

Neuromyotonie

MUDr. Jana Junkerová¹, MUDr. Vítězslav Novák²

¹Neurologická klinika FN Ostrava

²Oddělení imunologie a alergologie, Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě

U mladého muže jsme popsali raritní diagnózu získané neuromyotonie s nervosvalovými projevy a příznaky autonomní dysfunkce. Kromě specifických elektromyografických nálezů je diagnóza dokumentovaná zjištěním pozitivit protilátek proti pomalým napětově řízeným kaliovým kanálům. S předpokladem paraneoplastické etiologie onemocnění jsme provedli komplexní vyšetření bez průkazu malignity. Pacient byl léčen imunosupresivní, imunomodulační léčbou a symptomatickými léky. Čtrnáct měsíců od začátku onemocnění bylo dosaženo úplné klinické remise a je otázkou, zda se jednalo o efekt léčby či spontánní remise.

Klíčová slova: neuromyotonie, Issacsův syndrom, myokymie, anti VGKC.

Neuromyotonia

We have described case of the young man with a rare diagnosis of acquired neuromyotonia with neuromuscular signs and symptoms of autonomic dysfunction. Except specific electromyographic findings, the diagnosis is documented by positive antibodies against voltage-gated slow potassium channels. Due the assumption of paraneoplastic etiology the patient underwent comprehensive examination with no evidence of malignancy. The patient was treated with immunosuppressive, immunomodulatory therapy and symptomatic medications. Remission was achieved within several months and it is a question whether it was treatment effect or spontaneous remission.

Key words: neuromyotonia, Isaacs syndrom, myokymia, anti VGKC.

Neurol. praxi 2013; 14(2): 105–108

Seznam zkratk

EMG – elektromyografie

BMI – body mass index

VGKC – napětově řízené kaliové kanály

VGKAb – protilátky proti napětově řízeným kaliovým kanálům

M vlna – sumační motorický akční potenciál

CK – kreatinkináza

KO – krevní obraz

CRP – C reaktivní protein

PSA – prostatický antigen

CEA – karcinoembryonální antigen

AFP – alfa-fetoprotein

CH 50 – komplement CH 50, marker zánětu v krvi

ANA – antineuronální antigen

ANCA – protilátka proti cytoplasmě neutrofilů

ACLA – antikardiolipinové protilátky

PET-CT – pozitronová emisní tomografie kombinovaná s počítačovou tomografií

EKG – elektrokardiografie

IVIG – intravenózní imunoglobuliny

menatelnou klinicky i elektrofyziologicky. Může být přítomna hypertrofie svalů. Svalová slabost je minimální nebo se nevyskytuje.

Jde o poruchu z hyperexcitability periferních nervů, neboli syndrom kontinuální aktivity svalového vlákna, charakterizovanou poruchou svalové relaxace s myokymii a fascikulacemi (Ambler et al., 2010). Patofyziologicky se jedná o dysfunkci pomalých napětově řízených kaliových kanálů – VGKC axolemy v distálním zakončení nervových vláken. Asi 40 % pacientů má protilátky proti těmto strukturám (Maddison, 2006), které je možno stanovit nově i v rámci České republiky. Protilátky proti komplexu napětově řízených kaliových kanálů jsou sdružené i s neparaneoplastickou limbickou encefalitidou.

U pacientů se vyskytuje tuhost svalů s křečemi (twitching) až vlnovitými kontrakcemi svalů (rippling) působící dojem „červů pod kůží“. Tyto mimovolní stahy svalstva jsou nejzřetelnější v karpopedální distribuci s proximálním šířením i na svaly pletencové, trupové a mimické. Přetrvávají po proximálních blokáдах periferních nervů, ve spánku, při celkové anestezii a mizí u farmakologicky navozených blokáď nervosvalové ploténky (Gutmann, 2004). Asi 20 % pacientů má i senzitivní příznaky a u 33–50 % se vyskytují příznaky dysfunkce autonomního systému, mnohdy dominující klinickému nálezu a výrazně znepříjemňující život pacientů. Mohou se vyskytnout poruchy převodního systému

