

МИОТОНИИ



МИОТОНИИ

▣ Определение

Группа клинически и генетически гетерогенных нервно-мышечных заболеваний, характеризующихся патологическим состоянием мышц, выражающиеся в тоническом спазме мышц, возникающем в начале активных движений, и резком затруднении релаксации после сильного сокращения.

Классификация клинико-генетических форм и синдромов миотонии

В. С. Лобзин, И. С. Бузиновский (Ленинград) 1979г

1. Наследственно-семейные формы миотонии

А) Стационарные медленно прогрессирующие формы

- Врожденная (неатрофическая) миотония Томсена.
- Врожденная (неатрофическая) миотония Томсена-Бекера.
- «Приобретенная» миотония Тальма.
- Атрофическая (дистрофическая) миотония или миотоническая дистрофия Гоффмана-Штейнера-Куршмана.
- Миотоническая дистрофия Бекера.
- Клинические варианты миотонической дистрофии (атрофическая миотония «без миотонии», миотония лица и шеи Эрбсле, моносимптомный вариант-«миотоническая катаракта», неонатальная форма дистрофической миотонии).

Классификация клинико-генетических форм и синдромов миотонии

Б) Периодические (рецидивирующие) формы миотонии

- Интермиттирующая миотония Марциуса-Ганземана.
- Врожденная парамиотония с холодовыми параличами Эйленбурга.
- Врожденная парамиотония без холодовых параличей Де Йонга.
- Эпизодическая наследственная миотоническая адинамия Беккера.
- Периодический парамиотонический паралич Беккера.

Классификация клинико-генетических форм и синдромов миотонии

2. Симптоматические формы миотонии (миотонические синдромы)

- Миотонические синдромы у больных миопатиями.
- Миотонические синдромы при периодическом параличе и эпизодической адинамии Гамсторп.
- Миотонические синдромы при заболеваниях внутренних органов и эндокринной системы.
- Псевдомиотония.

Современная классификация наследственных миотоний

(Л.П.Грицио, Б.В.Агафонов.1990г)

1. *Миотоническая дистрофия.*
2. *Врожденная миотония.*
 - Болезнь Беккера
 - Болезнь Томсена
3. *Семейный периодический паралич*
 - Гиперкалиемическая форма*Врожденная парамиотония.*
 - Гипокалиемическая форма.
 - Нормокалиемическая форма.
4. *Синдром Шварца-Джампела – хондродистрофическая миотония с аутосомно-рецессивным наследованием.*

МИОТОНИЧЕСКИЙ СИМПТОМОКОМПЛЕКС (ФЕНОМЕНЫ МИОТОНИЙ)

- Миотония действия/движения
- Миотония перкуSSIONная/механическая
- Миотония электромиографическая

Методика определения миотонических симптомов (феноменов)

- **Миотония движения, действия** – больного просят энергично, быстро и с усилием сжать пальцы в кулак и затем быстро его разжать.

При миотонии сжимание происходит свободно, разжимание – замедленно, с видимым напряжением, на протяжении 10-15 сек.

МИОТОНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ (феноменов)

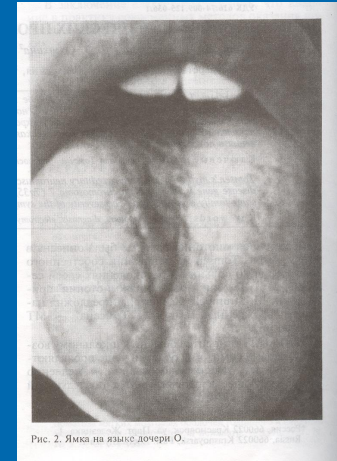
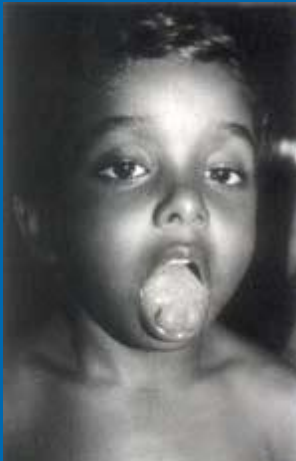
- ПеркуSSIONная, механическая миотония
Определение симптомов «ровика» и «валика»: при ударе молоточком по мышцам плечевого пояса, ягодичным мышцам, четырехглавой мышце бедра возникает длительное сокращение мышечных пучков в виде мышечного «валика».



