

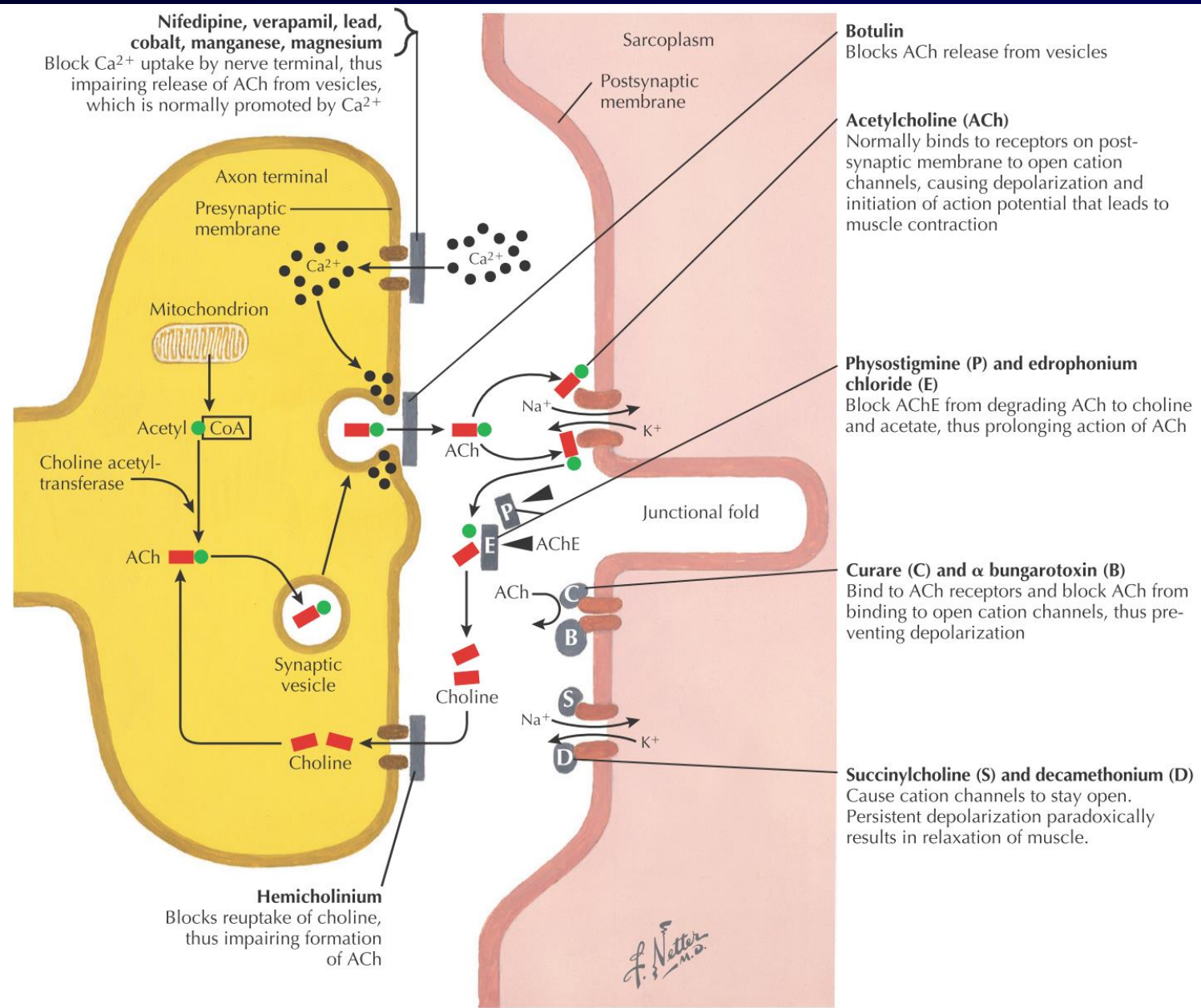
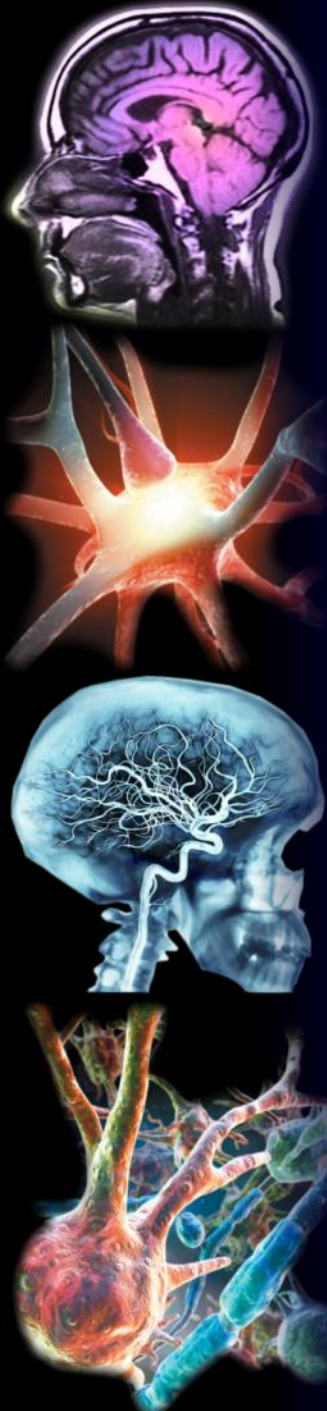


PATOFYZIOLÓGIA NERVSTVA 3

Roman BEŇAČKA, MD, PhD
Ústav Patologickej fyziológie
Lekárska fakulta,
Univerzita P.J. Šafárika, Košice



Muskulopatie



Rozdelenie myopatií

Zápalové myopatie

Polymyozitída, Lupus erythematosus, Polyarteritis nodosa, Reumatické ochorenia, Kolagenóza, Sclerodermia, Sjögrenov syndróm, Sarkoidóza, atď.

Metabolické myopatie

- **Endocrinné:** Cushingov sy., Steroidy, Hyper-Hypothyreoidizmus, Hyperparathyreoidizmus, Acromegalia
- **Endotoxické:** urémia

Hreditárne metabolické myopatie

- **Glycogenózy (Glycogen storage diseases)**
 - Typ II (deficit kyslej maltázy, M. Pompe)
 - Typ III (deficit debranching enzýmu, M. Forbes- Coni)
 - Typ V (deficit myofosforylázy, M. McArdle)
 - Typ VII (deficit fosfofruktokinázy, M. Tarui)
- **Lipidové thesaurismózy**
 - Karnitinová deficiencia
 - Deficiencia karnitínu palmityltransferázy
- **Mitochondriálne myopatie**
 - Kearns - Sayreho sy.
 - MERRF (Myoclonic epilepsy with red-ragged fibres),
 - MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactate acidosis, stroke-like episodes)
 - Ochorenia respiračného reťazca
 - Deficiencia komplexu I, III alebo IV-cytochrómu
 - Fatálna infantilná mitochondriálna myopatia
 - M. Menkes (trichopoliodystrofia)
 - M. Leigh (subakútna necrotická encephalomyelopatia)
 - Alpersov sy. (progresívna sklerotická poliodystrofia)

• **Iné**

Maligná hypertermia, Periodické paralýzy (Hypokaliemická hyperkaliemická, normokaliemická, Hypotyreoidizmus s hypokaliemickou paralýzou)

Hreditárne degeneratívne muskulárne dystofie

- (I) Pseudohypertrofická (GR, X- chromozóm)
 - (a) M. Duchenne (ťažká forma)
 - (b) M. Becker (ľahká forma)
- (II) Facio-scapulo-humerálna dystrofia (M.Erb)
- (III) Scapulo-peroneálna dystrofia (AD or GR (X))
- (IV) Pletencová dystrofia (AR alebo AD)
 - (a) pelvi-femorálna (M. Leyden-Moebius)
 - (b) scapulohumerálna (M. Landouzy-Déjerin)
- (V) Myotonická dystrofia (AR)
- (VI) Okulo-faryngeálna dystrofia
- (VII) Emery-Dreifussova dystrofia

Kongenitálne myopatie

Nemalinová (Rod) myopatia
Centronukleára (myotubulára)
Central -core disease

Paraneoplastické myopatie

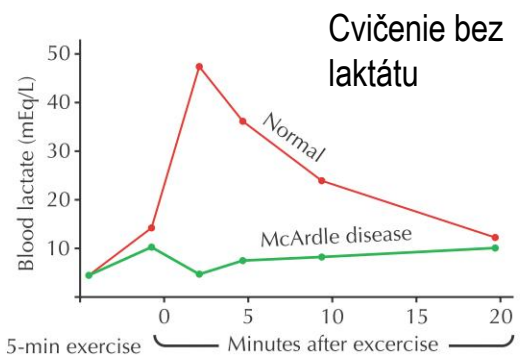
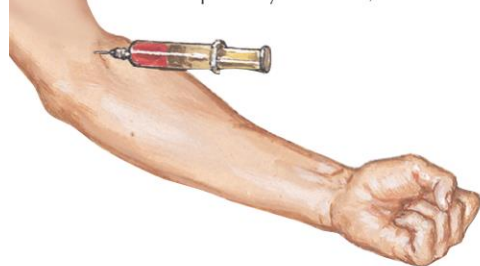
Polymyozitída/dermatomyozitída

Infekčné/postinfekčné myopatie

Vírusové myozitídy (flu, adenovirus),
Trichinóza, HIV, Toxoplasmóza

Hereditárne metabolické myopatie

Forearm exercise test normally increases blood lactate concentration (anaerobic glycolysis metabolism). In McArdle disease, absence of muscle phosphorylase prevents separation of glucose 1-phosphate from glycogen during exercise (blood lactate measured after fist has been repeatedly clenched).



