

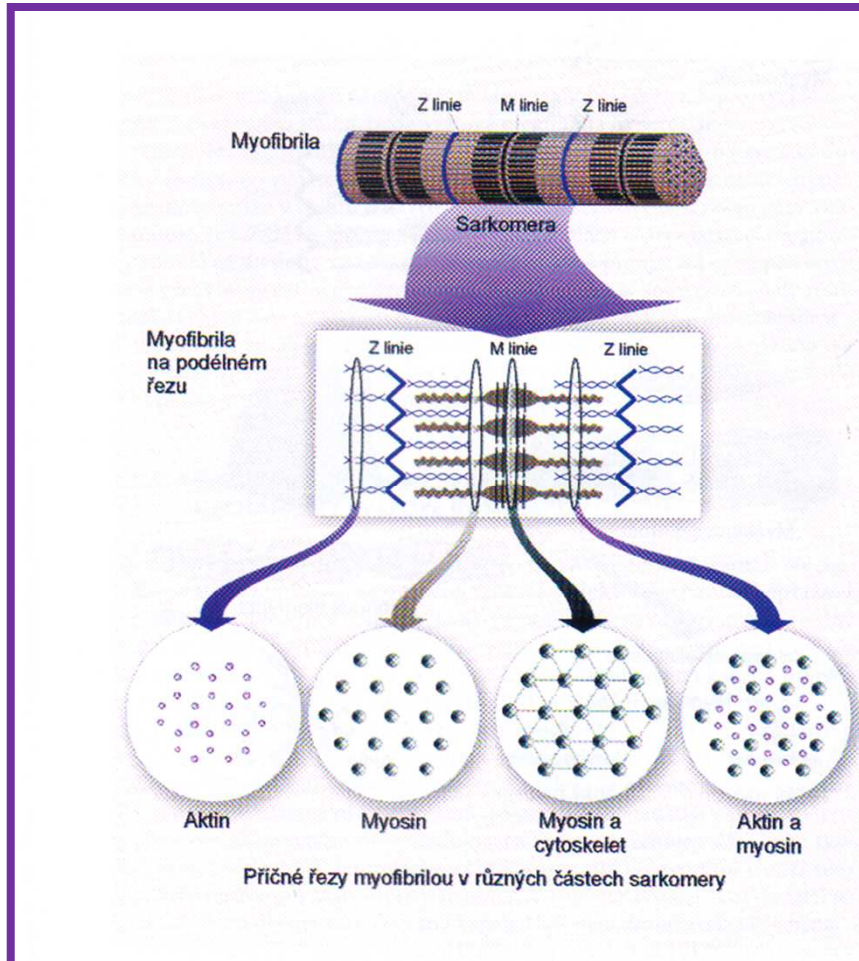
# Toxické myopatie

Edvard Ehler

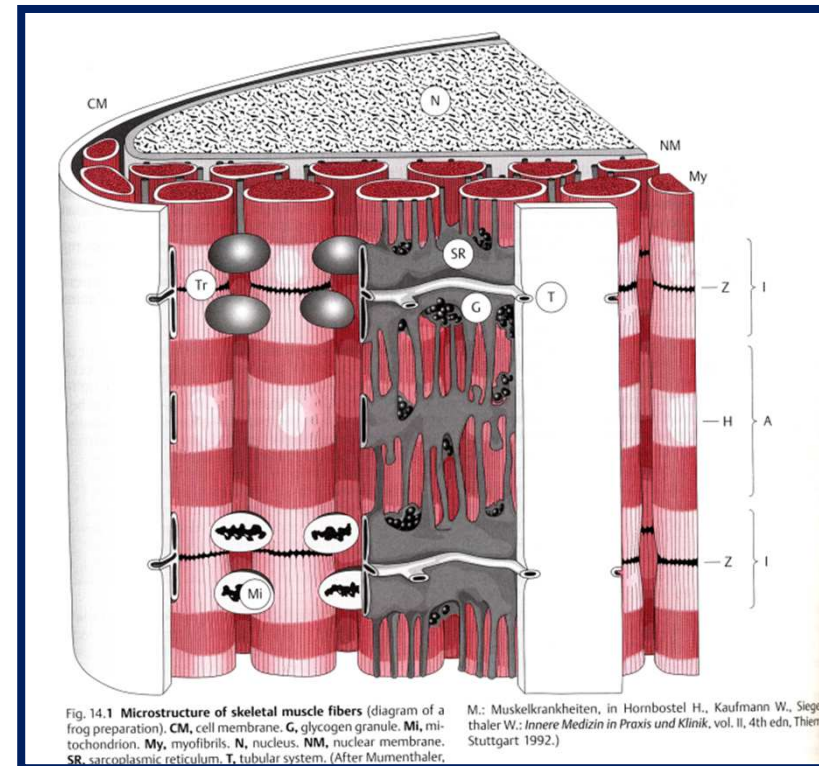
# Toxické myopatie

- **Medikamenty, rekreační drogy**
- **Průmyslové látky**
- **Biologické toxiny**
- ✓ **Různý patomechanismus**
- ✓ **Reverzibilita (zčásti)**
- ✓ **Iatrogenní**
- ❖ **Prevence**

