

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

Prof. Dr. Komoly Sámuel

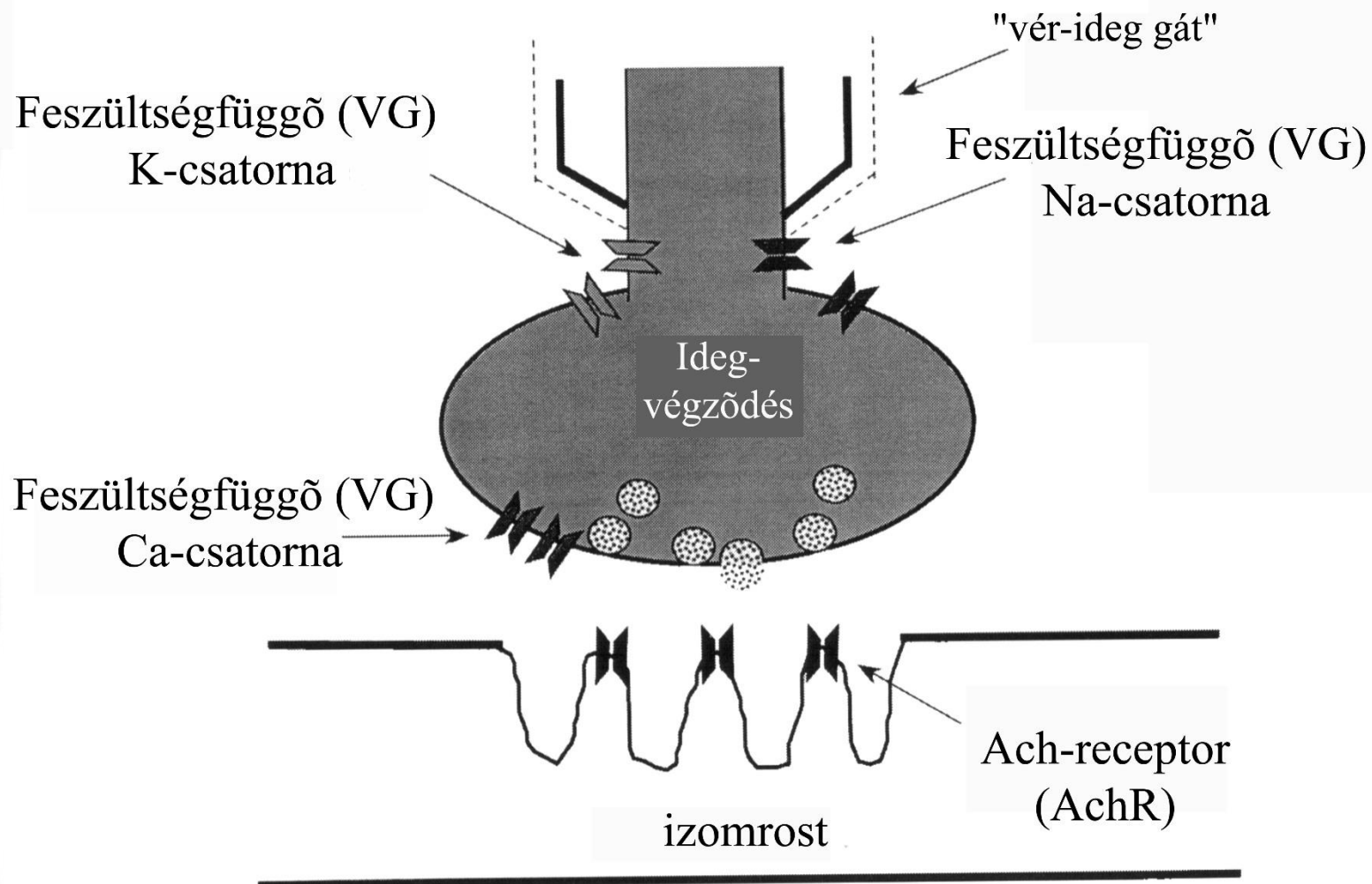
MTA doktora

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

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

Fixáláskor fokozódó ptosis



Dr. Rózsa Csilla szívességéből

(AChR ellenanyag mediált) 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 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 (valószínűleg több,**  
**lásd időskori formák)**
- **Incidencia 4.4/1 000 000 = évi ~ 40-50 beteg**  
**Magyarországon**
- **Időskorban (féfi túlsúly) ~ 40/100 000**

