

# Autoprotiľátkami 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 autoprotiľátkam. Pokroky vo výskume potvrdili, že kľúčové transmembránové proteíny na nervosvalovom spojení sú vulnérabilné v dôsledku protiľátkami sprostredkovaného autoimunitného ataku. Autoprotiľátky spôsobujú lézie špecifických iónových kanálov, čo vedie k poruchám neuromuskulárnej transmisie. Pri myasténii gravis sú hlavnými antigénymi terčami acetylcholínové receptory (AChRs) a svalovo-špecifická kináza (MuSK), pri Lambert-Eatonovom myastenickom syndróme (LEMS) napätovo-závislé kalciové kanály (VGCCs), pri neuromyotónii napätovo-závislé káliové kanály (VGKCs) a pri Miller Fisherovom syndróme GQ1b gangliozidy. Autoprotiľátky sú detekovateľné v sére pacientov pomocou imunoprecipitácie s antigénmi označenými rádioizotopicky. Patogenetický význam cirkulujúcich autoprotiľátok sa potvrdzuje pasívnym prenosom laboratórnym zvieratám a zlepšením klinickej symptomatológie po plazmaferéze alebo inej imunoterapii. V článku sa diskutuje o význame cirkulujúcich protiľátok pri jednotlivých autoimunitných ochoreniach nervosvalového prenosu: séropozitívna MG, MG s protiľátkami proti MuSK, séronegatívna MG, tranzitná neonatálna myasténia, arthrogryposis multiplex congenita, LEMS, akvirovaná neuromyotónia a Miller Fisherov syndróm.

**Kľúčové slová:** nervosvalové spojenie, cirkulujúce autoprotiľátky, 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. prax 2010; 11(2): 85–89

## Zoznam skratiek

ACh – acetylchólin  
 ACHE – acetylcholinesteráza  
 AChRs – acetylcholínové 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 tymómom  
 MuSK – muscle-specific kinase (svalovo-špecifická kináza)

NCMP – náhla cievná mozgová príhoda  
 NMT – neuromyotónia  
 PE – plazmaferéza  
 SPMG – séropozitívna myasthenia gravis  
 SNMG – séronegatívna myasténia gravis  
 TNM – tranzitná neonatálna myasthenia  
 VGCCs – voltage-gated calcium channels (napätovo-závislé kalciové kanály)  
 VGKCs – voltage-gated kalium channels (napätovo-závislé káliové kanály)

## Úvod

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

lového prenosu (Newsom-Davis, 2007; Spalek a Vincent, 2007). Preto sa tieto ochorenia označujú aj ako autoimunitné kanálopatie. Jednotlivé autoprotiľátky možno kvantitatívne stanovovať v sére pacientov pomocou imunoprecipitačných metód (využívajú extrahované iónové kanály s rádioizotopickým označením), čo má aj zásadný diagnostický význam. Autoprotiľátkami sprostredkované poruchy na nervosvalovom spojení sa podľa lokalizácie antigénneho cieľa delia na postsynaptické 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

ochorenia je v tabuľke 1. Spĺňajú všetky kritériá, ktorými sú definované autoimunitné ochorenia sprostredkované cirkulujúcimi autoprotílátami – 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, tymecktómiu, 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 protílátky proti postsynapticky lokalizovaným acetylcholínovým receptorom (AChRs). Táto forma myasténie sa označuje ako séropozitívna myasténia gravis (SPMG). Autoprotílátky spôsobujú významnú redukciu počtu funkčných AChRs prostredníctvom komplementom sprostredkovanej lýzy, modulačného vplyvu na degradáciu a regeneráciu AChRs a formou funkčnej („imunofarmakologickej“) blokady 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. Elektronmikroskopicky 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 lymfocytárnou hyperpláziou týmusu a vznikom pred 45 rokom života.** Pri iniciácii autoimunitného procesu a produkcii protílátok proti AChRs majú rozhodujúci význam intratýmusové imunopatologické mechanizmy, preto je tymecktómia u tejto formy SPMG účinná (Newsom-Davis, 2007; Merrigioli a Sanders, 2009; Špalek, 2009).
- 1b. **SPMG združená s atrofiou týmusu a vznikom po 45 roku života.** V patogenéze tejto formy MG sa uplatňujú extratýmusové periférne imunopatologické mechanizmy. Tymecktómia 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 autoprotílátky proti titínu. V patogenéze MGAT sa uplatňujú centrálné (týmus) aj periférne (extratýmusové) autoimunitné mechanizmy. Tymecktómia je indikovaná hlavne z chirurgického hľadiska, jej terapeutický efekt na myasténiu je individuálne značne variabilný (Newsom-Davis, 2007; Merrigioli a Sanders, 2009; Špalek, 2009).

