

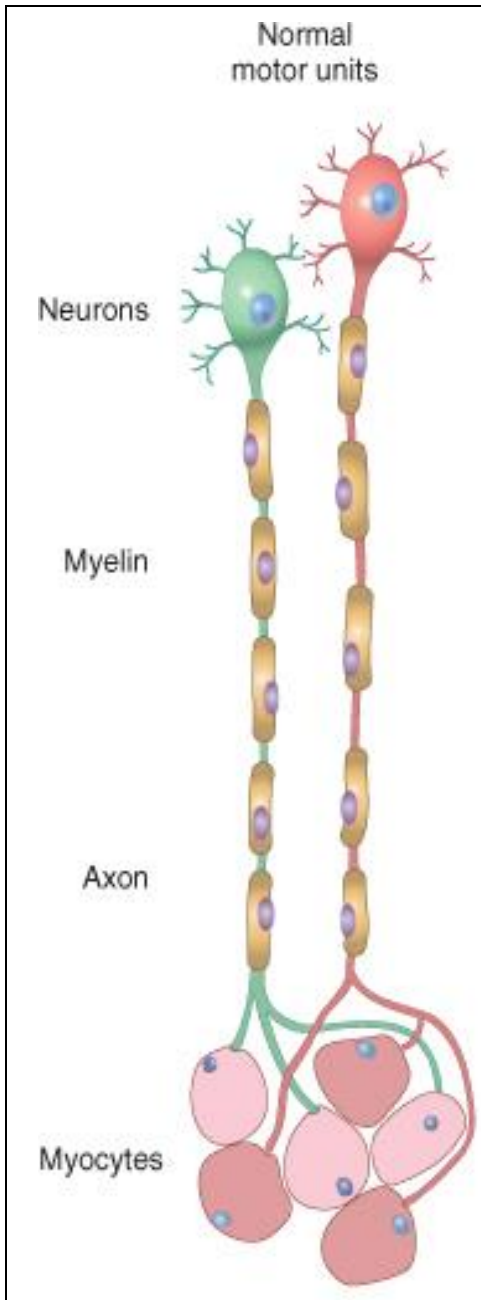
# MOTOR ÜNİTENİN HASTALIKLARI (TÜMÖR DIŐI)