**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)





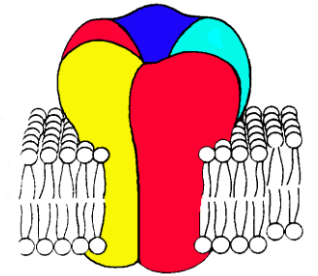
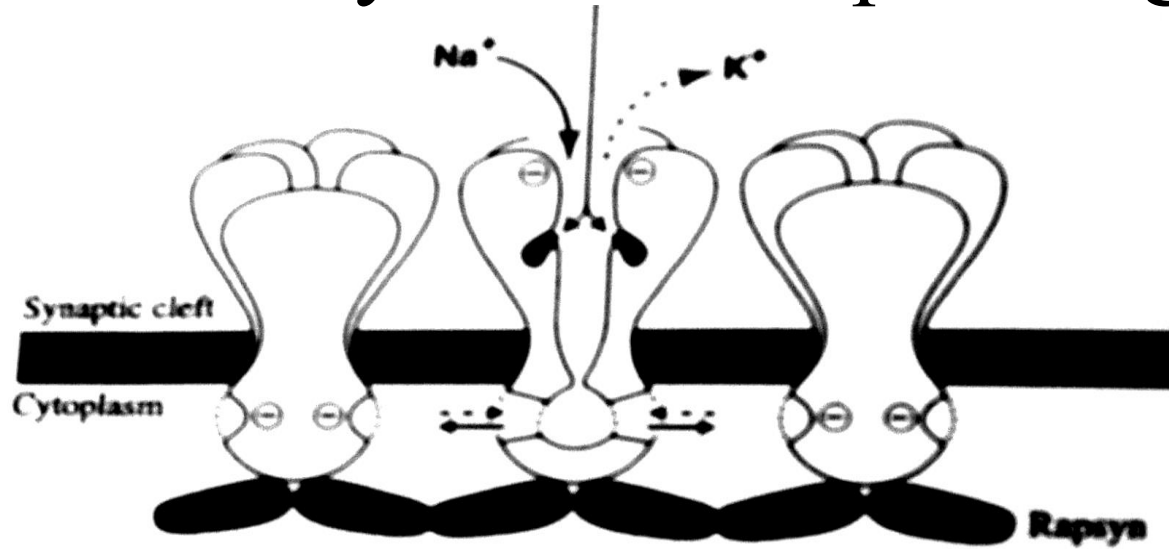
# Myasthenia gravis típusos (kezdeti) tünetei

- ptosis, egyetlen szemizomhoz, agyideghez nem köthető, (általában időről-időre változó) szemmozgás zavar,
- nasalis beszéd, nyelészavar („orron visszajön a folyadék”),
- 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

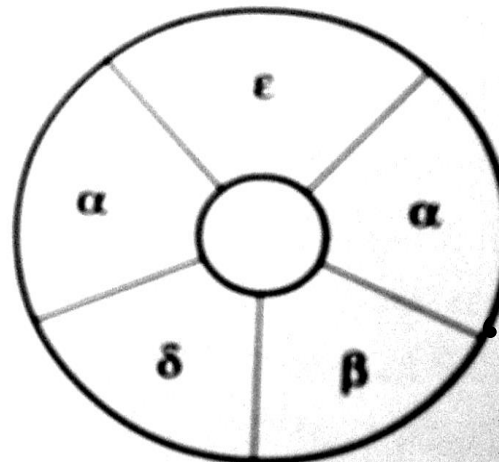
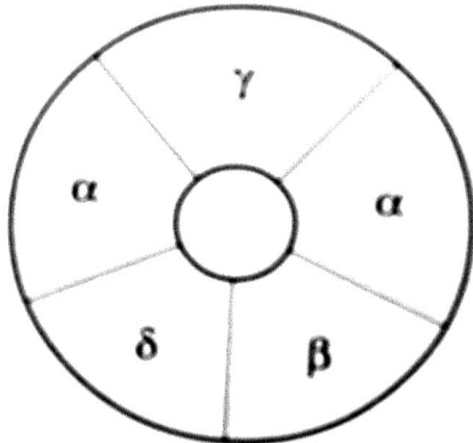
# Acetylcholin receptor alegységei



