

Neuromuscularis transzmisszió
fontosabb betegségei:
Myasthenia gravis fenotípusai és
kezelésük, Lambert-Eaton myastheniás
szindróma

Prof. Dr. Komoly Sámuel

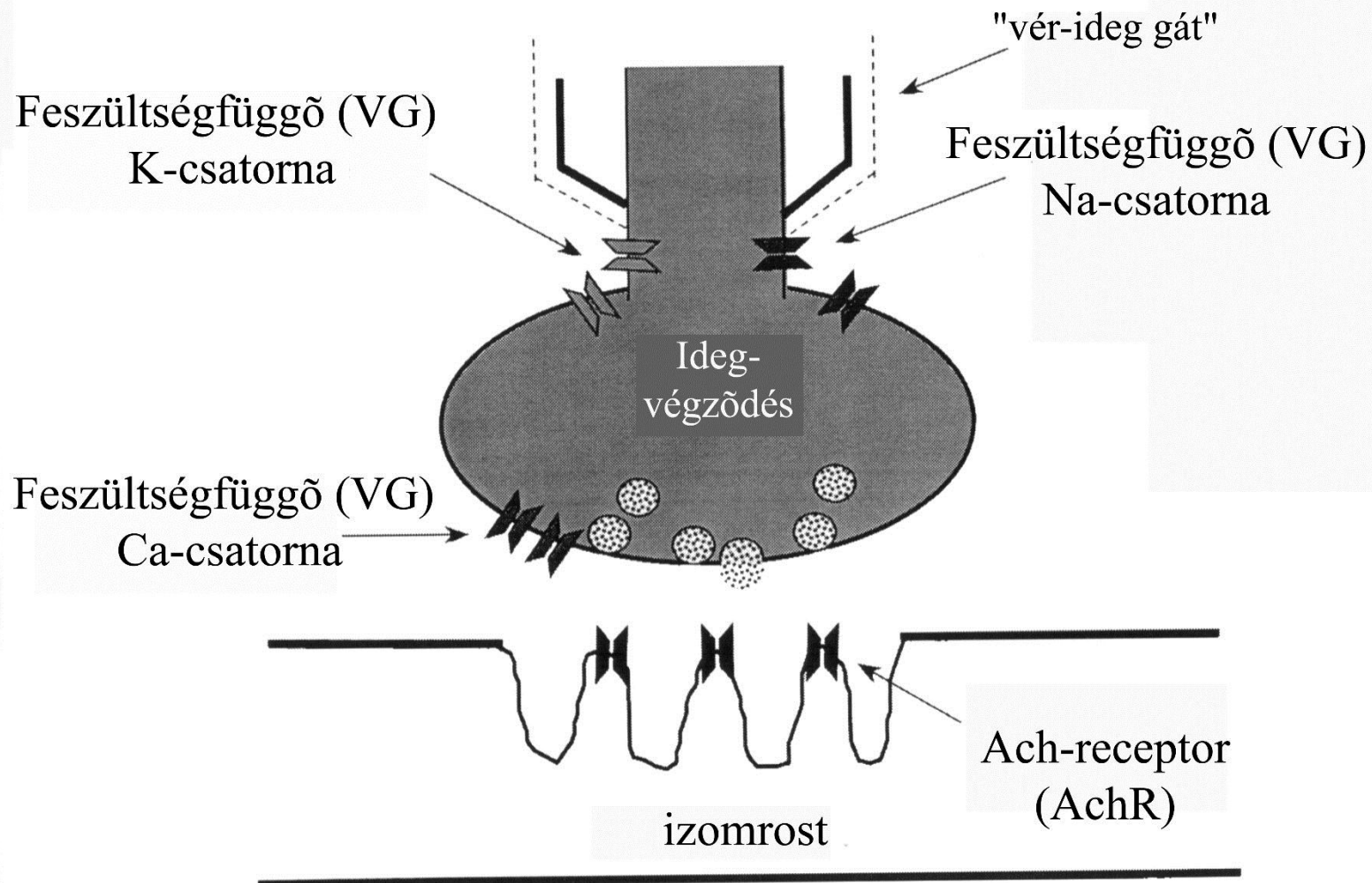
MTA doktora

PTE KK

Neurológiai Klinika

<http://neurology.pote.hu>

Neuromuscularis junctio



Schematic diagram of the neuromuscular junction.

in: Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. J. Newsom-Davis, D. Beeson

Disorders of Voluntary Muscle 7th edition

Myasthenia gravis epidemiológia

- 1.7 milliós populációban
- **202 Myasthenia gravis (20-nak volt thymomája is) (10-12/100 000)**
- **10 Lambert-Eaton myastheniás szindróma**
(közülük 7-nek kissejtes tüdőrákja volt) *(J Neurol. 2003 Jun;250(6):698-701)*
- *65 év feletti férfiak körében 40/100 000*

Myasthenia gravis

PREVALENCIA ÉS **INCIDENCIA** Mo-n

- **10-12(15)/100 000 = 1000-1200 (1500) MG beteg lehet hazánkban**
- **Incidencia 4.4/1 000 000 = évi ~ 40-50 beteg Magyarországon**

**Fluktuáló (fél)oldai ptosis, kettős-látás,
rágási-nyelési gyengeség, fejtartás-
nehezítettsége: **MG!!!****

Fixáláskor fokozódó ptosis



Myasthenia gravis típusos (kezdeti) tünetei: **oculopharingealis tünetek**

- Szemtünetek: 90%
 - Ptosis + ophthalmoplegia
- Nyelészavar, rágási gyengeség 80%
- Az izomgyengeség fluktuáló
- Végtag és törzs(nyak)izomzat gyengeség 30%
- Légzőizomzat-gyengeség 5% (myastheniás krízis)



