

Autoprotilátkami sprostredkované ochorenia nervosvalového spojenia

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, FN Bratislava-Ružinov

Nervosvalové spojenie je najprístupnejšou synapsou nervového systému, ktorá je veľmi vnímavá voči cirkulujúcim substanciam, najmä neurotoxínom a špecifickým autoprotilátkam. Pokroky vo výskume potvrdili, že kľúčové transmembránové proteíny na nervosvalovom spojení sú vulnerabilné v dôsledku protilátkami sprostredkovaného autoimunitného ataku. Autoprotilátky spôsobujú lézie špecifických iónových kanálov, čo vedie k poruchám neuromuskulárnej transmisie. Pri myasténii gravis sú hlavnými antigénymi terčami acetylcholinové receptory (AChRs) a svalovo-špecifická kináza (MuSK), pri Lambert-Eatonovom myastenickom syndróme (LEMS) napäťovo-závislé kalciové kanály (VGCCs), pri neuromyotónii napäťovo-závislé káliové kanály (VGKCs) a pri Miller Fisherovom syndróme GQ1b gangliozidy. Autoprotilátky sú detekovateľné v sére pacientov pomocou imunoprecipitácie s antigénmi označenými rádioizotopicky. Patogenetický význam cirkulujúcich autoprotilátok sa potvrdzuje pasívnym prenosom laboratórnym zvieratám a zlepšením klinickej symptomatológie po plazmaferéze alebo inej imunoterapii. V článku sa diskutuje o význame cirkulujúcich protilátok pri jednotlivých autoimunitných ochoreniach nervosvalového prenosu: séropozitívna MG, MG s protilátkami proti MuSK, séronegatívna MG, tranzitná neonatálna myasténia, arthrogryposis multiplex congenita, LEMS, akvirovaná neuromyotónia a Miller Fisherov syndróm.

Kľúčové slová: nervosvalové spojenie, cirkulujúce autoprotilátky, antigény (AChRs; MuSK; VGCCs; VGKC; GQ1b gangliozidy), imunoterapia, plazmaferéza.

Autoantibody-mediated disorders of the neuromuscular junction

The neuromuscular junction is the most accessible synapse in the nervous system and is very susceptible to circulating factors, notably neurotoxins and specific autoantibodies. Research advances have shown that key transmembrane proteins at the neuromuscular junction are vulnerable to antibody-mediated autoimmune attack. Autoantibodies lead to loss of the specific ion channels causing physiological defects in neuromuscular transmission. Main antigenic targets are acetylcholine receptors (AChRs) and muscle specific kinase (MuSK) in myasthenia gravis, voltage-gated calcium channels (VGCCs) in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS), voltage-gated potassium channels (VGKCs) in neuromyotonia and GQ1b ganglioside in Miller Fisher syndrome (MFS). Autoantibodies can be measured in patients sera by immunoprecipitation of detergent-extracted ion channels radioactively-labelled with high affinity ¹²⁵I-neurotoxins. The pathogenetic role of the circulating antibodies can be demonstrated by passive transfer to mice, and by the clinical improvement that follows plasma exchange and other immunotherapies. This paper will briefly discuss the role of circulating autoantibodies in autoimmune disorders of neuromuscular transmission: seropositive myasthenia gravis, myasthenia gravis with MuSK antibodies, seronegative myasthenia, transient neonatal myasthenia, arthrogryposis multiplex congenita, LEMS, acquired neuromyotonia and MFS.

Key words: neuromuscular junction, circulating autoantibodies, antigens (AChRs; MuSK; VGCCs; VGKC; GQ1b ganglioside), immunotherapy, plasmapheresis.

Neurol. pro praxi 2010; 11(2): 85–89

Zoznam skratiek

ACh – acetylcholín

ACHE – acetylcholinesteráza

AChRs – acetylcholinové receptory

AMC – arthrogryposis multiplex congenita

CNS – centrálny nervový systém

GBS – Guillain-Barrého syndróm

IS – imunosupresívna liečba

IVIg – intravenózný imunoglobulín

LEMS – Lambert-Eatonov myastenický syndróm

MFS – Miller Fisherov syndróm

MG – myasthenia gravis

MGAT – myasthenia gravis asociovaná s týmómom

MuSK – muscle-specific kinase (svalovo-špecifická kináza)

