proLékaře.cz | 11.9.2026

Tab. 2. Genomická klasifikace dědičných KMP [11].

cytoskeletální KMP (cytoskeletopatie)	dilatační KMP, arytmogenní dysplazie pravé komory, kardiokutánní syndrom
sarkomerické KMP (sarkomyopatie)	hypertrofická KMP, restrikční KMP
KMP na podkladě poruchy iontových kanálů (kanalopatie)	syndrom dlouhého a krátkého QT, Brugada syndrom, katecholaminergní polymorfní komorové tachykardie

Tab. 3. Genové mutace způsobující dilatační kardiomyopatii upraveno podle Grahama [16].

genové mutace jako příčiny dilatační kardiomyopatie			
chromozom	protein	onemocnění	dědičnost
1q11–23	laminy A a C	Emery Dreifussova choroba	autozomálně dominantní
10q22	metavinculin	dilatační KMP	neznámo
15q14	aktin	dilatační KMP	autozomálně dominantní
17q12–21,33	alfa-sarkoglykan	dilatační KMP a svalové postižení	autozomálně recesivní
Xq21	dystrofin	Duchenne-Becker svalová dystrofieX-vázaná DKMP	X-chromozom
Xq28	emerin	Emery Dreifussova svalová dystrofie	X-chromozom

sarkomery: beta myozinového těžkého řetězce a troponinu T [15].

Dědičnost genetických mutací je autozomálně dominantní (laminy A/C, aktin, desmin) nebo recesivní (sarkoglykany), u dystrofinu, emerinu a tafazzinu je vázána na chromozom X. Vzácné jsou mitochondriální defekty (mnohočetné delece mitochondriální DNA, tab. 3) [16].

Monogenetické formy dilatační kardiomyopatie se současným svalovým postižením

X-vázaná dilatační kardiomyopatie (XLDKMP) je podobně jako Duchenneova svalová dystrofie (DMD – Duchenne muscular dystrophy) a Beckerova (BMD – Becker muscular dystrophy) svalová dystrofie spojená s mutacemi v dystrofinovém genu [17].

Dystrofin je cytoskeletální protein, který je umístěn na vnitřní straně sarkolemy spolu s beta-spektrinem a vinkulinem. Poskytuje strukturální podporu myocytu a myocytární membráně.

Mezi mutace nejčastěji zmiňované v souvislosti s XLDKMP patří **delece promotoru Pm, 1. exonu a části 1. intronu**, dále **mutace sestřihového místa mezi 1. exonem a 1. intronem** [18]. Tyto mutace mají za následek aktivaci transkripce z promotoru Pb a Pp v kosterním svalu, a tedy mírně redukovanou detekci proteinu v kosterním svalu a nulovou detekci proteinu v srdečním svalu. Poruchy dystrofinu však mohou být zřejmě i získané. V experimentu bylo prokázáno štěpení dystrofinu i jeho komplexu proteázou 2A, kterou produkuje virus Coxackie B3 [19].

Pletencové dystrofie (Limb Gurdle Muscular Dystrophy) tvoří vysoce heterogenní skupinu svalových onemocnění charakterizovanou především slabostí a degradací svalů pánevního a ramenního pletence. Tato onemocnění mohou mít dědičnost autozomálně dominantní (LGMD typu 1) nebo autozomálně recesivní (LGMD typu 2). LGMD typu 2 jsou rozděleny podle postiženého proteinu na sarkoglykanopatie a non-sarkoglykanopatie [20].

Sarkoglykanopatie, jak sám název naznačuje, jsou onemocnění způsobená mutacemi sarkoglykanových proteinů: alfa-sarkoglykanu (typ onemocnění: LGMD-2D), beta-sarkoglykanu (LGMD-2E), gama-sarkoglykanu (LGMD-2C), delta-sarkoglykanu (LGMD-2F). Sarkoglykany jsou transmembránové glykoproteiny lokalizované v cytoplazmatické membráně svalových buněk, kde jsou součástí komplexu asociovaného s dystrofinem [21]. Zatímco alfa- a gama-sarkoglykan jsou exprimovány výlučně v kosterním a srdečním svalstvu, výskyt beta- a delta-sarkoglykanu je širší.

