

Genetikailag meghatározott és szerzett myopathiák

Pál Endre

PTE KK Neurologiai Klinika, Pécs

Myopathiák

Örökletes

Izomdystrophiák

Congenitalis dystrophiák

Congenitalis myopathiák

Metabolikus myopathiák

Szerzett

Myositisek (PM, DM, IBM)

Endokrin (pl. hypothyreosis)

Toxikus (steroid, alcohol, statin)

Progressív izomdystrophiák

- **DMD/BMD (Duchenne, Becker izomdystrophia)**
- **LGMD (limble-girdle=végtagövi)**
- **Distalis (Welander, Miyoshi, Fukuyama)**
- **FSHMD (facio-scapulo-humeralis)**
- **SPMD (scapuloperonealis)**
- **OPMD (oculopharyngealis)**
- **EDMD (Emery-Dreifuss)**
- **hIBM (hereditary inclusion body myopathy=zárványtestes)**

Congenitalis dystrophiák (MDC)

- **Normál mentális fejlődéssel**
(MDC1: merosin deficiencia, Ullrich, Bethlem, RSMDC)
- **Mentális retardációval**
(Fukuyama, MEB, WWS)

Congenital myopathies

- **Nemaline, central core, multi-mini core, myotubularis, ÇFTD**

Metabolikus myopathiák

- **Lipid tárolás (pl.: carnitin hiány, CPT hiány)**
- **Glycogen tárolás (glycogenosis, pl.: McArdle, Pompe)**
- **Mitokondriális (encephalo-) myopathiák**
- **Ion csatorna betegségek (periodikus paralysis, myotonia)**

Myopathia gyanúja esetén

Anamnézis

1. Negatív és pozitív tünetek, panaszok
2. Időbeli lefolyás
3. Családi anamnézis
4. Kiváltó tényezők

Fizikális vizsgálat

5. Izomérintettség eloszlása
6. Társuló tünetek

Kiegészítő vizsgálatok

7. Laboratórium (CK, elektrolit, endokrin)
8. EMG
9. MRI
10. izombiopszia

1. Negatív és pozitív tünetek

Negatív

- Gyengeség
- Fáradékonyság
- Terhelési intolerancia
- Izomatrophia

Pozitív

- Fájdalom (Myalgia)
- Izomgörcsök
- Izommerevség
- Kontraktúrák
- Myoglobinuria

Gyengeség

Mindennapi aktivitás !

- **Proximalis – alsó végtag (csípő):**
Lépcsőn járás, felállás székről, guggolásból
- **Proximalis – felső végtag (vállöv):**
Fésülködés, borotválkozás, karok emelése
- **Distalis – alsó végtag:**
Lábfej elakadása járás során
- **Distalis – felső végtag:**
Üveg kinyitása, kulcs elfordítása a zárban

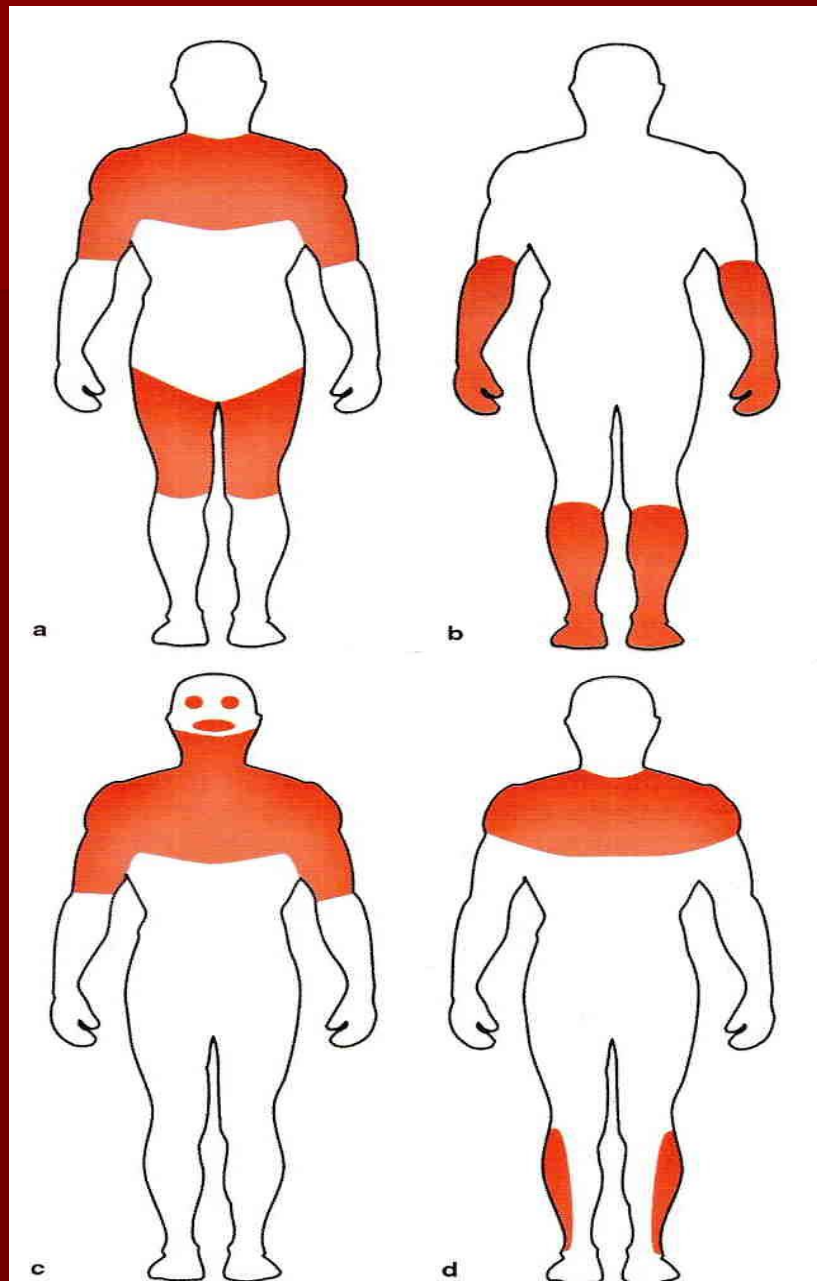
Gyengeség

- **Csecsemő:** csökkent intrauterin mozgás, születés után: izom hypotonia („floppy baby”), kevés spontán mozgás, areflexia. Gyenge sírás, szopás, nyelés, légzési elégtelenség - légzéstámogatás szükséges ! Korai halál (2 éves kor előtt)
- **Gyermekek:** kezdetben normális fejlődés, később izomatropia hypotonia, fáradékonyság tornaórán, nehezítettség, vagy futási képtelenség, Nehezített lépcsőn járás, felállás, elesések. Gyakori vázrendszeri eltérések, pl. arc anomális, scoliosis), cardialis eltérések. Normális intelligencia. Változó progresszió.

Gyengeség eloszlása

- **1. Proximalis (végtagövi)**
 - Leggyakoribb, nem specifikus (Duchenne, Becker, LGMD)
- **2. Proximalis felső végtag/Distalis alsó végtag**
 - FSHD, Pompe, Emery-Dreyfuss
- **3. Distalis**
 - Ritka ! DM1, FSHD, IBM
 - Diff dg: polyneuropathia- érzészavar !
- **4. Distalis felső végtag/proximalis alsó végtag**
 - DM1, IBM (aszimmetrikus)
- **5. Nyak extensor**
 - MG, ALS, FSHD, myositis
- **6. Ptosis**
 - Ophthalmoplegiával: PEO, OPMD, MG/LEMS
 - Ophthalmoplegia nélkül: DM1, congenitalis myopathia

LGMD



Distalis

FSHD

**Scapulo-
peronealis**

Fáradékonyság – terhelési intolerancia

Általában nem specifikus

De jellemző:

- **Metabolikus** myopathiák
- **Mitokondriális** myopathiák

Myalgia – Izomfájdalom

Nem gyakori izombetegségeken

De:

- **Gyulladásos izombetegségeken**
- **Metabolikus myopathiák**

Izomgörcsök

- **Általában körülírt**
- **Elektrolit zavar** (azotaemia, dehydratio, Na, K, Ca, Cl)
- **Endokrin** (hyperthyreosis)
- **Neurogén** izomatrophia (pl. polyneuropathia, ALS)

Myotonia

Panasz:

- Lassú, csökkent relaxáció erős akaratlagos kontrakció után
 - Nehezen engedi el a kezét **kézfogás után**
 - **Lefagyás** gyors mozgás kísérlete esetén (pl. elesés futás elején)
- **A mozgás javul ismételt kísérletre („warming up”)**
Hideg hatás a tüneteket rontja
- Előfordulás: Dystrophia myotonica, myotonia congenita, hyperkalaemiás periodikus paralysis, hypothyreosis.

Myoglobinuria

Tünetek:

- gyengeség, myalgia, CK emelkedés
- sötét színű vizelet, acut veseelégtelenség

Gyakori okok:

- Tartós, intenzív fizikai terhelés
- Malignus hyperthermia, malignus neurolepticus szindróma
- Izomsérülés
- Tartós magas láz
- Epilepsziás görcsök
- Myopathiák (LGMD 2C-F, glycogen tárolás, myositisek)

Lefolyás

Kezdet:

■ Születéskor

- Congenitalis dystrophia myotonica, acid maltase deficiencia
- Congenitalis myopathiák (central core, etc.)

■ Gyermekkorban

- Izomdystrophiák (Duchenne/Becker, FSHD)
- Metabolikus (glycogen, lipid tárolás, mitochondrialis)

■ Felnőttkorban

- Izomdystrophiák (LGMD, BMD, FSHD, MD)
- Gyulladások (myositis) (DM, PM, IBM)
- Toxicus
- Metabolicus (mitochondrialis, endocrin, glicogen stotage)

Öröklődés

AD

LGMD 1A
LGMD 1B
LGMD 1C
LGMD 1D

Bethlem

DM

OPMD

FSH

Distalis (Welander)

EDMD

Desmin+

Central core

Spheroid test m.

AR

LGMD 2A
LGMD 2B
LGMD 2C
LGMD 2D
LGMD 2E
LGMD 2F
LGMD 2G
LGMD 2H

Distalis (Fukuyama)

Distalis (Miyoshi)

Merosin hiány

XR

DMD

BMD

EDMD

McLeod

Vacolaris m.

Társuló tünetek

- **Cardialis**
 - Dystrophia myotonica (DM1)
 - Duchenne, Becker
 - Polymyositis
 - LGMD (1B, 2C-F, 2G)
- **Légzési elégtelenség**
 - Korai:
 - Dystrophia myotonica
 - Pompe
 - Késői
 - Duchenne
 - Polymyositis
- **Más:**
 - Cataracta
 - Mentalis retardatio
 - Contractura

Laboratórium

Creatine Kinase

(CK)