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

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

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

**Tabuľka 2.** Autoimunitné ochorenia sprostredkované cirkulujúcimi protílátami – splňujúce kritériá

1. Prítomnosť cirkulujúcej protílátky.
2. Protílátka 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 autoprotílátok (plazmaferéza) spôsobuje zlepšenie klinických príznakov.

**Tabuľka 3.** Imunopatogenetická klasifikácia myasténie gravis

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

SPMG – séropozitívna myasténia gravis; SNMG – séronegatívna myasténia gravis; AChR – acetylcholinový 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 autoprotiľátky sú namierené proti extracelulárnej časti MuSK a spôsobujú inhibíciu agrínom indukovanej aktivity 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 autoprotiľátkami 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 autoprotiľátkami proti AChR a s autoprotiľátkami proti MuSK (Saleh et al., 2007).

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

Klinické a elektrofyziologické 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 o účasti týmusu v patogenéze. Táto forma SNMG by mohla byť podmienená veľmi nízkymi a ťažko detekovateľnými hladinami cirkulujúcich autoprotiľátok proti AChRs. Hypotézu nedávno potvrdili vedci z Oxfordu, ktorí novou veľmi senzitívnou vyšetrovanou metodikou detekovali u 25 z 38 pacientov s pôvodne SNMG autoprotiľátky 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. Vzácnu 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 izoform 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 vzácné. Šlachovookosticové reflexy sú nevybavné alebo ťažko vybaviteľné. Často sú prítomné prejavy vegetatívnej dysfunkcie – suché ústa, poruchy salivácie a chute, obstipácia 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 autoprotiľátky (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 bronchogénnym 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 celulárnych 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 IVIg 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 (nemožnosť 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 klude. U niekoľkých pacientov boli popísané ťažkosti pri preháňaní a dušnosť ako prejav stuhlosti bulbárnych a respiračných svalov. Ihlou EMG sa pri NMT zisťujú spontánne výboje MJ (dublety, triplety, multiplety), charakteristický je nález tzv. neuromyotonickej 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 zaraďovaný 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 trigermi 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 postihnutia 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 vigily, 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. 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. Spalek 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. Spalek P, Soskova M, Oros M, Otrubova V. Myasthenia gravis, pregnancy and transient neonatal myasthenia. *Eur J Neurol* 2002; 9(Suppl. 2): 69–70.

15. Spalek P, Vincent A. Autoantibodies at the neuromuscular junction. *Neurologia* 2007; 2(Supl 1): 11–12.

16. Špalek P. Myasténia gravis (minimonografia). *Čes Slov Neurol Neurochir* 2008a; 71(104): 7–23.

17. Špalek P, Martinka I, Lisý 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(3<sup>rd</sup> 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



# Vaskulárna medicína

## - nový odborný časopis

Spoločnosť **SOLEN** začala vydávať nový odborný časopis **VASKULÁRNA MEDICÍNA**. Recenzovaný postgraduálny interdisciplinárny lekárske časopis je určený **pre širokú odbornú lekársku verejnosť** a zameriava sa na aktuálne otázky klinickej patofyziológie, diagnostiky, prevencie a liečby **cievnych chorôb**.

**VASKULÁRNA MEDICÍNA** bude vychádzať 4-krát ročne.

**Využite jedinečnú možnosť objednať si časopis na rok 2010 zadarmo.**

### Hlavní editori časopisu:

- prof. MUDr. Viera Štvrtinová, PhD.
- prof. MUDr. Vladimír Šefránek, PhD.
- prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.

### Editori:

- MUDr. Karel Roztočil, CSc.
- MUDr. Ivan Vulev, PhD.

### Vychádza v spolupráci:

- Slovenská angiologická spoločnosť SLS
- Slovenská spoločnosť cievnej chirurgie SLS
- Slovenská spoločnosť pre hemostázu a trombózu
- Pracovná skupina kardiovaskulárnej a intervenčnej rádiológie pri Slovenskej rádiologickej spoločnosti SLS
- Česká angiologická spoločnosť ČLS JEP

### Hlavné témy 4 čísel v roku 2010:

- Venózne tromboembolizmus
- Mozgová ischémia
- Končatinová ischémia
- Cievny systém a vysoký krvný tlak

### Vydavateľ:

- Solen, s.r.o.,  
Lovinského 16, 811 Bratislava

### Časopis si možno objednať:

- on-line: na [www.solen.sk](http://www.solen.sk)
- e-mailom: [predplatne@solen.sk](mailto:predplatne@solen.sk)
- faxom: 02/5465 1384