## Actin-myosin: kontrakce svalu



## Depolarizace sarkolemy - kontrakce



# Patomechanizmy myopatie

- **Strukturální proteiny** (struktura)
- **Energie** (glykogen, mitochondrie)
- **Membrány** (Ca, ionty)

➤ **Toxické**

➤ **Zánětlivé**

➤ **Autoimunitní**

# Patogenetická klasifikace

*(Amato&Russel, 2008)*

- **Nekrotizující myopatie** (statiny,alkohol)
- **Amfifilické m.** (hydrofilní/fobní;chlorochin)
- **Antimikrotubulární m.** (kolchicin, vincristine)
- **Mitochondriální m.**(zidovudine, antiretrovir.)
- **Zánětlivé m.** (D-penicilamin, L-tryptofan)
- **Hypokalemické m.**(alkohol, lékořice, steroidy)
- **Critical illness myopathy** (non-dep.m, steroidy)
- **Jiné** (emetin, toxický olej, omeprazol)

# Diagnostika toxických myopatií

## ❖ Klinický obraz

(myalgie, slabost, únavnost, atrofie, dynamika)

## ❖ Laboratoř

(CK, myoglobin, ALT/AST, speciální)

## ❖ EMG

(změny MUP – kratší, nižší, nábor, FR; fibs/pw; myotonické výboje; distribuce změn)

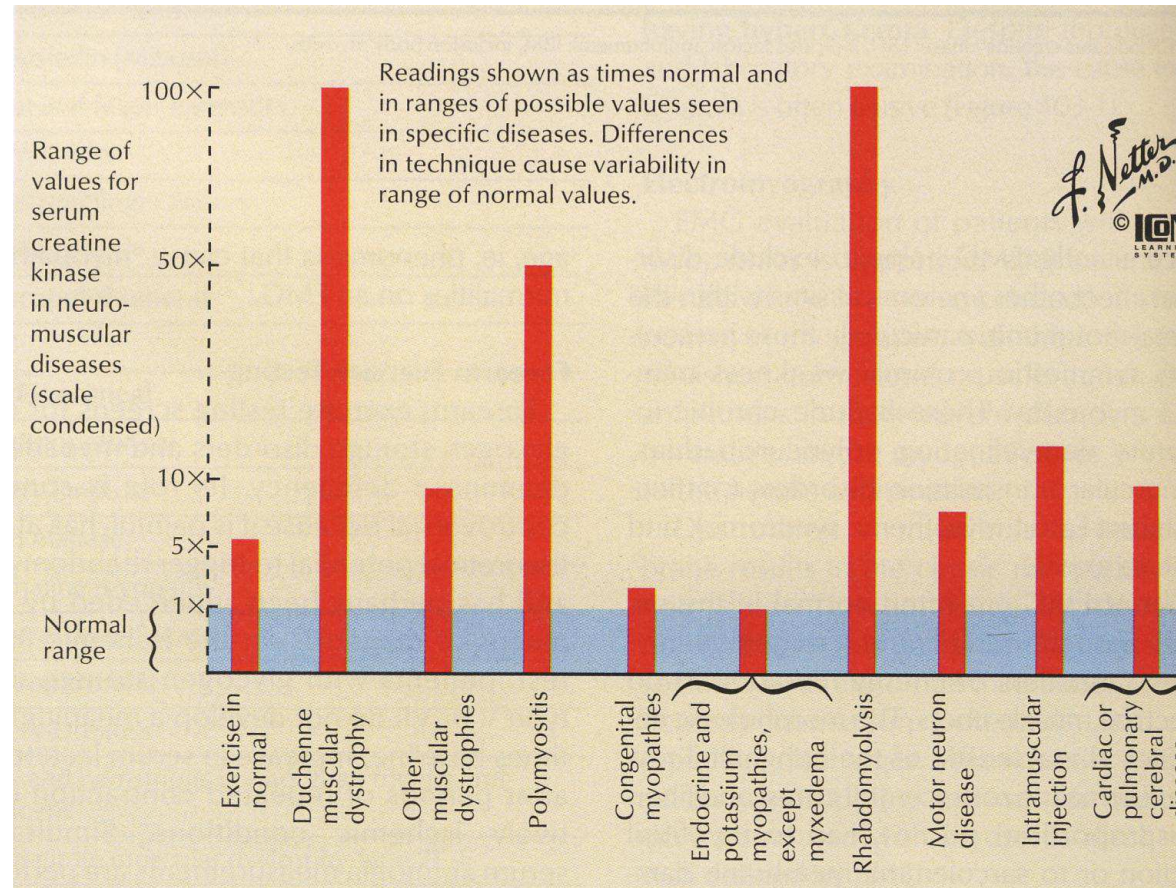


Figure 2-12. Myotonic discharges, with variable frequency.

