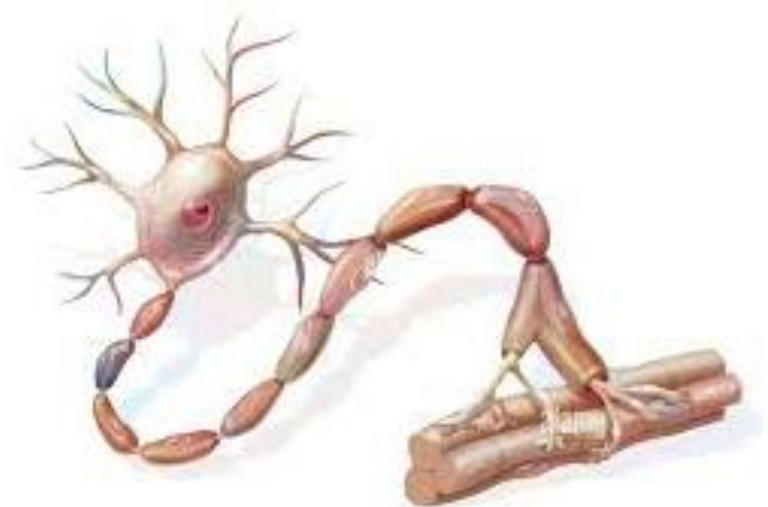


NERVOSVALOVÁ ONEMOCNĚNÍ

Olesja Parmová

Neurologická klinika LF MU a FN Brno



Neuromuskulární systém

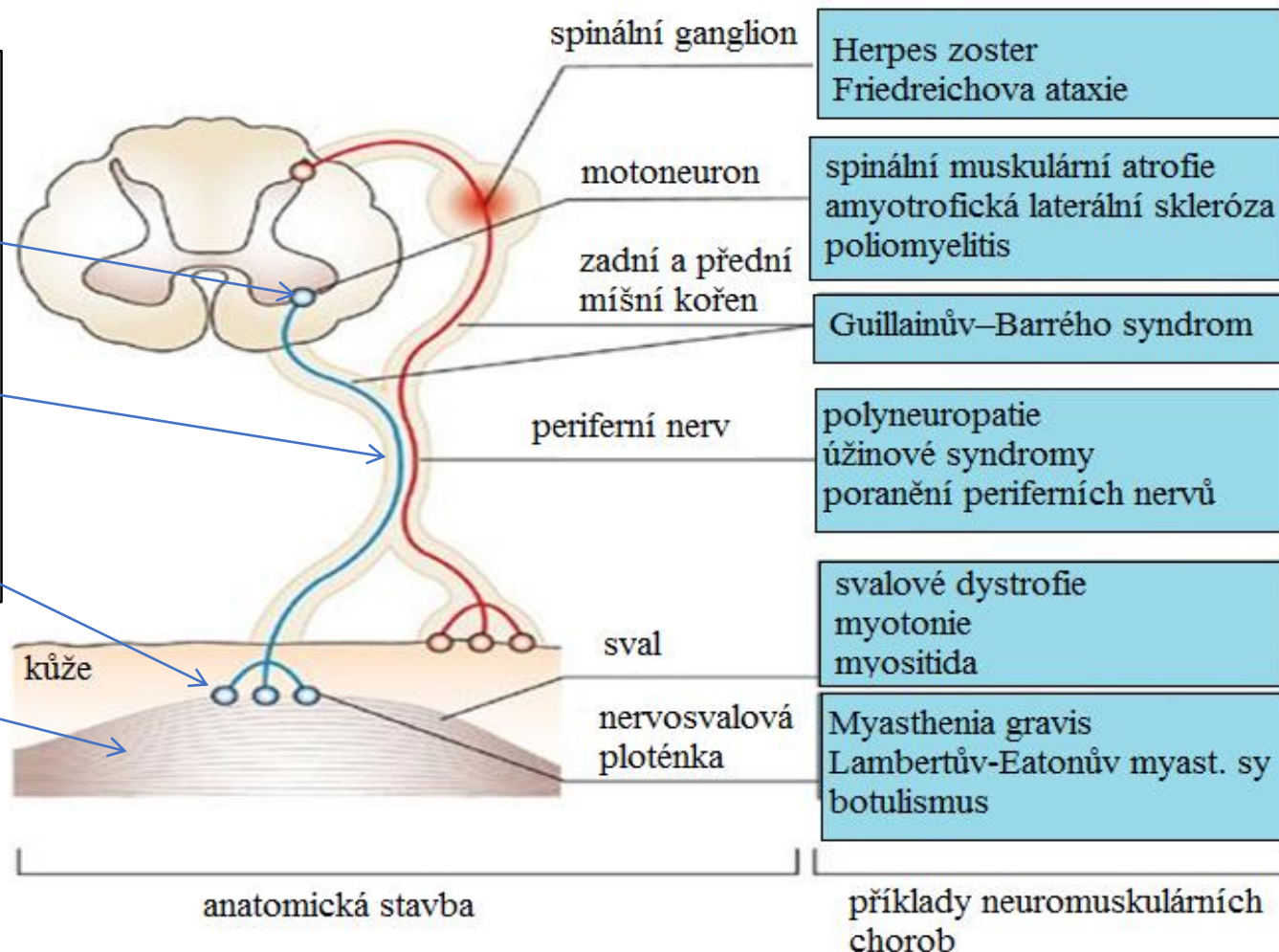
Nervosvalová nemocnění

- motorické neurony v míše
- periferní nervy
- nervosvalový přenos
- svaly

PODOBNÝ KLINICKÝ OBRAZ

DIAGNOSTIKA

LÉČBA



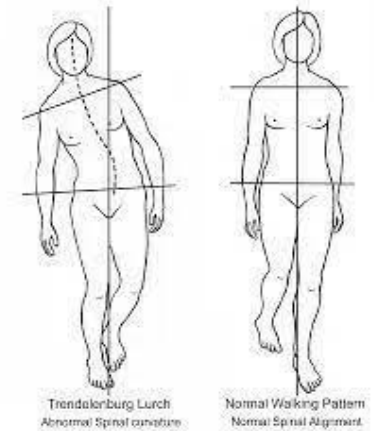
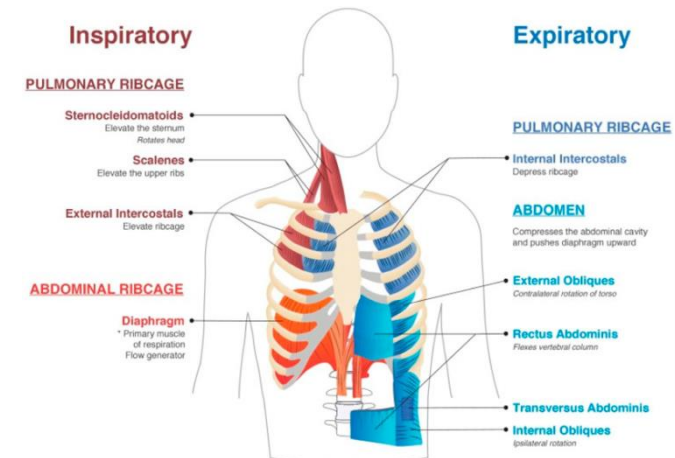
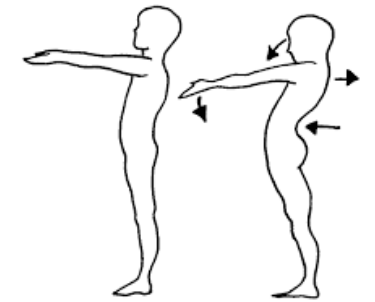
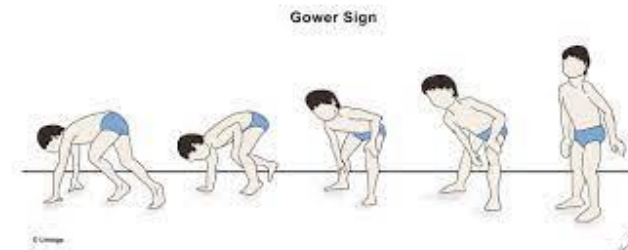
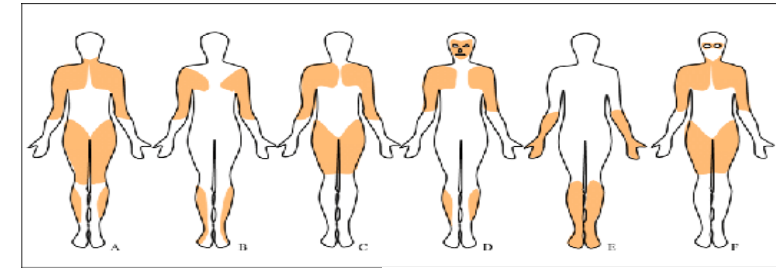
Na každé z těchto úrovní etiologie

- hereditární
- získaná

Obecně klinické příznaky nervosvalových chorob

• Slabost svalů

- průběh: akutní, chronická, epizodická, progresivní
- distribuce: proximální, distální, trupová, obličej
 - symetrická/asymetrická
- Myopatické držení – bederní hyperlordóza, ochablá břišní stěna
- Myopatický šplh - Gowersovo znamení
- Myopatická chůze - kolébavá „kachní“ chůze
 - nestabilní pánev, oslabené pletencové svaly
- slabost respiračních svalů
- slabost očních svalů - ptóza víček, dvojitě vidění
- slabost faryngeálních svalů – dysfagie
- svalové atrofie
- hypertrofie svalů
 - pravé hypertrofie u myotonických poruch
 - nepravé hypertrofie = pseudohypertrofie svalů (lýték) u dystrofinopatií
- → kontraktury



Obecně klinické příznaky nervosvalových chorob

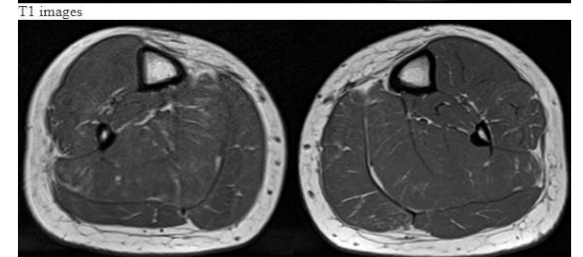
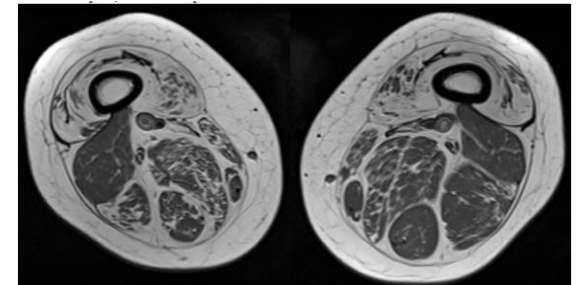
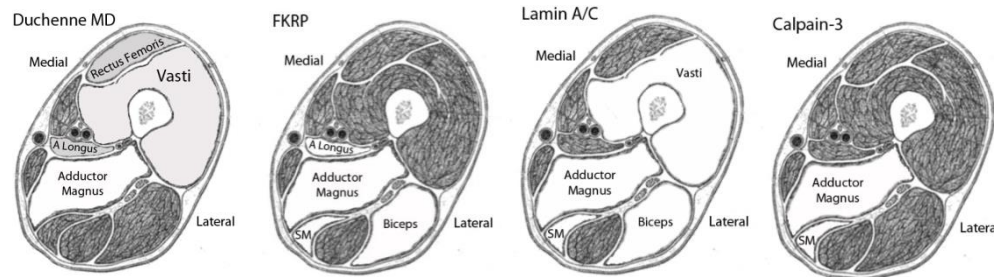
- **Bolestí svalů, myalgie**
 - muskuloskeletální bolesti
 - neuropatická bolest
- **Únava, intolerance zátěže**
- **Fascikulace**
 - synchronní aktivace všech svalových vláken v jedné motorické jednotce
- **Myotonie**
 - prodloužená kontrakce svalů a opožděná relaxace
- **Krampy = svalové křeče**
 - spontánní, krátce trvající a bolestivé kontrakce svalů
- **Senzitivní poruchy** – postižení senzitivních neuronů, kořenů, periferních nervů
 - postižení silných vláken - porucha taktilního cití, propiocepce a brnění
 - porucha tenkých vláken - pocity chladu, horka, přecitlivělostí na termické či taktilní podněty
- **Deformity skeletu**

