

Myasthenia gravis s protilátkami proti MuSK

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.¹, MUDr. Jiří Piřha^{2,3}

¹Neurologická klinika FZS Univerzity Pardubice a Pardubické krajské nemocnice, Pardubice

²Centrum myasthenia gravis, Neurologická klina 1. LF UK a VFN, Centrum klinických neurověd, Praha

³Neurologické oddělení KZ, a.s. – Nemocnice Teplice, o. z., Teplice

Myasthenia gravis je autoimunitní onemocnění s tvorbou protilátek proti postsynaptické části nervosvalové ploténky. Při průkazu protilátek proti acetylcholinovým receptorům se jedná o séropozitivní myasthenia gravis a pokud tyto protilátky nejsou přítomny, pak je to séronegativní myasthenia gravis. U 35 % (0–49 %) séronegativních forem byla prokázána protilátka proti svalové specifické tyrozin-kináze (MuSK). Tyto anti-MuSK myasthenia gravis se vyznačují převahou postižení žen, časnějším vznikem, charakteristickým klinickým nálezem, horší a nekonstantní reakcí na léčbu inhibitory cholinesterázy. Z neurofyziologických vyšetření je důležité vyšetřit repetitivní stimulaci i proximální svaly (m. trapezius, m. deltoideus) a mimické svaly (m. nasalis, m. orbicularis oculi). Při vyšetření SF EMG (single-fiber EMG) je podstatně vyšší pozitivita při vyšetření m. frontalis či m. orbicularis oculi. Není indikována thymektomie. Účinná je imunoterapie – podání imunoglobulinů, plazmaferéza, kortikoidy v kombinaci s dalšími imunosupresivy. Myasthenia gravis s anti-MuSK protilátkami se vyznačuje nestabilním průběhem, větší frekvencí myastenických krizí a větší terapeutickou náročností.

Klíčová slova: myasthenia gravis, svalová specifická tyrozin-kináza, elektromyografie, imunosuprese.

Myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies

Myasthenia gravis is an autoimmune disease with formation of antibodies against the postsynaptic part of the neuromuscular junction. When the presence of anti-acetylcholine receptor antibodies is demonstrated, the condition is referred to as seropositive myasthenia gravis; when these antibodies are absent, it is seronegative myasthenia gravis. The anti-muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) antibody was demonstrated in 35% (0–49%) of the seronegative forms. Anti-MuSK myasthenia gravis exhibits the following features: a predominance in women, earlier onset, characteristic clinical finding, and worse and inconstant response to treatment with cholinesterase inhibitors. With regard to neurophysiological tests, it is of importance to use repetitive stimulation to examine the proximal muscles (trapezius muscle, deltoid muscle) as well as the mimic muscles (nasalis muscle, orbicularis oculi muscle). With SF EMG (single-fibre EMG), there is a substantially higher positivity in examining the frontalis muscle or the orbicularis oculi muscle. Thymectomy is not indicated. Immunotherapy is effective – the administration of immunoglobulins, plasmapheresis, and corticosteroids in combination with other immunosuppressants. Myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies is characterized by an unstable course, a higher frequency of myasthenic crises, and greater therapeutic complexity.

Key words: myasthenia gravis, muscle-specific tyrosine kinase, electromyography, immunosuppression.

Úvod

Myasthenia gravis (MG) je při průkazu protilátek proti acetylcholinovým receptorům (ACHR) klasifikována jako séropozitivní a při nepřítomnosti těchto protilátek jako séronegativní. V roce 2001 byly nalezeny protilátky proti svalové specifické tyrozin-kináze (MuSK) u séronegativních myasteniků.

Svalově specifická tyrozin-kináza (MuSK) je povrchový receptor, který je nezbytný pro shlukování acetylcholinových receptorů (ACHR) v průběhu vývoje. Séra s protilátkami proti MuSK inhibují agrinem indukovanou agregaci ACHR. Porušení této signální dráhy je podstatou patogeneze anti-MuSK MG.

Anti-MuSK MG představuje v průměru asi 35 % všech séronegativních MG, a to od 0 % v Norsku po 49 % v Turecku (Pourmand et al., 2009).