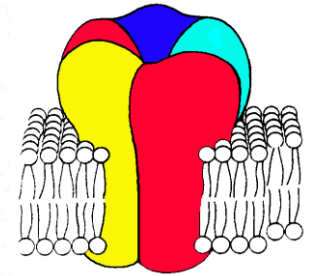
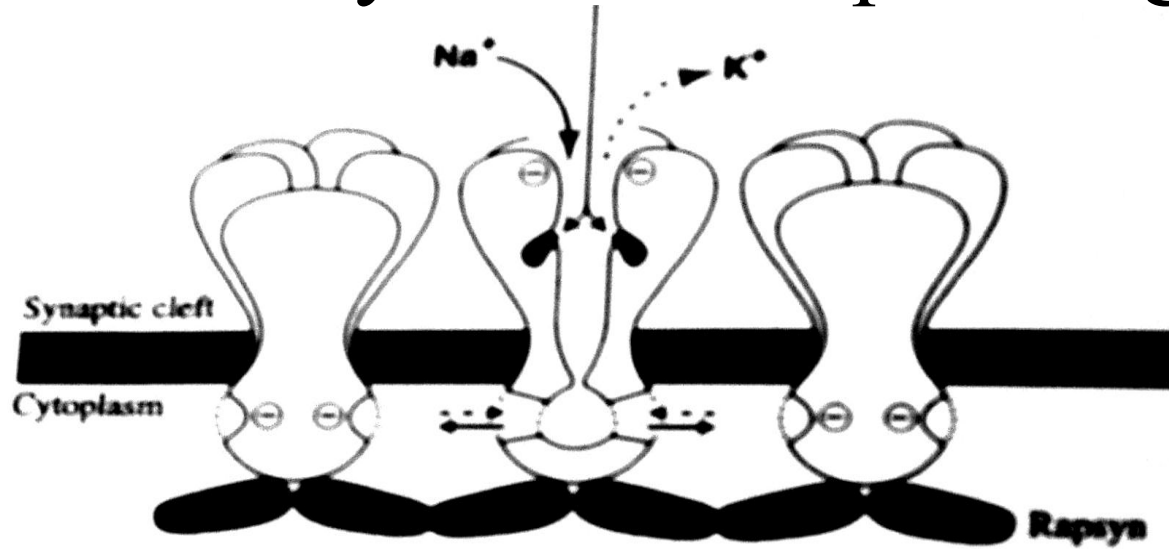
Myasthenia gravis típusos (kezdeti) tünetei

- ptosis, egyetlen szemizomhoz, agyideghez nem köthető, szemmozgászavar,
- nasalis beszéd, nyelészavar,
- rágási nehezítettség (rágás közben elfárad, állát tartania kell)
- **Jellemzően fárasztásra a tünetek fokozódnak**

A myasthenia gravis klinikai tünetei

- sphincterzavar **nem** jellemző!
- *Kezdetben hosszabb spontán tüneti remissziók lehetségesek*
- Napszaki ingadozás **nem mindig** jellemző, de a (kóros) fáradás jellegzetes

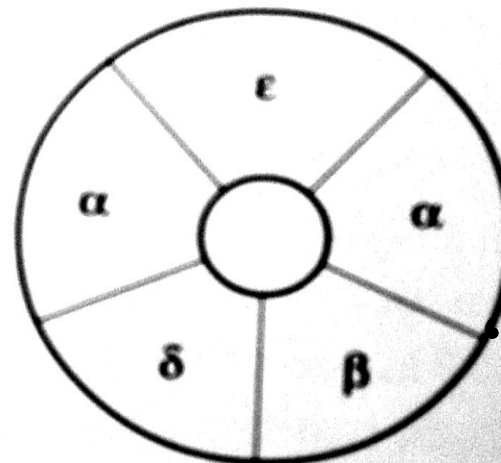
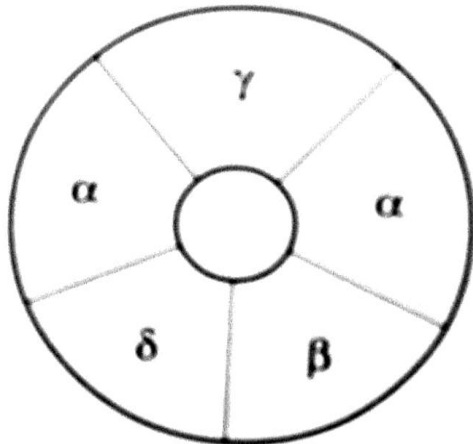
Acetylcholin receptor alegységei



(b)

Fetal

Adult



'main immunogen region'

embrionális

felnőtt

1975

Myasthenia gravis etiológia:

autoimmun betegség

- Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse: Daily injections into mice of an ammonium sulfate-precipitated immunoglobulin fraction of *serum from patients with myasthenia gravis*: Some mice showed typical decremental responses on repetitive nerve stimulation, with reversal by neostigmine

Toyka KV et al, Science 1975. 190(4212):397-9.