Obecně diagnostika nervosvalových chorob

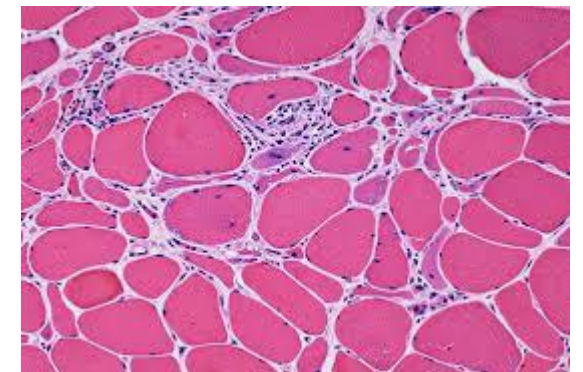
- Klinický obraz
- Laboratorní krevní testy
 - zvýšení svalových enzymů: **CK, myoglobin, LDH, ALT, AST**
 - zvýšení CK při sekundárním svalovém postižení! (medikace, cvičení, trauma, abusus, endokrinopatie...)
 - autoprotilátky,
- EMG - elektromyografické vyšetření
 - poruchy vedení nervem (kořen, plexus, nervosvalový přenos)
 - myogenní změny

• MR svalů

- typické patterny na MRI svalů



- Molekulárně genetické vyšetření (sekvenování nové generace, panel NM genů)
- Svalová biopsie – již není metodou první volby.... Myozitidy ano!
- Kardiologické vyšetření – kardiomyopatie, arytmie
- Spirometrické vyšetření
 - restrikční ventilační porucha: ↓FVC, ↓TLC, ↓RV, ≥10 % **poměr FVC leh / sed**



1. Onemocnění motorického motoneuronu

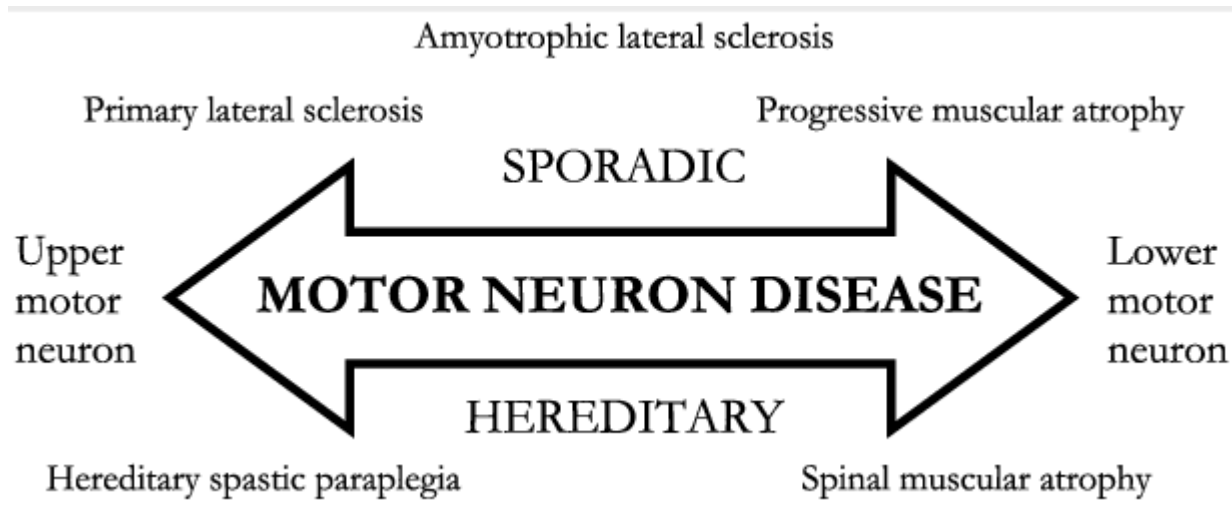
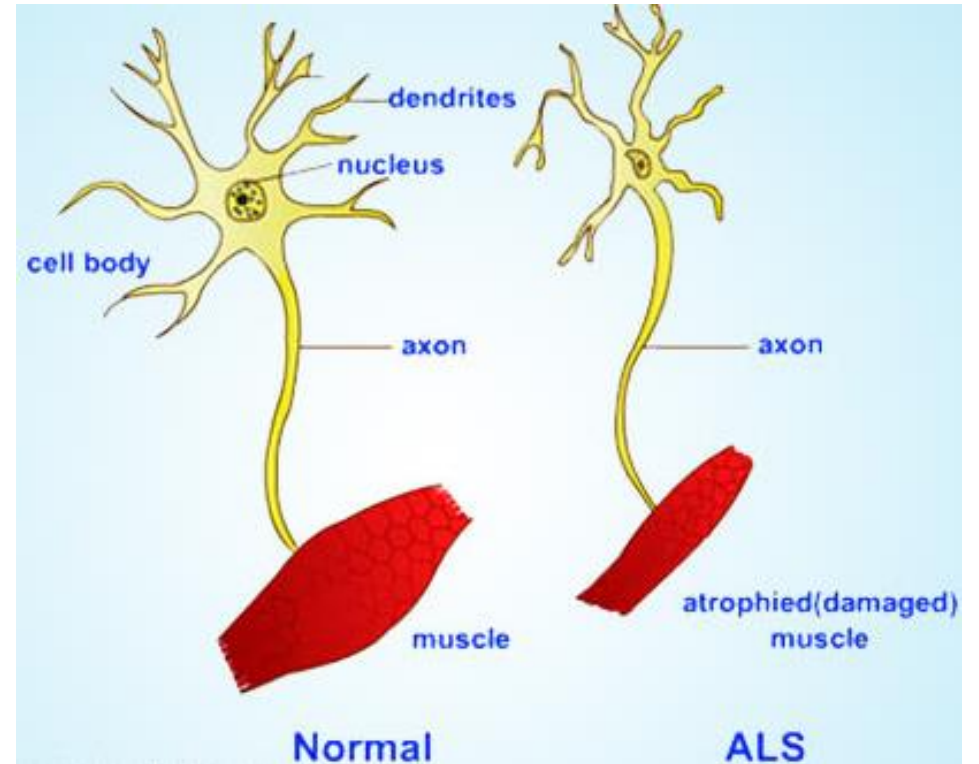
= “motor-neuron-disease”

➤ hereditární

- Familiární amyotrofická laterální skleróza
- Spinální muskulární atrofie
- Bulbospinální svalová atrofie

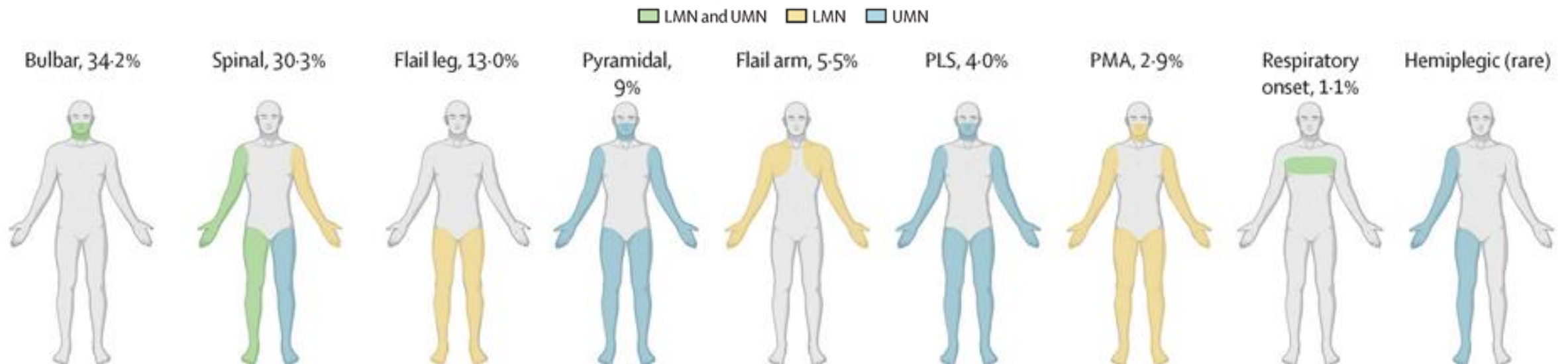
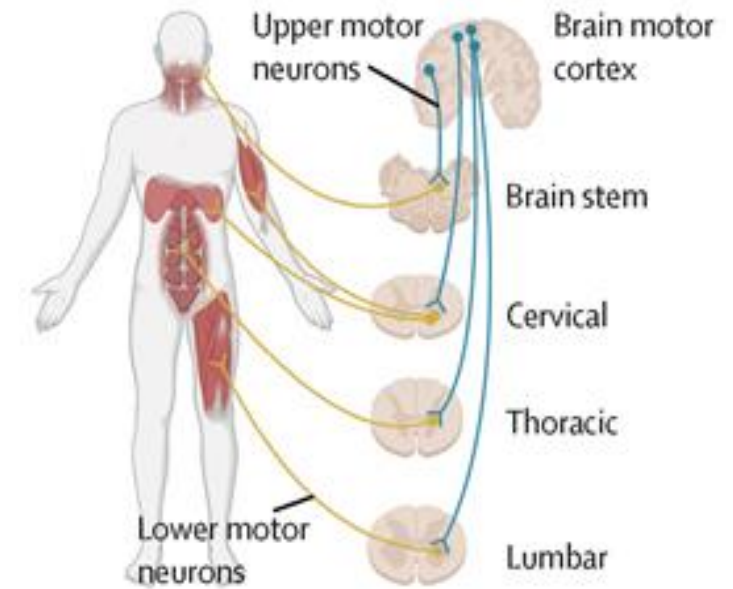
➤ získaná

- Amyotrofická laterální skleróza
- Polyomyelitis (Poliovirus)



AMYOTROFICKÁ LATERÁLNÍ SKLERÓZA

- v ČR asi 800 pacientů, 200-300 nových/rok, přežití 2-4 roky
- Degenerace:
 - horní motoneuron (pyramidové buňky) = kortikospinální trakt
 - dolní motoneuron = neurony předních rohů míšních a motorických jader hlavových nervů
 - před klinickou manifestací je 50-60% motoneuronů zničeno
- Etiologie? 5-7% hereditární....
- různé formy ALS



AMYOTROFICKÁ LATERÁLNÍ SKLERÓZA

KLINICKÉ PŘÍZNAKY: věk manifestace 45-65 let

- smíšená pareza – progredující
 - fascikulace + svalové atrofie (dolní motoneuron)
 - spasticita + hyperreflexie (horní motoneuron)
- 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 vyslovene přáni (napojeni na ventilator)

DIAGNOSTIKA

- diagnostická kritéria (průkaz leze 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 etiopatogenezi? toxicita glutamatu?
- symptomatická (PEG, pomůcky, antidepresiva...)



SPINÁLNÍ SVALOVÁ ATROFIE

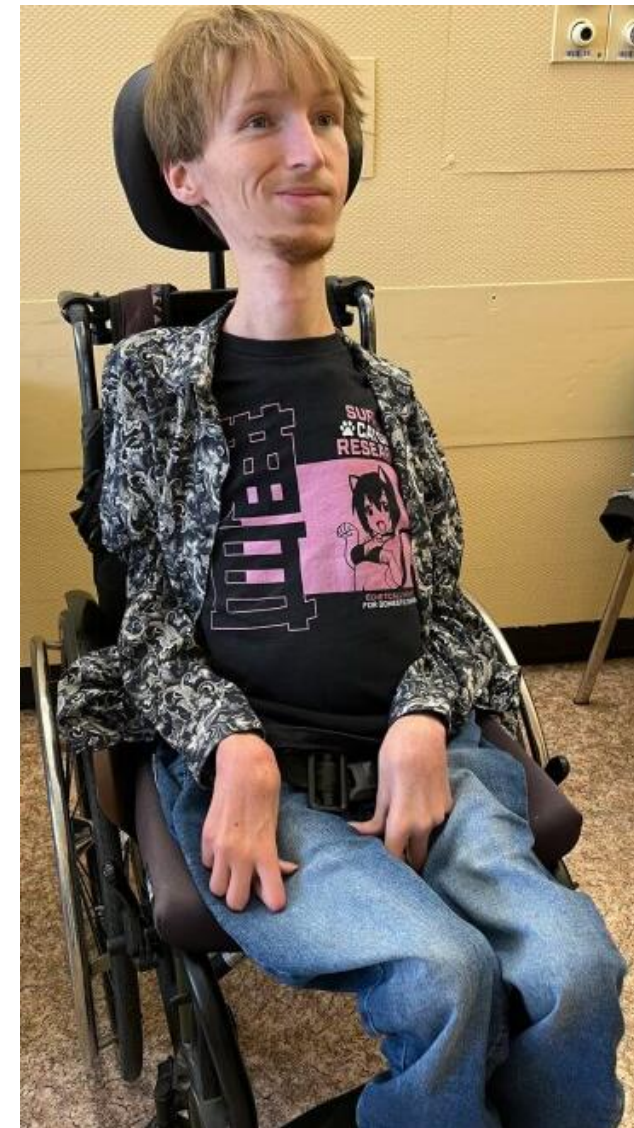
- degenerace motoneuronů předních rohů míšních a motorických jader hlavových nervů
- geneticky vázané AR onemocnění – homozygotní mutace v *SMN1* genu (survival motor neuron protein)
 - *SMN2* gen - počet kopií *SMN2* genu - modifikátor tíže onemocnění
 - v evropské populaci asi 2 % přenašečů
 - od 1.1.2022 možnost novorozeneckého screeningu
- primárně proximální svalová slabost (pletenec ramenní, pletenec pánevní)
 - s progresí + distální slabost... až ztráta schopnosti chůze... až kvadruplegie
 - slabost respiračních svalů (UPV), dysfagie (PEG)
- svalové atrofie, kontraktury, skolióza
- kognitivní funkce zachovány!!!