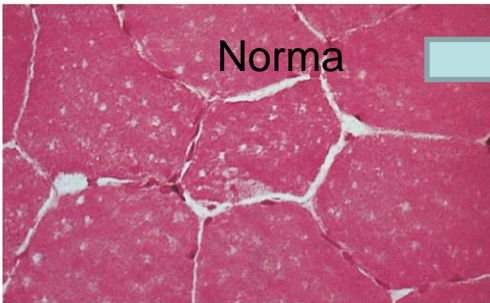
McArdleho ochorenie (Glykogenóza IV)

Def:

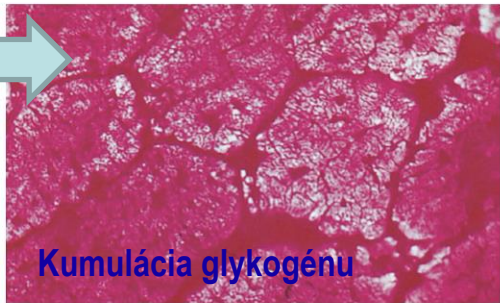
Sy: svalové kŕče/ ztuhlosť počas / po cvičení

La: deficit svalovej fosforylázy porucha glykogenolýzy (Glu-1-P → Glu-6-P → laktát) anaeróbne cvičenie

Pa: PAS-pozitívne depozity glykogénu vo svaloch bez postzáťažovej laktémie



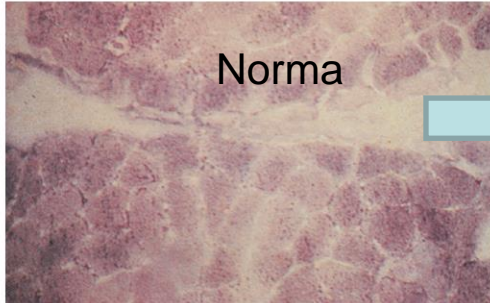
Norma



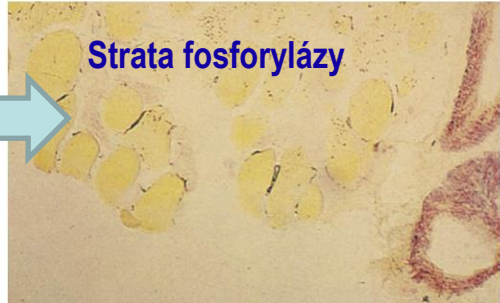
Kumulácia glykogénu

Frozen section of muscle tissue reveals "empty" subsarcolemmal vacuoles (H and E stain).

Frozen section of muscle tissue shows PAS-positive deposits of glycogen (PAS stain).



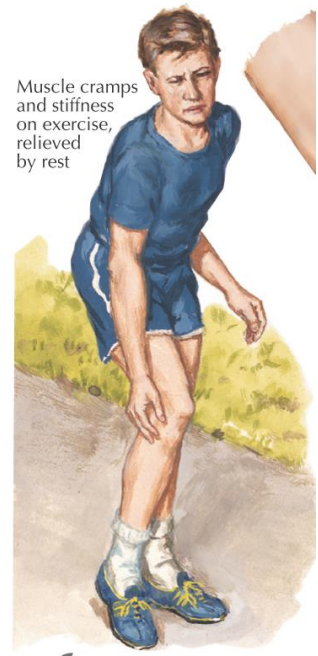
Norma



Strata fosforylázy

Positive staining for phosphorylase in normal muscle

McArdle disease: complete lack of staining for phosphorylase

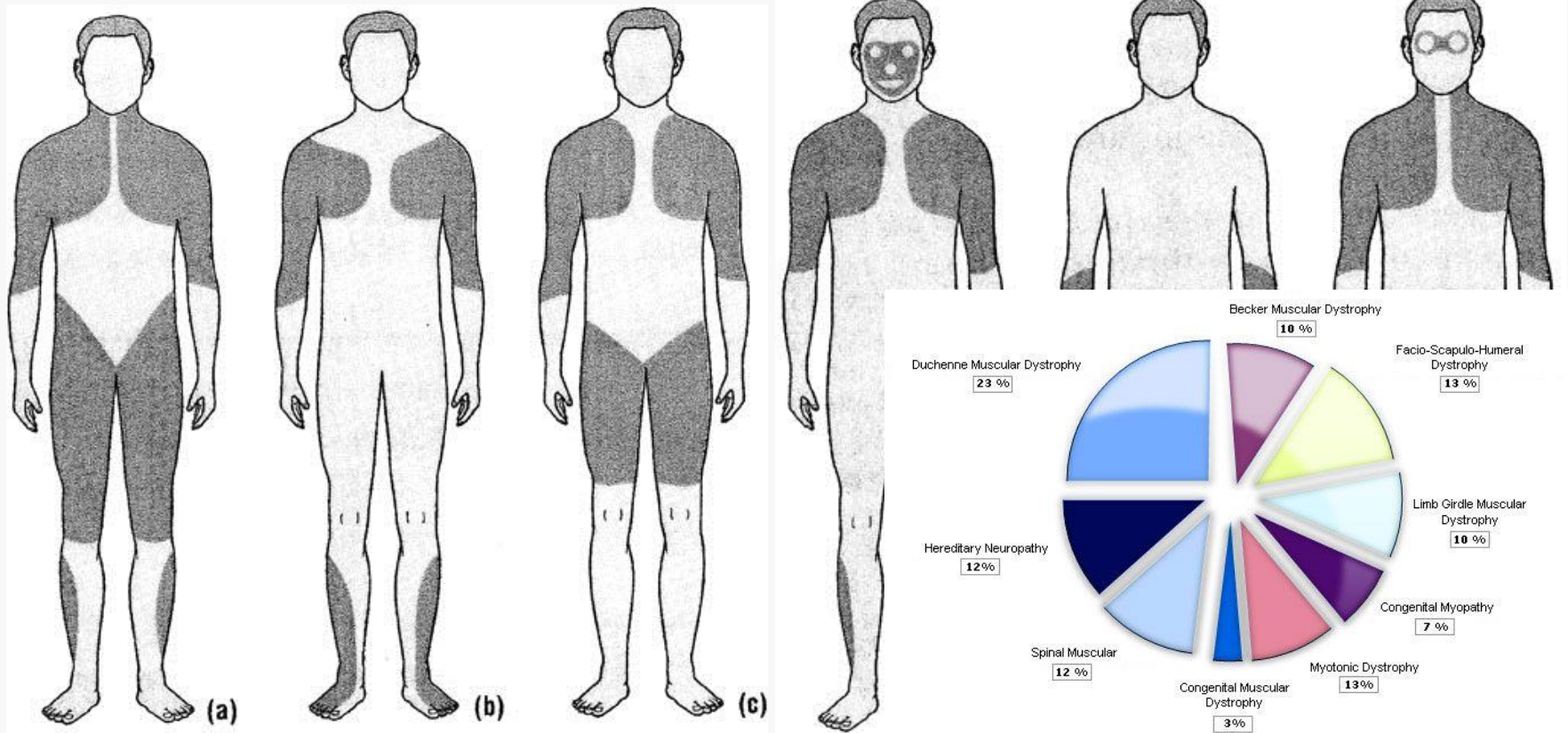


Muscle cramps and stiffness on exercise, relieved by rest

F. Netter M.D.

According to: Royden Jones, H., Srinivasan, Jr. J., Allam, G., Baker, R.: Netter's Neurology 2nd Ed., Saunders, 768 p., 2011. ISBN: 97814377027