Existuje však celá řada rozdílů mezi MG s anti-ACHR a MG s anti-MuSK protilátkami. Je to klinický nález, nižší věk při vzniku, rozdíly v neurofyziologickém vyšetření, odpověď na léčbu.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., edvard.ehler@nempk.cz

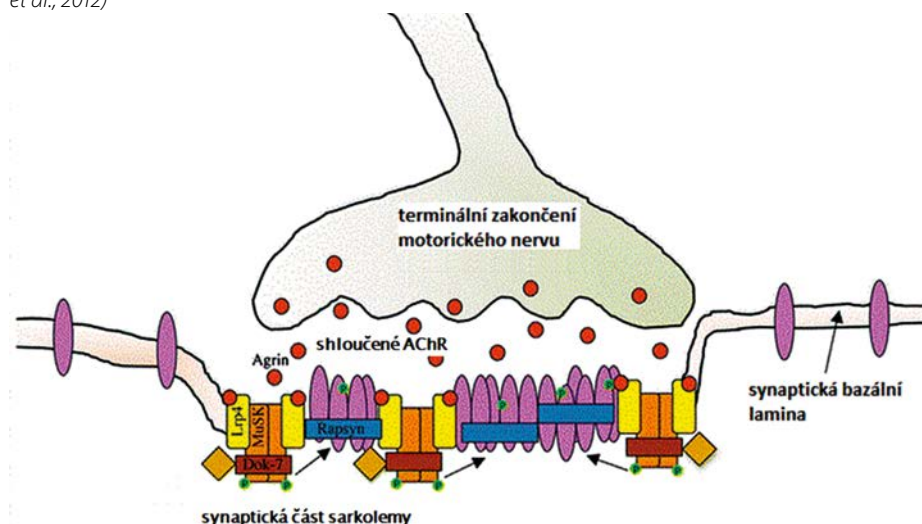
Neurologická klinika, Pardubická krajská nemocnice, Kyjevská 44, 530 00 Pardubice

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(5): 314–317

Článek přijat redakcí: 10. 5. 2017

Článek přijat k publikaci: 2. 10. 2017

Obr. 1. Schéma organizace proteinů na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky (dle Ferraro et al., 2012)



Agri, produkovaný v terminálním zakončení periferního nervu se váže na svůj receptor, nizkodenzitní lipoprotein 4 (Lp4), poté dojde k jeho vazbě na svalové specifickou tyrozin-kinázu (MuSK), pomocí proteinu Dok-7, což umožní shlukování nikotinových acetylcholinových receptorů (AChR), které jsou ukotveny k postsynaptické membráně rapsyem. Teprve poté se AChR stává plně funkční.

Při srovnání se séropozitivní MG má myastenie s anti-MuSK protilátkami jiný klinický nále, jiné diagnostické i terapeutické možnosti.

Demografické charakteristiky

Anti-MuSK MG se podstatně více vyskytuje u žen. Přitom u zbylé části seronegativních MG není podstatnější difference postižení podle pohlaví. Vznik anti-MuSK MG je výrazně posunut do nižších věkových kategorií, i když se vyskytuje od prvé do sedmé dekády věku. V jedné větší studii (Stickler et al., 2005) je v USA průměrný věk při vzniku anti-MuSK MG 27 let proti 51 letům u zbylých seronegativních a 53 letům u anti-AChR MG.

Klinické nálezy

Unavitelnost a svalová slabost se u anti-MuSK MG rozvíjí rychleji a jsou těžšího stupně než u nemocných anti-AChR MG. Myastenické krize se vyskytují častěji – 46 % (Engel, 2012). U zbylých seronegativních MG se častěji rozvine čistá okulární forma či lehká generalizovaná forma než u anti-MuSK MG.

Byl prokázán přímý vztah mezi koncentrací protilátek pro MuSK a tíží choroby (Sanders et al., 2003). Tíží postižení lze sledovat pomocí QMG skóre (kvantitativní MG) či klinickou klasifikací MGFA (Myasthenia gravis Foundation of America). V analýze 83 krevních odběrů u 40 nemocných byla prokázána závislost hladiny protilátek a tíže MG. Dále v podskupině 14 nemocných, u kterých byla stanovena hladina protilátek proti MuSK před imunosupresivní léčbou

a po ní, byla nalezena výrazná redukce hladiny po úspěšné léčbě (Bartocconi et al., 2006). U séropozitivní MG však titr protilátek proti AChR nekoreluje s tíží nemoci.