Dr. Aylin Okçu Heper  
Patoloji AD

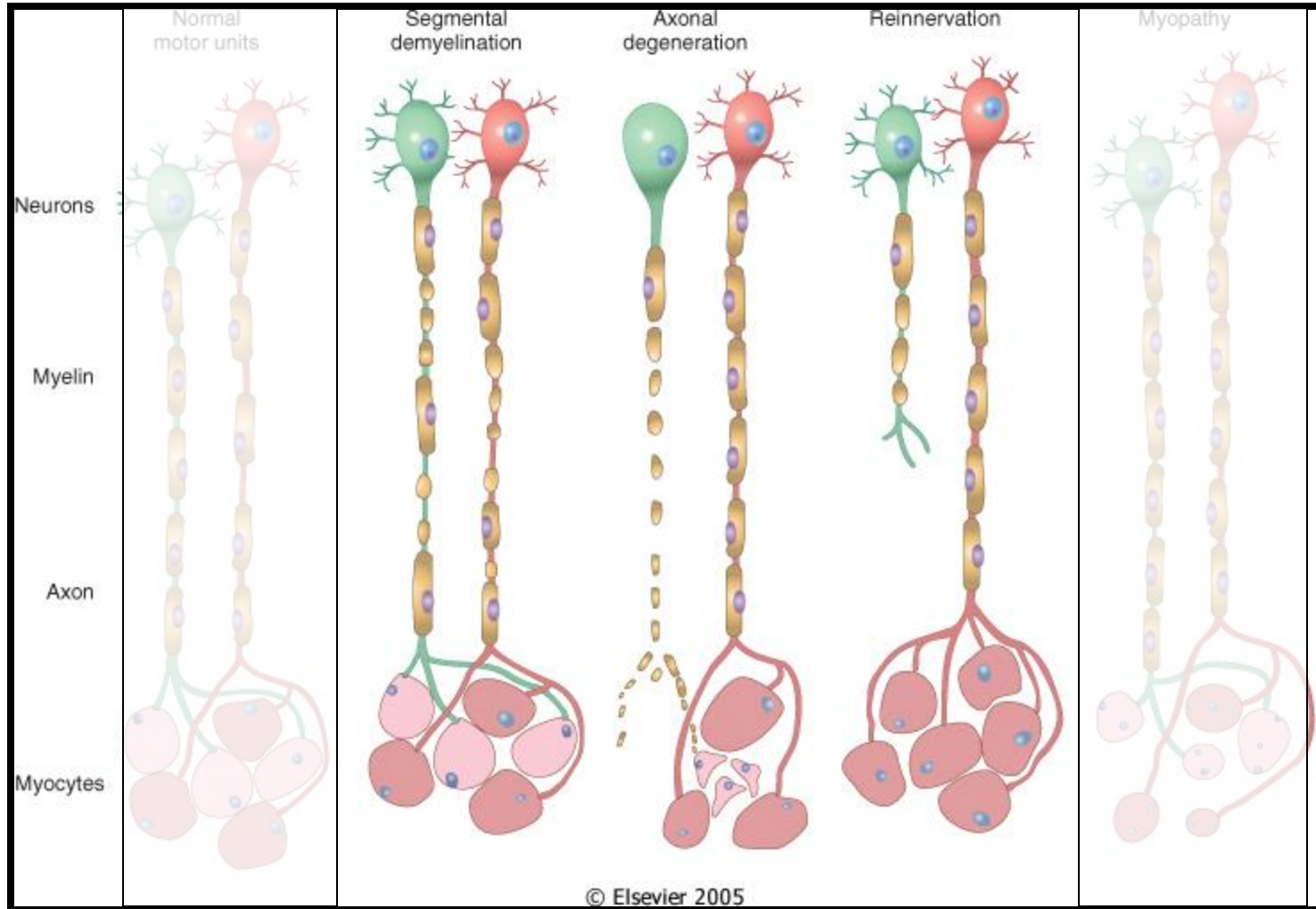
Dönem III-2018

# Motor ünite

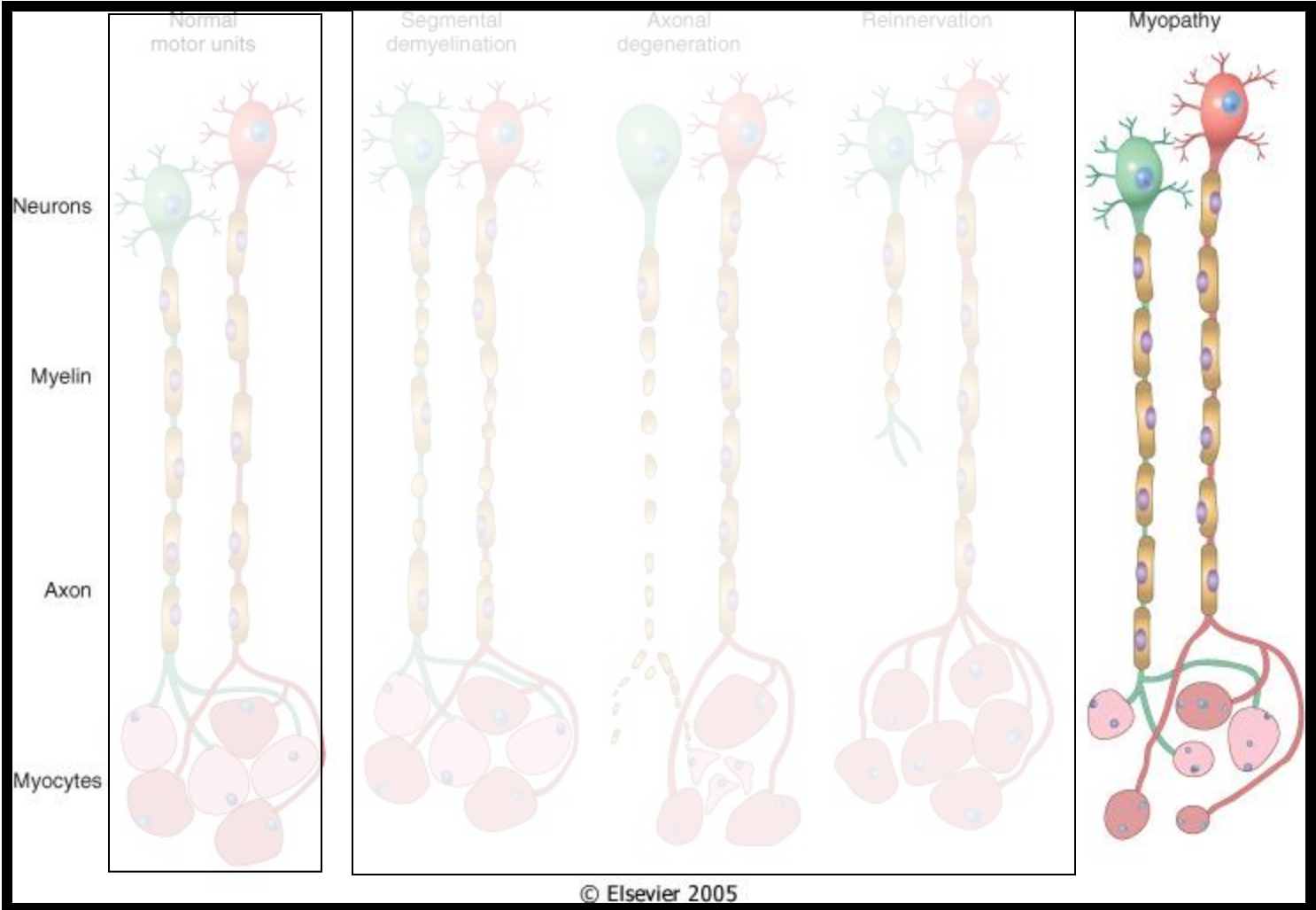
- Alt motor nöron (spinal kord ön kök nöronları ve kafa çiftlerinin motor nükleusları)
- Akson
- Kas lifi (fibrilleri)



# Nöropati

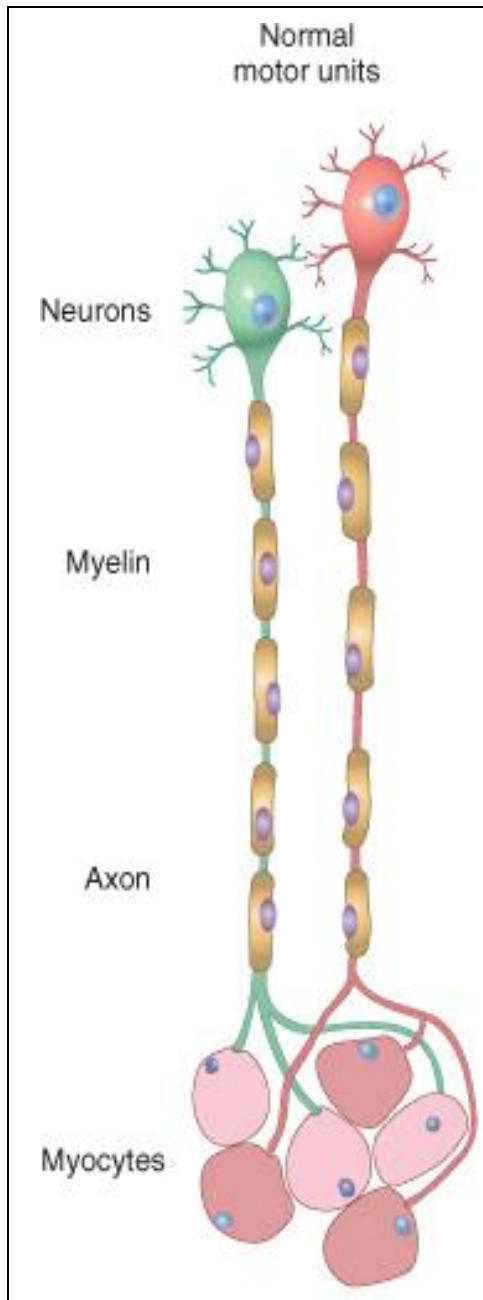


# Myopati



# Periferik sinir

- Sinir lifi (akson, schwann hücreleri, myelin tabakası)
- İnternod/Ranvier nodu
- Myelinli/myelinsiz lifler
- Sfingomyelin, glikoproteinler santral sinir sistemi myelinine göre daha fazla miktarda
- MPZ (myelin protein zero, %50↑), myelin basic protein, periferik myelin protein 22