Рис. 3. Мышечный валик на мышцах предплечья внука В.



МИОТОНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ (феноменов)



- При поперечной перкуссии по языку на месте удара образуется углубление, «перетяжка», удерживающееся несколько секунд, миотонический «ровик».

МИОТОНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ (феноменов)



- При ударе молоточком по тенару возникает спазм мышц, быстрое приведение большого пальца к кисти и медленное, постепенное его отведение.

Методика определения миотонических симптомов (феноменов)

□ Электромиографическая миотония

Выявляются специфические
миотонические феномены:

- ✉ «миотоническая задержка»
- ✉ звуковой эквивалент «шума пикирующего бомбардировщика»
- ✉ «триплетные и дуплетные» миотонические потенциалы

Электромиографическая МИОТОНИЯ

При введении в мышцу игольчатого электрода активное напряжение мышцы или ее перкуссия вызывает появление высокочастотных повторяющихся разрядов, которые вначале увеличиваются по частоте (до 100-150Гц) и амплитуде, а затем уменьшаются; общая продолжительность таких разрядов – 500мс; звуковой эквивалент напоминает гул пикирующего бомбардировщика.



I. ВРОЖДЕННАЯ МИОТОНИЯ ТОМСЕНА



▣ Определение

Миотония Томсена – наследственное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся замедлением расслабления мышцы после сокращения и истинной мышечной гипертрофией, возникающей вследствие нестабильности мембран мышечного волокна из-за нарушения работы хлорных каналов.

Историческая справка

Миотония впервые описана датским врачом Ю. Томсеном в 1876 году, который болел сам и в пяти поколениях своей семьи наблюдал 20 человек, страдающих этой болезнью.

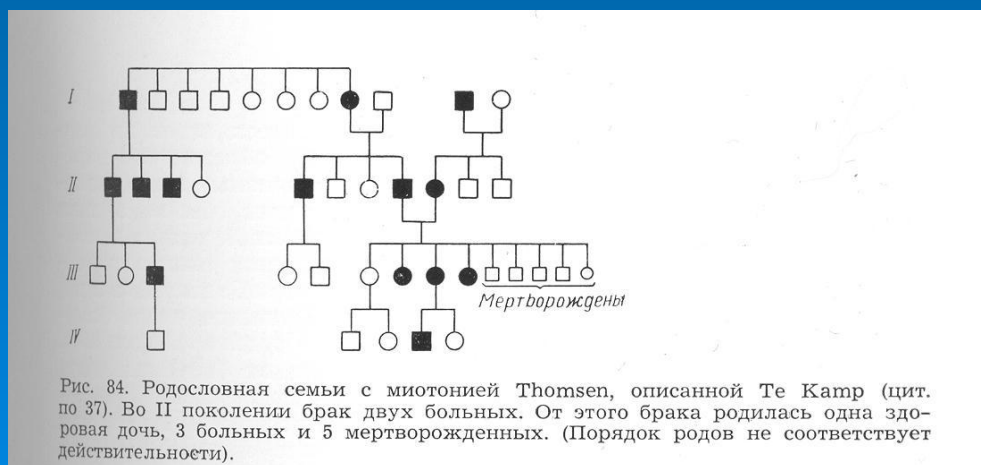
На основании генеалогического анализа автор убедительно показал аутосомно-доминантный тип наследования болезни.

ЭТИОЛОГИЯ

Точечная мутация гена кодирующего белок хлорных каналов скелетной мускулатуры.

Ген заболевания CLCN 1 расположен на хромосоме 7q35, содержит 23 экзона.

Тип наследования аутосомно-доминантный с высокой пенетрантностью гена. Однако часто заболевают лица обоего пола.



