

III./10.2. Pathomechanismus, etiológia



A fejezet elsajátítása után képes lesz a leggyakoribb izombetegségek háttérében álló patomechanizmusok megértésére.

Kulcsszavak: hereditér myopathia, izomdystrophia, myasthenia garvis, endocrin myopathia

A fejezet felépítése



Az izombetegségeket etiológiájuk alapján az alábbi nagy csoportokba sorolhatók.

- A.) Hereditér (genetikusan determinált)
- B.) Immunológiai eredetű
- C.) Endokrinológiai eredetű
- D.) Toxikus
- E.) Infekciózus

A.) Hereditér etiológia



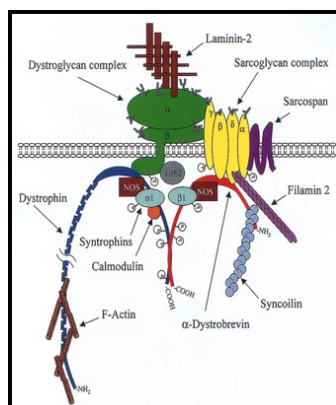
A hereditér izombetegségeket a molekuláris pathomechanismus alapján az alábbiak szerint klasszifikáljuk:

- 1.) Sarcolemma és extracellularis matrix rendellenességek,
- 2.) Myonuclearis rendellenességek,
- 3.) Lysosomalis rendellenességek,
- 4.) Myofibrillaris és cytoskeletalis deformitások ,
- 5.) Metabolikus rendellenességek.

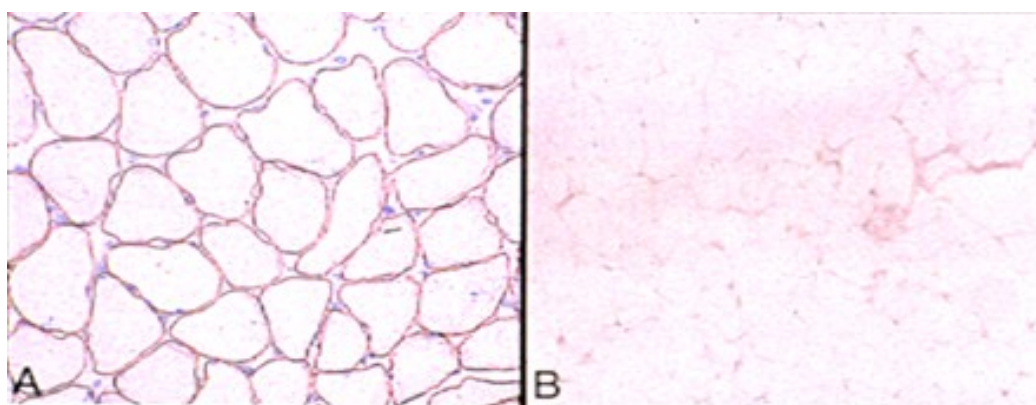
A klasszikus felosztás manapság egyre inkább ezek a csoportok váltják föl.

A dystrophin az izomsejt cytoskeletalis actinját az extracellularis matrixhoz kötő komplex legnagyobb kapcsolódó fehérjéje. Deficienciája Duchenne/Becker típusú izomdystrophiát okoz. 1: 3500/újszülött fiú a betegség incidenciája. A dystrophin gén az X kromoszómán található, spontán mutációja azért gyakori, mert ez a legnagyobb human gén. Az esetek 66 %-ban deléciók okozzák a betegséget, melyek lehetnek *in frame* vagy *out of frame* deléciók, a fennmaradó 33 %-ban pontmutációk találhatók. Az *out of frame* deléció a súlyosabb tünetekkel járó és rosszabb prognózisú Duchenne dystrophiát okozza, ebben az esetben teljesen hiányzik a dystrophin expressziója az izomrostokban, míg az enyhébb lefolyású *in frame* deléció Becker típusú formát eredményez. Ezeknek a betegeknek az izomrosjaiban parciális dystrophin expresszió figyelhető meg. A pontmutációk közül a legsúlyosabb tüneteket a korai *stop codon* okozza a fehérje nagyon korai csonkolása következtében.