Hereditárne degeneratívne svalové dystrofie



Distribúcia predominantných vrodených svalových dystrofií A. **Duchennov-typ** a **Beckerov-typ** (začína na prekolení a stehnách) B. **Emery-Dreifussov typ**. C. **Pletencová dystrofia** (ramno a D. **Fascioskapulohumerálna**. E. **Distálna** F. **Okulofaryngeálna**,

Dystrofiie

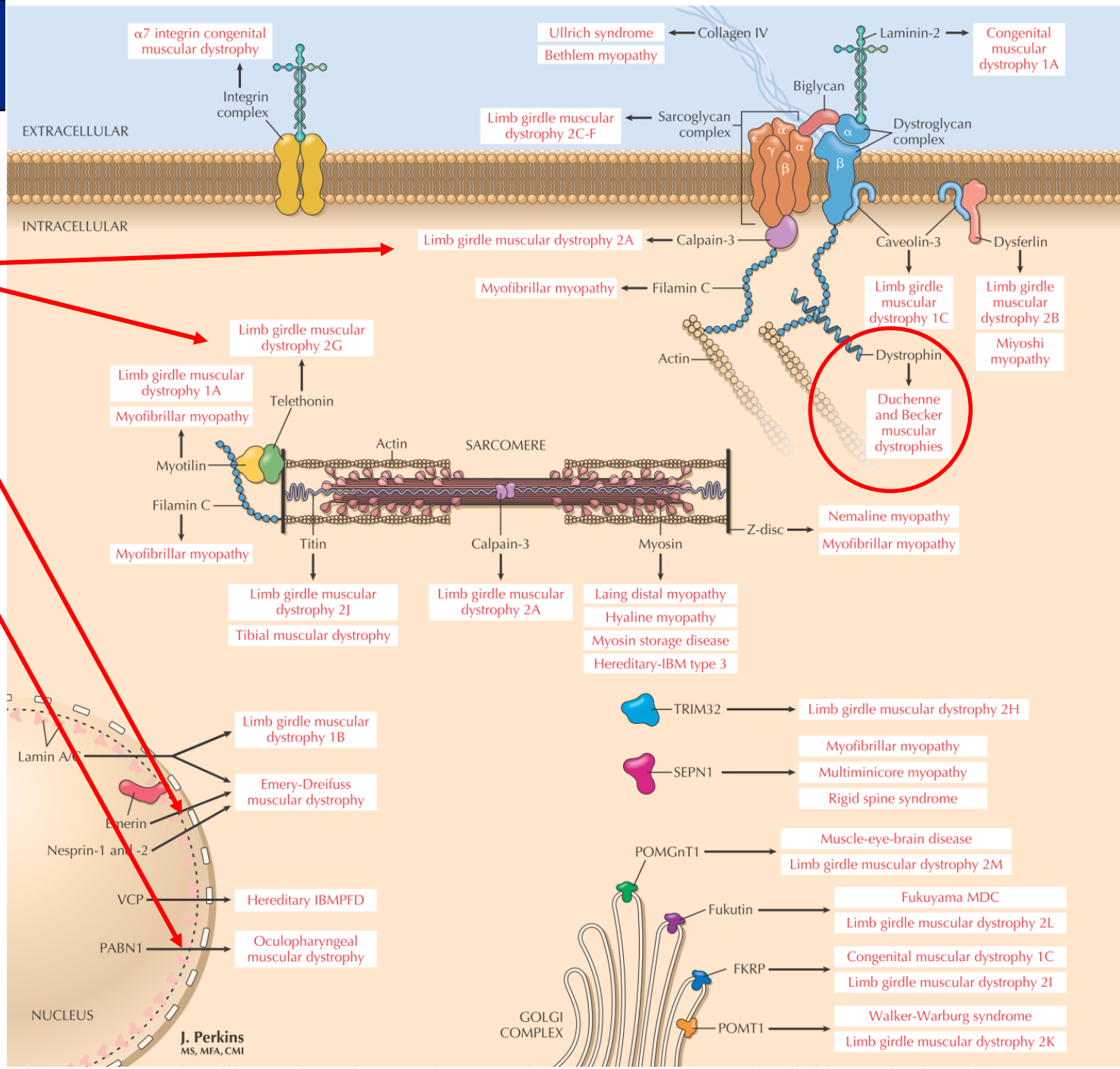
Schéma molekulových defektov

■ Pletencové dystofie

1A (Myotilin), 1C (Kaveolín)
2A (Kalpaín 3), 2B (Dysferlín)
2G (Teletonín), 1B (Laminín A/C),

■ Emeryho – Dreifussova dystrofia (Emerín)

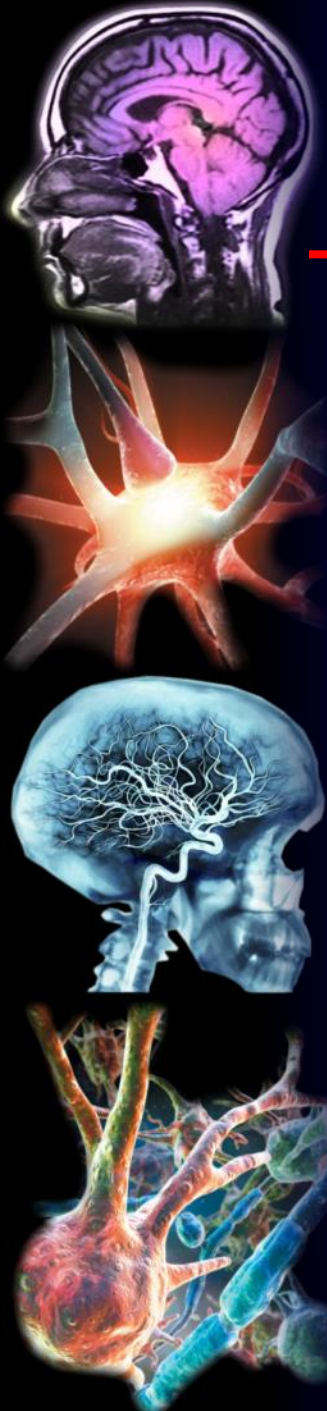
■ Okulofaryngeálna dystrofia (PABNT)



Schematic representation of the sarcolemmal, enzymatic, sarcomeric, and nuclear proteins associated with muscular dystrophies.

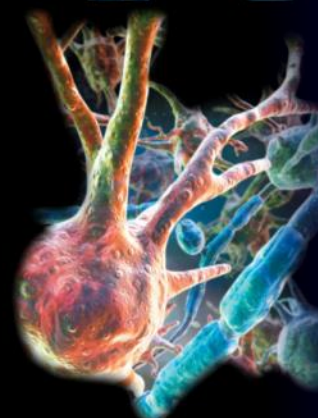
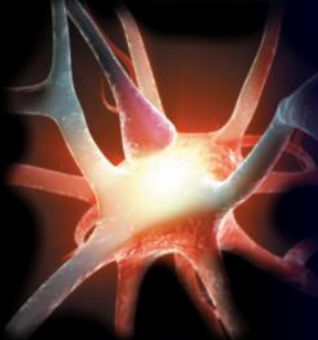
Duchennova muskulárna dystrofia (DMD)