NCMP – náhla cievna mozgová príhoda

NMT – neuromyotónia

PE – plazmaferéza

SPMG – séropozitívna myasthenia gravis

SNMG – séronegatívna myasténia gravis

TNM – tranzitná neonatálna myasthenia

VGCCs – voltage-gated calcium channels (napäťovo-závislé kalciové kanály)

VGKCs – voltage-gated kalium channels (napäťovo-závislé káliové kanály)

Úvod

Cirkulujúce autoprotilátky v sére spôsobujú na nervosvalovom spojení viaceré autoimunitné ochorenia. Autoprotilátky spôsobujú deštrukciu alebo blokádu špecifických iónových kanálov, čo vedie k poruchám nervosva-

lového prenosu (Newsom-Davis, 2007; Špalek a Vincent, 2007). Preto sa tieto ochorenia označujú aj ako autoimunitné kanálopatie. Jednotlivé autoprotilátky možno kvantitatívne stanovovať v sére pacientov pomocou imunoprecipitačných metodík (využívajú extrahované iónové kanály s rádioizotopickým označením), čo má aj zásadný diagnostický význam. Autoprotilátkami sprostredkované poruchy na nervosvalovom spojení sa podľa lokalizácie antigénneho cieľa delia na post-synaptické ochorenia (myasténia gravis a jej podskupiny, tranzitná neonatálna myasténia, arthrogryposis multiplex congenita) a presynaptické ochorenia (LEMS, neuromyotónia, Miller Fisherov syndróm). Stručná imunologická a klinická charakteristika týchto

ochorení je v tabulke 1. Splňajú všetky kritéria, ktorými sú definované autoimunitné ochorenia sprostredkované cirkulujúcimi autoprotilátkami – tabuľka 2. Cieľom práce je poukázať na nové poznatky o imunopatogenéze a patofyziológii týchto ochorení, ktoré majú zásadný význam pre potreby klinickej praxe, najmä pre oblasť diagnostiky a terapie.

Myasténia gravis

Prejavuje sa kolísavou svalovou slabosťou a abnormnou unaviteľnosťou pri telesnej záťaži. MG je heterogénne ochorenie s 5 podskupinami, ktoré sa odlišujú imunologicky, klinicky a rozdielnou reakciou na liečbu – inhibítory cholínesterázy, tymektómiu, kortikoidy a imunosupresiu (Špalek, 2008a; Merrigioli a Sanders, 2009; Muppidi a Wolfe, 2009; Špalek, 2009). Základné

imunologické a klinické charakteristiky jednotlivých foriem MG sú v tabuľke 3.

1. Séropozitívna myasténia gravis (SPMG)

80–85 % pac. s MG má v sére prítomné IgG protilátky proti postsynapticky lokalizovaným acetylcholinovým receptorom (AChRs). Táto forma myasténie sa označuje ako séropozitívna myasténia gravis (SPMG). Autoprotilátky spôsobujú významnú redukciu počtu funkčných AChRs prostredníctvom komplementom sprostredkovanej lýzy, modulačného vplyvu na degradáciu a regeneráciu AChRs a formou funkčnej („imunofarmakologickej“) blokády AChRs (Newsom-Davis, 2007; Špalek, 2008a; Merrigioli a Sanders, 2009; Špalek, 2009). Množstvo receptorov na postsynaptickej plat-

ničke je u pacientov s MG znížené o 70 až 80 % oproti 30–40 miliónom receptorov u zdravých jedincov. Elektrónmikroskopicky sa na nervovo-svalovom spojení zisťujú rozšírenie synaptickej štrbiny, simplifikácia postsynaptických záhybov, výrazne znížené množstvo ACh receptorov a znížená resyntéza nových AChRs. Zníženie počtu AChRs pod kritickú hranicu (30 % normálneho počtu) vedie k zlyhaniu neuromuskulárnej transmisie a ku klinickým prejavom MG. Vzhľadom na rozdielne uplatňovanie týmusu v patogenéze existujú tri formy SPMG:

- 1a. **SPMG združená s lymfoproliferáciou a vznikom pred 45 rokmi života.** Pri iniciácii autoimunitného procesu a produkcii protilátok proti AChRs majú rozhodujúci význam intratýmusové imunopatologické mechanizmy, preto je tymektómia u tejto formy SPMG účinná (Newsom-Davis, 2007; Merrigioli a Sanders, 2009; Špalek, 2009).
- 1b. **SPMG združená s atrofiou týmusu a vznikom po 45 rokmi života.** V patogenéze tejto formy MG sa uplatňujú extratýmusové periférne imunopatologické mechanizmy. Tymektómia je terapeuticky neúčinná (Newsom Davis, 2007; Merrigioli a Sanders, 2009; Špalek 2009).
- 1c. **MG asociovaná s tymómom (MGAT).** 10–15 % pacientov so SPMG má asociovaný tymóm a autoprotilátky proti titínu. V patogenéze MGAT sa uplatňujú centrálné (týmus) aj periférne (extratýmusové) autoimunitné mechanizmy. Tymektómia je indikovaná hlavne z chirurgického hľadiska, jej terapeutický efekt na myasténiu je individuálne značne variabilný (Newsom-Davis, 2007; Merrigioli a Sanders, 2009; Špalek, 2009).

2. Séroneгатívna myasténia gravis (SNMG) s protilátkami proti MuSK

V r. 2001 vedci v Oxforde a Tübingene zistili, že asi 60 % pacientov so SNMG má autoprotilátky proti MuSK (Hoch et al., 2001). MuSK (muscle specific kinase; svalovo špecifická kináza) je povrchový receptorický proteín, je súčasťou membrány svalových vlákien a má kľúčovú úlohu pri vývoji neuromuskulárneho spojenia (Hoch et al., 2001; Muppidi a Wolfe, 2009). MuSK (v súčinnosti s agrínom) riadi formovanie postsynaptickej časti nervosvalového spojenia a clustering AChRs. Akým mechanizmom spôsobujú autoprotilátky proti MuSK postsynaptickú poruchu neuromuskulárnej transmisie nie je presne jasné. U pacientov s anti-MuSK protilátkami sa nezisťuje signifikantná redukcia AChRs alebo

Tabuľka 1. Autoprotilátkami sprostredkované ochorenia nervosvalového spojenia – imunologické a klinické charakteristiky

Ochorenie	Antigénny cieľ	Základné klinické charakteristiky	Liečba
Myasténia gravis (5 podskupín)	AChR MuSK	Okohybné príznaky Bulbárne príznaky Slabosť končatinového, trupového, dýchacieho svalstva Patolog. unaviteľnosť	Inhibítory ACHE Kortikoterapia Imunosupresia Tymektómia Plazmaferéza IVIg
Tranzitórna neonatálna myasténia	AChR „pasívna imunizácia“	Svalová slabosť Spontánna úprava – eliminácia protilátok	Inhibítory ACHE s.c.
Arthrogryposis multiplex congenita	Fetálne AChR – protilátky matky	Kĺbne kontraktúry Fakultatívne – vrodené vady pľúc, CNS, srdca	Liečba matky – kortikoterapia – imunosupresia
Lambert-Eatonov myastenický syndróm	VGCCs	Slabosť proximálneho končatinového svalstva Vegetatívne príznaky RŠO – nevýbavné	Kortikoterapia Imunosupresia Plazmaferéza IVIg – výnimočne
Akvirovaná neuromyotónia	VGKCs	Svalová stuhlosť Myokýmie Pseudomyotónia Svalové kŕče Zvýšená potivosť	Kortikoterapia Imunosupresia PE, IVIg – výnimočne
Miller Fisherov syndróm	Gangliozid GQ1b	Klasická forma – trias príznakov Prechodná forma medzi MFS a GBS Bickerstaffova kmeňová encefalitída	Plazmaferéza alebo IVIg

AChR: acetylcholinový receptor; MuSK: muscle specific kinase (svalovo špecifická kináza); ACHE: acetylcholin-esteráza; VGCCs: voltage-gated calcium channels (napätovo-závislé kalciové kanály); VGKCs: voltage-gated kalium channels (napätovo-závislé káliové kanály); MFS: Miller Fisherov syndróm; GBS: Guillain-Barrého syndróm

Tabuľka 2. Autoimunitné ochorenia sprostredkované cirkulujúcimi protilátkami – splňujúce kritéria

1. Prítomnosť cirkulujúcej protilátky.
2. Protilátka vstupuje do interakcie s cieľovým antigénom.
3. Pasívny transfer séra, IgG od pacientov vyvolá u zvierat klinické príznaky ochorenia.
4. Imunizácia zvierat antigénom (napr. AChR) vyvolá experimentálny model autoimunitného ochorenia.
5. Zníženie hladiny autoprotilátok (plazmaferéza) spôsobuje zlepšenie klinických príznakov.

