



**European  
Reference  
Network**

for rare or low prevalence  
complex diseases

# Nervosvalová onemocnění v dětském věku

MUDr. Z. Bálintová



# NERVOSVALOVÁ ONEMOCNĚNÍ

- vzácná onemocnění (incidence menší než 1:2000)
- rozsáhlá a různorodá skupinou nemocí s podobnými klinickými projevy, ale velmi odlišnou etiologií a patogenezí

# NERVOSVALOVÁ ONEMOCNĚNÍ

- 4 skupiny podle místa postižení
  - Míšní neurony – onemocnění motorického neuronu (SMA, ALS)
  - Míšní kořeny, pleteně, periferní nervy
  - Nervosvalový přenos (myastenie)
  - Vlastní sval (myopatie)

# NERVOSVALOVÁ ONEMOCNĚNÍ

- Vrozené, geneticky podmíněné onemocnění
- Získaná choroba zánětlivého či autoimunitního původu

# KLINICKÉ PROJEVY

- Opoždění motorického vývoje
- Floppy infant
- Svalová slabost, atrofie, kontraktury
- Porucha chůze
- Gowersův manévr
- Únava – kolísání během dne
- Skolioza, bederní hyperlordóza, odstáté lopatky
- Respirační potíže
- Kardiologické potíže



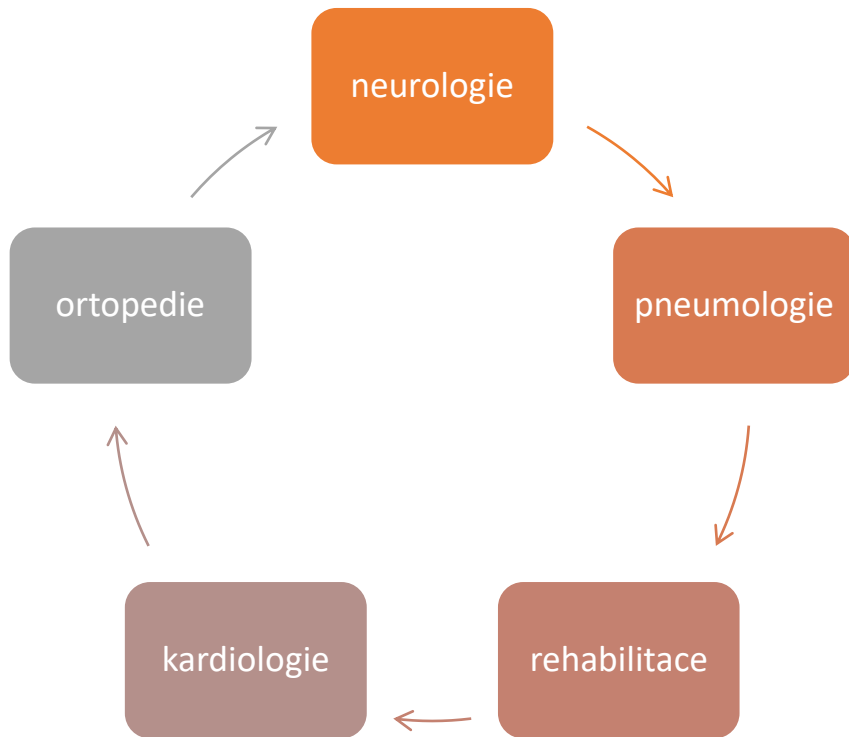


# DIAGNOSTIKA

- Anamneza
- Klinický obraz
- Lab. odběry – CK, LD, ALT, AST, myoglobin
- EMG
- UZ, MR svalů
- Svalová biopsie
- Molekulárně genetické vyšetření



# MULTIOBOROVÁ PÉČE



- Endokrinologie
- Gastroenterologie
- Nutriční poradna
- ARO
- Intervenční radiologie
- Sociální poradna
- Psychologie
- Vzdělávání

# SKUPINY

- Svalové dystrofie - DMD
- Kongenitální svalové dystrofie
- Kongenitální myopatie
- Distální myopatie
- Myotonické syndromy
- Periodické paralýzy na podkladě defektu iontových kanálů
- Metabolické myopatie
- Myastenické syndromy
- Onemocnění primárního motoneuronu
- HSMN

# DUCHENNOVA SVALOVÁ DYSTROFIE

- DMD nejzávažnější a nejčastější vrozené svalové onemocnění dětského věku



# EPIDEMIOLOGIE

- Incidence DMD 1:5000 narozených chlapců
- Incidence BMD 1:17000 chlapců
- Prevalence v ČR: 500

v SR: 250

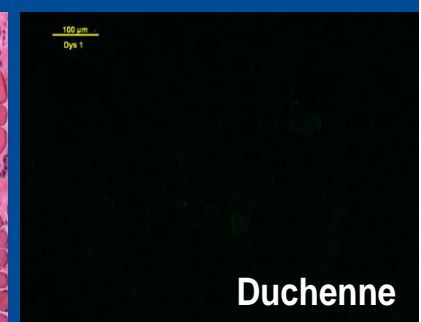
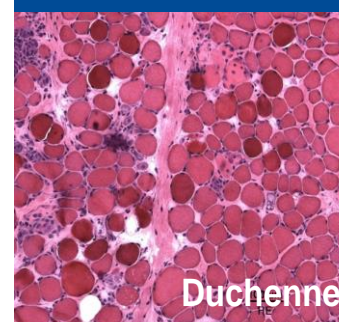
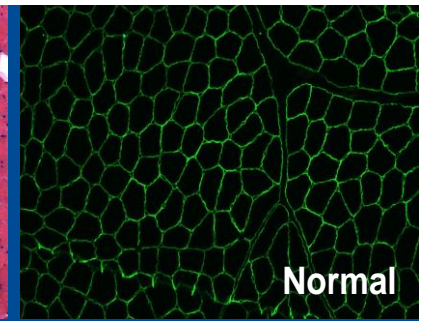
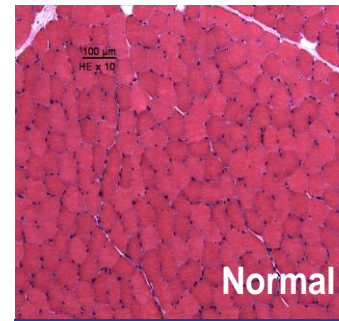
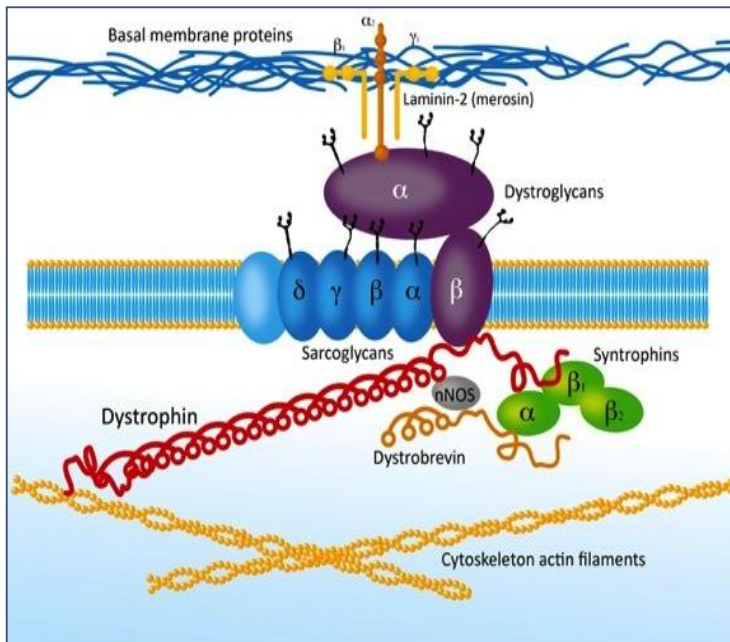
+ stejný počet asymptomatických

