

AUTOIMUNITNÉ OCHORENIA NERVOSVALOVÉHO PRENOSU

Peter Špalek

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia

Neurologická klinika SZU

FNsP Bratislava

SEROPOZITÍVNA MYASTÉNIA

Z 1305 pac. s MG – 1074 (82,6%) autoprotílátky proti nikotinovým acetylcholínovým receptorom.

Autoprotílátky spôsobujú úbytok funkčných acetylcholínových receptorov prostredníctvom:

1. Komplementom sprostredkovaná lýza receptorov.
2. Modulačný vplyv protílátok na degradačné a regeneračné procesy receptorov.
3. Farmakologická funkčná blokáda receptorov autoprotílkami.

Pri kritickom znížení receptorov a prekročením funkčnej rezervy neuromuskulárnej transmisie dochádza ku klinickým prejavom MG.

SEROPOZITÍVNA MG a TYMÓMY

156 pac. s tymómom - všetci séropozitívnu MG

Tymómy per se - nespôsobujú ťažšie formy MG

- majú protilátky proti titinu a ryanodinovému r.

- asociácia s určitými autoimúnnymi och.:

Neurologické:

MG, LEMS, NMT, PM, DM, limbická encefalitída

Ostatné:

hematologické och., tyreoiditídy, myokarditídy

SEROPOZITÍVNA MG

Symptomatická liečba:

Inhibítory acetylcholínesterázy

Patogenetická liečba:

Imunosupresívna terapia

1. Prednizon, Prednizolon
2. Azatioprin
3. Cyclosporin
4. Cyklofosfamid
5. Mycofenolat mofetil

Tymektómia

Plazmaferéza

IVIg

SERONEGATÍVNA MG

Negatívny titer autoprotílátok proti AChRR (pod 0,3nmol/l) má z 1305 pacientov s MG 231 pacientov (17, 4%).

Autoprotílátky proti MuSK pozitívne 30-70%
(40%)

Autoprotílátky proti MuSK negatívne 30-70%
(60%)

Seroneg. anti-MuSK pozitívna MG

40% pac. so seroneg. MG má autoprotiľátky proti Muscle Specific Kinase (MuSK)

MuSK a agrín – kľúčovú úlohu pri vývoji a formácii neuromuskulárneho spojenia, regulácii a udržiavaní Ach receptorov a ich funkčných clusterov na motor. Platničke.

Chýbanie MuSK a agrinu poškodzuje štruktúru a funkciu postsynapt. aparátu

Seroneg. anti-MuSK pozit. MG

Ženy : muži - 5:1

Vznik MG najčastejšie v 2. decéniu

Bulbárne svaly, končatinové svaly

Okulárne svaly – mierne príznaky, ale časté

Atrofie tvárového svalstva a svalov jazyka !

Anti-MuSK autoprotiľátky sa nevyskytujú:

- Lokalizované okulárne formy MG
- MG s tymómami
- U séropozitívnych MG (výnimka japonskí pac.)

Seroneg. anti-MuSK positive MG

Tymektómia – neúčinná. Tymus nevykazuje žiadne abnormality (Kuks, 2003; Sanders a spol.,2003)

Účinnosť TE sme analyzovali u 53 p. so séroneg.MG

Neefektívnosť TE u 11 p., 10 žien, 1 muž.

Faciobulbárne príznaky 11x, atrofia tvárového svalstva 8x, atrofia jazyka 0, generalizovaná slabosť 8x, priebeh s exacerbáciami 7x.

Priaznivá reakcia na prednizon, azatioprin, IVIg.

Plazmaferéza nejednoznačná efektívnosť.

Tranzitórna neonatálna myasténia

Protilátky u žien s MG môžu počas tehotenstva prechádzať cez placentu a spôsobovať TNM (cca v 10-15%). Ide o „pasívnu imunizáciu“, nie o aktívne ochorenie.

104 žien s MG porodilo 132 novorodencov.

7 novorodenci (5,9%) mali príznaky TNM.

Liečba: parenterálne inhibítory AChE.

Prognóza: výborná, prirodzená eliminácia autoprotilátok do 2-5 týždňa po pôrode.

Fatálna artrogryposis multiplex congenita (FAMC)

Ženy s MG, dokonca aj v klinickej remisii, môžu vzácne porodiť novorodencov s FAMC.

Vznik FAMC: Matky majú veľmi vysoké titre auto-proti látok proti AChRs, ktoré pôsobia špecificky (inhibícia, deštrukcia) proti fetálnej forme AChRs, pričom vôbec nepôsobia na adultné formy receptorov.

Klin.obraz: znehybnené deformované kĺby, hypoplastické pľúca, fakultatívne rôzne kongenitálne deformity – často CNS, myokard.

1 novorodenec, mŕtvonarodený, klin. obraz FAMC, kardiálne a cerebrálne deformity.

