

Myasténia gravis Myopatie

J.Szilasiová
Neurologická klinika LF UPJŠ
Košice

18.4.2016.

Myastenia gravis (MG)

- Ochorenie nervo-svalového spojenia, ktoré sa prejavuje kolísavou svalovou slabosťou a abnormálnou unaviteľnosťou po telesnej záťaži
- Ročná incidencia: 14,8 /milión obyv.
- Prevalencia: 191/1 milión obyv. /SR 1.1.2007/
- Ž:M= 1,7:1
- Výskyt: **ženy** - 2.-3.dekáda
muži - 6.-7.dekáda
- Nie je dedičná ch., ale familiárne vyššia incidencia pri prítomnosti určitých génov HLA

MG- Definícia:

- autoimunitné ochorenie s cirkulujúcimi protilátkami proti Ach-R (Acetylcholinový Receptor), alebo iným antigénom postsynaptickej membrány (titín, MUsK-enzym,...)

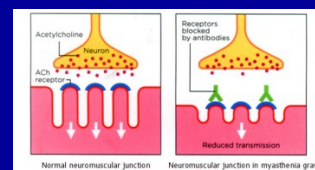
Začiatok klin. prejavov:

- malé svaly – oka (diplopia), pharynx (dysfágia), mäkké podnebie (rhinolalia)

Neskôr generalizácia:

- na končatinové svaly a trup ...

MG- patofyziológia



Prenos vzruchu: **presynaptický** - nervový akčný potenciál - vyplavenie kvánt ACh z vezikúl do syn. štrbiny
postsynaptický - väzba Ach+ACh-Rec.=otvorenie rec. kation. kanálov = akčný potenciál = uvoľnenie Ca^{+2} zo sarkoplazmatického retikula = interakcia aktín + myozín = **svalová kontrakcia**

MYASTENIA GRAVIS - klinický obraz

Subjektívne:

- abnormálna únava svalov až parézy
- v kľude zlepšenie
- únava progreduje počas dňa, najvýraznejšia večer

Objektívny nález:

- pri viacnásobnom opakovaní pohybov- rýchle a výrazné zníženie svalovej sily
- Pozitívne provokačné testy statické a dynamické

MYASTENIA GRAVIS - klinický obraz

1. **Okohybné svaly** - ptóza, diplopia
2. **Bulbárne svaly** - rhinolália, dysartria, dysfágia, dysfónia
3. **Mimické svaly** - trvale otvorené ústa, slabosť žuvania, oslabená mimika- „ospalý, smutný“ výraz tváre
4. **Axiálne trupové a končatinové svaly** - slabosť chôdze do schodov, dvíhanie rúk, česanie....

MYASTENIA GRAVIS- klinický obraz

5. Slabosť diafragmy, interkostálnych svalov a akcesórnych svalov – dyspnoe
6. ŠO reflexy - môžu byť prítomné, živé, ale v postihnutých svaloch znížené

Priebeh MG

- U väčšiny pacientov sa MG na začiatku manifestuje **plíživo s kolísajúcou intenzitou príznakov**
- **Priebeh:**
- striedajú sa relapsy zhoršenia a následne remisie trvajúce aj niekoľko rokov (parciálna úprava až vymiznutie príznakov)
- Iniciálne - iba určité svalové skupiny
- Neskôr - po rôznom časovom odstupe a s variabilnou progresiou- **generalizácia myastenickej symptomatológie -75-85%**

Spúšťače MG alebo relapsu MG, exogénne príčiny

- **Infekty** horných dýchacích ciest
- **Operácie**
- **Lieky s inhibičným vplyvom na N-M transmisiu** (kurariformné myorelaxanciá, celkové anestetiká, iv. magnézium, aminoglyzidové a polypetidové ATB, TTC, beta-blokátory, antiarytmiká, neuroleptiká)
- **psychický stres**
- absolútna kontraindikácia: **D-penicilamín** (pri RA)
- môže indukovať MG

MG – klinický priebeh

- šírenie z okulárnych svalov na tvárové, bulbárne, trupové (dýchacie), končatinové = **generalizácia MG**
- Asi u **10 % pacientov** s okohybnou symptomatológiou nedôjde ku generalizácii myastenických symptómov ani po 3–4 rokoch trvania, vtedy ide o **okulárnu formu MG**
- v minulosti až 30 % letalita (nebola imunosupresia, úmrtia pre respiračné komplikácie)

