

# A neuromusculáris betegségek csoportosítása, klinikuma és diagnosztikája

Dr. Herczegfalvi Ágnes

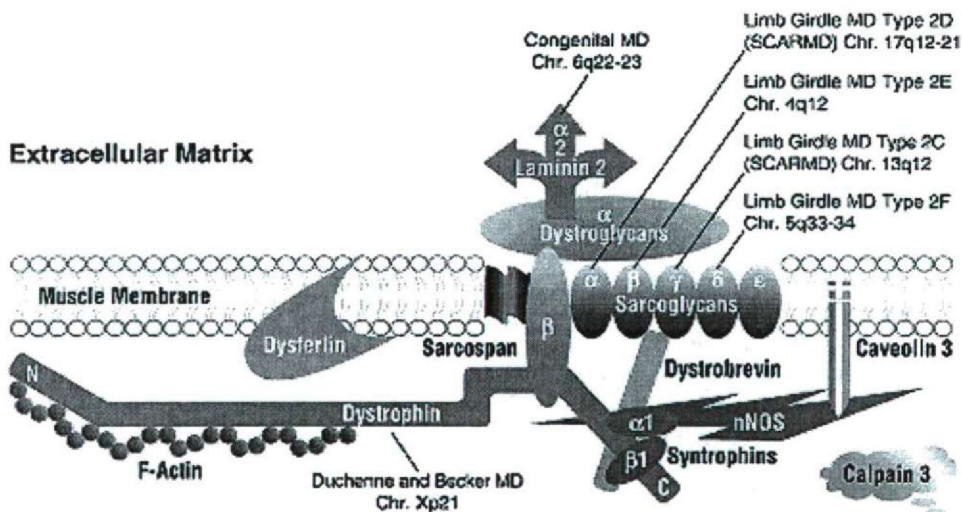
MRE Bethesda Gyermekkórház Neurológia, Budapest

1970-es évek vége: új korszak a betegségek diagnosztikájában:

- molekuláris genetikai vizsgálatok bevezetése
- Sarcolemma-fehérjék megismerése (IHK, Western blot)

*Képzővizsgálatok*

- új betegségcsoportok felismerése
- betegségek etiológiájának tisztázása
- jelentősen megváltozott a neuromusculáris betegek kivizsgálása
- pontosabb lett a diagnosztika
- számos betegségben lehetséges magzati diagnosztika



Intracellular Matrix

## 1. ábra. Sarcolemma-fehérjék és szerepük az izombetegségekben *Neuromuscularis betegségek csoportosítása*

- Motoneuron betegségek
- Motoros gyökök betegségei
- Perifériás idegek betegségei
- Neuromuscularis transzmisszió bet.

○ Primer izombetegségek  
(World federation of Neurology, Res. Group on Neuromusc. Dis., 1988)

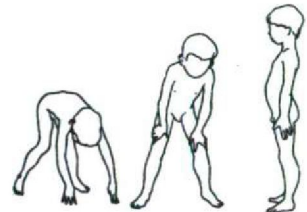
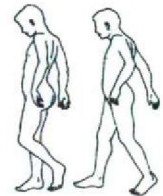
*Motoros egység betegségei*

ANTERIOR HORN	AXON	NM JUNCTION	MUSCLE FIBER
<b>SPINAL MUSCULAR ATROPHIES (SMA)</b>  Types 1-4  (Werdnig-Hoffman) (Kugelberg-Welander)  A. L. S.	<b>NEUROPATHIES</b>  H. S. M. N.  (Chancot-Marie-Tooth, Déjerine-Sotás, - others)  H. M. N. H. N. A.	<b>MYASTHENIAS</b>  Myasthenia gravis  Congenital myasthenic syndromes	<b>DYSTROPHIES</b> Duchenne/Becker Limb girdle (LGMD) sarcoglycanopathies Emery-Dreifuss/FSH  <b>MYOTONIC</b> Sd Steinert/Thomsen  <b>MISCELLANEOUS</b> Mitochondrial Congenital Metabolic Myositis

**Neuromuscularis betegségek klinikuma**

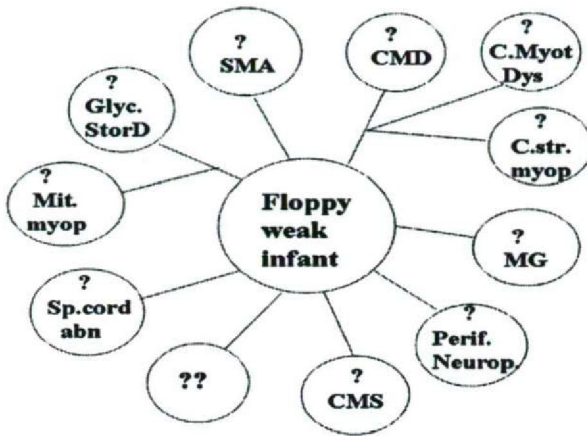
*Izombetegségek klinikai tünetei*

- izomhypotonia
- izomgyengeség (progr.)
- izomatrophia
- „kacsázó járás” /waddling gait/
- Gowers' manoeuver
- kontrakturák
- facialis izmok gyengesége
- ophtalmoplegia, ptosis
- légzészavar



