



NERVOSVALOVÁ ONEMOCNĚNÍ

Magda Horáková

II. Neurologická klinika LF MU a FN Brno

NERVOSVALOVÁ ONEMOCNĚNÍ

= onemocnění postihující:

svaly

- hereditární (svalové dystrofie, myotonie)
- získané (zánětlivé myopatie, metabolické/toxické)

nervosvalový přenos

- myastenie
- Lambert-Eatonův myastenický syndrom (LEMS)

periferní nervy

- polyneuropatie

motoneurony

- amyotrofická laterální skleróza, spinální muskulární atrofie,..

NERVOSVALOVÁ ONEMOCNĚNÍ

= onemocnění postihující:

svaly

nervosvalový přenos

periferní nervy

motoneurony

podobný klinický
obraz



Myopatie

= onemocnění postihující svaly

MYOPATIE

hereditární

- **svalové dystrofie**
- membránové myopatie (kanalopatie)
- Inni myopatie, Inni myopatie,...

získané

- zánětlivé
- metabolické, endokrinní a toxické

SVALOVÉ DYSTROFIE

- vzácná rni onemocnění
- chronické, progredující, nekolísavé oslabení svalů
- atrofie svalů (pseudohypertrofie) – náhrada tukem a vazivem
- heterogenní skupina genetických poruch
 - dystrofinopatie (např. Duchenne, Becker)
 - pletencové myopatie
 - myotonická dystrofie
 - facioskapulohumerální dystrofie

DYSTROFINOPATIE - DUCHENNE

- dystrofin – strukturální protein sarkolemy
- gen pro dystrofin – největší známý gen na chromozomu X
 - náchýlný ke spontánním mutacím
- ventilační selhání kolem 20 let
- 2014 schválen lék Ataluren (DMD)
 - pouze na jeden typ – nonsense mutace
 - přemostí stop-kodon
- doména dětské neurologie

Gowersovo znamení – myopatický šplh



PLETENCOVÉ MYOPATIE (LGMD)

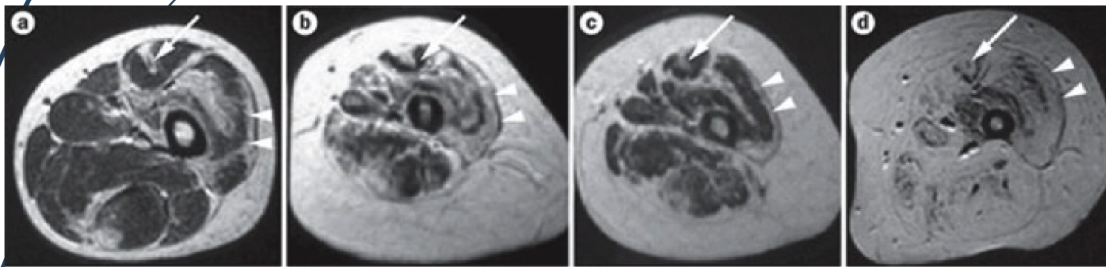
Starý názov	Gen	Nový názov
LGMD 1A	<i>Myotilin</i>	myofibrilárni myopatie
LGMD 1B	<i>LMNA</i>	EDMD
LGMD 1C	<i>CAV3</i>	rippling muscle disease
LGMD 1D LGMD	<i>DNAJB6</i>	LGMD D1 <i>DNAJB6</i> -related
LGMD 1E	<i>DES</i>	myofibrilárni myopatie
LGMD 1F	<i>TNP03</i>	LGMD D2 <i>TNP03</i> -related
LGMD 1G	<i>HNRNPDL</i>	LGMD D3 <i>HNRNPDL</i> -related
LGMD 1H	?	nepotvrzeno
LGMD 1I	<i>CAPN</i>	LGMD D4 calpain3-related
LGMD 2A	<i>CAPN</i>	LGMD R1 calpain3-related
LGMD 2B	<i>DYSF</i>	LGMD R2 dysferlin-related
LGMD 2C	<i>SGCG</i>	LGMD R5 γ -sarcoglycan related
LGMD 2D	<i>SGCA</i>	LGMD R3 α -sarcoglycan-related
LGMD 2E	<i>SGCB</i>	LGMD R4 β -sarcoglycan-related
LGMD 2F	<i>SGCD</i>	LGMD R6 δ -sarcoglycan-related
LGMD 2G	<i>TCAP</i>	LGMD R7 telethonin-related
LGMD 2H	<i>TRIM32</i>	LGMD R8 <i>TRIM32</i> -related
LGMD 2I	<i>FKRP</i>	LGMD R9 <i>FKRP</i> -related
LGMD 2J	<i>TTN</i>	LGMD R10 titin-related
LGMD 2K	<i>POMT1</i>	LGMD R11 <i>POMT1</i> -related
LGMD 2L	<i>ANOS</i>	LGMD R12 anoctamin5-related
LGMD 2M	<i>FKTN</i>	LGMD R13 Fukutin-related
LGMD 2N	<i>POMT2</i>	LGMD R14 <i>POMT2</i> -related
LGMD 2O	<i>POMGnT1</i>	LGMD R15 <i>POMGnT1</i> -related
LGMD 2P	<i>DAG1</i>	LGMD R16 α -dystroglycan-related
LGMD 2Q	<i>PLEC</i>	LGMD R17 plectin-related
LGMD 2R	<i>DES</i>	myofibrilárni myopatie
LGMD 2S	<i>TRAPPC11</i>	LGMD R18 <i>TRAPPC11</i> -related
LGMD 2T	<i>GMPPB</i>	LGMD R19 <i>GMPPB</i> -related
LGMD 2U	<i>ISPD</i>	LGMD R20 <i>ISPD</i> -related
LGMD 2V	<i>GAA</i>	Pompeho nemoc
LGMD 2W	<i>PINCH2</i>	<i>PINCH2</i> -related myopathy
LGMD 2X	<i>BVES</i>	<i>BVES</i> related myopathy

- heterogenní skupina – gen. mutace:
 - dystrofin-asociovaných glykoproteinech
 - proteinech kontrakt. aparátu
- podobný fenotyp, klinicky nelze odlišit:
 - slabost pletenců (ramenní, pánevní)
 - nástup většinou mezi 20 - 60 rokem (lehčí postižení maskováno “stářím”)
 - různá rychlost progresu

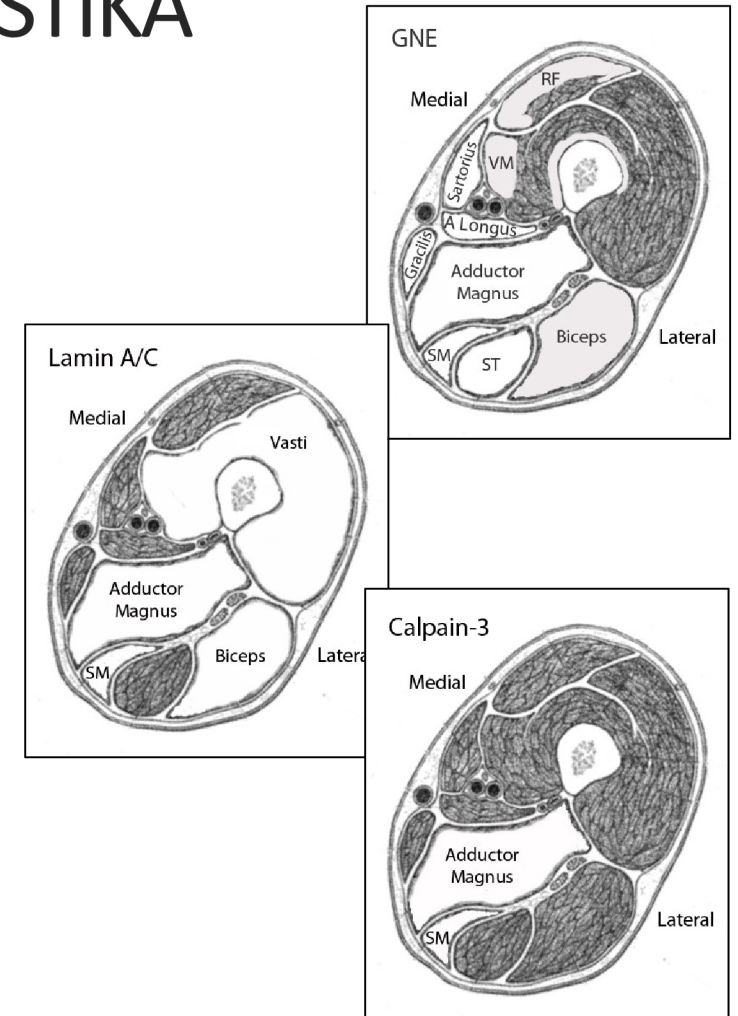


PLETENCOVÉ MYOPATIE - DIAGNOSTIKA

- typické patterny na MRI svalů:
 - každý sval - metabolicky i vývojově jiný
 - typické jen v určité fázi onemocnění (“uprostřed”)