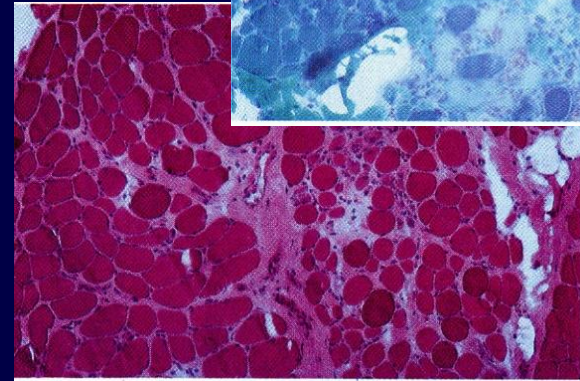
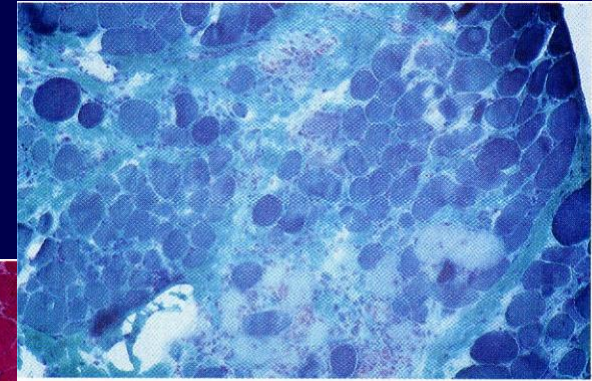
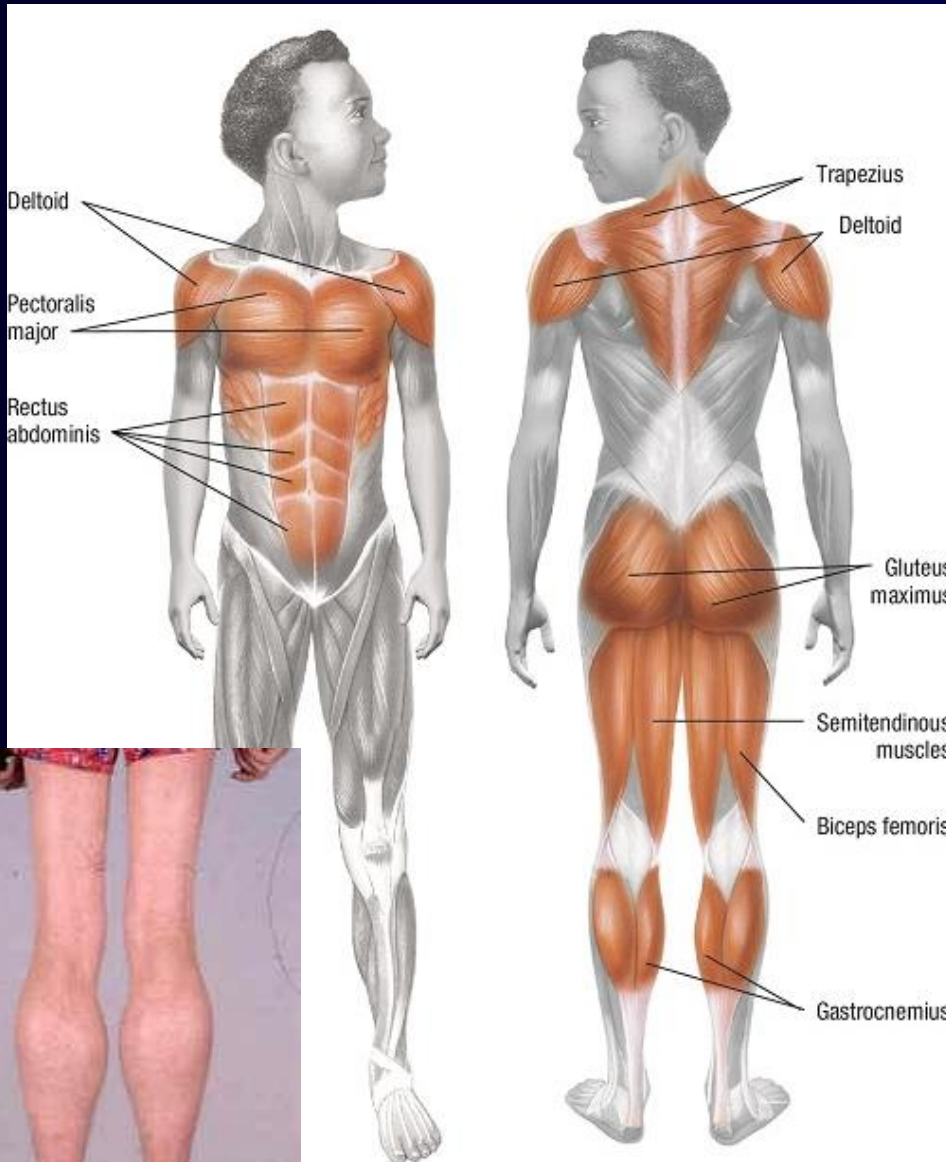
- **Def.:** Vrodené dedičné (recesívne viazené na X-ch) progresívne svalové degeneratív-ne ochorenie charakterizované stratou svalovej hmoty a výkonu.
- **Vy:** Prvé sy. v prvých 1-3 rokoch života; frekvencia 1:3000; **Beckerova muskulárna dystrofia (1:18 000)** - mierna forma; dystrofin je poškodený, nástup choroby neskôr; celková progresa pomalšia (iný typ mutácie v dystrofinovom géne)
- **Etio:** Mutácie génu **dystrofin** (lokus Xp21); dystrofin pripevňuje aktin-myozínový komplex k membránovému komplexu a zabraňuje degradácii intracelulárnymi proteázami
- **Sy:** postihnutí muži; po narodení bez príznakov; nástup ~ 2-3 roky,
 - Slabosť proximálnych svalov (stehno, lýtko; rameno+ pectoris major) pseudohypertrofia (sval. b. zanikajú zápalom (atrofia)); hojenie: depozícia tuku, väziva), zložitá stávanie (extenzia DK s ručnou podporou stehien)



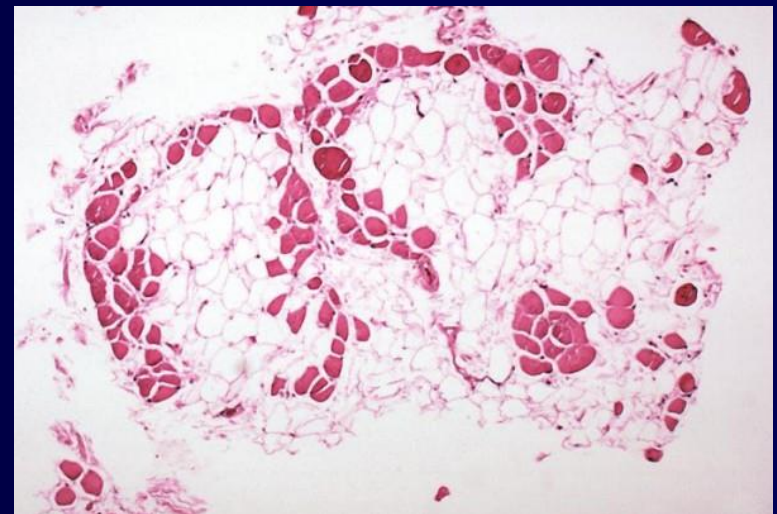
Duchennova muskulárna dystrofia (DMD)

- **Trup:** lumbárna lordóza, beh ako chodúľoch, po 13 roku na kolečkovom kresle, horný pletenec,
 - Po 20tke zlyhávanie dýchania (u Beckerovej formy do staroby); do 30 rokov obvykl ekončí smrťou – kardiorespiračné zlyhanie
 - **EMG:** malé polyfázické potenciály; Iné: kardiálne zlyhávaioe, arytmie,
- **Th:** symptomatická, prednizon