ПАТОГЕНЕЗ

- Проведение хлора играет главную роль в детерминации расслабляющего потенциала в сарколемме. Белок мышечных хлорных каналов регулирует электрическую возбудимость мембраны скелетных мышц.
- Экспрессия (проявление) мутированного гена, в виде отсутствия или функциональной неактивности белка, нарушает проникновение хлора в мышечное волокно, что приводит к возникновению электрической нестабильности мембран с низким порогом деполяризации (повторяющаяся деполяризация мышечных клеток) ведущей к длительному сокращению мышц.

Клиническая картина миотонии Томсена

- Дебют заболевания может наблюдаться в грудном возрасте
- Первые симптомы:
 - изменение голоса при плаче
 - затруднение дыхания
 - медленное расслабление лица после плача (маска)
- Сокращение мышц безболезненное



Клиническая картина

По анамнестическим данным, наиболее часто первые признаки болезни отмечаются в возрасте от 1 до 10 лет, а диагностируется в возрасте от 11 до 30 лет.

- Наиболее ранним симптомом миотонии является спазм дистальных отделов рук.
- По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс вовлекаются мышцы ног, а также мускулатура лица, языка, гортани, жевательных мышц, мышцы шеи и туловища.

Клиническая картина

- Выраженность спазма наибольшая в начале движения, особенно если движения совершаются быстро и с сознательным усилием.
- Застывания, спазм исчезают после повторных одноименных движений. Мышца как бы «разрабатывается».

Клиническая картина

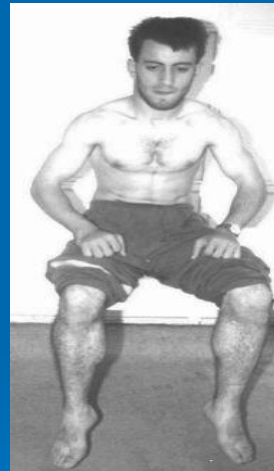
- Дети с миотонией отстают от сверстников в играх, испытывают затруднения в беге, прыжках. Характерна неуклюжесть ребёнка.
- Усиление миотонического феномена возникает на холоде, а также под влиянием сильных эмоций, уменьшение – в тепле, во время отдыха и при приёме небольших доз алкоголя.

Клиническая картина

- В более позднем возрасте основным проявлением заболевания является миотонический спазм и нарушение расслабления в различных группах мышц, возникающий при активных движениях (активная миотония).

Клиническая картина

- В зрелом возрасте миотония может приводить к генерализованной мышечной гипертрофии – атлетизму.



Клиническая картина

- Однако и в детстве мышцы часто имеют вид «геркулесовых мускулов».



II. Врожденная миотония Беккера

▣ Определение

Наследственное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся замедлением расслабления мышцы после сокращения, сопровождающееся миалгией и слабостью проксимальных групп мышц.

Этиология и патогенез аналогичны миотонии Томсена, но с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Клиническая картина миотонии Беккера

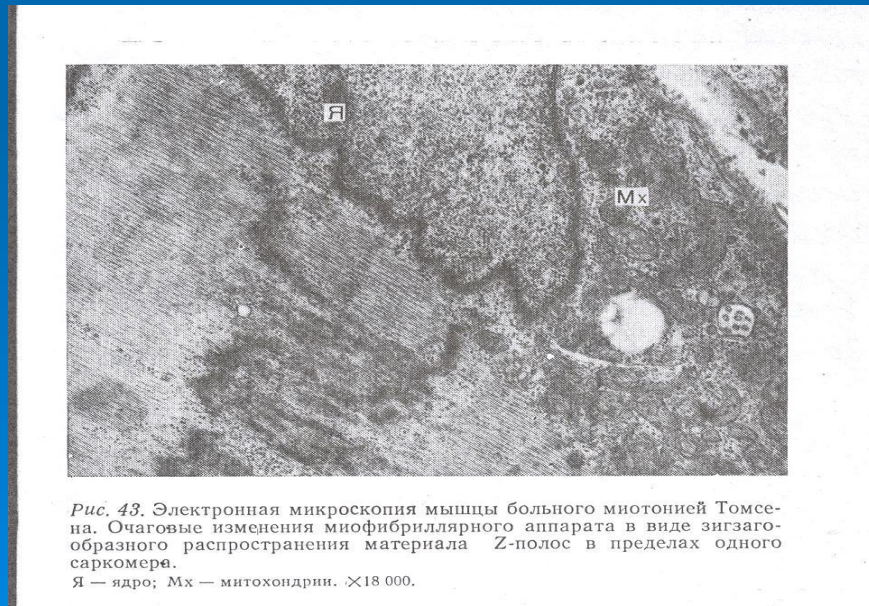
- Названа автором «генерализованной миотонией», так как в процесс вовлекаются практически все скелетные мышцы.
- В большинстве случаев заболевание возникает в возрасте от 4 до 12 лет у девочек и около 18 лет у мальчиков.
- Первые признаки миотонии возникают в мышцах ног, через несколько лет – в мышцах рук. У некоторых больных в поздних стадиях заболевания отмечено вовлечение в процесс лицевой мускулатуры.
- Течение прогрессирующее; может носить преходящий характер.
- Визуально мышца не изменена.