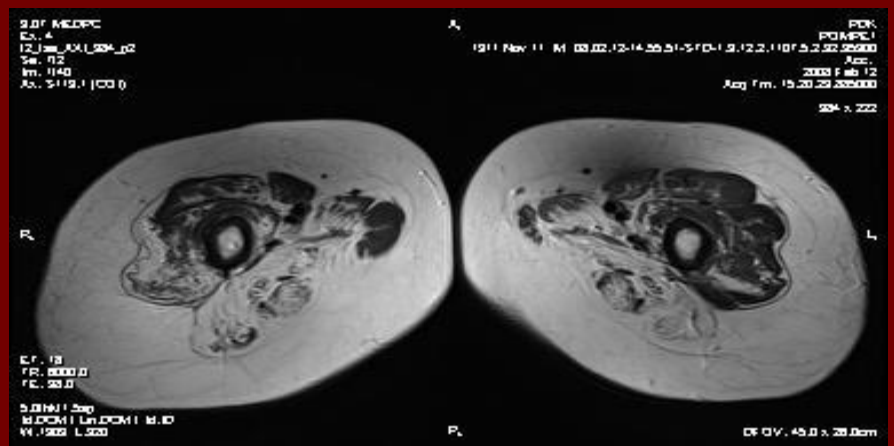
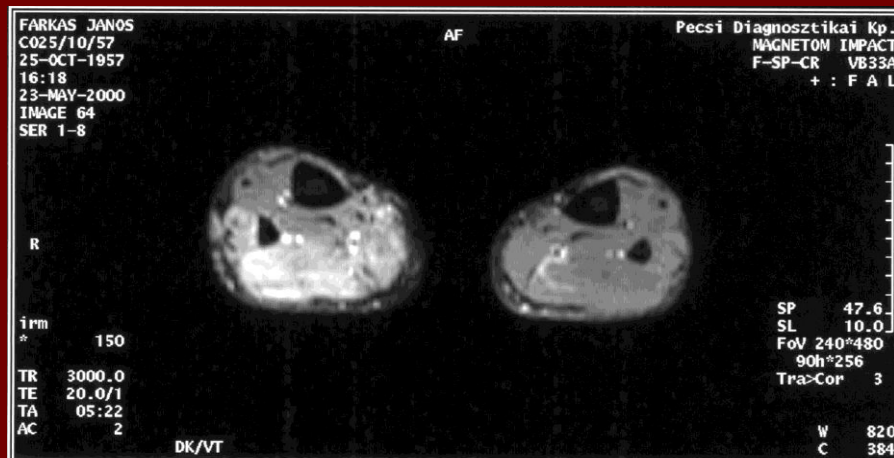
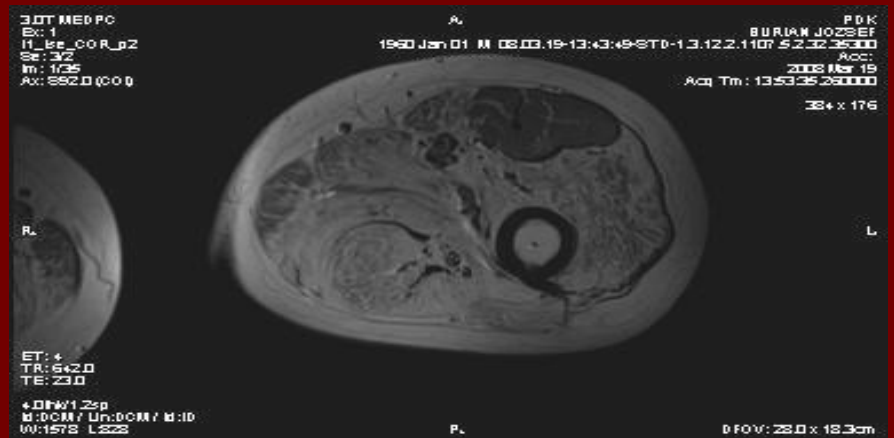
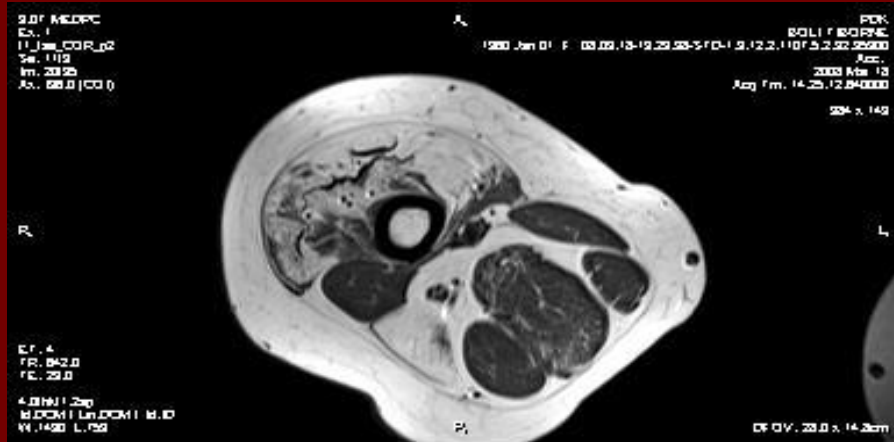
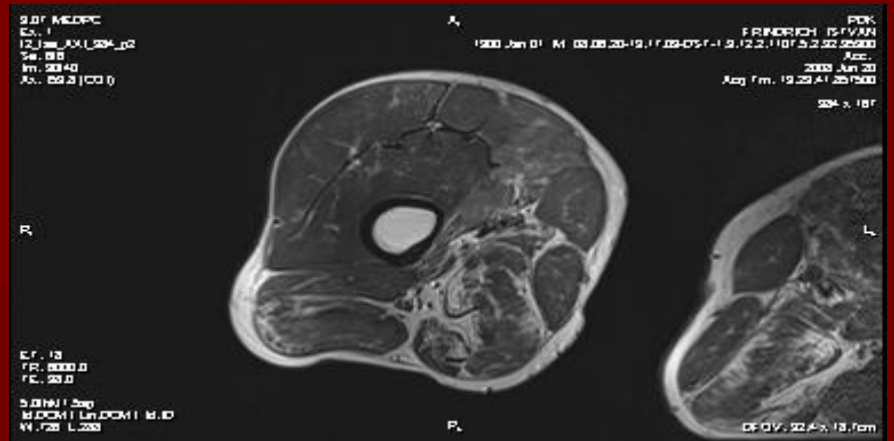
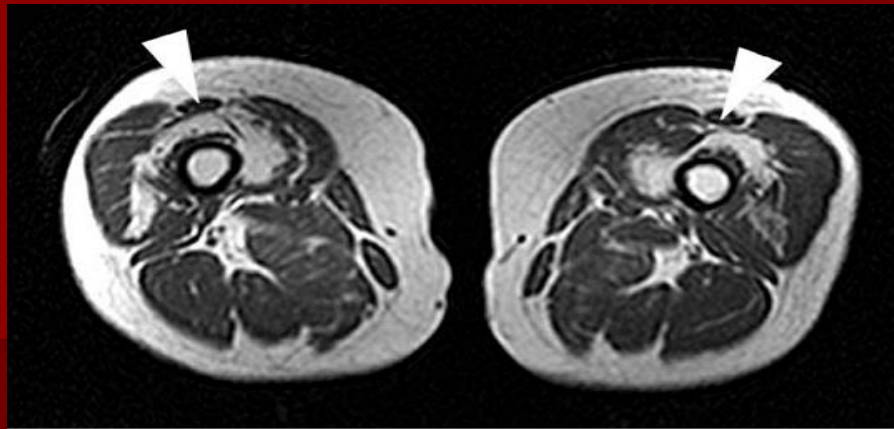
- **A betegség aktuális aktivitását, de nem a súlyosságát jelzi**
- **Jelentősen emelkedett:**
 - Duchenne (100X), Becker
 - LGMD 1C, 2A, 2B
 - Myositis (PM, DM)
- **Mérsékelten emelkedett:** statin myopathia, hypothyreosis
- **Átmeneti:** izom sérülés, epilepsziás roham
- **Normalis CK nem kizáró myopathia irányába**
- **Benignus HyperCKaemia** (<3x, nincs panasz, tünet, fájdalom, normalis EMG)

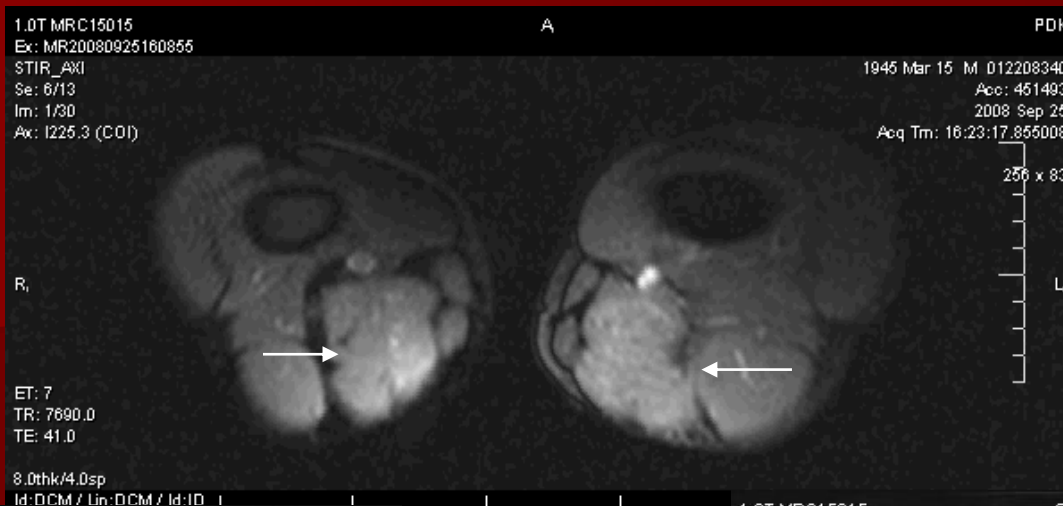
EMG/ENG

- Diff. Dg. Neurogen atrophia (óriás MEP)
Motoneuron betegség
NMJ betegség (MG/LEMS)
Myopathia (rövid MEP)
- Honnan készítsünk biopsziát
- EMG - myopathia:
 - Rövid tartamú, kis amplitúdójú MEP

Izom MRI

- Izomérítetttség mintázata
- Súlyosság
- Biopszia helyének kiválasztása
- Focalis elváltozások (pl. myositis)





IZOMBIOPSZIA

Indikáció

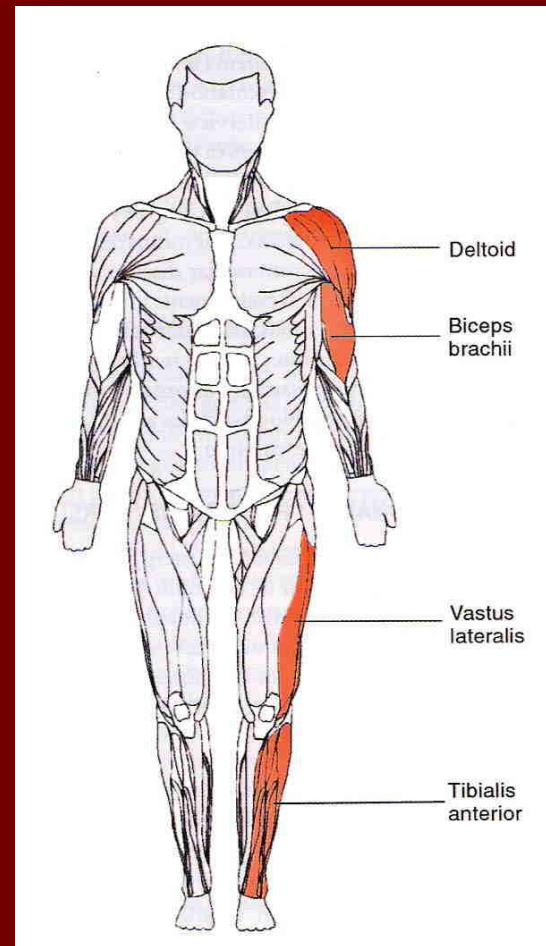
- **Izombetegség fennállásának gyanúja:**
izomatrophia, gyengeség, izomgörcs, fáradékonyság
myopathiás EMG, emelkedett CK*
myositis
- **Neurogén izomatrophia tipizálása: nem szükséges**
SMA (genetika !), ALS (klinikai kép, EMG, ENG)
- **Szisztémás betegség, mely izomtünetekkel járhat:**
vasculitis, sarcoidosis

Nem indikált:

Myasthenia gravis, myotonia, rhabdomyolysis

Izombiopszia

- Izom kiválasztása
 - Kerülni kell a súlyosan atrophias izmokat
 - Myositis: a leginkább érintett izmok
 - Kerülni: EMG, i.m. inj., trauma helyét
 - Segíthet: EMG, UH, MRI
- Biceps, deltoideus,
- Vastus lateralis, tibialis anterior