Tabuľka 3. Imunopatogenetická klasifikácia myasténie gravis

	SPMG		MG+tymóm	SNMG	SNMG s MuSK protilátkami
	Mladí jedinci	Starší jedinci			
Výskyt v %	20–25 %	40–45 %	10–15 %	8 %	7 %
Vek pri vzniku	< 45 rokov	> 45 rokov	každý vek, ale najč. vek 40–60 r.	každý vek	každý vek, ale najčastejšie mladí
Muži : ženy	1 : 3	2 : 1	1 : 1	1 : 1	M < Ž (1 : 4)
Autoprotilátky	proti AChR	proti AChR občas proti titinu	proti AChR, titinu, ryanodinovému rec	žiadne	žiadne proti AChR pozit. proti MuSK
Týmus	hyperplázia	atrofia	tymóm	najč. hyperplázia	normálny nález
Reakcia na TE	obvykle dobrá	nedostatočná	variabilná	obvykle dobrá	nedostatočná
Reakcia na IS	dobrá	veľmi dobrá	dobrá	obvykle dobrá	uspokojivá

SPMG – sépozitívna myasténia gravis; SNMG – séronegatívna myasténia gravis; AChR – acetylcholínový receptor; MuSK – muscle specific kinase (svalovo špecifická kináza); TE – tymecktómia; IS – imunosupresívna liečba

expresie MuSK (Muppidi a Wolfe, 2009; Špalek, 2008b). Dominujúci je názor, že autoprotilátky sú namierené proti extracelulárnej časti MuSK a spôsobujú inhibíciu agrinom indukovanej aktívacie MuSK, tzn. redukciu agregácie, clusteringu AChRs a tým vedú k postsynaptickému zlyhaniu neuromuskulárnej transmisie. V patogenéze tejto formy MG sa uplatňujú extratýmusové autoimunitné mechanizmy (Newsom-Davis, 2007; Muppidi a Wolfe, 2009; Špalek, 2009). Pacienti so SNMG a autoprotilátkami proti MuSK nemajú hyperpláziu týmusu, ani tymómy, ich týmus býva involvovaný. Tymecktómia je u tejto formy MG neefektívna. U niekoľkých pacientov bol popísaný kombinovaný výskyt oboch foriem MG – s autoprotilátkami proti AChR a s autoprotilátkami proti MuSK (Saleh et al., 2007).

3. Séronegatívna myasténia gravis (SNMG) s negatívnymi protilátkami proti AChRs aj proti MuSK

Klinické a elektrofyziológické nálezy, patológia týmusu, reakcia na tymecktómiu a ďalšie formy imunoterapie sú pri tejto forme SNMG rovnaké ako pri SPMG s protilátkami proti AChRs (Newsom-Davis, 2007; Špalek, 2008b; Merrigioli a Sanders, 2009; Špalek, 2009). Týmus býva u tejto formy SNMG hyperplastický, s germinatívnymi centrami, s populáciami lymfocytov, ktoré majú rovnaké parametre ako lymfocyty v týmusoch pac. so SPMG. Tento nález, spolu s terapeutickou účinnosťou tymecktómie, svedčí pre účasť týmusu v patogenéze. Táto forma SNMG by mohla byť podmienená veľmi nízkymi a ťažko detekovateľnými hladinami cirkulujúcich autoprotilátok proti AChRs. Hypotézu nedávno potvrdili vedci z Oxfordu, ktorí novou veľmi senzitívnou vyšetřovanou metodikou detekovali u 25 z 38 pacientov s pôvodne SNMG autoprotilátky podtriedy IgG1 proti AChRs (Leite et al., 2008).

Tranzitórna neonatálna myasténia

Protilátky proti AChRs u žien s MG môžu počas tehotenstva prechádzať cez placentu a cca u 10–15 % novorodencov spôsobovať tranzitórnu neonatálnu myasténiu (TNM) – (Spalek et al., 2002; Spalek a Vincent, 2007; Merrigioli a Sanders, 2009). Nejedná sa o aktívne autoimunitné ochorenie, ide o „pasívnu imunizáciu“. TNM sa klinicky prejavuje ťažkosťami pri kojení, slabým plačom, chudobnou motorikou a v najťažších prípadoch aj respiračnými príznakmi. TNM veľmi dobre reaguje na podkožnú aplikáciu inhibítorov cholinesterázy. Prognóza je veľmi dobrá. Protilátky proti AChRs sú prirodzene eliminované z organizmu novorodenca do 2–5 týždňa po pôrode. TNM bola zaznamenaná aj u novorodenca matky, ktorá mala MG s protilátkami proti MuSK (Béhin et al., 2008). Prognóza tejto formy TNM je tiež priaznivá.