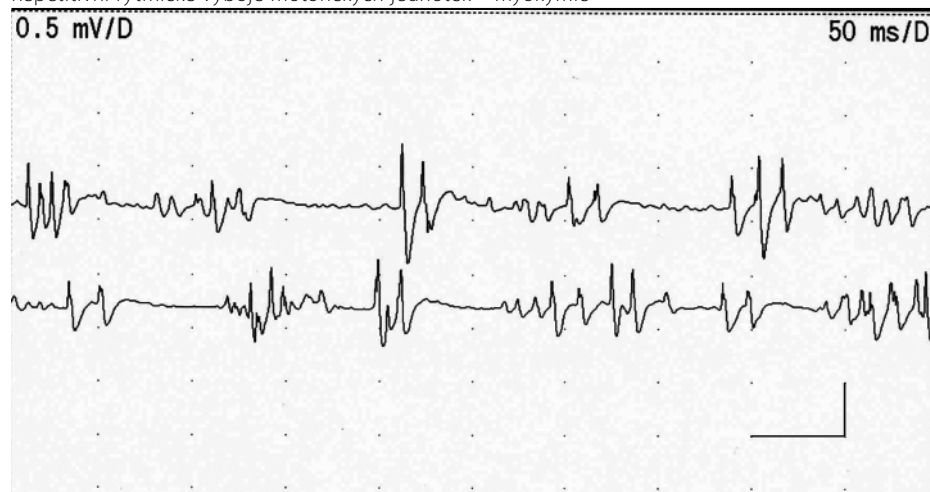
srdce, arytmie i s rizikem náhlé smrti (Ambler et al., 2010; Han et Newsom-Davis, 1996). Hlavní metodou ve stanovení diagnózy neuromyotonie je elektromyografie, především vyšetření jehlou. Nacházíme klidovou patologickou spontánní aktivitu pod obrazem repetitivních, arytmiických až rytmických výbojů motorických jednotek – dublety, triplety, multiplety až vysokofrekvenční repetitivní výboje. Typické jsou myokymie, krátké pršky 2–5 výbojů s frekvencí pálení 5–150 Hz, neuromyotonické výboje s frekvencí pálení 150–300 Hz, s náhlým začátkem a pozvolným poklesem amplitudy a frekvence a fascikulace. Četně se v klidovém záznamu objevují i fibrilace a pozitivní ostré vlny. Motorická neurografie nevykazuje abnormality až na repetitivní výboje následující po M odpovědi a znemožňující detekci F vln. Senzitivní neurogramy jsou normální (Bednařík et Kadaňka, 2001; Valls-Sollé et Montero, 2004; Oh, 1993).

Laboratorně lze stanovit pozitivitu protilátek proti pomalým napětově řízeným kaliovým kanálům, patognomonických pro tuto jednotku a nespecifickou lehkou elevaci CK v séru. Laboratorní vyšetření je důležité hlavně k průkazu či vyloučení malignity s předpokladem možné paraneoplastické etiologie neuromyotonie. Je také důležité zdokumentovat imunitní pozadí a možné autoimunitní komorbidity. Vzhledem k možným převodním srdečním poruchám je třeba pacienty s neuromyotonií pravidelně

