

Multifokální motorická neuropatie

Josef Bednařík

Neurologická klinika LF MU a FN Brno



Historické poznámky

- 1982: *Lewis a spol.* popsali **multifokální demyelinizační motoricko-senzitivní neuropatii** s přetrvávajícím blokem vedení (**MADSAM - multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy - The Lewis-Sumner syndrome**)
- 1985: *Parry a Clarke* popsali na AAN několik pacientů připomínajících motor neuron disease, s přetrvávajícím **blokem motorického vedení** a normálním senzitivním vedením (publikovali v r. 1988).
- 1986: *Freddo a spol.* popsali **anti-GM1 protilátky** u pacienta se syndromem distálního motoneuronu a IgM monoklonální gamapatií

Historické poznámky

- 1986: **Chad a spol.** popsali progresivní motorickou demyelinizační neuropatii, která klinicky připomínala variantu ALS, s progresivní asymetrickou slabostí s atrofií, fascikulacemi a krampy, bez senzitivních symptomů – označili jako “**reverzibilní syndrom motorického neuronu**”.
- 1988: **Pestronk a spol.** poprvé použili termín “**multifokální motorická neuropatie**”.

Epidemiologie, demografie

- Jde o vzácné onemocnění: prevalence není známa, je odhadována na 1-2 případy/100 tis. obyvatel. Nověji *Vlam et al. J Clin Immunol 2013*: 0,6/100 tis.
- V ČR lze předpokládat prevalenci 100-200 případů MMN (60 případů?)
- Průměrný věk začátku onemocnění je kolem 40 let (20-70 let) Utrecht (*Cats et al. Neurology 2010*): 38/45 let (M/Ž)
- Poměr postižení muži/ženy: 2,7:1

Diagnostická kritéria MMN

(van Schaik a spol. ENS 2006)

A. Klinická kritéria

■ Hlavní klinická kritéria:

1. Plynule či schodovitě progredující asymetrická končetinová slabost v distribuci alespoň 2 periferních nervů po dobu minimálně 1 měsíce*
2. Chybění poruchy citlivosti s výjimkou lehčí poruchy vibrační citlivosti na DKK

* obvykle > 6 měsíců

MMN s akutním začátkem (AMMN)

- *Galassi G, Girolami F. Acute-onset multifocal motor neuropathy (AMMN): how we meet the diagnosis. Int J Neurosci 2012.*
- Kazuistika 4 případů s akutním začátkem motorického deficitu, u 3 předcházela infekce, byly mnohočetné a perzistující motorické bloky, anti-GM1 u dvou, 3 měli udržovací léčbu IVIG.

Diagnostická kritéria MMN

(van Schaik a spol. ENS 2006)

A. Klinická kritéria

■ Podpůrná klinická kritéria:

3. Převažující postižení horních končetin**

4. Snížení až chybění šlachových reflexů na postižené končetině***

5. Chybění postižení hlavových nervů****

6. Krampy a fascikulace v postižené končetině

** na začátku dominuje postižení DKK u asi 10 % případů

*** bylo popsáno zvýšení šlachových reflexů na postižené končetiny, což samotné nevyklučuje diagnózu MMN, pokud nejsou další příznaky centrální léze

**** bylo popsáno postižení n. facialis

Klinický obraz MMN

- Utrecht (*Cats et al. Neurology 2010*):
 - Začátek slabosti byl na HKK distálně (61%), DKK distálně (34%) a HKK proximálně 5%)
 - 8% normální reflexy, 9% alespoň 1 reflex zvýšený
 - abnormální vibrační citlivost na DKK akrálně u 22 %

Diagnostická kritéria MMN

(van Schaik a spol. ENS 2006)

A. Klinická kritéria

■ Podpůrná klinická kritéria:

3. Převažující postižení horních končetin**

4. Snížení až chybění šlachových reflexů na postižené končetině***

5. Chybění postižení hlavových nervů****

6. Krampy a fascikulace v postižené končetině

** na začátku dominuje postižení DKK u asi 10 % případů

*** bylo popsáno zvýšení šlachových reflexů na postižené končetiny, což samotné nevyklučuje diagnózu MMN, pokud nejsou další příznaky centrální léze

**** bylo popsáno postižení n. facialis

Diagnostická kritéria MMN

(van Schaik a spol. ENS 2006)

A. Klinická kritéria

■ Vylučující klinická kritéria:

7. Příznaky postižení centrálního motoneuronu
8. Výrazné bulbární postižení
9. Postižení citlivosti rozsáhlejší než lehká porucha vibrace na DKK
10. Difúzní symetrická slabost během prvních týdnů trvání choroby
11. Proteinurie > 1 g/l

Diagnostická kritéria MMN (*van Asseldonk a spol. 2005*)

Klinická kritéria

1. Plynule či schodovitě progredující končetinová slabost
2. Asymetrická končetinová slabost
3. Postižení méně než 7 končetinových segmentů
4. Snížení až chybění šlachových reflexů na postižené končetině
5. Převažující postižení horních končetin
6. Věk 20-65 let při začátku onemocnění
7. Chybění poruchy citlivosti s výjimkou lehčí poruchy vibrační citlivosti na DKK
8. Chybí příznaky postižení centrálního motoneuronu
9. Chybí výrazné bulbární postižení
10. Žádná další neuropatie
11. Žádná další myopatie