SPINÁLNÍ SVALOVÁ ATROFIE

TERAPIE

- **Spinraza** (Nusinersen) – intratekální léčba, schválen 2016, pro dospělé 2020
 - snaha zvýšit tvorbu SMN proteinu z genu *SMN2*
 - *SMN2* a *SMN1* se liší o pouhých 5 oligonukleotidů – 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
 - efekt v zastavení progresu onemocnění, **cost-benefit???**
- **Evrysdi** (Risdiplam) - podobný princip, perorální podání
- **Zolgensma** (onasemnogene abeparvovec)
 - pomocí virového vektoru (AAV9) je do těla vpraven lidský *SMN1* gen
 - v jádru buněk uložena ve formě epizomu, alternativní zdroj pro expresi SMN proteinu
 - v EU je lék schválen, věkový a váhový limit dítěte
 - jednorázové podání (10¹⁴ virových genomů), několikahodinová infuze



BULBOSPINÁLNÍ SVALOVÁ ATROFIE (KENNEDYHO NEMOC)

- vzácné onemocnění (v ČR asi 50 mužů, 1.6/100 000)
- X-recesivní dědičnost, projevuje se u mužů
- expanze CAG tripletů genu pro androgenový receptor
 - má význam pro růst dendritů a přežití buněk, jeho ligandem je testosteron
- degenerace motoneuronů v míše (**spino-**) a prodloužené míše (**bulbární-**)
- první potíže mezi 20-30 rokem:
 - gynekomastie, svalová únava, pozátěžové křeče
- plně vyjádřené onemocnění mezi 30-50 rokem:
 - slabost, atrofie svalů bulbárních (jazyka, obličeje) a končetinových svalů proximálně
 - fascikulace (kolem ust, na bradě)
 - tremor rukou
 - svalové bolesti, křeče
 - areflexie
 - lehký senzitivní deficit
 - + gynekomastie, testikulární atrofie s azoospermii

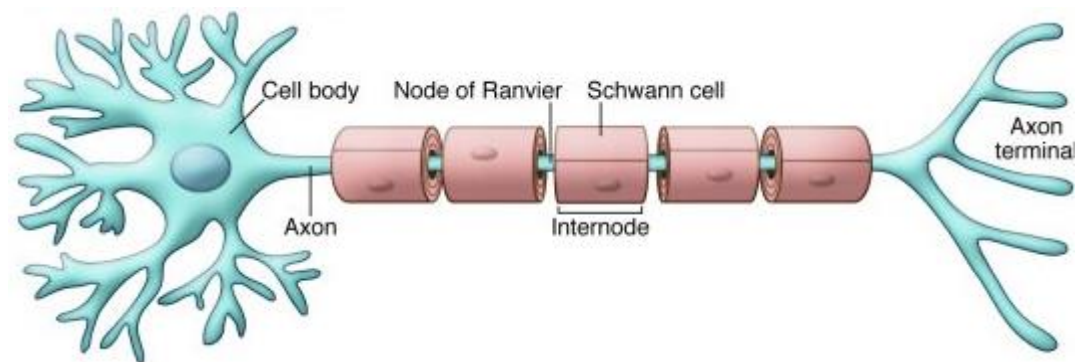
Diagnóza: klinika + EMG + genetické vyšetření

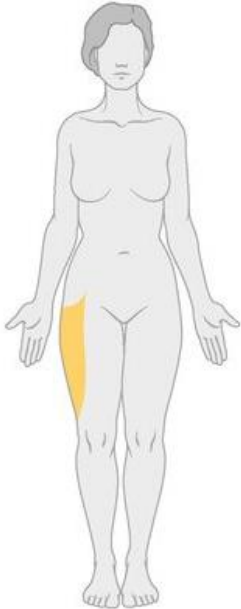
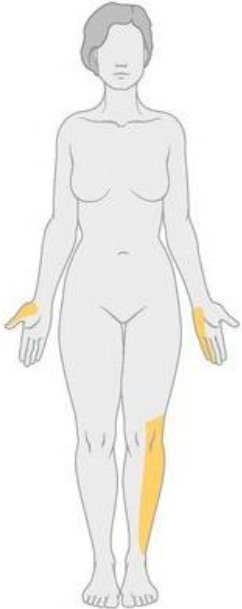
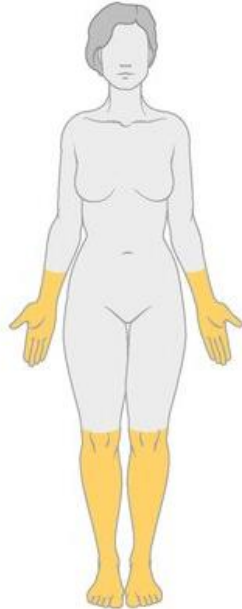
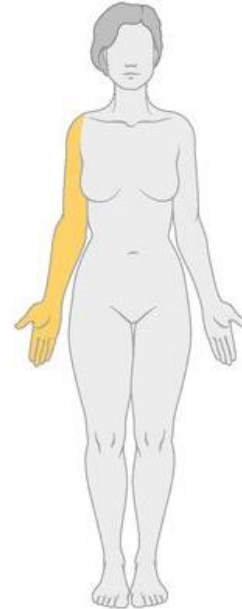
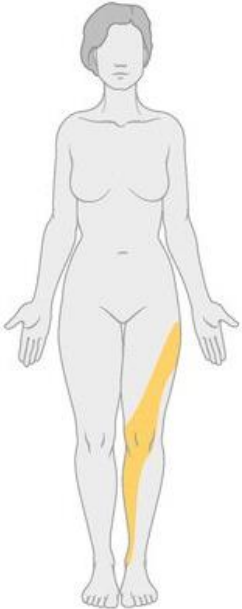
Terapie: pouze symptomatická



2. NEUROPATIE

- poškození myelinu
- poškození axonu
- poškození krevního zásobení nervu



Mononeuropathy	Mononeuritis multiplex	Polyneuropathy	Plexopathy	Radiculopathy
				

POLYNEUROPATIE

➤ hereditární:

- Hereditární motorické a senzitivní neuropatie = HSMN I-IV (Charcot-Marie-Tooth disease)
- Hereditární motorická neuropatie
- Hereditární senzitivní neuropatie
- Neuropatie v rámci dalších (neuro)genetických chorob: spinocerebelární ataxie, Friedreichova ataxie, familiární amyloidóza, leukodystrofie, Fabryho choroba, porfyrie

➤ získané

- autoimunitní (AIDP, CIDP, MMN) – primárně demyelinizační
- metabolické, endokrinní - diabetická, thyreopatická, uremická, hypovitaminózy
- toxické - alkoholická, lékové, chemoterapie ...
- infekční – hepatitida, HIV...
- paraneoplastické, paraprotein

POLYNEUROPATIE

- současné postižení mnoha periferních nervů
- většinou závisle na délce – distálně těžší postižení (ponožkovitá, rukavicovitá distribuce)
- téměř vždy **senzitivní** symptomy
 - bolesti, parestezie, palení
 - hypestezie až anestezie
- **motoricky**: progredující chabá paréza, zejména distálně
- i **autonomní** příznaky (arytmie, ortostatická hypotenze, zácpa, sexuální dysfunkce...)

Diagnostika:

- Klinický obraz
- EMG
- Laboratorní testy – krev, moč, genetika, likvor
- ... biopsie nervu



HSMN I-IV (Charcot-Marie-Tooth disease, CMT)

- AD, AR, XR
- svalové atrofie a slabost nejprve drobných svalů nohou, později peroneální svaly
 - peroneální pareza (kohoutí chůze, stepáž)
- pes cavus a kladívkové prsty
- ponožková x rukavicová porucha čití
- porucha hlubokého čití, propriocepce – porucha chůze
- + skoliozy, + porucha sluchu, + trofické změny...
 - Hereditární neuropatie s tendencí k tlakovým parézám (HNPP, tomakulózní neuropatie)

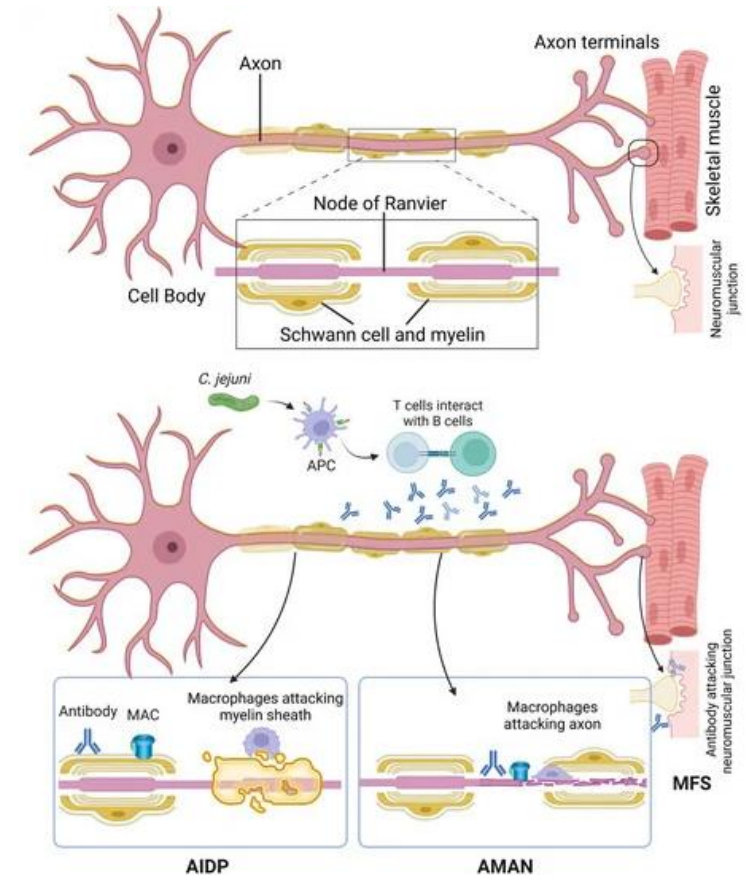


Subtypes of Charcot-Marie-Tooth disease

	CMT 1: Demyelinating type	CMT 2: Axonal type
Saltatory conduction		
Electrophysiological exam	<p>Slowing NCV</p>	<p>Normal NCV</p>
Causal genes	CMT 1A: PMP22 (common) CMT 1B: MPZ CMT 1C: LITAF CMT 1D: EGR2	CMT 2A: MFN2 CMT 2B: RAB7 ...