Klasifikácia MG

Imunopatogenetická klasifikácia podľa Newson-Davisa r. 2007

Protilátka	AChR	MuSK	Séronegativna
Výskyt %	10%	30%	45% 7 % 8%
Týmús	tymóm	hyperplázia	atrofia normálny hyperplázia
Vek vzniku	každý	< 45 r.	> 45 r. > 1 rok každý vek
Pohlavie M:Ž	1:1	1:3	2:1 1:4 1:2

**MGFA (Foundation of America - Clinical symptoms scaling - Osserman's classification
Modifikovaná Ossermanova klasifikácia**

- I. Okulárna forma** - príznaky iba v oblasti okulárnych svalov bez tendencie ku generalizácii aj po viac ako 4 rokoch
- II. Okulárna forma**+ľahké postihnutie iných svalových skupín (bulbárne, končatinové)
 - IIa: predomín. končatiny, axiálne svaly alebo obe, tiež mierne postih. oropharyng. svalov
 - IIb: predomín. oropharyngeálne svaly, respiračné sv., alebo obe, mierne postihnutie končatín a axiálnych svalov
- III. Stredne ťažké postihnutie okulárnych aj extrokulárnych svalov-generalizovaná MG** (končatiny, bulbárne, dýchacie)
 - IIIa: Predomín. končatiny, axiálne svaly alebo obe, mierne aj oropharyngeálne svaly
 - IIIb: Predomín. oropharyngeálne svaly, respiračné alebo obe, mierne alebo menej aj končatiny, axiálne alebo obe
- IV. Ťažká forma s postihnutím okuárnych aj extraokulárnych svalov**
 - IIIa: Predomín. končatiny, axiálne svaly alebo obe, mierne aj oropharyngeálne svaly
 - IIIb: Predomín. oropharyngeálne svaly, respiračné alebo obe, mierne alebo menej aj končatiny, axiálne alebo obe, potreba NGS
- V. Respiračné zlyhávanie, nutná intubácia a podporná ventilácia**

Diagnostika MG

1. Anamnéza a klinické neurologické vyšetrenie + klinické záťažové provokačné testy (Simpsonov, Seemanov, Gorelickov test)
2. Farmakologický test: iv. podanie neostigminu
3. EMG - repetitívna stimulácia perif. nervov
4. Laborat. stanovenie autoprotilátok proti AChR(75% pozitívita), MuSK, titínu
5. CT alebo MR vyšetrenie hrudníka (dg tymómov)

Statické (výdrž) a dynamické (opakované pohyby) záťažové testy

- Demaskuje sa latentná MG alebo zvýrazní už prítomná svalová slabosť
- **Simpsonov test** – pri miernej ptóze sa pacient 1 min. pozerá nahor, dochádza k zvýrazneniu ptózy

Statické (výdrž) a dynamické (opakované pohyby) záťažové testy

-**Gorelickov príznak** – pri bilat. asym. ptóze: pacient pozerá nahor a prstom elevujeme viečko na strane výraznejšej ptózy, na kontralat. strane dochádza v priebehu niekoľkých sekúnd k úplnému poklesu-fenomén je patognomický pre MG!

-**Seemanova skúška** – čítanie nahlas- indukuje poruchy výslovnosti, fonácie

-**Trendelenburgov príznak** – stoj na jednej nohe, slabosť panvových svalov vedie na KL strane k postupnému poklesu panvy

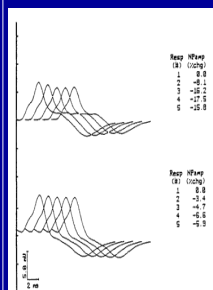
-

- 3/4 pacientov s MG má zistenú nejakú **anomáliu týmu**
- 85 % hyperplázia
- 15 % tymóm

MG: EMG – pozitívna myastenická reakcia

- **Repetitívna stimulácia- test EMG**, nízkou frekvenciou 3 Hz: postupný pokles (decrement) amplitúdy akčného potenciálu

- min. 15%, max. v 2.- 4. odpovedi (AP)
- normalizácia EMG po inj. Tensilonu



MG: liečba

- V súčasnosti je nulová letalita na MG (**30% mortalita pred GK**)
- je možné dosiahnuť klinickú aj farmakologickú remisiu (pacient je bez príznakov ochorenia)
- mnohí pacienti sú plne zamestnaní
- riziko z dlhodobej imunosupresívnej liečby (TU, lymfómy,...)