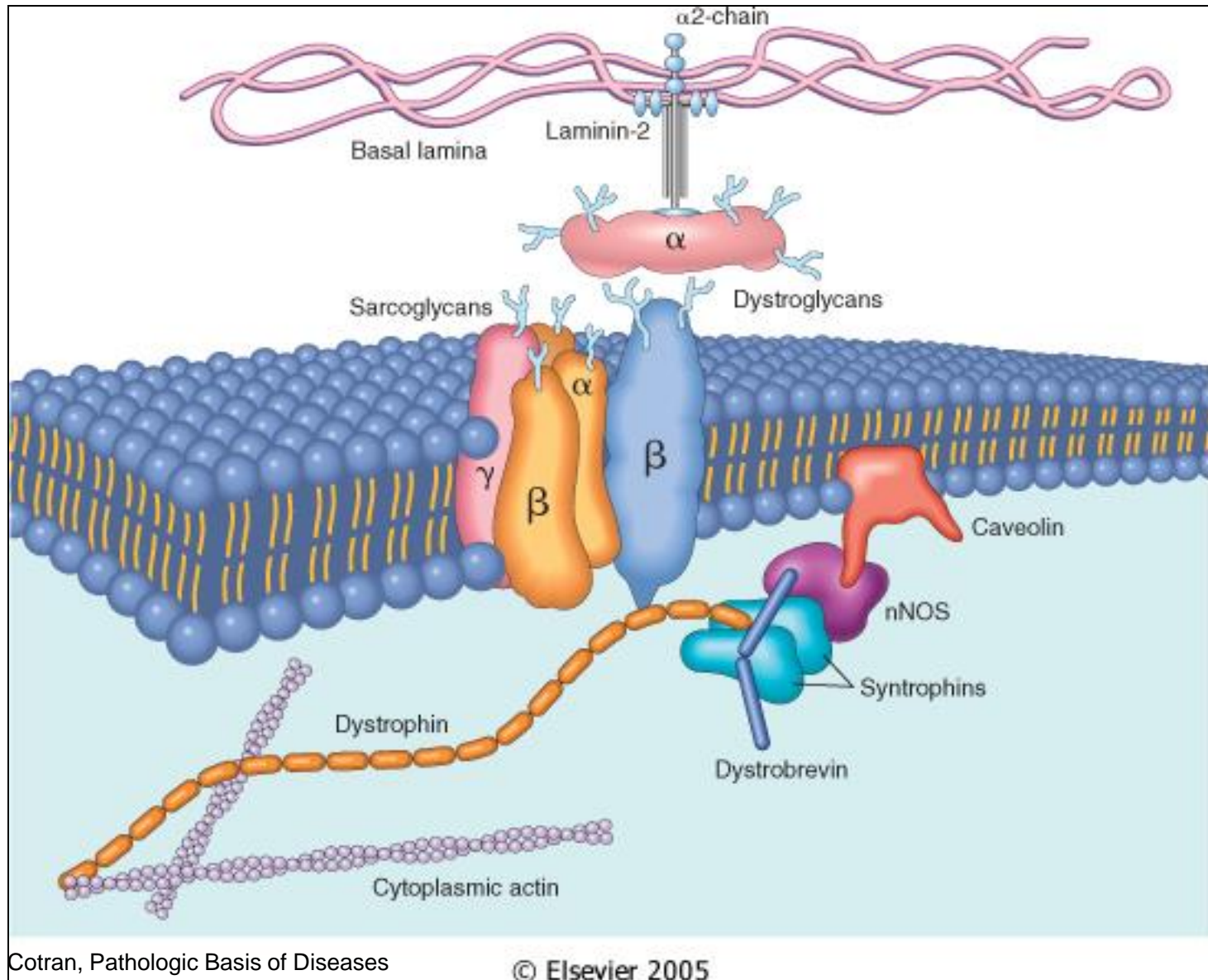
# Periferik sinir

- Epinörium (Ep)
- Perinörium (Pe)
- Endonörium (En)
  
- Perinöral bariyer
- Kan-sinir bariyeri
- Sinir-serebrospinal sıvı bariyeri

# İskelet kasi

- Kas fibrili (myosit)
- Multinükleer
- Sarkolemma
- Sarkoplazma (myoglobin, glikojen, mitokondri, lizozomlar, lipid vakuoller)
- Myofilaman-myofibril
- T-tübül sistemi
- Distrofin-distrofin assosiye proteinler
- Satellit hücreler

# Distrofin ve distrofin ilişkili proteinler





# İskelet kasi

- Endomisyum,
- Perimisyum,
- Epimisyum

## Tip I lifler:

- myoglobulin ↑
- oksidatif enzim ↑
- mitokondri ↑
- tonik kasılma

## Tip II lifler:

- glikolitik enzimler ↑
- hızlı fazik kasılma

- ATPaz boyası(enzim histokimya)
- MHC (myosin heavy chain) (immünhistokimya)

# Motor ünitenin genel patolojik reaksiyonları

- Segmental demyelinizasyon (primer olarak schwann hücrelerinin etkilenmesi ve myelin kaybı durumu)
- Aksonal dejenerasyon (temel olarak nöron ve aksonun hasarlanması)
- (rejenerasyon, kasın reinnervasyonu)

- Kasdaki patolojik süreçler (denervasyon atrofisi / myopati)

# Segmental Demyelinizasyon

- Schwann hücrelerinde disfonksiyon  
(Guillain-Barre sendromu)
- Myelin tabaka hasarı  
(herediter motor/duyusal nöropatiler)