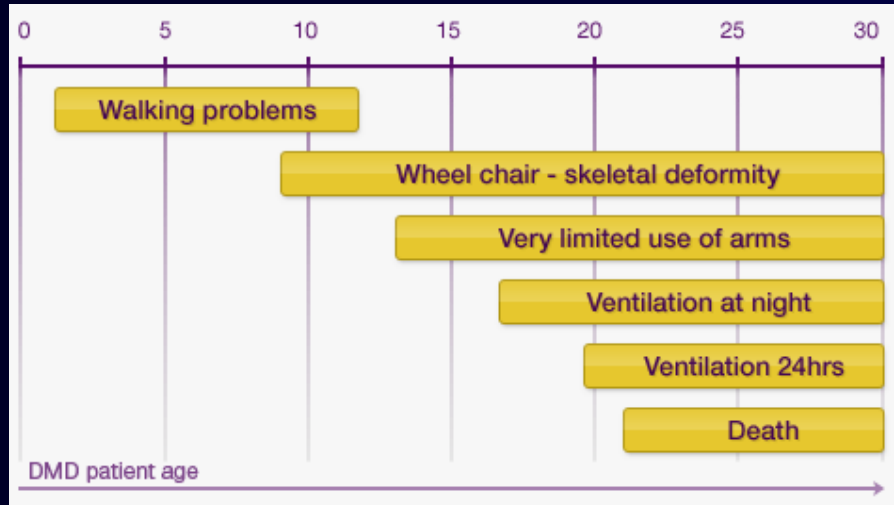




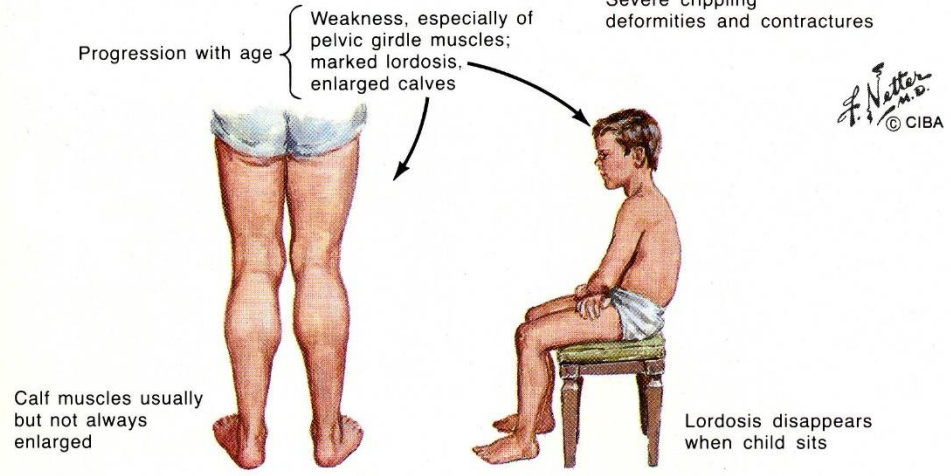
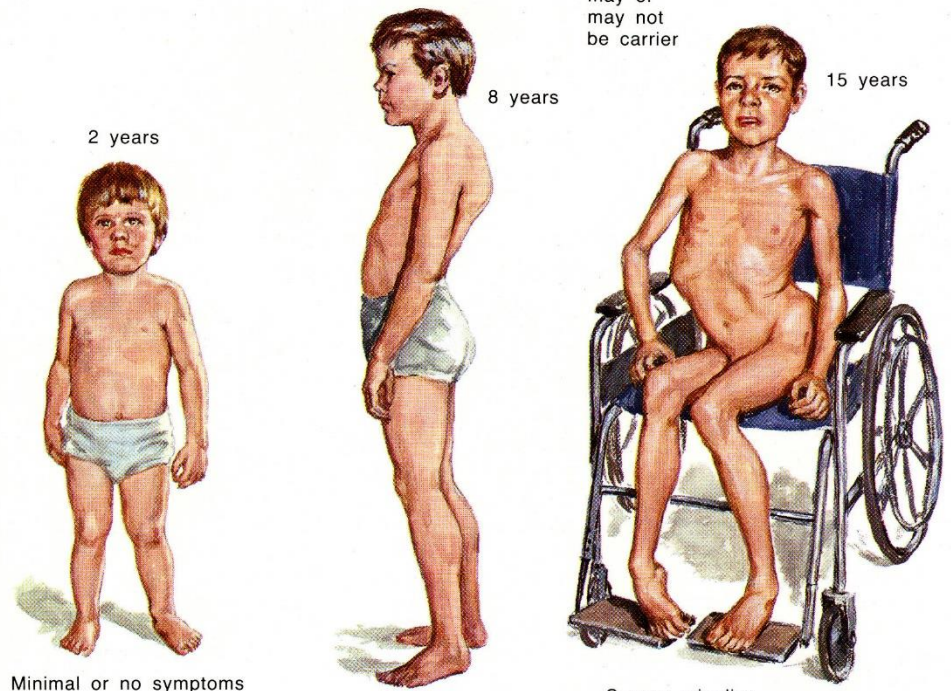
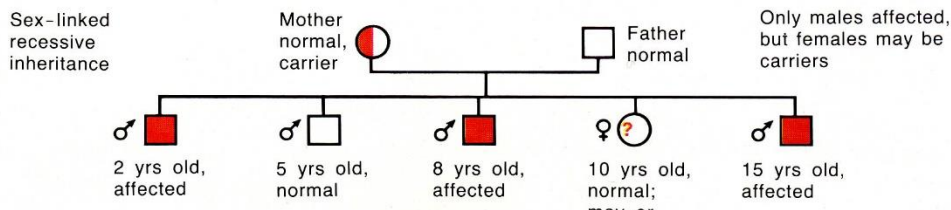
Nekrotické svalové bunky odstránené fagocytmi