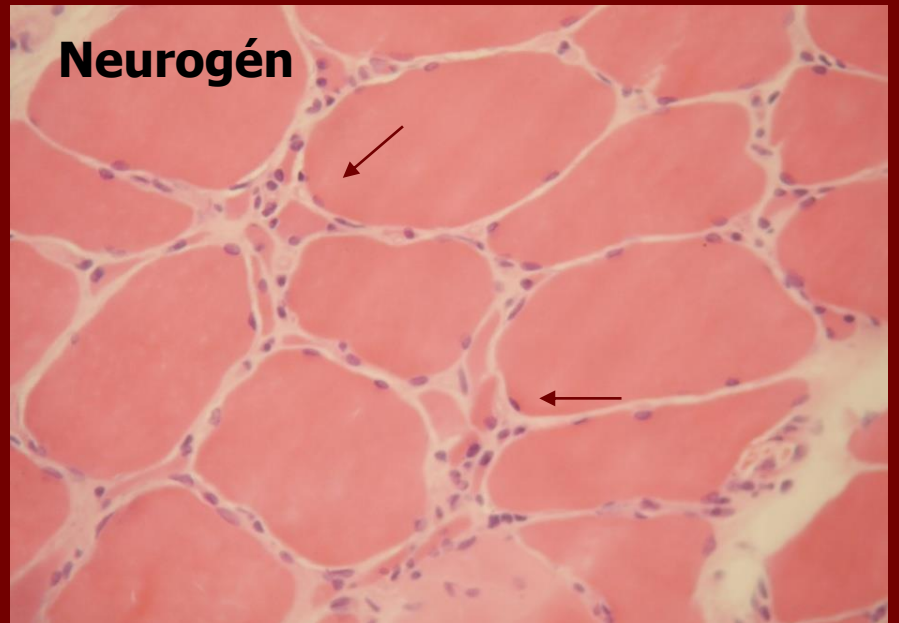
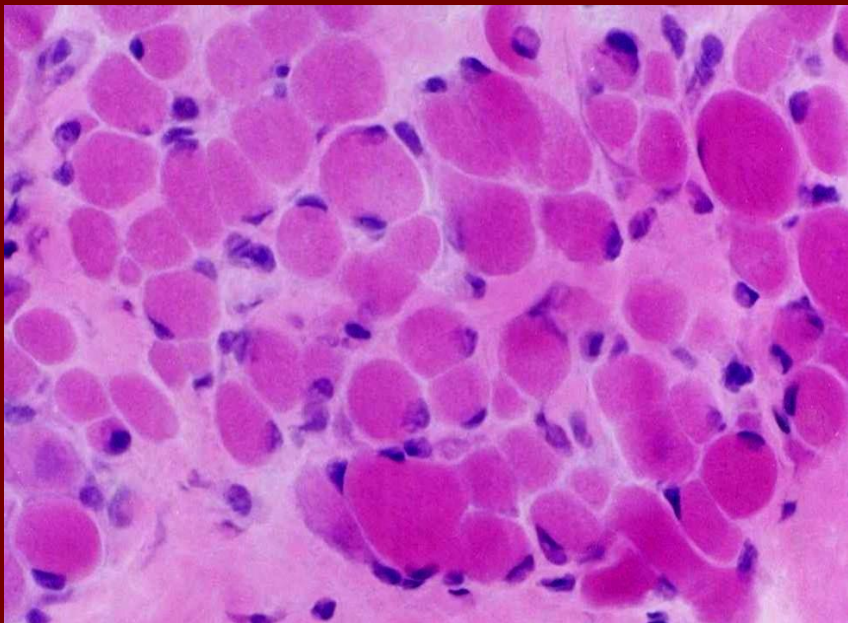
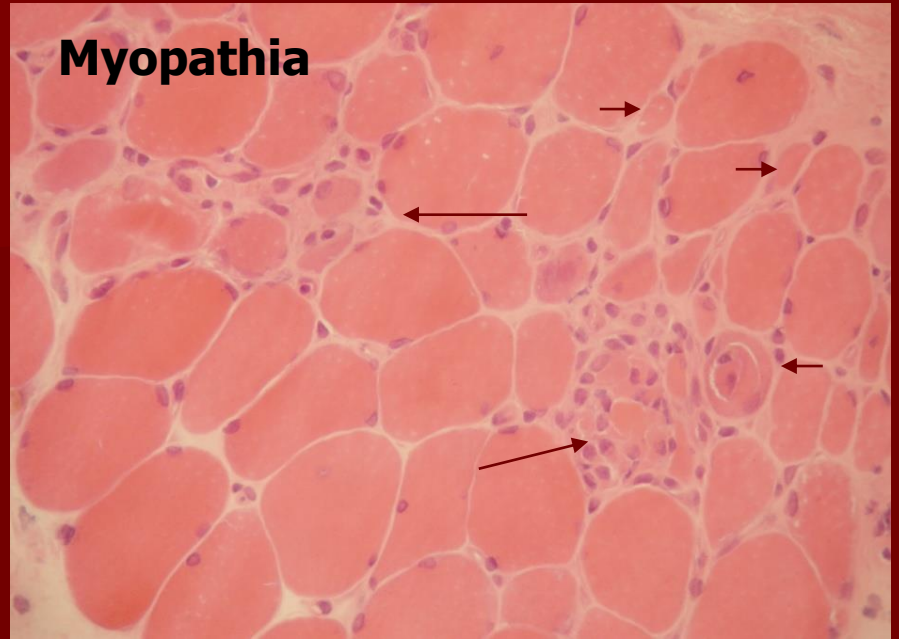
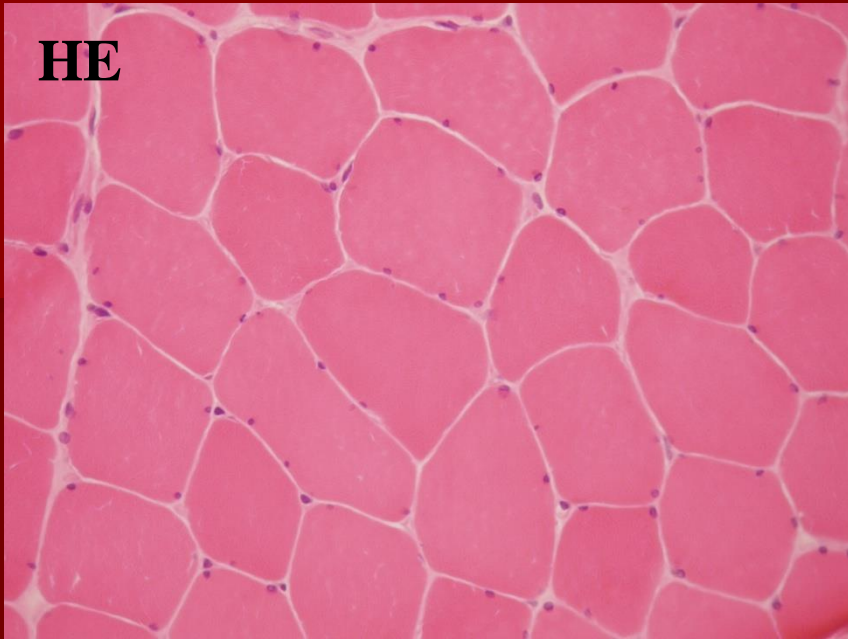


Izombiopszia

- **Myopathia vagy Neurogen atrophia**
- **Gyulladás**
- **Izomdystrophia: necrosis, regeneráció**

- Mitokondriális betegségek (RRF-ragged red fibers)
- Tárolásos betegségek (Glycogen: Pompe)

- Immunhisztokémia: protein hiány (dystrophia)
- Elektronmikroszkópia (mitokondrium, congen.myopathia)
- Biokémiai vizsgálat (Western blot, enzimek)
- Genetika (mitokondriális)



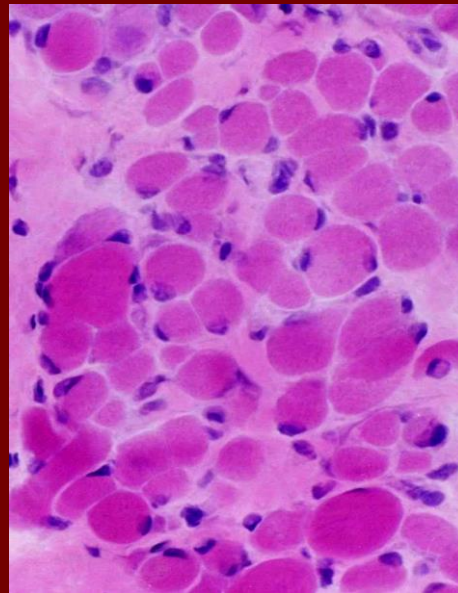
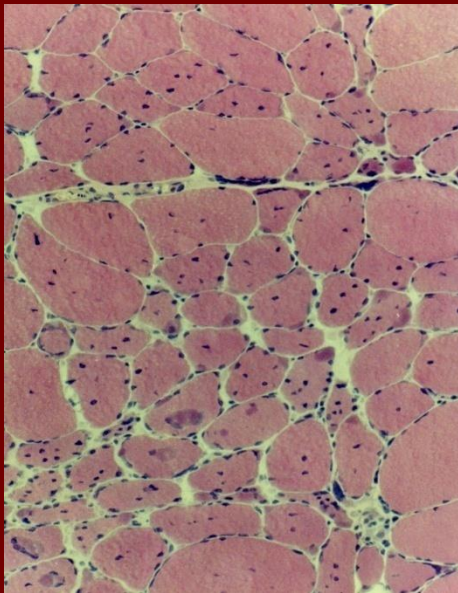
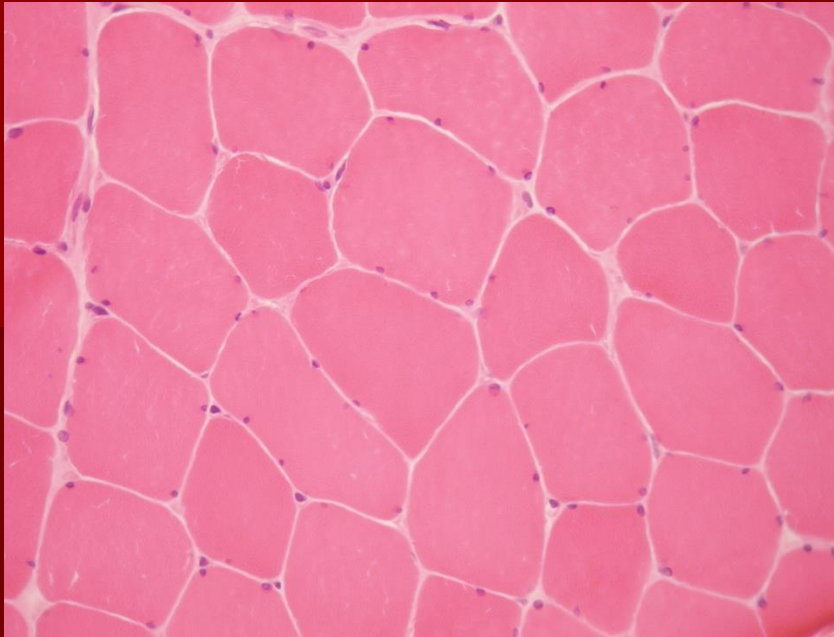
PATHOLÓGIA

■ Myopathia

- Elszórt atrophia
- Kerek atrophiás rostok
- Belső magok
- Necrosis
- Degeneráció
- Regeneráció
- Köötőszövet-szaporulat

■ Neurogén atrophia

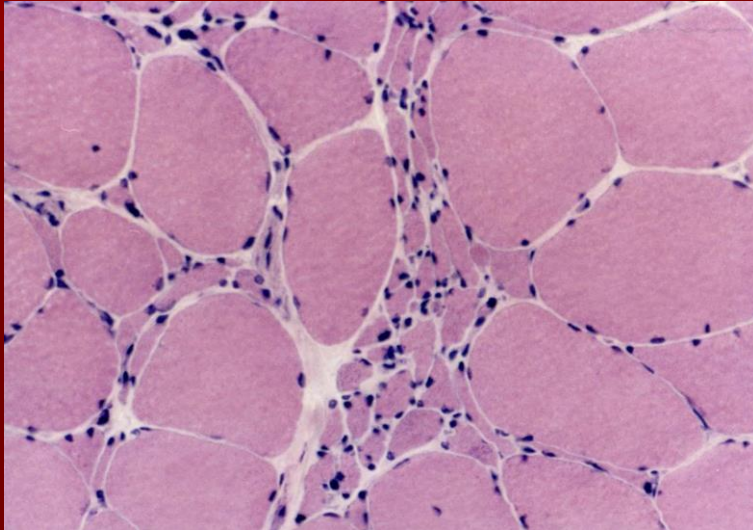
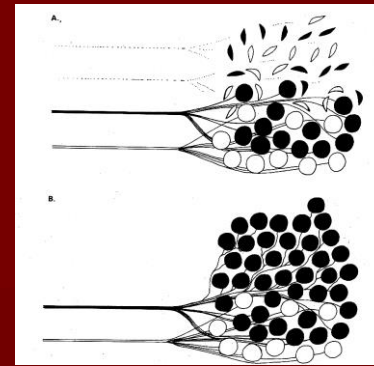
- Csoportos atrophia
- Kis angularis rostok
- Rost-típus csoportosulás
- Köötőszövet-szaporulat



PATHOLÓGIA

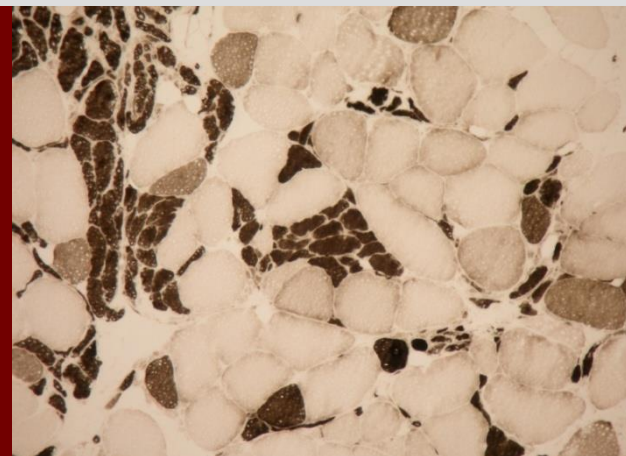
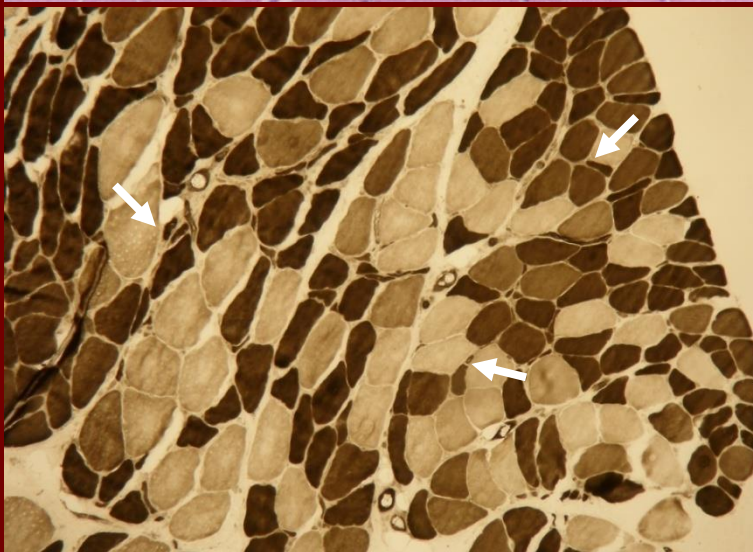
Myopathia