Table 2 Severity of muscle weakness of 88 patients with MMN*

	MRC 5	MRC 4	MRC 0-3	Mean MRC grade
Upper arm				
Elbow extension	61 (69)	25 (28)	2 (2)	4.7
Elbow flexion	58 (66)	27 (31)	3 (3)	4.6
Shoulder abduction	50 (57)	35 (40)	3 (3)	4.5
Lower arm				
Flexion fingers	70 (80)	17 (19)	1 (1)	4.8
Wrist flexion	15 (17)	65 (74)	8 (9)	4.6
Wrist extension	13 (15)	55 (63)	20 (23)	3.8
Extension fingers	12 (14)	40 (45)	36 (41)	3.3
Hand				
Adduction thumb	34 (39)	44 (50)	10 (11)	4.2
Opposition thumb	26 (30)	46 (52)	16 (18)	3.9
Spreading fingers	7 (8)	44 (50)	40 (42)	3.3
Abduction thumb	6 (7)	38 (43)	44 (50)	2.9
Upper leg				
Hip flexion	79 (90)	9 (10)	0	4.9
Knee flexion	79 (90)	9 (10)	0	4.9
Knee extension	81 (92)	7 (8)	0	4.9
Lower leg/foot				
Foot plantar flexion	67 (76)	13 (15)	8 (9)	4.6
Flexion toes	52 (59)	22 (25)	14 (16)	4.2
Foot dorsal flexion	28 (32)	37 (42)	23 (26)	3.6
Extension toes	22 (25)	38 (43)	28 (32)	3.6

Distribuce paréz

(Cats et al., Neurology 2010)

1. flexe v lokti (v supinaci) (Biceps br., Brachialis)
2. extenze v lokti (Triceps brachii)
3. abdukce v rameni (Deltoideus)
4. flexe prstů (Flexor dig. prof., superf.)
5. flexe zápěstí (Flexor carpi rad., Flexor carpi uln., Palmaris longus)
6. extenze zápěstí (Ext. carpi rad., uln.)
7. extenze prstů v MCP (Ext. dig. com.)
8. addukce palce (Adductor pollicis)
9. opozice palce (Opponens pollicis)
10. extenze prstů v IP (Lumbricales) a abdukce prstů (Interossei dors.)
11. abdukce palce (kolmá) (Abduct. pol. br.)
12. flexe v kyčli (Iliopsoas)
13. flexe v koleni (Biceps femoris, Semimembranosus., Semitendinosus)
14. extenze v koleni (Kvadriceps femoris)
15. plant. flexe nohy (Triceps surae)
16. flexe prstců (Flexor dig. longus, Flexor dig. Brevis, Flexor hall. longus)
17. extenze nohy (Tibialis ant., Ext. Dig. Longus)
18. extenze prstců (Ext. digit. brevis)

Diagnostická kritéria MMN:

(van Schaik a spol. 2006, Van Asseldonk a spol. 2005)

B. Elektrofyzilogická kritéria bloku vedení motorickým nervem u MMN

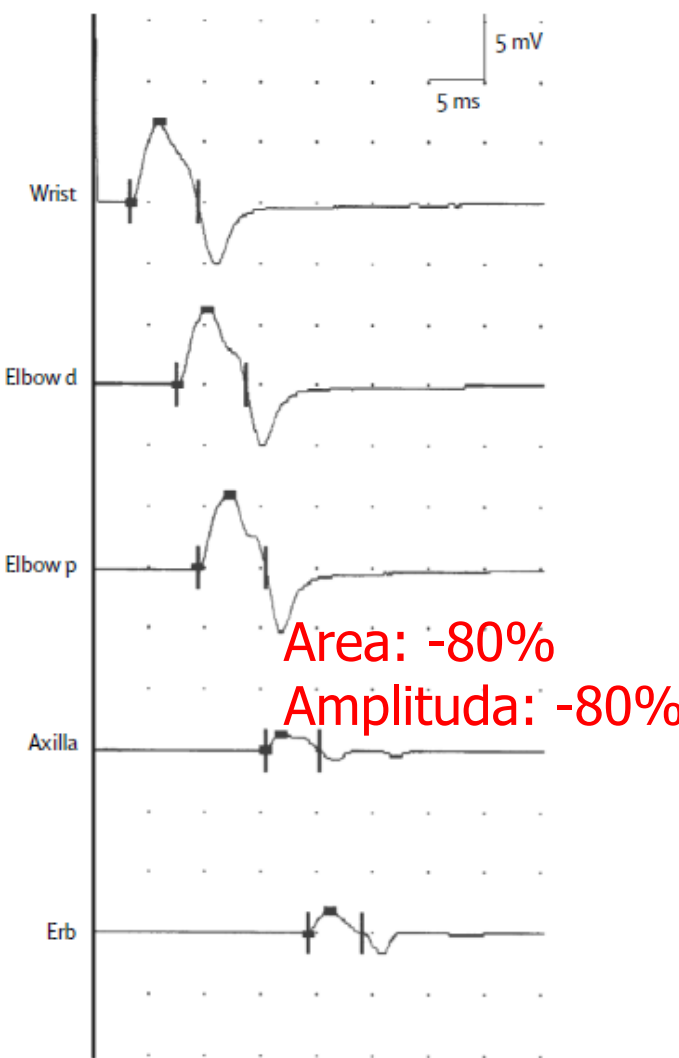
1. Jistý motorický blok vedení:

- **EFNS:** Snížení arey CMAP při proximální oproti distální stimulaci o minimálně 50 % (bez ohledu na délku vyšetřovaného segmentu – n. medianus, n. ulnaris a n. peroneus). Amplituda CMAP při distální stimulaci musí být > 20 % normálního limitu a > 1 mV (měřeno baseline-peak), vzestup trvání CMAP při proximální stimulaci musí být < 30 %.
- **Utrecht:** Snížení arey CMAP při proximální oproti distální stimulaci o minimálně 50 % (bez ohledu na délku vyšetřovaného segmentu) NEBO pokles amplitudy CMAP při proximální oproti distální stimulaci ≥ 30 % přes krátký segment (2,5 cm). Amplituda CMAP při distální stimulaci musí být > 1 mV.