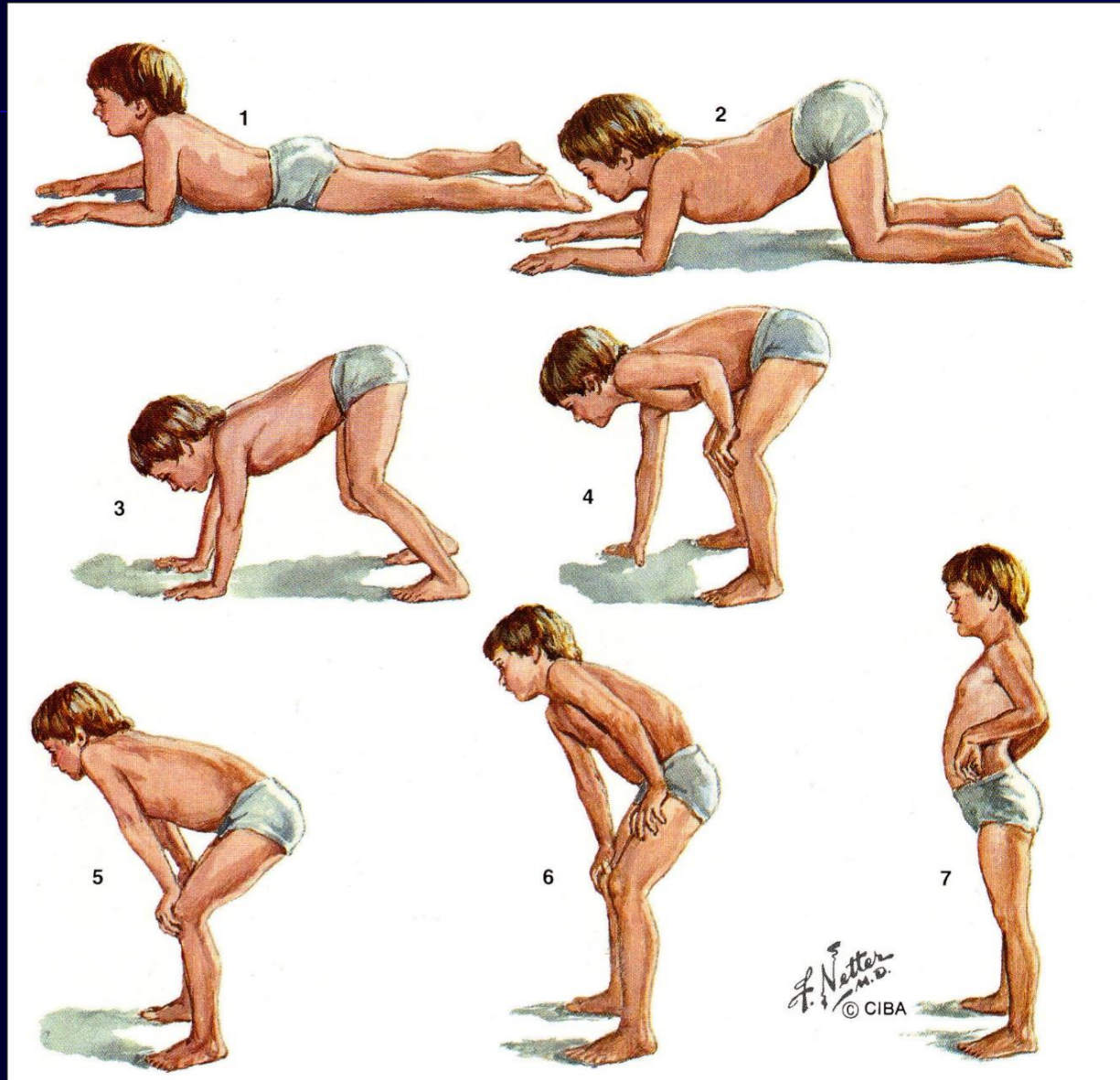
Gowers Sign



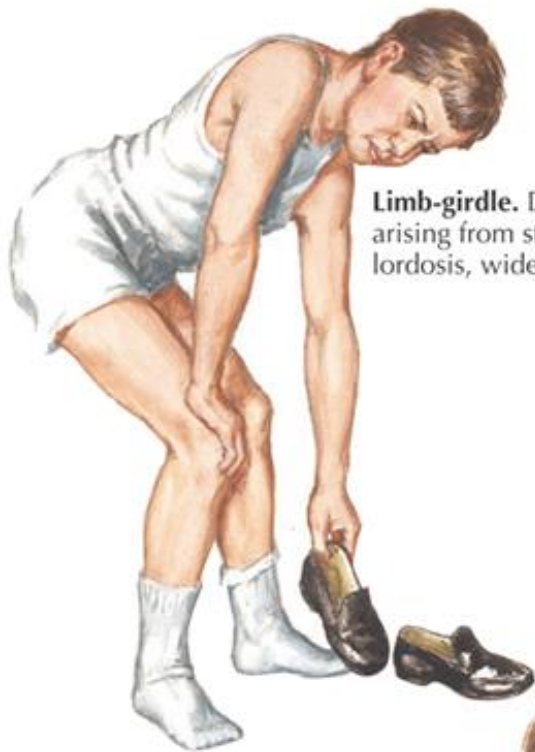
Duchenne's Muscular Dystrophy



Goversov príznak



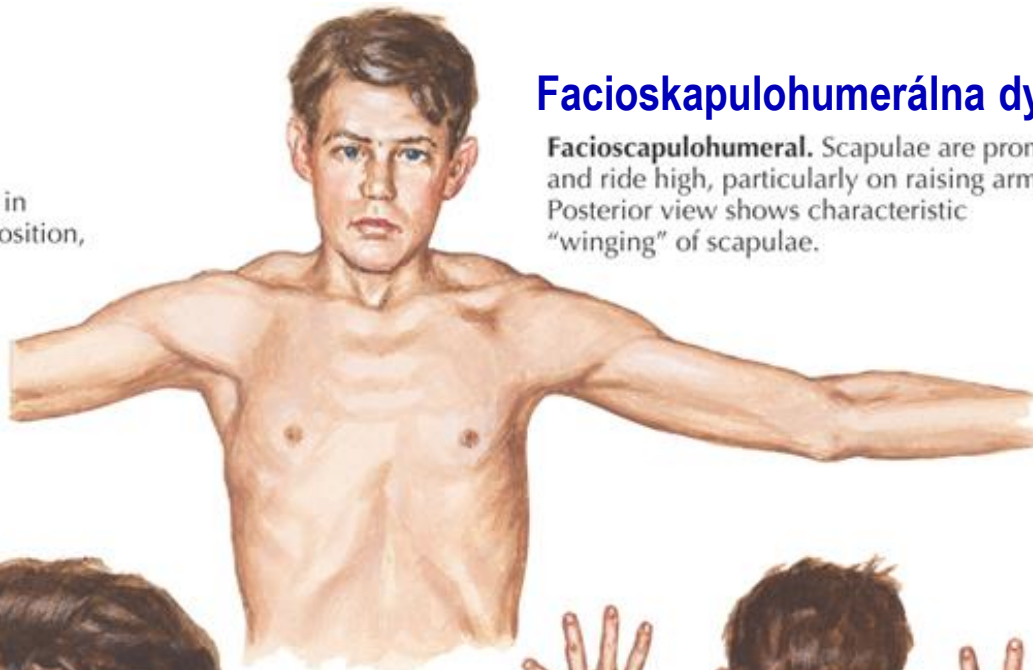
Hereditárne degeneratívne myodystrofie



Limb-girdle. Difficulty in arising from stooped position, lordosis, wide gait

Pletencová dystrofia

Oculopharyngeal. Ptosis, ophthalmoplegia, facial weakness



Facioskapulohumerálna dystrofia

Facioscapulohumeral. Scapulae are prominent and ride high, particularly on raising arms. Posterior view shows characteristic "winging" of scapulae.



F. Netter M.D.



Neuromuskulárne poruchy

Rozdelenie neuromuskulárnych porúch

Etiológia porúch neuromuskulárnej neurotransmisie

1. Vrodené

Myastenia gravis, Myastenicko-myotonický sy. (M. Eaton- Lambert)

2. Exotoxické

hadie jedy (kobra, korálové hady, krajta, štrkáč, zmija,)

škorpión, klieť, pavbúky - funnel-web spider, čierna vdova

botulotoxín (*Clostridium botuli*)

3. Farmaká

ATB (streptomycin, polymyxin B, ampicilín, gentamycín, neomycín, tobramycín, linkomycín,...) Kardiofarmaká (lidokain, prokainamid, β -blokátory, chinidín) Antireumatiká (chloroquin), Psychotropné l. (lítium, chlorpromazín), Antikonvulzíva (fenytoín), Anestetiká (lidokain, prokain, metoxyfluran), Hormóny (steroidy, tyroxín), Iné (tetanický antitoxín, inhibitory AChE, svalové relaxanciá, karnitín, Ca^{2+} , Mg^{2+})

Etiológia myotónii

Hyperkaliemická /normokaliemická periodická paralýza

Myotonia congenita Thomsen

Paramyotonia congenita (M. Eulenburg)

Dystrophia myotonica

Hypotyroidizmus (pseudomyotonia)

Myotonická chondrodystrofia (Schwartz-Jampelov sy.)

Diazocholesterol, Aromatické aminoacidúrie, Klofibrát

Issac syndrome

M. Pompe (deficit kyslej maltázy)

Symptomatológia

1. Myastenický syndróm

= poškodená postsynaptická membrána, ↓ počet receptorov; progredujúca svalová únava

2. Myastenicko-myotonický syndróm

= porušené uvoľňovanie ACh z presynaptickej membrány, normálny počet receptorov; rekurentná excitácia - kumulatívne hromadenie ACh → ↑ sila s opakovanou kontrakciou

3. Myotonický syndróm

= abnormálna perzistentná excitácia postsynaptickej membrány → ↓ relaxácia po kontrakcii

4. Fibrilácie

= kontrakcie svalových vlákien

(lézie predných rohov, mono/polyneuropatie, M. Duchenn, Myotonický dystrofia, Myositis, Myotubulárne myopatie, periodické paralýzy, M. Pompe, Rhabdomyolýza, atd.)

5. Fascikulácie

= kontrakcie svalových zväzčkov

(Amyotrofická laterálna skleróza, tyreotoxikóza, sy. chabej obmy, inhibitory cholinesterázy, neuropatie)

6. Tetania

= prolongovaná bolestivá kontrakcia

(tetaus, ↓ Ca^{2+} , ↓ Mg^{2+} , hyperventilácia, Sy. Issaca)



Neuromuskulárne poruchy

Rozdelenie neuromuskulárnych porúch

Etiológia porúch neuromuskulárnej neurotransmisie

1. Vrodené

Myastenia gravis, Myastenicko-myotonický sy. (M. Eaton- Lambert)

2. Exotoxické

hadie jedy (kobra, korálové hady, krajta, štrkáč, zmija,)

škorpión, klieť, pavbúky - funnel-web spider, čierna vdova

botulotoxín (*Costridium botuli*)

3. Farmaká

ATB (streptomycin, polymyxin B, ampicilín, gentamycin, neomycin, tobramycin, linkomycin,...) Kardiofarmaká (lidokain, prokainamid, β -blokátory, chinidín) Antireumatiká (chloroquin), Psychotropné l. (lítium, chlorpromazín.), Antikonvulzíva (fenytoín), Anestetiká (lidokain, prokain, metoxyfluran), Hormóny (steroidy, tyroxín), Iné (tetanický antitoxín, inhibitory ACHE, svalové relaxanciá, karnitín, Ca^{2+} , Mg^{2+})

Etiológia myotónii

Hyperkalemická /normokalemická periodická paralýza

Myotonia congenita Thomsen

Paramyotonia congenita (M. Eulenburg)

Dystrophia myotonica

Hypotyreoizmus (pseudomyotonia)

Myotonická chondrodystrofia (Schwartz-Jampelov sy.)

Diazocholesterol, Aromatické aminoacidúrie, Klofibrát

Issac syndrome

M. Pompe (deficit kyslej maltázy)

Symptomatológia

1. Myastenický syndróm

= poškodená postsynaptická membrána, \downarrow počet receptorov; progredujúca svalová únava

2. Myastenicko-myotonický syndróm

= porušené uvoľňovanie Ach z presynaptickej membrány, normálny počet receptorov; rekurentná excitácia - kumulatívne hromadenie Ach \rightarrow \uparrow sila s opakovanou kontrakciou

3. Myotonický syndróm

= abnormálna perzistentná excitácia postsynaptickej membrány \rightarrow \downarrow relaxácia po kontrakcii

4. Fibrilácie

= kontrakcie svalových vlákien

(lézie predných rohov, mono/polyneuropatie, M. Duchenn, Myotonický dystrofia, Myositis, Myotubulárne myopatie, periodické paralýzy, M. Pompe, Rhabdomyolýza, atd.)