*Izomhypotonia*

- az újszülött, v. csecsemő bizarr, szokatlan testhelyzete
- csökkent ellenállás a passzív mozgásnál, mozgásnál
- az ízületek nagyfokú lazasága
- az újszülöttek mozgásszegények



2. ábra.  
Floppy baby sy.

Eldöntendő kérdés:

Mi okozza a hypotóniát ??

Közp. idegr. bet.? Periferiás? Egyéb?

Milyen vizsgálatok szükségesek?

Hol?

**Arthrogryposissal társuló betegségek**

*Neuromuscularis*

- Cong. izomrost aránytalanság
- Cong. izomdystrophia
- SMA
- Dystrophia myotonica
- Vertebralis segmentalis dysplasia
- Spina bifida

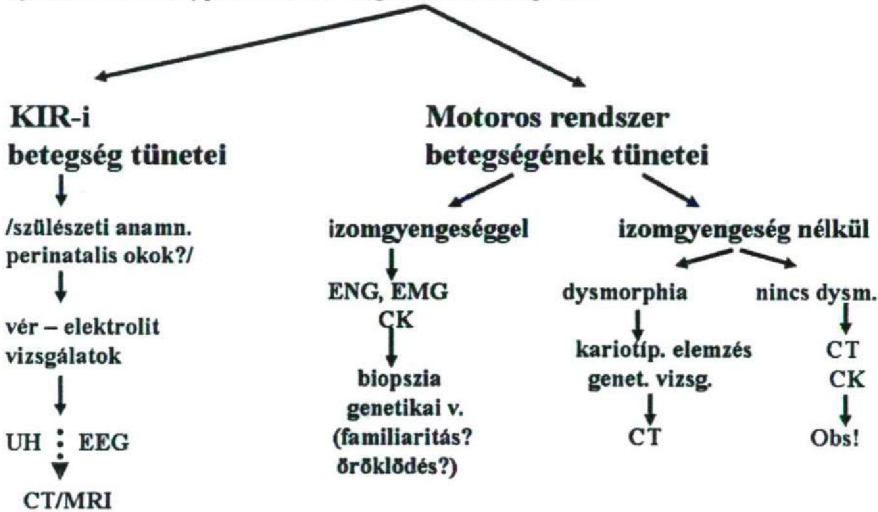
*Egyéb*

- Oligohydramnion
- Uterus bicornus
- Renalis agenesia
- Larsen sy.  
(arthrogryposis + dysmorphiás jelek)
- Idiopathiás

*Újszülöttkori hypotonia izomgyengességgel (Dubowitz)*



*Újszülöttkori hypotonia kvizsgálásának lépései*



*Congenitlis myopathiák általános jellemzői*

*Tünetek*

- generalizált izomhypotonia
- izomatropia
- izomgyengesség (törzs, végtagok)
- légzészavar
- nyelészavar
- lassú motoros fejlődés
- hypo-areflexia
- csontdeformitások



### *Congenitlis myopathiák kísérő tünetei*

Szív:

- cardiomyopathia
- vezetési zavar
- hirtelen halál

KIR: agyi strukturális elváltozások, kognitív deficit

Jellemző:

- a progresszív zajlás,
- örökletesség

### *Congenitlis myopathiák csoportosítása*

- Nemaline myopathia
- Central core myopathia
- Myotubularis myopathia
- Cong. rosttípus aránytalanság
- Ritka formák

### *Nemaline myopathia*

2 típus: 1. Súlyos lethalis congenitális forma – fetal. akinesia. Kezdet: gr.