Diagnostická kritéria MMN: (*van Schaik a spol. 2006, Van Asseldonk a spol. 2005*)

B. Elektrofyzilogická kritéria bloku vedení motorickým nervem u MMN

1. Jistý motorický blok vedení:



	Duration (ms)	Amplitude (mV)	Area (mV/ms)	Distal motor latency (ms)	Motor conduction velocity (m/s)
--	---------------	----------------	--------------	---------------------------	---------------------------------

Wrist	6.2	6.7	23.3	3.2	
-------	-----	-----	------	-----	--

Elbow d	6.3	6.2	21.9	55	
---------	-----	-----	------	----	--

Elbow p	6.0	6.4	21.6	55	
---------	-----	-----	------	----	--

Axilla	4.8	1.4	4.4	23	
--------	-----	-----	-----	----	--

Erb	4.8	1.9	4.9	58	
-----	-----	-----	-----	----	--

Diagnostická kritéria MMN:

(van Schaik a spol. 2006, Van Asseldonk a spol. 2005)

B. Elektrofyzilogická kritéria bloku vedení motorickým nervem u MMN

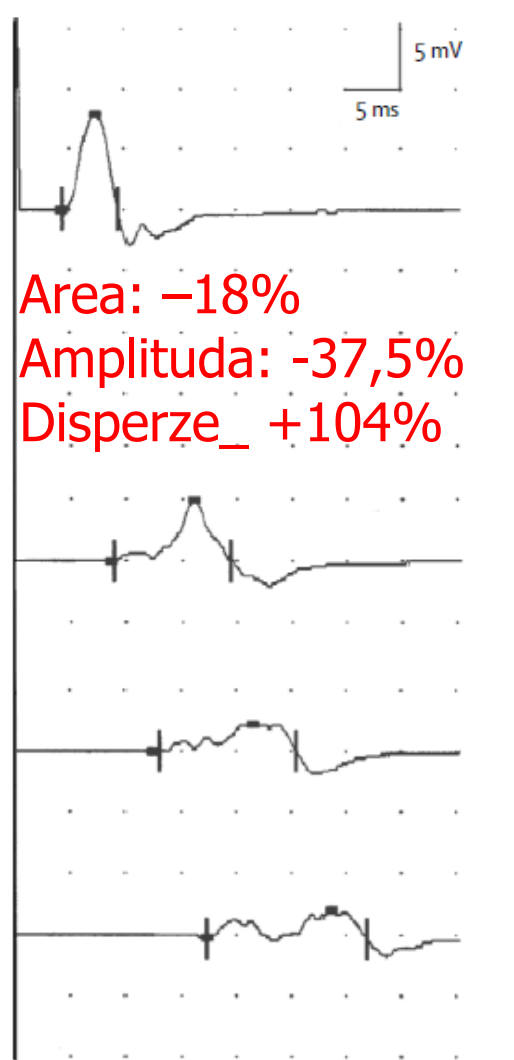
2. Pravděpodobný motorický blok vedení:

- EFNS: Snížení arey CMAP při proximální oproti distální stimulaci o minimálně 30 % přes dlouhý segment vyšetřovaného nervu při vzestupu trvání CMAP při proximální stimulaci $< 30\%$ nebo snížení arey CMAP při proximální oproti distální stimulaci o minimálně 50 % při vzestupu trvání CMAP při proximální stimulaci $> 30\%$.
- Utrecht: Snížení amplitudy CMAP při proximální oproti distální stimulaci o minimálně 30 % přes dlouhý segment vyšetřovaného nervu. Amplituda CMAP při distální stimulaci musí být > 1 mV.

B. Elektrofyziologická kritéria bloku vedení motorickým nervem u MMN

2. Pravděpodobný motorický blok vedení:

- EFNS: Snížení arey CMAP při proximální oproti distální stimulaci o minimálně 30 % přes dlouhý segment vyšetřovaného nervu při vzestupu trvání CMAP při proximální stimulaci < 30 % nebo snížení arey CMAP při proximální oproti distální stimulaci o minimálně 50 % při vzestupu trvání CMAP při proximální stimulaci > 30 %.
- Utrecht: Snížení amplitudy CMAP při proximální oproti distální stimulaci o minimálně 30 % přes dlouhý segment vyšetřovaného nervu. Amplituda CMAP při distální stimulaci musí být > 1 mV.



Duration (ms)	Amplitude (mV)	Area (mV/ms)	Distal motor latency (ms) Motor conduction velocity (m/s)
5-1	8.0	21.5	4.3
10-4	5.0	17.7	54
12-4	2.6	17.9	49
14-5	2.5	17.7	51

Distribuce kondukčních motorických bloků (*Cats et al. Neurology 2010*)

Kondukční bloky byly na n.ulnaris (80%) a n.medianus (77%), n.radialis (41%), n.tibialis (14), n.musculocutaneus (9%), n.peroneus (7), výlučně mezi E. bodem a axillou (6%), na n.musculocutaneus (1%).

Pouze 1 pacient neměl ani jeden blok, ale splňoval kritéria demyelinizace, GM1 a abnormální MR brach. plexu a tím i kritéria pravděpodobné MMN

Table 3 Frequency and distribution of conduction block

Nerve	Definite CB				Probable CB				Definite or probable CB, n (%) (total 88 [100])
	No. (%) (total 88 [100])	Proximal (Erb-axilla) ^a	Upper arm ^a	Lower arm/leg ^a	No. (%) (total 88 [100])	Proximal (Erb-axilla) ^a	Upper arm ^a	Lower arm/leg ^a	
Median	43 (50)	17	15	27	47 (55)	19	30	34	66 (77)
Ulnar	34 (40)	15	12	13	51 (59)	22	17	30	69 (80)
MusCut	2 (2)	2	0	0	7 (8)	9	0	0	8 (9)
Radial	17 (20)	7	11	0	27 (31)	18	14	0	35 (41)
Peroneal	6 (7)	NA	NA	6	0	NA	NA	0	6 (7)
Tibial	12 (14)	NA	NA	14	0	NA	NA	0	12 (14)
Total CB			139				193		

Diagnostická kritéria MMN:

(van Schaik a spol. 2006, Van Asseldonk a spol. 2005)

B. Elektrofyziologická kritéria bloku vedení motorickým nervem u MMN

3. EFNS + Utrecht: Normální vedení senzitivními nervy přes postižený segment s blokem vedení a s normálními amplitudami SNAPs.