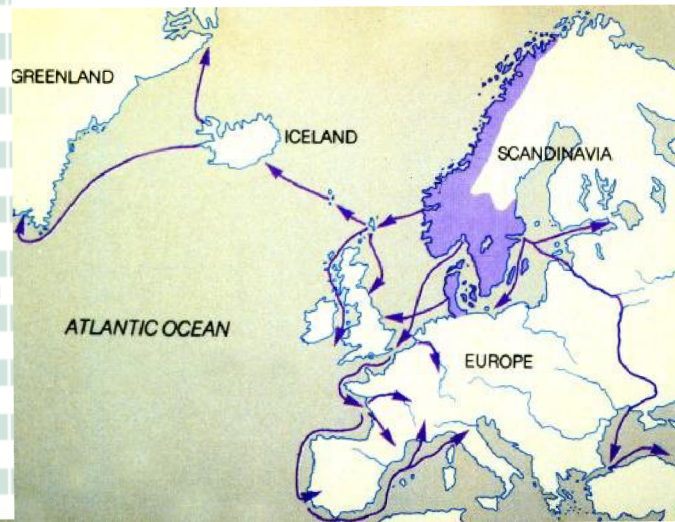
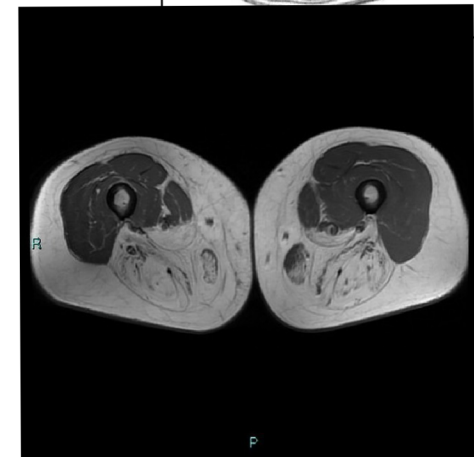
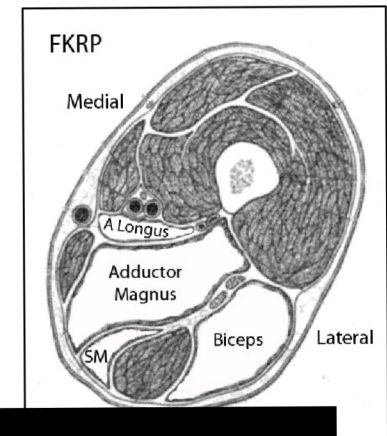
- genetické vyšetření:
 - panel nejčastějších genů
 - **sekvenování nové generace**



VIKINGSKÉ GENY

Starý název	Gen	Nový název
LGMD 1A	<i>Myotilin</i>	myofibrilární myopatie
LGMD 1B	<i>LMNA</i>	EDMD
LGMD 1C	<i>CAV3</i>	rippling muscle disease
LGMD 1D LGMD	<i>DNAJB6</i>	LGMD D1 <i>DNAJB6</i> -related
LGMD 1E	<i>DES</i>	myofibrilární myopatie
LGMD 1F	<i>TNP03</i>	LGMD D2 <i>TNP03</i> -related
LGMD 1G	<i>HNRNPDL</i>	LGMD D3 <i>HNRNPDL</i> -related
LGMD 1H	?	nepotvrzeno
LGMD 1I	<i>CAPN</i>	LGMD D4 calpain3-related
LGMD 2A	<i>CAPN</i>	LGMD R1 calpain3-related
LGMD 2B	<i>DYSF</i>	LGMD R2 dysferlin-related
LGMD 2C	<i>SGCG</i>	LGMD R5 γ -sarcoglycan related
LGMD 2D	<i>SGCA</i>	LGMD R3 α -sarcoglycan-related
LGMD 2E	<i>SGCB</i>	LGMD R4 β -sarcoglycan-related
LGMD 2F	<i>SGCD</i>	LGMD R6 δ -sarcoglycan-related
LGMD 2G	<i>TCAP</i>	LGMD R7 teletthonin-related
LGMD 2H	<i>TRIM32</i>	LGMD R8 <i>TRIM32</i> -related
LGMD 2I	FKRP	LGMD R9 <i>FKRP</i> -related
LGMD 2J	<i>TTN</i>	LGMD R10 titin-related
LGMD 2K	<i>POMT1</i>	LGMD R11 <i>POMT1</i> -related
LGMD 2L	ANOS	LGMD R12 anoctamin5-related
LGMD 2M	<i>FKTN</i>	LGMD R13 Fukutin-related
LGMD 2N	<i>POMT2</i>	LGMD R14 <i>POMT2</i> -related
LGMD 2O	<i>POMGnT1</i>	LGMD R15 <i>POMGnT1</i> -related
LGMD 2P	<i>DAG1</i>	LGMD R16 α -dystroglycan-related
LGMD 2Q	<i>PLEC</i>	LGMD R17 plectin-related
LGMD 2R	<i>DES</i>	myofibrilární myopatie
LGMD 2S	<i>TRAPPC11</i>	LGMD R18 <i>TRAPPC11</i> -related
LGMD 2T	<i>GMPPB</i>	LGMD R19 <i>GMPPB</i> -related
LGMD 2U	<i>ISPD</i>	LGMD R20 <i>ISPD</i> -related
LGMD 2V	<i>GAA</i>	Pompeho nemoc
LGMD 2W	<i>PINCH2</i>	<i>PINCH2</i> -related myopathy
LGMD 2X	<i>BVES</i>	<i>BVES</i> related myopathy

revalenci jednotlivých typů
ein (FKRP)

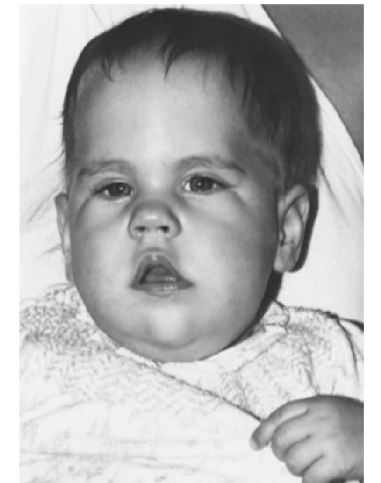
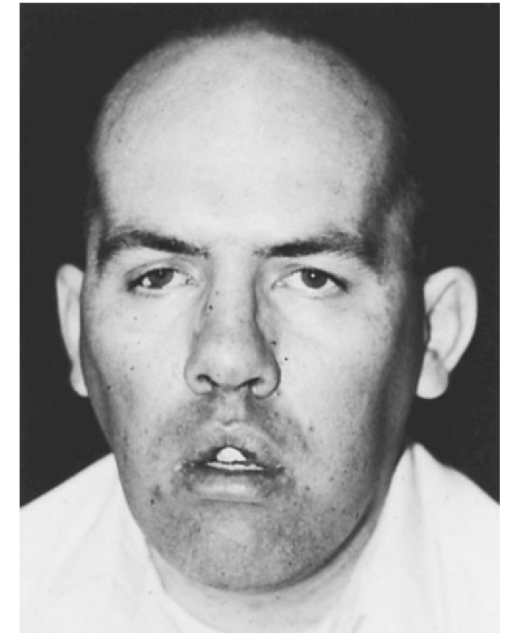


MYOTONICKÁ DYSTROFIE

- nejčastější svalová dystrofie dospělých
 - progredující svalová slabost (dystrofie svalů)
 - **myotonie** – porucha dekontrakce (dotaz na potíže s povolením ruky při otevírání víčka, po stisku ruky,...)
 - systémové onemocnění – katarakta, diabetes, převodní poruchy srdeční, kardiomyopatie, mentální retardace
- autosomálně dominantní dědičnost
- po roce 1992 (genetická diagnostika) se dělí na dva typy

MYOTONICKÁ DYSTROFIE 1. TYPU

- gen. podstatou je expanze tripletu CTG v genu DMPK (dystrophia myotonia protein kinase)
 - mutální RNA transkript se váže na jaderné regulační proteiny a ovlivňuje sestřih stovek jiných genů
 - čím více CTG repetice, tím těžší průběh
 - anticipace – dítě má více repetice a těžší příznaky v dřívějším věku
- klinické příznaky:
 - typická facies:лагоftalmus, pootevřená ústa (“diagnóza od dveří”)
 - myotonie je těžká – předchází slabost, invalidizuje
 - svalová slabost začíná spíše **distálně** (ruce, dorzální flexe nohy)
 - mentální retardace, katarakta, kardiomyopatie
- vzácná (v ČR asi 3/100 000, ale např. v regionu Saguenay Quebec: 210/100 000 – founder’s efekt, méně než 57 jedinců)



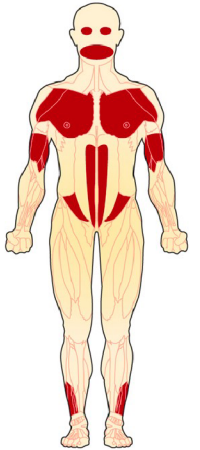
MYOTONICKÁ DYSTROFIE 2. TYPU

- v roce 1992 se vyčlenila skupina pacientů s MD, kteří neměli CTG expanzi
 - svalová slabost víc proximálně (pletence)
 - obecně lehčí průběh – nástup ve starším věku
- později odhalena CCTG expanze v genu CNBP
 - mechanismus patologického RNA transkriptu je stejný
- v ČR je častější než MD1 (celosvětově unikátní)
 - endemická oblast?
 - dobrá diagnostika svalové slabosti ve starším věku?