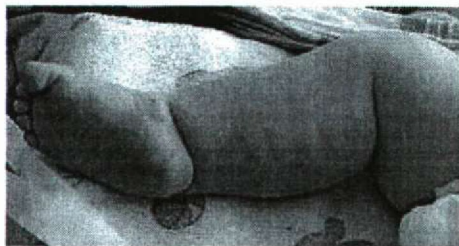
2. trimeszter, polyhydramnion; ízületi contracturák (multiplex); tüdő hypoplasia. 2. Gyermekkor (gyakoribb)

Jellemző tünetek:

- gener. izomhypotonia, prox/dist/
- gyenge fejkontroll
- lassú motoros fejlődés
- gyenge sírési hang, dysphagia
- légzészavar
- scoliosis, csontdeformitasok

KIR: kognitív zavarok

Arthrogryposis: súlyos congenitális formákban



**3. ábra. Distalis gyengeség és contracturák (A Connolly)**

*Nemaline myopathia (AD, AR)*

Genetikai háttér:

Congenitális forma:

- $\alpha$ -Aktin, Nebulin  
(2q21.2-22)
- Troponin T1 mutáció

Gyermekkori forma:

- $\alpha$ -Aktin, Nebulin,
- $\alpha$  – tropomyosin  $\beta$ -  
(TPM3) (9p13),
- tropomyosin  
(TPM2)(1q21-q23)

*Central core myopathia (AD)*

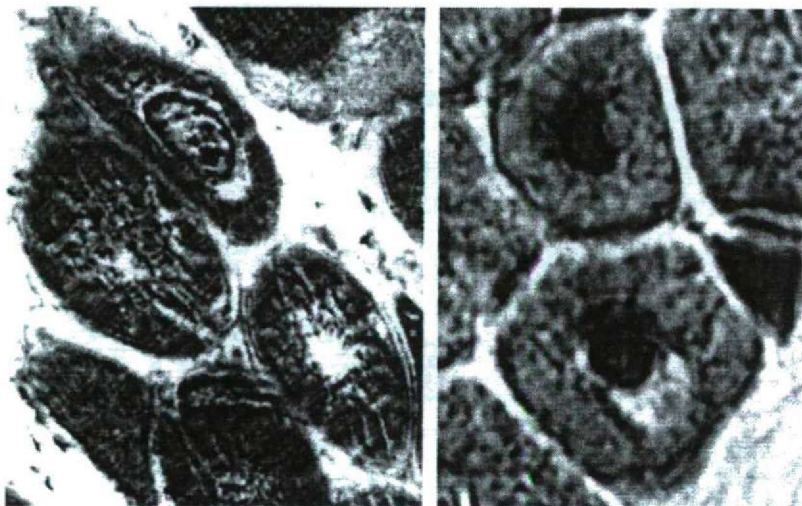
Jellemző:

- benignus zajlás
- gracilis izomzat
- prox. túlsúlyú  
izomgyengeség
- izomhypotonia
- reflexek gyakran  
megtartottak
- csontdeformitások
- scoliosis
- se CK+/-

*Myotubularis myopathia (X rec/AD)*

Jellemző tünetek:

- sp.abortus
- renyhe magzatmozgások
- polyhydramnion
- gyakori halvaszülés
- floppy baby tünetei
- légzészavar
- nyelészavar
- gyenge szopási készség



4. ábra. Centrális magok

### *Congenitális izomdystrophiák*

- Walker–Warburg Sy. (WWS)
- Muscle–Eye–Brain dis. (MEB)
- Fukuyama Cong Izomdystr. (FCMD)
- Cong. Izomdystr. (MDC1C)

### *Congenitális izomdystrophiák (AR)*

#### Glycosyltransferase gének

- Walker–Warburg sy (WWS): POMT1
- Walker–Warburg 2: POMT2
- Muscle–eye –brain disease (MEB): POMGnT1
- Fukuyama Congenital muscular dystr (FCMD) Fukutin
- MDC1C: FKR
- MDC1D: LARGE

### *Walker–Warburg sy. (WWS)*

CMD legsúlyosabb formája (glycosylatio zavara). Érintett:

- KIR
- izom
- szem

Gén defektus:

- POMT1: 9q34
- POMT2: 14q24
- Fukutin: 9q31
- FKR: 19q13
- 65% nem kimutatható

Motoros tünetek: hypotonia.

KIR: convulsio, mentalis retardatio

Szem: cong.caracta, microcornea, lencse homály,retina elv, opticus, atr, coloboma, macula hypoplasia, atrophia.

Egyéb: testicularis atrophia, se CK mérs. emelkedett.

### *Muscle–eye–brain disease (MEB) /POMGnT1/(9q31-q33)*

CMD enyhébb formája.

Jellemző: lassú motoros fejlődés, izomhypotonia.

KIR: mentalis retardatio. Lissencephalia, polymicrogyria.

Szem: myopia, glaucoma, retina dysplasia, juvenilis cataracta, Se CK emelkedett.