Nejčastěji jsou detegovány mutace v alfa-sarkoglykanovém genu, zatímco mutace v beta-, gama- a delta-sarkoglykanovém genu tvoří přibližně polovinu, čtvrtinu a osminu případů alfa-sarkoglykanopatií [22].

V případě **non-sarkoglykanopatií** je známo 5 lokusů, které souvisejí s onemocněním LGMD-2A, 2B, 2G, 2H, 2I. Zatím byly detegovány pouze 3 proteiny – kalpain3, dysferlin a telethonin – jejich mutované varianty jsou příčinou svalových dystrofií LGMD-2A, LGMD-2B a alelické varianty onemocnění zvané Miyoshi myopathy (MM) a LGMD-2G. Bylo publikováno, že přibližně 33 % LGMD s recesivním typem dědičnosti má defekt v genu pro dysferlin a 35 % je spojeno s defektem v genu pro kalpain3 [23].

KMP může být rovněž klinickým rysem pacientů s diagnózou BMD, přenašeček DMD/BMD [24] a popsána byla i u pacientů s mutacemi v alfa-, beta- a gama-sarkoglykanovém genu [25].

Emeryho-Dreifussova muskulární dystrofie je geneticky heterogenní onemocnění charakterizované kombinací postižení kosterního a srdečního svalstva. Je definováno triádou příznaků: časné kontraktury flexoru lokte, Achillovy šlachy a šíjového svalstva, myopatie lokalizované převážně v humeroperoneální svalové skupině a poruchy srdečního rytmu a/nebo dilatační KMP. Srdeční postižení je uniformní součástí Emeryho-Dreifussovy svalové dystrofie. Typické jsou kondukční poruchy, méně často se může vyskytovat dilatační KMP. Mutace v genu pro laminy A/C (LMNA) mohou být zodpovědné za izolované kardiální onemocnění, a to může být charakteru kondukčních defektů/arytmií vyskytujících se samostatně nebo v kombinaci s dilatační KMP [26]. Převodní systém bývá postižen dříve než se objeví KMP. Udává se, že 25 % pacientů s laminopatií zemře náhle [27].

Vyskytuje se v X-vázané a autozomálně dominantní formě. Autozomální formy jsou způsobeny mutacemi v genu pro laminy A/C [28] a X-vázaná forma byla asociována s mutacemi v genu [29], který kóduje protein emerin. Ženy (přenašečky) jsou asymptomatické, nebo mají pouze kardiální postižení.

Laminy A/C jsou proteiny ze skupiny intermediárních filament, které spoluvytvářejí nukleární laminu, strukturu naléhající na vnitřní jadernou membránu. Přesná funkce jaderné laminy nebyla dosud objasněna, ale nejspíše zprostředkovává komunikaci mezi extranukleárními strukturami, jadernou membránou a chromatinem. Korelace mezi místem a typem mutace a výsledným fenotypem nebyla dosud jednoznačně určena.

Emerin je malý protein lokalizovaný do oblasti vnitřní jaderné membrány, a je tedy další součástí funkčního komplexu jaderné membrány

proLékaře.cz | 11.9.2026

a asociovaných struktur. Převážná většina mutací v genu pro emerin je nulová, výsledkem je tedy absence proteinu v obvyklé lokalizaci, čehož se využívá v diagnostice imunohistochemickými metodami [30].

Specifické mutace v mitochondriální DNA poškozují produkci energie a mohou hrát roli ve vývoji dilatační KMP se ztrátou sluchu. Kardiální a kochleární efekt může být způsobem vysokým oxidačním metabolizmem v těchto orgánech [31].