Диагностика миотонии Томсена и Беккера

- Биохимический анализ крови –
характерных маркеров нет.
Уровень КФК в плазме крови не
изменен.

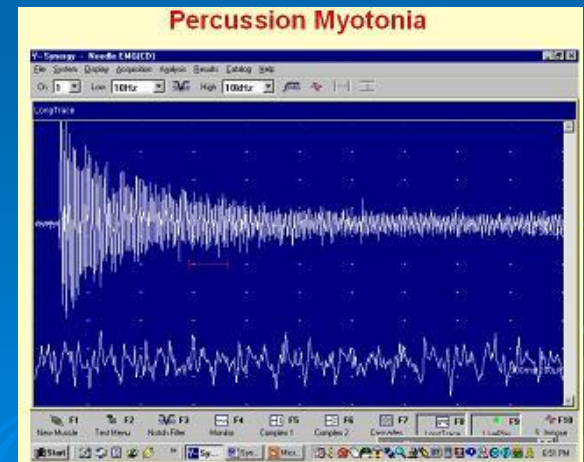
Диагностика миотонии Томсена и Беккера

- Биопсия мышц – специфические морфологические признаки отсутствуют. В большинстве случаев выявляется переменный диаметр мышечных волокон, их гипертрофия и централизация ядер.



Критерии диагноза миотонии Томсена и Беккера

- Основная диагностика:
 - характерные клинические проявления
 - семейный анамнез (тип наследования)
 - выявление мутантного гена в спорных случаях (ДНК-зонды, ПЦР)
 - ЭМГ признаки



Дифф.диагноз

1. С другими формами миотоний-врождённой парамиотонией Эйленбурга.
2. Миотонические синдромы при прогрессирующих мышечных дистрофиях.
3. Дискалимическая пароксизмальная миоплегия.
4. Гликогеноз Мак Ардля.

Лечение

Миотония не всегда требует лечения, а лекарства недостаточно эффективны.

Лечение симптоматическое:

1. Бескалиевая диета.
2. Для уменьшения спазмов лекарственные средства влияющие на мембраны мышечных клеток – Дифенин, Финлепсин (в средних дозировках)
3. Новокаинамид (200-400 мг/сут)
4. Ацетазоламид (Диакарб)
5. Антагонисты кальция (Нифедипин 30-40мг/сут)
6. Кортикостероиды (в тяжелых случаях и коротким курсом)
7. Физиотерапия, тепловые процедуры, массаж, ЛФК, хвойные ванны.
8. Исключить купание в холодной воде и употребление холодных напитков, мороженого.
9. Профессиональная ориентация.

Профилактика

- Возможна дородовая ДНК-диагностика.



Прогноз

- Благоприятный для миотонии Томсена, и менее благоприятный для миотонии Беккера.