5. Fascikulácie

= kontrakcie svalových zväzokov

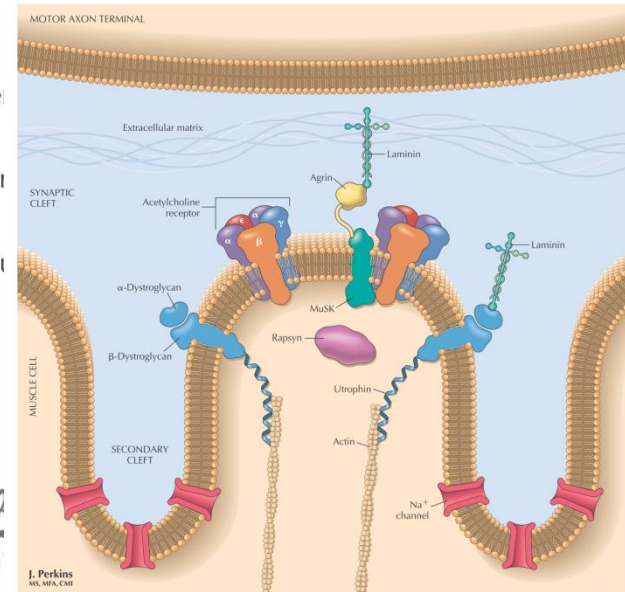
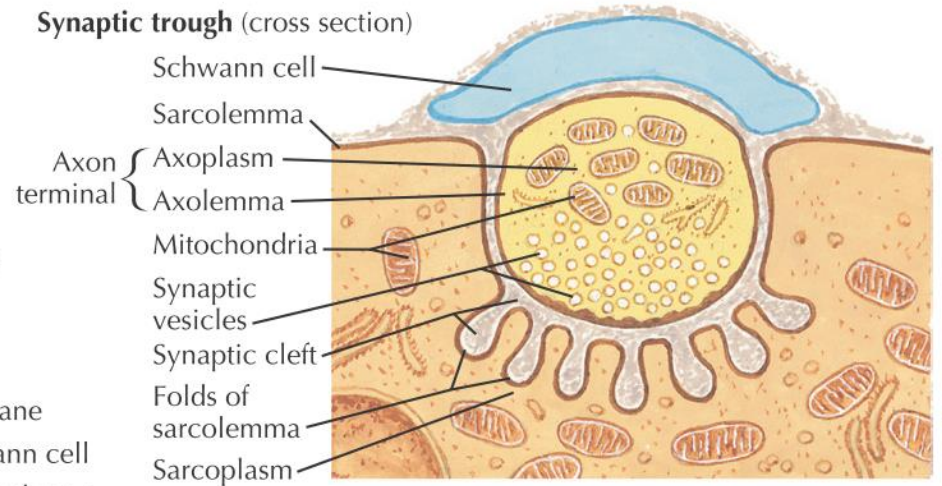
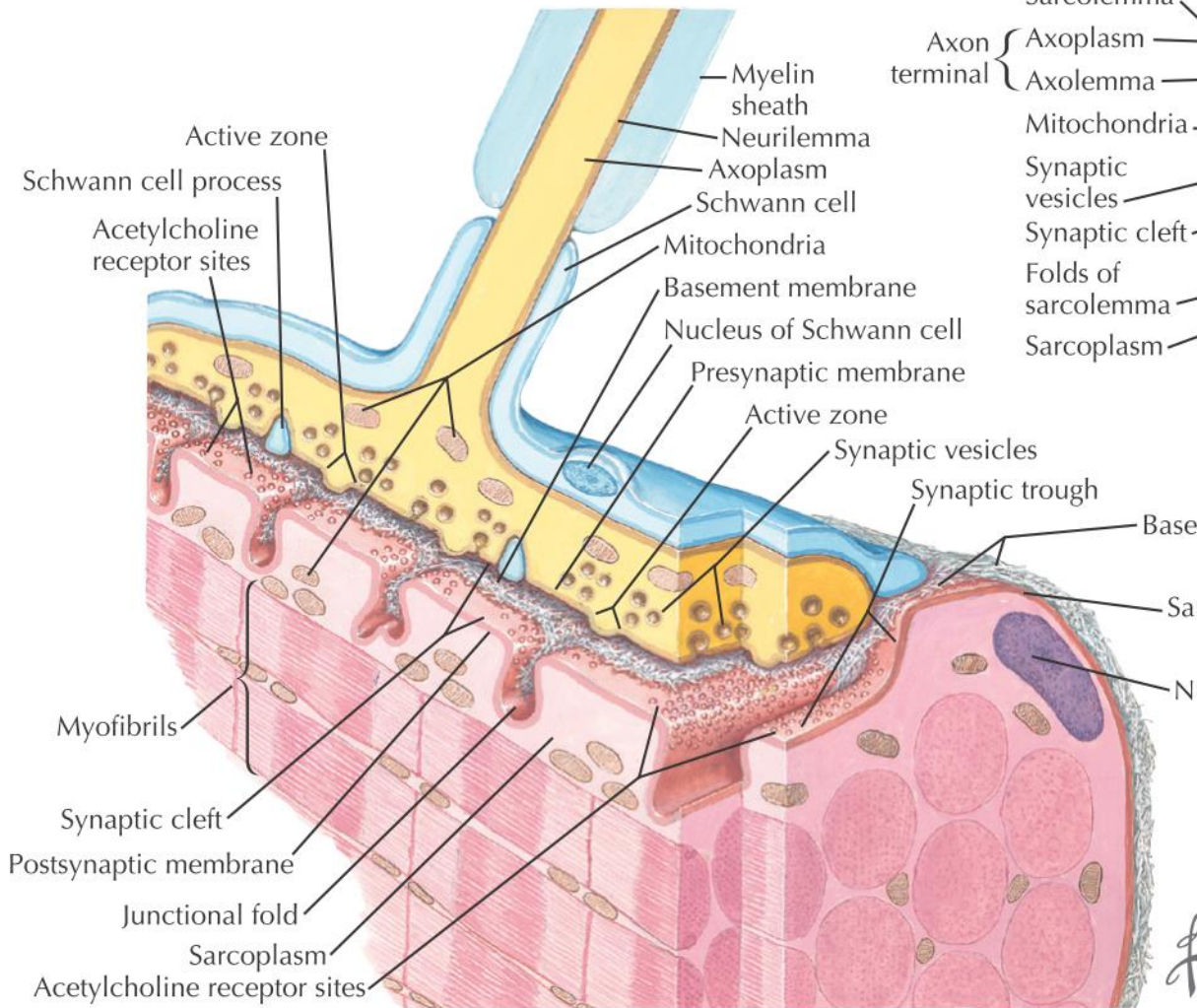
(Amyotrofická laterálna skleróza, tyreotoxikóza, sy. chabej obmy, inhibitory cholinesterázy, neuropatie)

6. Tetania

= prolongovaná bolestivá kontrakcia

(tetanus, $\downarrow Ca^{2+}$, $\downarrow Mg^{2+}$, hyperventilácia, Sy. Issaca)

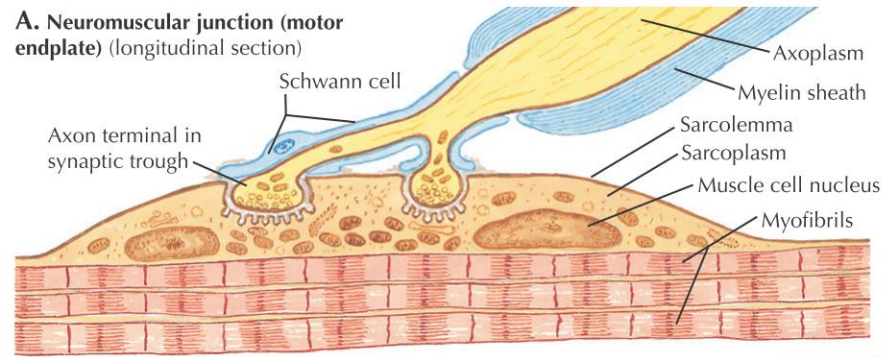
Neuromuskulárna platnička



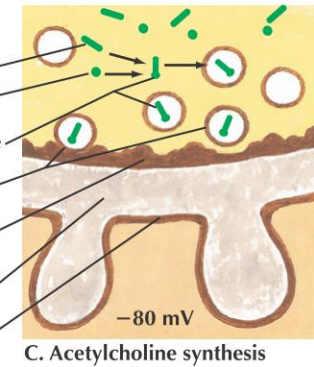
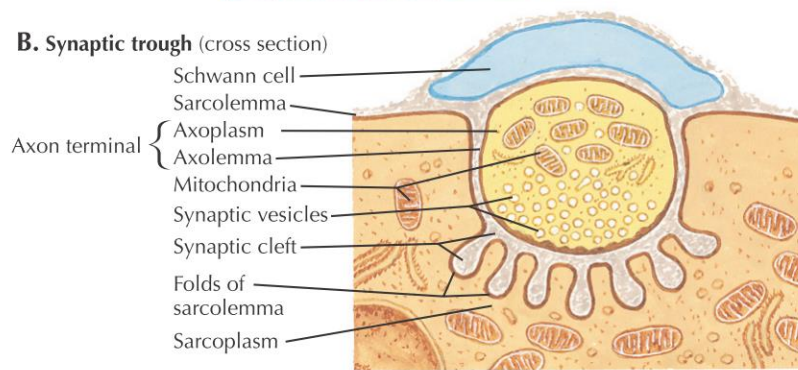
Schematic representation of the normal neuromuscular junction, adult acetylcholine receptor in the postsynaptic muscle membrane and other

