



# Nervosvalová onemocnění dětského věku

# Nervosvalová onemocnění

- Postižení předních rohů míšních - **spinální svalová atrofie (SMA)**
- Postižení periferních nervů
  - Hereditární motoricko-senzorické neuropatie
- Svalová onemocnění
  - Progresivní svalové dystrofie
  - Kongenitální myopatie
  - Metabolické myopatie
  - Mitochondriální myopatie
  - Myotonická dystrofie
  - Zánětlivé myopatie
- Kongenitální myastenické syndromy

# Spinální svalová atrofie - SMA

- AR dědičné onemocnění, gen na 5q (SMN-survival motor neuron), delece exonu 7 a 8
- Zánik motoneuronů v předních rozích míšních – periferní kvadruparéza (hypotonie, hypotrofie svalová, areflexie, fascikulace)
- Výskyt 1:15 000- 20 000

# Spinální svalová atrofie

4 typy podle věku začátku a závažnosti postižení:

1. typ (Werdnig-Hoffmann), začátek do 6. měsíce, těžký hypotonický syndrom, sed s oporou, rozvoj respirační insuficience do batolecího věku
2. typ – začátek do 18. měs., opoždění motor. Vývoje, norm. intelekt, samostatný sed, není samostatný stoj ani chůze, délka života 20-40 let
3. typ – začátek po 18 měs., samostatná chůze, zhoršování chůze pro slabost DK, napodobuje myopatický syndrom
4. typ- začátek po 30. roce věku

# Spinální svalová atrofie

## Diagnostika

- EMG (postižení motoneuronu, ↓ počtu motorických jednotek, vysoká amplituda)
- Molekulárně genetické vyšetření

## Terapie

- Nusinersen (Spinraza) – antisens oligonukleotid, ovlivňuje sestřih mRNA, funkční SMN protein, aplikace intratrhékálně, účinný zejména pro typ I,II
- Genová terapie – adenovir. nosič, kopie SMN genu

# Hereditární motoricko-senzitivní neuropatie (HMSN)

Několik typů s různou dědičností a postižením (demyelinizační/axonální)

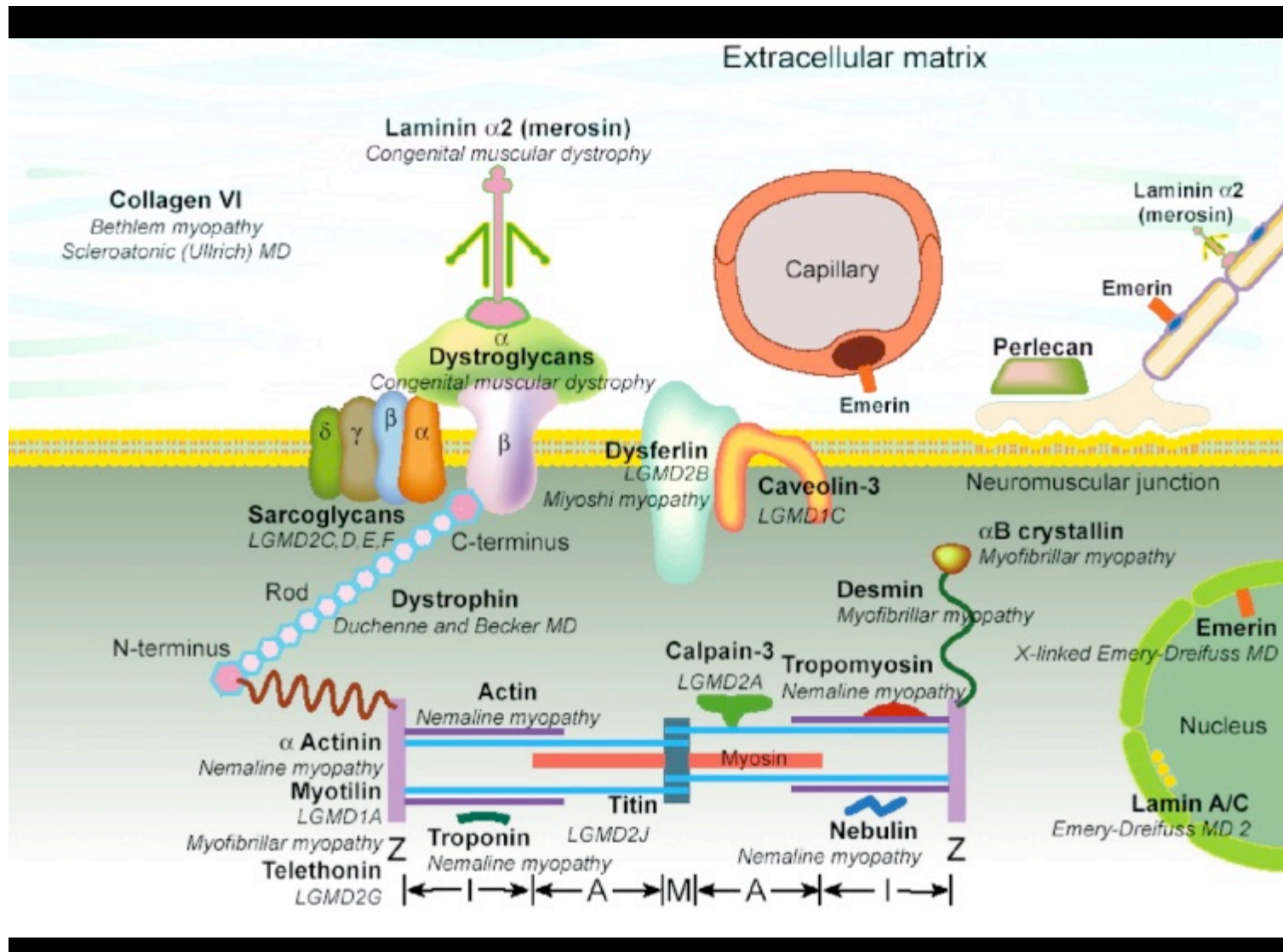
Začátek v dětství, porucha chůze, peroneální paréza, atrofie svalů, deformita nohy (pes excavatum)