Nemonogenetické formy dilatační kardiomyopatie

Většina dilatačních KMP není určována defekty v jednotlivých genech. V patogenezi hrají svou úlohu vlivy prostředí, virové nebo imunologické. Genetický základ může ovlivňovat další vývoj onemocnění. Ukázalo se, že polymorfizmy u některých genů př. v HLA-DR, TGF-β (transforming growth faktoru), či PAF (platelet activating factor) mohou být sdruženy se zvýšeným rizikem vývoje dilatační KMP. Ostatní geny, které jsou spojeny s renin-angiotenzinovým systémem nebo adrenoreceptory mohou jako geny modifikátory ovlivňovat fenotyp onemocnění ve smyslu tíže a prognózy (polymorfizmy ACE, beta 2 a 1 adrenergních receptorů, receptoru A pro endotelin či metaloproteináz) [32].

Klinické využití

Vzhledem k tomu, že familiární dilatační KMP je často sdružena s primární myopatií kosterních svalů, by měli být pacienti se svalovou dystrofií vyšetřeni také kardiologicky. Podobně pacienti s dilatační KMP by měli absolvovat neurologické vyšetření. Vzhledem k vysoké incidenci familiární dilatační KMP, by u všech těchto pacientů měla být odebrána podrobná rodinná anamnéza, s event. vyšetřením rodinných příslušníků [33]. Specifická léčba dilatační KMP není zatím známá. Cílem léčby je kontrola symptomů a progrese onemocnění, prevence tromboembolizmu a náhlé srdeční smrti. Všichni tito pacienti by měli dostávat ACE-inhibitory v maximálních dávkách, pokud je tolerují, a rovněž betablokátory. Další postup se shoduje s léčbou srdečního selhání [34].

Závěr

Identifikace mutací, které vedou ke vzniku KMP vrhá nové světlo na úlohu molekulárních mechanizmů v patogenezi těchto onemocnění. Bude ještě potřeba dalších studií, abychom porozuměli cestám, které vedou od alterovaného genu ke klinickému fenotypu. Týká se to zejména modifikujích genů. Pokud by se stala identifikace různých mutací běžně dostupnou, mohla by vést k diferencovanému přístupu k léčbě KMP na podkladě různých genotypů, v budoucnosti i s využitím genového inženýrství.

Podpořeno výzkumným záměrem MSMT-MSM 0021622402.

Literatura

1. Hughes SE, McKenna WJ. New insights into the pathology of inherited cardiomyopathy. Heart 2005; 91: 257–264.

2. Sangiorgi M. Clinical and epidemiological aspects of cardiomyopathies: a critical review of current knowledge. Eur J of Int Med 2003; 14: 5–17.

3. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. Circ 2006; 113: 1807–1816.

4. Watkins H. Genetic clues to disease pathways in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. Circ 2003; 107: 1344–1346.

5. Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy:from mutation identification to mechanistic paradigms. Cell 2001; 104: 557–567.

6. Mogensen J, Kubo T, Duque M et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. J Clin Invest 2003; 111: 209–216.

7. Danieli GA, Rampazzo A. Genetics of arrhytmogenic right ventricular cardiomyopathy. Curr Opin Cardiol 2002; 17: 218–221.

8. Priori SG, Napolitano C. Genetic defects of cardiac ion channels.The hidden substrate for torsades de pointes. Cardiovasc Drugs Ther 2002; 16: 89–92.

9. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricullar fibrillation. Nature 1998; 392: 293–296.

10. Tiso N, Stephan DA, Nava A et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhytmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2. Hum Mol Genet 2001; 10: 189–194.

11. Thiene G, Corrado D, Basso C. Cardiomyopathies:is it time for a molecular classification? Eur Heart J 2004; 25: 1772–1775.

12. Michels VV, Moll PP, Miller FA et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 1992; 326: 77–82.

13. Arbustini E, Diegoli M, Morbini P et al. Prevalence and characteristics of dystrophin defects in adult male patients with dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1760–1768.