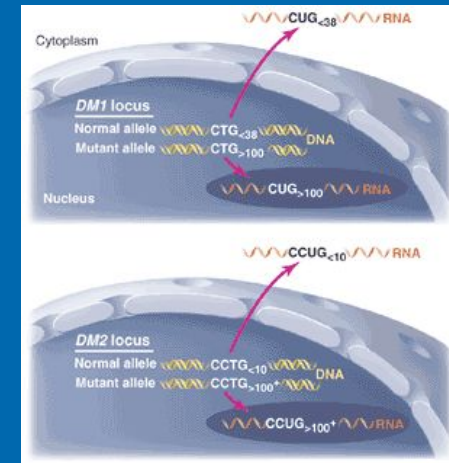
III. Миотоническая дистрофия

- **Болезнь Россолимо-Куршманна-Штейнерта-Баннета** – наследственное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся сочетанием миотонического, миопатического симптомокомплексов и эндокринно-трофических расстройств.

Историческая справка

- Заболевание впервые описано в России Г. И. Россолимо в 1901 году. Штейнерт, Баннет и Куршманн независимо друг от друга в период с 1909 по 1912 года дали подробное описание клинической картины данного заболевания.

Этиология



- Ген заболевания картирован на хромосоме 19q13.2-q13.3, содержит 15 экзонов и обозначается как DMPK ген. Единственный идентифицированный тип мутаций - экспансия тринуклеотидных CTG повторов в нетранслируемой области гена. В норме количество таких повторов колеблется от 5 до 37. У больных количество повторов находится в интервале от 50 до 2000.
- Тип наследования аутосомно-доминантный с высокой пенетрантностью. Экспрессивность гена различная от легких проявлений, до развернутой клинической картины.

ПАТОГЕНЕЗ

- Экспрессируемый геном белок миотонин-протеинкиназа относится к семейству серин/трионин протеинкиназ.

Этот белок играет важную роль в регуляции клеточной дифференцировки и репликации ДНК.

- Характерно преимущественное поражение мышечных волокон 1 типа, что связано с изменением кальция-кальмодулина, зависящего от протеинкиназы.

Схема действия гена



Клиническая картина

- Клиническая картина характеризуется сочетанием миотонических, миопатических и эндокринно-обменно-трофических расстройств.
- Клинические формы
 - врожденная
 - классическая

Клиническая картина

Врожденная форма

- Первые признаки заболевания возникают еще во внутриутробном периоде и характеризуются резким снижением двигательной активности плода и многоводие. С рождения у детей отмечается диффузная мышечная гипотония, с преимущественным поражением жевательной, мимической и глазодвигательной мускулатуры и дистальных отделов конечностей, что соответствует синдрому «вялого ребенка» с тяжелым течением и плохим прогнозом.
- Характерным признаком является респираторный дистресс-синдром.
- Отмечаются трудности вскармливания. В период новорожденности преобладающим в клинической картине является миопатический синдром, особенностью которого является сохранность или даже повышение сухожильных рефлексов. Признаки миотонии, как правило, присоединяются позднее. Характерна задержка темпов приобретения двигательных навыков и олигофрения. Заболевание достаточно быстро прогрессирует, часто приводя к внезапной смерти больных в раннем возрасте.

Клиническая картина

Классическая форма

- Заболевание манифестирует в широком возрастном диапазоне - от 5 до 35 лет и характеризуется сочетанием симптомов миопатии, миотонии, сердечно-сосудистых, эндокринно-вегетативных нарушений.

Клиническая картина

Миотонические симптомы

- Миотонические признаки проявляются в виде миотонических спазмов и миотонических механических реакций.
- Миотонические спазмы возникают преимущественно в сгибателях пальцев кистей (выявляется длительный спазм при рукопожатии) и жевательной мускулатуре (больной не может открыть рот, свистнуть). По мере течения заболевания симптомы миотонии уменьшаются и в поздних стадиях заболевания могут полностью исчезнуть.

Клиническая картина

Миопатические симптомы

- Симптомы миопатии характеризуются слабостью и атрофиями различных мышечных групп. Наиболее часто процесс локализуется в мышцах лица, грудино-ключично-сосцевидной мышце, надостных, подостных и височных мышцах.