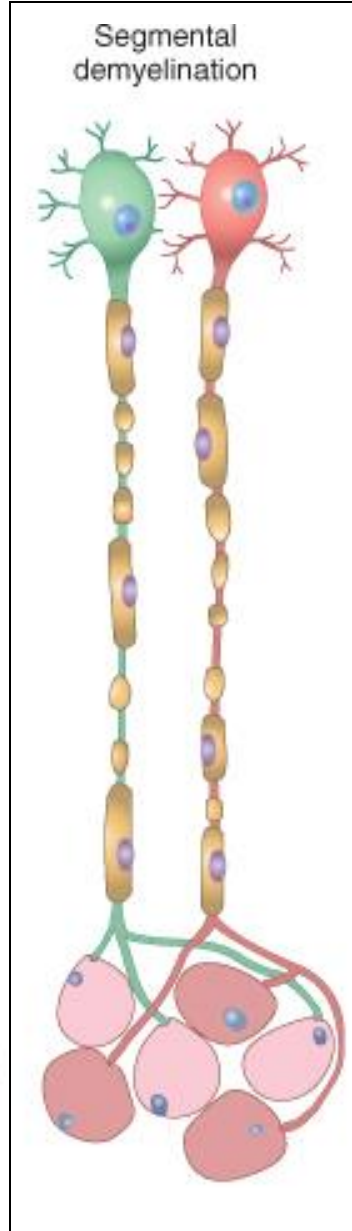
Hasarlı myelin



Fagositoz  
(schwann hücreleri,  
makrofajlar)

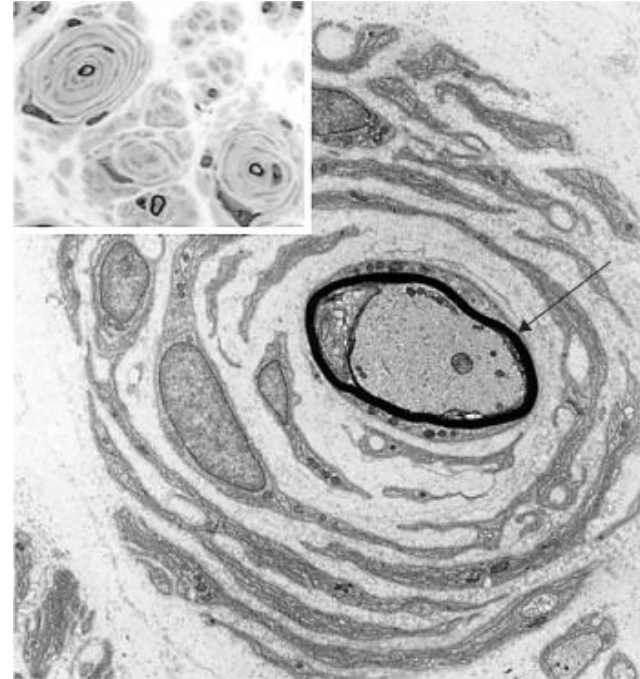


Remyelinizasyon  
kısa/ince myelin



Tekrarlayan epizodlar

Aksonda soğan kabuğu  
görünümü



© Elsevier 2005

Uzun dönemde akson hasarı

© Elsevier 2005

# Aksonal Dejenerasyon

Temel olarak akson hasarı

- Fokal (travma, iskemi)
- Yaygın (nöronopati, aksonopati)

Akson hasarı



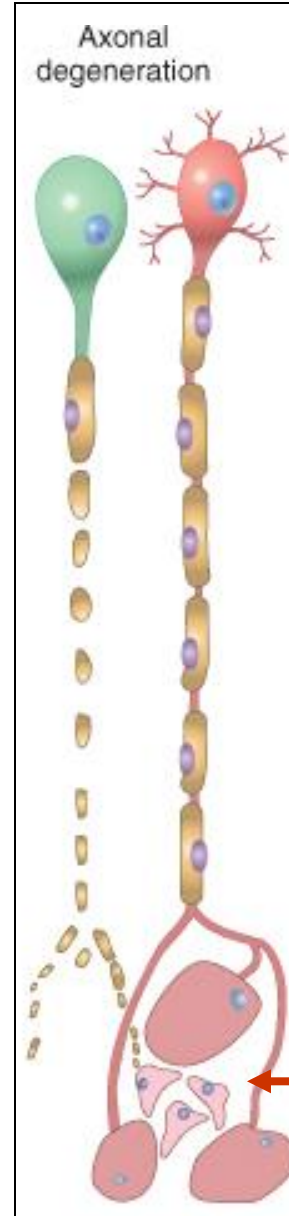
Myelinde parçalanma



Myelin parçalarının  
katabolizasyonu (schwann  
hc./makrofajlar)



Myelin ovoidleri  
(schwann hc.nin içindeki  
akson parçaları)



Distalde Wallerian  
dejenerasyon



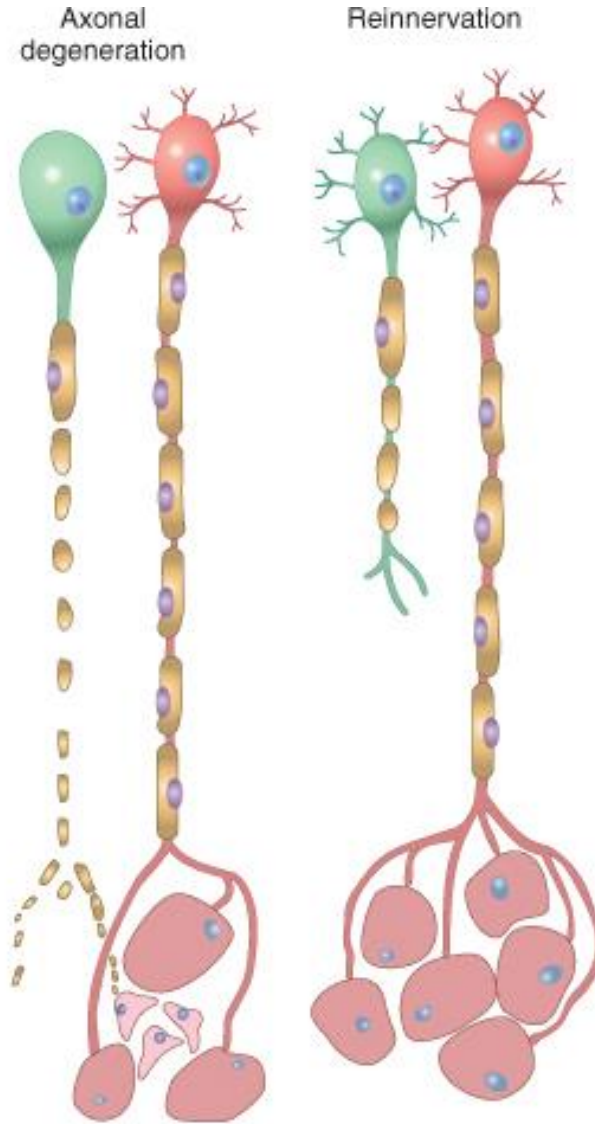
© Elsevier 2005

Kasda denervasyon  
atrofisi

© Elsevier 2005

## Kasın reinnervasyonu

- tip gruplaşması
- grup atrofisi





# Sinir rejenerasyonu

- dejenere aksonun proksimal ucunda
- ince miyelinli küçük çaplı akson demetleri (rejenerasyon demetleri)
- günde 1mm