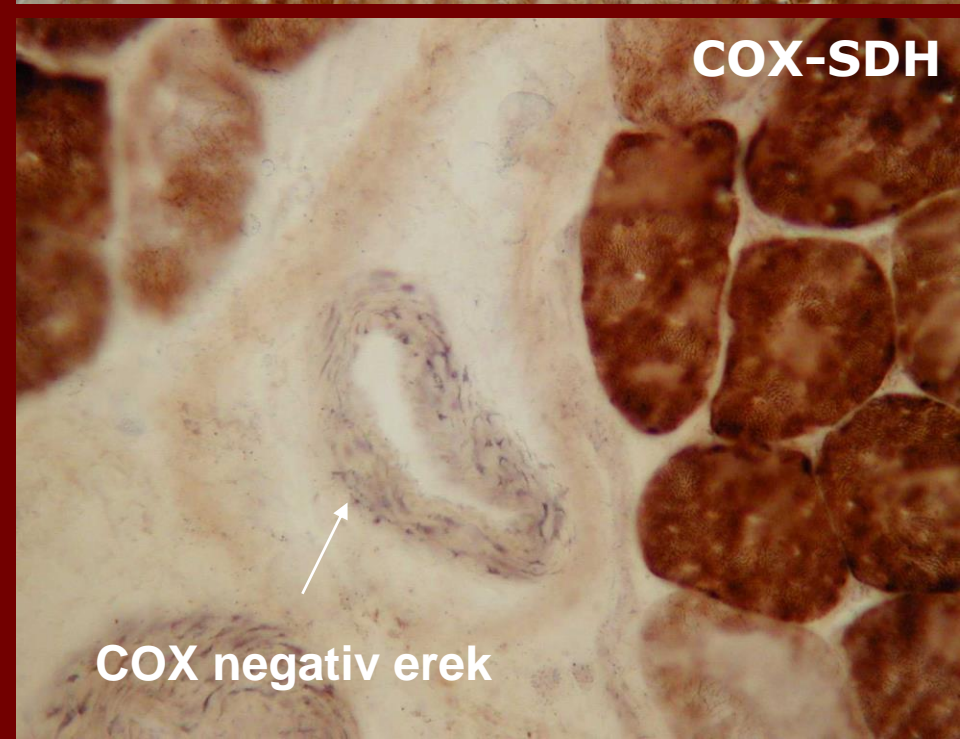
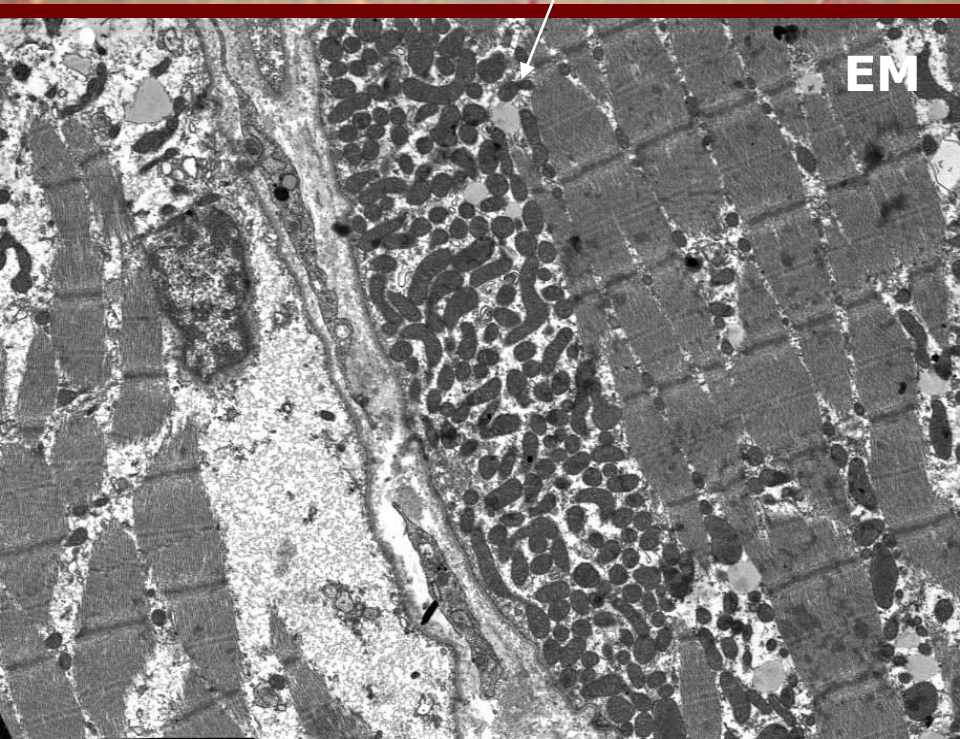
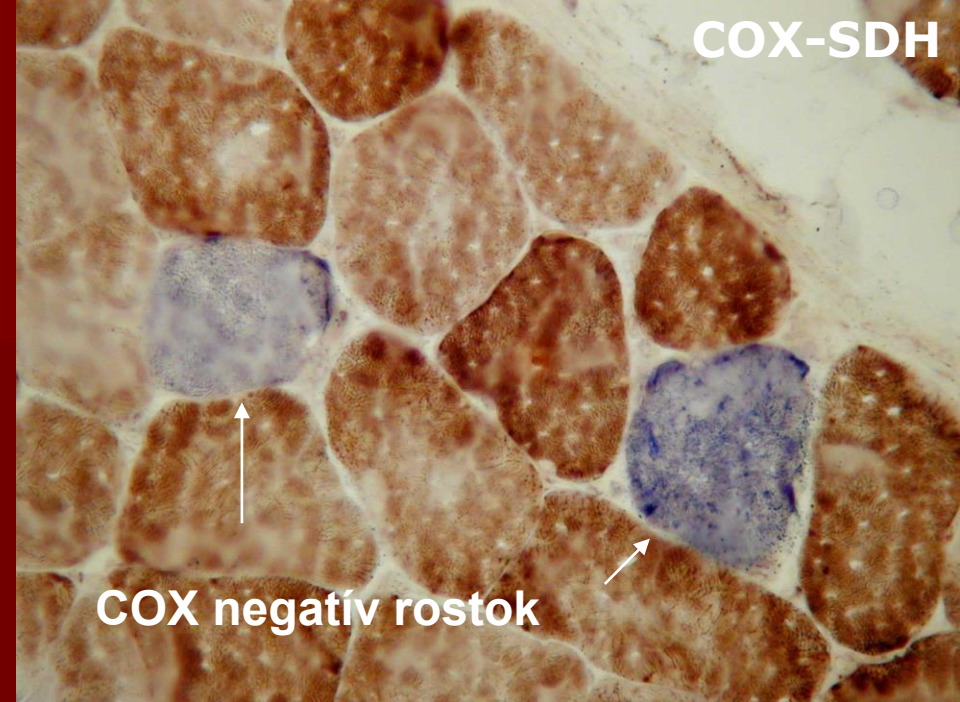
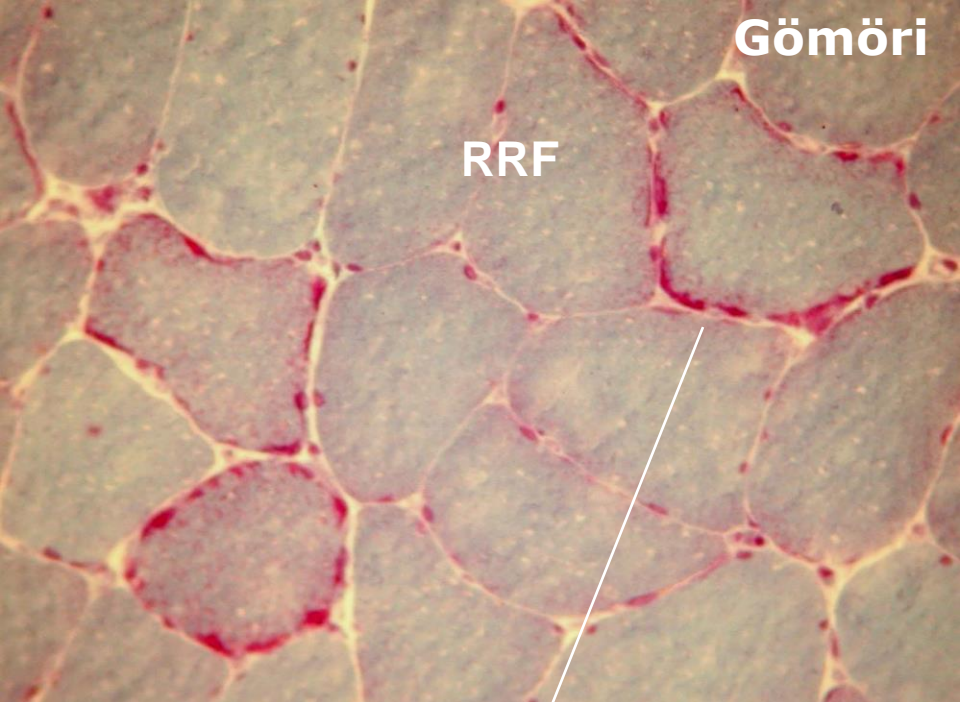
PATHOLÓGIA



■ Neurogén atrophia

- Csoportos atrophia
- Kis angularis rostok
- Rost-típus csoportosulás
- Kötőszövet-szaporulat



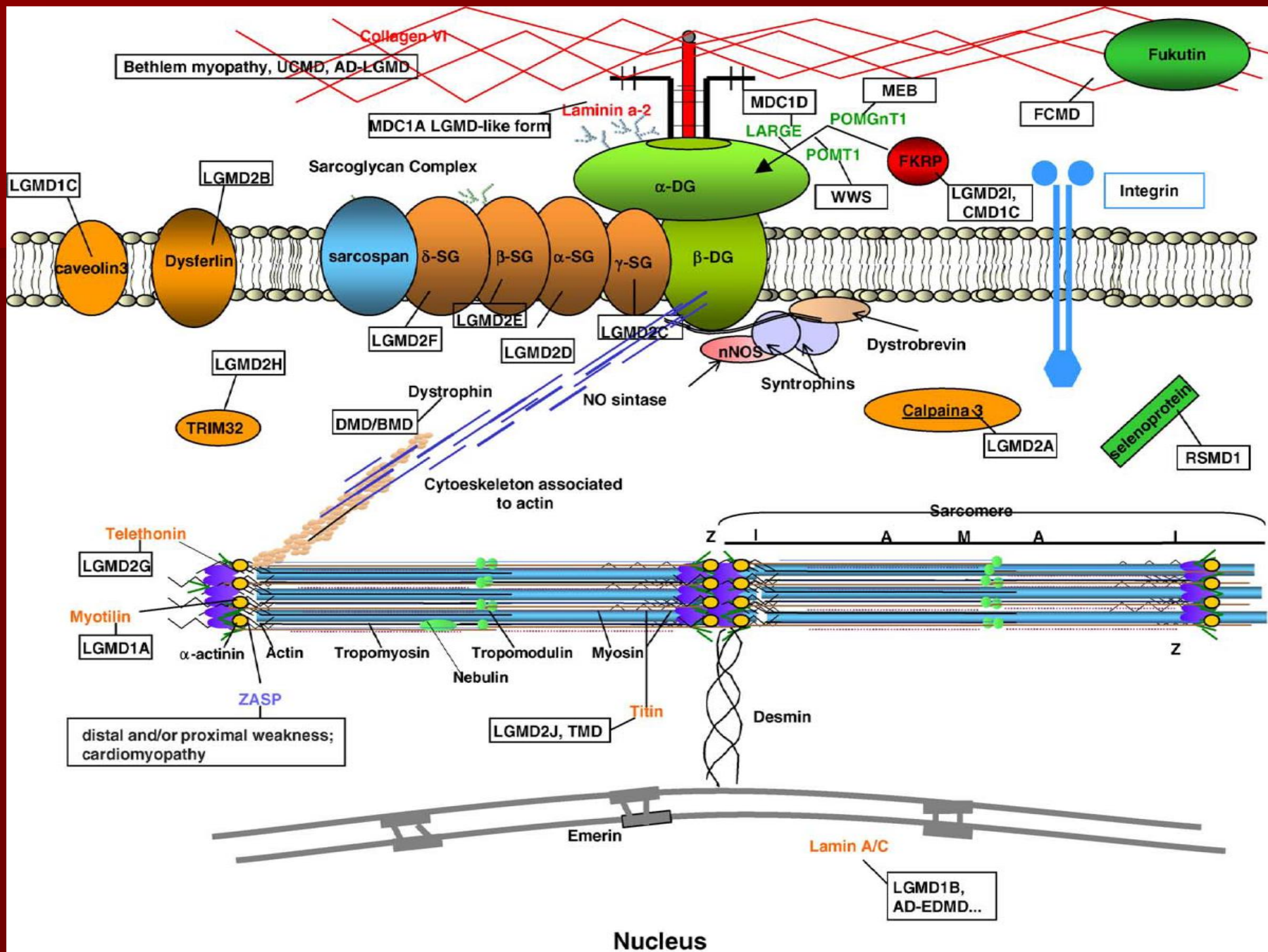


Molekuláris genetikai

- Egyes betegségeknek nincs szükség biopsziára:
 - pl: spinalis izomatrophia (SMA)
- Hordozó/Prenatalis diagnózis
- Magyarországon:
 - Duchenne/Becker dystrophia, (LGMD 2A, 2B, 2I)
 - FSHD (facioscapulohumeralis dystrophia)
 - DM1 (Dystrophia myotonica)
 - SBMA (Spinalis-bulbaris izomatrophia, Kennedy szí.)
 - Mitokondriális betegségek (PEO, MERRF, MELAS, stb.)