1975

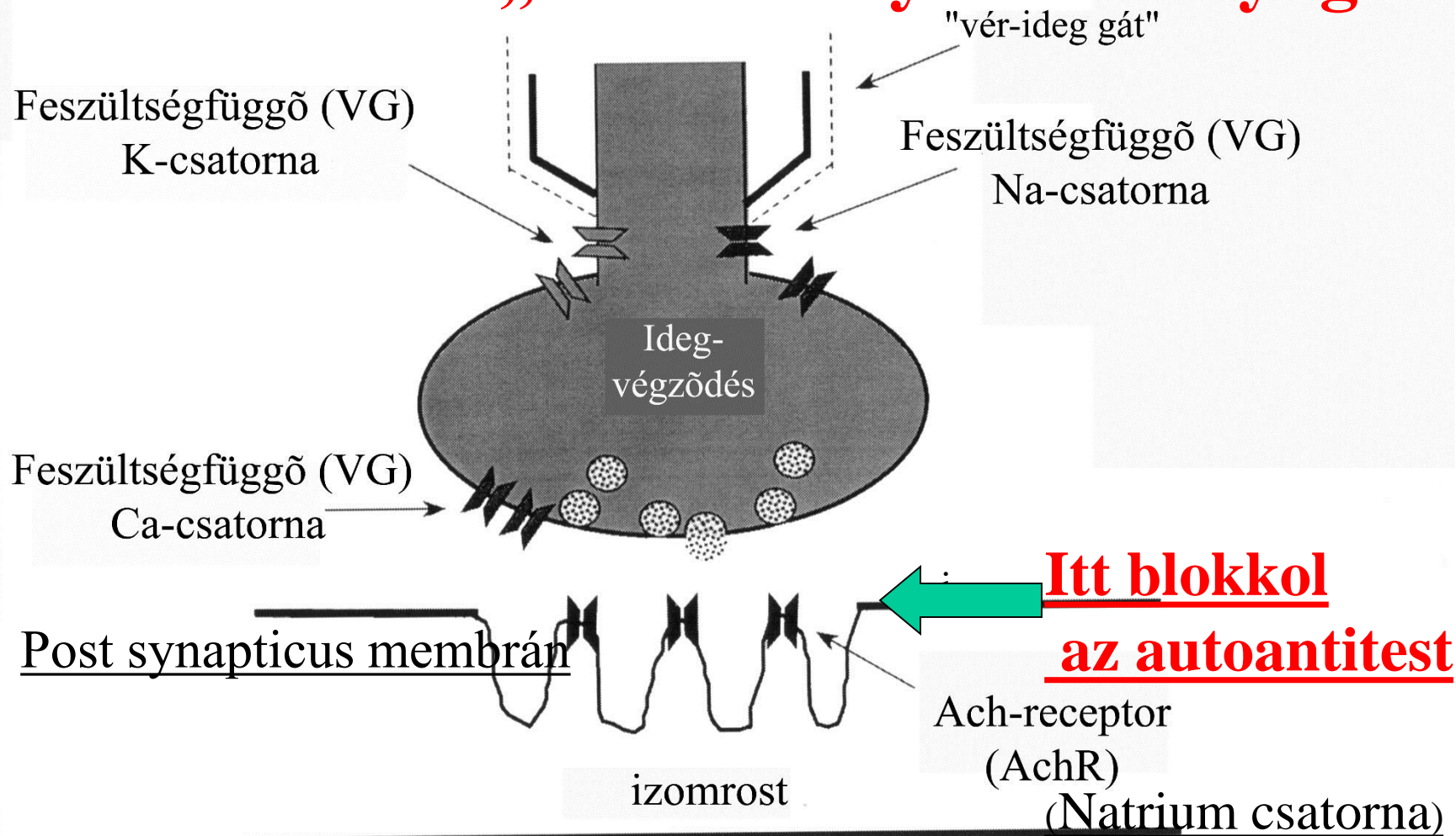
Kísérletes autoimmun myasthenia

J Exp Med. 1975 :141:1365-75

- „Immunization of animals with acetylcholine receptor (AChR) protein from the electric organs of Electrophorus electricus and Torpedo californica induces an autoimmune response to the AChR of mammalian skeletal muscle.
- Rats and guinea pigs develop experimental autoimmune myasthenia gravis (EAMG) after a single inoculation with small quantities of AChR and adjuvant”
- Physostigminre az állatok tünetei javultak

AChR ellenes EA pozitív myasthenia gravis

~85% + 8% „low affinity” ellenanyag



Schematic diagram of the neuromuscular junction.

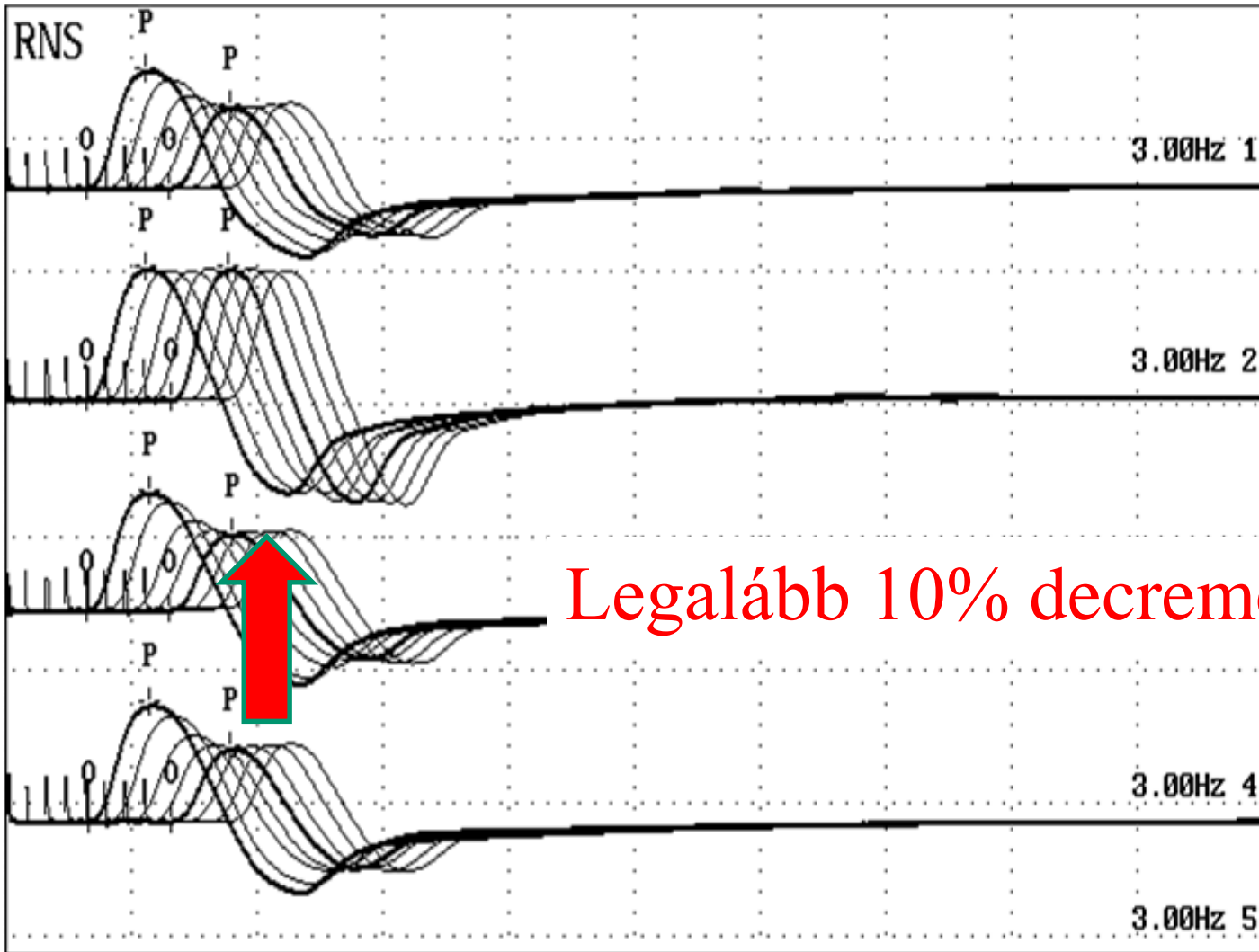
in: Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. J. Newsom-Davis, D. Beeson
Disorders of Voluntary Muscle 7th edition