14. Špinarová L, Toman J. Genetika dilatační kardiomyopatie a myopatií. Cor et vasa 2003; 45(6): 329–332.

15. Villard E, Duboscq-Bidot L, Charron P et al. Mutation screening in dilated cardiomyopathy: prominent role of the myosin heavy chain gene. Eur Heart J 2005; 26: 794–803.

16. Graham RM, Owens WA. Pathogenesis of inherited forms of dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 1999; 341(23): 1759–1762.

17. Toman J, Fajkusová L, Lukáš Z et al. Mutace dystrofinového genu u X-vázané dilatační kardiomyopatie a u svalových dystrofií. Kardiol Rev 2002; 1: 42–44.

18. Milasin J, Muntoni F, Severini GM et al. A point mutation in the 5'splice site of the dystrophin gene first intron responsible for X-linked dilated cardiomyopathy. Hum Mol Genet 1996; 5: 73–79.

19. Badorff C, Lee GH, Lamphear BJ et al. Enteroviral protease 2A cleves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. Nat Med 1999; 5: 320–326.

20. Pogue R, Anderson LVB, Pyle A et al. Strategy for mutation analysis in the autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. Neuromus Disorders 2001; 11(1): 80–87.

21. Vainzof M, Moreira ES, Ferraz G et al. Further evidence for organisation of the four sarcoglycans proteins within the dystrophin-glycoprotein complex. Eur J Hum Genet 1999; 7(2): 251–254.

22. Duggan DJ, Gorospe JR, Fanin M et al. Mutations in sarcoglycan genes in patients with myopathy. New Eng J Med 1997; 336(9): 618–624.

23. Richard I., Broux O., Allamand V., et al.: Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 causes limb-girdle muscular dystrophy type 2A. Cell 1995; 81(1): 27–40

24. Ferlini A, Sewry C, Melis MA et al. X-linked dilated cardiomyopathy and the dystrophin gene. Neuromus. Dis 1999; 9(5): 339–346.

25. Barresi R, Di Blasi C, Negri T et al. Disruption of heart sarcoglycan complex and severe cardiomyopathy caused by beta sarcoglycan mutations. J Med Genetics 2000; 37(2): 102–107.

26. Toman J, Fajkusová L, Lukáš Z et al. Mutations in dystrophin and lamins genes in patiens with dilated cardiomyopathy. Eur Heart J 2002; 23(suppl): 394.

27. Berlo J, Tintelen JP, Crijns HJGM et al. Meta-analysis of 267 subjects with lamin mutations: are conduction disorders reliable indicators of lamin mutations? Eur Heart J 2002; 23: 231.

28. Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S et al. Mutations in gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Nat Genet 1999; 21(3): 285–288.

29. Bione S, Maestrini E, Rivella S et al. Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Nat Genet 1994; 8(4): 323–327.

30. Mora M, Cartagni L, Di Blasi C et al. X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy can be diagnosed from skin biopsy or blood sample. Ann Neurol 1997; 42(2): 249–253.

31. Santorelli FM, Tanji K, Manta P et al. Maternally inherited cardiomyopathy:an atypical presentation of the mtDNA 12S rRNA gene A1555G mutation. Am J Human Genet 1999; 64: 295–300.

32. Pascale R, Villard E, Charron P et al. The genetic bases of cardiomyopathies. J Am Coll Cardiol 2006; 48(9): 79–89.

33. Franz W, Muller H, Katus HA. Cardiomyopathies: from genetics to the prospect treatment. Lancet 2001; 358: 1627–1637.

34. Pavelčíková H, Krejčí J, Hude P. Kardiomyopatie. Postgr Med 2007; mimořádná příloha: 28–32.

Doručeno do redakce 3. 8. 2007
Přijato k otištění po recenzi 15. 9. 2007

prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC
MUDr. Hana Poloczková
I. interní kardioangiologická klinika LF MU
a FN U sv. Anny, Brno
lenka.spinarova@fnusa.cz