přenašeček

# PŘÍČINY DMD

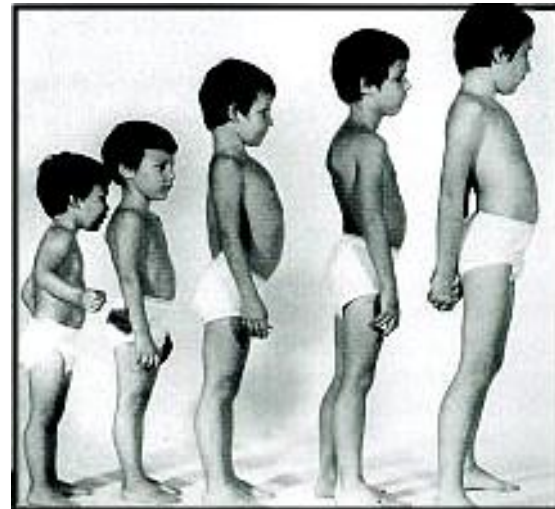
- Mutace v dystrofinovém genu na X chromosomu
  - Delece exonů 60%
  - Bodové mutace 20% (a z nich 50-75% nonsense bodové mutace)
  - Duplikace 10%
  - Translokace, mutace nenalezena...

# ABSENCE DYSTROFINU



# KLINICKÝ OBRAZ

- Fáze presymptomatická
- Fáze časná chodící
- Fáze pozdní chodící
- Fáze časná nechodící
- Fáze pozdní nechodící



# PRESYMPTOMATICKÁ FÁZE

- Opoždění vývoje, zejm. vertikalizace, pozdní nástup chůze
- Chůze nebývá porušena
- Elevace svalových enzymů
- EMG myogenní vzorec



# ČASNÁ CHODÍCÍ FÁZE

- Obvykle kolem 3. roku života
- Problémy s chůzí, kolébavá chůze, chůze po špičkách
- Gowersův manévr
- Indikovaná léčba kortikoidy
- Riziko respiračních problémů
- Riziko kardiologických problémů (kardiomyopatie)

# POZDNÍ CHODÍCÍ FÁZE

- Obvykle kolem 8. roku života
- Zvýšeně namáhavá, těžkopádná chůze
- Ztráta schopnosti chůze do schodů a schopnosti vstát ze země
- Skolioza
- Respirační a kardiologické potíže

# ČASNÁ NECHODÍCÍ FÁZE

- Obvykle kolem 12. roku života
- Někdy schopen stoje, schopen samostatného sedu
- Skolioza
- Vysoké riziko zhoršeného dýchání
- Riziko selhání srdečních funkcí

# POZDNÍ NECHODÍCÍ FÁZE

- Omezená funkce horních končetin
- Neschopen samostatného sedu
- Vysoké riziko selhání respirace a srdečního selhání
- Skolioza
- Dysfagie
- Smrt obvykle mezi 25-30 lety

# DIAGNOSTIKA

- Anamneza
- Klinický obraz
- Elevace svalových enzymů
- Molekulárně genetické vyšetření

# TERAPIE DMD

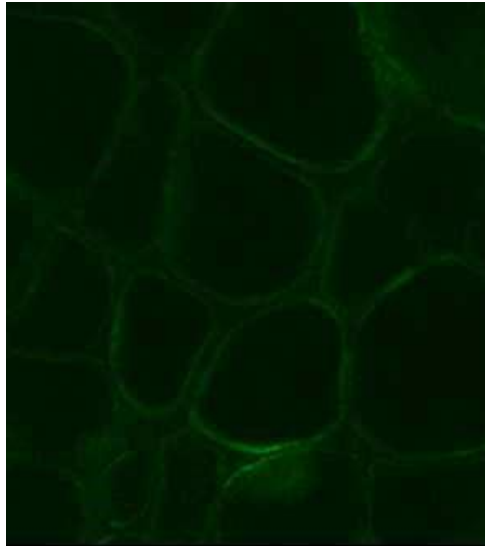
- ▶ Rehabilitace
- ▶ Glukokortikoidy
- ▶ Potravinové doplňky – Protandim
- ▶ Molekulárně genetické metody – exon skipping 51,53,45( Exondys 51), ataluren ( Translarna)
- ▶ Genová terapie

# ATALUREN - TRANSLARNA

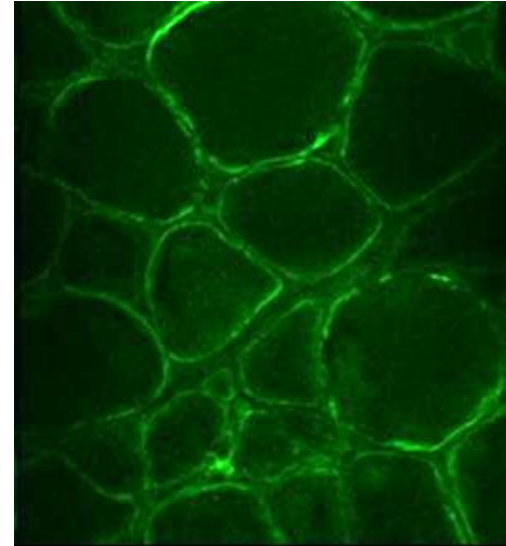
- 1. schválená léčba pro DMD
- DMD podmíněná nonsense mutací (13-15%)
- Modifikace přepisu genetické informace
- Účinnou látkou je malá molekula, která umožní částečné obnovení čtecího rámce i přes stop kodon – tvorba dystrofinu