- **I. typ (Charcot-Marie-Tooth)**, 17p11.2 (PMP 22- peripheral myelin protein 22), demyelinizační typ, na EMG rychlosti vedení 9-38m/s
- **II. typ –axonální typ**
- **Tomakulózní neuropatie, neuropatie se sklonem k tlakovým parézám** – přechodné obrny nervů po mírné kompresi nebo traumatu

# Progresivní svalové dystrofie

- 50% všech svalových onemocnění
- Dědičnost – AD, AR, GR / nová mutace
- Převažují pletencové formy postižení
- Dysfunkce proteinů v oblasti: sarkolematické membrány – extracelulární matrix – jaderné membrány – kontraktilní aparát

# Svalové dystrofie





# Myopatický syndrom

- Postupný pokles síly a hybnosti
- Pomalu vyhasínají reflexy šlachové
- Snížená idiomuskulární dráždivost (IMD)
- Narůstající svalové atrofie (častěji v oblasti pletencového svalstva), event. pseudohypertrofie
- Nejsou poruchy citlivosti, dysestézie, fascikulace
- Myalgie vzácně
- Dif.dg: amyotrofický sy – spinální sv.atrofie

# Pomocná vyšetření

- ↑ sval.enzymů (CK,CK-MB, LD,AST) a myoglobinu v séru
- Typický EMG nále z - úzké polyfázické akční potenciály o nízké amplitudě
- Molekulárně genetické vyšetření, next generation sequencing
- Svalová biopsie v současné době již vzácně, při negativitě genet. vyšetření: histologické, imunohistochemické vyš., vyš. mitochondr. enzymů
- Kardiologické vyš. (kardiomyopatie, arytmie)
- MR spektroskopie a MRI svalu

# Dystrofinopatie

- X-recesivně vázané, 30% spontánní mutace
- Delece/duplikace, méně často bodová mutace dystrofinového genu (Xp21) → chybění nebo snížení dystrofinu, stabilizuje sarkolemu během kontrakce a relaxace svalu  
největší známý gen o 79 exonech – identifikován r 1986
- Duchenneova svalová dystrofie – DMD
- Beckerova svalová dystrofie – BMD
- Syndrom křečí, myalgie, myoglobinurie
- X-vázaná dilatační kardiomyopatie
- Manifestní přenašečky (mírná svalová slabost, v 90% známky postižení myokardu)