MYOTONICKÁ DYSTROFIE - DIAGNÓZA

- typické klinické příznaky
- EMG vyšetření – myotonické výboje (i jako náhodný nález)
- genetické vyšetření
 - u nás cíleně na MD1 a MD2
 - testování rodinných příslušníků
 - genetické prenatální poradenství
- léčba zatím symptomatická
 - výrazně zvyšuje kvalitu života!
 - kardiologická dispenzarizace prodloužuje délku života

FACIOSKAPULOHUMERÁLNÍ DYSTROFIE



- **facio-** (oslabení mimického svalstva, lagofthalmus)
skapulo- (scapula alata)
humerální- (svaly paže, ušetřen deltoideus)
+ i peroneální slabost (dorzální flexe nohy)
- typicky začíná asymetricky na dominantní končetině
- geneticky: nejčastěji delece v subtelomerické oblasti 4. chromosomu (mimo gen, oblast D4Z4 repeats, norma 11-150, u FSHD pod 10)
 - relaxace chromatinu
 - aberantní exprese genu DUX4
 - kaskáda dysregulace dalších genů



MEMBRÁNOVÉ MYOPATIE (KANALOPATIE)

- mutace v genech pro chloridový, sodíkový, draslíkový a kalciový kanál
- **Kongenitální myotonie** - mutace v chloridovém kanálu
 - myotonie – zvýšená excitabilita membrány při poruše Cl kanálu
 - atletická muskulatura – pravá svalová hypertrofie z aktivity
 - slabost jen přechodná po pohybu
- **Paramyotonia congenita** – Na kanál
 - epizody myotonie po zátěži, chladu



MEMBRÁNOVÉ MYOPATIE (KANALOPATIE)

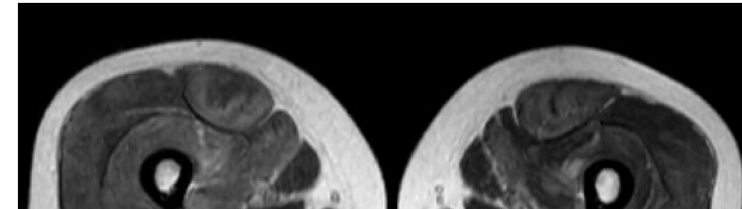
- **Periodické paralýzy**

- mutace v draslíkových, sodíkových nebo kalciových kanálech
- epizody hyperkalemické nebo hypokalemické paralýzy
- vyvolané zátěží, stravou bohatou na draslík (hyperkalemická) nebo na karbohydráty (hypokalemická), chladem,..
- ataka trvá několik hodin až dní (bez pomoci), než se kalémie normalizuje

ZÁNĚTLIVÉ MYOPATIE

- heterogenní skupina:
 - **dermatomyositida**
 - **myositida s inkluzními tělísky**
 - anti-syntetázový syndrom
 - imunitně podmíněná nekrotizující myopatie
 - myozitida v rámci jiného auto-imunitního onemocnění
 - **...polymyositida**
- polymyositida**

ZÁNĚTLIVÉ MYOPATIE



- společným znakem je progredující proximální svalová slabost a zánět
- časté jsou bolesti ve svalech
- senzitivita intaktní
- diagnostika:
 - klinické příznaky (+ doprovodné)
 - elevace CK a myoglobinu
 - EMG vyšetření – myogenní nález
 - MR zobrazení
 - autoprotiilátky – fenotyp
 - nález ve svalové biopsii

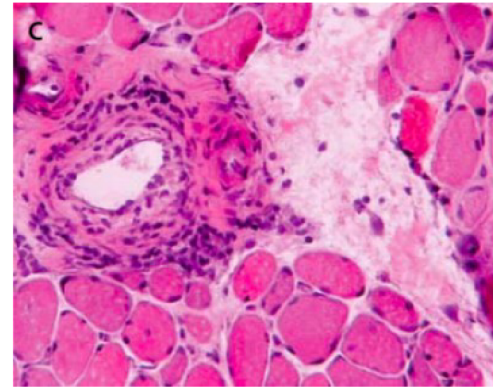
	Antigen	Frekvence u myozitid	Hlavní klinická asociace
Pro myozitidy specifické protiilátky			
<i>Protiilátky proti aminoacyl-tRNA syntetázám</i>			
Anti-Jo-1	Histidyl-tRNA syntetáza	15–30 %	ASS
Anti-PL-7	Threonyl-tRNA syntetáza	5–10 %	ASS
Anti-PL-12	Alanyl-tRNA syntetáza	< 5 %	ASS, hlavně ILD
Anti-EJ	Glycyl-tRNA syntetáza	< 5 %	ASS
Anti-OJ	Isoleucyl-tRNA syntetáza	< 5 %	ASS
Anti-KS	Asparaginyl-tRNA syntetáza	< 5 %	ILD, artritida
Anti-Zo	Phenylalanyl-tRNA syntetáza	< 1 %	ASS
Anti-YRS	Tyrosyl-tRNA syntetáza	< 1 %	ASS
Anti-SRP	Signal recognition particle	5–10 %	IMNM, PM
Anti-Mi-2	218/240 kDa jaderná helikáza	5–10 %	DM
Anti-TIF1Y	TIF-1Y	9–21 %	Pouze DM, často CDM (50–75 %)
Anti-MDA5	MDA5	19 % DM	C-ADM (ILD)
Anti-SAE	SUMO-1	4% (8 % DM)	Výrazné kožní postižení u DM, ILD
Anti-NXP2	NXP2	23 % JDM a DM	JDM, DM, kalcinóza
Anti-HMGCR (200/100)	HMGCoA reduktáza	6 %	IMNM
S myozitidou asociované autoprotiilátky			
Anti-PM-Scl	Jadernový komplex 11–16 proteinů	8–10 %	PM, DM, překryv se sklerodermií
Anti-U1RNP	Malé jaderné RNP	10 %	MCTD
Anti-Ku	Podjednotka jaderné DNA-proteinkinázy	< 20 %	Překryv se sklerodermií
Anti-Ro (52, 60)	Cytoplazmatická RNA + asociované peptidy	10–40 %	Většinou závažnější průběh onemocnění v případě positivity anti-Ro52
Anti-cN-1A	Cytosolická nukleotidáza 1A	30–40 %	IBM, pSS, SLE

ZÁNĚTLIVÉ MYOPATIE

- terapie:
 - kortikoidy – pulzní léčby, vysoké dávky
 - imunosupresiva – methotrexát, azathioprin
 - antimalarika (dermatomyositida)
 - IVIG (nekrotizující myopatie)

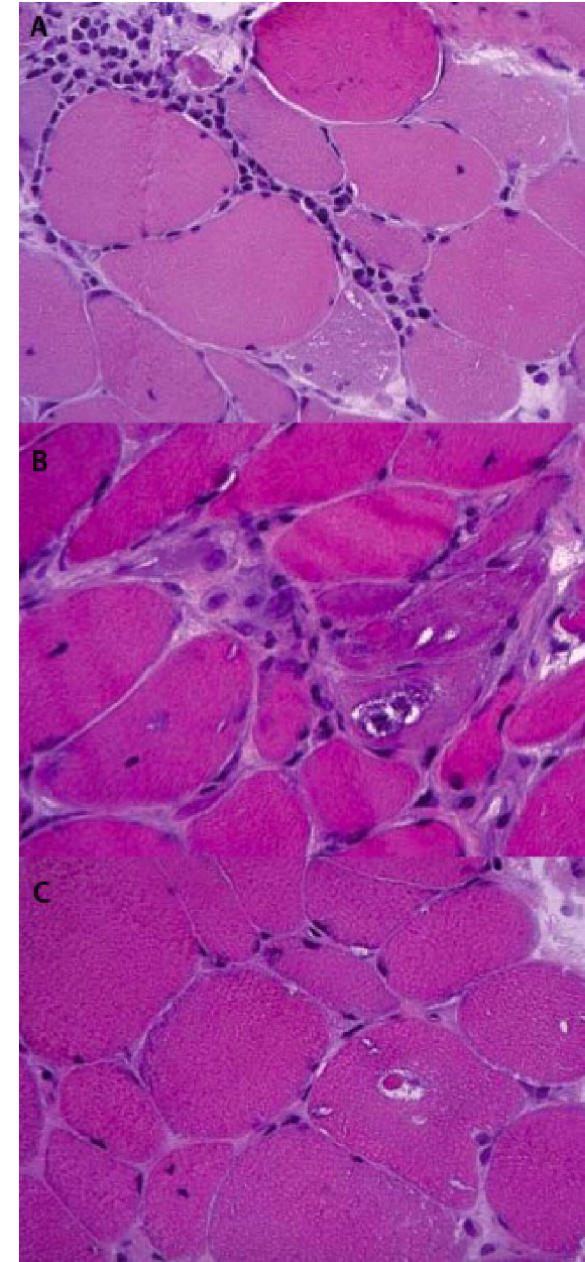
DERMATOMYOSITIDA

- vaskulopatie – CD4+ lymfocyty kolem cév
- proximální oslabení svalů
 - + kožní projevy (V-sign, heliotropní erytém, Gottronovy papuly)
 - + časté dysfagie,
- až 1/3 paraneoplastická (karcinom prsu, plic, žaludku,...) – screening! opakovaně
- terapie:
 - odstranění tumoru
 - kortikoidy, methotrexát, azathioprin



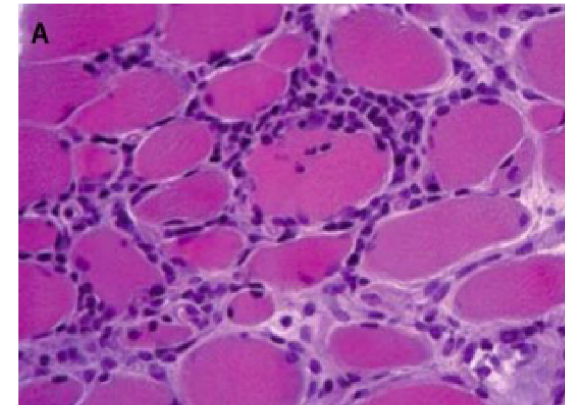
MYOSITIDA S INKLUZNÍMI TĚLÍSKY

- CD8+ infiltrát okolo svalových vláken
typické lemované vakuoly a inkluze
- klinické příznaky téměř stejné
(více postiženy i distální svaly)
- téměř rezistentní na imunosupresi
 - vysoké dávky kortikoidů
 - IVIG, azathioprin, methotrexát
- zánětlivé x degenerativní??