# TRANSLARNA: ZVÝŠENÍ EXPRESE DYSTROFINU

Pretreatment



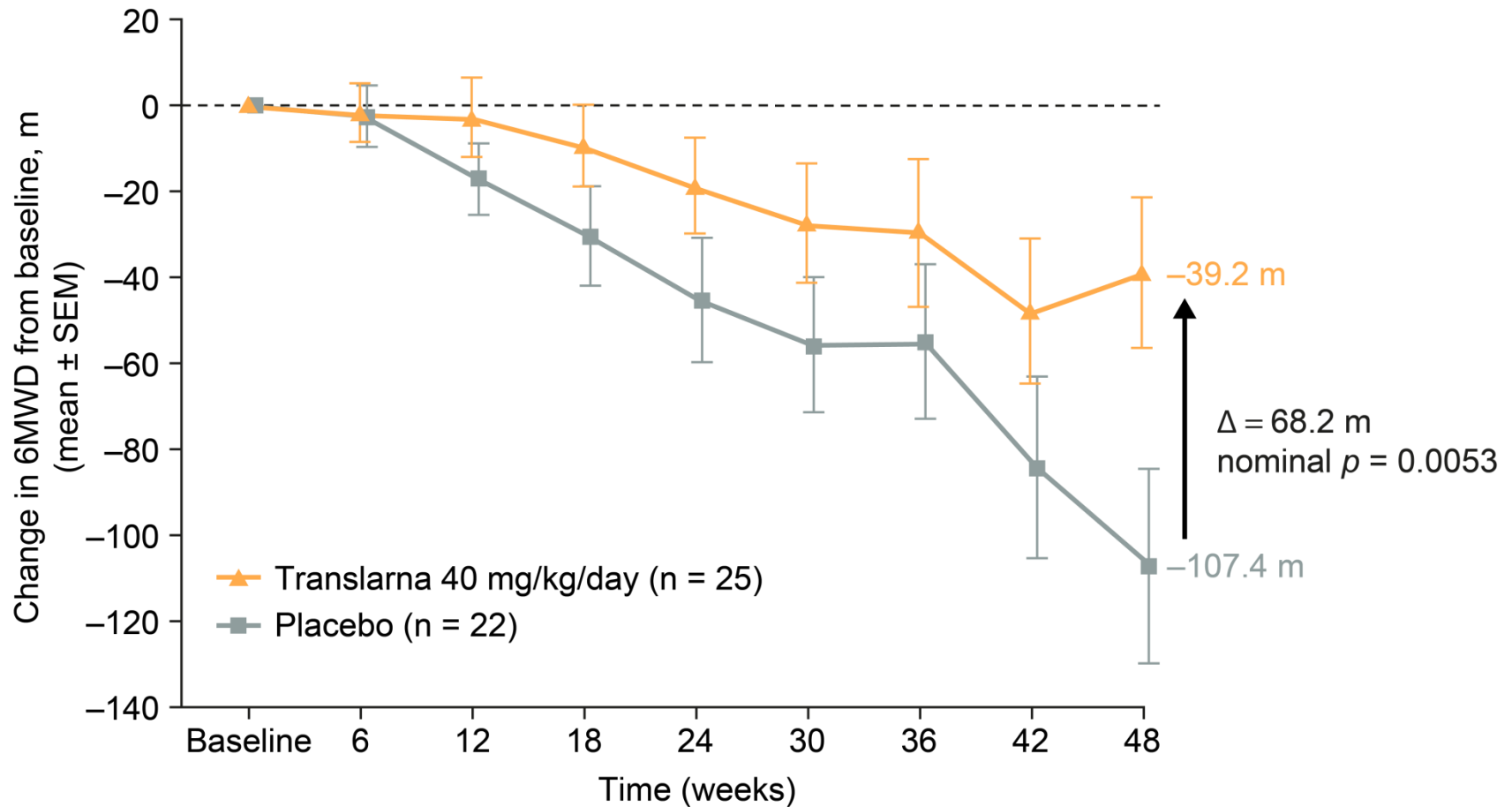
End of treatment (day 28)



Immunohistochemistry of muscle cross-sections to visualize dystrophin expression in extensor digitorum brevis at baseline and after 28 days of treatment with Translarna 40 mg/kg/day