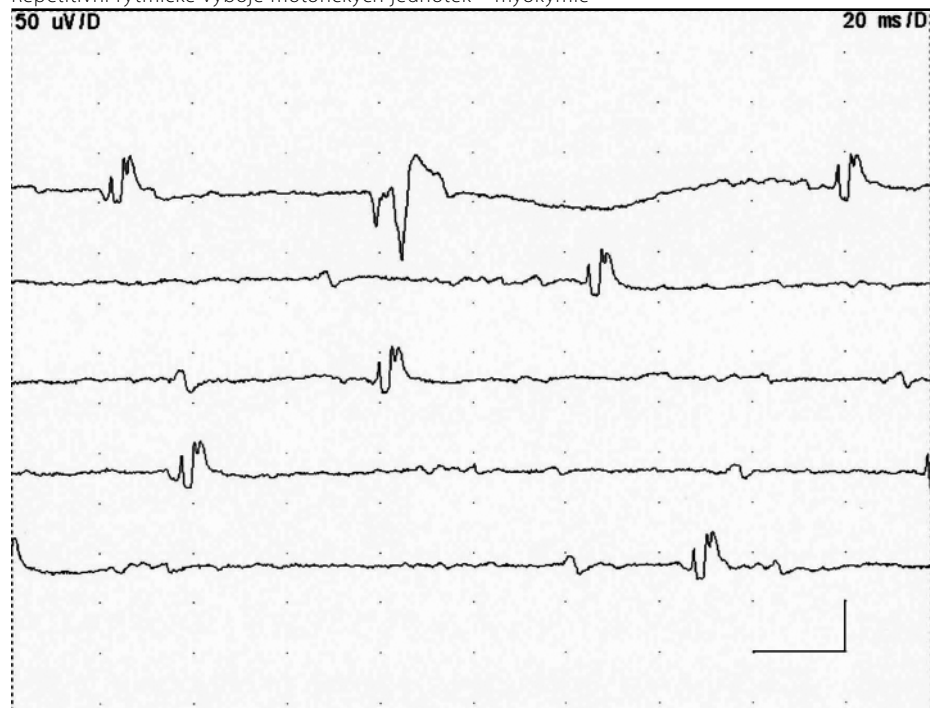
Úvod

Neuromyotonie či Isaacsův syndrom je raritní dědičné či získané onemocnění, vyskytující se u obou pohlaví s převahou výskytu v dospělosti. Etiologie získaných forem onemocnění je paraneoplastická, autoimunitní nebo toxická. Choroba je definovaná svalovou ztuhlostí, křečemi, opožděnou relaxací svalů a patologickou kontinuální aktivitou svalových vláken, zřetel-

Obrázek 1. Neuromyotonie – záznam patol. spont. aktivity z m. gastrocnemius a m. tibialis anterior. Repetitivní rytmické výboje motorických jednotek – myokymie



Obrázek 2. Neuromyotonie – záznam patol. spont. aktivity z m. gastrocnemius a m. tibialis anterior. Repetitivní rytmické výboje motorických jednotek – myokymie



kardiologicky sledovat, soustředíme se zejména na QT interval popisující depolarizační fázi komor, tzv. Bazettův index (Maddison, 2006; Gutmann, 2004; Latta et al., 2009).

Neuromyotonie mohou být hereditární či získané. Získané neuromyotonie jsou izolované – idiopatické, či asociovány s malignitami nebo autoimunitními chorobami. Mohou být způsobeny toxickým poškozením (rtuť, alkohol, toluenem, herbicidy, insekticidy či léky – např. po penicilaminu, clozapinu, oxaliplatině a terapii zlatem). Vzácně je popisována fokální neuromyotonie po traumatech periferních nervů a radioterapii (Maddison, 2006; Gutmann, 2004; Kadaňka et Bednařík, 2000). Samostatnou jednotkou je Morvanův syndrom, kde jsou krom periferní nervové léze i projevy centrální, po-

ruchy spánku a změny osobnosti a vyšší riziko arytmií ohrožujících život (Latta et al., 2009). Léčba neuromyotonie je obdobná jako u jiných onemocnění zprostředkovaných protilátkami. Používáme intravenózní a perorální kortikoidy, imunosupresiva a imunomodulancia, léčebné plazmaferézy a IVIG. Projevy hyperaktivity především motorických nervových vláken se snažíme ovlivnit symptomaticky, užitím antikonvulziv (Trip et al., 2006). Jsou popisovány i spontánní remise onemocnění (Maddison, 2006; Gutmann, 2004).