MG kezdete (Angela Vincent)

- 10 to 30 yrs (75% women)
- 60 to 70 yrs (60% men)
- Legöregebb betegünk 90 éves néni volt

A myasthenia gravis diagnóziisa

- Klinikum
- iv edrophonium (Tensilon, Camsilon) teszt jól látható tünetek - elsősorban ptosis, szemmozgászavar esetén *negatív lehet a betegség kezdetén...*
- EMG (3 Hz-es repetitív ingerlésre >10% decrement, kérdéses esetben egyes-rost EMG)
- AchR (vagy MUSK) ellenes ellenanyagok kimutatás – specifikus, generalizált MG-ban 85%-90%-ban pozitív
- *mellkas CT kötelező (thymoma)*



3 Hz repetitív ingerlés

seronegatív myasthenia gravis pedig nincs(!?)

- 85%-ban AChR ellenes EA
- 15% AChR EA negatív
„szeronegatív” – 60%-a alacsony
affinitású IgG1 AchR EA
- AchR neg. 40%-a (Muscle-
specific (tyrosine) kinase)
MuSK ellenanyag

„anti-MUSK” myasthenia gravais
2001

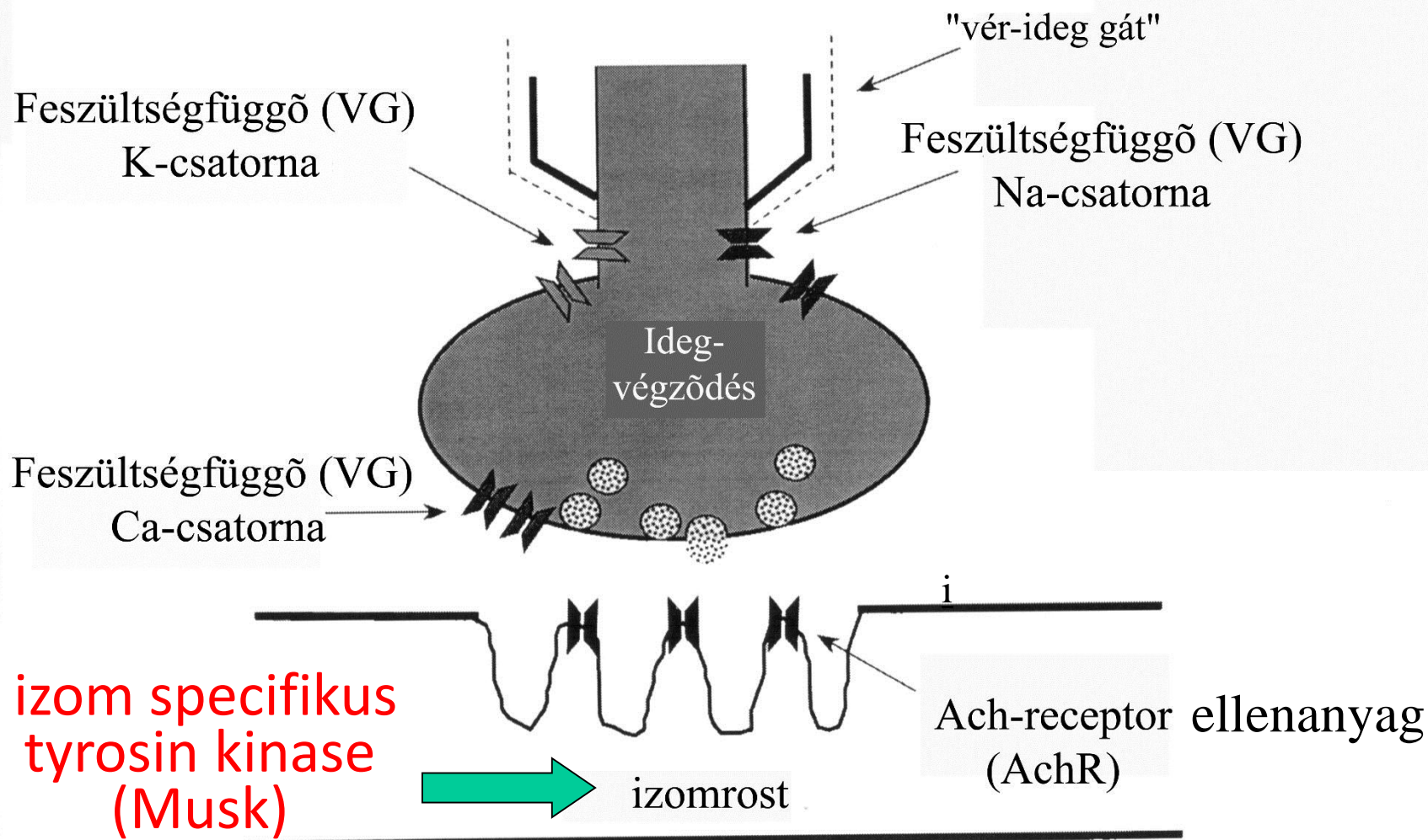
muscle-specific (tyrosine) kinase (**MuSK**)

Nat Med. 2001:7:365-8

- Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies.

Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J,
Melms A, **Vincent A.**

MUSK pozitív myasthenia gravis



Schematic diagram of the neuromuscular junction.

in: Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. J. Newsom-Davis, D. Beeson
Disorders of Voluntary Muscle 7th edition

MuSK ellenanyag pozitív myasthenia gravis (ritka, néhány eset Magyarországon)

- Klinikai jellemzők (mikor gondoljunk erre:
- **súlyos oculobulbaris gyengeség**
- döntően nyak, váll, légzőizomzat érintett
- - súlyos **myopathia** gyakoribb
- - kolineszteráz gátlókra változó reakció (Tensilon negatív!)
- - Immunmoduláló kezelésre kevésbé reagálnak (?)
PE, IVIG jó, mycophenolate mofetil, rituximab
- - **thymectomy nem** javasolt (?)

MG terápiás alapelvei

- Enyhe esetekben Mestinon (max 6tbl/nap)
- Súlyosabb esetekben Medrol-Imuran kombináció
- Praekrízis, krízis, esetleg műtéti előkészítés plazmaferézis, vagy i.v. IgG (IVIG)
- Thymectomy 45 alatti szeropozitív esetekben és thymoma esetén

A magas Mestinton (5-6 tb/nap)
igény azt jelzi, hogy
immunmoduláló kezelés
szükséges!