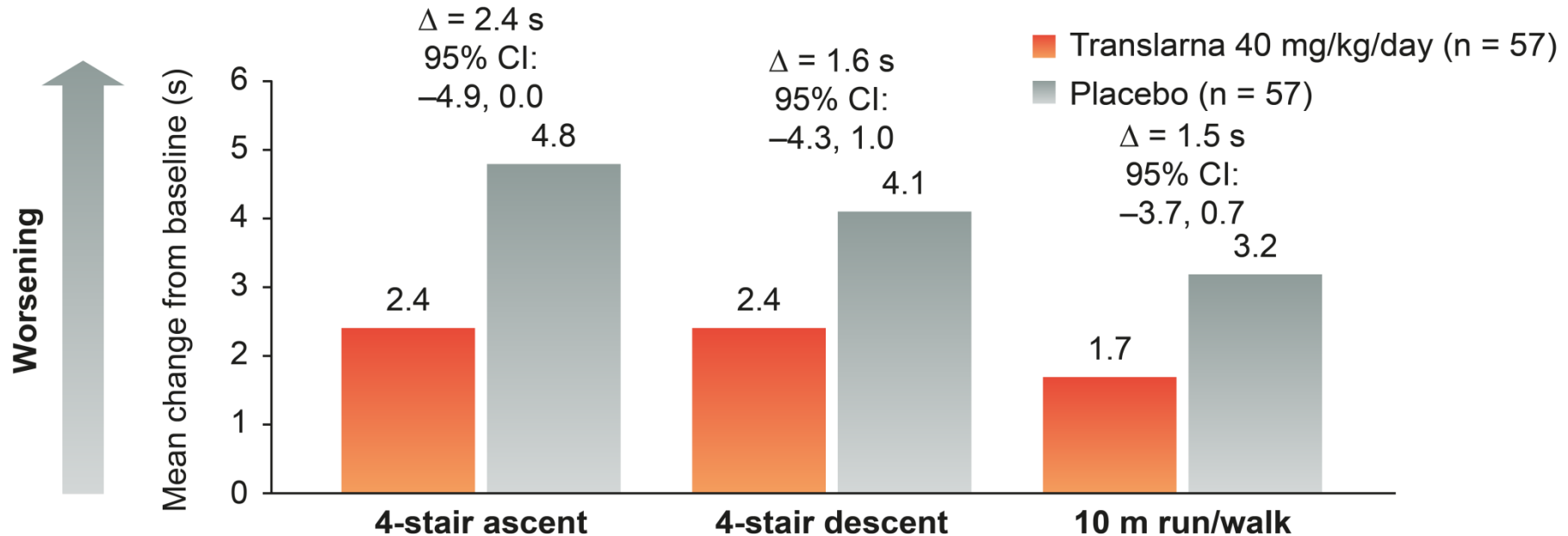


# 6MWT – ZHORŠENÍ PO 48 TÝDNECH – ÚČINNÁ LÁTKA X PLACEBO



Nominal  $p$  value for two-arm study Translarna 40 mg/kg/day vs placebo  $p = 0.0053$   
1. Bushby K *et al.* *Muscle Nerve* 2014;50:477–87.  
6MWD, 6-minute walk distance; SEM, standard error of the mean

# EFEKT TRANSLARNY NA DALŠÍ ZKOUMANÉ PARAMETRY (WEEK 48)



- A clinically meaningful difference of 1.5 seconds<sup>1</sup> was reached in three of the four TFT tests<sup>2, 3</sup>
- No difference was seen for the stand from supine test, due to baseline demographics<sup>2, 3</sup>

# SPINÁLNÍ MUSKULÁRNÍ ATROFIE

- ▶ Onemocnění primárního motoneuronu
- ▶ AR dědičnost
- ▶ Defekt v genu SMN kodující SMN protein nezbytný pro přežívání motorických neuronů

# SMA TYP I

- Projevy 0-6 měsíců
- Floppy infant, areflexie
- Slabý křik, nemožnost odkašlat si
- Porucha polykání
- Fascikulace jazyka
- Dechové potíže
- Smrt resp. nutnost trvalé UPV v dětství

# SMA TYP I



## SMA TYP II

- Projevy 6-18 měsíců
- Samostatný sed
- Není samostatná chůze
- Kontraktury
- Skolioza
- Respirační potíže
- Potíže s polykáním

## SMA TYP II



# SMA TYP III

- Projevy > 18 měsíců
- Samostatná chůze do dospělosti
- Skolioza
- Respirační potíže



## SMA TYP III

- Rozvoj nemoci u dětí nad 3 roky
- Pacienti jsou schopni samostatné chůze
- Nezkracuje délku života
- Komorbidity jsou podobné, jako u jiných typů SMA

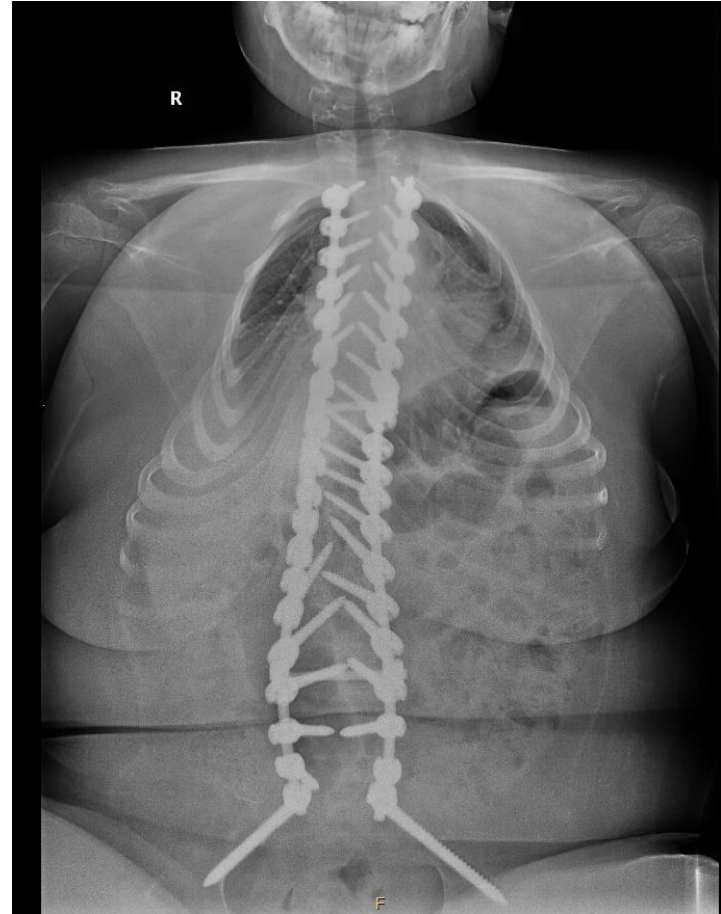
# DIAGNOSTIKA

- Klinická manifestace
- CK – norma nebo jen lehce vyšší
- EMG – velmi nízké CMAP, fibrilace, denervace
- Genetické vyšetření – delece exonu 7 nebo/a 8 genu SMN1, počet kopií genu SMN2