1. **Farmakologická:**

- Imunosupresíva, Plazmaferéza, IVIG
- symptomatická (inhibítory cholinesterázy)

2. **Chirurgická:** thymectomy

MG: liečba

1. Chirurgická liečba = tymektómia

- pri generalizovanej forme MG
- do 60. roku života
- u detí je týmus dôležitý pre vývoj imunity
- Ak je týmóm invazívny + MTS => onkol. liečba RAT a CHT
- MG centrá - predoperačná špeciálna príprava pacienta

2. Imunoterapia - Imunosupresia

- Prednison (tbl) postupne zvyšovať na dávku 1 mg/kg váhy
- Azathioprin 50- 100 mg tbl/deň
- Cyclosporine A
- Plazmaferéza alebo IVIG

Myastenická kríza ! – ak ide o ťažký relaps s poruchou hltania a respirácie

- Plazmaferéza s náhradou 3-4 l plazmy, 5x ob deň
- IVIG – dávka 0,3 - 0,4 g/kg

3. Inhibítory CHE:

- Ako monoterapia alebo spolu s imunosupresiou
- Pyridostigmin /Mestinon/ (každých 3-6h, 300-600 mg/deň) Neostigmin / Prostigmin/

NÚ z predávkovania sa inhibítormi CHE je opak myastenickej krízy- **cholinergná kríza**: ide o prebytok Ach=> depolarizačný blok funkčných Ach-R => svalová slabosť, tremor, kŕče, potenie, nevoľnosť, dušnosť, zvýšená črevná motilita

Liečba: atropin

LEMS- Lambert-Eatonov myastenický syndróm

- Protilátky proti presynaptickým Ca-kanálom (VGCC - voltage-gated calcium channels)
- KO: svalová únava, slabosť proxim. svalov, hlavne DK, nie sú postihnuté okulárne a bulbárne svaly
- Autonómne dysfunkcie: suchosť v ústach, pokles slzenia, ortostatické kolapsy, impotencia
- Autoimunita, Raritný výskyt, Prevalencia: 3,4/milión
- Asi 60% LEMS – prítomná malignita - paraneoplastický syndróm (pľúcny malobunkový karcinóm)

LEMS- EMG diagnostický test

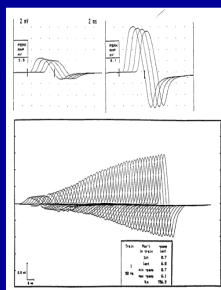
Vysokofrekvenčná repetitívna

Stimulácia-30 Hz

=>postupný nárast amplitúdy

Liečba LEMS:

- kortikosteroidy
- Azathioprine
- plazmaferéza



Kongenitálne myastenické syndrómy - CMS

1. Porucha resyntézy ACh
2. Syndróm pomalého kanála (postynaptického)
3. Deficiencia ACh-receptora
4. Mutácie Ach-receptorovej podjednotky

Tranzitórna neonatálna myastenía

- Transplacentárny prestup protilátok z tela matky do plodu (výskyt asi u 15% žien s MG)
- Dieťa - tranzitórne klinické symptómy MG - 2-5 týždňov
- Spontánna eliminácia PL z tela plodu
- Liečba: ChE inhibítory, vzácné kortikoidy

MYOPATIE

Myopatie - všeobecná charakteristika

- Parézy - symetrický pokles svalovej sily, proximálne oblasti, progresívny charakter
- **Hypo až areflexia- ŠOR - znížené až vyhasnuté**
- Progredujúce **atrofie pletencových svalov**, pseudohypertrofia lýtkových svalov, náhrada väzivom a tukom
- Bez porúch **citlivosti!**
- **Myalgie** = bolesti svalov (polymyozitída)

Diagnostika myopatií

- **Typický klinický obraz a nález**
- **EMG** - obraz myopatie
- **Sérum** - vysoká hladina svalových enzýmov- CK, LDH, aldoláza, myoglobín
- **Biopsia svalu** klinicky postihnutého – histológia, degeneratívne zmeny a nekrózy svalových vlákien
- **P 31- MR svalová spektrometria** - energetický metabolizmus svalového vlákna
- **CT event. MRI svalu** - zmena denzity svalu
- **Genetické vyš.** - molekulárna genetika, identifikácia chybného génu
- Likvor - v norme

Myopatie - rozdelenie

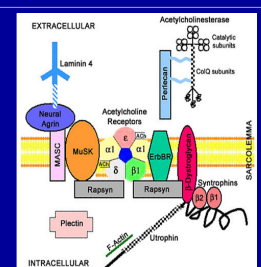
- A - kongenitálne, hereditárne
- B - získané