Akutní / chronická zánětlivá demyelinizací polyneuropatie

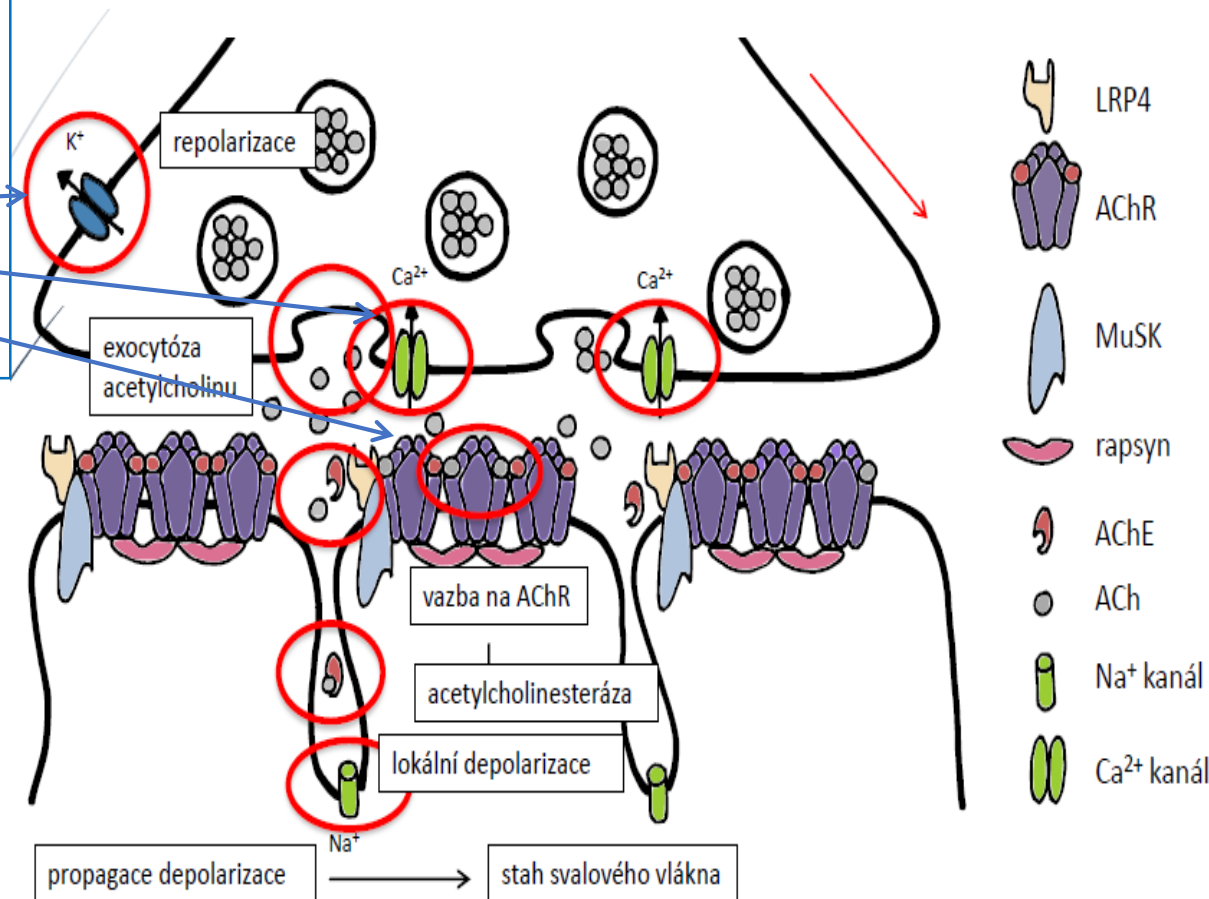
- autoimunitní onemocnění
- AIDP = akutní zánětlivá demyelinizační neuropatie
 - Guillainův–Barrého syndrom (GBS): AIDP, AMAN, AMSAN, MFS ...
 - V cca 60% předchází infekce (Campylobacter), operace, očkování...
 - Slabost obvykle v dolních končetinách, pak ruce, respirační svaly, senzitivní poruchy, autonomní poruchy
 - Progrese slabosti 3-4 týdny
 - Terapie – IVIG, PE
- CIDP = chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie
 - Progredující symetrická proximální a distální svalová slabost
 - Progrese slabosti déle než 8 týdnů
 - Terapie – IVIG, PE, imunosuprese



3. Onemocnění nervosvalového přenosu

- Hereditární = kongenitální myastenické syndromy
 - presynaptická (defekt tvorby vesikul, skladování ACh...)
 - synaptická (defekt ACHE)
 - postsynaptická (deficit AChR, slow channel syndrom...)
- získaná
 - toxiny
 - autoimunitní
 - neuromyotonie (anti-VGKC)
 - Lambertův-Eatonův myastenický syndrom (anti-VGCC)
 - myasthenia gravis (anti-AChR, anti-MuSK, anti-LRP4)

NERVOSVALOVÝ PŘENOS



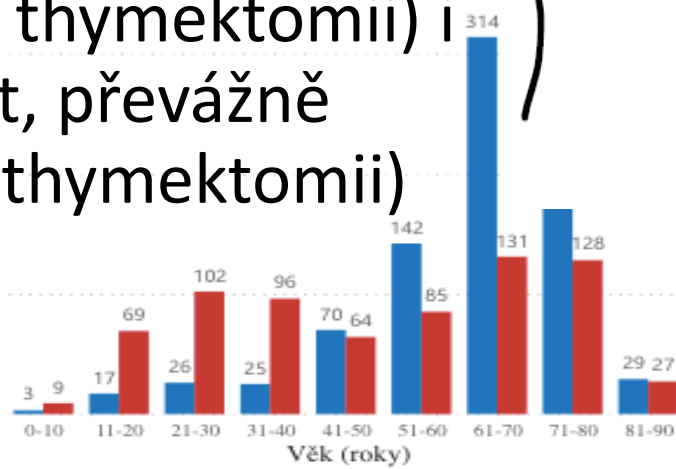
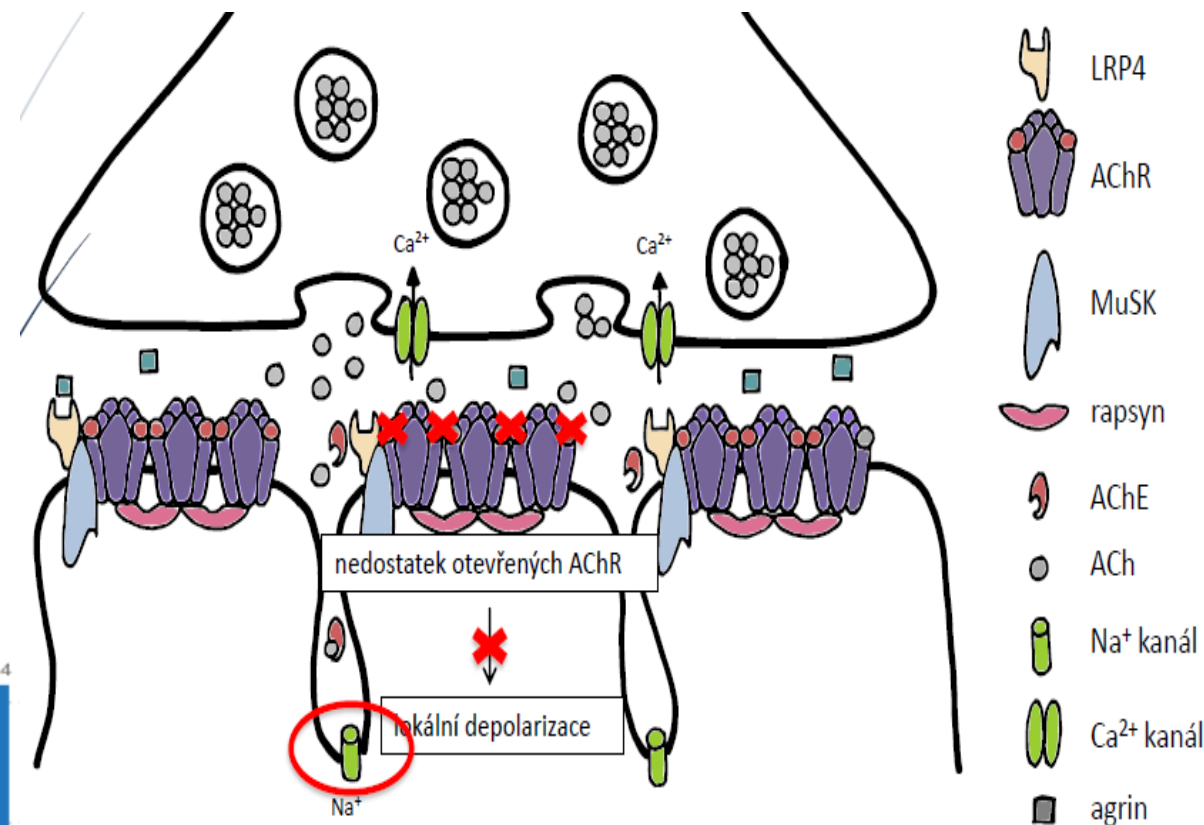
NERVOSVALOVÁ PLOTÉNKA

- zvláštní typ synapse
- není chráněna hemato-encefalickou bariérou
- velmi náchylná k molekulám cirkulujícím v krvi:
 - autoprotilátky (myastenie, LEMS, NM)
 - toxiny, organofosfáty
 - místo působení periferních myorelaxancií (suxamethonium, pancuronium)

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, dobrá odpověď na thymektomii) i starší populaci (60-70 let, převážně muži, horší odpověď na thymektomii)

MECHANIZMUS PŮSOBENÍ ANTI-AChR



MYASTHENIA GRAVIS

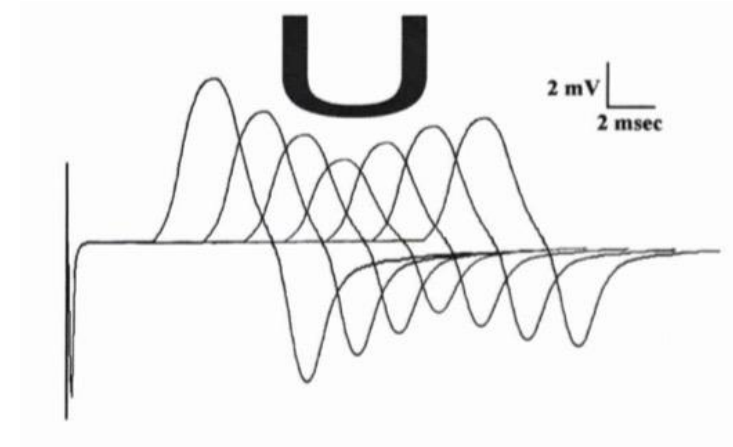
- typické klinické příznaky:

- diplopie, ptóza
- porucha artikulace, polykaní, žvýkání
- respirační potíže (až život ohrožující **myastenické krize** – nutnost intubace)
- slabost končetin
- příznaky kolisají, zhoršení po namaze a večer
- intaktní senzitivita a reflexy

} svaly inervované
hlavovými nervy

- diagnostika:

- stanovení protilátek
- EMG (repetitivní stimulace, Single Fiber)
- odpověď na terapii
- MR hrudníku (thymom)



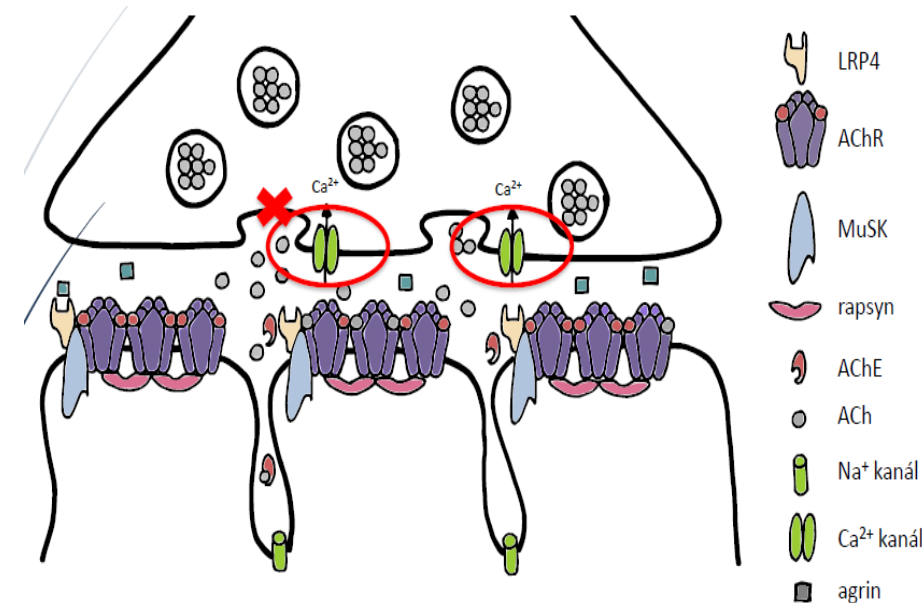
MYASTHENIA GRAVIS

TERAPIE

- symptomatická léčba **inhibitory cholinesterázy** (pyridostigmin, ambenonium)
 - dramatické zlepšení během pár minut
 - **syntostigminový test** – pomocný v diagnostice
- chronická medikace:
 - **kortikoidy, imunosupresiva** (azathioprin, cyklosporin)
 - monoklonální protilátky (rituximab, eculizumab)
- akutní léčba exacerbaci a krizi:
 - **intravenózní imunoglobuliny, plazmaferéza**
- **thymektomie** (thymom, ale i u pacientů bez thymomu – imunomodulační)