# TM – biopsie svalu

- ❑ **Strukturální** (hemat&eosin, Gomori trichrom)
- ❑ **Histochemické** (ATP-áza, COX, SDH)
- ❑ **Imunocytochemické** (CD, MHC, imunokomplexy)
- ❑ **Elektronový mikroskop** (struktura, inkluze)

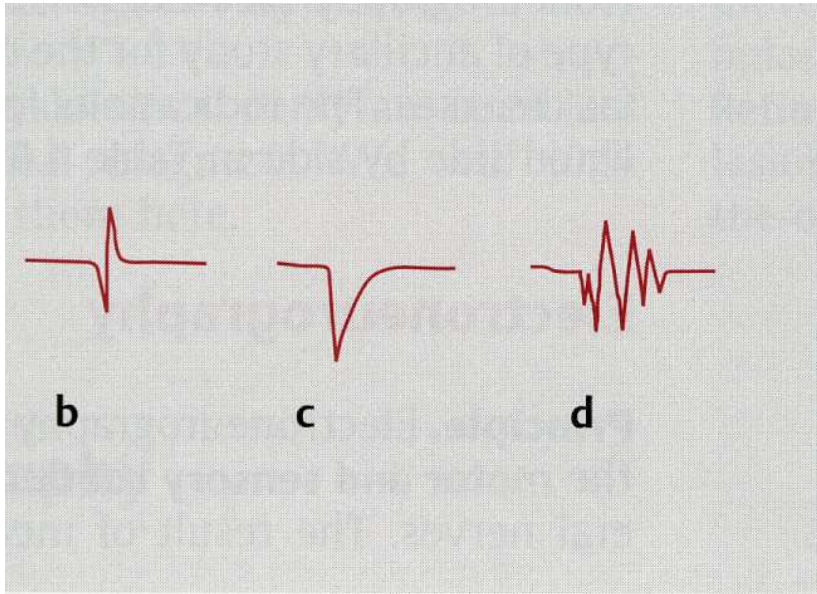




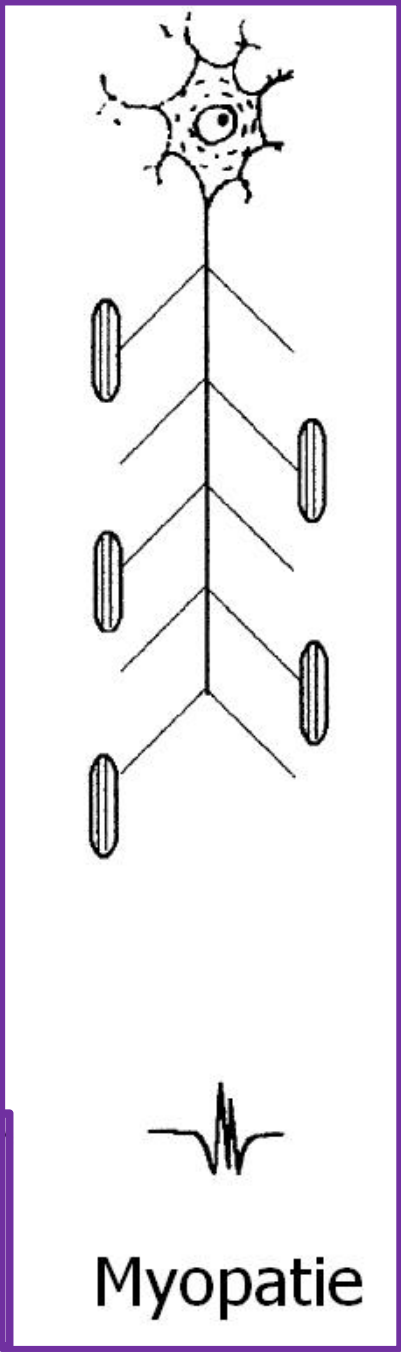
**Laboratorní diagnostika**

**CK, serum myoglobin,  
ALT, AST, Aldolasa**

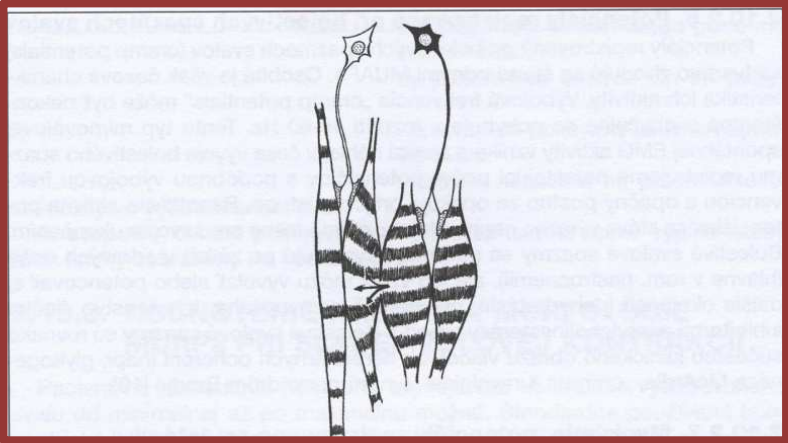




**Fibs**  
**Pw**  
**CRD**



**CRD**  
**Ephapse**



**MUP**  
**SASD**

**Myopathie**

## Lékově podmíněné (drug-induced) myopatie

| Formy myopatií dle patologického nálezu   | Léky   |
|---|--|
| Nekrotizující myopatie a rhabdomyolýza    | <b>Statiny</b> , fibráty, epsicapron, alkohol      |
| Mitochondriální myopatie                  | <b>Zidovudine</b> , elevudine, statiny             |
| Lysosomální myopatie (a neuromyopatie)    | <b>Chloroquine</b> , amiodaron, perhexilin         |
| Mikrotubulární myopatie (a neuromyopatie) | <b>Kolchicin</b> , vincristin                      |
| Myofibrilární myopatie                    | <b>Emetin</b> (akutní kvadruplegická myopatie)     |
| Myopatie s atrofií vláken typu II         | <b>Kortikosteroidy</b>                             |
| Zánětlivé myopatie                        | Statiny, interferony alfa, <b>D-penicilamin</b>    |