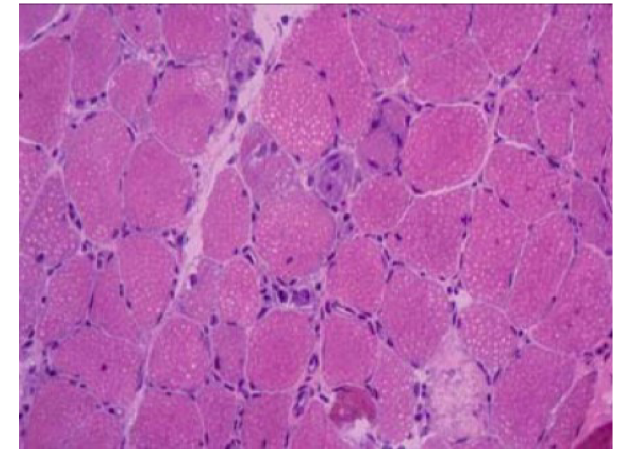
POLYMYOSITIDA (ANTI-SYNTETÁZOVÝ SYNDROM)

- CD8+ lymfocytární infiltrát v okolí vláken
- **antisyntetázový syndrom:**
 - intersticiální plicní onemocnění
 - Raynaud, artritida
 - v séru anti-syntetázové protilátky (*aminoacyl-tRNA* m), nejčastěji anti-Jo1
- terapie: kortikoidy, methotrexát, azathioprin



NEKROTIZUJÍCÍ MYOPATIE

- v biopsii nekrózy svalových vláken (infiltrát lymfocytů nebývá)
- proximální slabost + výrazná bolestivost svalů
- vysoké hodnoty CK a myoglobin
- v terapii vysoce účinné IVIG
- nádory GIT, plic, statiny, fibráty



MYOPATIE

hereditární

- svalové dystrofie – progredující oslabení, atrofie, náhrada tukem
- membránové myopatie (kanalopatie)
- Inni myopatie, Inni myopatie,...

získané

- zánětlivé
- **metabolické, endokrinní a toxické**

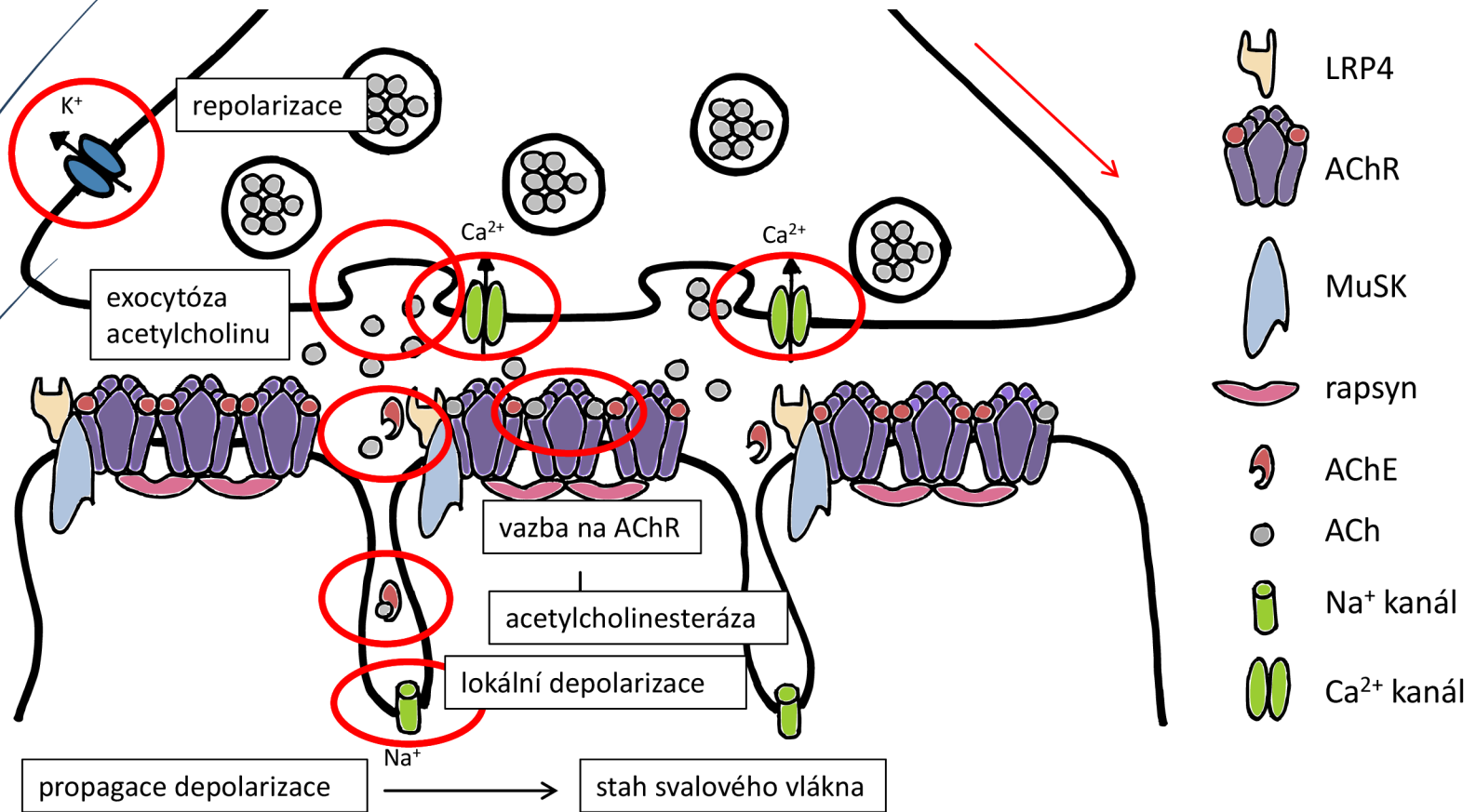
METABOLICKÉ, TOXICKÉ MYOPATIE

- nespecifický obraz myopatie
- obtížná diagnostika (obtížné určení příčinné souvislosti)
 - thyreotoxikóza, hypotyreóza
 - steroidní
 - statinová
 - alkoholická
- nutné spíše vyloučit v rámci dif. dg.



Myastenie, LEMS, neuromyotonie
= onemocnění nervosvalového přenosu

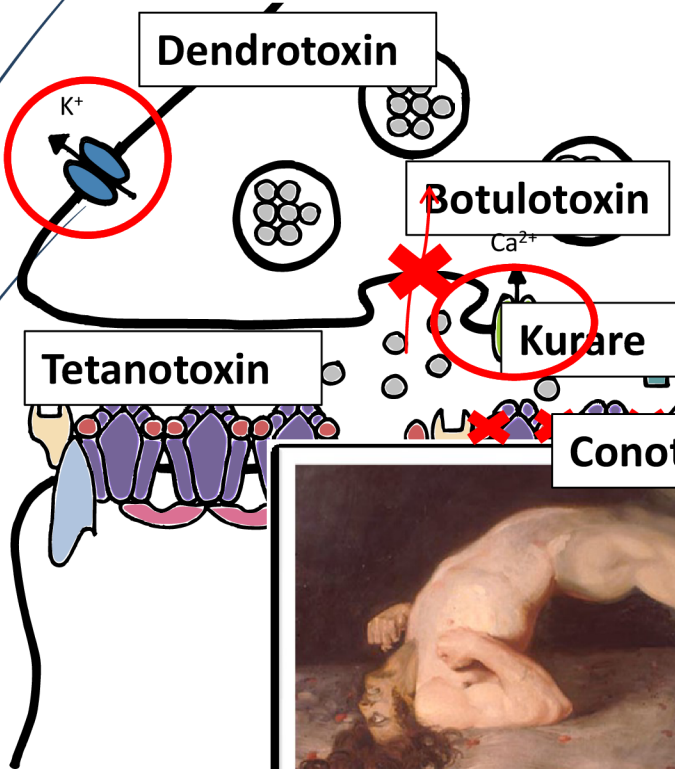
NERVOSVALOVÝ PŘENOS






NERVOSVALOVÁ PLOTÉNKA

- zvláštní typ synapse
- není chráněna hemato-encefalickou bariérou
- velmi náchylná k molekulám cirkulujícím v krvi:
 - autoprotilátky (myastenie, LEMS)
 - toxiny (botulotoxin, šípový jed kurare, dendrotoxin)
 - místo působení periferních myorelaxancií (suxamethonium, pancuronium)
 - nervově paralytické plyny (sarin, soman, tabun, Novichok)