LAMBERT-EATONŮV MYASTENICKÝ SYNDROM

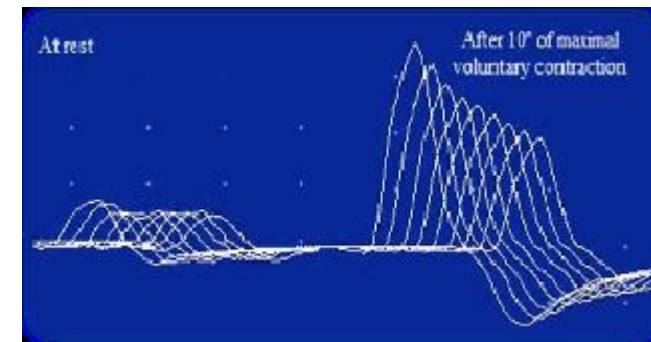
- autoimunitní onemocnění – napětově řízené CA kanály (anti-VGCC)
- klinická trias:
 - **proximální svalová slabost** (pletenec pánevní, ramenní)
 - **oslabené reflexy** (cvičením se zesílí)
 - **autonomní dysfunkce** (sucho v ústech, erektilní dysfunkce, zácpa)
 - (časté jsou ale i myalgie a akrální 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



LAMBERT-EATONŮV MYASTENICKÝ SYNDROM

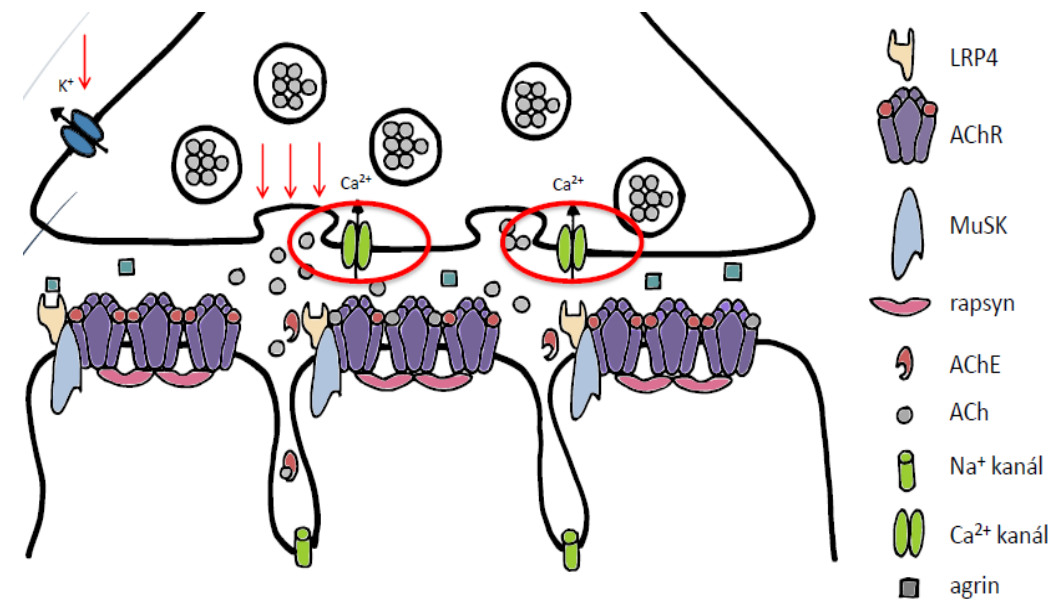
DIAGNOSTIKA

- anti – VGCC, pozitivní u 85 %
- EMG
 - repetitivní stimulace po izometrické zátěži
 - Single Fiber
- screening tumoru



TERAPIE

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



ZÍSKANÁ NEUROMYOTONIE (ISAAC SYNDROM)

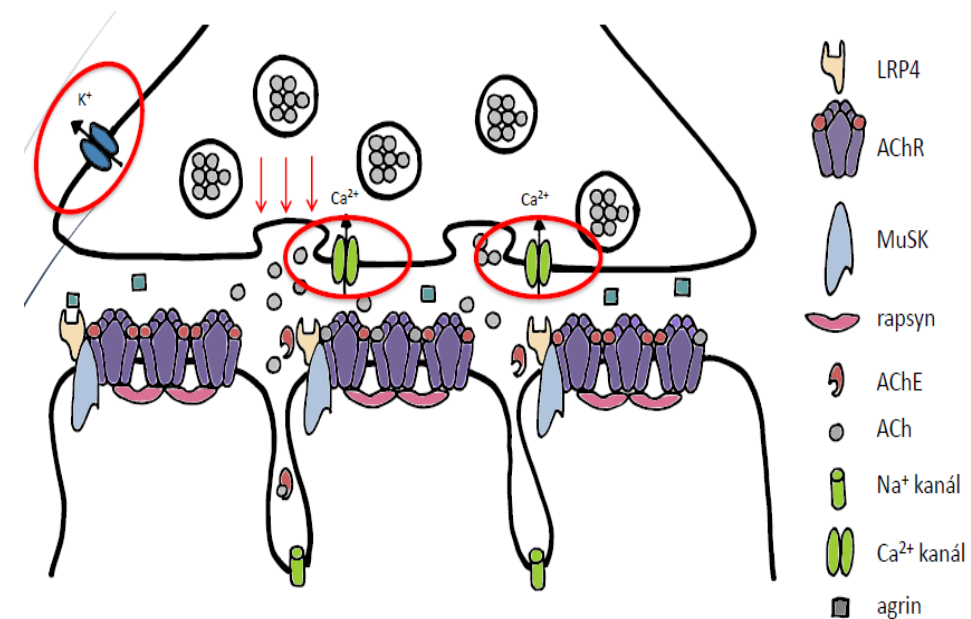
- protilátky proti napětově řízeným kaliovým kanálům (anti – VGKC) axolemy
 - autoimunitní
 - paraneoplastické
 - často sdružené s limbickými encefalitidami
- patologická kontinuální svalová hyperaktivita
 - svalová ztuhlost, křeče, až vlnovité kontrakce svalů (rippling)
 - nemizi ani ve spanku
 - neuromyotonické výboje na EMG
- dysfunkce autonomního NS (nadměrné pocení, arytmie)
- častý monofázický průběh (spontánní remise)

Diagnostika:

- jehlová EMG – spontánní výboje, neuromyotonické výboje
- stanovení anti-VGKC (RIA využívá I^{125} značený dendrotoxin – hadi jed mamby)

Terapie:

- imunosupresivní léčba
- IVIG, plazmaferéza



Toxiny, organofosfáty

Bakteriální toxiny

- Botulotoxin
- Tetanotoxin

Šípový jed kurare - rostliny rodu
Strychnos

Conotoxin - mořští plži

Tetrodotoxin – čtverzubci (ryby)

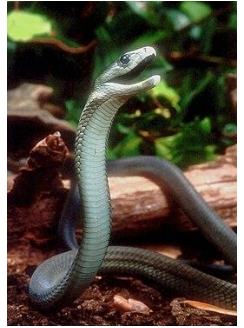
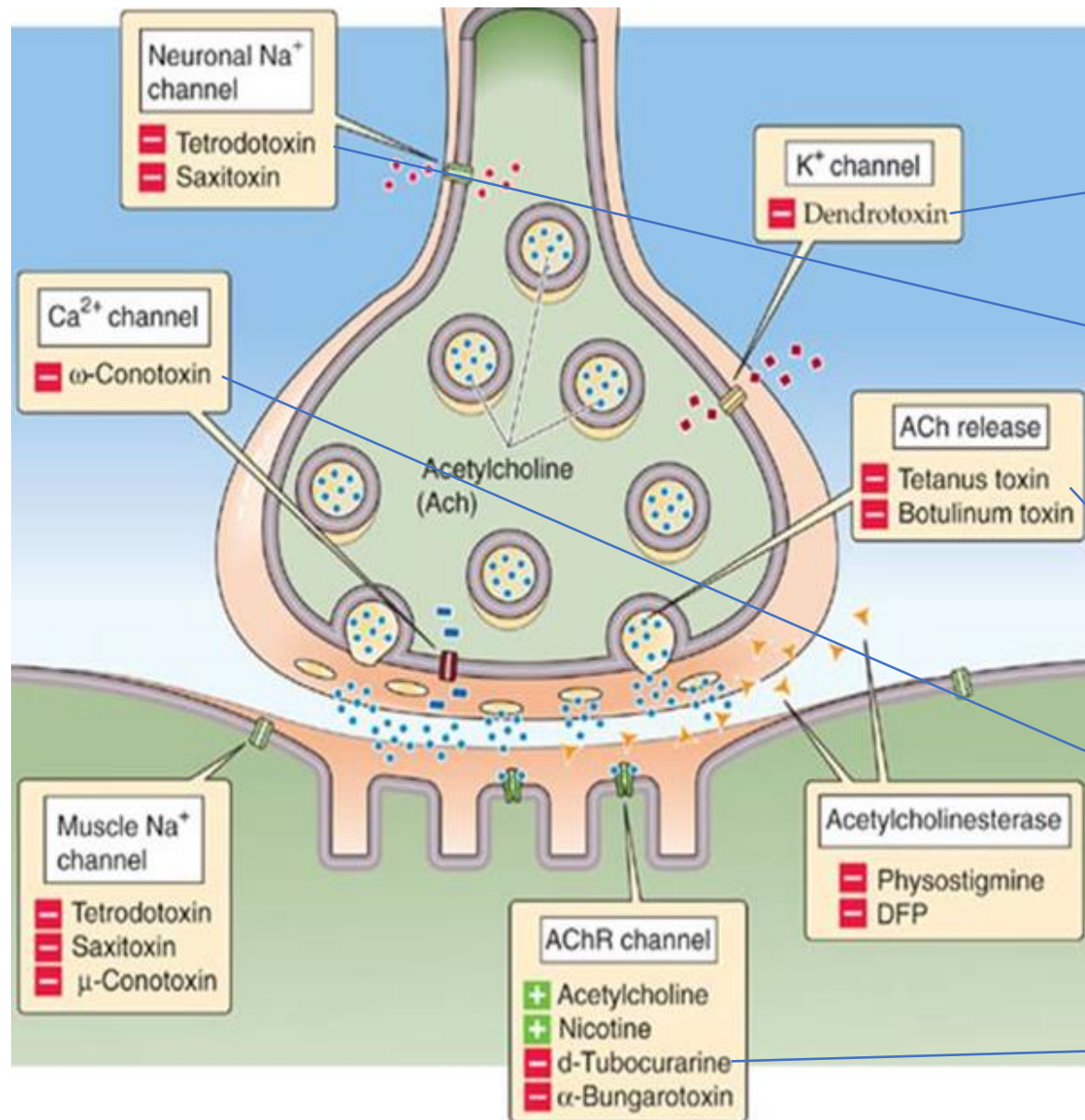
Hadí neurotoxiny

- Dendrotoxin, fascikuliny – mamba černá
- Bungarotoxin – krajta
- Notexin, taipoxin, textilotoxin – kobra
- Crotoxin – zmije

Anatoxin - toxická sinice (modrozelená řasa), inh.AChE

Organofostáty – ireverzibilní inhibitory AChE

- Insekticidy, pesticidy (Malathion)
- chemické bojové látky (Novichok, sarin, soman, tabun)