Diagnostická kritéria MMN:

(van Schaik a spol. 2006, Van Asseldonk a spol. 2005)

B. Elektrofyzilogická kritéria MMN

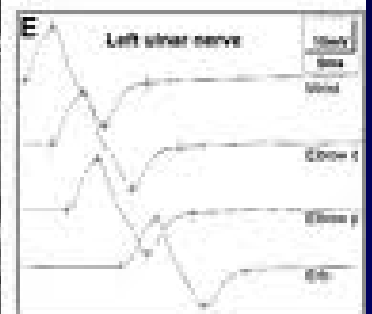
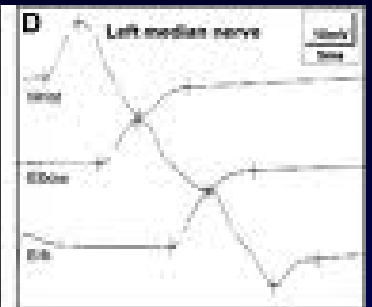
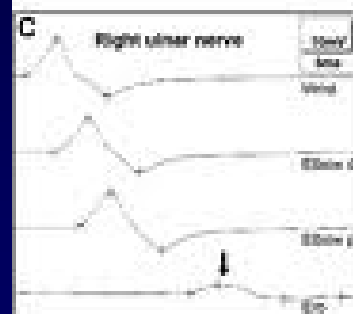
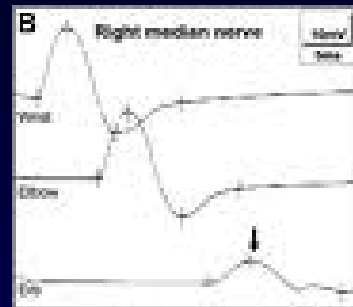
4. Utrecht: Zpomalení vedení motorickými nervy kompatibilní s demyelinizační neuropatií:

- MCV < 75% normálního limitu;
- DML nebo nejkratší F latence >130% normálního limitu nebo absence F vln.
- CMAP amplituda při distální stimulaci $\geq 0,5$ mV.

Diagnostická kritéria MMN (*van Schaik a spol. 2006*)

C. Podpůrná kritéria

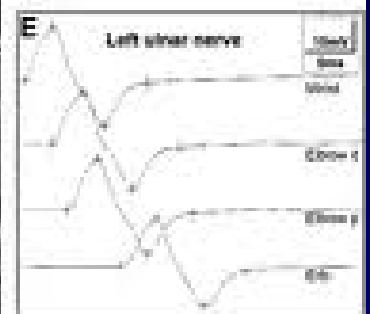
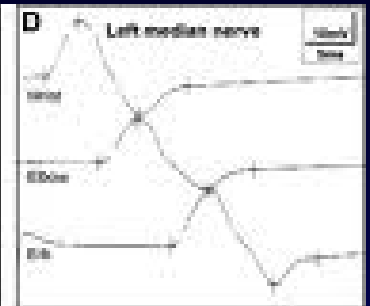
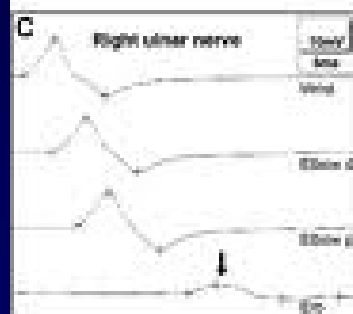
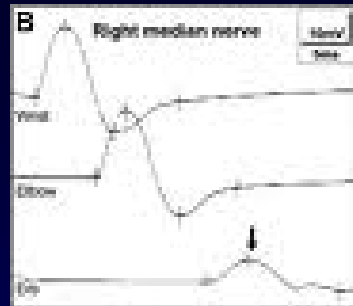
- Zvýšené titry autoprotilátek anti GM1 IgM
- Zobrazení magnetickou rezonancí prokazující enhancement gadolinia a/nebo hypertrofii brachiálního plexu
- Klinické zlepšení po léčbě IVIG



Diagnostická kritéria MMN (*van Asseldonk a spol. 2005*)

Laboratorní kritéria

- Zvýšené titry autoprotilátek anti GM1 IgM
- Zobrazení magnetickou rezonancí prokazující enhancement gadolinia a/nebo hypertrofii brachiálního plexu
- **Hyperproteinorachie <1g/l**



Diagnostická kritéria MMN (*van Schaik a spol. 2006*)

D. Diagnostické kategorie

■ Jistá MMN:

- klinická kritéria 1,2 a 7-11 (tj. hlavní a vylučující) a elektrofyziologická kritéria 1 (jistý blok) a 3 (absence senzitivní poruchy) v oblasti jednoho nervu

■ Pravděpodobná MMN:

- klinická kritéria 1,2 a 7-11 a elektrofyziologická kritéria 2 (pravděpodobný blok) a 3 v oblasti dvou nervů; nebo
- klinická kritéria 1,2 a 7-11 a elektrofyziologická kritéria 2 a 3 v oblasti jednoho nervu + alespoň jedno podpůrné kritérium;