| Myopatie se ztrátou silných vláken        | <b>Myopatie (neuromyopatie) kriticky nemocných</b> |
| Fasciitis                                 | <b>Toxický olej</b> , makrofágová fasciitis        |

## Nejčastější léky a toxiny způsobující myopatii

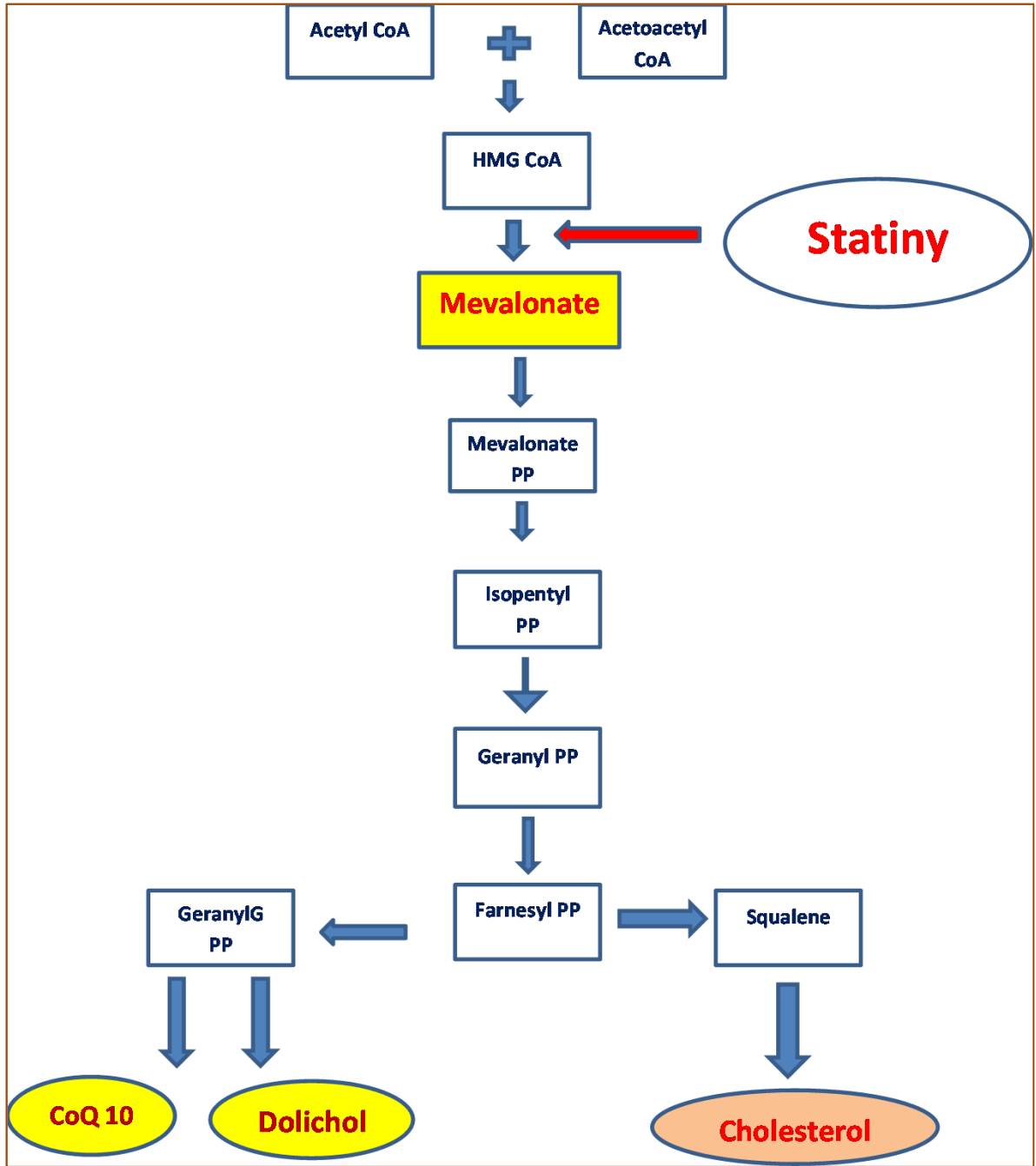
| <b>Skupina léků/toxických látek</b>                  | <b>Léky/ toxiny</b>  |
|--|--|
| <b>Léky snižující cholesterol</b>                    | Statiny, fibráty, současná medikace přispívající k rozvoji myopatie (amiodaron, cyklosporin, makrolidová antibiotika, niacin, verapamil) |
| <b>Antirevmatika/ protizánětlivé/ imunosupresiva</b> | D-penicilamin, kolchicin, chlorochin, steroidy   |
| <b>Antinukleosidy (analoga)</b>                      | Zidovudine, fialuridine  |
| <b>Kontaminované produkty</b>                        | L-tryptofan, toxický olej, aluminium (vakcíny)   |
| <b>Dietní součásti</b>                               | Germanium, emetin  |
| <b>Rekreační drogy</b>                               | Amfetamin, kokain, heroin, alkohol   |
| <b>Ostatní</b>                                       | Antipsychotika, amiodaron, prokainamid   |
| <b>Intramuskulární injekce</b>                       | „Needle myopathy“, fibrotizující látky, genová terapie   |