II.

Izomdystrophiák



Duchenne (DMD) és Becker (BMD) Muscularis Dystrophia

- Duchenne: **leggyakoribb MD** – 3/100.000 (1/3300 fiú születés)
- Becker: 0.3-0.5/100.000
- Dystrophin fehérje teljes, vagy részleges hiánya
- **XR**

Duchenne:

- Kezdet 2-3 év
- Proximalis végtagövi izmok
- lábszár hypertrophia
- CK jelentősen emelkedett
- Kerekesszék: 10-15 év.
- Halál: 20-30 év között (cardiomyopathia, légzési elégtelenség)
- **Steroid** –izomerő növelése, 2 évvel eltolja a kerekesszékbe kerülést
- Génterápia –humán kísérletek folyamatban !

Duchenne Dystrophia



Duchenne Dystrophia

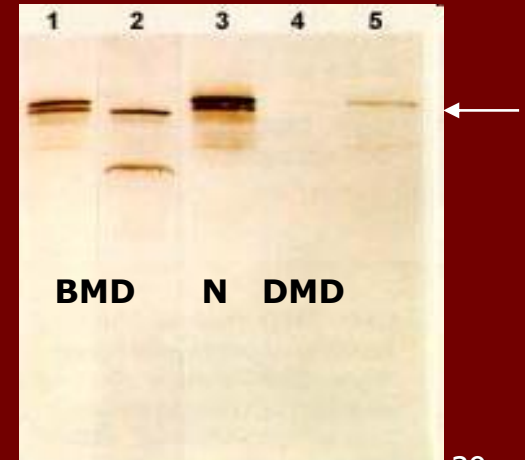
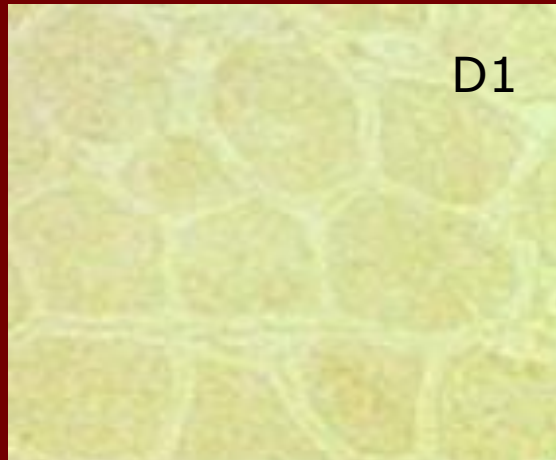
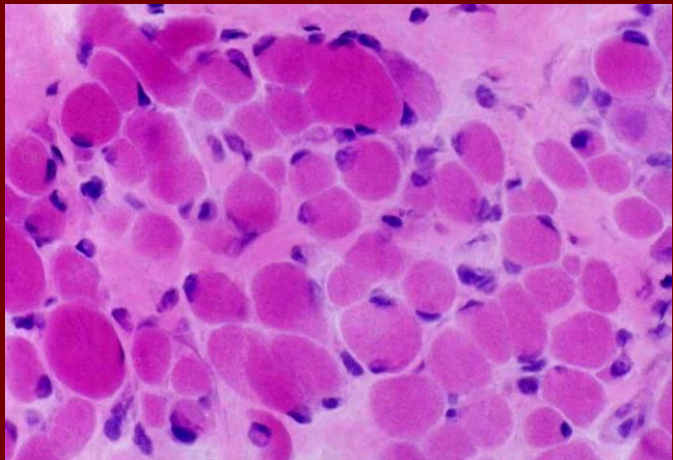
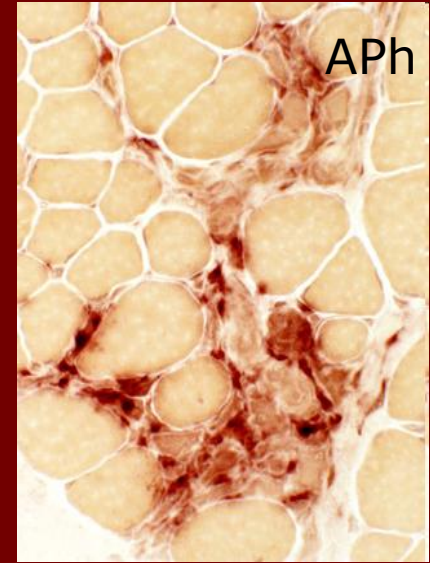
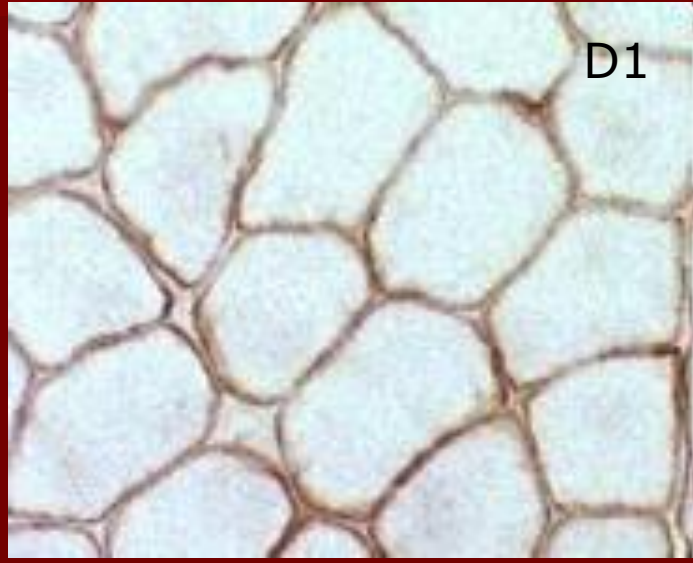
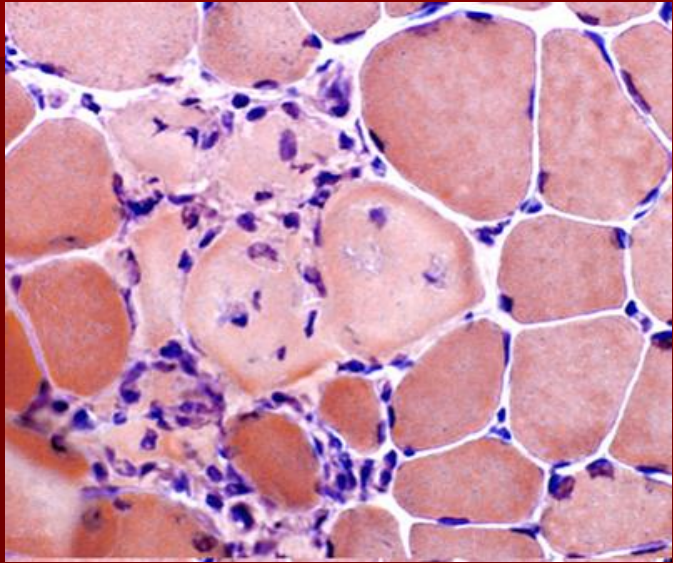
Gowers jel



- Csípőizmok gyengesége
- Nehezített:
 - futás, lépcsőn járás
 - felállás



Duchenne Dystrophia



Becker Muscularis Dystrophia

Becker:

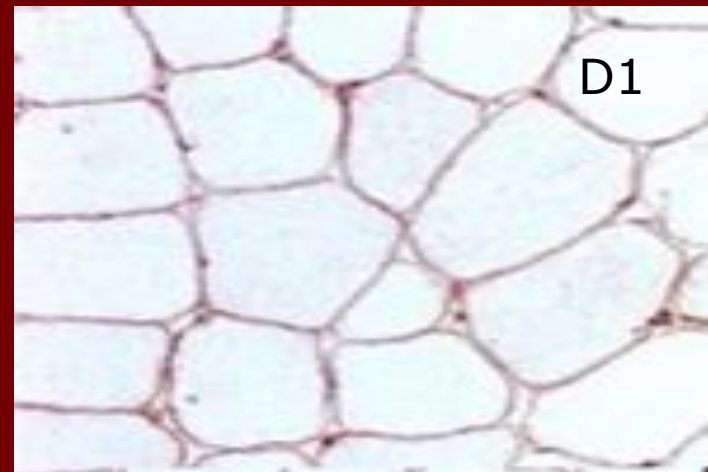
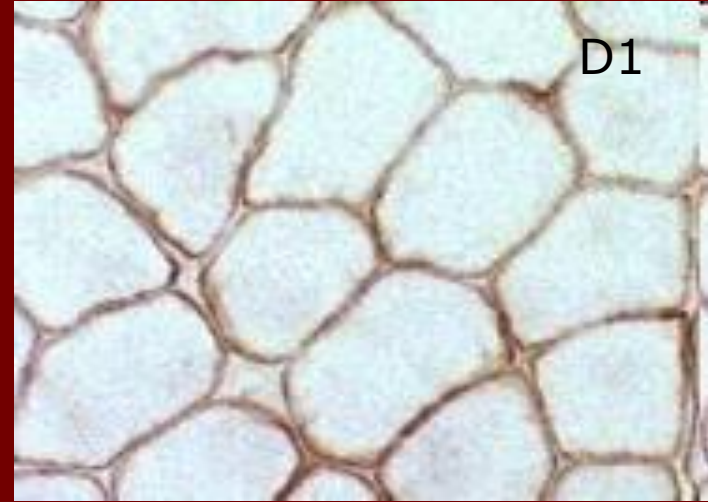
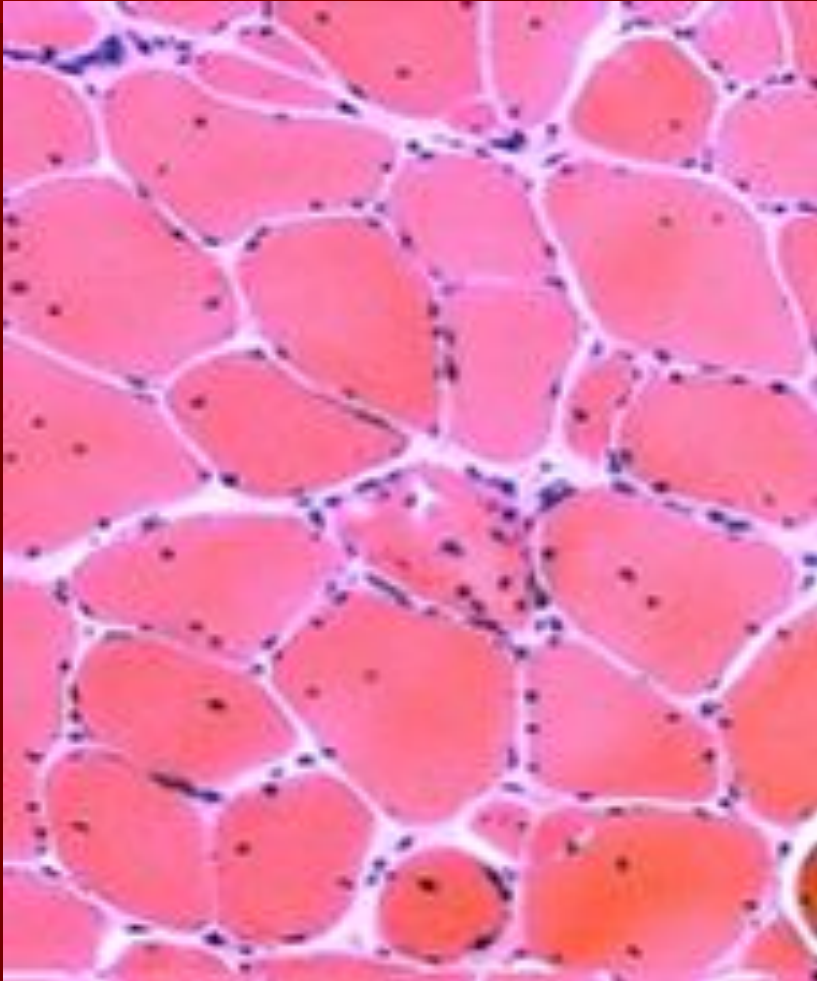
- Kezdet 5-20 év
- Kerekesszék: 15-60 év
- Halál: 30-60 év

- Végtagövi izmok érintettsége
- Kontroll: légzésfunkció
 cardiomyopathia
 vezetési zavar

Duchenne/Becker hordozó nők:

- **1/100.000**
- **CK ↑, lábszár hypertrophia**
- **Ritkán izomgyengeség**

Becker Dystrophy



Duchenne és Becker Dystrophia

Dystrophin, 2.5 Mb, 79 exon

**65%: deléció (60%) ex 3-7, 44-55
duplikáció (5%)**

35%: point mutáció, deléció, inserció

Mutációk:

70%: hordozó anyától örökölt

30%: de novo

Dg: multiplex PCR (18 exon: deléciók 98%-a)

Dystrophia myotonica I.