*Fukuyama Congenital muscular dystrophy (FCMD). Fukutin; Chromosome 9q31-q33; AR*

Fukutin protein:

- expresszálódik az agyban (mRNA)
- vázizomban IHK: – nem vizsgálható

Tünetek enyhébbek, mint WWS és MEB

Motoros tünetek: hypotonia, izomgyengeség és atrophia, spasticitas+/-

Arc: diplegia facialis.

Skeletalis def: contractura, kyphosis.

KIR:

- convulsio
- mentalis retardatio (IQ 30–50)
- progr. Hydrocephalus
- migrációs zavar, micropachygyria, II. typ. lyssenceph.

Egyéb: se CK mérs. emelkedett.

*Congenitális izomdystrophia (CMD/AR). Laminin  $\alpha 2$  mutáció (6q22)*

Tünetek: hypotonia, súlyos izomgyengeség, /prox +dist/ és atrophia, arcizom is érintett.

Arc: diplegia facialis.

Skeletalis def: contractura (multipl).

KIR.: intellectus megtartott, convulsio +/- (20%), fehérállományi laesio.

Egyéb: enyhe demyel. polyneuropathia, légzészavar (15–30 é kor), se CK emelkedett



**5. ábra.**  
**Pectoralis redő súlyos vállövi izomgyengeséggel**



*Congenital myotonic dystrophy (DM) AD*

Grav. alatt: polyhydramnion, renyhe magzatmozgások, arctartás, koraszülöttség.

Születéskor: dipl. facialis, gener. izomhypotonia, respir. zavar, szopási-nyelési nehez., vékony bordák, contracturák, magasan álló rekesz, CK: normális.

EMG: nincs myotonia!

Anya vizsgálata fontos! Prenatalis vizsgálat lehetséges!

*Izomdysstrophíák (1855: Duchenne, 1879: Gowers)*

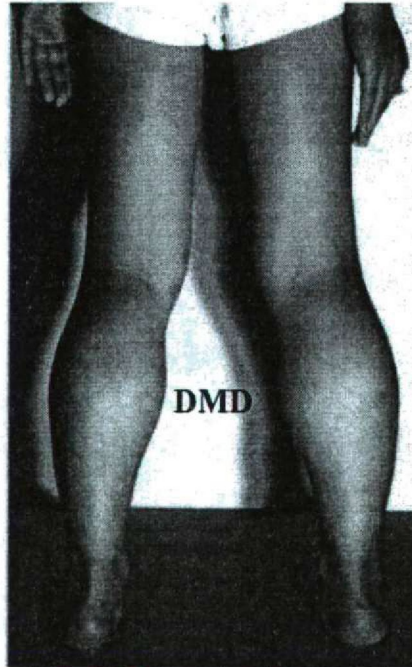
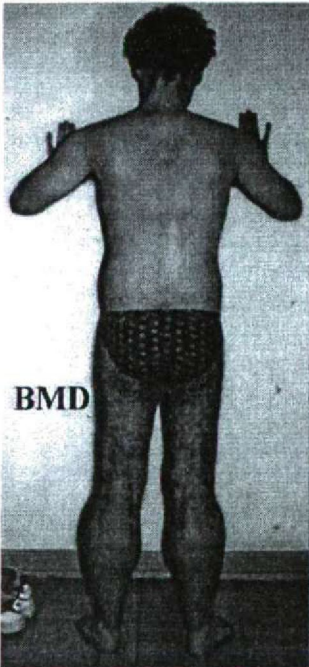
Öröklődés: X-hezközött recesszív. Előfordulási gyakorisága 1/3500 (DMD) 1/30000 (BMD).

Oka: dystrophin hiány az izomban.

Gén lokusz: Xp21.

Klinikai tünetek (kezdet: 2–6 év)

- járászavar (kacsázó járás)
- izomgyengeség (progr)
- pseudohypertrophia
- izomatrophia
- contracturák, deformitasok (később)



