.3390/genes5010013.
15. Goutman SA. Diagnosis and clinical management of amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders. Continuum (Minneap Minn) 2017; 23(5): 1332–1359. doi: 10.1212/CON.0000000000000535.
16. Volk AE, Weishaupt JH, Andersen PM et al. Current knowledge and recent insights into the genetic basis of amyotrophic lateral sclerosis. Med Genet 2018; 30(2): 252–258. doi: 10.1007/s11825-018-0185-3.
17. Ridzoň P. Kennedyho nemoc (bulbospinální svalová atrofie). Neurol praxi 2016; 17(6): 359–361.
18. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. Muscle Nerve 2015; 51(2): 157–167. doi: 10.1002/mus.24497.
19. Mazanec R, Neupauerová J, Baumgartner D et al. Hereditární motorické neuropatie. Neurol praxi 2016; 17(6): 354–358.
20. Rossor AM, Kalmar B, Greensmith L et al. The distal hereditary motor neuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83(1): 6–14. doi: 10.1136/jnnp-2011-300952.
21. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81(4): 385–390. doi: 10.1136/jnnp.2009.183525.
22. Ludolph AC. Leitlinie Amyotroph(4)e Lateralsklerose (Motoneuronerkrankungen) (2015). In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [online]. Available from URL: https://www.dgn.org/leitlinien/3012-ll-18-ll-amyotrophe-lateralsklerose-motoneuronerkrankungen.
23. Chiò A, Battistini S, Calvo A et al. Genetic counselling in ALS: facts, uncertainties and clinical suggestions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85(5): 478–485. doi: 10.1136/jnnp-2013-305546.