Kazuistika

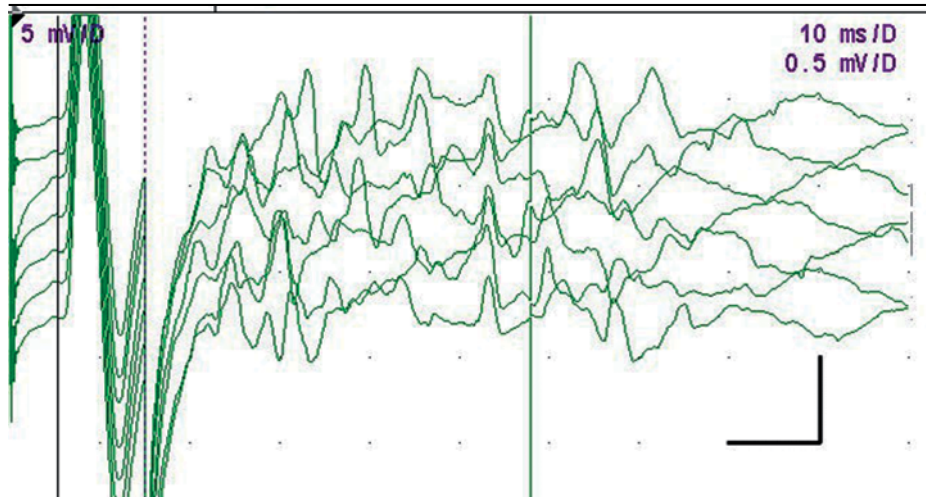
Jednalo se o sedmatřicetiletého muže. V rodinné anamnéze byl častější výskyt malignit u příbuzných z matčiny strany. V minulosti pacient neměl zdravotní potíže a neužíval pravidelně žádné

léky, aktivně sportoval. Nebyl v kontaktu s chemickými ani biologickými toxiny. K neurologickému vyšetření přišel pro 4 měsíce se rozvíjející tuhost svalů lýtek s mimovolními záškuby ve svazech končetin a obličeje, přecházejících po fyzické aktivitě či expozici horku do nepříjemně subjektivně vnímaných až bolestivých undulujících křečí, přetrvávajících v klidu a v noci. Pacient si stěžoval na výrazné pocení a sucho v ústech, poruchu erekce, obtížné rozfázované močení a častější průjmy. Za dobu trvání potíží zaznamenal váhový úbytek 10 kg. Objektivně se jednalo o normostenika, na mimických svazech a jazyku byly zřetelné fascikulace, myotonické zpoždění víček ani jiná klinická abnormita v oblasti hlavových nervů nebyly patrné. Na svazech zádočných, končetin a břišní stěny byly dominujícím nálezem difúzní mimovolní undulující záškuby – myokymie a izolované nerytmické záškuby fascikulace, zvýrazňující se svalovou prací. Trofika svalů byla normální, svalová síla ve všech segmentech stupně 5. Svaly byly palpačně bolestivé, tuhé, nebyla patrna porucha dekontrakce ani myotonický žlábek po poklepu kladívkem. Šlachookosticové reflexy na horních i dolních končetinách byly dobře vybavné, střední, spastické fenomény jsme nepozorovali, cití bylo pro všechny modality zachováno plně až do periferie. Pacient byl schopen chůze.