# Statinem indukované toxické myopatie

- Statiny inhibují 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzym A (**HMG CoA**) reduktázu
- 20% léčených myalgie (+-CK)
- 0.44% ramdomyolýza
- **RF**: věk, dávka, pohlaví, hypothyreóza, hypertenze, DM, nízký BMI, další medikace
- ❖ **Cytochrom P450 (CYP3A4)**
- ❖ **Polymorfismus SLCO1B1** (vstup statinů do jater)

The mevalonate pathway

Statiny blokují vznik mevalonátu



## Rizikové faktory statinem indukované myopatie

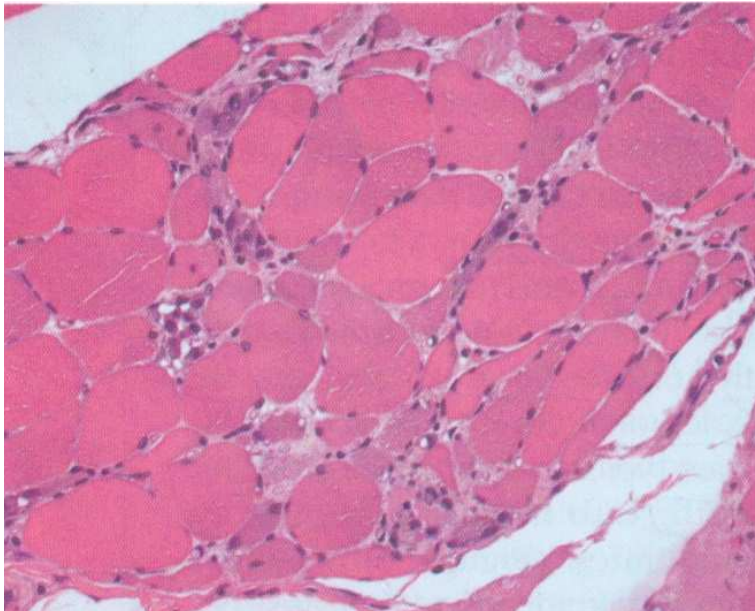
| Rizikové faktory       | Léky   |
|------------------------|--|
| Různá toxicita statinů | Atorvastatin>simvastatin, pravastatin,<br>lovastatin>fluvastatin |
| Duální terapie         | Gemfibrosil + statin   |
| Přítomnost myopatie    | Svalová dystrofie, metabolická či zánětlivá<br>myopatie          |
| Genetická dispozice    | SLCO1B1, a další   |
| Léková interakce       | Inhibitory cytochromu P450 (CYP3A4) –<br>verapamil, cyclosporin  |



## Klinické projevy statinové myopatie

| Typ postižení svalu                 | Charakteristika   |
|-------------------------------------|---|
| Klinicky asymptomatický             | HyperCK-émie  |
| Myalgie                             | Ne vždy zvýšení CK, často slabost svalů   |
| Perzistující svalové příznaky       | Je zvýšení CK, slabost svalů přetrvává i po vysazení statinů  |
| Nekrotizující autoimunitní myopatie | Bolesti, slabost svalů, progreduje i po vysazení statinů; svalová biopsie, autoprotilátky, imunoterapie |
| Rabdomyolýza                        | Těžká i smrtelná, mortalita 7.8%,   |

# Nekrotizující myozitida - statiny



## *Hematoxylin/ eosin*

Degenerativní změny svalových  
fibril, nekrozy, myofagocytóza,  
regenerace;