4. Myopatie – onemocnění svalů

➤ hereditární

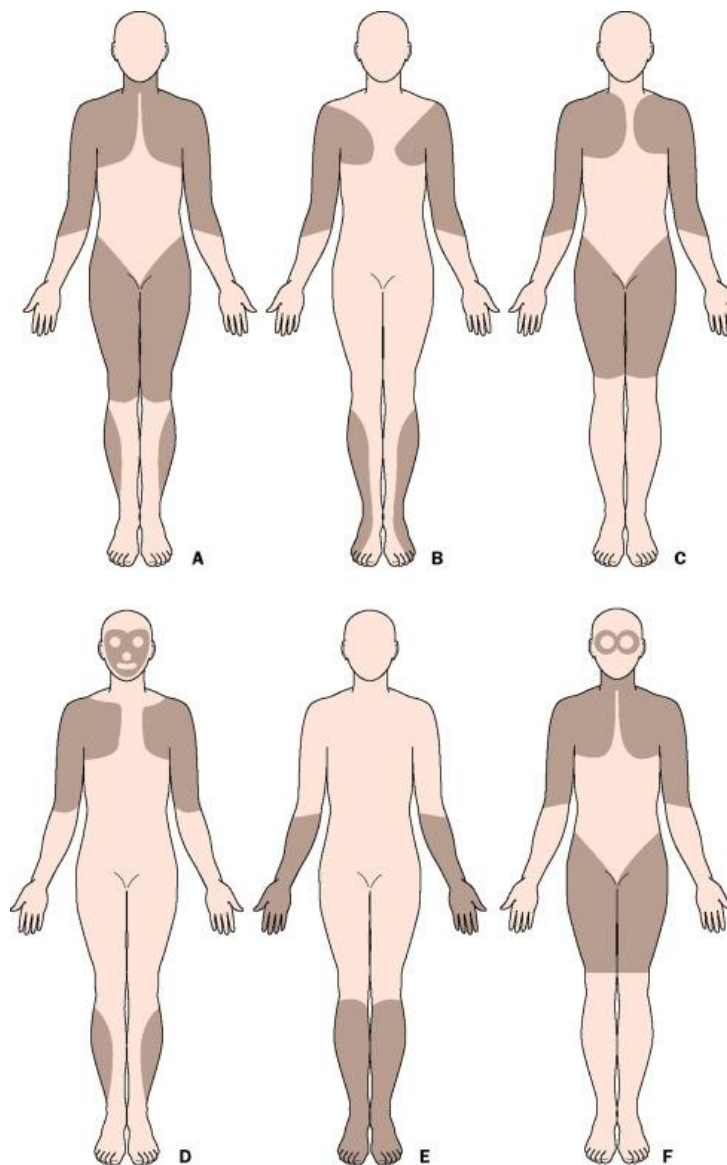
- svalové dystrofie
- membránové myopatie (kanalopatie)
- kongenitální myopatie
- metabolické myopatie, mitochondriální myopatie

➤ získané

- zánětlivé myositidy
- endokrinní myopatie
- toxické myopatie – lékové, nelékové
- paraneoplastické myopatie
- myopatie při iontové dysbalanci

Svalové dystrofie

- chronické progredující oslabení svalů
 - Od narození po pozdí dospělost
- heterogenní skupina vzácných genetických poruch
- Klasifikace na klinické úrovni → fenotyp:
 - **Dystrofinopatie (Duchenne, Becker)**
 - Emeryho-Dreifussova svalová dystrofie
 - **Pletencové svalové dystrofie – LGMD**
 - **Facioskapulohumerální dystrofie**
 - Distální svalové dystrofie
 - Okulofaryngeální svalová dystrofie
 - **Myotonická dystrofie**
 - Hereditární IBM
 - ...



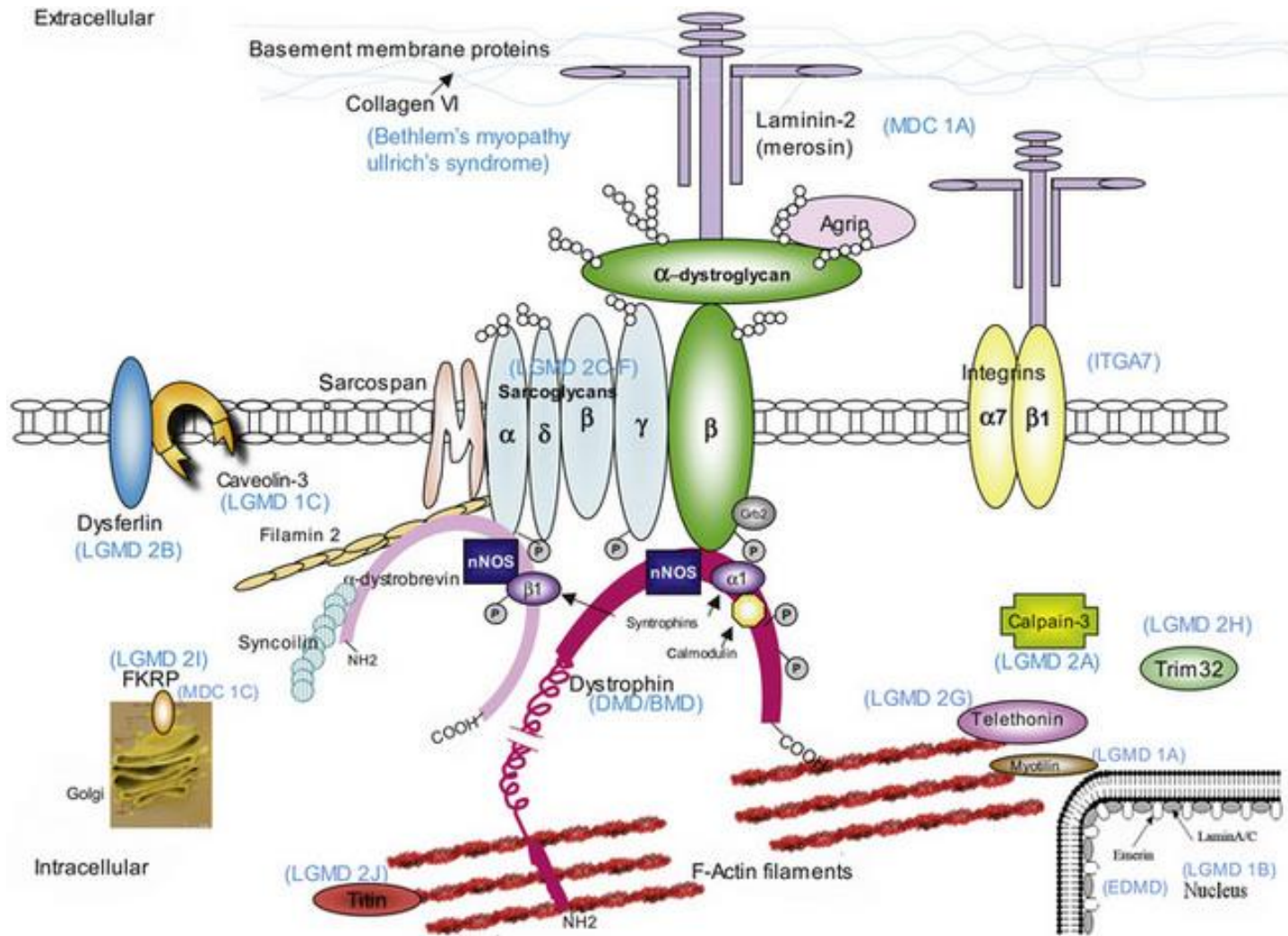
Svalové dystrofie

- Klasifikace na molekulární úrovni → genotyp:

- proteiny extracelulární matrix
- proteiny membránové a transmembránové
- cytoplazmatické proteázy
- cytoplazmatické proteiny
- proteiny jaderné membrány

- Dědičnost

- AD, AR, XD, XR
- spontánní mutace



DYSTROFINOPATIE – Duchenne, Becker

- Mutace v genu pro dystrofin - největší známy gen

- strukturální protein sarkolemy
- DMD – kompletní absence dystrofinu
- BMD - ↓ množství dystrofinu

- DMD – rozvoj před 4.rokem života
- BMD – rozvoj od dětství po dospělost

- ztráta chůze kolem 10 let, kontraktury, skolióza
- respirační selhání kolem 20 let, kardiomyopatie, srdeční selhání

- NIV + kardiologická + pneumologická péče → ↑ přežití

- Kortikosteroidy (prednison, deflazacort)

- exon skipping - přeskočení úseků dystrofinového genu

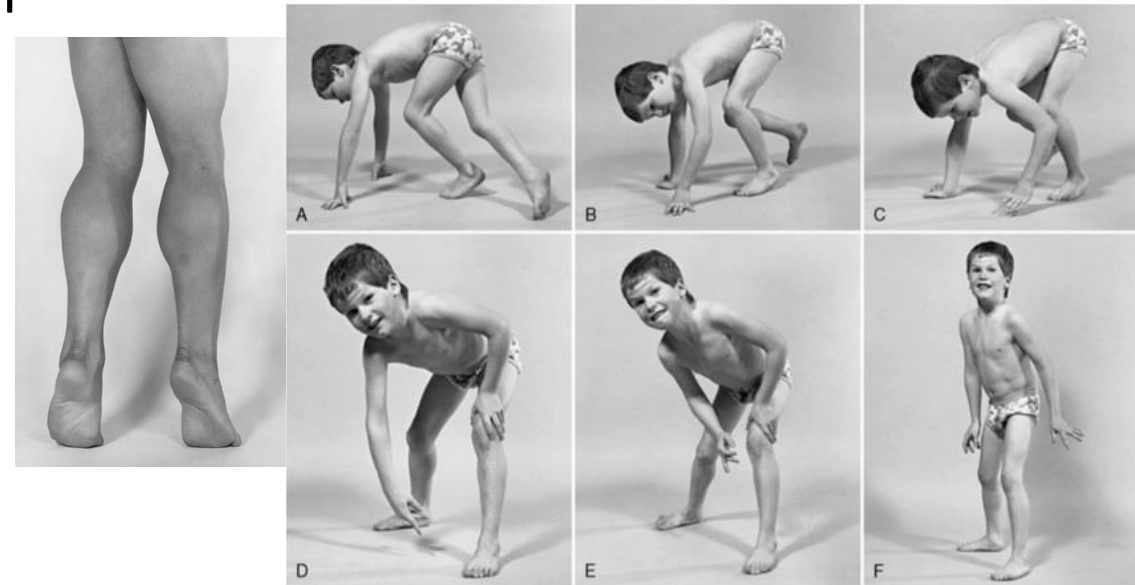
- Eteplirsen - exon 51 skipping
- Vyondys, Viltepso - exon 53 skipping

- Ataluren - nonsense mutace, přemostí stop-kodon

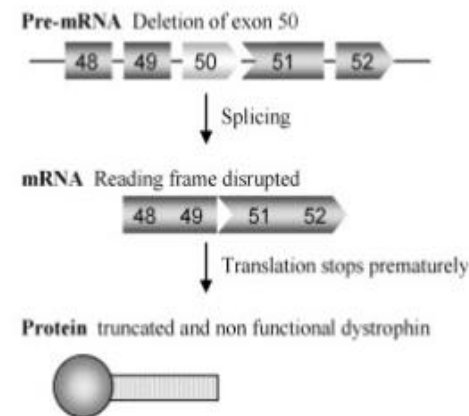
- genová terapie delandistrogen moxeparvovec???