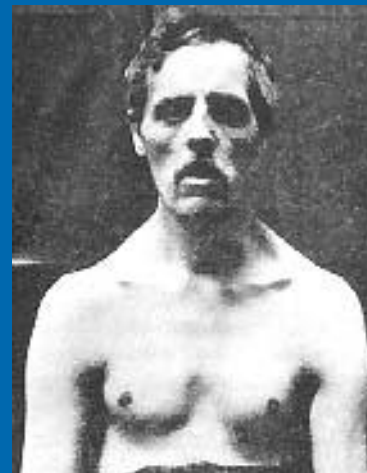
Клиническая картина

Атрофия мышц лица и шеи приводит к возникновению типичной внешности больного: лицо удлинённое и утончённое вследствие слабости височных и жевательных мышц, веки и углы рта опущены (птоз), нижняя половина лица провисает, что делает выражение лица печальным, отмечается отвисание нижней губы и опущение нижней челюсти.



Клиническая картина

Шея тонкая («лебединая») из-за атрофии грудинно-ключично-сосцевидной мышцы.



Атрофия мышц разгибателей предплечий; перонеальных групп мышц, что приводит к появлению петушиной походки.

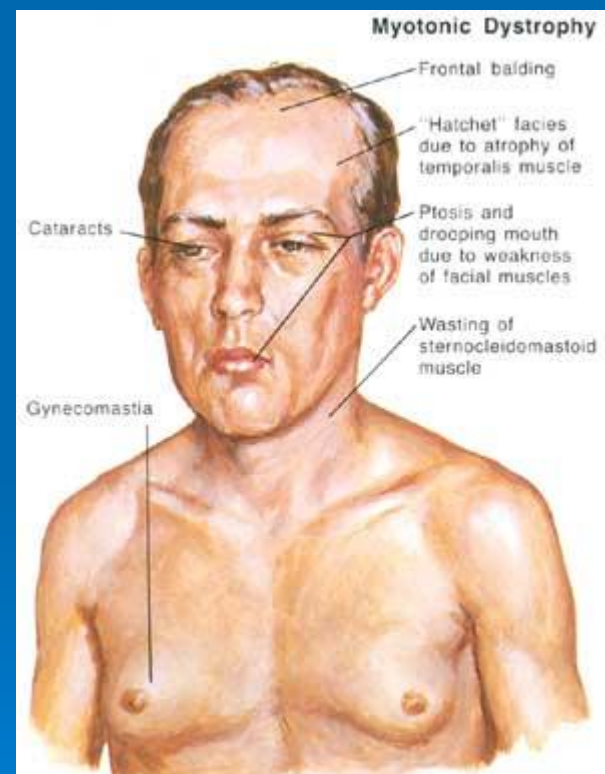
Клиническая картина

- Атрофические процессы и миотонические спазмы могут возникать в дыхательной мускулатуре, что приводит к ограничению движения грудной клетки и снижению вентиляции легких, что приводит к артериальной гипоксии, возникновению аспирационной пневмонии, а также приступов апноэ во время сна.

Клиническая картина

Эндокринно-обменно-трофические расстройства

- Эндокринные нарушения характеризуются гипогонадизмом, снижением либидо у мужчин и нарушением менструального цикла, гирсутизмом и ранним климаксом у женщин. Характерным симптомом является облысение, сопровождающееся изменением структуры волос. У мужчин выпадение волос отмечается в области лба и висков, для женщин характерно гнездное или диффузное облысение.



Клиническая картина

Эндокринно-обменно-трофические расстройства

- У значительного числа больных возникают поражения глаз в виде катаракты, блефарита, конъюнктивита, помутнения роговицы.
- У больных отмечается повышение частоты встречаемости дизморфических черт строения скелета, лицевого черепа, изменение дерматоглифики.
- У 30% больных отмечается интеллектуальная недостаточность в виде снижения IQ вплоть до деменции.
- У 50% больных возникают сердечно-сосудистые нарушения, главным образом в виде симптомов нарушения проводимости и гипертрофии желудочков.