# Kas lif (fibril) reaksiyonları

- Segmental kas nekrozu
- Rejenerasyon (satellit prekürsör hücre)
- Lif (fibril) hipertrofisi - lif yarıklanması
- İnternal nükleus
- Vakuolizasyon, yapısal proteinlerde değişiklik, organel değişiklikleri, intrasarkoplazmik birikimler

# Periferik sinir hastalıkları

- İnflamatuvar (immün aracılı, enfeksiyöz)
- Travmatik
- Metabolik
- Toksik
- Genetik
- Neoplastik

# Periferik sinir hastalıkları anatomik pattern

- **Mononöropatiler**
  - Tek sinir tutulumu
  - Travma, sıkışma, enfeksiyonlar
- **Polinöropatiler**
  - Çok sayıda sinir tutulumu, simetrik
  - Sıklıkla uzun aksonlar etkilenir
  - Distalden başlar (çorap-eldiven dağılımı)
- **Mononöritis multipleks**
  - Çok sayıda sinir tutulumu, düzensiz dağılım
  - Sıklıkla vaskülit nedeni ile
- **Poliradikülönöropatiler**
  - Sinir kökleri+periferik sinir tutulumu
  - Diffüz simetrik semptomlar
  - Proksimal ve distal etkilenim

# Inflamatuvar nöropatiler

periferik sinirlerde, spinal sinir köklerinde, duyuşal ve otonomik ganglionlarda iltihabi hücre infiltrasyonu

- İmmün aracılı

- Guillain-Barre sendromu  
(akut inflamatuvar demyelinizan poliradikülönöropati)
- Kr. inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati
- Sistemik otoimmün hastalıkların eşlik ettiği nöropatiler

- Enfeksiyöz

- Lepra
- Difteri
- Kızamık
- Diğer

# Guillain-Barre sendromu

- Hayati tehlike
- 1-3/100000 (insidans)
- Asendan paraliz
- Derin tendon reflekslerinde erken kayıp
- Duyusal sinir tutulumu geri planda
- Mortalite %2-5
- Mortalite nedenleri:  
Respiratuar paraliz, otonomik düzensizlik, kardiyak arrest, tedavi komplikasyonları
- Enfeksiyon sonrası T-hücre cevabı ve aktive makrofajlarca indüklenen demyelinizasyon
- Spinal sinir kökleri ve periferik sinirlerde inflamasyon ve demyelinizasyon
- Spinal ve kranial motor sinir kökleri ile komşu spinal ve kranial sinirlerde en yoğun inflamasyon
- Multifokal myelin segment hasarı
- Aksonal hasar olabilir

# Kr. İnflamatuvar demyelinizan poli(radikulo)nöropati

- En sık,
- Kr. edinsel inflamatuvar periferik nöropati
- Simetrik, duyusal+motor polinöropati  $\geq$  2 ay
- Duyusal veya motor etkilenim daha baskın olabilir
- Rölaps, remisyon (yıllar içinde)
- İmmün baskılayıcı tedavi
- İnflamatuvar (T-hücreler+ humoral immünite)
- Schwann hc-akson bileşkesine+myeline karşı immün cevap
- İmmünkompleksler (C+IgG,IgM)
- Makrofajlar
- Myelin aksondan ayrılır
- Demyelinizasyon, remyelinizasyon, schwann hc. proliferasyonu (soğan-zarı görünümü)

# Sistemik otoimmün hastalıkların eşlik ettiği nöropatiler

- Romatoid artrit
- Sjögren sendromu
- SLE
  
- Distal duysal / duysal+motor



# Enfeksiyöz polinöropati

## Varicella zoster

- Periferik sinir sistemini tutan en sık viral enfeksiyon
- Spinal kord ve beyin sapında duyuşal nöronlarda latent enfeksiyon (suçiçeği sonrası)
- Reaktivasyon (hücresel immüñitede azalma?)
- Torasik/trigeminal duyuşal dermatomlar boyunca ağrılı veziküler döküntüler
- Güçsüzlük
- Etkilenen ganglionda nöronal hasar ve kayıp
- Yoğun mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, bölgesel nekroz ve kanama
- Periferik sinirlerde aksonal dejenerasyon

# Enfeksiyöz polinöropati Lepra (Hansen Hastalığı)

## Lepramatöz lepra

- "Mycobacterium leprae" tarafından schwann hücre invazyonu
- Segmental demyelinizasyon, remyelinizasyon
- Akson kaybı (myelinli ve myelinsiz)
- Endonöral ve perinöral fibrozis
- Simetrik polinöropati (en çok ağrı duyusunun lifleri)
- Büyük travmatik ülserler

## Tüberküloid lepra

- Aktif hücre aracılı immün cevap
- Kutanöz sinirleri hasarlandıran granülomatöz inflamasyon
- Akson, schwann hücre ve myelin kaybı
- Endonöral ve perinöral fibrozis
- Sinir tutulumu daha lokalize

# Hereditör nöropatiler

- Farklı klinik tablo (heterojen)
- Periferik sinirler
- Progresif
- Aksonal nöropati bulguları
- Lif kaybı

- Hereditör motor ve duyuşal nöropatiler (HMSN)
- Hereditör duyuşal ve otonomik nöropatiler (HSAN)
- Familiyal (ailevi) amiloid polinöropatisi
- Kalıcı metabolik hastalıklara eşlik eden periferik nöropati

# Hereditör motor ve duyuşal nöropatiler (HMSN)

- Hereditör nöropatilerin en sık formu
- Myelin üretimi ve korunmasında rol alan genlerde mutasyon
- Aynı gendeki farklı mutasyonlar farklı klinik tablolara neden olabilir