Diferenciální diagnostika MMN vs. ALS/MND

Příznak	MMN	ALS	MND
Distribuce slabosti - symetrie	asymetrická	asymetrická	asymetrická
Distribuce slabosti – HKK > DKK	ano	ano	ano
Výrazné senzitivní symptomy	ne	ne	ne
Krampy, fascikulace	ano	ano	ano
Šlachové reflexy v distribuci oslabených svalů	normální nebo snižené	zvýšené	snížené
Průběh nemoci	pomalá progrese	rychlá progrese	pomalá progrese
Hyperproteinorachie >1g/	ne	ne	ne
Anti-GM1 IgG	ano (50%)	vzácně	vzácně
Abnormální MR brachiálního plexu	asymetricky	ne	ne
Efekt IVIG	ano	ne	ne
Efekt kortikosteroidů	ne	ne	ne
Motorický kondukční blok	ano	ne	ne

Diferenciální diagnostika MMN vs. CIDP

Příznak	MMN	CIDP	MADSAM
Distribuce slabosti - symetrie	asymetrická	symetrická	asymetrická
Distribuce slabosti – HKK > DKK	ano	ne	ano
Výrazné senzitivní symptomy	ne	ano	ano
Šlachové reflexy v distribuci oslabených svalů	normální nebo snížené	snížené až nevýbavné generalizovaně	snížené
Průběh nemoci	pomalá progrese	progresivní nebo relabující	progresivní nebo relabující
Hyperproteinorachie >1g/	ne	ano	vzácně
Anti-GM1 IgM [↑]	ano (50%)	vzácně	vzácně
Abnormální MR brachiálního plexu	asymetricky	symetricky	asymetricky
Efekt IVIG	ano	ano	ano
Efekt kortikosteroidů	ne	ano	ano
Motorický kondukční blok	ano	ano	ano

Léčba MMN

- Léčba IVIG je jediným léčebným postupem, jehož efekt byl prokázán pomocí RCT, a je jednoznačným lékem 1. volby.
- Pouze v případě jeho nedostatečného efektu je možné zvážit adjuvantní léčbu dalšími imunomodulancii v kombinaci s IVIG (cyklofosfamid, rituximab).
- Podle review Cochranovy knihovny (Umapathi et al. 2012) však efekt žádného z imunosupresiv nebyl prokázán

Průkaz efektu IVIG u MMN

- Do r. 2004 bylo v otevřených kontrolovaných studiích popsáno 487 pacientů léčených IVIG: zlepšení svalové slabosti bylo zjištěno u 81 % pacientů a disability u 74 % pacientů
- Byly provedeny 4 RCT u 45 pacientů: zlepšení disability bylo nesignifikantní ($p=0,08$), zlepšení svalové síly bylo signifikantní ($p=0,0005$)

Mechanismus působení IVIG

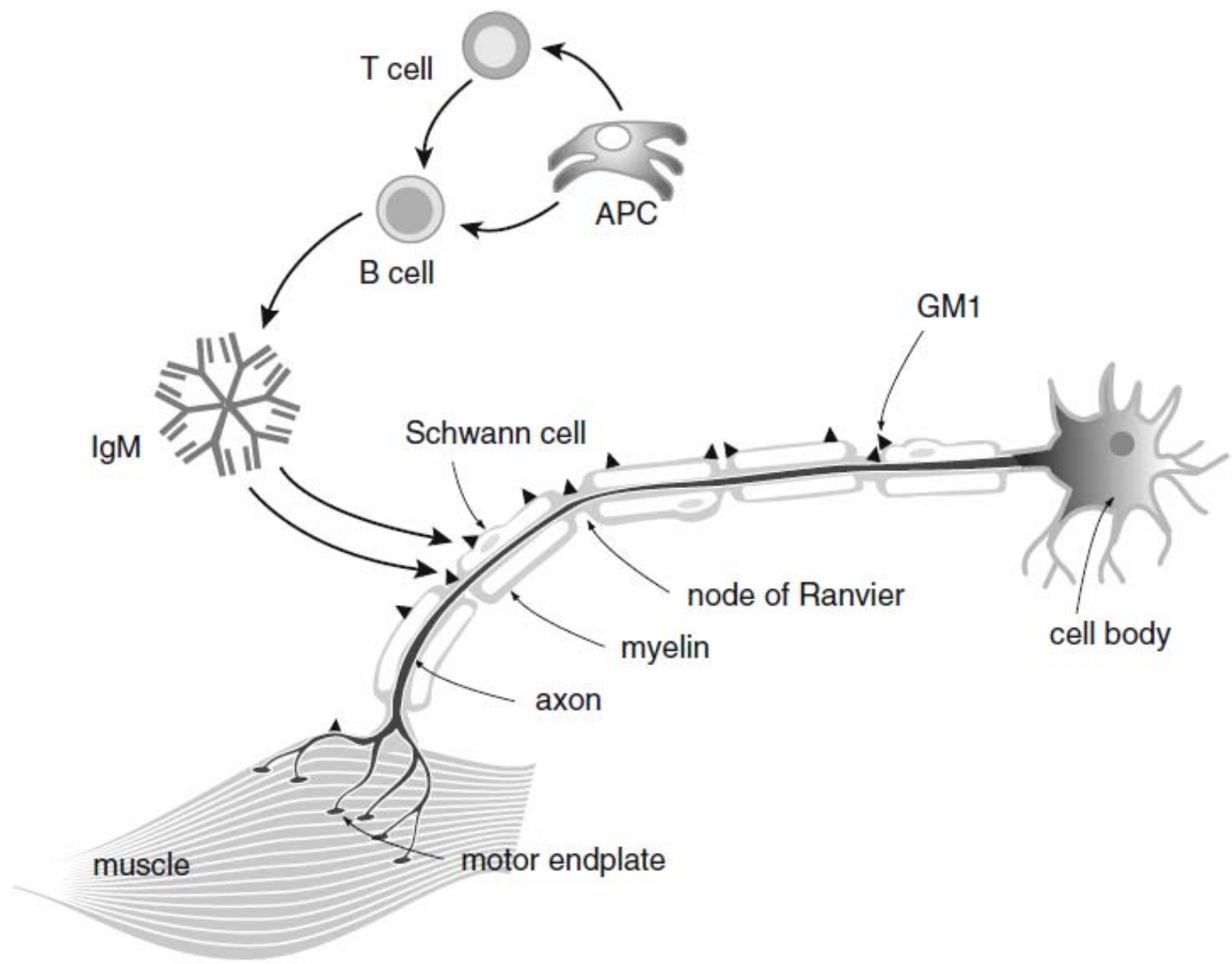
Intravenózní immunoglobulin (IVIG) moduluje několik imunologických mechanismů podílejících se na patogenezi autoimunitních onemocnění.