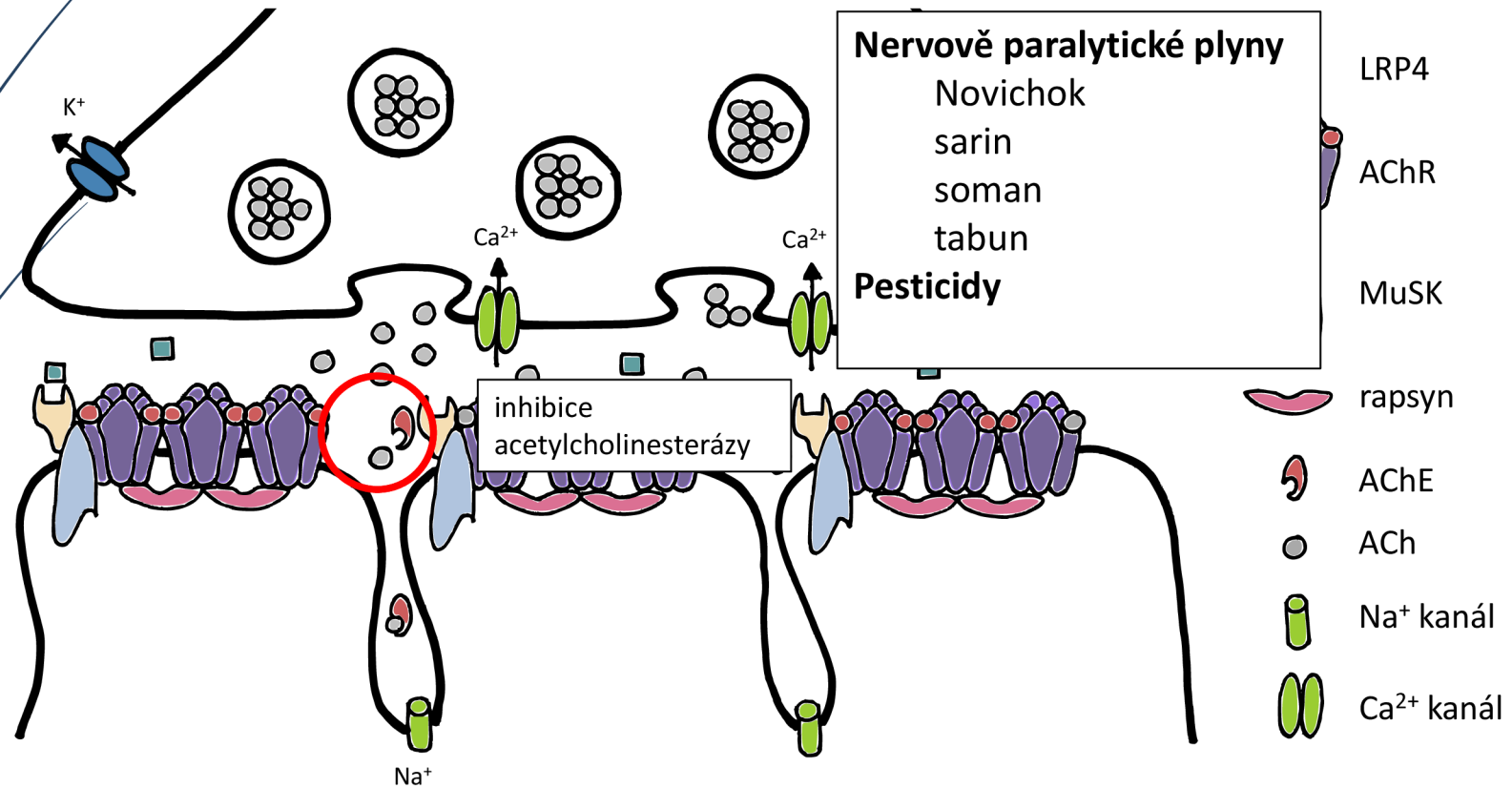
TOXINY



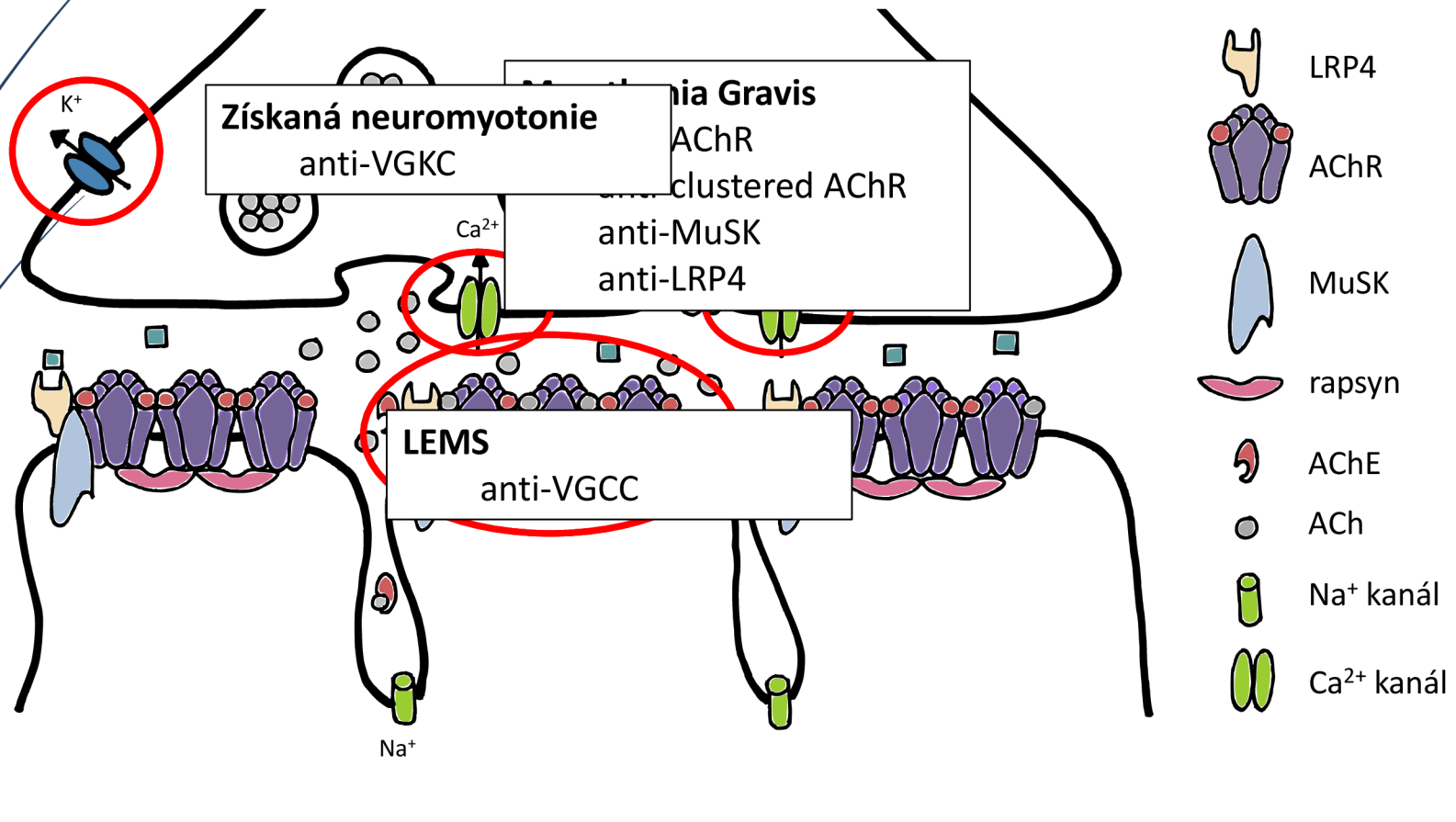
-  LRP4
-  AChR
-  MuSK



ORGANOFOSFÁTY

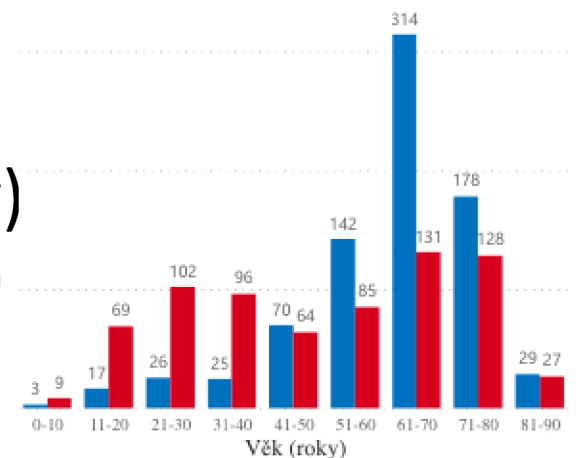
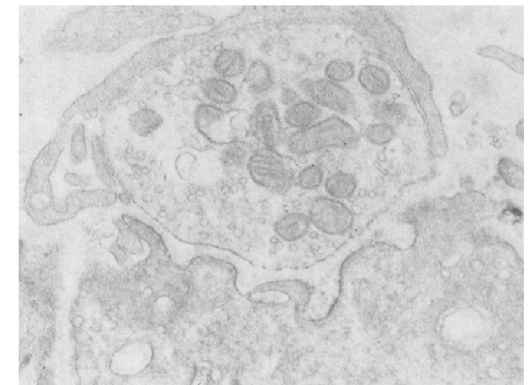