# Progresivní svalová dystrofie Duchenneova

- Výskyt 1: 3 500 chlapců
- Začátek potíží v dětském věku na pletenci DK + pseudohypertrofie lýtek
- Prvním příznakem je náhodně zjištěná elevace ALT, AST. Při výskytu izolované hyperCK-émie u dítěte do 3 let věku je riziko DMD 80%.
- Elevace CK do 100 násobků normy
- V 1/3 případů mentální retardace
- Dilatační kardiomyopatie (50%), sinusová tachykardie, arytmie
- Chůze do 10-12 let věku
- Úmrtí 30.- 40.rok (respirační selhání, kardiomyopatie)

# Progresivní svalová dystrofie Beckerova

- Výskyt 1: 20 000 mužů
- Beckerova forma začíná později a má pomalý průběh

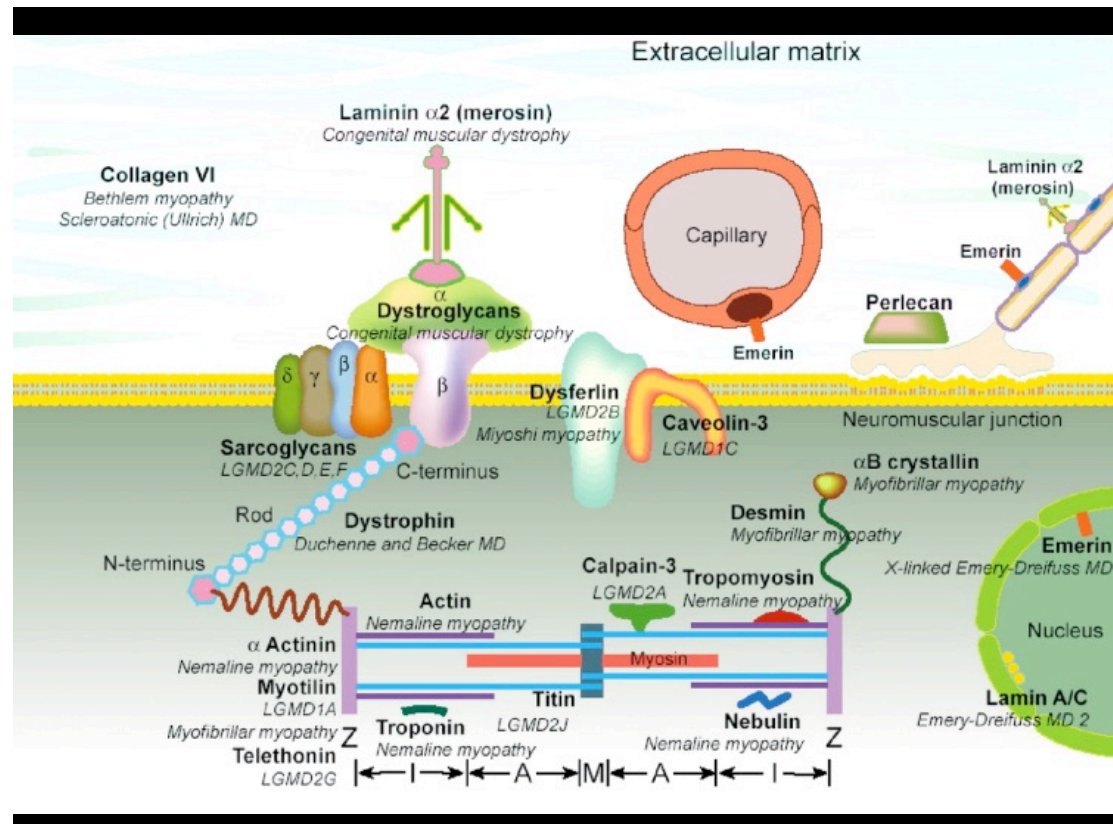
# Pletencové myopatie

- AR – porucha dystrofin asociovaných proteínů – sarkoglykanů ( $\alpha$ - $\delta$ ): mohou napodobovat Duchennovu dystrofii

calpain, dysferlin

- AD

caveolin, laminin



# Facioscapulohumerální dystrofie

- 3. nejčastější hereditární svalová dystrofie
- Výskyt 1-4:100 000, AD, delece v tandemovém repeatu telomerické oblasti 4q35
- Začátek v 1.dekádě (někdy i kojenecký věk)
- Oslabení pletence HK, asymetrické
- Postižení mimického sv.
- Postižení pletence DK a peroneálního svalstva
- Ztráta sluchu
- Retinální vaskulopatie