- Interference s kostimulačními molekulami
- Modulace produkce endogenních imunoglobulinů a diferenciaci B buněk, akcelerace katabolismu IgG; neutralizace autoprotilátek pomocí anti-idiotypických protilátek
- Inhibice aktivace komplementu a tvorby MAC komplexu
- Modulace pro- a protizánětlivých cytokinů a chemokinů

Mechanismus působení IVIG

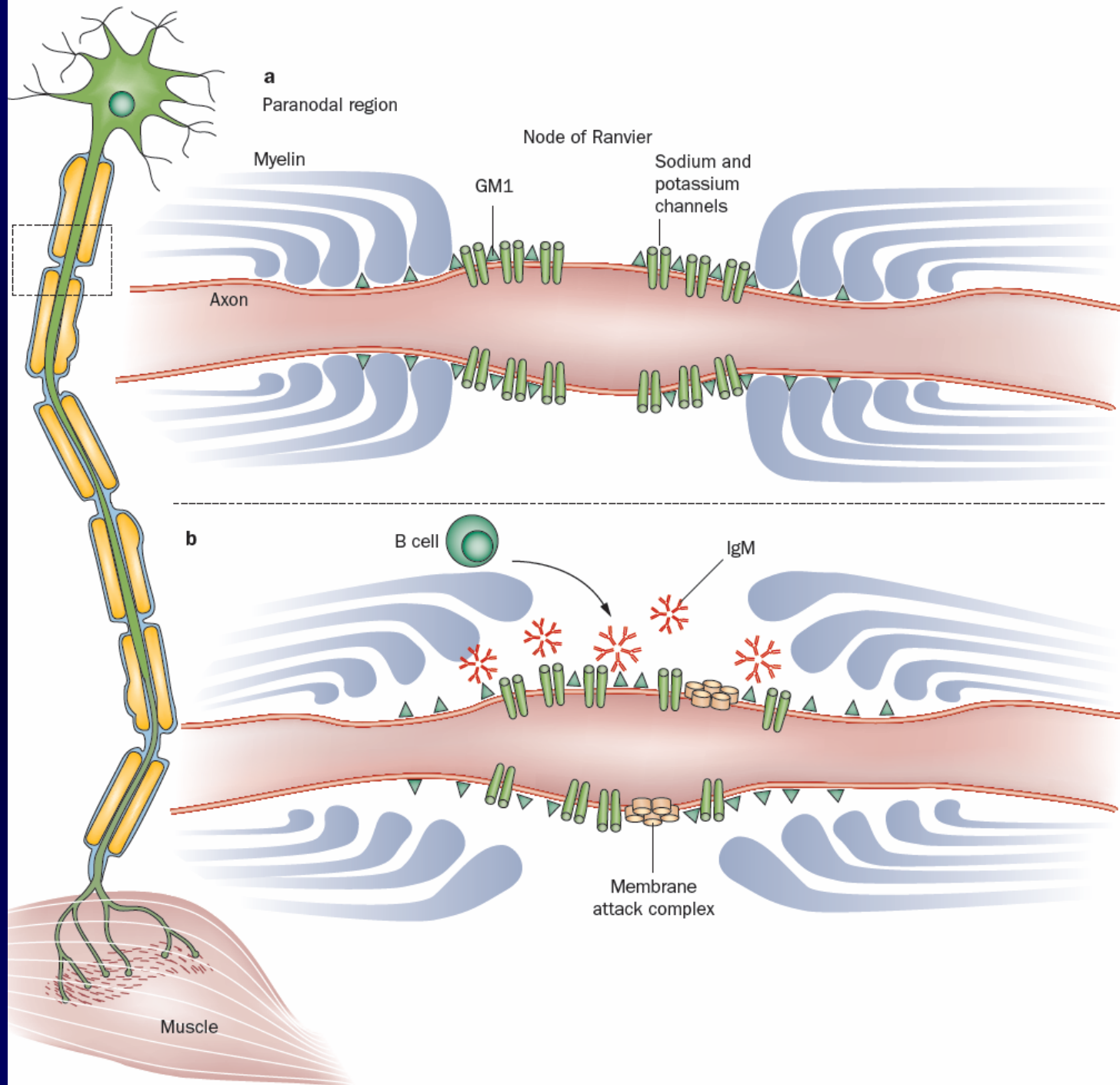
Intravenózní immunoglobulin (IVIG) moduluje několik imunologických mechanismů podílejících se na patogenezi autoimunitních onemocnění.