AUTOPROTIILÁTKY

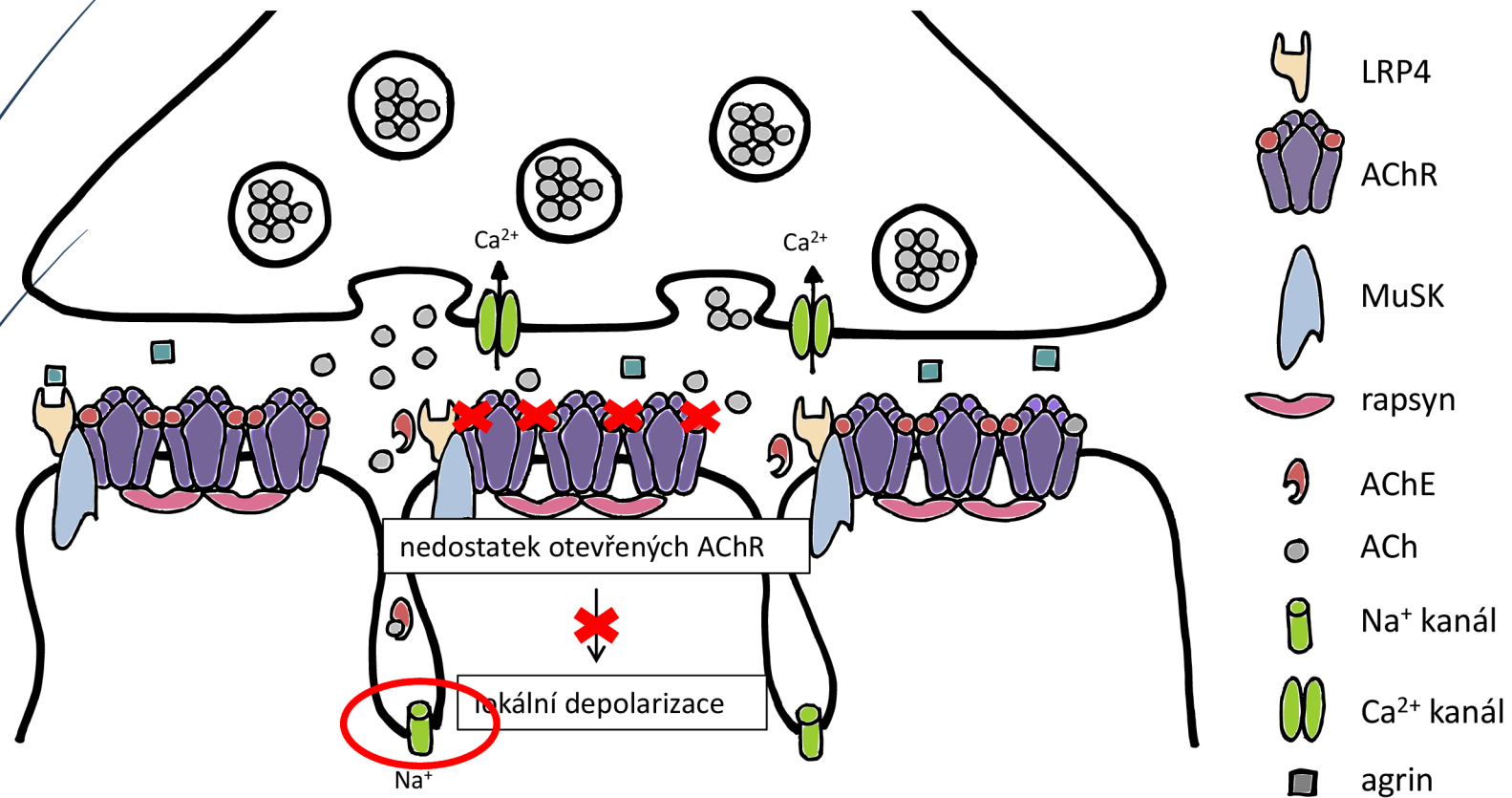


MYASTHENIA GRAVIS

- autoimunitní onemocnění
 - protilátky proti AChR (nikotinové)
 - nebo jiným strukturám postsynaptické (svalové) membrány (anti-MuSK, anti-LRP4)
 - redukce počtu AChR až destrukce nervosvalové ploténky
 - častá asociace s thymomem (10-15 %)
- postihuje mladší (20-40 let, převážně ženy) i starší populaci (60-70 let, převážně muži)



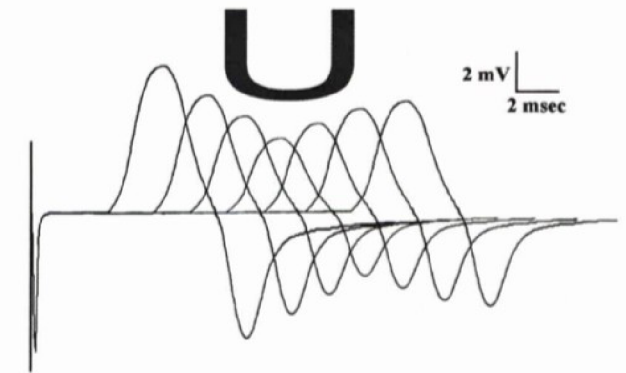
MECHANISMUS PŮSOBENÍ ANTI-ACHR



MYASTHENIA GRAVIS

- typické klinické příznaky:
 - diplopie, ptóza
 - porucha artikulace, polykání, žvýkání
 - respirační potíže (až život ohrožující **myastenické krize** – nutnost intubace)
 - slabost končetin
 - příznaky kolísají, zhoršení po námaze a večer
 - intaktní senzitivita a reflexy
- diagnostika:
 - stanovení protilátek
 - EMG (repetitivní stimulace, Single Fiber)
 - odpověď na terapii

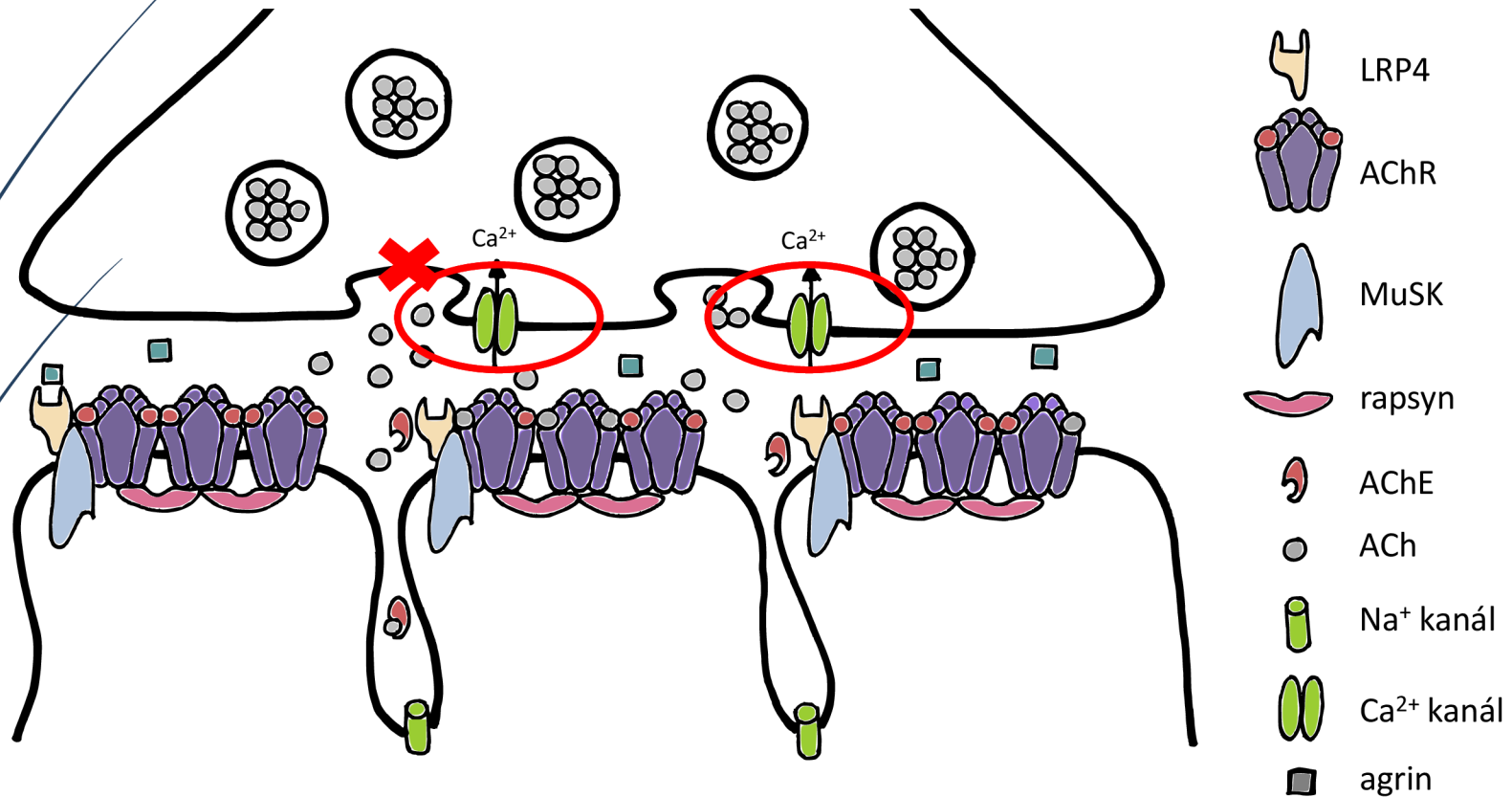
} svaly inervované
hlavovými nervy



MYASTHENIA GRAVIS - TERAPIE

- symptomatická léčba **inhibitory cholinesterázy** (pyridostigmin, ambenonium)
 - dramatické zlepšení během pár minut
 - 1934, Mary Walker, subkutánní injekce fysostigminu (podobnost s otravou jedem kurare)
 - **syntostigminový test** – pomocný v diagnostice
- chronická medikace:
 - **kortikoidy, imunosupresiva** (azathioprin, cyklosporin)
 - monoklonální protilátky (rituximab, eculizumab)
- akutní léčba exacerbací a krizí:
 - **intravenozní imunoglobuliny, plazmaferéza**
- **thymektomie** (thymom, ale i u pacientů bez thymomu – imunomodulační)