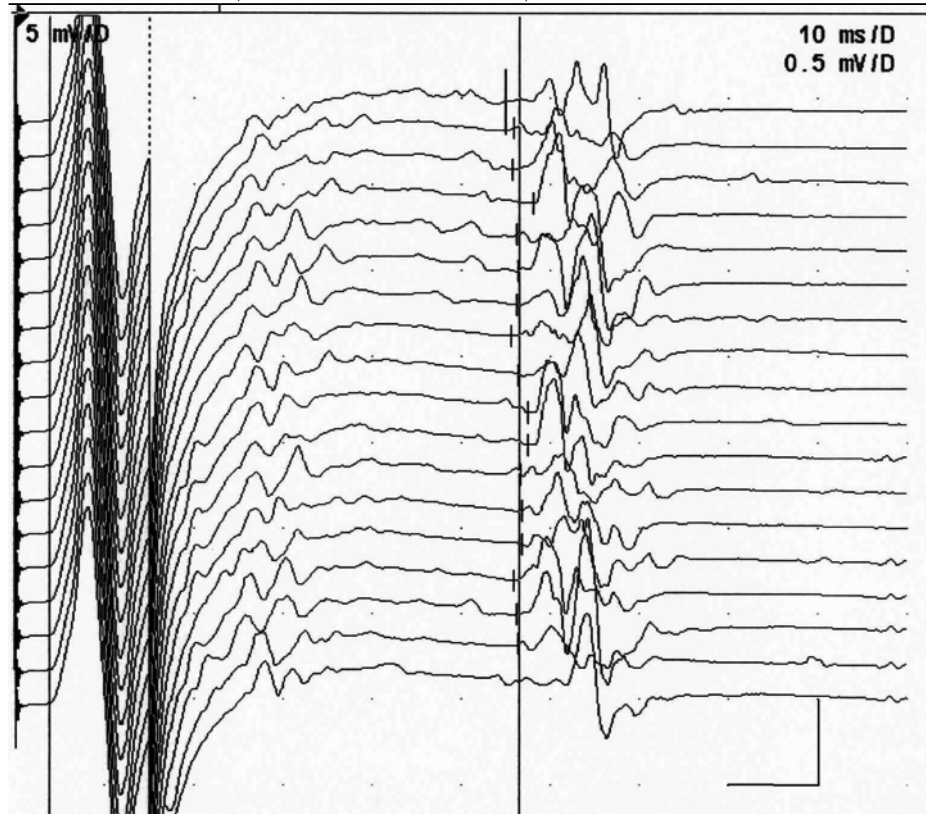
Jehlová EMG z proximálních i distálních svalů končetin prokazovala prodloužení inzerční aktivity, klidově masivní patologickou spontánní aktivitu pod obrazem fibrilací, fascikulací, myokymii (obrázek 1, 2). Naše záznamy vyšetření použitelné pro publikaci bohužel neobsahují typický neuromyotonický výboj. Interferenční křivka byla plná s amplitudou 3,5 mV, potenciály motorických jednotek s průměrnou amplitudou 1,2 mV a lehce vyšším procentem polyfázických potenciálů. Motorické neurogramy z horních i dolních končetin byly normální, kromě perzistujících patologických vybojů následujících po M vlně a znemožňujících detekci pozdních odpovědí (obrázek 3). Senzitivní neurogramy byly normální.

V laboratorním vyšetření byla pouze mírně vyšší hladina CK 8,6 ukat/l (norma do 3,2 ukat/l), myoglobin v séru byl normální, stejně jako ostatní sérologické nálezy (minerály, železo, glykemie, renální funkce, celý panel „jaterních testů“ lipidy, funkce štítné žlázy). Negativní byly rutinně používané tumorové markery (PSA, CAE, AFP, Ca 19–9, Ca 72–4, Ca 15–3 a Ca 12–5) i antineuronální paraneoplastické protilátky (anti Hu, Ri, Yo). Laboratorní imunologické vyšetření krevního séra prokázalo normální hladiny imunoglobulinů bez průkazu anomálního gradientu v elektroforéze, ukazatele aktuální zánětlivé aktivity (CRP, CH50,

Obrázek 3. Neuromyotonie. Patologické repetitivní výboje následující po M vlně, které znemožňují detekci F vln n. tibialis



Obrázek 4. Neuromyotonie – fáze klinického zlepšení. Normalizace základní linie mezi M a dobře detekovatelnou F vlnou, perzistence intermediárních odpovědí



cirkulující imunokomplexy, krevní obraz včetně diferenciálu) byly normální. Nebyla detekována žádná autoprotilátka, která by ukazovala na možnost systémového nebo orgánově specifického autoimunitního onemocnění (ANA, anti-ENA, ANCA, ACLA, revmatoidní faktory, protilátky proti strukturám štítné žlázy i proti příčně pruhovaným svalům, kompletní panel screeningu myozitid). Rozsáhlé panely serologických vyšetření k nepřímé detekci infekčních agens prokazovaly pouze obvyklé a v populaci nejfrekventnější vysoce avidní protilátky v IgG třídách. Také likvorologické vyšetření – rozložení všech frakcí bílkovin, biochemický nálezy i cytologie byly normální.