# Hereditör motor ve duyuşal nöropatiler (HMSN)

- **HMSN tip I:** Charcot-Marie-Tooth Hastalığı hipertrofik form  
(en sık hereditör periferel nöropati, peroneal muskular atrofi, genetik olarak heterojen, nöronal hipertrofi)
- **HSMN tip II:** Nöronal hipertrofisi olmayan Charcot-Marie-Tooth Hastalığı
- **HSMN tip III:** Dejerine-Scottas Hastalığı  
(genişlemiş periferik sinirler)

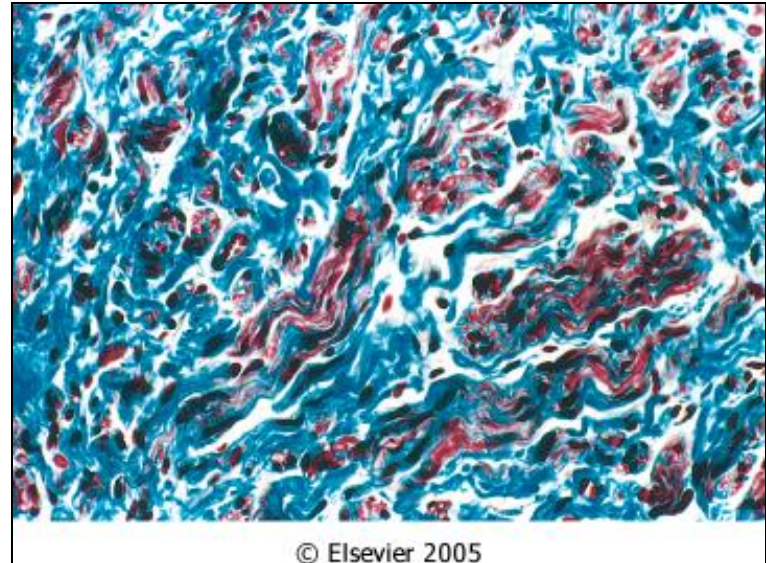
# Edinsel metabolik ve toksik nöropatiler

- Erişkin DM periferel nöropatisi  
distal simetrik duyusal, motor nöropati (25 yıl DM...%50 nöropati)  
otonomik nöropati  
fokal/multifokal asimetrik nöropati  
aksonal nöropati+/-segmental demyelinizasyon, endonöral arteriollerde kalınlaşma
- Metabolik ve nutrisyonel periferel nöropatiler  
üremik nöropati, kr.karaciğer hst., kr.solunum yetmezliği  
vit. eksiklikleri (tiamin, B12, B6, E vit)  
etil alkol
- Malignitelere eşlik eden nöropatiler  
tümöral invazyon (brakial pleksopati, obturator pleksopati, kafa çiftleri palsisi, poliratikülönöropati)  
paraneoplastik (küçük hücreli ca, plazma hücre diskrazileri)
- Toksik nöropatiler  
ağır metaller (kurşun, arsenik), nörotoksik organik bileşikler

# Travmatik Nöropatiler

- Laserasyon
- Avülsiyon
- Kompresyon nöropatisi  
karpal tünel sendromu  
pozisyona bağlı palsiler  
metatarsalji

Travmatik nöroma  
(psödonöroma,  
amputasyon nöroma)



© Elsevier 2005

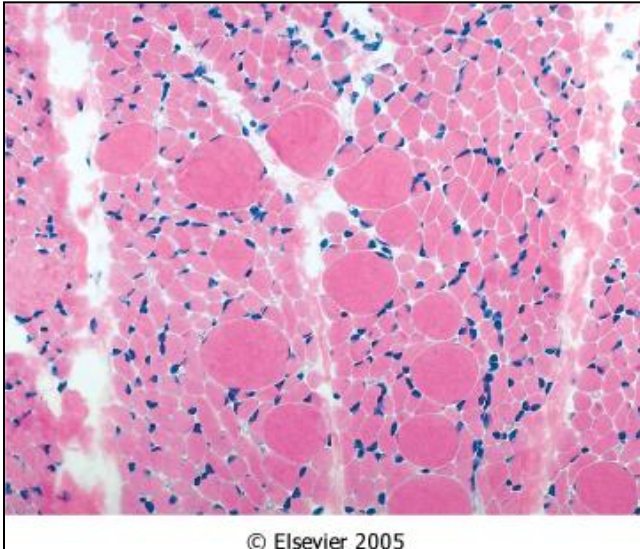
# İskelet kası hastalıkları

- Denervasyon atrofisi
- İnflamatuvar miyopatiler
- Muskuler distrofiler
- İon kanal miyopatileri (kanalopatiler)
- Konjenital Miyopatiler
- Doğumsal metabolizma bozukluklarına eşlik eden miyopatiler
- Toksik miyopatiler
- Nöromuskular bileşke hastalıkları
- İskelet kası tümörleri



# Denervasyon atrofisi (Nörojenik atrofi)

- Anterior root(ön kök) hücreleri veya aksonuna ait patolojiler
- Kasda denervasyon ve reinnervasyon bulguları (tip gruplaşması, grup atrofisi)



© Elsevier 2005

## Spinal Muskular Atrofi (İnfanıl motor nöron hastalığı)

- Progresif
- Otozomal resessif motor nöron hst.
- Çocukluk/adölesan dön.
- Ön kök hücreleri/ kafa çiftleri motor nöronlarında kayıp
- Kasta panfasiküler atrofi
- Krom.5, SMN1 geninde delesyon +/- NAIP gen delesyonu

# Inflamatuvar myopatiler

- Enfeksiyöz
- Non- enfeksiyöz
  - immün cevap ilişkili
  - izole veya otoimmün bir hastalığın komponenti
  - çizgili kasda inflamasyon
- Sistemik inflamatuvar hastalıkların kas tutulumu