# Terapie svalových dystrofií

- Kortikoidy u DMD, prodloužení chůze o 2-3 roky
- Podpůrná - koenzym Q 10, vitaminy E, B, D, L-Karnitin
- Rehabilitace, protetická péče
- Ortopedické operace
- Neinvazivní noční ventilace, ev s přechodem na denní ventilaci/invazivní ventilaci
- Léčba kardiomyopatie

## DMD

- Ataluren- antisens oligonukleotid, pro pacienty s bodovou mutací (tj asi 10% pacientů)
- Exon skipping (delece)- změna fenotypu na BMD



# Kongenitální myopatie

Specifické strukturální změny svalových vláken:

- Nemalinová myopatie
- Centronukleární (myotubulární)
- Central core
- Desminopatie
- Kongenitální disproporce svalových vláken

# Kongenitální myopatie

- Časný začátek – do 5 let věku, hypotonie, slabost, zpomalení motor. vývoje, ptosa, lehká paréza okohybných a mimických svalů
- Většinou benigní průběh s mírnou progresí
- Těžké neonatální formy s fatálním průběhem x manifestace až v dospělosti
- CK je norm., EMG neprůkazné, diagnostické je genetické vyšetření (next generation sequencing) nebo svalová biopsie

# Myotonická dystrofie I. typu

- AD, 19q13, expanze trinukleotidů (CTG) > 50, stupeň expanze koreluje s mentální retardací
- Fenomén anticipace
- Nejčastější forma svalové dystrofie u dospělých
- Multiorgánové postižení:
  - Kosterní svaly, hladké svaly (dysfagie, zácpa, megakolon)
  - Srdce (arytmie, náhlé úmrtí, kardiomyopatie)
  - Mozek (hypointenzity v bílé hmotě na MRI, mentální retardace, hypersomnie)
  - Oko (katarakta)
  - Endokrinopatie

# Myotonická dystrofie I. typu

- Difuzní svalová slabost, začínající distálně (peroneální postižení)
- Atrofie masseterů, mimických svalů
- Typická ústa tvaru obráceného V
- V předškolním věku příznaky myotonie

## Kongenitální forma

- Projevy již intrauterinně (snížené pohyby, polyhydramnion)
- Hypotonie, kontraktury (arthrogryposis), respirační insuficience
- Mentální retardace

# Metabolické myopatie

## Glykogenóza II. typu, Pompeho choroba

- Deficit kyselé maltázy, AR
- Výskyt 1: 40 000
- **Infantilní forma** – úmrtí do 1 roku věku, hypotonie, kardiomyopatie, makroglosie, hepatomegalie
- **Juvenilní forma** – zpomalený PM vývoj, pseudohypertrofie lýtek, připomíná DMD, respir. insuficience
- **Adultní forma**
- **Dg. enzymatická aktivita v lymfocytech**
- **Možnost terapie - substituce enzymu**

# Kongenitální myastenické syndromy

- Převážně AR, geneticky podmíněné poruchy N-S přenosu na presynaptické nebo postsynaptické úrovni
- Nejčastější je porucha epsilon podjednotky AChR
- Začátek příznaků variabilní
- **V novorozeneckém věku:** poruchy sání, slabý pláč, porucha okulomotoriky, respirační potíže (apnoe)
- PM vývoj opožděný
- **Kolísavá oftalmoplegie**, ptosa během dětství s postupnou progresí, slabost mimických svalů
- **Generalizovaná únava a slabost v závislosti na námaze**
- Těžká slabost svalová a respir. insuficience při horečce
- Možnost terapie závisí na typu syndromu

# Maligní hypertermie

- Může být způsobena zejména halogenovanými anestetiky, depolarizujícími myorelaxancii (sukcynylcholin)
- Hypertermie, svalová hypertonie a nekróza
- Myoglobinurie, oběhový šok
- Uvolnění vápníku do sarkoplasmy, spasmus svalů, aktivace glykogenolýzy, rabdomyolýza
- Terapie dantrolen
- Riziko u DMD, BMD, myotonické dystrofie