A limb girdle (végtagöv) típusú izomdystrophiák (LGMD) genetikailag nagyon heterogének. Autoszomális domináns (AD) és autoszomális recesszív (AR) formái is ismertek. A betegség háttérében a sarcolemmához kapcsolódó proteinek (sarcoglycanok, caveolin, dysferlin), vagy egyes cytosolicus molekulák (pl. calpain, telethonin, titin stb.) rendellenessége áll. A dominánsan öröklődő végtag öv típusú izomdystrophia háttérében eddig három gén, a myotilin, lamin A/C, caveolin-3 hibáját igazolták. A többi típus recesszív öröklődést mutat.



1.ábra: Az izomdystrophiák etiológiája szempontjából legfontosabb fehérjék: a dystrophin a sarcomerikus actint az extracelluláris proteinekkel köti össze az ún. dystrophinhoz kapcsolódó proteinek segítségével.



2.ábra: Hiányzó dystrophin expresszió DMD-ben. A kontroll izomban (A) valamennyi izomrostban látható dystrophin expresszió, míg a beteg DMDs izomban (B) a dystrophin nem expresszálódott.

Az AD öröklődő facioscapulohumeralis izomdystrophia (FSHD) genetikai vizsgálata során a 4q35 kromoszómán elhelyezkedő D4Z4 repeatek számának csökkenése igazolja a betegséget 90%-os biztonsággal. A betegség kialakulásáért a mutált D4Z4 locuson következtében megváltozó pro-apoptotikus molekula a DUX4 gén expresszió változása a felelős.

A dystrophia myotonica I. típus egy AD trinukleotid repeat betegség melyben a myotonin protein kinase gén (DMPK, 19q13.3) kóros CTG-expanziója okozza a kórképet. A megnövekedett CTG hurok az RNS kötő fehérjék változásához vezet ami az RNS-ek funkcióját befolyásolja. Ez magyarázza a multisystemás betegség tünetegyüttesét.

Az ion-csatorna betegségek közül a kloridcsatorna CLCN1 gén AD és AR öröklődésű Thomson és Becker típusú myotonia említendő. A csatorna megváltozott klorid ioncseréje az izom kontrakciójának és relaxációjának zavarát vonzza maga után.

A hereditár metabolikus myopathiak közül a legfontosabbak:



1. az oxydatív phosphoryláció károsodását követő mitochondriális myopathia, amely háttérben vagy a mitochondriális DNS különböző mutációi, vagy a nuclearis DNS mitochondrialis proteinek kódoló, vagy a mitochondrialis enzim szabályozó génei állhatnak. Az mtDNS pontmutáció maternálisan öröklődnek, a deléciók gyakran sporadikusak, de lehetnek maternális öröklődésűek is. A nukleáris genom által meghatározott mitochondrialis myopathiak Mendeli öröklődésmódot mutatnak.

2. a glycogenolysis zavarok közül a McArdle betegség, melyet genetikusan meghatározott myophosphorylase deficiencia okoz. A myophosphorylase javarészt az izomban expresszálódó glycogen lebontásáért felelős enzim,

3. a lysosomal glycozen tárolásos zavart okozó Morbus Pompe betegség, melyet genetikusan meghatározott savasmaltáz (alpha-glucosidase) deficiencia okoz,

4. a lipid tárolásos zavar okozta myopathia amely oka carnitin deficiencia, illetve a karnitin-palmitoiltransferase II (CPTII) hiánya.

B.) Immunológiai etiológia

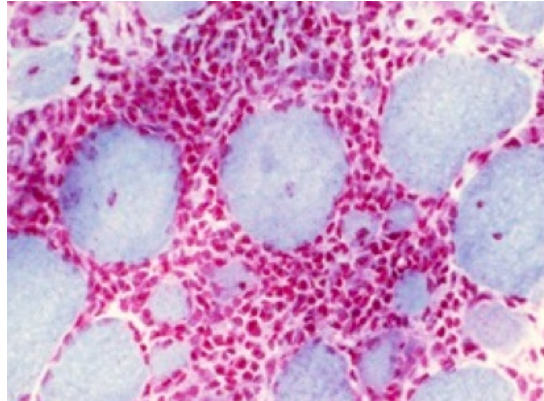


Idiopathiás inflammatorikus myopathiák

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiákban gyulladásos pathológiát a dermatomyositis, a polymyositis és az inclusios testes myositis kórképben találunk.

A dermatomyositis pathomechanismusa: humorális immunválasz következtében az érfalban és az endotheliumban membrane attack complex rakódik le. Ez a complex károsítja az érfalat, a kapillárisok elhalnak, izomnekrózis alakul ki.