# TERAPIE

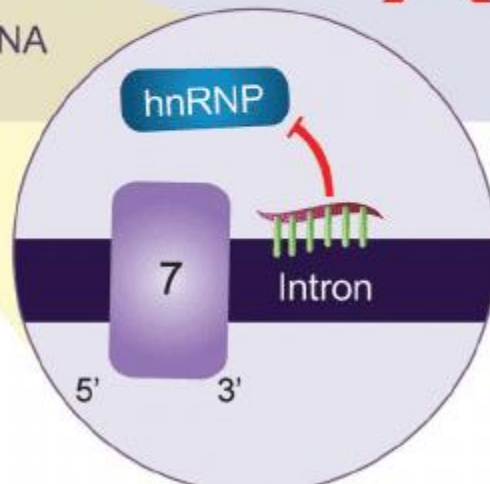
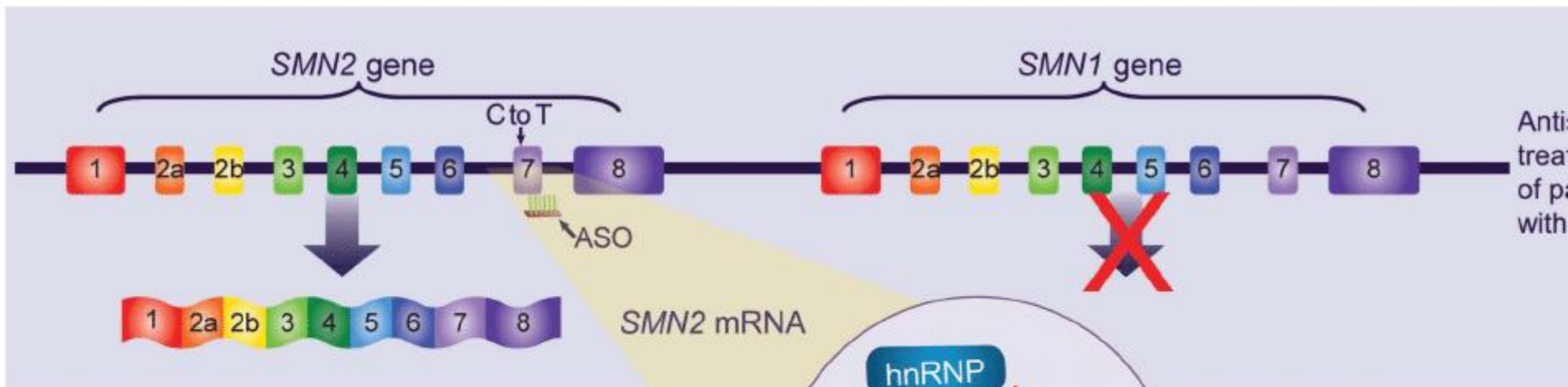
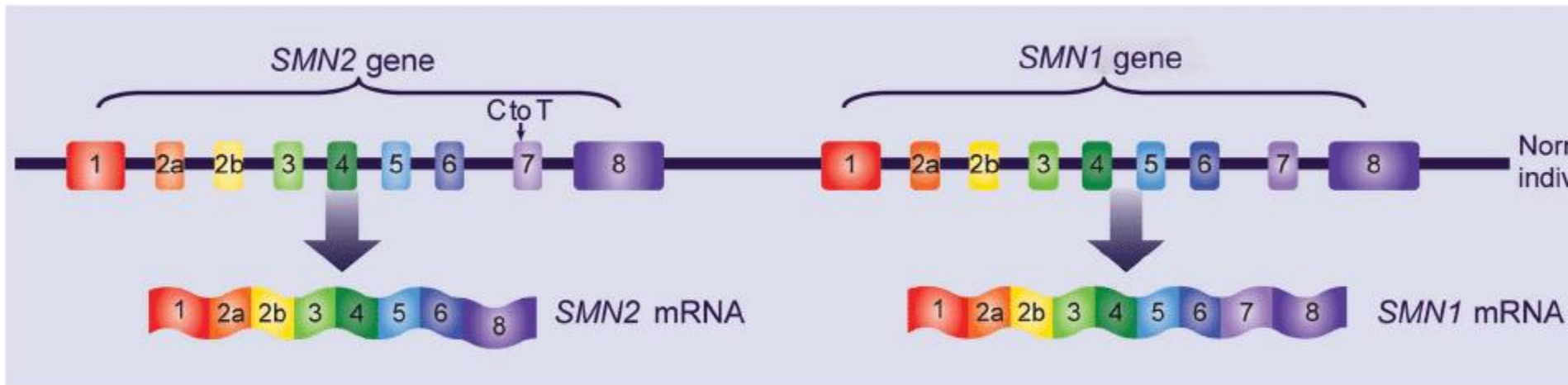
- Rehabilitace
- Dechová podpora
- Stabilizace páteře
- VPA
- Nusinersen

# SKOLIÓZA



# NUSINERSEN - SPINRAZA

- Antisens oligonukleotid vyvinutý k modifikaci SMN 2 genu – navozuje produkci SMN proteinu
- Intratekální podání
- Protokol podávání – den 0,14,28,63, dále 1x za 4 měsíce



# PACIENTKA LÉČENÁ SPINRAZOU



# KONGENITÁLNÍ SVALOVÉ DYSTROFIE, KONGENITÁLNÍ MYOPATIE

- Obvykle AR
- Svalová slabost, hypotonie
- Potíže s krmáním
- Kardiomyopatie
- Respirační potíže
- Skolioza



# KONGENITÁLNÍ MYOPATIE

- ▶ Central core disease (RYR1,MYH7)
- ▶ Central core disease with rods(RYR1)
- ▶ Multiminicore disease (RYR1, SEPN1)
- ▶ Nemalinová myopatie (TPM3,NEB,ACTA1, TPM2, TNNT1,KBTBD13, CFL2)
- ▶ Cap disease (TPM2,TPM3,ACTA1)
- ▶ Aktin filament aggregate myopathy (ACTA1)
- ▶ Myotubulární myopatie (MTM1,MTMR14)
- ▶ Centronukleární myopatie (DNM2, RYR1-[AD],BIN1 [AR])
- ▶ Sarkotubulární myopatie (TRIM 32)
- ▶ Hyaline body myopathy (MYH7)
- ▶ Reducing body myopathy (FHL1)
- ▶ Congenital fiber-type disproportion (ACTA1,SEPN1,TPM3,TPM2)
- ▶ Type 1 fiber myopathy myosin heavy chain (MYH7)
- ▶ Type 1 fiber uniformity (RYR1)
- ▶ Congenital myopathy with fatal cardiomyopathy
- ▶ Congenital skeletal myopathy and fatal cardiomyopathy(MYBPC3)
- ▶ Congenital lethal myopathy ( Cpmpton-North) (CNTN1)

# KONGENITÁLNÍ SVALOVÉ DYSTROFIE

- Merosin-deficitní typ
- Typ se sekundárním deficitem merosinu
- Typ se spinální rigiditou
- Ullrichův typ
- Integrin alfa7 deficitní typ ( alfa dystroglykanopatie)

# ZÁVĚR

- ◎ Skupina nemocí s podobnými klinickými projevy
  - ◎ Onemocnění progredující
    - ▶ Pokroky ve vedení komplexní péče a novinky v terapii výrazně prodlužují život, umožňují vést samostatný život, zlepšení kvality života
- !!!nutnost včasné diagnostiky!!!