Arthrogryposis multiplex congenita

Arthrogryposis multiplex congenita (AMC) je charakterizovaná mnohopočetnými kongenitálnymi kontraktúrami kĺbov a je dôsledkom akinézy – chýbania pohybov plodu v maternici. AMC je prejavom kongenitálnych ochorení, ktoré sú podmienené geneticky alebo vonkajšími faktormi. Vzácnou príčinou AMC sú protilátky proti AChRs u matiek s manifestnou MG, zriedkavo aj u asymptomatických matiek (Dalton et al., 2006; Spalek a Vincent, 2007). Materské protilátky počas tehotenstva prenikajú cez placentu a v plode blokujú funkcie fetálnych izoforiem AChRs, čo vedie k akinéze plodu so sekundárnym vznikom mnohopočetných kĺbných kontraktúr. U týchto novorodencov sa fakultatívne vyskytujú rôzne kongenitálne deformity CNS, srdca a pľúc. Preto v súčasnosti prebieha intenzívny výskum vzťahu AChR protilátok a iných fetálne-špecifických protilátok k patogenéze kongenitálnych deformít.

Lambert-eatonov myastenický syndróm

Lambert-Eatonov myastenický syndróm (LEMS) sa manifestuje pozvoľne progredujúcou svalovou slabosťou a unaviteľnosťou (Spalek et al., 1999; Weimer a Wong, 2009). Predilekčne sú postihnuté proximálne svaly, najmä na dolných končatinách. Na rozdiel od MG, okohybné a bulbárne svalstvo býva pri LEMS postihnuté zriedkavo a respiračné svalstvo veľmi vzácne. Šlachovoosticové reflexy sú nevýbavné alebo ťažko vybavitelné. Často sú prítomné prejavy vegetatívnej dysfunkcie – suché ústa, poruchy salivácie a chute, obštipácia a erektilná dysfunkcia.

Patofyziologicky ide pri LEMS o poruchu uvoľňovania ACh z presynaptických nervových motorických zakončení. Jej príčinou je blokáda napätovo-závislých kalciových kanálov (VGCCs) typu P/Q, niekedy aj typu N, ktorú zapríčiňujú cirkulujúce autoprotilátky (Spalek et al., 1999; Spalek a Vincent, 2007; Weimer a Wong, 2009). Blokáda kanálov je výsledkom pôsobenia IgG protilátok proti aktívnym zónam (active zone particles) v kalciových kanáloch. Protilátky blokujú vstup kalciových iónov do presynaptických zakončení, čo vedie k poruche uvoľňovania ACh kvánt z presynaptických zakončení. Postihnuté sú aj presynaptické zakončenia sympatických a parasympatických ganglií.

LEMS sa vyskytuje v 2 formách. 50–60 % pacientov má paraneoplastickú formu LEMS. Vysoká je asociácia s malobunkovým bronchogénym karcinómom. Vznik LEMS často predstihuje manifestáciu pľúcneho karcinómu aj o 2–3 roky. P/Q typ kalciových kanálov, ktorý sa nachádza v membráne presynaptických zakončení, je prítomný aj v celulórných membránach malobunkového karcinómu pľúc, čo poukazuje na skrížený imunopatogenetický vzťah medzi karcinómom a LEMS. Kalciové kanály typu P/Q sa

nachádzajú aj v cerebelle – na Purkyňových bunkách a na bunkách granúlárnej vrstvy (Spalek et al., 1999; Weimer a Wong, 2009). Preto ďalším, i keď vzácnym, paraneoplastickým prejavom malobunkového pľúcneho karcinómu môže byť cerebelárna ataxia.

40–50% pacientov má samostatnú formu LEMS bez asociácie s nádorovým ochorením. Samostatná forma LEMS je často asociovaná s inými autoimunitnými ochoreniami (Spalek et al., 1999; Weimer a Wong, 2009).

Pri LEMS sú diagnosticky rozhodujúce:

1. Nález charakteristického výrazného vzostupu (minimálne o 100%) amplitúdy evokovanej odpovede pri vysokofrekvenčnej repetitívnej stimulácii (30 Hz).
2. Dôkaz autoprotílátok proti kalciovým kanálom (VGCCs) (Spalek et al., 1999; Weimer a Wong, 2009).