Myastheniás krízis

- Akut (néhány óra alatt kialakuló) gépi lélegeztetést igénylő légzési elégtelenség
- Myasthenic crisis is the most severe, potentially life-threatening complication of myasthenia gravis
- It can develop at any age, but elderly people are at more risk of mortality

The Counting Test

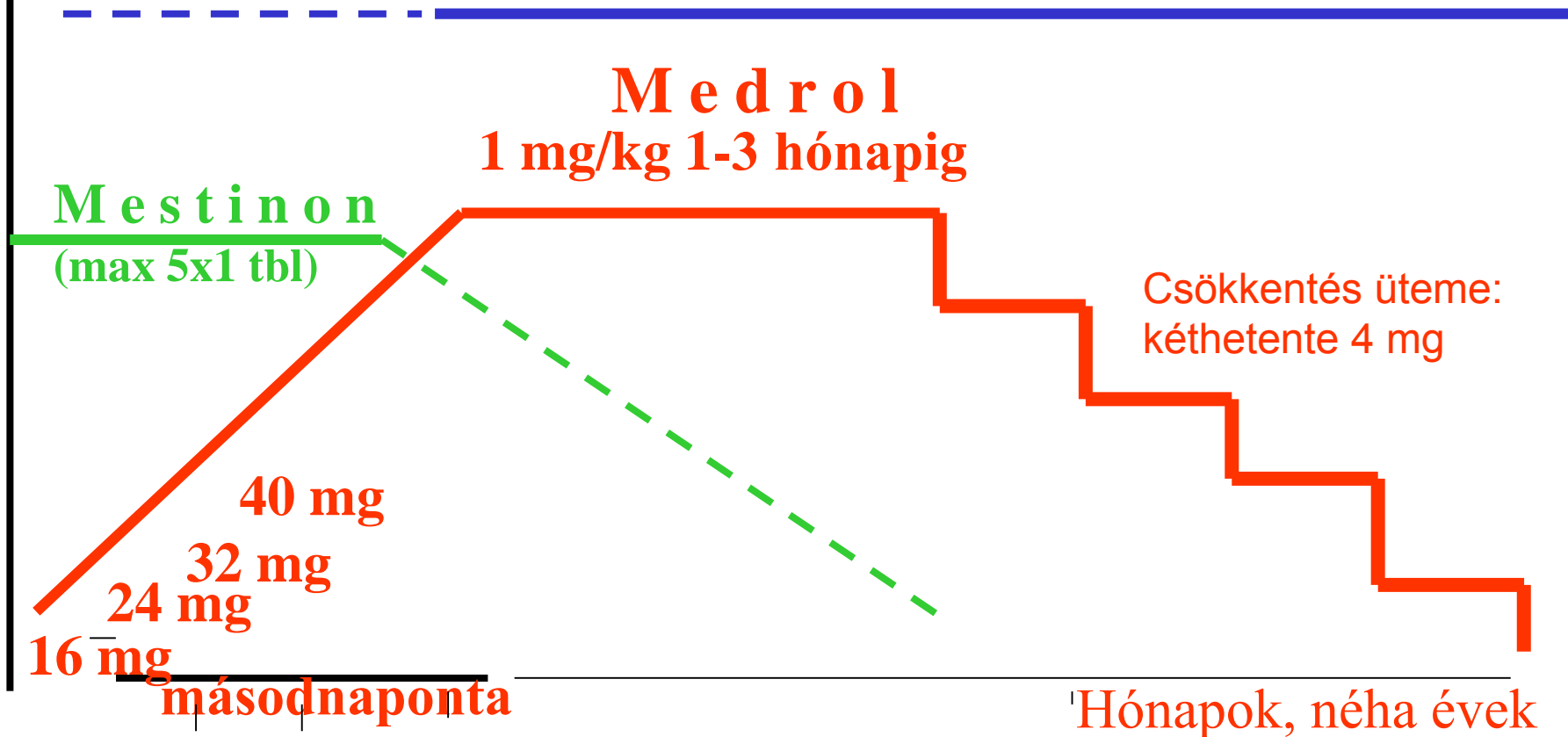
- take a huge breath and count aloud
- if patient can count to "25" then the vital capacity can be estimated at about 2000 ml
- if the patient can count to "10" on one breath they likely have a forced vital capacity of about 1000 ml (danger of acute respiratory failure)

Áttörés a myasthenia kezelésében

(John Newsom-Davis után)

M e d r o l - I m u r a n kombinációs kezelés

I m u r a n 2.5 mg/tkg – 3- 5(?) évig



Safety of long-term combined immunosuppressive treatment in myasthenia gravis – analysis of adverse effects of 163 patients

C. Rozsa^a, G. Lovas^a, L. Fornadi^a, G. Szabo^a and S. Komoly^b

^aDepartment of Neurology, Jahn Ferenc Teaching Hospital Budapest, Budapest, Hungary; and ^bDepartment of Neurology, Faculty of Medicine, Pécs University, Pécs Rét u, Hungary