P: bez zánětlivých infiltrátů

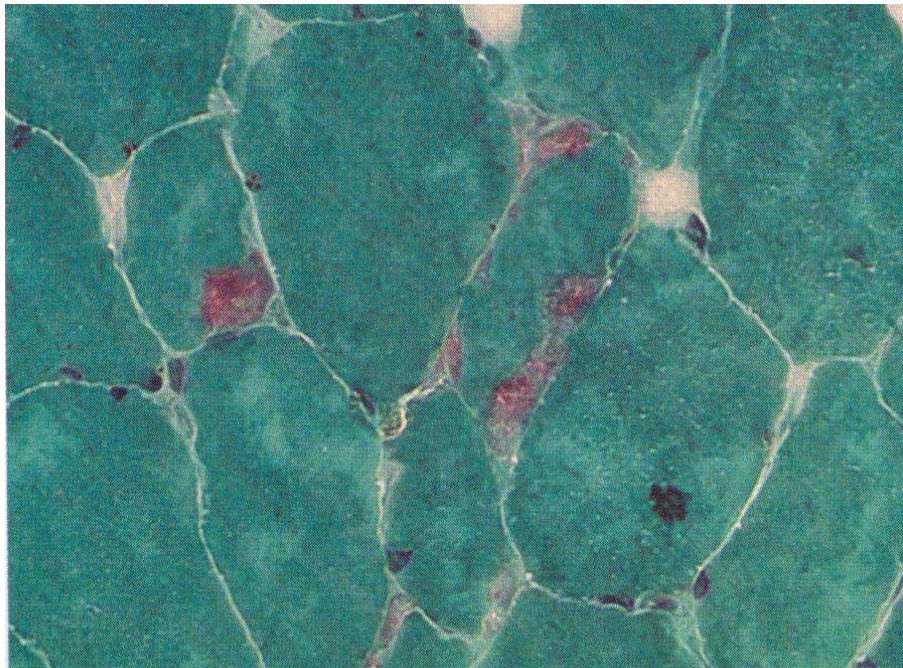
# Terapie - prevence

- ✓ CK – před nasazením, po 6 týdnech, po 6 m.
- Myalgie po nasazení statinů – vysadit (+ CK)
- Vysadit a nasadit jiný statin (rosuvastatin)
- ❖ **Progrese slabosti** i po vysazení – susp.  
nekrotizující myopatie>>>biopsie svalu – pak  
agresivní léčba („triple therapy“) – steroidy  
per os + IVIG + steroidy šetřící (azathioprin,  
mykofenolát mofetyl, cyclosporin A)

# Kolchicin - TM

- ❖ **U prevence a exacerbace dny**, familiární mediteránní horečka
  - Rozvoj svalové slabosti
  - Zvýšení CK,
  - EMG známky myogenní léze (MUP, fibs, pw)
- **Po vysazení** – do 4 týdnů dojde k vymizení myalgií a slabostí, normalizace CK

# Kolchicinem indukovaná myopatie



*Gomoriho trichrom*

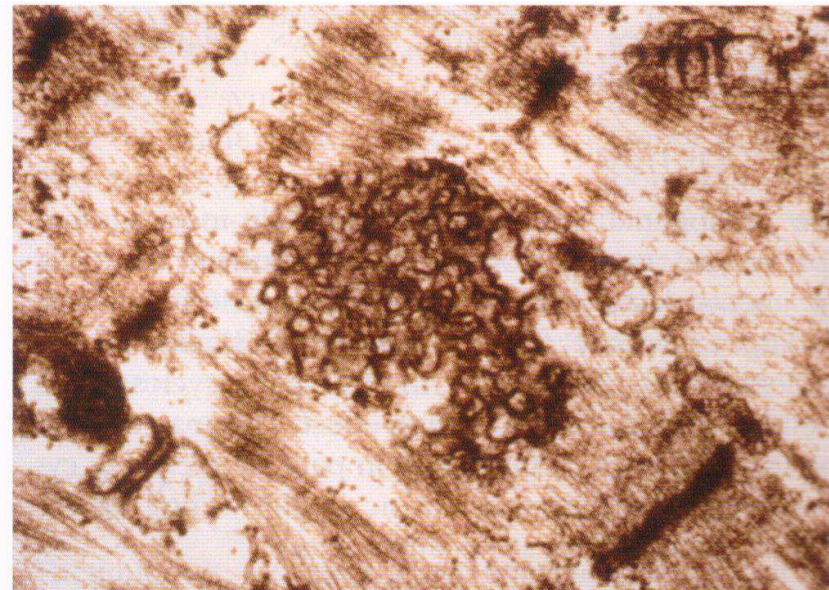
Autofagické vakuoly

# Chlorochin, hydrochlorochin

- ✓ Léčba a prevence malárie
- ✓ Léčba revmatoidní artritidy, SLE, sarkoidóza
- Th: antimalarikum u nemocných s RA – 9.2%
- **Nebolestivá, progredující, proxim slabost**
- Elevace CK, EMG nález (fi, pw, myoton výboje)
- Indukce poruchy tvorby lipidových membrán
- **Vakuolární kardiomyopatie!!**