Prognóza paraneoplastickej formy LEMS závisí od možnosti špecifickej liečby nádorového ochorenia. Imunoterapia (kortikoterapia, imunosupresia) je indikovaná u oboch foriem LEMS (Spalek et al., 1999; Weimer a Wong, 2009). Prognóza samostatnej formy LEMS je priaznivá. Plazmaferéza a/alebo IVlg sú indikované len zriedkavo na zvládnutie ťažkej klinickej symptomatológie.

Akvirovaná neuromyotónia

Neuromyotónia (NMT) je vzácné ochorenie, prejavuje sa spontánnou a kontinuálnou svalovou hyperaktivitou, ktorá je zapríčinená hyperexcitabilitou periférneho nervu. NMT sa delí na hereditárne formy a akvirované formy. Akvirovanú NMT spôsobujú autoprotílátky proti napäťovo-závislým káliovým kanálom (VGKCs – voltage-gated potassium channels) v presynaptických zakončeníach periférneho motoneurónu (Spalek a Vincent, 2007; Newsom Davis, 2007; Spalek et al., 2008; Vernino, 2008). Káliové kanály sú zodpovedné za ukončenie depolarizácie, ktorá je výsledkom každého akčného potenciálu. Strata káliových kanálov vedie k prolongovanej depolarizácii membrány motorického zakončenia a tým k predĺženému otvoreniu napäťovo-závislých kalciových iónov (VGCCs – voltage-gated calcium channels) a následne k nadmernému uvoľňovaniu ACh, čo sa prejaví klinickými prejavmi svalovej hyperaktivity – myokymie, svalová stuhlosť, krampy, ale aj svalová slabosť (Vernino, 2008; Špalek et al., 2008). U rozvinutej NMT je končatinové a trupové svalstvo tuhé, rigidné. Dôsledkom excesívnej svalovej aktivity býva zvýšené potenie, úbytok

na hmotnosti a hypertrofia svalov. Pacienti sa pomaly pohybujú pre pseudomyotóniu (nemôžnosť rýchlej dekontrakcie). Klinický obraz NMT kolíše od miernych príznakov až po ťažké klinické obrazy so zneschopňujúcimi funkčnými deficitmi. U rozvinutej formy NMT sú stuhnutosť svalstva, myokymie a svalové kŕče prítomné nielen pri fyzickej záťaži, ale aj v kľude. U niekoľkých pacientov boli popísané ťažkosti pri prehĺtaní a dušnosť ako prejav stuhlosti bulbárnych a respiračných svalov. Ihlovou EMG sa pri NMT zisťujú spontánne výboje MJ (doublety, triplety, multiplety), charakteristický je nález tzv. neuromyotonických výbojov s vysokou frekvenciou 100 až 170 Hz (Liquori et al., 2001; Špalek et al., 2008; Vernino, 2008).

Autoimunitná NMT môže byť sprevádzaná zmätenosťou, úzkosťou, agitovanosťou, delíriom, ťažkou insomniou a excesívnym potením. Kombinácia autoimunitnej NMT a centrálnych príznakov encefalopatie predstavuje samostatnú nozologickú jednotku – Morvanov syndróm (Liquori et al., 2001; Vernino, 2008; Špalek et al., 2008). Morvanov syndróm, podobne ako získaná NMT, sa môže vyskytovať v asociácii s myasténiou gravis, tymómom alebo malobunkovým karcinómom pľúc. V likvore pacientov s Morvanovým syndrómom sa zisťujú autoprotílátky proti káliovým kanálom (Liquori et al., 2001; Vernino, 2008). Pacienti môžu mať aj vegetatívne príznaky – zvýšené potenie, mydriáza, obštipácia, tachykardia, supraventrikulárne extrasystoly. Kardiálne poruchy sú tiež dôsledkom pôsobenia autoprotílátok proti káliovým kanálom (Liquori et al., 2001).

Akvirovaná NMT má chronicko-progredientný charakter a neliečená môže závažne zneschopňovať pacientov. Významná je včasná klinická, EMG a imunologická diagnostika a okamžitá imunoterapia (imunosupresia, plazmaferéza), ktorá významne zlepšuje klinický stav a dlhodobú prognózu pacientov.