- 2. leggyakoribb izombetegség – 5-10/**100.000**
- Kezdet: fiatal felnőtt (de lehet kongenitális)
- **Myotonia és gyengeség (utóbbi a zavaró)**
- Eloszlás:
 - **facialis, ptosis, distalis végtagizmok**
- Multiszisztémás: frontális kopaszodás
cataracta
vezetési zavar
csökkent intellektus
endocrin zavarok: diabetes, infertilitás

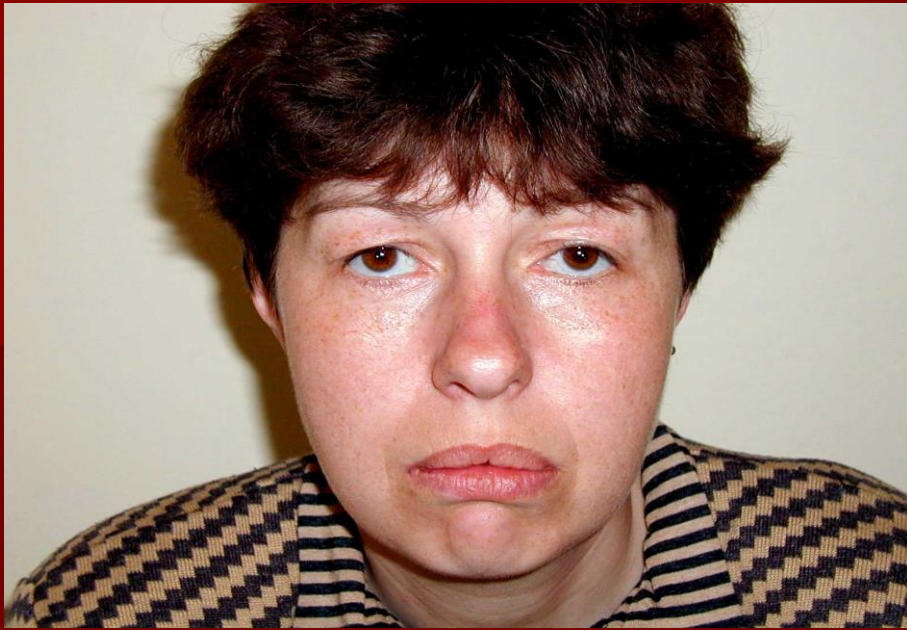
MD I.



Frontalis kopaszodás

Keskeny arc

Distalis izomatrophia + gyengeség



MD I. - Diagnózis

- **Klinika kép**
- **EMG:** myopathia + myotonia
- **Izombiopszia:** dystrophiás jelek
- **Genetika:**
 - AD, trinucleotide repeat betegség
 - **Myotonin protein kinase (DMPK) ; Kr. 19q13.3**
 - 3' untranslated region of Ser/Thr kinase
 - RNA dominans betegség: mRNAs hoz kötődik– inaktiváció → **multiszisztémás betegség**
 - **Anticipáció:** minél hosszabb a repeat, annál súlyosabb, és korábbi kezdetű

FSHD – Facioscapulohumeralis muscularis dystrophia

- 3. leggyakoribb – 3-4/100.000
- AD, normalis élettartam
- Facialis, scapularis, distalis alsó végtagi izmok
- Változó súlyosságú

- Társuló tünetek:
 - Mentális retardáció, epilepszia – csecsemőkori
 - Cardialis
 - Hallásvesztés
 - Retinalis teleangiectasiák (Coat's sy.)

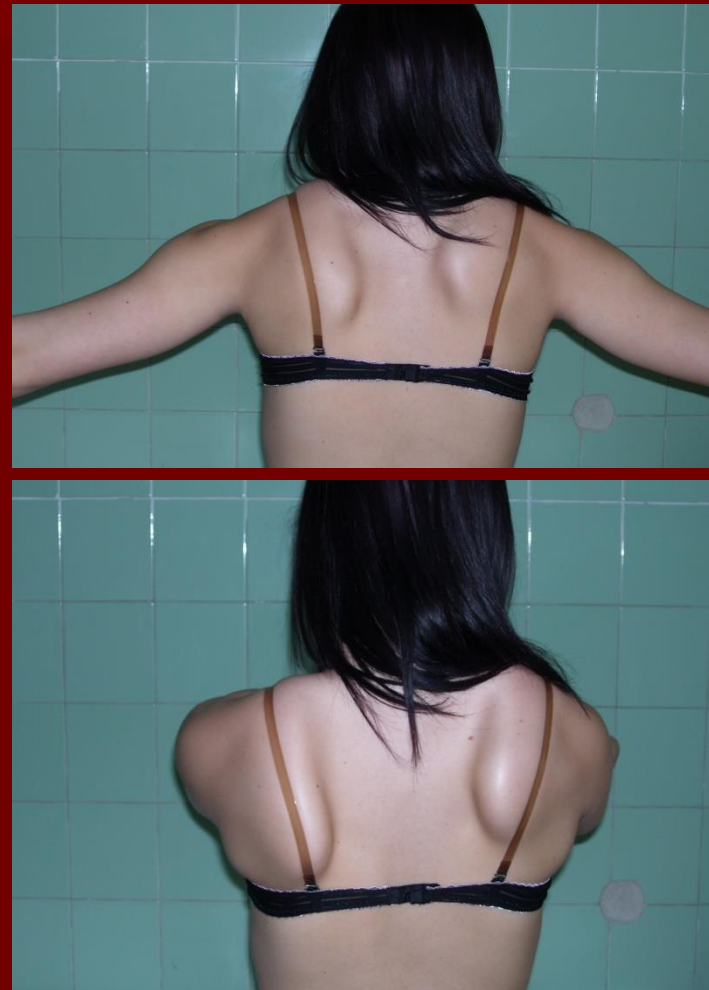




FSHD



- Arc: aszimmetrikus mosoly, előboltosuló ajkak
- **Scapula alata**
- **Popeye kar**
 - megtartott deltoideus
 - atrophias biceps-triceps,
 - Csukó gyenge
- Lábfej emelés gyengült

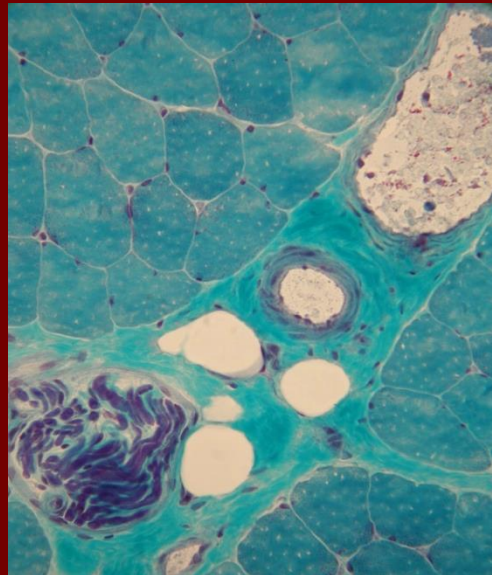
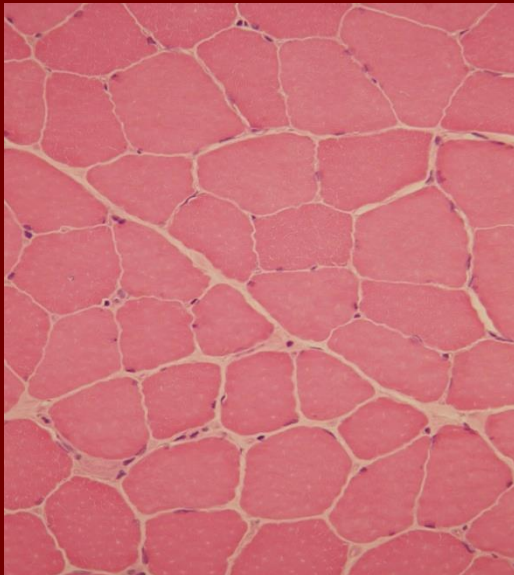


Laboratorium: CK normális, vagy minimálisan emelkedett

EMG: negatív, vagy myopathiás

Izombiopszia:

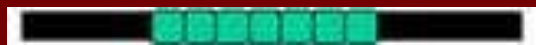
Minimális, nem-specifikus eltérések, nem dystrophiás



FSHD genetika: Double homeobox protein 4 (DUX4) (D4Z4 repeat DNS deléció); Kr. 4q35; AD



Normalis (11)



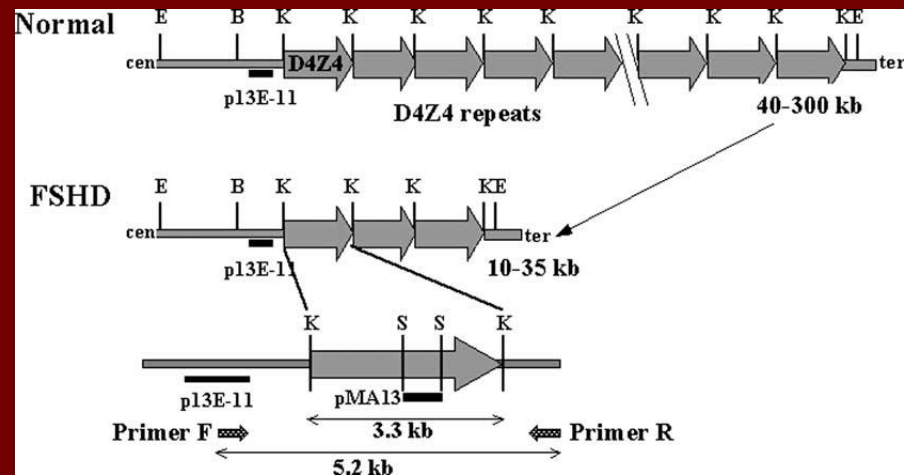
Enyhe



Tipusos



Kongenitális



Mitokondriális betegségek

Gyakoriság 1:5,000 (20/100.000)

Mitokondriális betegségek I.

Etiológia: mitokondriális légzési lánc komplexek defektusa, a mitokondriális, vagy a nukleáris DNS mutációja következtében.

Tünetek:

Idegrendszer	myoclonus, epilepszia, ataxia
Vázizom	myopathia, ophthalmoplegia (PEO)
Fül	süketség
Szem	retinitis pigmentosa, látásvesztés
Csontvelő	anaemia
Gastrointestinalis	csökkent motilitás, diabetes mellitus
Szív	cardiomyopathia, vezetési zavar
Vese	tubularis acidosis
Más	lactát acidosis

Szindrómák:

PEO (progresszív externalis ophthalmoplegia)

MELAS (mit. encephalopathia, lactat acidosis, stroke epizódok)

MERRF (myoclonus epilepszia +ragged red fibers)

LHON (Leber hereditær opticus neuropathia)

Kearns-Sayre syndrome (alacsony termet, PEO, süketség, retinitis pigmentosa, ataxia, atrioventricularis blokk)

Leigh syndrome (csecsemőkori encephalopathia: hypotoniás izomzat, légzési elégtelenség, lactat acidosis, metalis zavar)

Mitokondriális betegségek II.

Dg: EMG: myogen károsodás

Serum: emelkedett **lactat** szint (nyugalmi, vagy terheléses)

MRI: basal ganglion meszesedés, leukoencephalopathia

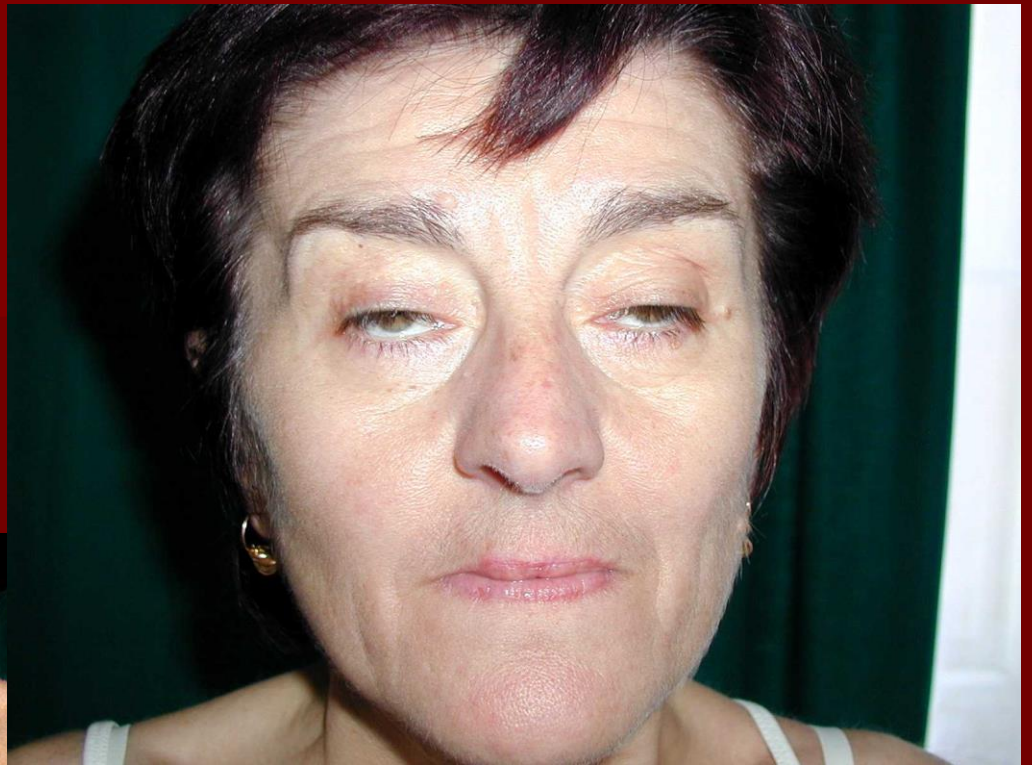
Izombiopszia: abnormalis mitochondriumok akkumulációja
(Gömöri festés: **RRF**: ragged red fibers, NADH, SDH, COX)