# EMG

- Neurografie (kondukční studie)
  - Vyšetření motorických nervů
  - Vyšetření senzitivních nervů
  - Pozdní odpovědi
- Jehlová EMG
  - Spontánní aktivita
  - Volní aktivita

# ZÁKLADY VYŠETŘENÍ VEDENÍ NERVEM

- Stimulace – bipolární povrchová elektroda
- Registrace
  - Povrchové kožní elektrody
  - Aktivní a referenční elektroda ( zemní elektroda)



# MOTORICKÝ NEUROGRAM

- Sumační svalový akční potenciál ( CMAP) – M vlna
- Amplituda a area CMAP je proporcionální počtu aktivovaných svalových vláken
- CMAP má bifazický průběh
- Začíná deflexí – měření DML
- Při stimulaci na dvou místech lze vypočítat rychlost vedení motorickými vlákny ( MCV)

Rec: Rec pos



- Dist
- Pos. 1
- Dist 220
- Pos. 2
- Pos. 3
- Pos. 4
- Pos. 5
- TEMP ---

dLAT/CV	AMP	AREA	DUR
2.9	9.2	27.1	4.8
61.1 m/s	-2 %	-6 %	-1 %
6.5	9.0	25.4	4.8

Long

Run 1 2 3 Mix ALLCh Note

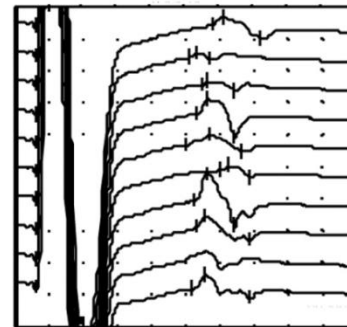
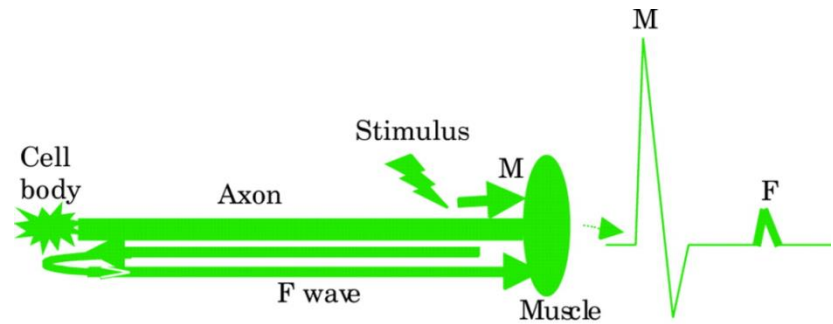
Le&Ri H-reflex Edit texts

Sensory F-resp Data Nerve View Comments

Left Erase trace Summary Settings Print Menu

# F-VLNA

- Pozdní odpověď nižší amplitudy a delší latence
- Vzniká zpětným výbojem části motoneuronů předních rohů míšních po podráždění antidromním stimulem
- Latence = dráha AP z místa stimulace k předním rohům míšním a zpět

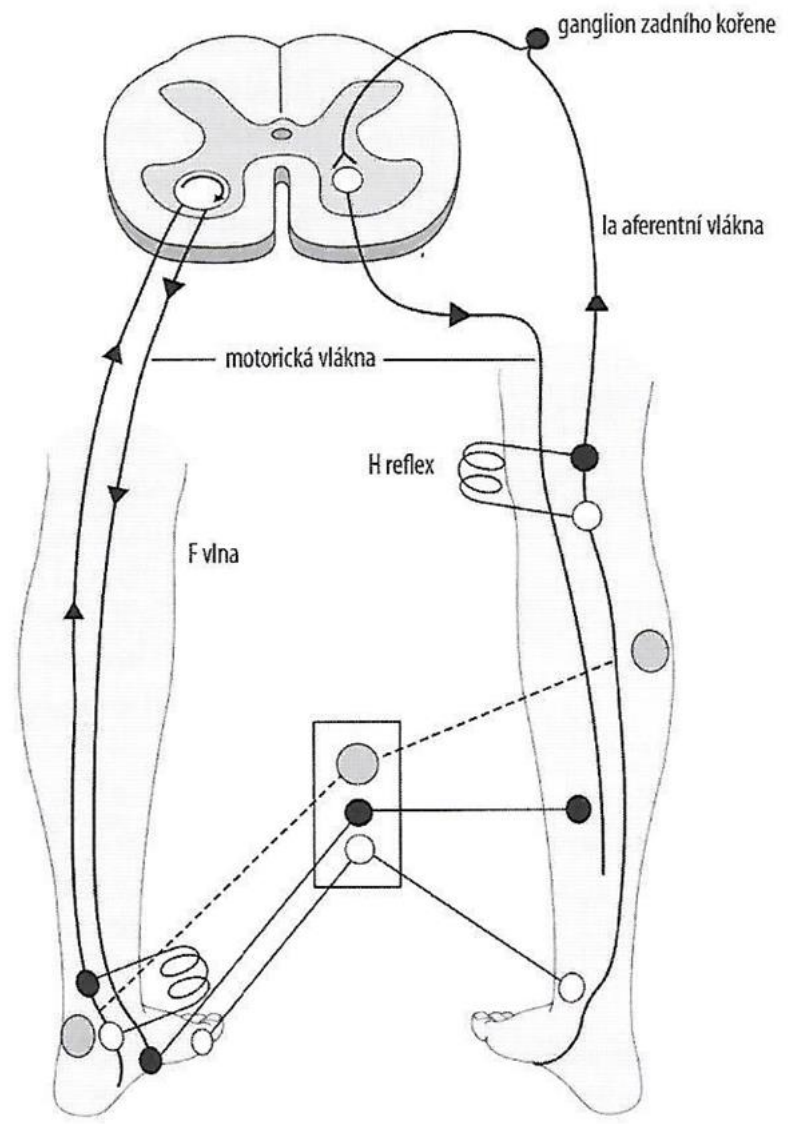


M  
F



# H - REFLEX

- Reflexní odpověď zprostředkovanou monosynaptickým reflexním obloukem
- Aferentní silně myelinizované senzitivní vlákna Ia
- Míšní alfa motoneuron
- Nejlépe vybavný v m. triceps surae – kořen S1 = elektrofyziologický analog reflexu Achillovy šlachy
- Stimul submaximální intenzity
- Má konstatní latenci, amplitudu i tvar
- Hodnotíme latenci ( na počátku deflexe) a stranovou symetrii



# SENZITIVNÍ NEUROGRAM

- Dvě možnosti vyšetřování – ortodromní a antidromní technika
- Stimulace povrchovými elektrodami
- Nižší práh dráždivosti
- Supramaximální stimulace vyvolá motorickou odpověď
- Nutná relaxace svalu
- Snímáme senzitivní nervový akční potenciál SNAP
- Bifázický tvar s počáteční negativní komponentou
- Latence, rychlost vedení senzitivním nervem ( SCV), amplituda, počet fází