# Non-infeksiyöz inflamatuvar myopatiler

- **Dermatomyozitis**

deri tutulumu, kapiler damarda hasar, kas hasarı sekonder

- **Polimiyozitis**

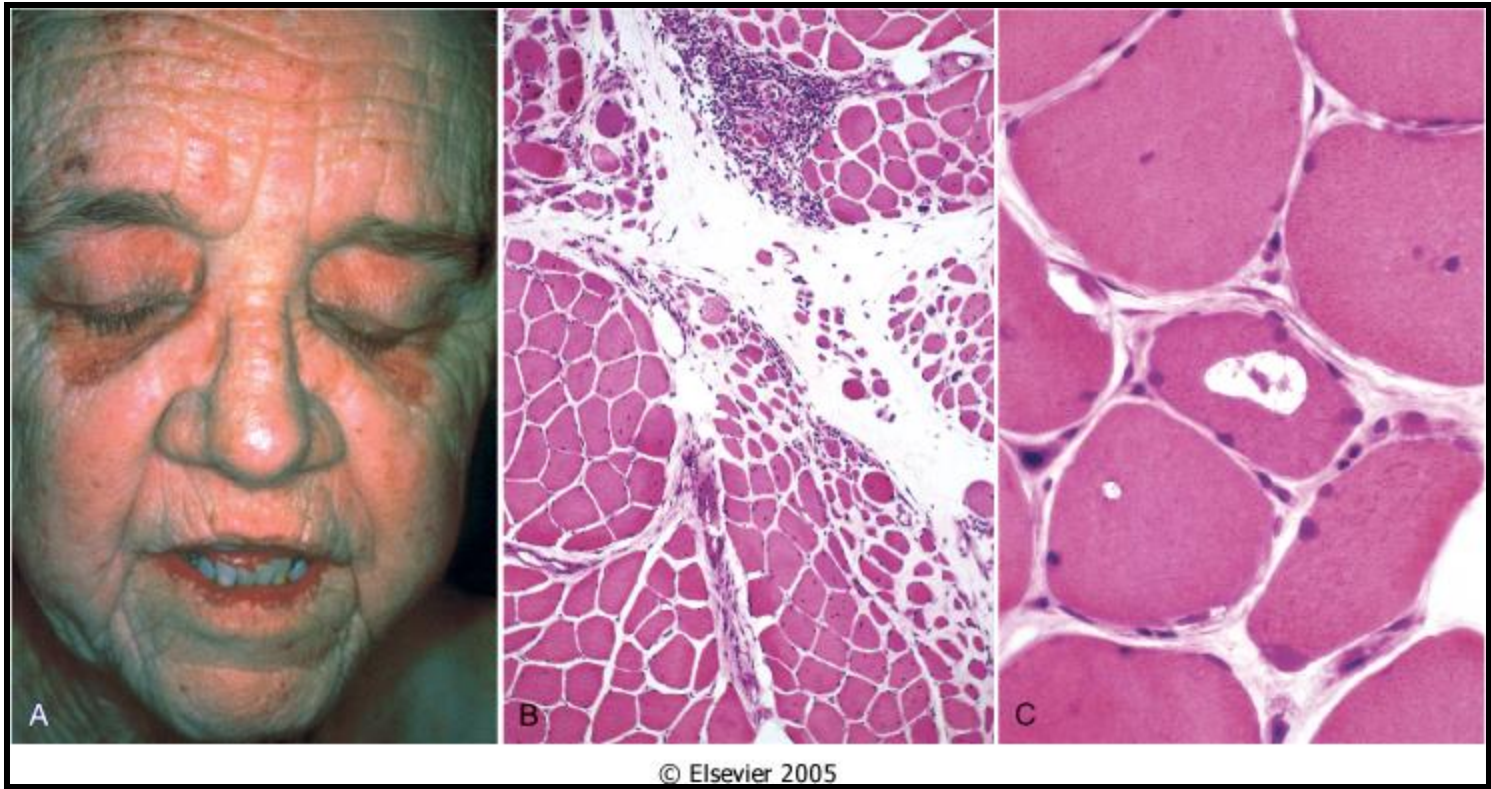
deri tutulumu (-), myositlerde hücre-aracılı immün hasar, iç organ maligniteleri

- **İnklüzyon body myozitis**

etyoloji ve patogenezi?, T-hücre aracılı sitotoksikite, steroide cevap (-)

inklüzyon body  
miyozitis

dermatomyozitis



© Elsevier 2005

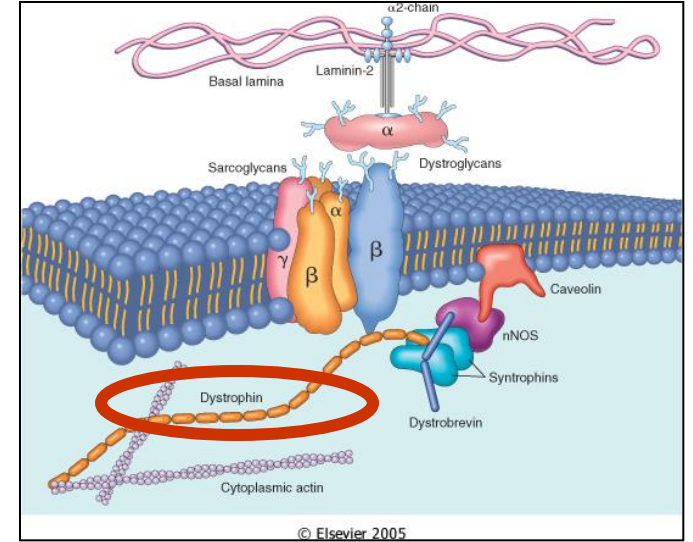
# Muskuler distrofiler

- Heterojen klinik
- Kalıtsal
- Çocukluk döneminde başlangıç
- Progresif kas güçsüzlüğü
- Kas lif kaybı

- X-geçişli muskular distrofiler (Duchenne ve Becker muskuler distrofi)
- Otozomal muskuler distrofiler
- Myotonik distrofi