Klasifikácia myopatií:

1. Progresívne muskulárne dystrofie
2. Kongenitálne myopatie (štrukturálne lézie svalov)
3. Myotonia / myopatie ionových kanálov, kanalopatie/
4. Myotonická dystrofia
5. Myopatie indukované toxínmi
6. Familiárne periodické obrny
7. Endokrinné myopatie
8. Metabolické myopatie (mitochondriálne)
9. Zápalové myopatie- myositis, dermatomyositis

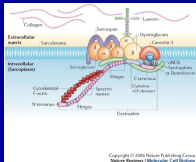
Hereditárne - Progresívne muskulárne dystrofie

- **Dystrofinopatie**
- Dystroglykano-patie
- Sarcoglykano-patie
- Laminino-patie
- Rapsyno-patie
- Syntrophino-patie
- Utrophyno-patie, ...



1. Duchennova muskulárna dystrofia – DMD

- porucha génu /delécia, duplikácia/ pre svalový proteín **dystrofin** (cytoskelet svalů, aj mozog, srdce, cievy)



- **Xp 21chromozóm** => porucha metabolizmu sval. vlákna
- DG: detekcia dystrofinu- DNA analýzou, PCR alebo imunohistochemicky

- Postihnutí sú **iba chlapci**
- Incidencia: 1/ 3500 novorodencov
- Začiatok **-2.-5. rok**
- **Klinické prejavy:**
- hyperlordóza
- kačacia chôdza
- myopatické „šplhanie“ po tele
- slabý drep, chôdza do kopca namáhavá, nevie utekať, časté pády
- scapulae allatae, chôdza po špičkách, pseudohypertrofiie lýtok

- do 13. roku imobilní pre ťažkú skoliózu, obezitu

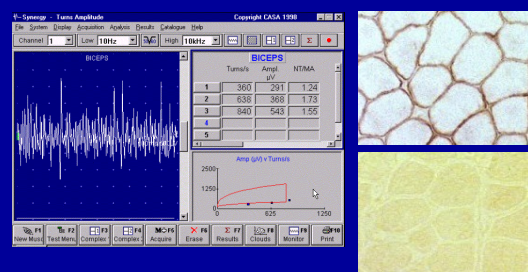
- 1/3 pacientov trpí mentálnou retardáciou

- 1/2 pacientov má kardiomyopatiu - letálne komplikácie

Duchennova muskulárna dystrofia - diagnostika

- **KO + laboratórne testy + EMG+ histológia svalů + genetické testy**
- CK a myoglobin v sére - extrémne vysoké
- EMG
- **Sval. biopsia:** degenerat. zmeny, atrofiie aj regenerácie, dystrofin úplne chýba!!!

Duchennova muskulárna dystrofia - DMD

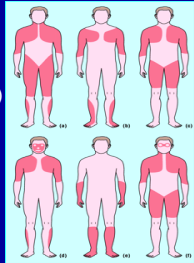


2. Beckerova MD - BMD

- 5x menej častý výskyt
- benígnejší priebeh
- okolo 30. r. neschopnosť chôdze
- dožitie okolo 40. r., bez MR, KMP a skoliozy
- Dystrofin prítomný v malom množstve a so zmenenou štruktúrou
- Priebeh- veľmi individuálny

Ďalšie progresívne muskulárne dystrofie

- 1. DMD (A)
- 2. BMD (A)
- 3. Emery- Dreifuss MD (B)
- 4. Pletencová svalová dystrofia (C)
- 5. Facioskapulohumerálna MD (D)
- 6. Distálna svalová dystrofia (E)
- 7. Okulofaryngeálna myopatia (F)
- 8. Okulárne myopatie



Terapia progresívnych muskulárnych dystrofií:

- **Kauzálna- neexistuje!**
- Perspektívna je **génová terapia**- náhrada génu pre dystrofín
- trvalý telesný pohyb, rehab., prevencia kontraktúr, operácie kontraktúr a deformít, pľózy viečok, protetické pomôcky, vozík, domáci dýchací prístroj

Medikam: B vit, ATP, Laevadosin, karnitín, vit E, koenzym Q, kortikoidy?

Vhodná prevencia – diagnostika prenášačiek genetickej poruchy!!!