Table 2 Frequency of different AEs in different patient groups

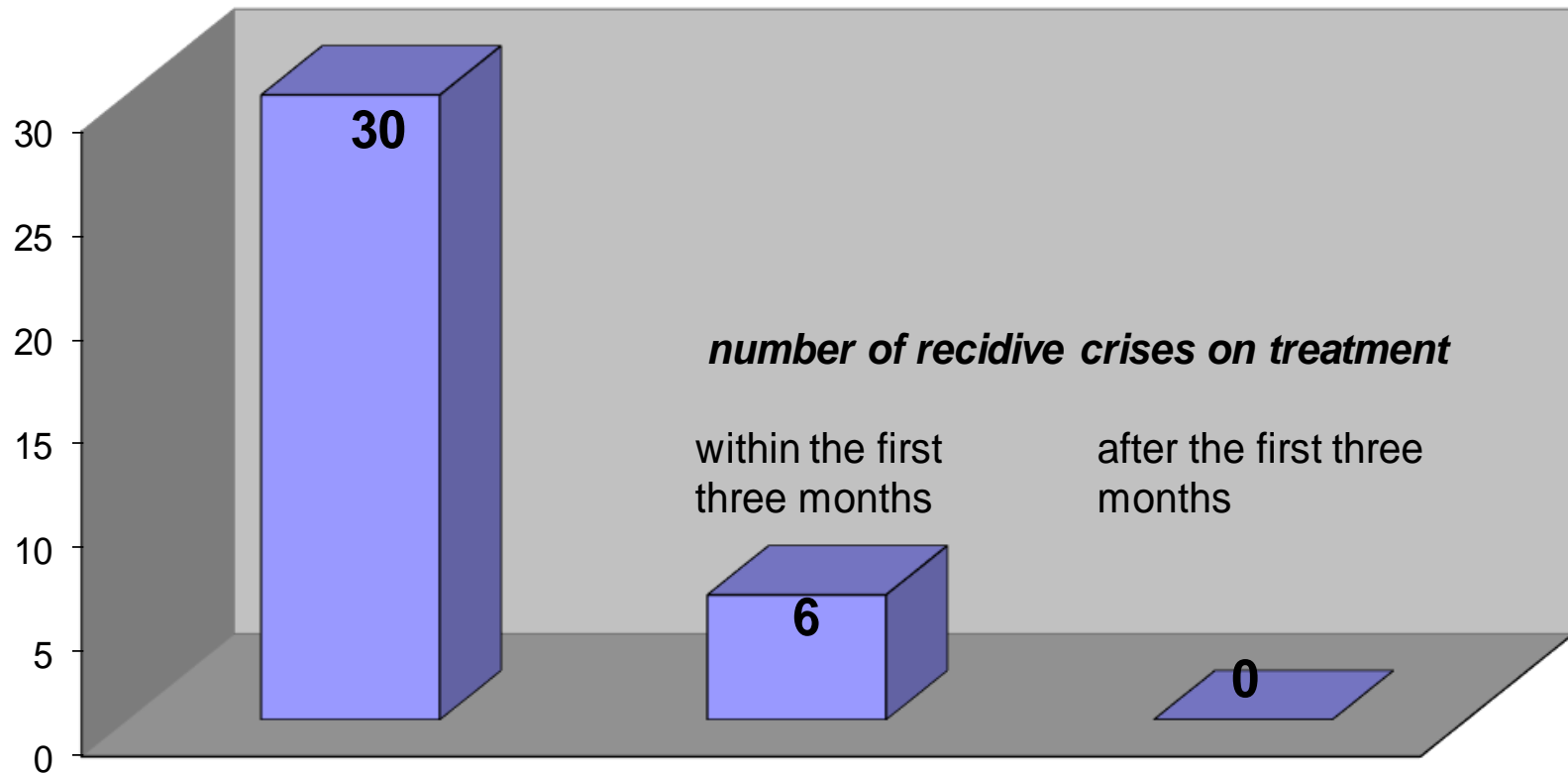
	Number of AEs in the group of patients who had exclusively steroid AEs	Number of AEs in the group of patients who had exclusively AZA AEs	Number of AEs in the group of patients had both AZA and steroid AEs
Adverse effect – gastrointestinal			
Nausea	0	2	0
Vomiting	0	1	1
Gastric discomfort – pain	5	1	0
Ulcer	1	0	0
Diabetes mellitus	8	0	3
Hypertension	7	0	2
Hair loss	12	0	4
Symptomatic osteoporosis	3	0	3
Weight gain	41	0	13
Cushingoid features	49	0	9
Severe infection	0	1	2
Allergy	0	0	1
Chills and fever	0	1	1
Polyneuropathy	0	1	0
Hepatotoxicity	0	2	3
Joint pain	0	2	6
Hematologic AEs (total)	0	8	7
Leukopenia (neutropenia)	0	7	4
Neutropenia + anemia	0	1	1
Thrombocytopenia	0	0	1
Pancytopenia	0	0	1

Rózsa C, Mikor A, Kasa K, Illes Z, Komoly S.

Long-term effects of combined immunosuppressive treatment on myasthenic crisis.

Eur J Neurol. 2009 Jul;16(7):796-800. Epub 2009 Apr 21

myastheniás krízisek száma



A thymus szerepe myasthenia gravis kialakulásában

Thymus

75% abnormal

85% hyperplasia

15% thymoma

25% have no

or a normal

thymus

(Angela Vincent)

A thymus szerepe myasthenia gravis kialakulásában

- Fiatalkori, szeropozitív myastheniában jellemző a thymus hyperplasia
- A myoid sejtek AchR-ok alegység mRNS-t, epitópokat expresszálnak
- A hyperplasiás thymusban számos AchR reaktív T-sejt van
- A thymocyták sejt kultúrákban AchR ellenanyagokat termelnek

(Neurology. 2001 Feb 27;56(4):572-3)

Thymus eltávolítás és MG viszonya

- Thymus eltávolítás utáni hónapokban-években a betegek megközelítően 25%-a javul
- **A thymus eltávolítás a MG-t NEM gyógyítja meg!**
A már képződött memória T-sejtek élettartama ismeretlen, de valószínű, hogy évekig, évtizedekig aktívak maradnak
- **Thymoma eltávolítása onkológiai indikációból kötelező** (a thymomák mintegy fele társul myastheniával)

A MG ritka formái

- neonatalis MG – átmeneti állapot! (MG mamák újszülötteinek 12%-a)
- Congenitális MG (receptor és egyéb protein mutációk)
- penicillamin-indukálta MG, gyógyszer elhagyása után a tünetek remisszióba kerülnek, alpha interferon?

Örökletes kórképek („congenitalis myastheniák” nagyon ritkák!!)

- Abicht A, Stucka R, *Karcagi V, Herczegfalvi A, Horvath R*, Mortier W, Schara U, Ramaekers V, Jost W, Brunner J, Janssen G, Seidel U, Schlotter B, Muller-Felber W, Pongratz D, Rudel R, *Lochmuller H*.
A common mutation (acetylcholine receptor) epsilon subunit (1267delG) in congenital myasthenic patients of Gypsy ethnic origin. *Neurology*. 1999 Oct 22;53(7):1564-9.