# Chlorochinem indukovaná myopatie



***Hematoxylin-eosin:*** vakuolární myopatie

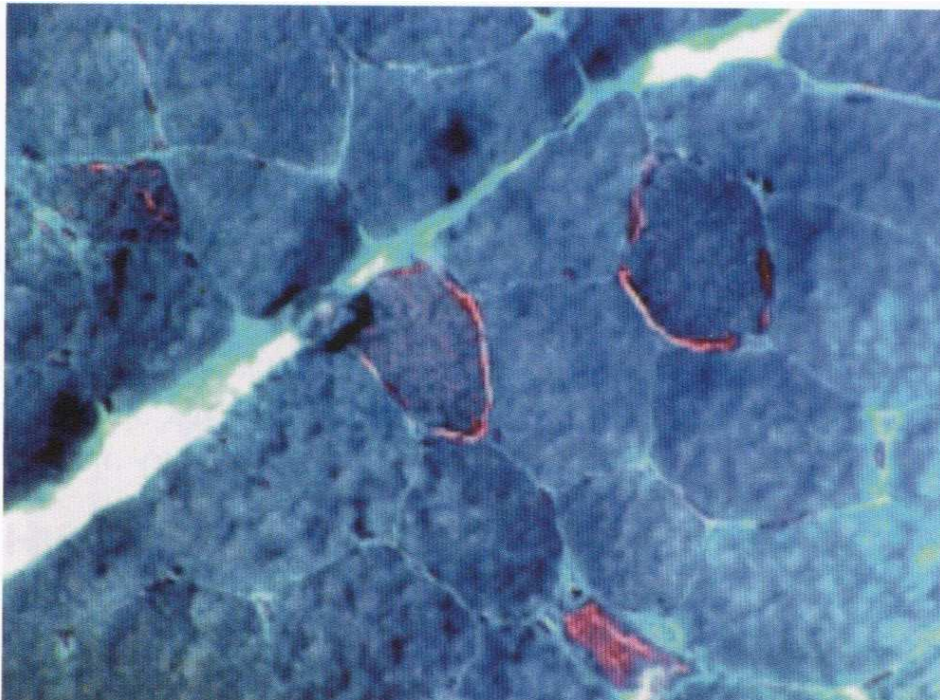
***Elektronový mikroskop:*** svazky dilatovaných tubulů

# Mitochondriální myopatie

(zidovudin, lamifudine, další antiretrovirální léky)

- ✓ Progredující proximální svalová slabost, myalgie
- ✓ Odlišení od myopatií u HIV (záněty, vaskulitis)
- ✓ CK ++
- ✓ EMG (včetně fibs, pw, časný nábor)
- Po vysazení zidovudinu dojde k úpravě

# Mitochondriální myopatie (zidovudine)



*Gomoriho trichrom*

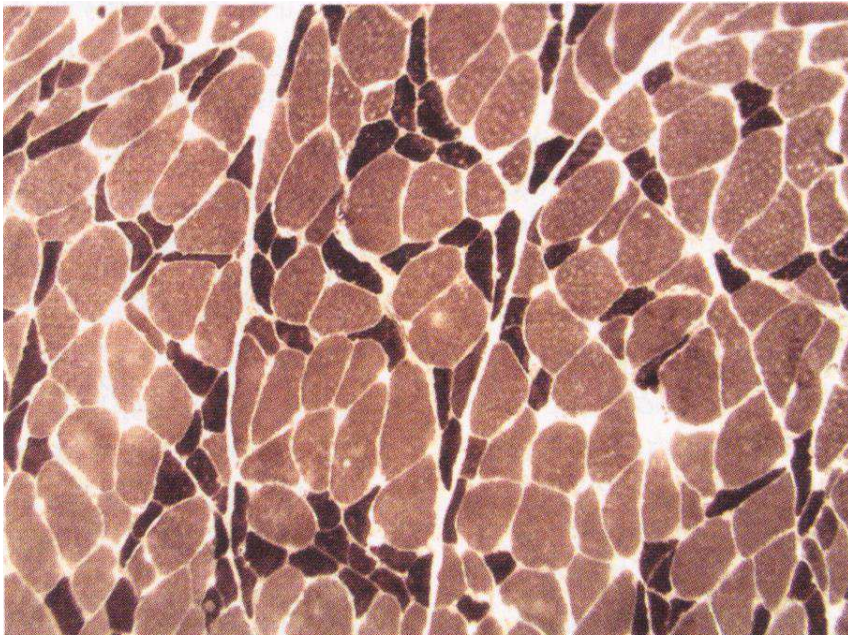
Ragged red fibers –  
Abnormální mitochondrie

# Steroidní myopatie

- Proximální svalová slabost, nebolestivá, s atrofií (pády)
- ✓ Prednison 30 mg/d, fluor (triam, beta, dexametason)
- ✓ Ženy (2:1), cushing (obličej, břicho, striae)
- ❖ **Selektivní atrofie 2B** (rychlá, unavitelná)
- **Nutná dif dg** u zánětl myozitid, MG, CIDP
- Snižovat a vysadit kortikoidy, dieta, rehab