Miller Fisherov syndróm

Miller Fisherov syndróm (MFS) je zriedkavé akútne ochorenie. Klasická forma sa prejavuje typickou trojicou klinických príznakov (externá oftalmoplégia, ataxia, areflexia) a považuje sa za lokalizovaný variant akútnej polyradikuloneuritídy, okrem iného aj pre nález proteino-cytologickej disociácie v likvore. Klinické prejavy MFS sú však značne heterogénne (viď nižšie).

U 90% pacientov s MFS sú v sére prítomné antigangliozidové anti-GQ1b protílátky proti antigénom perisynaptických Schwannových buniek a proti antigénom v presynaptických nervových

zakončeníach nervosvalového spojenia (Overell a Willison, 2005; Spalek a Vincent, 2007; Ito et al., 2008; Saul, 2009). Preto je MFS zaradovaný aj k autoimunitným ochoreniam nervosvalového spojenia. Nedávno bol popísaný aj výnimočný kombinovaný výskyt MFS s myasténiou gravis (Lau et al., 2009). Antigangliozidové protílátky pri MFS pôsobia inhibične na uvoľňovanie ACh z presynaptických zakončení. Protílátky sú v sére detekovateľné už 2. deň po vzniku neurologických príznakov (Overell a Willison, 2005; Ito et al., 2009). Na význam protílátok v etiopatogenéze MFS poukazuje aj korelácia lokalizácie polysialylovaných gangliozidov a lokalizácie klinických príznakov. Gangliozidy sú predominantne zastúpené v membránach okohybných nervových vlákien, čo korešponduje s najčastejším a najtypickejším klinickým prejavom MFS – oftalmoplégiou (Overell a Willison, 2005). Prítomnosť antigangliozidových protílátok v sére je dočasná. Protílátky po 2–3 mesiacoch miznú s rekonvalescenciou pacientov a nástupom remisie. Protílátky sú predominantne typu IgG (podtrieda IgG1 a/alebo IgG3). Vo včasnej fáze ochorenia sa môžu vyskytovať aj protílátky typu IgM a IgA (Overell a Willison, 2005). Podobne ako pri GBS, u 70% pac. s MFS predchádza vzniku klinických príznakov akútne infekcie HDC alebo tráviaceho traktu. Predpokladá sa, že infekčný agens spúšťa autoimunitný proces, ktorý vedie k narušeniu integrity a funkcie periférnych nervov. Významnými triggermi sú najmä campylobacter jejuni a hemophilus influenzae (Ito et al., 2008; Špalek, et al. 2009).

Pri *klasickej forme MFS* sa do 6. dňa vyvinie typický *trias príznakov* – externá oftalmoplégia, ataxia a šlachovookosticová areflexia. *Prechodnú formu ochorenia medzi MFS a GBS* s klinickými príznakmi oboch syndrémov má asi 50% pacientov (Špalek et al., 2009). Okrem príznakov typického klinického triasu majú títo pacienti chabú kvadruparézu až kvadruplégiu, príznaky respiračnej insuficiencie a príznaky postihnúť iných mozgových nervov (bulbárna symptomatológia, slabosť mimického svalstva). U ťažkých prípadov s hyperakútnym vývojom môžu príznaky dosiahnuť maximum intenzity v priebehu niekoľkých hodín a môžu imitovať kmeňové NCMP (Overell a Willison, 2005; Špalek et al., 2009). MFS môže prebiehať aj pod obrazom tzv. *Bickerstaffovej kmeňovej encefalitídy* (oftalmoplégia, ataxia, areflexia + kmeňová symptomatológia – lézie mozgových nervov, zníženie vigility, príznaky lézie kortikospinálnej dráhy). V likvore pacientov s Bickerstaffovou encefalitídou sa zisťuje protei-nocytologická disociácia a v sére sú prítomné

antigangliozidové protilátky anti-GQ1b-IgG. MFS a „Bickerstaffova kmeňová encefalitída“ sa v súčasnosti považujú za rozdielne formy toho istého ochorenia (Overell a Willison 2005; Ito et al., 2008). Anti-GQ1b protilátky sa vyskytujú pri všetkých formách MFS. Preto niektorí autori používajú pre rôzne klinické formy MFS spoločný názov tzv. „anti-GQ1b-IgG-protilátkový syndróm“ (Ito et al., 2008; Špalek et al., 2009).