Biokémia: mitokondriális enzimkomplexek csökkent aktivitása

Genetika: mitokondriális, vagy nuklearis DNS mutációk

Th: Antioxidáns (B vitamin, C-vitamin, E vitamin, Coenzim Q10, carnitin)
Aktív fizioterápia

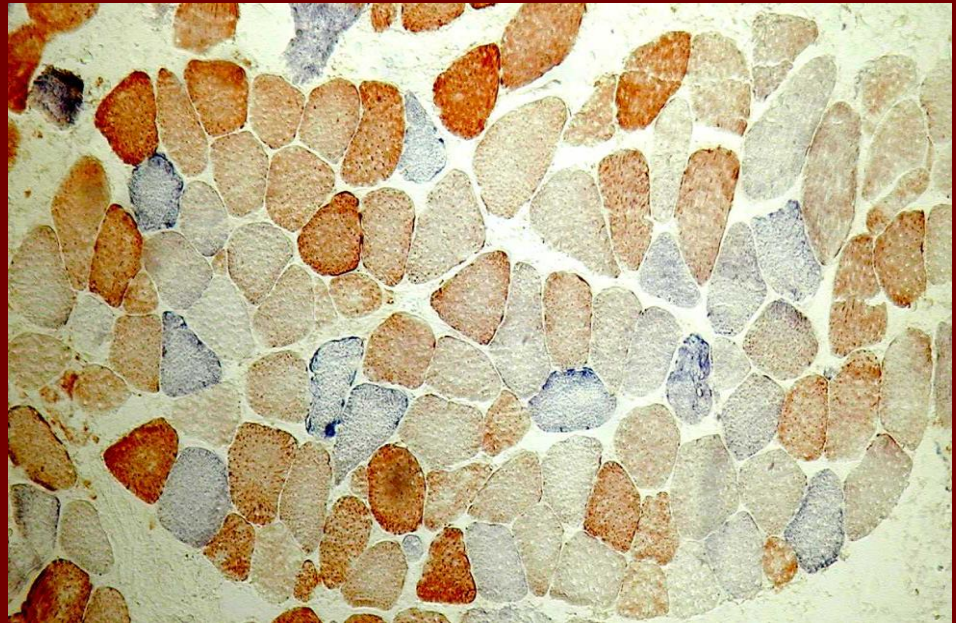
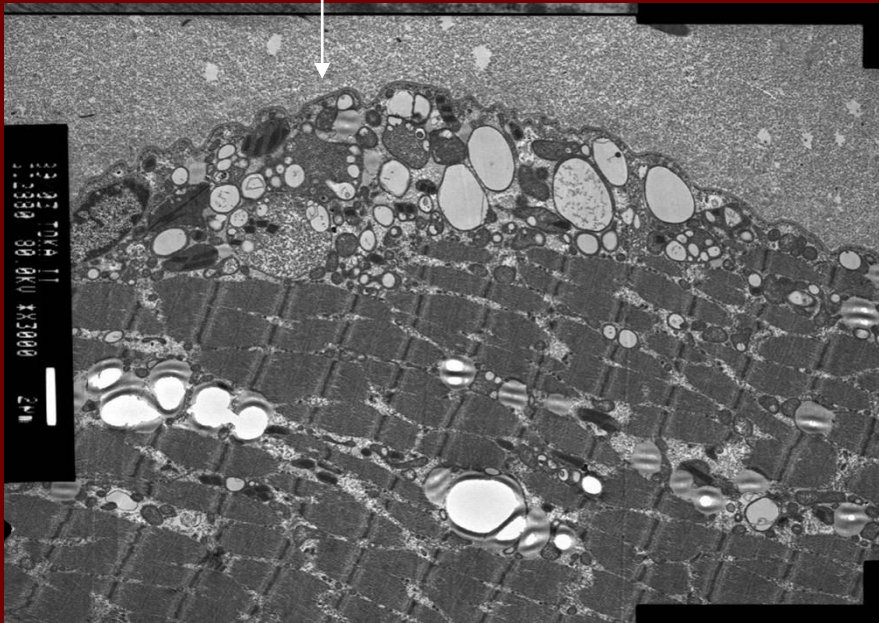
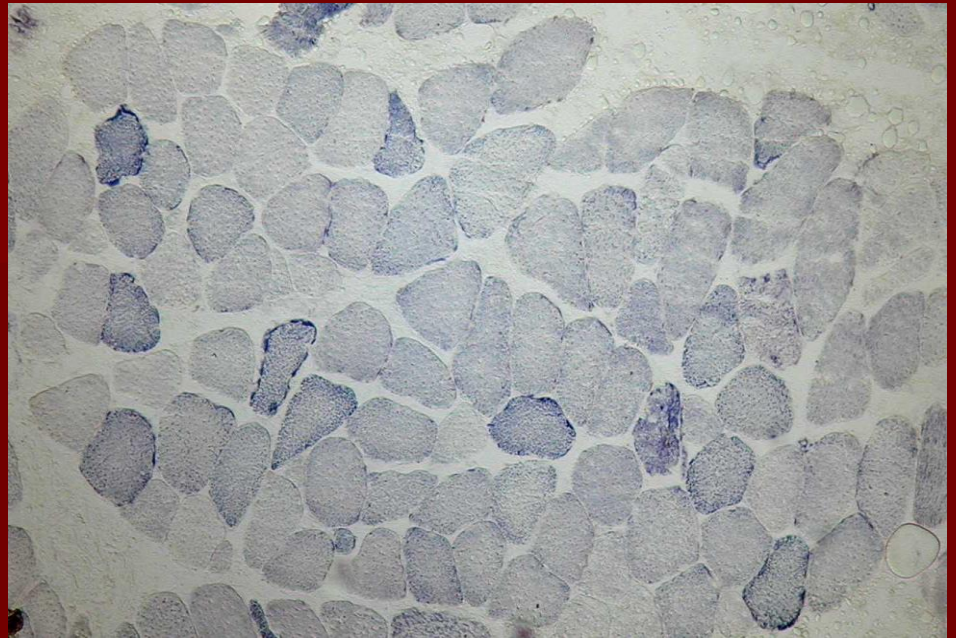
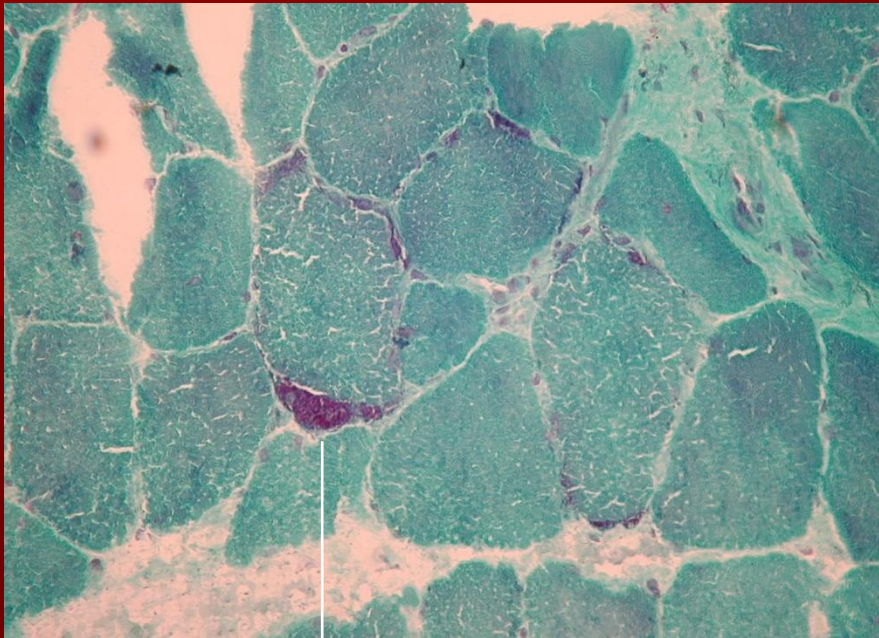
PEO



Myopatia

Kearns-Sayre szindróma





Classification according to mtDNA defects

Point mutation

Cardiomyopathy
LHON
Leigh's syndrome
MELAS
MERRF
NARP
MNGIE

Single deletion/duplication

Ataxia
DM (maternal)
KSS
PEO (sporadic)

Several types of defects

DM/deafness
PEO (sp./mat./AD/AR)
Leigh's syndrome
Myopathy
Rhabdomyolysis
Sensory neuropathy

Depletion

Fatal infantile
Later-onset
AZT treatment

Multiple deletions

Aging
IBM
MNGIE
PEO
Wolfram syndrome



Nuclear DNA defects

Myopathy/PEO
MNGIE
Leigh's syndrome (SURF-1)
Cardiomyopathies
Friedreich ataxia
Spastic paraparesis 7

Autoimmun gyulladásos myopathiák

Prevalencia: 5-10/100.000
Nő:férfi= 2:1, csúcs 40-50 éves kor

1. Dermatomyositis (DM)

juvenilis
felnőtt

2. Polymyositis (PM)

T sejt mediált
Eosinophil
Granulomatosisus

3. Inclusion body myositis (IBM)

4. Overlap szindrómák

5. Paraneoplasziás myositis

6. Egyéb

fokális: orbitalis, localizált nodularis
diffúz: myofascitis, necrotizáló myopathia

Pathomechanismus

DM: humoralis immune válasz ér endothel ellen
complement lerakódás
ischemiás izomkárosodás

PM, IBM: CD8 cytotoxicitás

IBM: Antitest lerakódás az izomrostokon

Autoantitestek:

Jo-1 (histidyl-tRNA synthetase, PM, DM, interstitialis tüdőbetegség)

Mi-2 (nuclear complex, 20% DM, jó prognosis)

Anti-SRP (acut PM, cadialis érintettség, rossz prognosis)

MAA (myosistis associated abs: overlap sy. Scl, SnRN, PKu)

DM**PM****IBM**

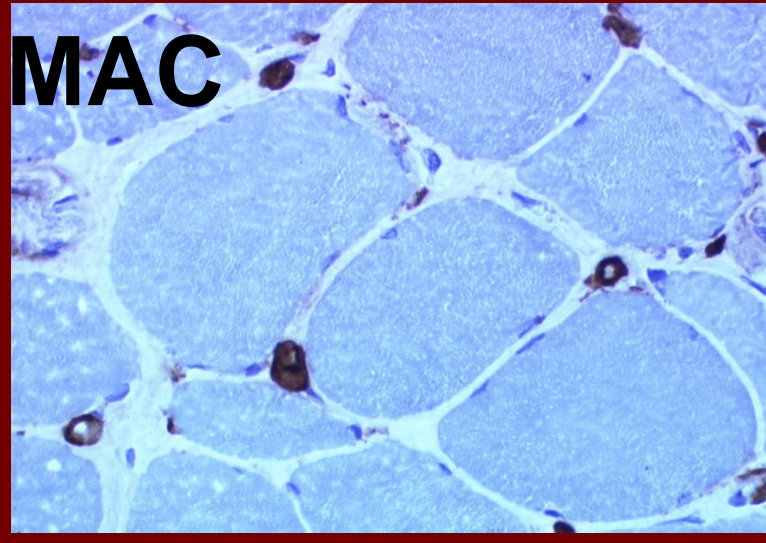
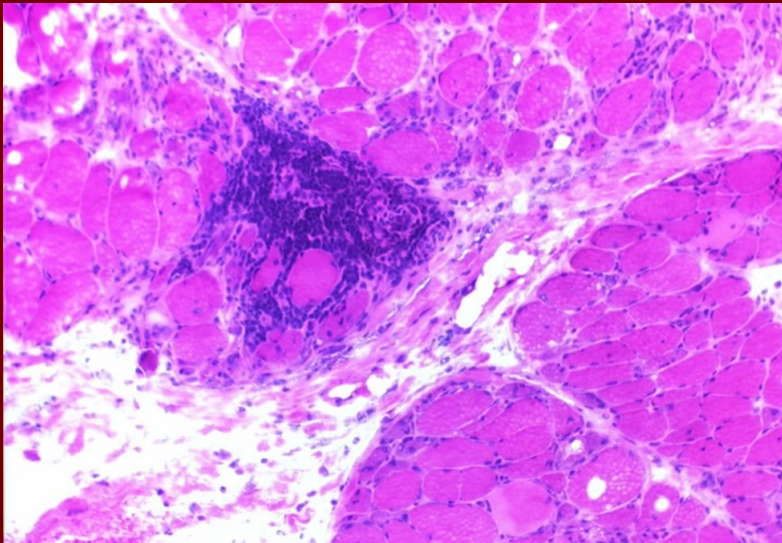
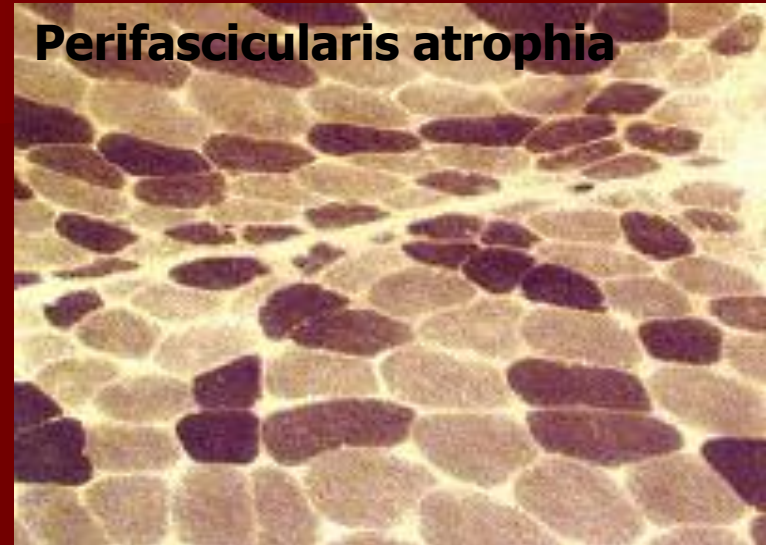
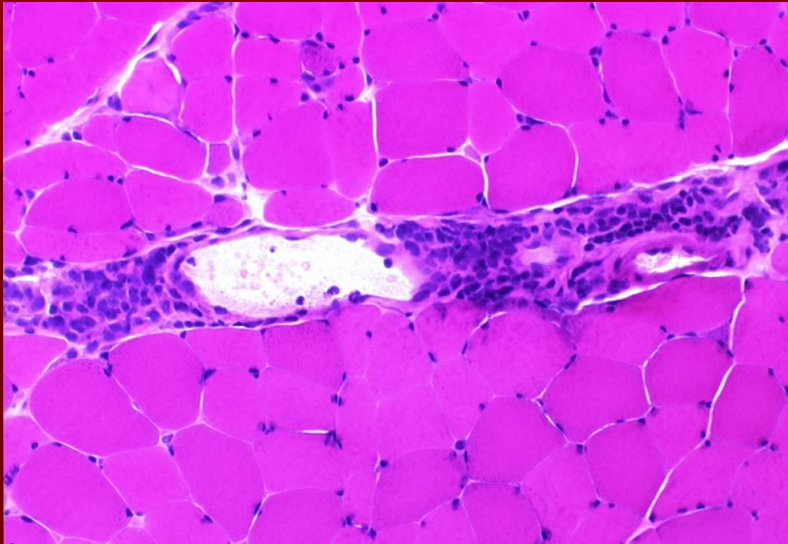
Kor	gyermek/felnőtt	20 év felett	50 év felett
Nem	Nő>Férfi	Nő>Férfi	Férfi>Nő
Kezdet	subacut	subacut	chronicus
Progresszió	gyors	változó	lassú
Érintettség	vállöv medenceöv nyakizmok	vállöv medenceöv nyakizmok	alkar flexor biceps femoris dysphagia
Más	bőrelváltozás ízület, GI, tüdő cardialis	arthralgia, cardialis	
CK	Normális/emelkedett	emelkedett	normális/emelkedett
Ab	anti-Jo-1	anti-Mi-2	
EMG	myogen	myogen	myogen/ neurogen
Biopszia	Gyulladás, Necrosis ischaemia	Gyulladás, necrosis	rimmed vacuola, necrosis