Mysthenia gravis

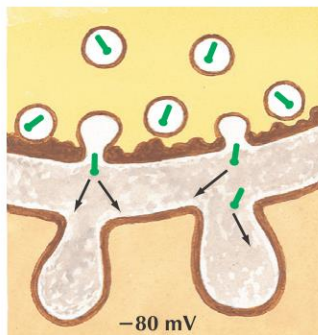
A. Neuromuscular junction (motor endplate) (longitudinal section)



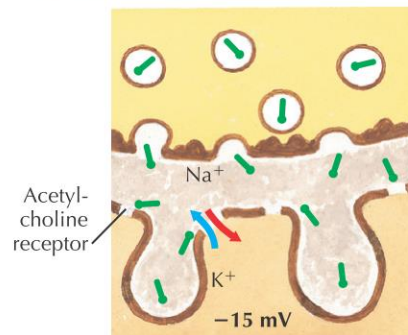
B. Synaptic trough (cross section)



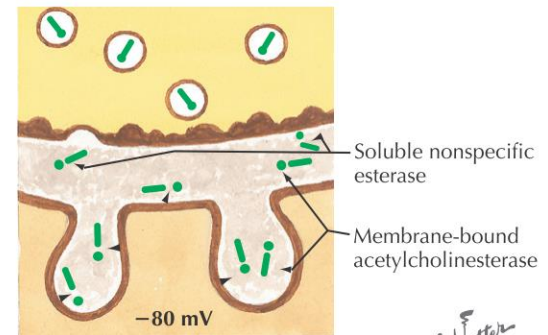
C. Acetylcholine synthesis



D. Acetylcholine release (in response to an action potential in presynaptic neuron)



E. Production of endplate potential (following diffusion of acetylcholine to postsynaptic receptors)

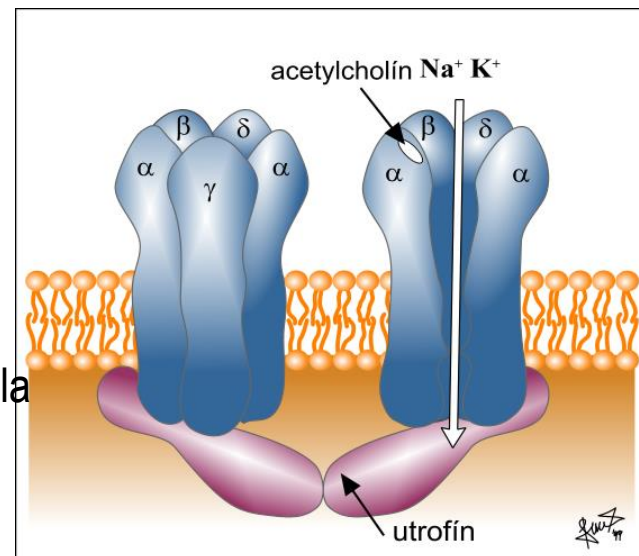


F. Hydrolysis of acetylcholine

F. Netter M.D.

Nikotínový cholinergný receptor

- Hereditárne poruchy
- Získané poruchy - autoimunita (vrátane kongenitálnych)
 - **Myasthenia gravis (MG)** autoimunitná etiológia (80-90%)
 - **Kongenitálne myastenické syndrómy (CMS)**
 - presynaptické CMS - familiárna myasténia u detí (FIMG)
 - synaptické CMG - vrodený deficit AChE
 - postsynaptické CMG - sy. pomalého kanála sy. rýchleho kanála
 - **Nokturnálna front. lobárna epilepsia (ADNFLE)**
 - **Neurodegeneratívne ochorenia s demenciou (strata nACh)**



Typ nAChR	Výskyt	Agonisti	Antagonisti	Blokátory
Svalový (m)	neuromuskulárne spojenie	Anatoxin-a, Epibatín, Nikotín	a-bungarotoxín	a- cobratoxín, dekametónium
Gangliový (g)	periférne neuróny; vegetatívne gangliá; neuróny CNS	Nikotín	a-bungarotoxín, neurosurugatoxín	Hexametónium, mecanylamin
Neuronálny CNS(n)	neuróny CNS	Nikotín	neurosurugatoxín	Hexametónium, mecanylamin
Neuronálny	neuróny CNS	Nikotín, Ivermectin	a-bungarotoxín, metyllycaconitín	?

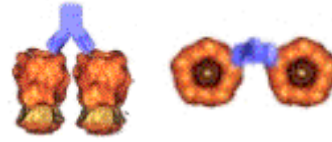
- Pentamérny kationový kanál (Na^+ , K^+); α , β , γ , δ , ϵ
- Výskyt: nervovo-svalová platnička, vegetatívne gangliá, CNS

Hereditárne poruchy

Ochorenie	Gén.l.	Gén	Kódovaný proteín
Nervovo-svalová platnička			
Prechodná neonatálna myasthenia gravis	2q33-q34	CHRNA3	podjednotka γ svalového nAChR
Myastenický sy. pomalého kanála	17p12-p11 2q24-q32	CHRNA1 CHRNB1	podjednotka β 1 svalového nAChR podjednotka α 1 svalového nAChR
Familiárna myasthenia gravis u detí typ1 (FIMG1)	17p13	MGI	lokus sa prekrýva s génom pre synap-tobrevín-2 (gén VAMP2, 17p12)
Familiárna myasthenia gravis u detí, typ2 (FIMG2)	10q11.2	CHAT	cholínacetyltrasferáza
Acetylcholinesterázový deficit neuromuskulárnej platničky	3p24.2	COLQ	tzv. acetylcholinesterase-associated collagen
Centrálny nervový systém			
Nokturnálna frontálna epilepsia (ADNFLE) typ1	20q13	CHRNA4	podjednotka α 4 neuronálneho nAChR
Nokturnálna frontálna epilepsia (ADNFLE) typ3	1p21	CHRNA2 ENFL3	podjednotka β 2 neuronálneho nAChR
Nokturnálna frontálna epilepsia (ADNFLE) typ2	15q24	CHRNA3 CHRNA5 CHRNB4	podjednotka α 3 neuronálneho nAChR podjednotka α 5 neuronálneho nAChR podjednotka β č neuronálneho nAChR

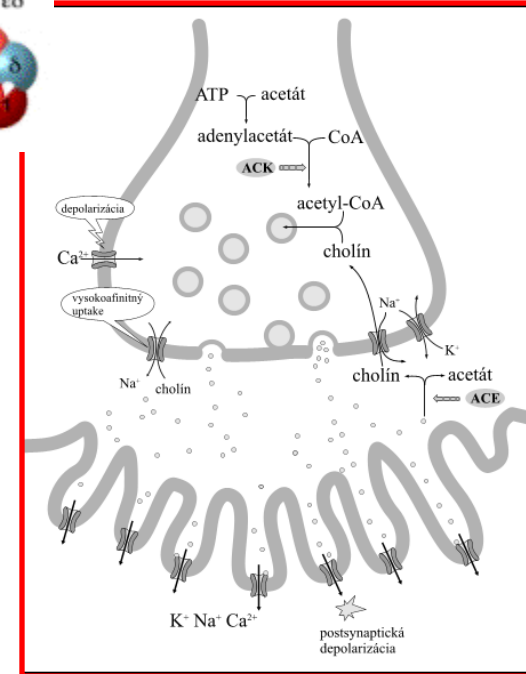
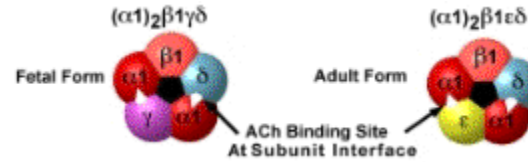
Myasthenia gravis

- únava a slabosť skeletálnych svalov
- Thomas Willis (1672) – prvá zmienka
- Strauss (1960) - protilátky anti-Ach(N)
polyklonálne – rôzne varianty IgG

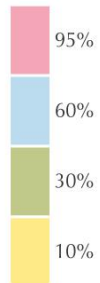


Autoimunitné defekty:

- (1) priečne spoje Ach(N) – rýchla degradácia
zníženie počtu
- (2) komplementom riadená deštrukcia
postsynaptickej membrány – vyhladenie
- (3) blokáda väzby Ach na existujúce Ach(N)



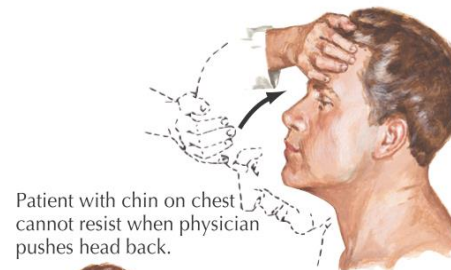
Regional distribution of muscle weakness



Ptosis and weakness of smile are common early signs.



Improvement after edrophonium chloride



Patient with chin on chest cannot resist when physician pushes head back.



In early stages, patient may feel fine in the morning but develops diplopia and speech slurs later in the day.