Väčšina pacientov s MFS má priaznivú prognózu, k úplnej úprave dochádza aj bez liečby. Liečbou prvej voľby je plazmaferéza alebo IVIg, ktoré majú veľmi priaznivý efekt na priebeh a prognózu MFS. K plazmaferéze alebo k IVIg sú indikovaní aj pacienti so stredne ťažkými formami, lebo nedokážeme u nich predvídať pravdepodobnosť vzniku respiračného zlyhania (Overell a Willison, 2005; Špalek, et al. 2009).

Literatúra

1. Béhin A, Mayer M, Kassis-Makhoul B, Jugie M, Espil-Taris C, Ferrer X, Chatenoud L, Laforêt P, Eymard B. Severe neonatal myasthenia due to maternal anti-MuSK antibodies. *Neuromusc Disord* 2008; 18: 443–446.
2. Dalton P, Clover L, Wallerstein R, Stewart H, Genzel-Boroviczeny O, Dean A, Vincent A. Fetal arthrogryposis and maternal serum antibodies. *Neuromusc Disord* 2006; 16(8): 481–491.
3. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001; 7: 365–368.
4. Ito M, Kuwabara S, Odaka M, Misawa S, Koga M, Hirata K, Yuki N. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum. *J Neurol* 2008; 255: 674–682.
5. Lau KK, Goh KJ, Lee HC, Chan YT, Tan CT. The co-occurrence of serologically proven myasthenia gravis and Miller Fisher/Guillain Barré overlap syndrome: a case report. *J Neurol Sci* 2009; 276: 187–188.
6. Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, Beeson D, Wilcox N, Vincent A. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in „seronegative“ myasthenia gravis. *Brain* 2008; 131: 1940–1952.
7. Liquori R, Vincent A, Clover L, Avoni P, Plazzi G, Cortelli P, Baruzzi A, Carey T, Gambetti P, Lugaresi E. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 2001; 124: 2417–2426.
8. Meriggioli MN, Sanders D. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009; 8(5): 475–490.
9. Muppidi S, Wolfe GI. Muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody-positive and seronegative myasthenia gravis. In: *Frontiers in Neurology and Neurosciences*. Vol. 26. Ed. J. Bogousslavsky. Immune-mediated neuromuscular diseases. Karger, Basel 2009: 109–119.
10. Newsom-Davis J. The emerging diversity of neuromuscular junction disorders. *Acta Myologica* 2007; 26: 5–10.
11. Overell JR, Willison HJ. Recent developments in Miller Fisher syndrome and related disorders. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 562–566.
12. Saleh AA, Cariga P. Myasthenia gravis with AChR and MuSK antibodies positivity: case report. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 165–166.
13. Špalek P, Brozman B, Lisy L, Vincent A. Lambert-Eaton myasthenic syndrome – recent developments, diagnostic methods and case report of a patient with concomitant myasthenia gravis. *Čes Slov Neurol Neurochir* 1999; 62(95): 163–166.
14. Špalek P, Soskova M, Oros M, Otrubova V. Myasthenia gravis, pregnancy and transient neonatal myasthenia. *Eur J Neurol* 2002; 9(Suppl. 2): 69–70.
15. Špalek P, Vincent A. Autoantibodies at the neuromuscular junction. *Neurologia* 2007; 2(Supl 1): 11–12.
16. Špalek P. Myasténia gravis (minimomografia). *Čes Slov Neurol Neurochir* 2008a; 71(104): 7–23.
17. Špalek P, Martinka I, Lisy L. Získaná neuromyotónia – autoimunitná kanálopatia (kazuistika). *Neurológia* 2008; 3: 177–181.
18. Špalek P. Myasténia gravis – autoimunitné spektrum a imunopatogenetická klasifikácia. *Neurológia* 2009; 4: 25–30.
19. Špalek P, Martinka I, Jurčaga F, Richter D, Hanáčková E. Miller Fisherov syndróm – tri kazuistiky, diagnostika a liečba. *Neurológia* 2009; 4: 99–103.
20. Vernino S. Peripheral nerve hyperexcitability and the neuromuscular junction. In: Engel AG. *Handbook of clinical neurology*. Vol 91(3rd series). Neuromuscular junction disorders. Amsterdam; Elsevier 2008: 434–443.
21. Weimer MB, Wong J. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Curr Treat Opt Neurol* 2009; 11: 77–84.

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, FN Ružinovská 6, 826 06 Bratislava-Ružinov
peter.spalek@seznam.cz