A polymyositis esetében CD8 pozitív T lymphocyták és macrophagok endomysialis infiltratumot alkotnak.



3.ábra:Az egyes izomrostok között endomysialis gyulladásoos sejtinfiltráció látható.

Az inclusiós testes myositis alapja az izomsejtek magvainak károsodása, ennek jeleként intranuklearis filamentstruktúrák láthatóak (rimmed vacuoles), továbbá endomysialis lymphocyta infiltráció is jelen van.

Myasthenia gravis

A myasthenia gravis autoimmun betegség, az esetek 80-90%-ban a postsynaptikus acetylcholin receptor elleni antitest okozza a neuromuscularis transmissio zavarát. Az antitest képződéséért a tymusban kórosan megjelenő ACh-receptort exprimáló myoidsejtek felelősek. A fennmaradó 10-20%-ban standard módszerekkel nem detektálhatóak anti-AChR antitestek. Ezekben az esetekben más antitestek lehetnek jelen. A legfontosabb ezek közül az izom specifikus kináz (muscle-specific kinase; MuSK) ellenes antitest.

Myasthenia gravis klinikai tüneteit utánozza, de neurofiziológiailag jól elkülöníthető az Eaton-Lambert syndroma, ami egy klasszikus paraneoplasias syndroma. Kis sejtes tüdőrák mellett írták le eddig leggyakrabban.



C.) Endokrin etiológia

Pajzsmirigy-, mellékpajzsmirigy diszfunkció, Cushing-kór, és a hypophysis elégtelenség gyakran okoz myopathiát. Az endokrin myopathiákat ld. a belgyógyászati betegségek neurológiai következményeit tárgyaló III.11. fejezetben.



D.) Toxikus etiológia

Iatrogen etiológia

Számos gyógyszer, vegyszer és toxin károsíthatja a human vázizomsejteket és okozhat myopathiát. A toxikus anyagok vagy izomrostnecrosist (pl. ethanol), vagy lysosomal proliferatiót (chloroquin), vagy inflammatiót (penicillamine), vagy mitochondrialis funkciózavart (zidovudine), vagy hypokalemiát (diuretikumok).

Fontosságukra való tekintettel a leggyakoribb iatrogen myopathiákat (pl. steroid, statin okozta izomkárosodás) részletesebben is tárgyaljuk.



A corticosteroid adását követően két szindróma alakulhat ki az acut tetraplegiás myopathia és a chronicus steroid myopathia. Az akut steroid myopathiában az A band vastag filamentumjai desintegrálódnak, myosin monomerek szabadulnak fel. A károsodás ellenére a sarcomerek általános integritása megtartott, ami azért fontos, mert a pathogenetikus faktorok megszűnését követően az új myosin synthesis relatíve gyorsan helyre tudja állítani az izomrost kontraktilis funkcióját. A restitutiót a protein dús diéta és óvatos physiotherapia gyorsítja. A chronicus steroid myopathia háttérben számos metabolikus rendellenesség állhat. Az izomrost proteinjei fokozottan degradálódnak és kevésbé synthetizálódnak. A sarcoplasmikus reticulum Ca felvétele csökken és fokozódik a glycogen synthesis. A glucocorticoidok valószínűleg a steroid receptorokon keresztül fejtik ki cellularis hatásukat. A steroid receptorok csökkenését írták le a denervált és az inaktív izmokban is. (Ez magyarázhatja a az inaktív izmok fokozott fogékonyságát a steroid myopathiára.)

A statin szedés mellett relative gyakran észlelünk serum CK emelkedést, ritkán pedig rhabomyolysis is bekövetkezhet. A háttérben álló biokémiai folyamatok pontosan még nem ismertek. Genetikai hajlamosítottság esetén a statin szedése következtében az izom CoenzymQ10 szintjének csökkenését figyelték meg.

Összefoglalás



Az izombetegségek etiológiája rendkívül heterogén. A betegségek háttérben leggyakrabban genetikai tényezők valamint autoimmun folyamatok állnak. A iatrogen myopathiák közül a steroid myopathiával találkozunk gyakrabban a mindennapokban. A toxikus myopathiák közül az alkohol, a cocain és chloroquin okozta vázizom rendellenességek a leggyakoribbak.