Myozitídy- zápalové ochorenia svalov

1. Lokálne
2. Generalizované

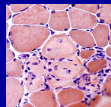
A – infekčné

vírusové - Coxackie B, ECHO, Influenza
bakteriálne - Staphylococcus., TBC, Borelioza
parazitárne - Trichinelosis, Cysticercosis, Toxoplasmosis, mykotické



B – autoimunitné

Polymyositis - PM
Dermatomyositis - DM
Inclusion body myositis - IBM



Dermatomyozitídy- DM

- Deti a mladí dospelí
- Kožné zmeny: zóny začervenania nad extenzormi, tvár - motýľovitý erytém, fialový "periorbitálny edém, pľúcne a kardiálne komplikácie
- DM and PM sú často spojené s **ochorením spojiva** (sklerodermia, polyarteritis nodosa, reumatoidná artritída, Sjogrenov syndróm)

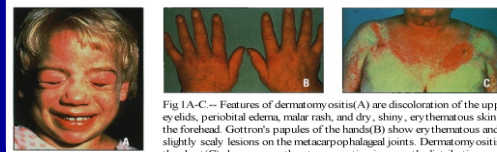


Fig 1A-C -- Features of dermatomyositis (A) are discoloration of the upper eyelids, peri-orbital edema, malar rash, and dry, shiny, erythematous skin on the forehead. Gottron's papules of the hands (B) show erythematous and slightly scaly lesions on the metacarpophalangeal joints. Dermatomyositis of the chest (C) shows an erythematous eruption in a mantle distribution over light-exposed areas. Reprinted from the Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, copyright 1991, 1995. Used by permission of the American College of Rheumatology.

Polymyozitídy - PM

- Staršie osoby, paraneoplastické syndrómy
- KO: ťažký priebeh, vysoká letalita, proximálne svaly
 - myopatický syndróm (dysfágia, dysfónia)
 - myalgie, atrofie, kontraktúry, imobilita, ...
- **IBM - MYOSITIS S INKLÚZNYMI**
TELIESKAMI: chronický progresívny priebeh, starí pacienti, paraneoplastický syndróm
- Liečba: neúčinná, skusmo steroidy

PM, DM, IBM

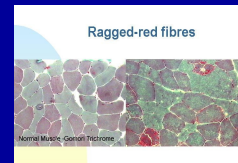
- **Lab:** vysoké CK, LDH, myoglobín, CIK, C3,
- **EMG:** typický nález myopatie
- **Biopsia:** imúnne komplexy (IgG, IgM, C3) a ich depozitá v stene ciev svalov – vedú k ich infarktom a svalovej nekróze + atrofii
- **Liečba:** kortikoidy, cytostatiká (Cyklofosamid, Cyclosporín, Metotrexát, Azathioprine, plazmaferéza)

Metabolické myopatie

- **Glykogenózy** – multisystémové och. (svaly, pečeň, obličky, myokard)
 - ✓ Pompeho choroba- svalová hypotónia, KMP, hepatomegalia
 - ✓ Mc Ardleho choroba
- **Karnitinová myopatia**
- „floppy infant syndróm“
- proximálna svalová slabosť, KMP
- liečba: substitúcia karnitínu

Mitochondriálne myopatie

- **Kern- Sayre syndrom**
- **MELAS**- mitoch. encephalomyelopathy lactate acidosis stroke
- **MERRE**- mitoch. encephalopathy ragged red fibre myopathy
- **Alpers' s disease**
- **NARP**
- **LHON**



Toxické myopatie

- **Akútna myopatia**: vincristine, narkóza
- **Chronické myopatie**: steroidy, lithium, digoxin, Ca-blokátory, beta-blokátory, D-penicilamine, Zidovudin (anti-HIV)
- **Myozitída**: Aantiepileptiká-hydantoináty, procainamide, L-Dopa, PNC
- **Rabdomyolýza, fibróza**: heroin, amfetamine, methadon, isoniazid, barbituráty, ...
- **Lokálna atrofia svalu alebo myopatia**: steroidy inj., opiáty, chlorpromazin, diazepam, ...

Myopatie pri endokrinopatiách

- **Tyroidálna hyperfunkcia**: myopatia, myalgia, atrofia svalov, orbitopatia, diplopia
- **Tyroidálna hypofunkcia**: únava, myalgia, krampy, myoedém, myopatia, slabosť
- **Steroidová myopatia**: pletencové atrofie, myalgia, PM
- **Hyperparatyreosis**
- **Akromegalia**
- **Diabetes mellitus**