Penicilamínom-indukovaná MG

Najč. u pac. s reumatoidnou artritídou, ale i pri Wilsonovej chorobe a primárnej biliárnej cirhóze liečenej penicilamínom.

Autoprotilátky proti AChR sú pozit.

Klinické a EMG charakteristiky sú podobné ako pri séropozitívnej MG

Asociácia s HLA-Bw35 a s HLA-DR1

Prognóza: 1. Po vysadení penicilamínu sa príznaky MG postupne zmierňujú a cca po 6-8 mes. úplne vymiznú. Nejedná sa o „pravú“ MG.

2. Vzácné - po vysadení penicilamínu – príznaky pretrvávajú/zvýrazňujú sa. Ide o demaskovanie autochtónnej MG.

LAMBERT-EATONOV MYASTENICKÝ SYNDRÓM

I. SAMOSTATNÉ AUTOIMUNITNÉ OCHORENIE (40%):

- Porucha uvoľňovania Ach z presynaptických zakončení.
- Protilátky proti napäťovo závislým Ca kanálom (VGCC)

II. PARANEOPLASTICKÁ FORMA (60%):

- P/Q Ca kanály – aj na povrchu bb malobunkového carcinómu pľúc (SCLC)
- Autoprotilátky proti VGCC na bb SCLC sa patogeneticky uplatňujú aj proti VGCC na N.M.spojení
- P/Q Ca kanály aj na Purkyňových bb. a bb. granulárnej vrstvy cerebella

LEMS

Klinický obraz:

Svalová slabosť, únava, najmä svalstvo DK, kačacia chôdza;

Vegetatívna dysfunkcia: zníž. salivácia; obstipácia;

RŠO – nevýbavné

11 r. dievča – kombinácia LEMS + MG

52 r. muž Ca heparu; 63 r. muž SCLC

Diagnostika:

- vysokofrekvenčná repetitívna stimulácia (30 Hz)
vzostup amplitúdy evok. odpovede o viac ako 100%
- prítomnosť protilátok proti Ca kanálom typu P/Q

LEMS

Terapia:

- 3,4 – diaminopyridin
- Špecifická protinádorová liečba
- Imunosupresívna liečba
- Plazmaferéza
- IVIG

MILLER FISHEROV SYNDRÓM

Variant polyradikuloneuritídy GBS: 2 pac.

Klinický obraz: ataxia, areflexia, poruchy
okulomotoriky

CSL: proteino-cytologická disociácia

Autoprotilátky proti ganglioziu GQ1b v
presynaptických motorických zakončeníach

Liečba: plazmaferéza

IVIG

NEUROMYOTÓNIA

Svalová hyperexcitabilita – svalová stuhlosť, kŕče a fascikulácie; niekedy generalizovaná hyperhidróza a hypersekrécia.

Morvanov syndróm

NMT + centrálné príznaky: amentiformné stavy a poruchy spánku. Často tymóm.

NMT + autoimúnne ochorenia – MG;

Tymómy : u 20% pac. s NMT.

NMT a MG s tymómom

- protilátky proti AChR, VGPC, titinu a cytokininom

NEUROMYOTÓNIA

Protilátky proti napät'ovo závislým K kanálom (VGPC) na presynaptických zakončeníach periférnych motoneurónov

Deštrukcia K kanálov – prolongovaná depolarizácia presyn. membrány a prolongované otvorenie napät'ovo závislých Ca kanálov – **excesívne uvoľňovanie acetylcholínu**

NMT – syndróm spontánnej a kontinuálnej svalovej hyperaktivity

NEUROMYOTÓNIA

32 r. muž: postupne stupňujúca sa svalová stuhlosť, neskôr kŕče, svalové zášklby; hyperhidróza;

EMG: mnohopočetná spontánna aktivita o frekv. 128/sek. (duplety, triplety, izol. výboje). Spontánna aktivita pretrvávala aj v spánku navodenom Epanutinom a Diazepamom.

Titer autoprotílátok proti VGPC 266,0 pM

NEUROMYOTÓNIA

LIEČBA

Symptomatická:

carbamazepin, phenytoin

Patogenetická:

Plazmaferéza

Imunosupresia

IVIG

Tymektómia (v 20% výskyt tymómu)

ZÁVER

V Centre pre neuromuskulárne ochorenia
evidujeme spolu 1318 pacientov s
autoimunitnými ochoreniami
nervosvalového spojenia,
ktoré sú spôsobené autoprotiľátkami proti
rôznym typom iónových kanálov.

ZÁVER

- Nutné sú adekvátne vedomosti o patogenéze, klinických príznakoch, diagnostike a terapii autoimunitných ochorení N-M spojenia.
- Včasné určenie správnej diagnózy a adekvátna liečba sú temer u všetkých pacientov predpokladom priaznivej prognózy.
- V opačnom prípade je prognóza nepriaznivá s vysokým rizikom ohrozenia života.