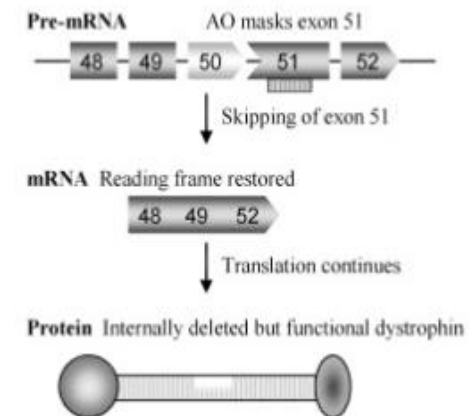
Gowersovo znamení – myopaticky šplh



Duchenne muscular dystrophy



Exon skipping approach

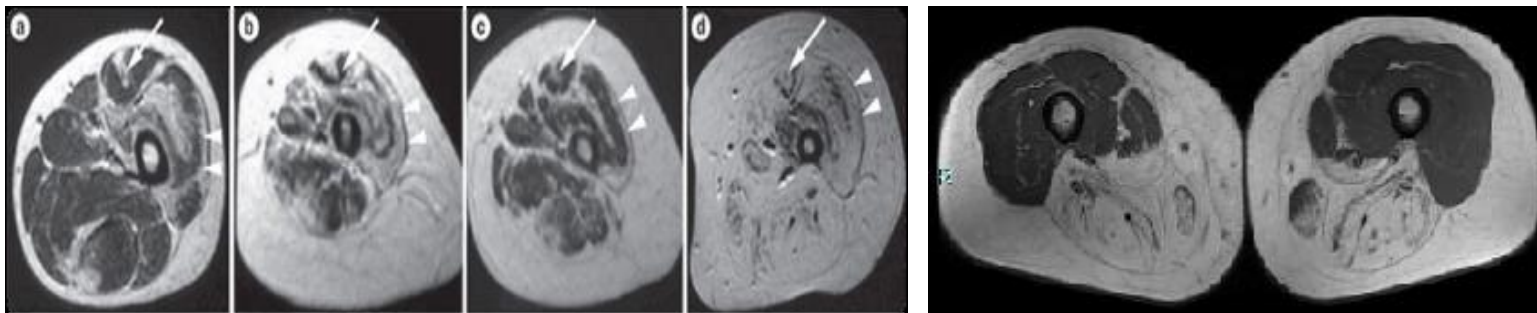


PLETENCOVÉ MYOPATIE (LGMD)

- heterogenní skupina
 - genetické mutace na rozdílných buněčných úrovních, AD, AR dědičnost
- podobný fenotyp, klinicky nelze odlišit
 - slabost pletenců (ramenní, pánevní)
 - nastup většinou mezi 20 - 60 rokem
- typické patterny na MRI svalů
- genetické vyšetření

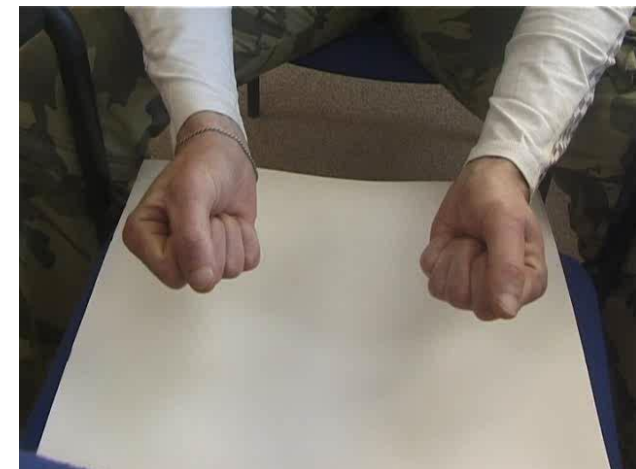
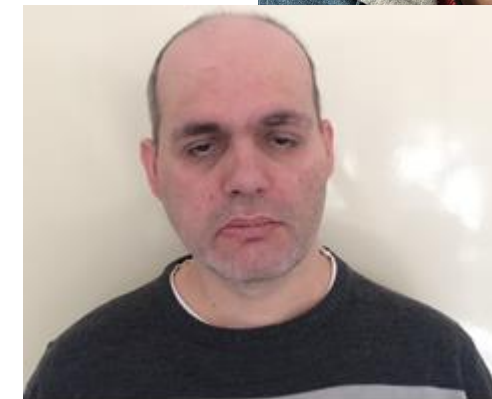
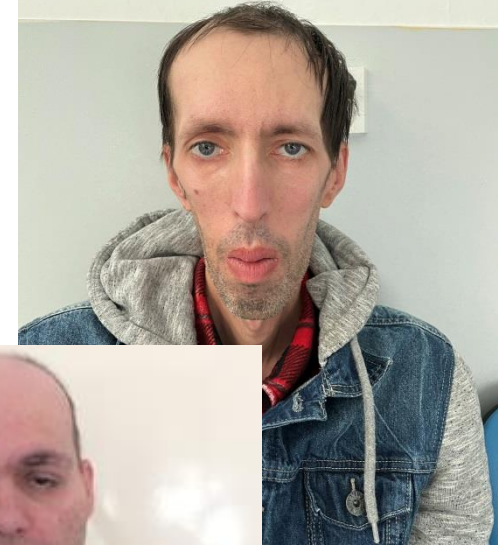


Starý název	Gen	Nový název
LGMD 1A	<i>Myotilin</i>	myofibrilární myopatie
LGMD 1B	<i>LMNA</i>	EDMD
LGMD 1C	<i>CAV3</i>	rippling muscle disease
LGMD 1D LGMD	<i>DNAJB6</i>	LGMD D1 <i>DNAJB6</i> -related
LGMD 1E	<i>DES</i>	myofibrilární myopatie
LGMD 1F	<i>TNP03</i>	LGMD D2 <i>TNP03</i> -related
LGMD 1G	<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 telethonin-related
LGMD 2H	<i>TRIM32</i>	LGMD R8 <i>TRIM 32</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>	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>PINCH-2</i> related myopathy
LGMD 2X	<i>BVES</i>	<i>BVES</i> related myopathy



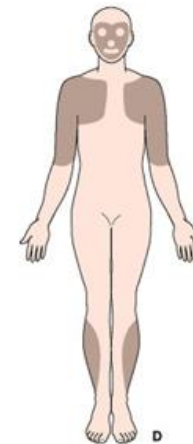
Myotonická dystrofie

- nejčastější svalová dystrofie v dospělosti, dva typy: MD1, MD2
- AD dědičnost, expanze tripletu CTG v genu DMPK (MD1) / expanze CCTG v genu CNBP (MD2)
 - „sestřihopatie“: mutantní RNA transkript se váže na jaderné regulační proteiny a ovlivňuje sestřih stovek jiných genů – multisystémový projev choroby
 - fenomén anticipace (MD1): větší expanze = těžší příznaky v dřívějším věku (genotyp-fenotyp korelace)
- Klinické příznaky
 - MD1: kongenitální forma, od narození po dospělost
 - MD2: střední - pozdní dospělost
 - progredující svalová slabost (dystrofie svalů) – primárně proximální (MD2) / distální (MD1)
 - **myotonie** – porucha dekontrakce (potíže s povolením ruky), zejména MD1
 - systémové onemocnění – katarakta, diabetes, arytmie, kardiomyopatie, mentální retardace
 - MD1: typická facies myotonica: lagofthalmus, pootevřena ústa (slabost oblič. svalů), frontální plešatost
- Diagnostika:
 - EMG vyšetření – myotonické vyboje (i jako náhodný nález)
 - genetické vyšetření
- Léčba: symptomatická, kardiologická dispenzarizace prodlužuje délku života



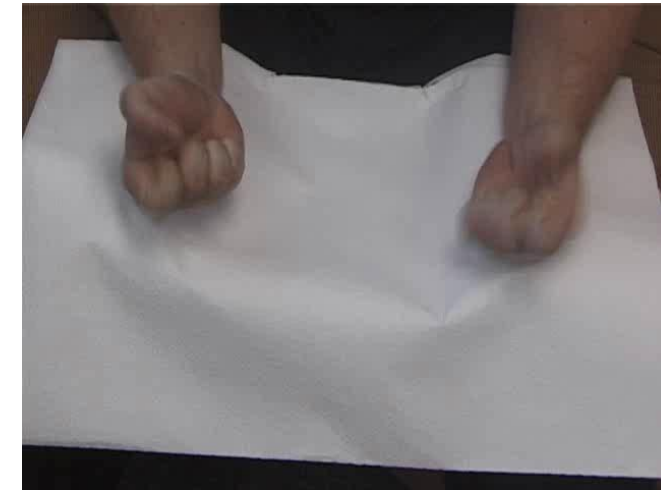
FACIOSKAPULOHUMERÁLNÍ DYSTROFIE

- **facio-** (oslabení mimického svalstva, lagofalmus)
- **skapulo-** (scapula alata)
- **humerální-** (svaly paže, ušetřen deltoideus)
- + peroneální slabost (dorzální flexe nohy)
- Počátek obvykle adolescentní věk
- typicky asymetrické postižení
- geneticky: nejčastěji delece v subtelomerické oblasti 4. chromosomu (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 genu pro chloridový kanál
 - myotonie – zvýšená excitabilita membrány při poruše Cl kanálu
 - atletická muskulatura – pravá svalová hypertrofie z aktivity
- **Paramyotonia congenita** – mutace v sodíkovém kanálu
 - epizody myotonie po zátěži, chladu
- **Periodické paralýzy**
 - mutace v draslíkových, sodíkových nebo kalciových kanálech
 - epizody hyperkalemické nebo hypokalemické paralýzy
 - vyvolané zátěží, stravou bohatou na draslík (hyperkalemická) nebo na karbohydraty (hypokalemická), chladem,..
 - ataka paralýzy trvá několik hodin až dni (bez pomoci), než se kalémie normalizuje



METABOLICKÉ MYOPATIE

- Heterogenní skupina dědičných metabolických poruch
- porucha energetického metabolismu - přeměny zdroje na využitelnou energii
 - Intolerance fyzické zátěže (myalgie, únava, křeče, slabost v návaznost na fyz. aktivitu)
 - progresivní svalová slabost a hypotonie, asociované se systémovým postižením
 - až rozvoj metabolické dekompenzace s *rabdomyolýzou*

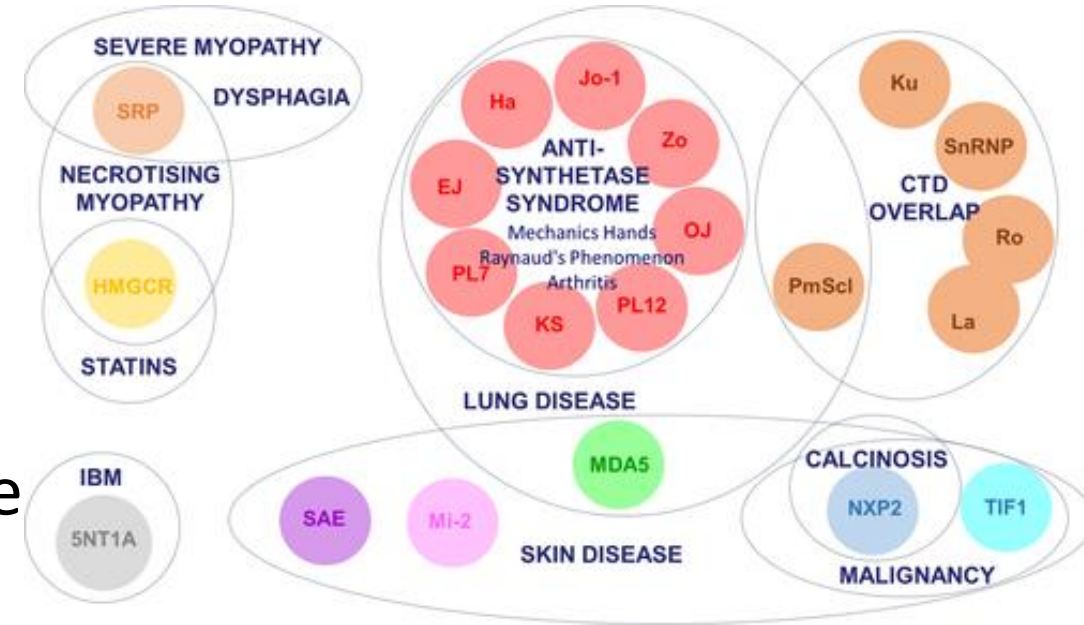
Důležitá anamnéza: Krátké intenzivní cvičení, svalová vlákna typu II (ATP 1.-5.munuta + glukóza >5min) → delší cvičení, svalové vlákna typu I (acetyl-koenzym A z oxidace mastných kyselin >40min)

- **Glykogenózy**, typ I – XV – poruchy lysozomálních enzymů v metabolismu glykogenu (syntéza, degradace) → excesivní ukládání glykogenu
 - fenomén druhého dechu (second-wind phenomenon), glykogenóza typ V
 - některé enzymy jen jedná izoforma → postižení různých tkání
 - tkáňově specifické izoformy enzymů → postižení konkrétních tkání (játra, sval: kosterní/srdeční)
- **Poruchy oxidace mastných kyselin**
 - hypoglykemie v návaznosti na delší lačnění, akutní horečnatý infekt, prolongované cvičení, celk. anestezii
 - některé jsou součástí novorozeneckého screeningu
- **Mitochondriální poruchy** – mitochondrie: hlavní zdroj buněčné energie (ATP), multisystémové postižení
 - >250 klinických jednotek, >1300 proteinů, které jsou důležité pro správnou funkci mitochondrií
 - generalizovaná svalová slabost, únava a intolerance fyzické aktivity, po krátkém odpočinku mohou pacienti pokračovat v činnosti, ale obtíže se objevují znovu (na rozdíl od fenoménu 2. dechu u McArdleho nemoci).