LAMBERT-EATONŮV MYASTENICKÝ SYNDROM

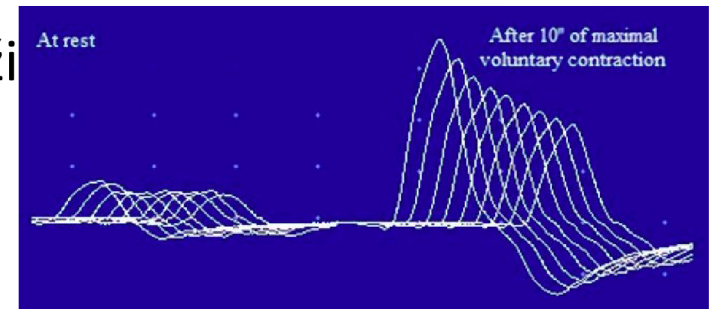


LAMBERT-EATONŮV MYASTENICKÝ SYNDROM

- autoimunitní onemocnění – anti-VGCC
- klinická trias:
 - **proximální svalová slabost** (pletenec pánevní, ramenní)
 - **oslabené reflexy** (cvičením se zesílí)
 - **autonomní dysfunkce** (sucho v ústech, erektilní dysfunkce, zácpa)
 - (časté jsou ale i myalgie a akrální parestezie)
- 50 – 60 % pacientů s LEMS má tumor (paraneoplastický LEMS)
 - nejčastěji malobuněčný karcinom plic (SCLC)
 - exprimuje na svém povrchu napětově řízené kalciové kanály (VGCC)
 - zkřížená reaktivita s VGCC na presynaptické membráně

LEMS - DIAGNOSTIKA

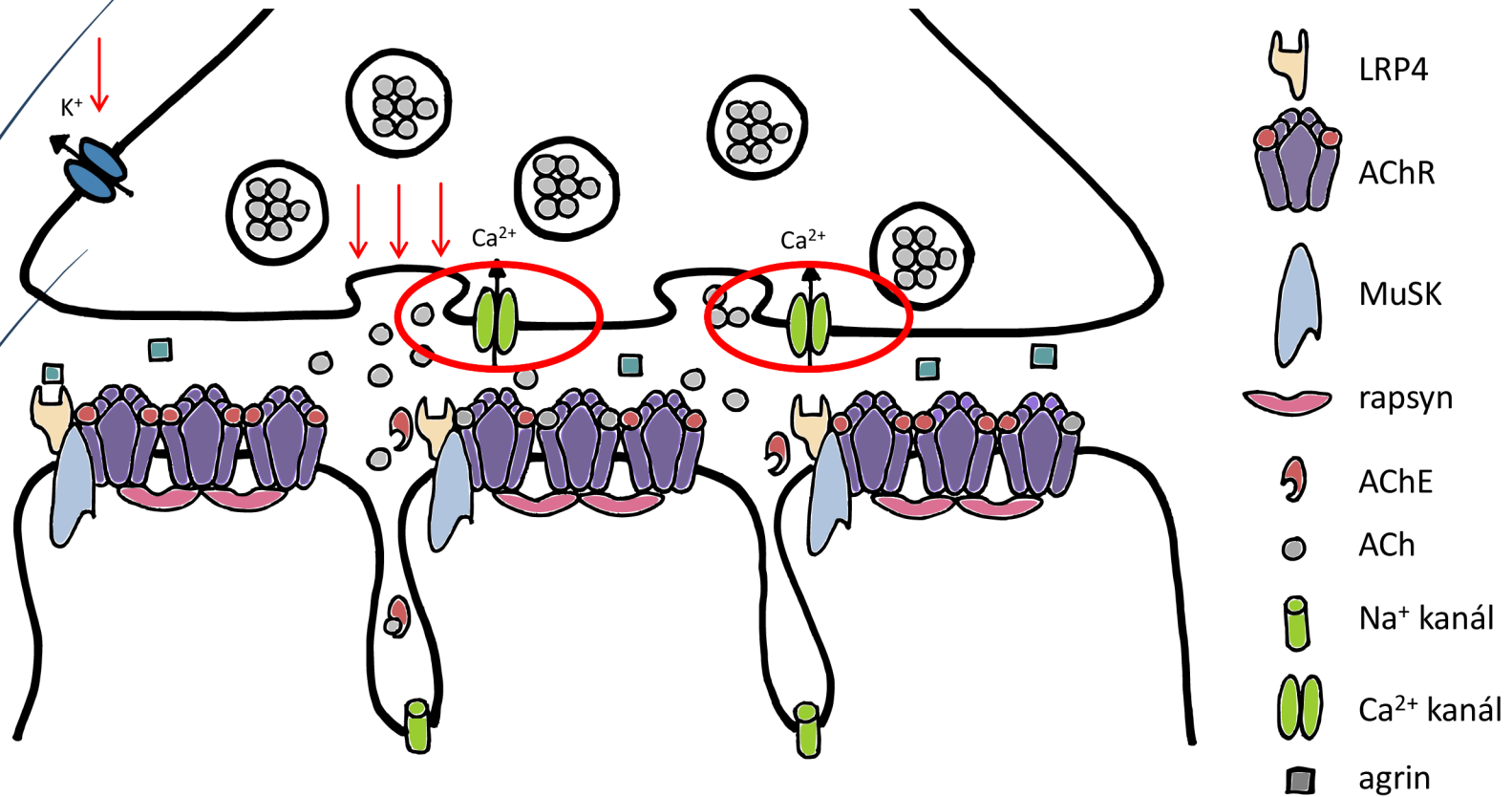
- x myopatie (proximální slabost, myalgie, nekolísá příliš)
- x polyneuropatie (hyporeflexie, parestezie distálně)
- anti – VGCC (napěťově řízené kalciové kanály)
 - pozitivní u 85 %
 - negativní u 15 % (pasivní přenos séra - příznaky LEMS u myší)
- EMG
 - repetitivní stimulace po izometrické zátěži
 - Single Fiber
- screening tumoru



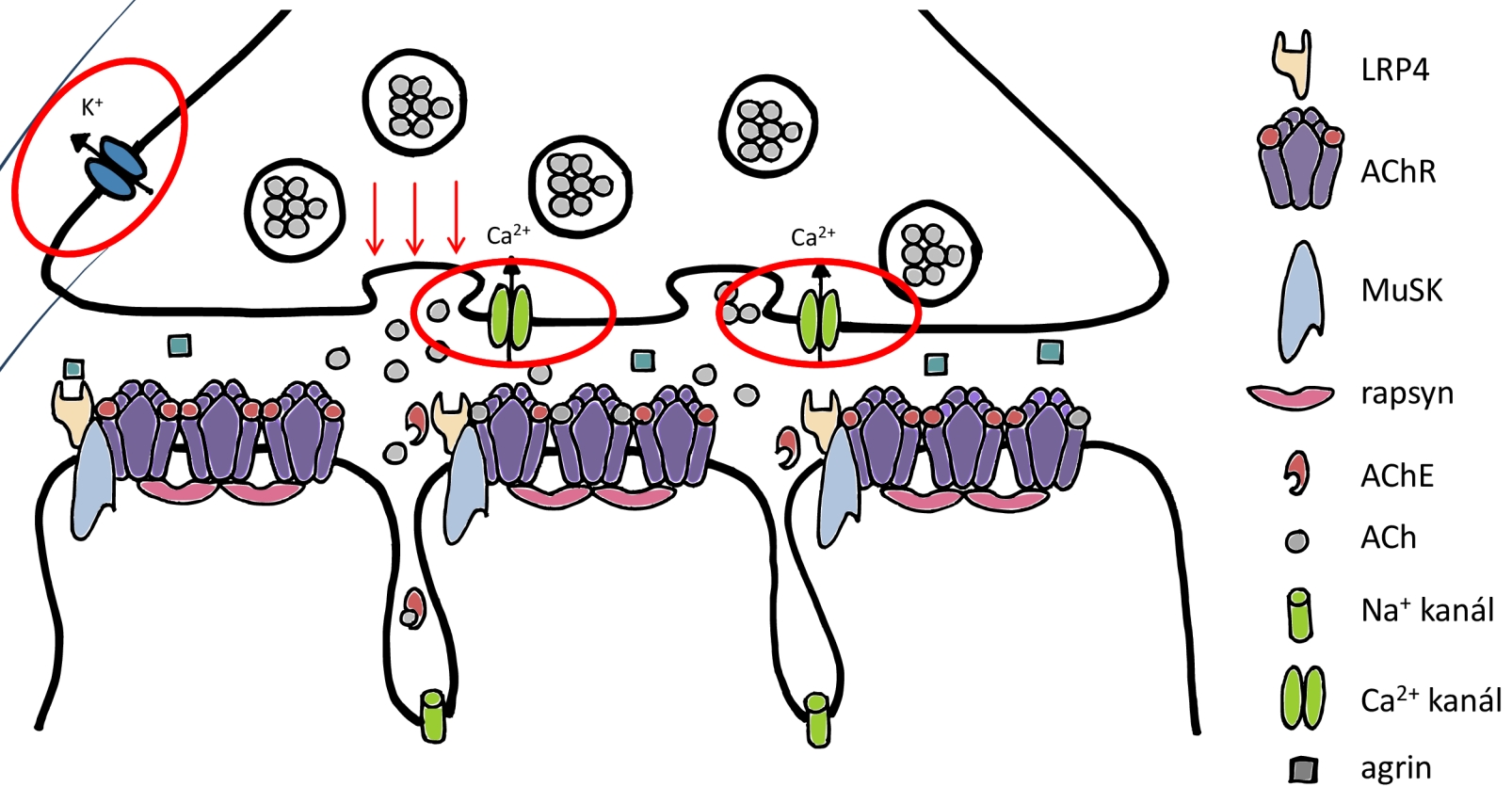
LEMS - TERAPIE

- léčba tumoru
 - medián přežití SCLC bez léčby je 2 - 4 měsíce
- inhibitory cholinesterázy
 - méně účinné než u myastenienie
 - mohou zlepšit autonomní příznaky (sucho v ústech,...)
- imunosupresivní léčba
 - azathioprin, cyklosporin, kortikoidy, IVIG
- 3,4 – diaminopyridin (amifampridin)
 - blokuje kaliové kanály a zvyšuje koncentraci kalcia v presynaptické terminále