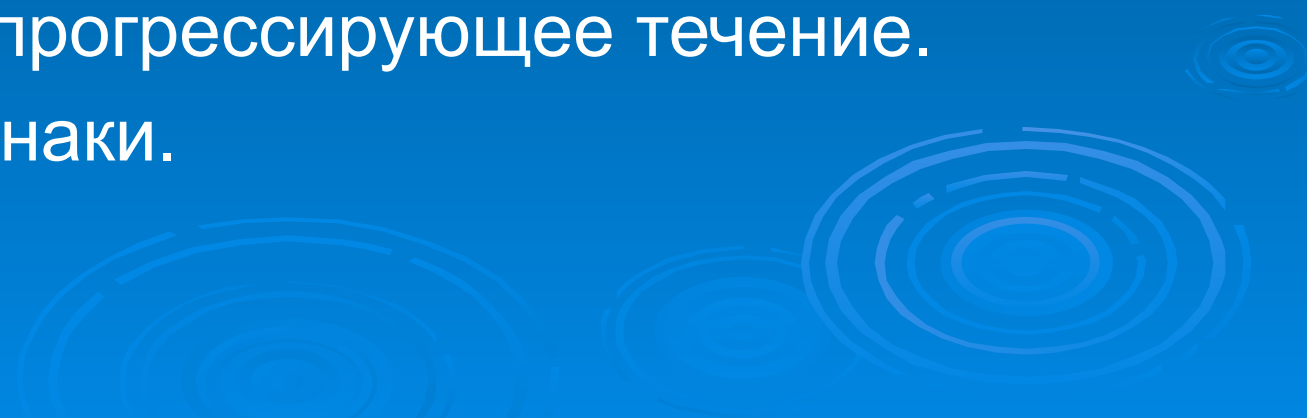
Диагностика

- Сложности в диагностике обусловлены большой вариабельностью клинических проявлений, от тяжёлых до практически нормальной клинической картины.
- Основные диагностические исследования:
 - характерные клинические проявления и семейный анамнез.
 - ДНК-анализ – выявление мутаций
 - ЭНМГ – сниженная скорость проведения импульса по эфферентным волокнам периферических нервов, уменьшение числа функционирующих двигательных единиц, миотонические феномены, миопатические потенциалы.
 - ЭКГ – кардиомиопатия, блокада, приступы Адамса-Стокса-Морганьи.
 - МРТ мозга.

Дифференциальный диагноз

- Прогрессирующие мышечные дистрофии
- Дистальные миопатии
- Нервно-мышечные заболевания, сочетающиеся с миотонией

Критерии диагноза

1. Аутосомно-доминантный тип наследования
 2. Возраст дебюта (16-20 лет).
 3. Сочетание миотонических и миопатических синдромов.
 4. Полисистемность поражения.
 5. Поражение сердечно-сосудистой системы.
 6. Медленно прогрессирующее течение.
 7. ЭНМГ признаки.
- 

Лечение

Этиопатогенетического лечения не существует.

Лечение симптоматическое.

Основная терапия направлена на лечение миопатии, так как миотонические симптомы слабо выражены:

1. Препараты стабилизирующие мембраны Хинидин, Дифенан, Карбамазепин
2. Заместительная гормональная терапия, анаболические стероиды, токоферола ацетат, АТФ, коррекция энергетического метаболизма в тканях-коэнзим Q.
3. Имплантация водителя сердечного ритма больным с синкопе и сердечной блокадой.
4. Ортопедические аппараты для укрепления «висячей стопы», стабилизация голеностопного сустава.
5. Физиотерапия, ЛФК, массаж.

Профилактика

- Возможна дородовая ДНК диагностика и определение носительства мутаций на доклинической стадии у родственников больного.



Прогноз

- Неблагоприятный. Больные чаще всего погибают от остановки сердца на фоне полной блокады или от застойной/аспирационной пневмонии вследствие атрофии мышц рта, глотки, пареза диафрагмы и межреберных мышц.



IV. Врожденная параамиотония Эйленбурга

- Впервые описано в 1886 году Eulenburg A. у 26 членов одной семьи в 6 поколениях.

Этиология

- Возникновение этой группы параамиотоний обусловлено точковыми мутациями в гене SCN4A, картированный в области хромосомы 17q23.1-q25.3, альфа-субъединицы натриевых каналов.
- Тип наследования аутосомно-доминантный с полной пенетрантностью.