U anti-MuSK MG byly nalezeny tři charakteristické klinické obrazy. První se vyznačuje výrazným okulobulbárním postižením. Je přítomna výrazná atrofie mimického svalstva a svalstva jazyka. Na vzniku se může podílet i mnohdy dlouhodobá terapie kortikoidy (Farrugia et al., 2006). Druhý klinický obraz se vyznačuje výraznou slabostí svalů šíje, ramenních pletenců a respiračního svalstva, avšak bez postižení zevních okohybných svalů. U těchto dvou forem jsou relativně ušetřeny končetiny, které bývají postiženy pouze u 1/3 nemocných. Třetí vzorec se podobá generalizované formě anti-AChR MG (Piřha, 2016).

Výrazná slabost kraniálního a bulbárního svalstva je typická pro anti-MuSK MG a tímto postižením se liší od jiných forem MG. Avšak postižení pouze zevních okohybných svalů je u anti-MuSK MG jen velmi řídce.

Diagnostické možnosti

Farmakologický test s edrofoniem či neostigminem je pozitivní pouze u 50–70 % nemocných. Pozitivita testu je podstatně méně častá než u anti-AChR MG či zbylých seronegativních MG. U nemocných s anti-MuSK MG mohou inhibitory cholinesterázy zhoršovat klinický myastenický syndrom či vyvolávat muskarinové a nikotinové vedlejší nežádoucí účinky (zvýšenou slabost, fascikulace, křeče v žaludku, průjmy).

Nedostatečná terapeutická odpověď na podání inhibitorů cholinesterázy je pro anti-MuSK MG typická. Více než 70 % neodpovídá na anti-cholinesterázovou terapii, což je podstatně více než jiné formy MG (Piřha, 2010).

Repetitivní nervová stimulace (RNS)

Pozitivita RNS – reprodukovatelný dekrement amplitudy CMAP (sumačního svalového potenciálu) nad 10 % – je poměrně málo častá. U končetinových svalů je pozitivita pouze 57 % u anti-MuSK MG, zatímco u zbylých seronegativních MG je 78 % (Evoli et al., 2003). Pokud se však vyšetří RNS n. facialis a registrují se odpovědi z mimických svalů (m. nasalis, m. frontalis, m. orbicularis oculi), pak se získá podstatně více pozitivních nálezů u anti-MuSK MG. Dochází jak k vyššímu procentu pozitivních nálezů, tak je i dekrement vyšší (Pourmand, 2009). Faciální RNS odráží převahu postižení mimických svalů u anti-MuSK MG. Avšak u čistě okulárních forem anti-MuSK MG je pozitivita RNS při stimulaci n. facialis pouze 25 % (Nemoto et al., 2005).

Single-Fiber Electromyography (SFEMG)

Při vyšetření EDC (m. extensor digitorum communis) pomocí SFEMG je výtěžnost tohoto vyšetření u nemocných s anti-MuSK MG signifikantně nižší než u nemocných s anti-AChR MG. Avšak při vyšetření proximálních svalů (m. deltoideus, m. trapezius, m. frontalis, m. orbicularis oculi) je u anti-MuSK MG vyšší pozitivita, a to i u těch nemocných, kteří měli normální nále při SFEMG pro EDC.

Konvenční EMG při použití koncentrické jehlové elektrody

Je výhodné vyšetřit oslabené či unavitelné svaly. Obvykle se získají krátké a nízké MUP (motor unit potential), které odpovídají sníženému počtu aktivovaných vláken v motorické jednotce. Na některá svalová vlákna se vzruch nepřeve- de. Farrugia et al. (2007) vyšetřil oslabené a atrofické mimické svaly nemocných s anti-MuSK MG a konstatoval, že se jedná o myopatické změny ze svrašnění (shrinkage) či na podkladě ztráty svalových vláken motorické jednotky. U anti-MuSK MG se rovněž častěji než u anti-AChR prokazují fibrilace a pozitivní vlny (Barbieri et al., 1982; Amato et Russel, 2008). Na rozdíl od repetitivní stimulace a SF-EMG není jehlová EMG diagnostickým testem pro MG.