Dermatomyositis

Erythema, Gottron papula

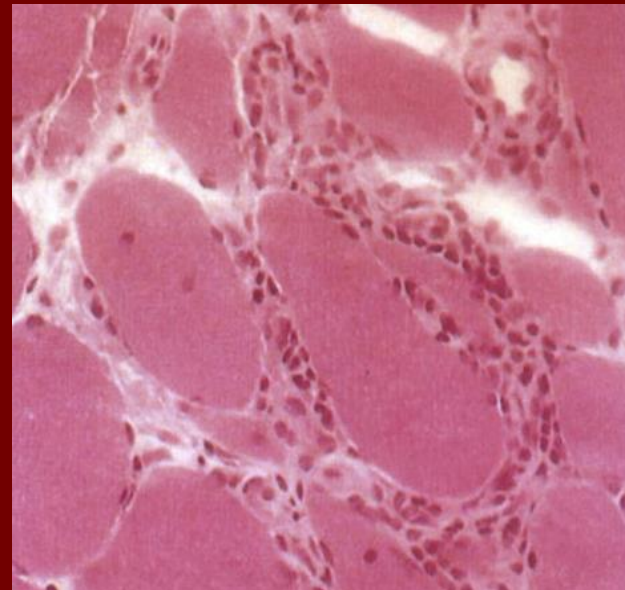
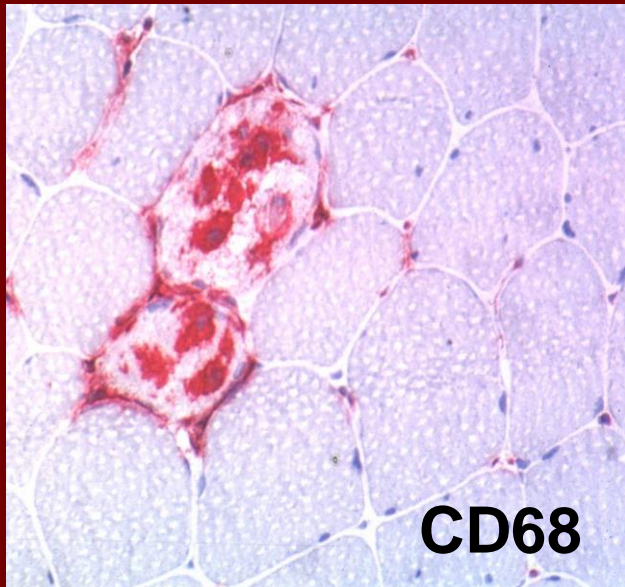


Biopszia: perimysialis gyulladás, vasculitis+ischemia

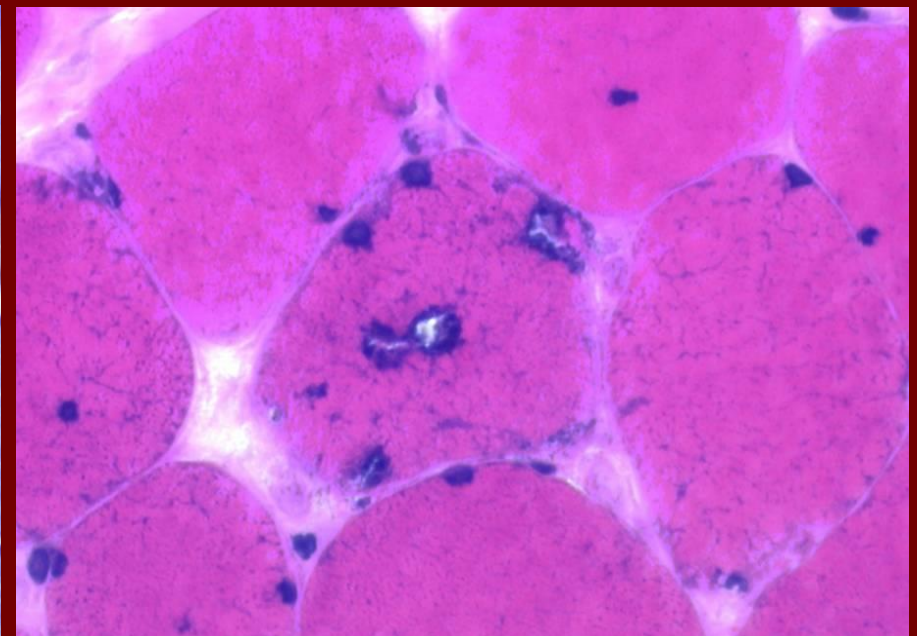
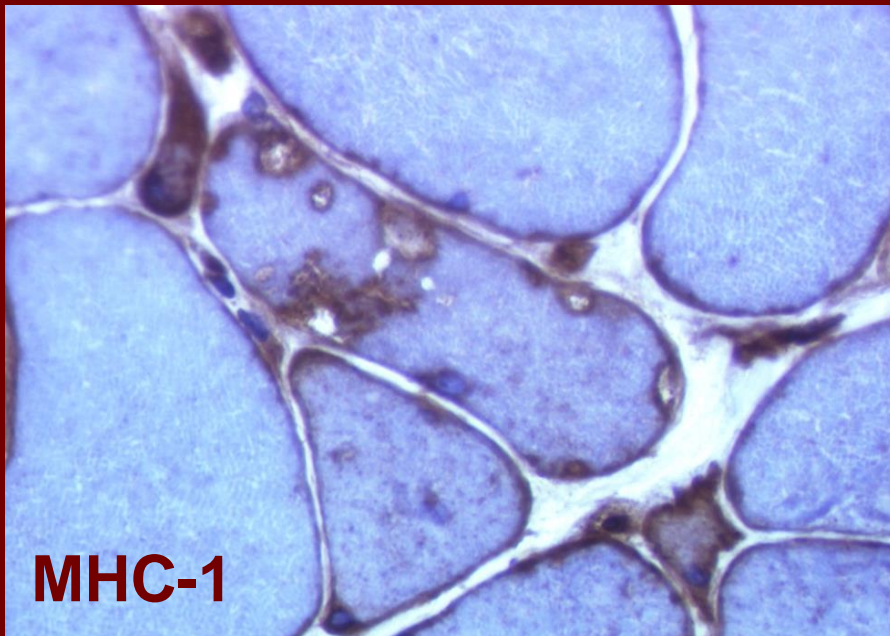
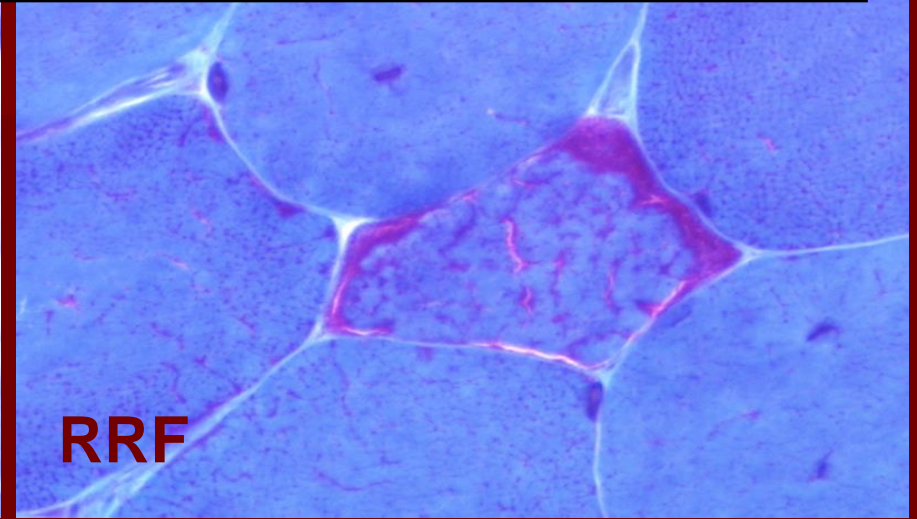
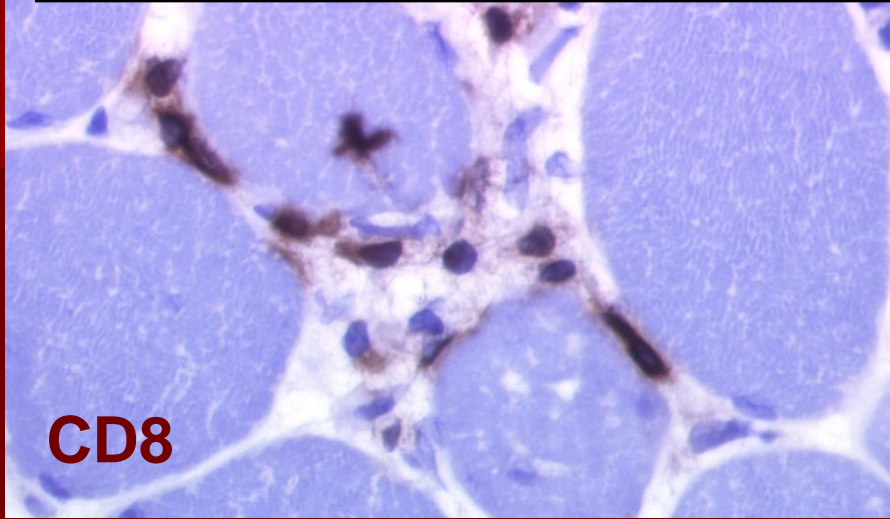


Polymyositis

Biopszia: endomysialis gyulladás (CD8), necrosis



Inclusion body myositis (IBM)



Metabolikus myopathiák

Endocrin myopathiák

- **Hyperthyroidism (proximalis myopathia, izomgörcsök, fájdalom)**
- **(duzzanat, hypertrophia, izomgörcsök, fájdalom, magas CK, az izmokban glikogén felszaporodás)**
- **Acromegalia (proximalis gyengeség, magas CK, glikogén felszaporodás)**
- **Hypoparathyroidism (proximalis myopathia, izommerevség, myotonia)**

Toxicus myopathiák

- **Steroid myopathia (medenceövi izmok atrophiája, gyengesége)**
- **Alkoholos myopathia (acut: izomfájdalom, izomgyengeség, rhabdomyolysis, magas CK, vizeletben myoglobinuria)**
- **Gyógyszerek okozta myopathia (clofibrat, lovastatin): fájdalmas izomgyengeség, görcsök, magas CK.**