Örökletes kórképek („congenitalis myastheniák”)

Postsynapticus (többek közt)

- AchR hiány (leggyakoribb CMS 60%-a)
- „slow-channel” syndroma
- „fast-channel” syndroma
- rapsyn mutációk
- plectin mutáció

Lambert-Eaton Myasthenia Syndroma (LEMS) (*praesynapticus Ca csatorna*)

- of 1.7 million inhabitant **202 MG patients** and
- **10 patients with LEMS** (7 with SCLC) J Neurol. 2003 Jun;250(6):698-701.
- Országos myasthenia központ (Délpesti Kh) évente 160-180 esetben kiírási dg a myasthenia gravis (10 év alatt 3 Lambert-Eaton syndroma)

Neuromuscularis junctio

Autoimmun neuromyotonia

(Isaac's syndrome)

Feszültségfüggő (VG)

K-csatorna

"vér-ideg gát"

Feszültségfüggő (VG)

Na-csatorna

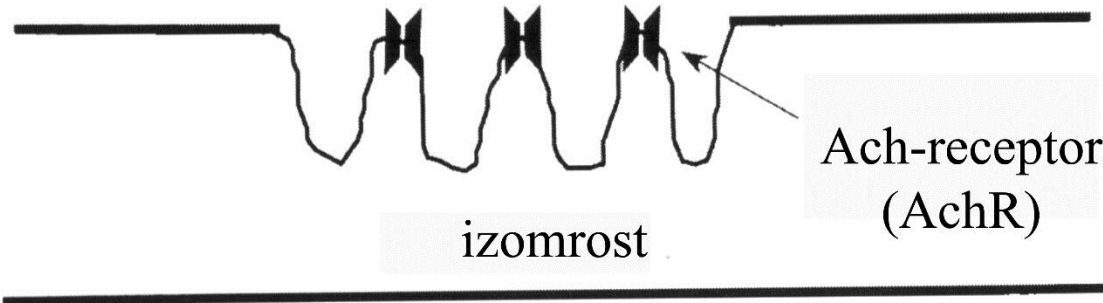
Lamert-Eaton sy



Feszültségfüggő (VG)

Ca-csatorna

Ideg-
végződés



Ach-receptor
(AchR)

izomrost

Schematic diagram of the neuromuscular junction.

in: Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. J. Newsom-Davis, D. Beeson

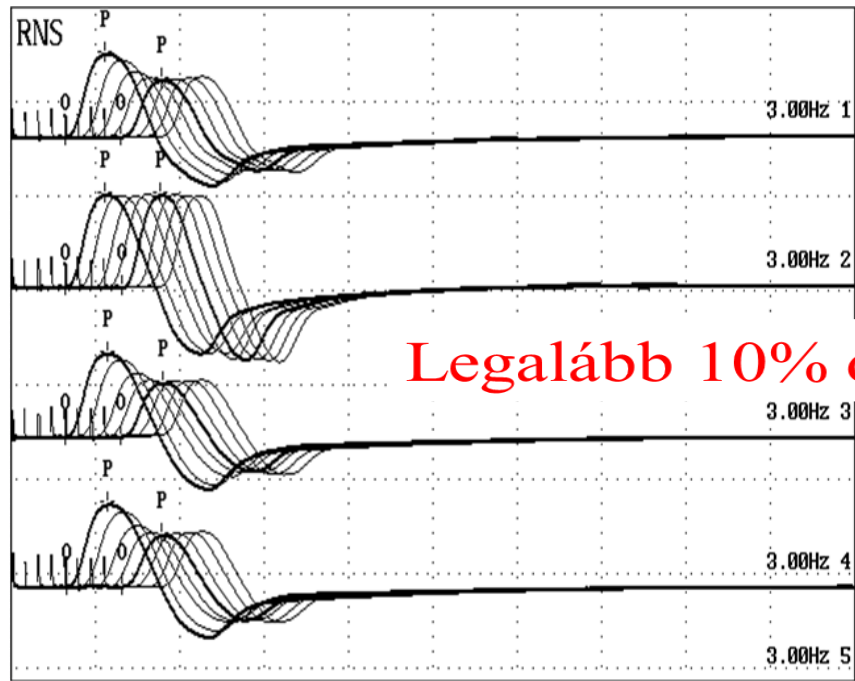
Disorders of Voluntary Muscle 7th edition

Lambert-Eaton Myasthenia Syndroma (LEMS)- klinikum

- rendszerint proximalis végtagi izomgyengeséggel kezdődik, de lehet szemmozgás, -nyelés zavar is
- Jellemző az autonóm zavar (szájszárazság, obstipatio, impotencia)
- reflexeltérések (renyhe, areflexia, esetenként posttetániás potenciáció)

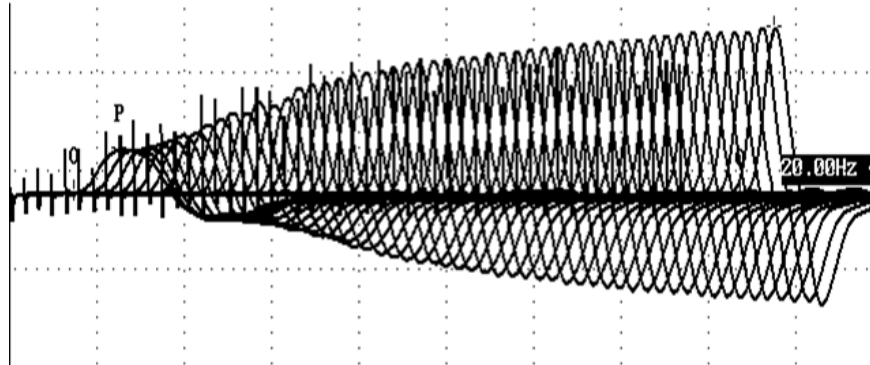
Lambert-Eaton Myasthenia Syndroma (LEMS)- klinikum

- 60%-ban kissejtes tüdőrákkal társul a LEMS,
a tüdőrák felfedezését évekkkel megelőzheti!
- kissejtes tüdőrákban a LEMS előfordulása 3% (?)
(Small cell lung carcinoma was diagnosed in **1593**
patients, **7** (0.44 %) of whom developed **LEMS**).
- **LEMS nemcsak paraneoplasias jelenség,**
- Ca-csatorna elleni ellenanyag 90%-ban
kimutatható
- Napi gyakorlatban diff dg: EMG



Legalább 10% decrement

Myasthenia gravis – 3 Hz



Lambert-Eaton myastheniás szindróma 20-50Hz

Összefoglalás I.