Патогенез

- Основным патогенетическим механизмом является инактивация натриевых каналов скелетных мышц в результате чего ионы натрия продолжают просачиваться внутрь мышечного волокна. Потенциал действия пролонгируется и нарушается процесс реполяризации мембраны. Умеренная деполяризация мембраны (от 5 до 20 мв) обуславливает появление миотонии.
- Этапы патогенеза представляются следующим образом: увеличение концентрации внеклеточного калия -> деполяризация мембраны - > натриевые каналы открываются -> персестрирование внутриклеточного потока натрия -> поддержание деполяризации мышечной мембраны.

Клиника

Первые признаки возникают с рождения или в период новорожденности и характеризуются эпизодами вялого пареза в сочетании с симптомами генерализованной парамииотонии, усиливающейся при воздействии холода и выражается в тонических контрактурах шеи, кистей, предплечий, реже ног.

- Спазмы возникают главным образом в мышцах лица (мимических, жевательных и глазодвигательных), а также в мышцах кистей и предплечья.
- Особенность этого поражения в том, что миотонические спазмы более выражены при повторном движении, чем в начале движения.
- Отмечено возникновение мышечного спазма даже при локальном охлаждении (прикладывания льда к мышце, холодной ванне рук и т.д.). Мужчины страдают тяжелее, чем женщины.

Диагностика

- В диагностике первое место занимает ЭМГ: на электромиограмме выявляются типичные миотонические разряды, которые в ряде случаев можно стимулировать воздействием холода, и могут продолжаться несколько минут.
- Биохимический анализ крови: отмечается лабильный уровень натрия в плазме во время приступов. Уровень активности креатинфосфокиназы не изменен.
- Выявление мутантного гена в спорных случаях (ДНК-зонды, ПЦР).

Лечение

- Лечение симптоматическое
- Следует избегать голодания, пребывания на холоде, перегрузок.
- В/в введение хлорида и глюконата кальция в ряде случаев купирует приступ.

Профилактика

Возможна дородовая ДНК диагностика.

Прогноз

Заболевание характеризуется доброкачественным течением и не ограничивает продолжительность жизни и социальную адаптацию больных.

Сравнительная таблица заболеваний сопровождающиеся миотоническими симптомами (каналопатий)

Заболевание	Тип наследования	Локус гена	Тип канала	Продукт гена	Тип патологии	Ведущий симптомокомплекс
Миотония Томсена	АД	7q35	Хлорный	Отсутствие белка регулирующего хлорный канал	Деполаризация	Миотонический
Миотония Беккера	АР	7q35	Хлорный	Отсутствие белка регулирующего хлорный канал	Деполаризация	Миотонический, миалгия.
Миотоническая дистрофия	АД	19q13	-----	Метионин-протеинкиназа	Нарушение клеточной дифференцировки и репликации ДНК	Миотонический, миопатический, системный.
Парамиотония	АД	17q23	Натриевый	Инактивация белка альфа-субъединицы Na канала	Нарушение инактивации Na канала. Деполаризация	Миотонический, миопатический

Список литературы

1. А.С.Петрухин.Неврология детского возраста.М.Москва.2004г
- 2.Л.П.Гринио.Атлас нервно-мышечных болезней.Анс.Москва.2004г
- 3.Ю.Е.Вельтищев,П.А.Темин.Наследственные болени нервной системы.М.Москва.1998г.
- 4.Л.П.Гринио,Б.В.Агафонов.Миопатии.М.Москва.1997г
- 5.Л.Р.Зенков,М.А.Ронкин.Функциональная диагностика нервных болезней.М.Москва.1991г
- 6.Классификация болезней нервной системы: Пособие для врачей (под редакцией Дубовской Н.Г.) Триада-Х.2002г
- 7.Журнал Невропатология и Психиатрия им.Корсакова №11, 1979г стр 1592-1594
8. Журнал Невропатология и Психиатрия им.Корсакова № 3, 1986г стр 333-338
9. Журнал Невропатология и Психиатрия им.Корсакова № 9,1986г стр 1621-1628.

***Благодарю за
внимание***