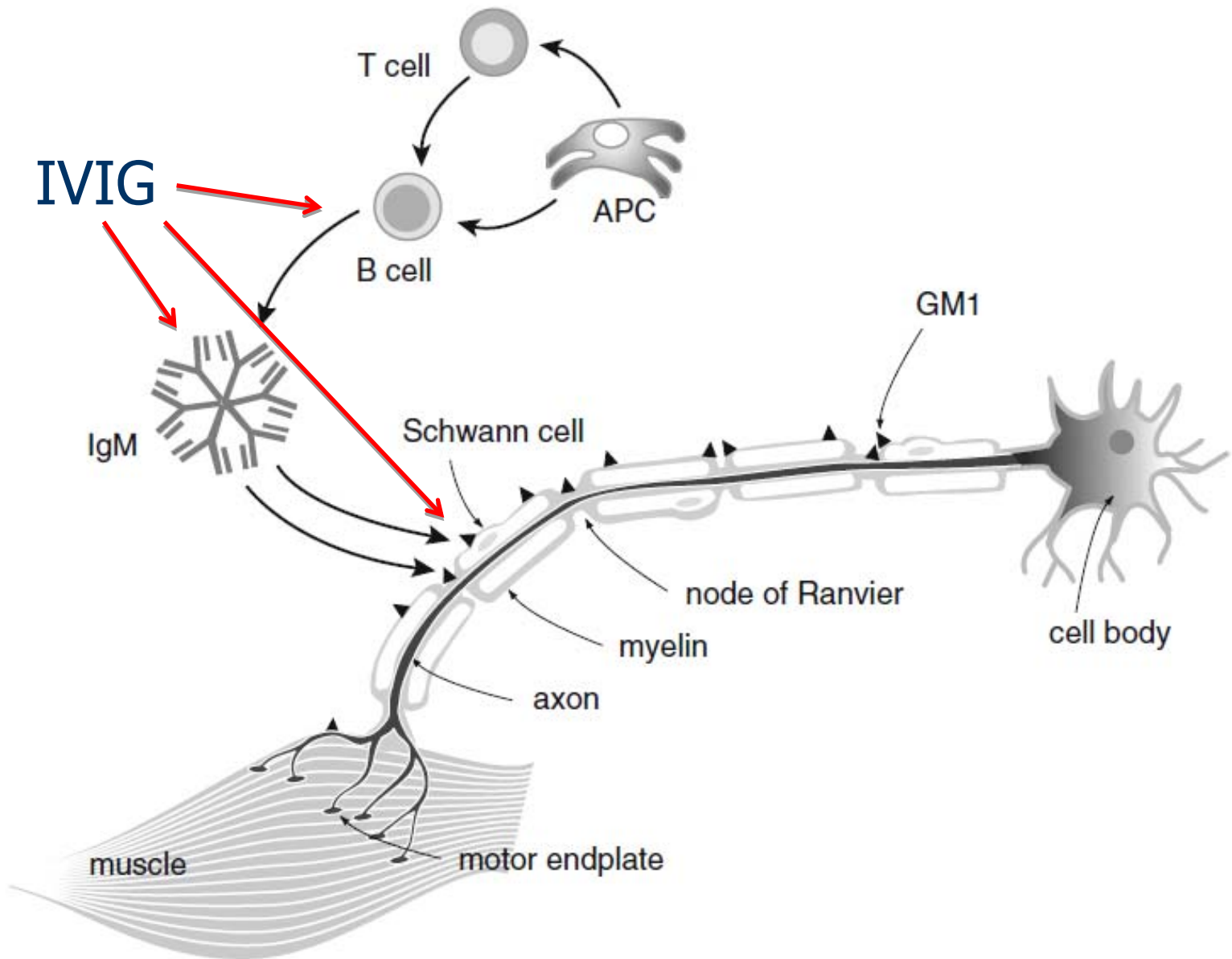
- Modulace adhezivních molekul
- Modulace Fc receptorů na makrofázích a dalších receptorových buňkách
- Inhibice proliferace T buněk
- Inhibice funkce antigen prezentujících buněk
- Indukce apoptózy
- Podpora remyelinizace



GM1 zpevňují
junku mezi S.bb.
a axolemou,
ukotvují káliové
kanály a clustery
sodíkových
kanálů

Anti-GM1 aktivují
komplement, což
vede k disrupci
junkce shluků
iontových kanálů.
MAC narušuje
integritu
axolemmy