ZÁNĚTLIVÉ MYOPATIE

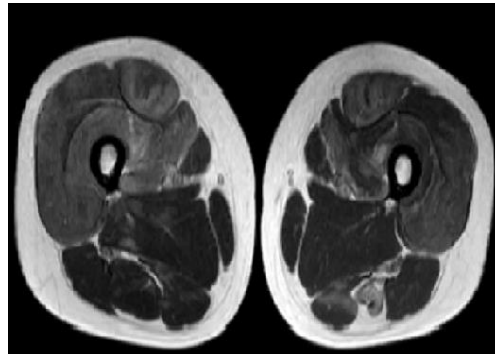
heterogenní skupina vzácných autoimunitních chorob s postižením svalů (+ dalších orgánů):

- **Dermatomyositida (DM)**
- **myositida s inkluzními tělísky (IBM)**
- **polymyositida (PM)**
 - = anti-syntetazový syndrom
- imunitně podmíněna nekrotizující myopatie
- myositida v rámci jiného auto-imunitního onemocnění
- infekční myositidy



ZÁNĚTLIVÉ MYOPATIE

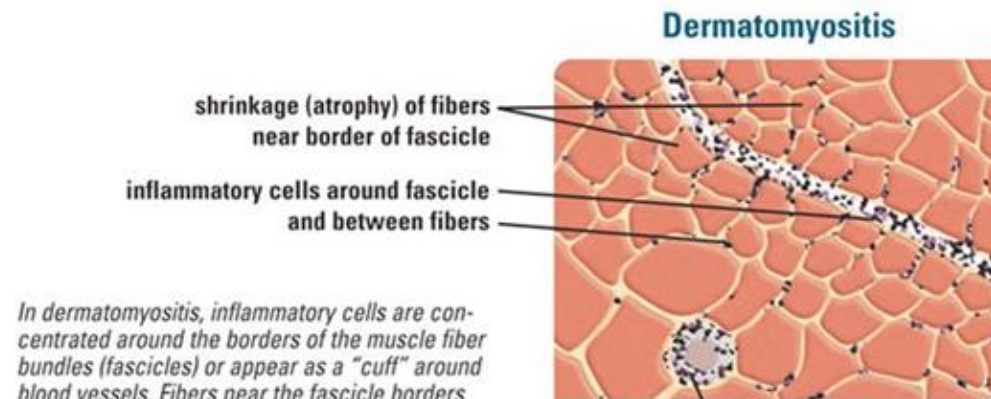
- progredující symetrická proximální svalová slabost
- diagnostika:
 - klinické příznaky (+ doprovodné)
 - elevace CK a myoglobinu
 - EMG vyšetření – myogenní nalez
 - MR svalů - edém
 - autoprotilátky – proti jaderným a cytoplazmatickým složkám buněk
 - nalez ve svalové biopsii!
- terapie:
 - kortikoidy – pulzní léčby, vysoké dávky
 - imunosupresiva – methotrexat, azathioprin
 - antimalarika (dermatomyositida)
 - IVIG (nekrotizující myopatie)



	Antigen	Frekvence u myozitid	Hlavní klinická asociace
Pro myozitidy specifické protilátky			
<i>Protilátky 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 autoprotilátky			
Anti-PM-Scl	Jaderný 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 pozitivity anti-Ro52
Anti-cN-1A	Cytosolická nukleotidáza 1A	30–40%	IBM, pSS, SLE

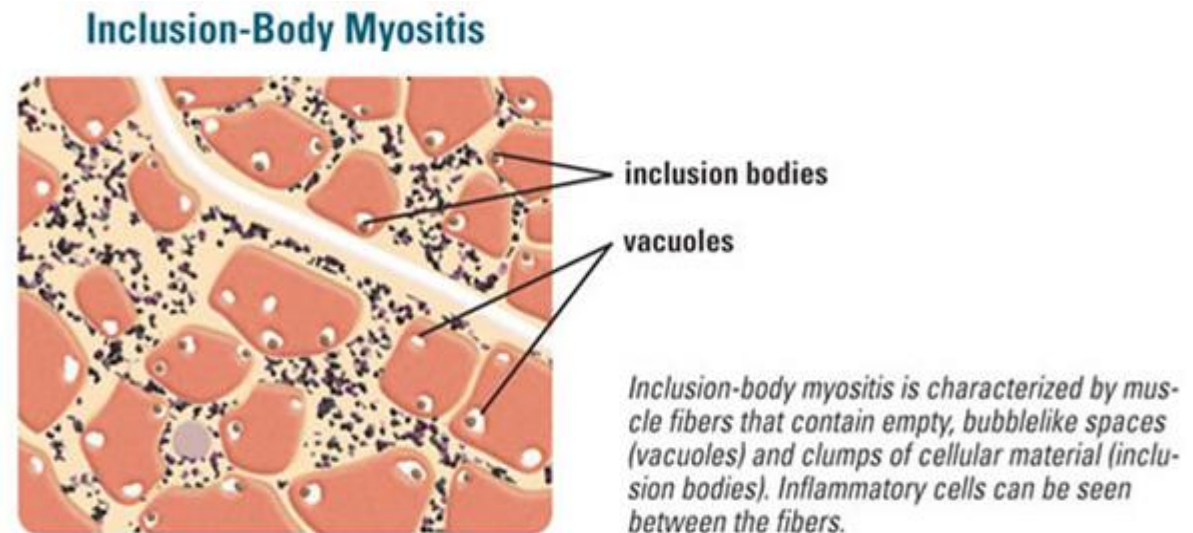
DERMATOMYOSITIDA

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



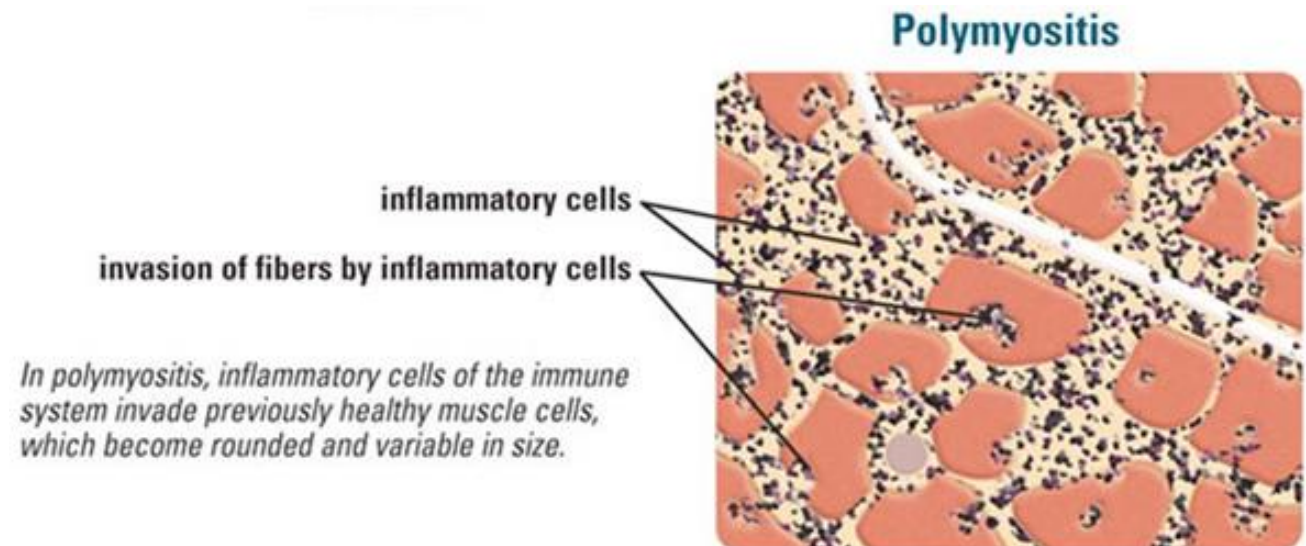
MYOSITIDA S INKLUZNÍMI TĚLÍSKY (IBM)

- CD8+ infiltrát okolo svalových vláken
- Etiopatogeneze: zánětlivá x myodegenerativní ???
- Postižené jak proximální svaly (pletence, šíje, trup), tak i distální (hluboké flexory prstů, extenzory nohy), dysfagie (60%), často výrazná asymetrické
 - atypické formy: „skapulo-peroneální“, „dropped head syndrom“
 - velmi pomalá progrese!
- biopsie: lemované vakuoly a eosinofilní cytoplazmatické inkluze, zánětlivá celulizace
- Terapie neúčinná!!!
 - téměř rezistentní na imunosupresi
 - vysoké dávky kortikoidů????
- Hereditární IBM....
 - stejná histologie, ale není zánětlivý infiltrát
 - OPMD, distální myopatie



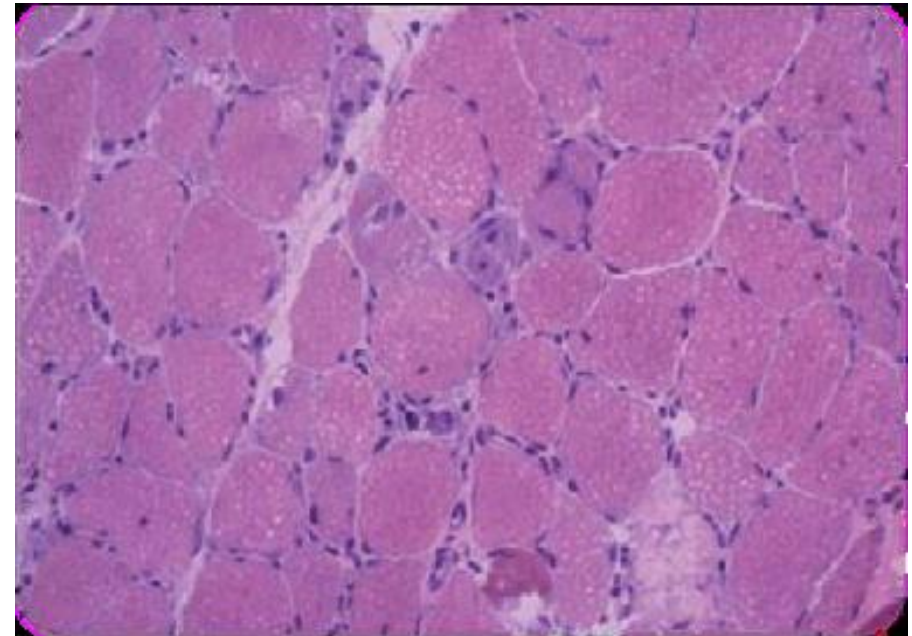
POLYMYOSITIDA (ANTI-SYNTETÁZOVÝ SYNDROM)

- CD8+ lymfocytární infiltrát v okolí vláken
- **antisyntetázový syndrom:**
 - intersticiální plicní onemocnění
 - Raynaudův fenomén, artritida
 - zhrubělá kůže na dlaních nebo na stranách prstů = „prsty nebo ruce mechanika“
 - horečka
 - v seru anti-syntetazové protilátky (*aminoacyl-tRNA syntetázám*), nejčastěji anti-Jo1 (60-80%), PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, Zo, Ha,...
- možná asociace s malignitami....
- terapie: kortikoidy, methotrexat, azathioprin



NEKROTIZUJÍCÍ MYOPATIE

- v biopsii nekrózy svalových vláken (infiltrát lymfocytů nebývá)
- Diff.dg.: rabdomyolýza, toxické myopatie
- protilátky proti: HMGCR (statiny!), SRP, 30-40% neznámo
- (sub)akutní symetrická proximální slabost
- + myalgie, + dysfagie
- možná asociace s malignitami.... (SRP 5%)
- vysoké hodnoty CK a myoglobinu!
- v terapii vysoce účinné IVIG, imunosuprese



ENDOKRINNÍ MYOPATIE, TOXICKÉ MYOPATIE

- ENDOKRINNÍ MYOPATIE

- steroidní myopatie
- tyreopatické myopatie při hypo- i hypertyreóze
- myopatie při adrenální insuficienci
- myopatie asociované s hyper a hypoparathyreoidismem
- myopatie při diabetu
- myopatie při panhypopituitarismu

- TOXICKÉ MYOPATIE

- lékové toxické – steroidy, statiny a fibráty, amiodaron, kolchicin, vinkristin aj.
- nelékové toxické – alkohol, myopatie kritického stavu

Děkuji za pozornost
Otázky?