# X-geçişli muskuler distrofi (Duchenne/Becker)

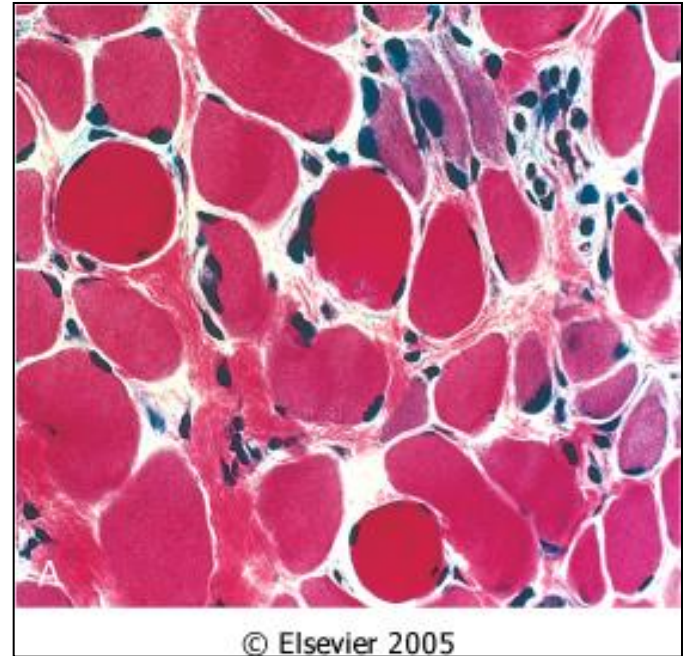
- En sık (Duchenne, 1/3500 erkek bebek)
- Xp21 'de "distrofin" pr.ni kodlayan gen anomalisi
- 2/3 olgu ailevi
- Kadınlar taşıyıcı (dilate kardiyomyopati riski ↑)
- 5 yaş civarında başlangıç
- Becker daha hafif bir form (anormal moleküler ağırlıklı az miktarda distrofin/ protein sentezi ile ilgili bir mutasyon?)
- Psödohipertrofi
- Başlangıç proksimal kas gruplarında



Robbins and Cotran, Pathologic Basis of Diseases

# X-geçişli muskuler distrofi (Duchenne/Becker)

- Kas liflerinde boyut farklılıkları, dejenerasyon, nekroz, rejenerasyon, internal nükleuslar,
- Endomisyal bağ dokusu artışı
- Geç dönemde kas liflerinde kayıp, yağ/bağ dokusu varlığı

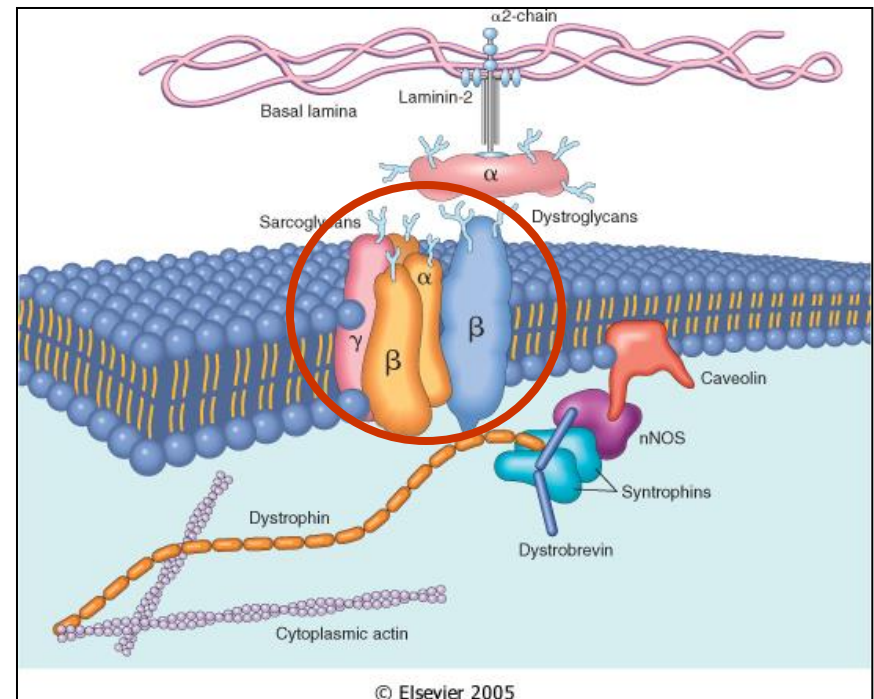


© Elsevier 2005  
Robbins and Cotran, Pathologic Basis of Diseases

# Otozomal Muskular Distrofiler

## Limb-girdle muskular distrofi

- proksimal kaslar
- otozomal dominant (tip1/tip 1A-1Fsubtipleri)
- otozomal resesif (tip2/ tip 2A-2K subtipleri)
- sarkoglikan kompleks proteinlerinde mutasyon



Robbins and Cotran, Pathologic Basis of Diseases



# Myotonik Distrofi

- Myotoni (uzamış istemsiz kasılma)
- Otozomal dominant
- Geç çocukluk döneminde bulgu verir
- Ayak dorsifleksorları, el intrinsek ve bilek ekstensor kaslarında zayıflık
- Yüz kaslarında atrofi, pitoz
- Genç yaşlarda bulgular daha şiddetli
- 19q13.2-13.3 bölgesinde CTG trinükleotid tekrarlarında artış
- DMPK(dystrophia myotonia protein kinase) mRNA'sını etkiler

# Myotonik Distrofi

- Kas lif boyutlarında farklılık, internal nükleuslar, "ring fiber"
- Kas iççğinde lif yarıklanması, nekroz, rejenerasyon

# Diğer Muskuler Distrofiler

- Fasiyoskapulohumoral muskular distrofi (otozomal dominant)
- Okülofaringeal muskular distrofi (otozomal dominant)
- Emery-Dreifuss muskular distrofi (genellikle X-geçişli) (emerin geninde mutasyon)
- Konjenital muskular distrofiler (otozomal resesif)

# İskelet kası hastalıkları

- Denervasyon atrofisi
- İnflamatuvar miyopatiler
- Muskuler distrofiler
- İyon kanal miyopatileri (kanalopatiler)
- Konjenital Miyopatiler  
(santral kor hastalığı, nemalin myopati, myotubular myopati)  
(yaşamın erken döneminde, nonprogresif /yavaş progresif, proksimal veya yaygın kas güçsüzlüğü, hipotoni)
- Doğumsal metabolizma bozukluklarına eşlik eden miyopatiler  
(lipid miyopati, mitokondriyal miyopati)
- Toksik miyopatiler  
tirotoksik myopati, etanol myopatisi, ilaç myopatisi (steroid, klorakin)
- Nöromuskular bileşke hastalıkları  
myastenia gravis, Lambert-Eaton myastenik sendromu
- İskelet kası tümörleri