Patofyziologie MMN

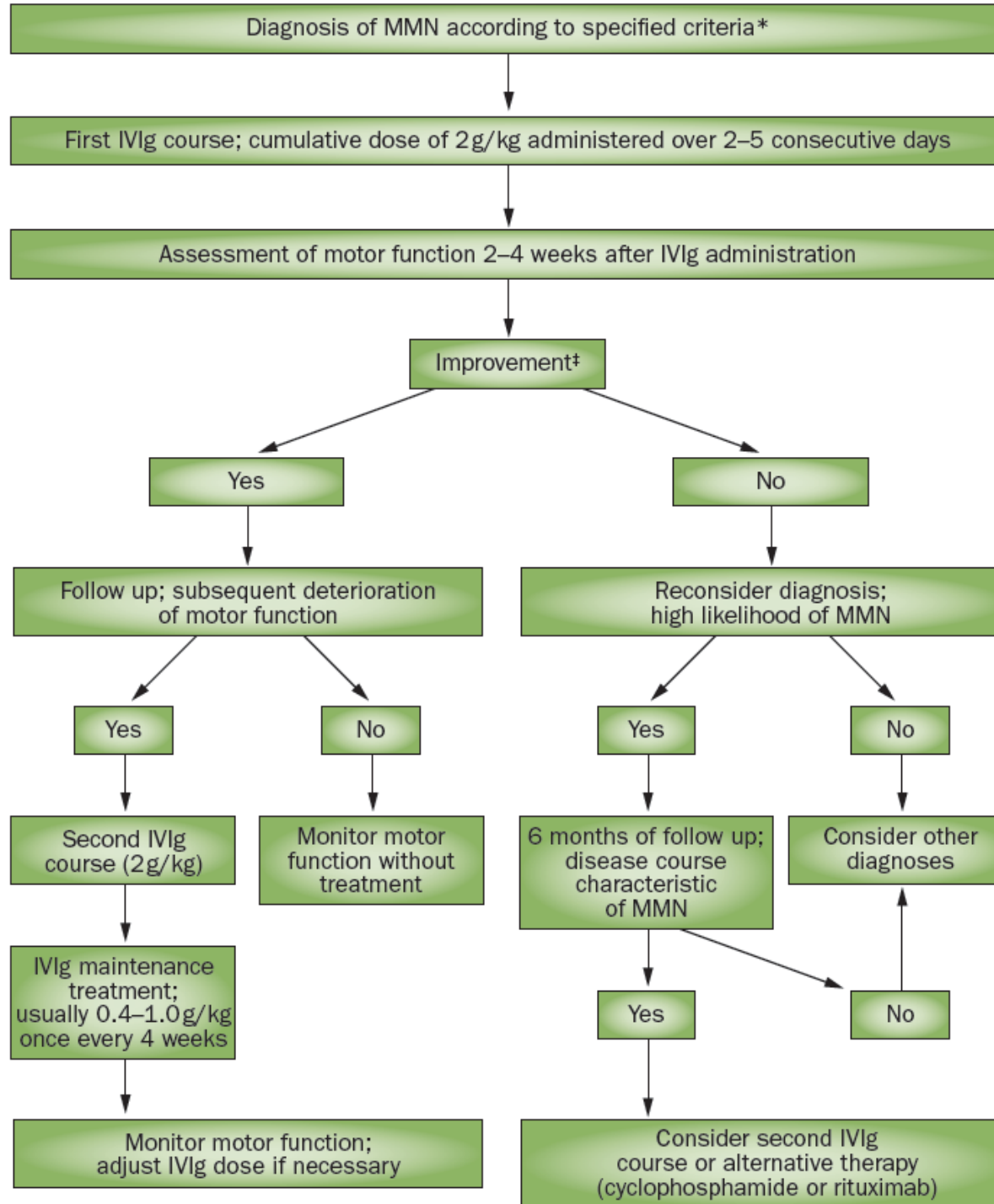
- U seronegativní MMN není jasné, zda je odlišná patofyziologie, nebo jsou přítomny autoproti látky proti jiným antigenům s podobnou patofyziologií
- Není jasná příčina produkce autoproti látek
 - Jiné infekce než *Campylobacter jejuni*?
 - Monoklonální expanze klonů B-buněk?
 - Monoklonální gamapatie?

Doporučení léčby MMN pomocí IVIG (Bednařík et al. 2010)

- Vzhledem k chybění alternativní léčby u MMN je vhodné IVIG použít jako léčebný postup 1. volby – 2 g/kg/během 2-5 dnů – třída A
- Pokud je IVIG u MMN účinný, je nutné zvážit opakované podávání – třída C
- Při opakovaném podávání IVIG u MMN postupně snižovat dávku a přesvědčit se, zda pacient opakovaně potřebuje IVIG – třída D
- Frekvence podávání IVIG u MMN musí být individuální obvykle 1 g/kg/2-4 týdny nebo 2 g/kg 4-8 týdnů – třída D

Léčebné schéma u MMN

Podle Vlam et al.
Nat Rev Neurol 2011



Přirozený průběh MMN a očekávaný efekt léčby IVIG

- Přirozený průběh bez léčby je chronicko-progresivní s narůstajícím asymetrickým motorickým deficitem s predilekcí na HKK, takže jen u menší části nemocných vede ke ztrátě samostatné lokomoce, mortalita je zcela výjimečná.
- Při imunomodulační léčbě pomocí IVIG dochází u většiny nemocných k zastavení nebo výraznému zpomalení progresu motorického deficitu, jehož tíže bude závislá na stupni axonální ztráty při zahájení léčby.

Přirozený průběh MMN a očekávaný efekt léčby IVIG

- Optimálním výsledkem léčby je stabilizace průběhu onemocnění a zastavení progresu neurologického deficitu; zmírnění až ústup neurologického deficitu po aplikaci IVIG je obvykle pouze přechodný.

Přirozený průběh MMN a očekávaný efekt léčby IVIG

- Průkaz protilátek proti GM1 gangliosidům a definitivní kondukční blok predikují dobrou odezvu na léčbu IVIG
- Asi 1/3 nemocných má dlouhodobou remisi (>12 měsíců) po léčbě IVIG
- Asi 1/2 nemocných vyžaduje opakované infuze IVIG; z nich asi 1/2 vyžaduje kombinaci s léčbou imunosupresívou?
- Efekt IVIG se při prolongované léčbě IVIG snižuje, zejména kvůli pokračující axonální degeneraci

Léčba MMN -SCIG

- Léčba subkutánním immunoglobulinem (SCIG) byla prokázána jako možná alternativa léčby IVIG
- Má srovnatelný efekt i bezpečnost a umožňuje aplikaci v domácích podmínkách

Výhody:

- Větší nezávislost pacienta
- Stabilnější hladina v séru a redukce nežádoucích účinků
- Nižší cena

Využití:

- Pacienti, kteří preferují nezávislost na nemocniční aplikaci
- Významné nežádoucí účinky IVIG

Současnost v ČR a Evropě

- V r. 2011 schválila EMEA i následně i SÚKL MMN jako novou léčebnou indikaci IVIG (preparát KIOVIG).

Nové léčebné trendy

- Dávkování IVIG šité na míru pacientovi (personalizace léčby IVIG)
- Blokáda komplementu:
 - Eculizumab – monoklonální protilátka proti C5 – blokuje tvorbu MAC
 - Jiné látky blokující aktivaci komplementu
- Blokáda produkce autoprotilátek B lymfocyty:
 - Rituximab – monoklonální protilátka proti CD20