DIAMINOPYRIDIN V TERAPII LEMS



ZÍSKANÁ NEUROMYOTONIE (ISAAC SYNDROM)



ZÍSKANÁ NEUROMYOTONIE

- autoimunitní onemocnění – protilátky proti napětově řízeným kaliovým kanálům (anti – VGKC)
- patologická svalová hyperaktivita (svalová ztuhlost, křeče)
 - svalová hyperaktivita nemizí ani ve spánku
 - neuromyotonické výboje na EMG
- nadměrné pocení
- častý monofázický průběh (spontánní remise)

ZÍSKANÁ NEUROMYOTONIE

- diagnostika:
 - jehlová EMG – spontánní výboje, neuromyotonické výboje
 - stanovení anti-VGKC (RIA využívá ^{125}I značený dendrotoxin - hadí jed mamby zelené)
- terapie:
 - imunosupresivní léčba
 - IVIG, plazmaferéza



Polyneuropatie

= onemocnění postihující periferní nervy

POLYNEUROPATIE

- současné postižení mnoha periferních nervů
- většinou závislé na délce – distálně těžší postižení (ponožkovitá, rukavicovitá distribuce)
- téměř vždy **senzitivní** symptomy
 - bolesti, parestezie
 - hypestezie až anestezie
- **motoricky**: progredující chabá paréza, zejména distálně
- mohou být i **autonomní** příznaky

POLYNEUROPATIE

- hereditární: HSMN I-IV (Charcot-Marie-Tooth disease)
 - Inni za (kohoutí chůze) + pes cavus + skoliozy,
 - ponožkova x rukavicova porucha čiti
 - porucha propiocepce – porucha chůze
- získané
 - metabolické/toxické (diabetická, uremická, alkoholická, hypovitaminozy,...) – převážně axonální
 - zánětlivé (AIDP, CIDP, MMN) - primárně demyelinizační
 - **terapeutický ovlivnitelné!** - imunosuprese



28. Amyotrofická laterální skleróza a
onemocnění MND

Onemocnění z okruhu MND

= onemocnění motoneuronu, “motor-neuron-disease”



AMYOTROFICKÁ LATERÁLNÍ SKLERÓZA

- degenerace motoneuronů:
 - ch rohů ch a ch jader hlavových nervů
 - kortikospinálního traktu (pyramidové buňky)
- klinicky smíšená paréza – progredující, generalizovaná
 - fascikulace + svalové atrofie (lower motor neuron)
 - spasticita + hyperreflexie (upper motor neuron)
- v ČR asi 600 pacientů, 200 nových/rok, přežití 2-4 roky

ALS

- subakutní rozvoj, zpočátku často asymetricky
- velmi časté jsou bulbární příznaky (dysfagie, dysartrie)
- slabost a atrofie především akrálně
- fascikulace (i na jazyku)
- postižení respiračního svalstva – terminální stadium
 - dříve vyslovené přání (napojení na ventilátor)

ALS – DIAGNOSTIKA A TERAPIE

- diagnostická kritéria (průkaz léze horního i dolního motoneuronu ve více oblastech – hlavové nervy, horní končetiny, trup, dolní končetiny)
- EMG vyšetření – průkaz subklinického postižení dolního motoneuronu (např. fascikulace ve svalech)
- terapie:
 - Riluzol (antagonista glutamátu) – souvislost s etiopatogenezí? toxicita glutamátu?
 - symptomatická (PEG,...)

SPINÁLNÍ SVALOVÁ ATROFIE

- degenerace motoneuronů předních rohů míšních
 - často i motor. jader hlavových nervů
- geneticky vázané onemocnění - heterogenní
- v 95 % jde o autosomálně recesivní formu způsobenou mutací v *SMN1* genu (survival motor neuron protein)
 - v evropské populaci asi 2 % přenašečů
 - v ČR se narodí asi 10 dětí ročně - od 1.1.2022 možnost novorozeneckého screeningu



SPINÁLNÍ SVALOVÁ ATROFIE (SMA)

- proximální svalová slabost (pletenec ramenní, pletenec pánevní)
- svalové atrofie, kontraktury, skolióza
- častá ztráta schopnosti chůze
- kognitivní funkce zachovány
- respirační insuficience v těžších případech

SMA - TÍŽE ONEMOCNĚNÍ

- kromě *SMN1* genu existuje i *SMN2* gen
 - počet kopií *SMN2* genu je zásadní pro tíž onemocnění SMA

1-2 kopie

2-3 kopie

3-4 kopie

Klasifikace SMA	Věk počátku obtíží	Dosažené motorické maximum	Průměrný věk dožití
SMA typ 0	Prenatálně, při narození patrná hypotonie a kontraktury	Ležící, neschopen sedu	Bez UPV úmrtí do 6. měsíce věku
SMA typ I m. Werdnig-Hoffmann	Obtíže do 6. měsíce věku	Ležící, neschopen samostatného sedu	Bez UPV úmrtí do 2 let věku
SMA typ II	Obtíže do 18. měsíce věku	Neschopen samostatné chůze	Dle symptomatické péče, 4. dekáda věku
SMA typ III m. Kugelberg-Welander	Obtíže po 18. měsíci věku	Dočasně schopen samostatné chůze	Dle symptomatické péče i normální věk dožití
SMA typ IV	Obtíže v dospělosti	Chodící	Normální věk dožití

UPV – umělá plicní ventilace

SMA - TERAPIE

- **Spinraza (Nusinersen)** – schválen 2016, pro dospělé 2020
 - snaha zvýšit tvorbu SMN proteinu z genu *SMN2*
 - *SMN2* a *SMN1* se liší o pouhých 5 oligonukleotidů – velmi ovlivňuje sestřih mRNA a následně translaci, pouhých 10-30 % produktu genu *SMN2* je úplných
 - antisense oligonukleotid, moduluje sestřih *SMN2* genu, zabrání předčasnému ukončení translace -> zvýší expresi proteinu
 - opakovaná intratekální aplikace (každé 4 měsíce)
 - cena jedné dávky přes 3 000 000,- (jeden z nejdražších léků všech dob)
 - významný efekt v zastavení progresu onemocnění
- **Evrystdi (Risdiplam)** - podobný princip, perorální podání

SMA - TERAPIE

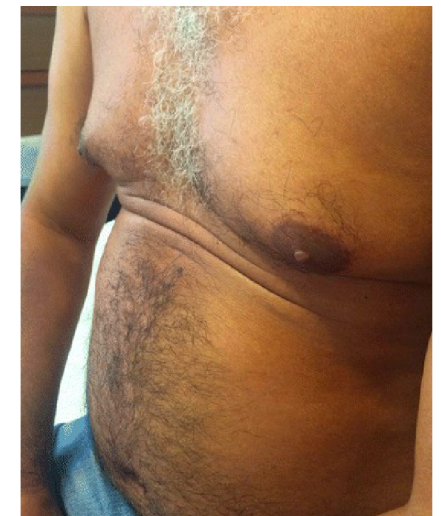
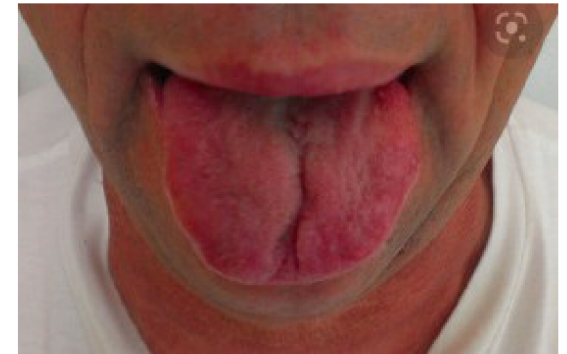
- **Zolgensma** (onasemnogene abeparvovec)
 - pomocí virového vektoru (AAV9) je do těla vpraven humánní *SMN1* gen
 - v jádru buněk uložena ve formě epizomu, mimo chromozomy
 - při dělení buněk není dále replikována
 - v EU je lék schválen pro děti s těžším typem postižení (méně kopií *SMN2* genu)
 - jednorázové podání (10^{14} virových genomů), několikahodinová infuze

BULBOSPINÁLNÍ SVALOVÁ ATROFIE (KENNEDYHO NEMOC)

- X-recesivní dědičnost, projevuje se u mužů
 - expanze CAG tripletů genu pro androgenový receptor
 - znám pro růst dendritů a přežití buněk, jeho ligandem je testosteron
 - degenerace motoneuronů v míše (**spino-**) a prodloužené míše (**bulbární-**)
- vzácné (v ČR asi 50 mužů, 1.6/100 000)
- první potíže mezi 20-30 rokem:
 - gynekomastie, svalová únava, pozátěžové křeče
 - nevede k vyšetření a diagnóze

BULBOSPINÁLNÍ SVALOVÁ ATROFIE

- plně vyjádřené onemocnění mezi 30-50 rokem
 - slabost, atrofie svalů bulbárních (jazyka, obličeje) a končetinových svalů proximálně
 - fascikulace (kolem úst, na bradě)
 - tremor rukou
 - svalové bolesti, křeče
 - areflexie
 - lehký senzitivní deficit
 - + gynekomastie, rni atrofie s azoospermií
- diagnóza: klinika + EMG + genetické vyšetření
- terapie: není známa, progreduje pomalu





Děkuji za pozornost!

Otázky?