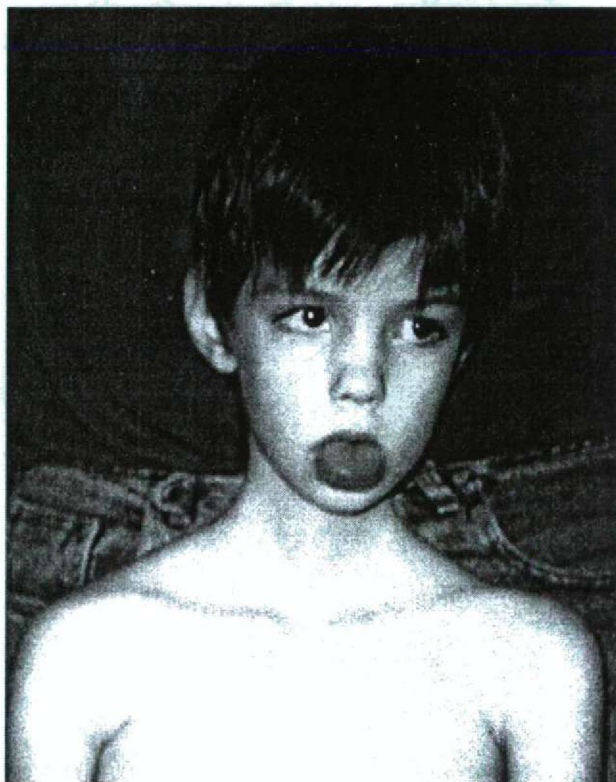
6. ábra.  
Pseudo-  
hypertrophia

*A BMD/DMD betegség genetikai háttere, patomechanizmusa*

- A dystrophin gén (Xp21) 2.5 Mb méretű, 79 exont tartalmaz és 14 kb méretű mRNS-t kódol.
- A géntermék a dystrophin fehérje (427 kDa), sarcolemmában lokalizálta dystrophin-asszociált glycoprotein komplex részeként.
- A DMD esetén a dystrophin teljes hiánya, BMD esetén csökkent mennyisége mutatható ki.

*A betegség kialakulásában szerepet játszó géndefektusok*

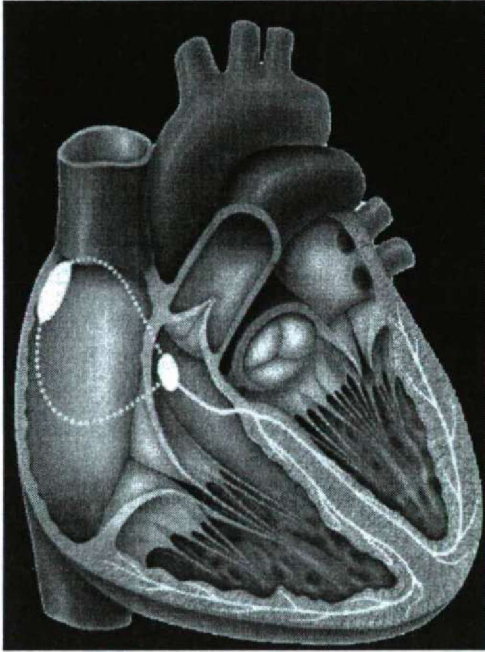
- Deléciók (60%), hot-spot régiók a gén proximális és distalis részén
- Duplikációk (5%)
- Pontmutációk (35%)
- Minden harmadik esetben új mutáció alakul ki
- A mutáció következményei (frame-shift/leolvasási keret hipotézis)
- „in-frame” mutáció – BMD fenotípus
- „out of frame” mutáció – DMD fenotípus



**7. ábra.**  
**Macroglossia.**  
**Izomdystrophiában**  
**előfordul, de nem**  
**specifikus tünet**

*A szív is érintett lehet a neuromuscularis betegségekben*

- DMD, BMD +++
- Myotonic dystrophy +++
- Kearns-Sayre ++
- Desminopathies ++
- Sarcoglycan deficiencies +/-



**8. ábra.**  
**Elkülönítendő az ingerületvezetési zavar és a bal kamra hypertrophia**

### ***Neuromuscularis betegségek diagnosztikája***

#### ***Izombetegségek diagnosztikája***

Multidisciplinaris team-munka: neurológus, molekuláris genetikus, patológus, genetikai tanácsadást végző orvos, nőgyógyász.

Kivizsgálás menete:

- Anamnesis: családi előfordulás, pedigree, consanguinitas,
- Klinikai vizsgálat, tünetek feltérképezése
- Laboratóriumi vizsgálatok: CK - lizoszomális enzim, vázizom (MM), szívizom (MB), agy (BB)
- ENG - MIVS, SIVS meghatározása felületi elektróddal
- EMG - myogen, neurogen laesio elkülönítése
- Molekuláris genetikai vizsgálat
- Izom/idegbiopszia morfológiai, hisztokémiai, IHK



- EM - ultrastruktúra vizsgálat
- EKG (ECHO) cardiomyopathia, ingerületvez. zavar
- Izom UH
- Légzésfunkció vizsgálata

*Molekuláris diagnosztikai vizsgálatok*

- Multiplex PCR reakció – 2 x 9 exon vizsgálata egyidejűleg
- Southern blot analízis – cDNS próbákkal
- (XJ10, 7b8, 30.2, 30.1, 47.4, 60.1)
- Immunhisztokémiai vizsgálat
- Western blot technika – fehérje analízis