AVG: 10 uV/D  
INP: 20 uV/D

2 ms/D

Ankle  
Foreleg



Stim 2  
Rec 2



Stim 3  
Rec 3



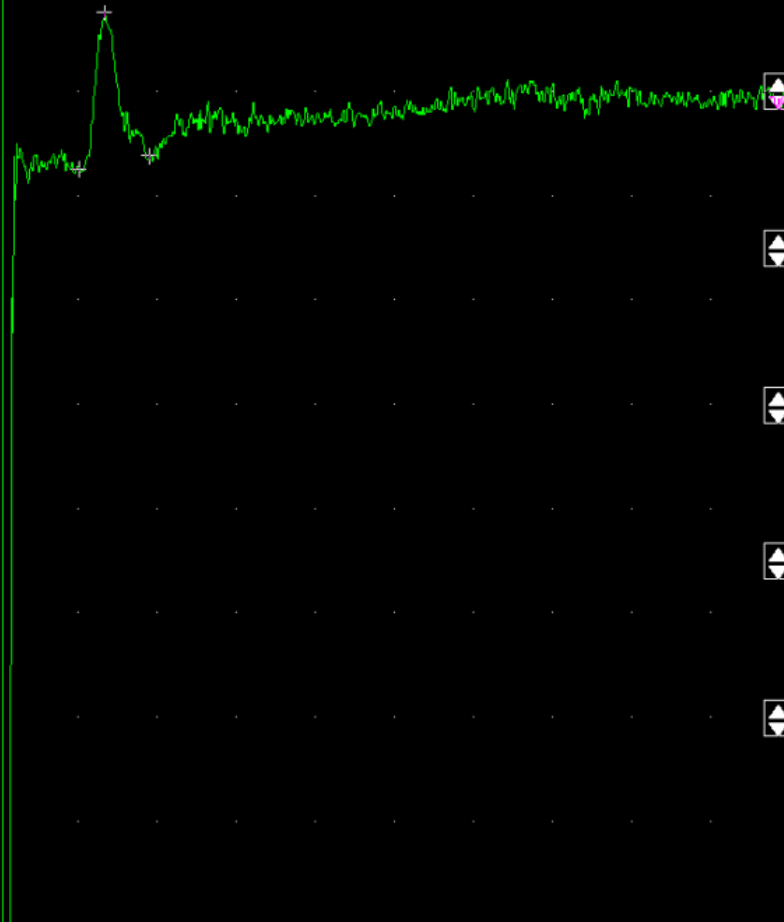
Stim 4  
Rec 4



Stim 5  
Rec 5



TEMP ---



DIST	LAT	CV	AMP
3 120	2.7	60.0	14
0			
0			
0			

Run 1 2 3 Mix AllCh

Note

Edit texts

Left

Le&Ri

Fractionated

View

Comments

Motor

F-resp

Data

Nerve

Run AVG

Erase trace

Summary

Settings

Print

Menu

# JEHLOVÁ EMG

- Typy aktivity
  - Inzerční – mechanické podráždění svalu při vpichu elektrody ( při fibrózní přeměně svalu chybí)
  - Spontánní – v relaxovaném svalu
  - Volní

# JEHLOVÁ EMG

- Spontánní aktivita
  - **Inzerční aktivita**
  - **Ploténková aktivita**
  - Fibrilační potenciály
  - Pozitivní ostré vlny
  - Fascikulace
  - Komplexní repetitivní výboje
  - Myotonické výboje
  - myokimie

# VOLNÍ AKTIVITA

- Amplituda
- Trvání
- Počet fází
- Stabilita
- Hodnocení náboru motorických jednotek
- Interferenční vzorec

# AKČNÍ POTENCIÁL MOTORICKÝCH JEDNOTEK

- Nejmenší funkční jednotkou svalové kontrakce je motorická jednotka
- Akční potenciál motorické jednotky ( MUP) představuje souhrn akčních potenciálů jednotlivých svalových vláken téže motorické jednotky nacházejících se v blízkosti jehlové elektrody



# LOKALIZACE LÉZE

- Difuzní postižení
  - Symetrické & asymetrické
  - Predilekce – akrálně & proximálně
- Multifokální postižení
- Fokální postižení
  - Přesná lokalizace léze

# TYP POSTIŽENÝCH VLÁKEN

- Postižení senzitivních & motorických vláken
- Postižení silně myelinizovaných vláken & málo myelinizovaných vláken

# ELEKTROFYZIOLOGICKÝ KORELÁT AXONOPATIE

- Snížení amplitudy CMAP a SNAP – koreluje s tíží postižení
- Normální tvar a trvání CMAP a SNAP
- Vedení ( rychlost) je normální nebo lehce zpomalené
- Nejsou známky bloku vedení
- V jehlové EMG je přítomná spontánní aktivita, známky reinervace mění parametry MUPs
- Známky části MU se projeví porušeným nábořem MU a simplifikací vzorce