Patologicko-anatomické nálezy

Na rozdíl od anti-ACHR MG je u anti-MuSK MG thymus normální, bez hyperplazie. Rovněž v biotickém nálezu thymu se nachází podstatně méně infiltrátů lymfoidních buněk než u jiných typu MG. Vzácný je také nález malých germinálních center u anti-MuSK MG. Průkaz thymomu je zcela výjimečný u anti-MuSK MG. Je však také vzácný i u zbylých seronegativních MG.

Biopsie interkostální svalů u 34letého muže s anti-MuSK MG neprokázala redukcí ACHR či expresí MuSK ve srovnání se zdravými kontrolními osobami.

Terapie

Inhibitory acetylcholinesterázy (IAE)

Pouze u malé části nemocných je pozorován příznivý terapeutický efekt IAE. Chybění efektu či dokonce zhoršení myastenického syndromu se popisuje u části nemocných. Poměrně často se vyskytuje intolerance s muskarinovými či nikotinovými projevy.

Thymektomie

Podle většiny autorů nepřináší thymektomie klinický benefit u nemocných s anti-MuSK MG. Přehled 14 nemocných s anti-MuSK MG, kteří podstoupili thymektomii, ukázal, že pouze u čtyř byla prokázána terminální centra (Leite et al., 2005). V jiných souborech s thymektomií pak byl většinou nález zcela normálního thymu. Nemocní neměli z provedené thymekto-

mie žádný benefit. Pouze ve studii Lavinic et al. (2005) se po thymektomii popisuje zlepšení či úprava klinických potíží u devíti nemocných. Thymektomie není léčebnou alternativou pro nemocné s anti-MuSK protilátkami.

Imunosupresivní terapie

Velká většina nemocných s anti-MuSK MG velmi příznivě reaguje na imunosupresivní terapii. V léčbě se používají kortikoidy, azathioprin, mykofenolát mofetyl, cyklofosamid a rituximab. Doporučuje se přeléčení vysokými dávkami prednisonu (60–100 mg po čtyři týdny či do zlepšení klinického nálezu s dalším postupným snížením až na 10 mg obden) v kombinaci s azathioprinem (až 2 mg na kg, zabírá po čtyřech měsících). Promptní klinická odpověď na léčbu prednisonem je významným argumentem pro další benigní průběh nemoci (Gungor-Tuncer et al., 2017). Dobrý terapeutický efekt je pozorován u mykofenolátu. V současné době se výjimečně používá u refrakterních nemocných s anti-MuSK protilátkami rituximab (Hehir et al., 2017).

Velkoobjemová plazmaferéza má velmi dobrý efekt v případě myastenické krize či u refrakterních případů (54 % až v 91 %) (Sanders et al., 2007). Intravenózní imunoglobulin je o něco méně účinný (19–44 %) (Engel, 2012; Pourmand, 2009). Používá se rovněž u vybraných refrakterních případů, kdy efekt této imunomodulační léčby může zásadně přispět k navození dlouhodobé remise.

Prognóza

Ve srovnání s jinými formami MG představuje anti-MuSK MG rizikový faktor s méně příznivým vývojem nemoci. Z obecného hlediska tyto nemocní vyžadují vyšší dávky léků, které je dále nutno podávat po delší časový úsek. Dle Deymeer et al. 2007 bylo nutno podávat prednison pacientům s anti-MuSK MR 30 mg/48 hod., s anti-ACHR MG 18 mg/48 hod. a zbylým seronegativním MG 10 mg/48 hodin. Rovněž vyšší podíl nemocných s anti-MuSK MG je rezistentní vůči imunosupresivní léčbě. Nepříznivý klinický stav po intervenční léčbě je pro anti-MuSK MG 22 %, což je 1,5–2× vyšší než u dalších typů MG (Deymeer et al., 2007).

Graviditu u nemocných s anti-MuSK MG je nezbytné předem naplánovat tak, aby byl zajištěn optimální klinický stav, léčebný režim se zajištěnou stabilitou v těhotenství i v období po porodu (Sussman et al., 2015). V popsané kazuistice tranzitní neonatální anti-MuSK MG byl již při porodu novorozenec hypotonický a respiračně selhával. Mohl být extubován až 21. den (Lee et al., 2017).