Klinický nálezy typický pro neuromyotonii nás vedl k vyšetření autoprotilátek proti napětově řízeným kaliovým kanálům (VGKAb – Voltage Gated Potassium Antibodies), které jsou pro tuto klinickou jednotku relativně vysoce specifické, další diagnózou, kde mohou být tyto protilátky detekovány je neparaneoplastická limbická encefalitida. Za provedení tohoto vyšetření děkujeme neuroimunologické laboratoři Weatherallova institutu molekulární medicíny v Oxfordu. VGKAb byly stanoveny ve třídě IgG metodou radioimunoanalýzy a zjištěná hladina u našeho pacienta byla sedminásobně vyšší oproti horní hranici referenčních hodnot, tedy 690 pmol/l (norma do 100 pmol/l).

V rámci zjištění primárního tumoru s předpokladem paraneoplastické formy neuromyotonie byly provedeny zobrazovací metody sonografie a CT orgánů dutiny břišní, ledvin, štítné žlázy, krčních uzlin a dvakrát celotělové PET/CT s negativním nálezem. Urologické vyšetření pro dysurie a erektilní dysfunkci ukázalo opakovaně hrubě patologickou uroflowmetrickou křivku, sonograficky a cystoskopicky byla vyloučena organická striktura uretry. Urologická diagnóza byla uzavřena jako dysynergie močového měchýře s funkční obstrukcí v rámci neuromyotonie. Pro potenciální riziko maligních arytmií, které představují výrazný podíl na příčinách mortality neuromyotonie, byl pacient vyšetřen i kardiologicky, EKG Holterovo monitorování prokazovalo sinusový rytmus se sklonem k tachykardii, QTc interval, který nejlépe vypovídá o repolarizační fázi komor, nebyl prodloužen.

Náš konečný diagnostický závěr byl: neuromyotonie, autonomní dysfunkce urogenitální, sudomotorická a gastrointestinální – autoimunitní etiologie, diferenciatně diagnosticky v rámci paraneoplastického syndromu při nezjištěné primární malignitě. Diagnóza byla stanovena 3 měsíce od začátku potíží.

V úvodu jsme indikovali sérii 4 léčebných plazmaferéz bez očekávaného efektu. Pro trvání subjektivně velmi nepříjemné ztuhlosti svalů, křečí a projevů urogenitální dysfunkce byla indikována léčba vysokodávkovými intravenózními imunoglobuliny (opakovaně v dávce 2,0 g IgG/kg váhy) a systémově podanými kortikoidy (parenterálně 5 × 500 mg SoluMedrolu). Ani tento postup neměl očekávanou odezvu. Následovala kombinovaná imunosupresivní léčba orálními kortikoidy v dávce 30 mg denně (Prednison 20 mg tbl v dávkování 1–1/2–0) v kombinaci nejprve s azatioprinem 100 mg denně, ten byl po klinickém neúspěchu a pro rozvoj dyspeptických potíží po osmi týdnech vyměněn za cyklosporin A 2 × 50 mg denně. K použití širokého spektra metod ovlivňujících imunitní systém vedl nedostatečný efekt léčby při perzistujících výrazných potížích pacienta. Důležitá byla symptomatická léčba účinně přechodně zmírňující symptomy onemocnění – antikonvulzivy, adjuvantními analgetiky (včetně anodyn), centrálními myorelaxancií, spasmolytiky a anticholinergní preparáty, anxiolytiky a antidepresiva. Souběžně byl pacient na základě vlastního rozhodnutí léčen alternativní – čínskou medicínou, o čemž nemůžeme blíže referovat.