Rec: Rec pos

2 mV/D

5 ms/D

Long

Dist

Pos. 1

Dist 140

Pos. 2

Pos. 3

Pos. 4

Pos. 5

TEMP ---



dLAT/CV	AMP	AREA	DUR
5.0	0.9	6.8	12.0
63.6 m/s	-53 %	-67 %	-22 %
7.2	0.4	2.2	9.4

Run 1 2 3 Mix ALLCh Note

Le&Ri H-reflex Edit texts

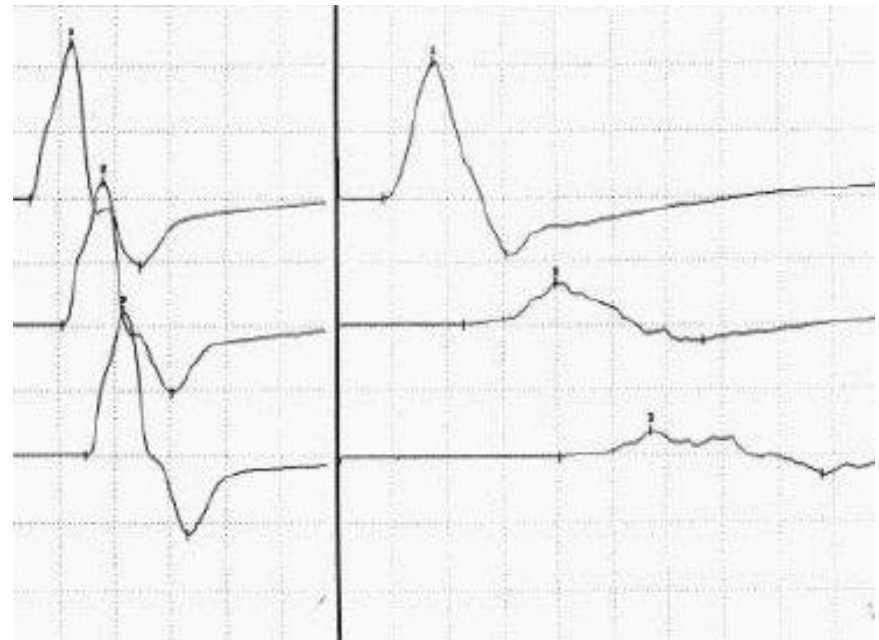
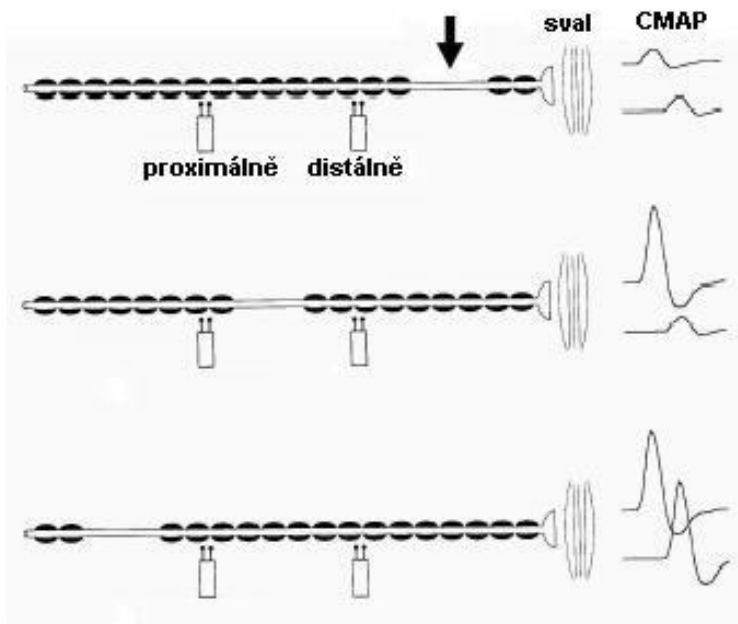
Sensory F-resp Data Nerve View Comments

Left Erase trace Summary Settings Print Menu

# ELEKTROFYZIOLOGICKÝ KORELÁT DEMYELINIZACE

- Zpomalení vedení
  - Difuzní
  - Fokální
- Blok vedení
- Časová disperze
  - Pokles amplitudy ( CMAP) o více než 30%
- Amplituda

# DEMYELINIZACE



Rec: Rec pos

1 mV/D

5 ms/D

Long

Dist

Pos. 1

Dist 170

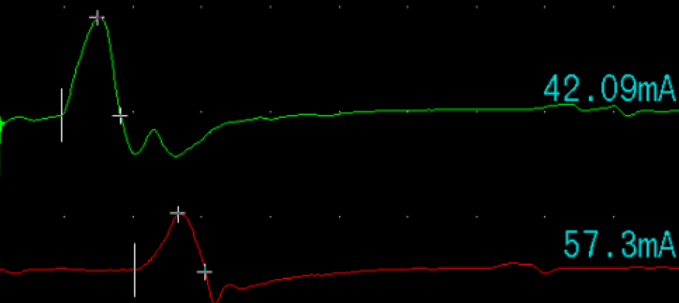
Pos. 2

Pos. 3

Pos. 4

Pos. 5

TEMP ---



dLAT/CV	AMP	AREA	DUR
4.8	0.9	2.3	4.3
31.5 m/s	-42 %	-42 %	20 %
10.2	0.5	1.3	5.1

Run 1 2 3 Mix AllCh Note

Le&Ri H-reflex Edit texts

Sensory F-resp Data Nerve View Comments

Left Erase trace Summary Settings Print Menu

Rec: Rec pos

2 mV/D

5 ms/D

Long

Dist

Pos. 1

Dist 250

Pos. 2

Dist 120

Pos. 3

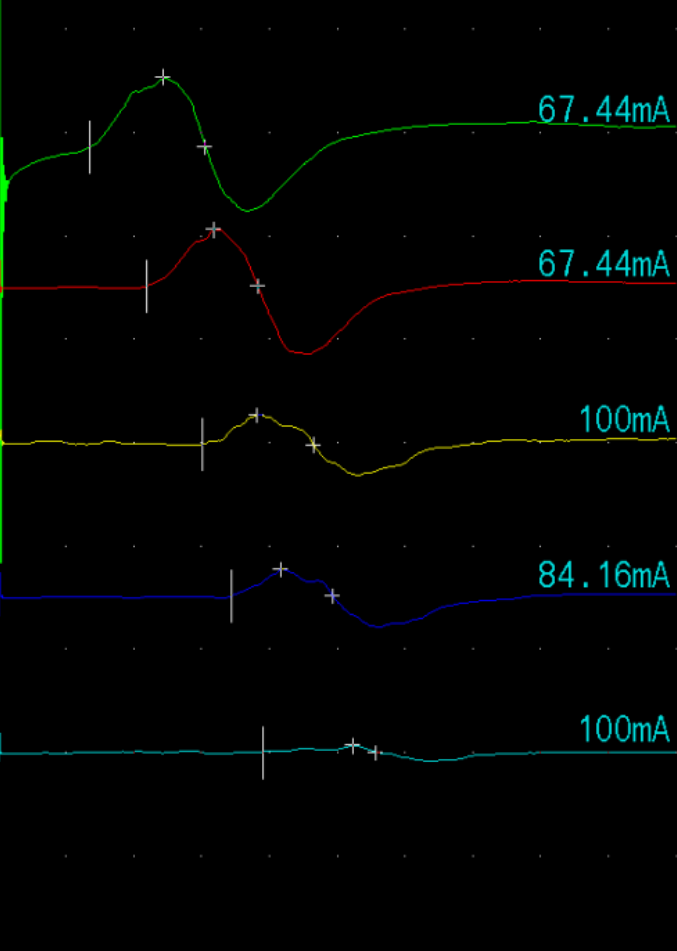
Dist 140

Pos. 4

Dist 150

Pos. 5

TEMP ---



dLAT/CV	AMP	AREA	DUR
6.8	1.3	6.8	8.5
61.0 m/s	-17 %	-27 %	-3 %
10.9	1.1	4.9	8.3
28.6 m/s	-49 %	-50 %	-1 %
15.1	0.6	2.5	8.2
66.7 m/s	-7 %	-15 %	-8 %
17.2	0.5	2.1	7.5
65.2 m/s	-74 %	-79 %	11 %
19.5	0.1	0.4	8.4

Run 1 2 3 Mix AllCh Note

Le&Ri H-reflex Edit texts

Sensory F-resp Data Nerve View Comments

Left Erase trace Summary Settings Print Menu



Děkuji za pozornost