- Az autoimmun myasthenia gravis jól kezelhető betegség
- 70-90%-ban oculopharyngealis tünetekkel kezdődik
- Jellemző a fájdalom nélküli izom gyengeség és annak fluktuációja
- Dg.: klinikum, Tensilon (Camsilon) teszt, EMG-ENG, acetilkolin receptor ellenanyag meghatározás
- Th: cholinészteráz-bénítő, szteroid-azatioprin, akutan plazmaferézis, esetleg IVIG
- Lambert-Eaton myastheniás szindróma (LEMS) 20x ritkább, paraneopláziás eredetű lehet!!

Összefoglalás II.

(autoimmun ioncsatorna betegségek –
J. Newsom-Dawis után módosítva)

- Myasthenia gravis (*postsynapticus* Na-csatorna)
- Lambert-Eaton Myasthenia Syndroma (LEMS) (*praesynapticus* Ca csatorna)
- Neuromyelitis optica (aquaporin-4 vízcsatorna –*lsd másik előadásban*)
- Autoimmun neuromyotonia (Isaac's syndroma) (*praesynapticus* Kálium-csatorna)

European Journal of Neurology 2006, 13: 691-699

doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01476.x

EFNS TASK FORCE ARTICLE

Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders

Google: neurology.pote.hu

Neurológiai Szakmai Kollégium irányelve

Vagy az EüMin honlapján

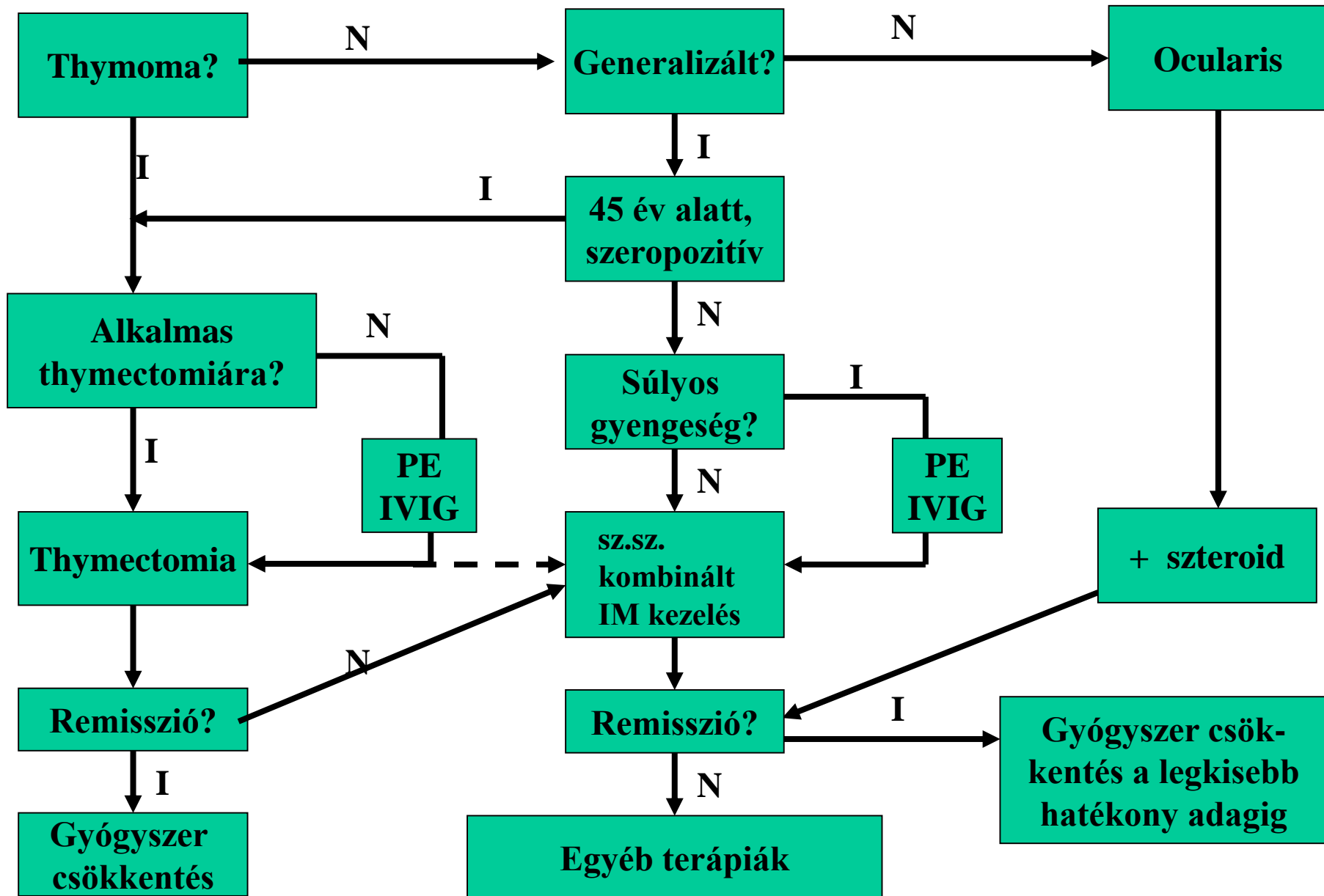
Köszönöm a figyelmet!

Myasthenia gravis ismerete miért fontos?

(Angela Vincent)

- MG kezelhető
- Kezelésének (felismerésének) elmulasztása fatális lehet
- A diagnózis felállításának késése átlagosan 6 év (Anglia)
- A betegeket átlagosan 4 orvos látja, mire megszületik a diagnózis
- Ez a legjobban feltárt autoimmun betegség

MG kezelése



A Myasthenia Gravis Foundation of America klinikai beosztása (Neurology 2000)

- I Ocularis myasthenia
- II Generalizált enyhe
 - IIa Túlnyomórészt skeletalis tünetek
 - IIb Túlnyomórészt bulbaris, vagy légzőizomzat érintettség
- III. Generalizált kp.súlyosságú
 - IIIa Skeletalis tünetek előtérben
 - IIIb Bulbaris, ill. légzőizomzat érintettség előtérben

Myasthenia Gravis Foundation of America klinikai beosztása (Neurology 2000)

- IV Generalizált, súlyos
- IVa Sceletalis tünetek előtérben
- IVb Bulbaris tünetek előtérben
- V Myasthenias krízis (intubálást igénylő állapot lélegeztetéssel vagy anélkül)