S odstupem 14 měsíců od začátku potíží došlo k promptnímu zlepšení stavu. Bolestivé křeče a záškuby ve svalu prakticky odezně-

ly. Ustoupilo i profuzní pocení, normalizovalo se močení i sexuální funkce. Pacient sám skokově vysadil imunosupresivní i symptomatickou medikaci i přes naše upozornění na možný návrat klinických potíží. Subjektivní úlevě odpovídalo i vymizení myokymii a fascikulací svalů při neurologickém vyšetření, tyto fenomény nebyly patrné ani po provokaci svalovou zátěží. Při vyšetření jehlovou EMG jsme klidově zaznamenali pouze ojediněle fibrilace, pozitivní ostré vlny bez fascikulací a myokymii. V motorických neurogramech bylo možno dobře detekovat F vlny (obrázek 4). Normalizace nálezu byla patrná i při vyšetření uroflowmetrické křivky. Klinicky a elektrofyziologicky jsme mohli konstatovat dosažení uspokojivé remise, která trvá zatím dosud 8 měsíců od ukončení léčby.

Diskuze

U našeho pacienta jsme klinicky, elektrofyziologicky a laboratorně zjistili neuromyotonii. Provedenými testy se nepodařilo prokázat paraneoplastický původ onemocnění ani koexistenci s jinou autoimunitní chorobou. Klinický obraz byl typický, kromě příznaků z úrovně

nervosvalové ploténky byla klinicky vyjádřená urogenitální, sudomotorická a gastrointestinální autonomní dysfunkce. Pacient byl léčen imunosupresivní a imunomodulační léčbou a užíval symptomatické léky zmírňující excitabilitu nervových vláken, svalové napětí a křeče. Subjektivní i objektivní zlepšení stavu provázené normalizací patologických elektromyografických a uroflowmetrických nálezů nastalo až s odstupem 5 měsíců od zahájení výše popisované léčby a vedlo pacienta k rozhodnutí skokově vysadit veškerou medikaci. Je nutno připustit i spontánní remisi. Kontrolní vyšetření protilátek proti napětově řízeným kaliovým kanálům jsme bohužel již nemohli realizovat, pacient přestal docházet jak na neurologii, tak i na imunologii. Poslední zprávy o klinické remisi máme z vyšetření v intervalu osmi měsíců od vysazení léčby.

Literatura

1. Bednařík J, Ambler Z, Růžička E, a kol. Klinická neurologie: část speciální I. Praha: Triton, 2010: s 707.
2. Bednařík J, Kadaňka Z. Volitional and stimulation induced neuromyotonic discharges: unusual electrophysiological pattern in acquired neuromyotonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001; 70: 406–407.

3. Gutmann L, Gutmann L. Myokymia and neuromyotonia 2004. J Neurol 2004; 251: 138–142.
4. Han IK, Newsom-Davis J. Neuromyotonia (Isaacs Syndrome). In: Lane RJM. Handbook of muscle disease. New York: M. Dekker, 1996: 355–363.
5. Kadaňka Z, Bednařík J. Neuromyotonie – nová kanalopatie. Čes Slov Neurol Neurochir 2000; 63/96: 128–133.
6. Latta J, Ehler E, Zámečník J. Získaná neuromyotonie s nevelkými centrálními příznaky s průkazem protilátek proti napětově řízeným kaliovým kanálům – kazuistika. Čes Slov Neurol Neurochir 2009; 72/105: 373–377.
7. Maddison P. Neuromyotonia. Clin Neurophysiol 2006; 117: 2118–2127.
8. Oh SJ. Principles of clinical electromyography: case studies. Baltimore: Williams & Wilkins 1998: 604.
9. Trip J, Drost G, van Engelen BG, Faber CG. Drug treatment for myotonia. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD004762.
10. Valls-Solé J, Montero J. Role of EMG evaluation in muscle hyperactivity syndromes. J Neurol 2004; 25: 251–260.

Článek doručen redakci: 2. 9. 2012

Článek přijat k publikaci: 22. 1. 2013

MUDr. Jana Junkerová

Neurologická klinika FN Ostrava
17. listopadu 1790, 708 00 Ostrava-Poruba
jana.junkerova@seznam.cz