Všeobecnou charakteristikou nemocných s anti-MuSK MG je nestabilní klinický průběh v prvních pěti letech s opakujícími se slabostmi kraniálních, bulbárních, respiračních i končetinových svalů, které vyžadují imunologickou léčbu (zejména plazmaferézu). Tento nestabilní průběh se upraví asi 30 % nemocných. Je však nutné nemocné pečlivě sledovat a veškeré exacerbace léčit agresivně.

LITERATURA

- Amato AA, Russel JA. Neuromuscular disorders. New York: McGraw Hill Medical, 2008.
- Barbieri S, Weiss GM, Daube JR. Fibrillation potentials in myasthenia gravis. Muscle Nerve 1982; 12: 613–626.
- Bartocioni E, Scuderi F, Minucuci GM, Marino M, Ciaraffa F. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. Neurology 2006; 67: 505–507.
- Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, Parman Y, Serdaroglu P. Clinical comparison of anti-MuSK vs anti-ACHR positive and seronegative myasthenia gravis. Neurology 2007; 68: 609–611.
- Engel AG. Myasthenia gravis and myasthenic disorders. Oxford: Oxford university press, 2012.
- Evoli A, Tonali PA, Padua I, Mncaco MI, Scuderi F. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. Brain 2003; 126: 2304–2311.
- Farrugia ME, Robson MD, Clover L, Anslow P, Mathews PM. MRI and clinical studie of facial and bulbar involvement in MuSK antibody associated myasthenia gravis. Brain 2006; 129: 1481–1492.
- Farrugia ME, Kennet RP, Hilton-Jones D, Newsom-Davis J, Vincent A. Quantitative EMG of facial muscles in myasthenia patients with MuSK antibodies. Clin Neurophysiol 2007; 118: 269–277.
- Ferraro E, Molinar F, Berghella L. Molecular control of neuromuscular junction development. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2012; 3(1): 13–23.
- Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, Tokar A, Saruhan-Direskeneli G, Gulsen-Parman Y, Oflazer-Sardaroglu P, Deymeer F. Prompt response to prednison predicts benign course in MuSK-MG. Eur Neurol 2017; 78(3–4): 137–142.
- Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, Barnett C, Silvestri NJ, Howard JF. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review. Neurology 2017; 89(10): 1069–1077.
- Lavinic D, Losen M, Vujic A, DeBaets M, Hajdukovic LJ. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 1099–1102.
- Lee JY, Min JH, Han SH, Han J. Transient neonatal myasthenia gravis due to a mother with ocular onset of anti-muscle specific kinase myasthenia gravis. Neuromuscul Disord 2017; 27(7): 655–657.
- Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, Beeson D, Wilcox N, Vincent A. IgG 1 antibodies to acetylcholine receptors in „seronegative“ myasthenia gravis. Brain 2008; 131: 1940–1952.
- Kilamura E, Takiyama Y, Nakamura M, Iizuka T, Nishiyama K. Reversible tongue muscle atrophy accelerated by early initiation of immunotherapy in anti-MuSK myasthenia gravis: a case report. J Neurol Sci 2016; 360: 10–12.
- Nemoto Y, Kuwabara S, Misawa S, Kawaguchi N, Hattori T. Patterns and severity of neuromuscular transmission failure in seronegative myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 714–718.
- Pitha J, Ambler Z, Bednařík J, Jakubíková M, Kalous K, Seeman P, Schützner J, Špalek P, Tvrdoň J, Vohánka S, Zámečník J. Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového přenosu. Praha: Maxdorf Jesenius, 2010.
- Pitha J. Klinické aspekty při léčbě myasthenia gravis. Neurol. praxi 2016; 17(2): 158–162.
- Pourmand R. Immune-mediated neuromuscular diseases. Basel: Karger, 2009.
- Sanders D, Massey J, Juel V. MuSK antibody positive myasthenia gravis: response to treatment in 31 patients. Neurology 2007; 68: A299.
- Stickler DE, Massey JM, Sanders DB. MuSK antibody positive myasthenia gravis: clinical and electrodiagnostic patterns. Clin Neurophysiol 2005; 116: 2065–2068.
- Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. Pract Neurol 2015; 15: 199–206.