# Steroidní myopatie



*Barvení na ATPázu, pH 9.4*

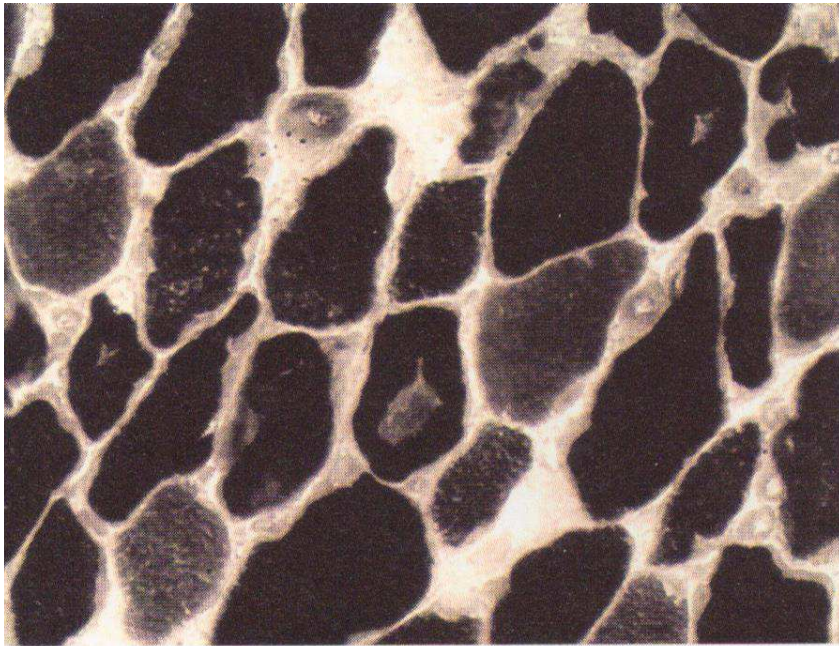
Výrazná atrofie vláken  
typu 2 (tmavých)

# Critical illness myopathy

- JIP, kvadruplegie, steroidy + nedepolarizující myorelaxancia
- ✓ +-sepsy, +- multiorgánové selhání
- ✓ CK normální i zvýšená
- **EMG** (fibs/pw, CMAP nižší, SNAP norm, NM převod v normě, MFVCV-Rich)
- **Th** – těžký stav, dialýza. Vysadit steroidy, blok
- **Dlouhodobá rehab., dieta, bílkoviny**



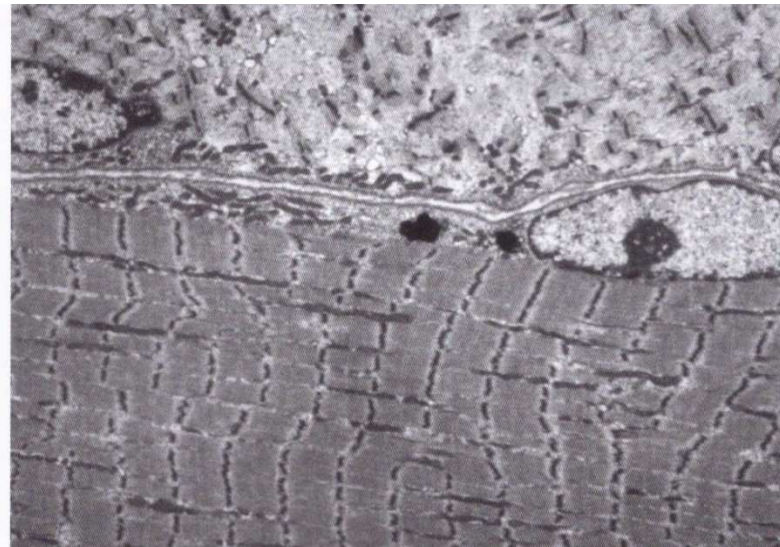
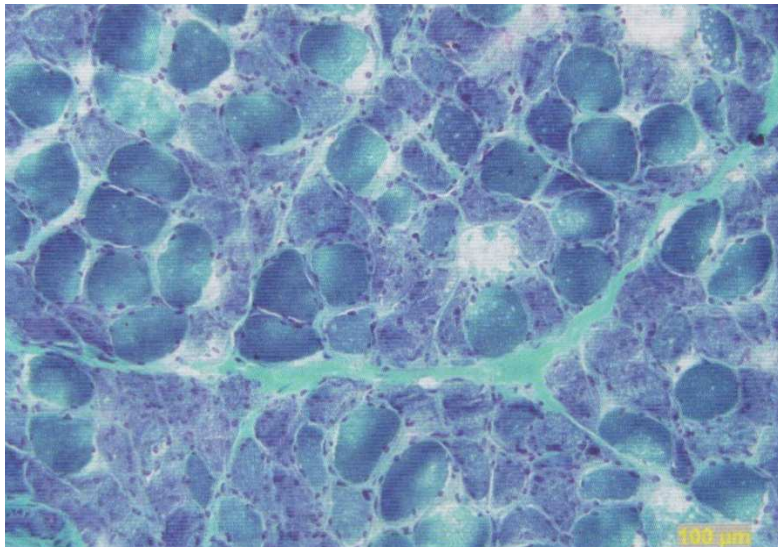
# Critical illness myopathy



*Barvení na ATP-ázu*

V centrech fibril je  
projasnění – ztráta  
silných vláken

# Critical illness myopathy -2



***Gomoriho trichrom*** : výrazná degenerace a atrofie silných vláken

***Elektronový mikroskop***: vedle zachovalých vláken jsou degenerovaná vlákna