(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.*

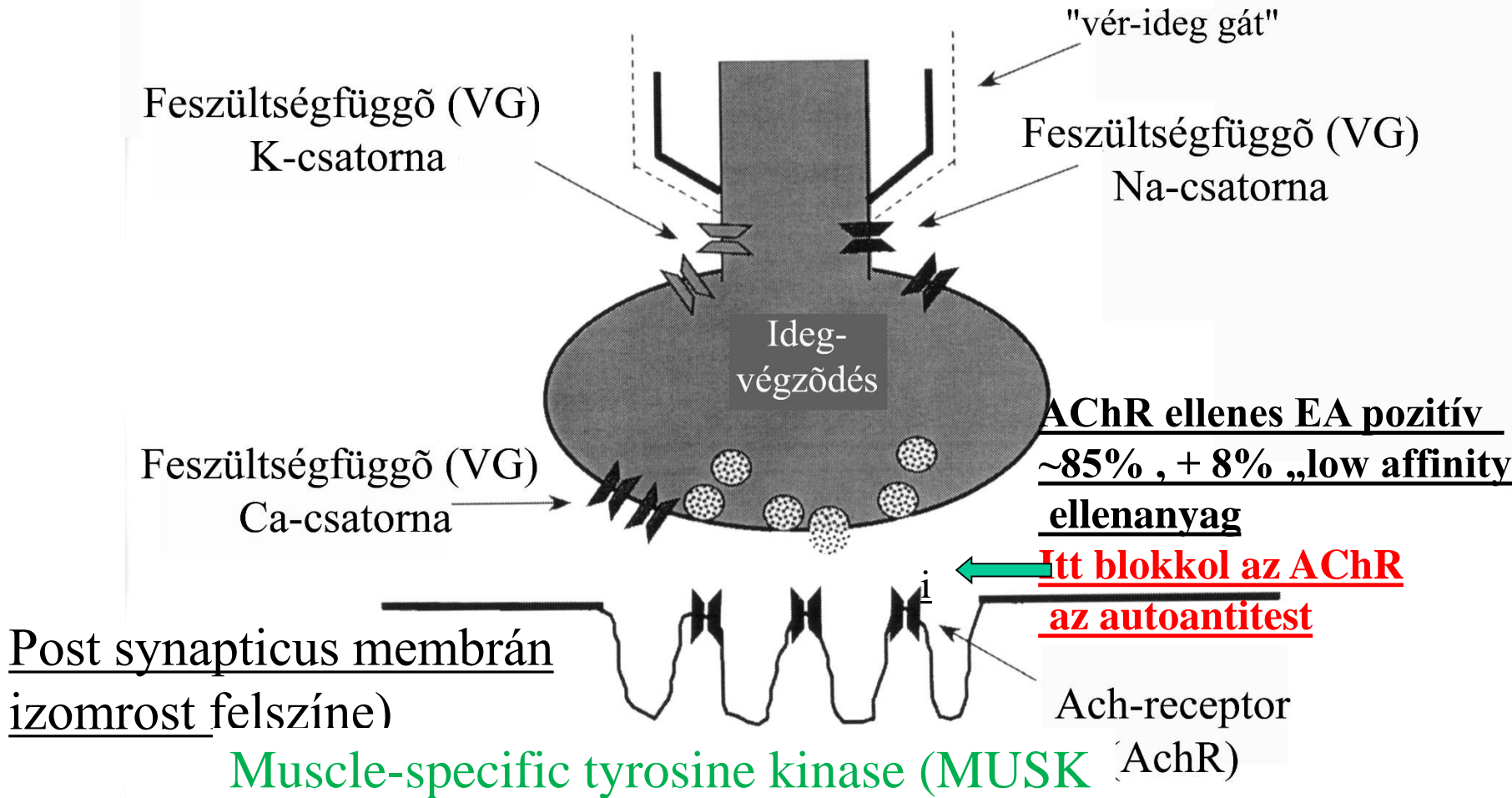
1975

## 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

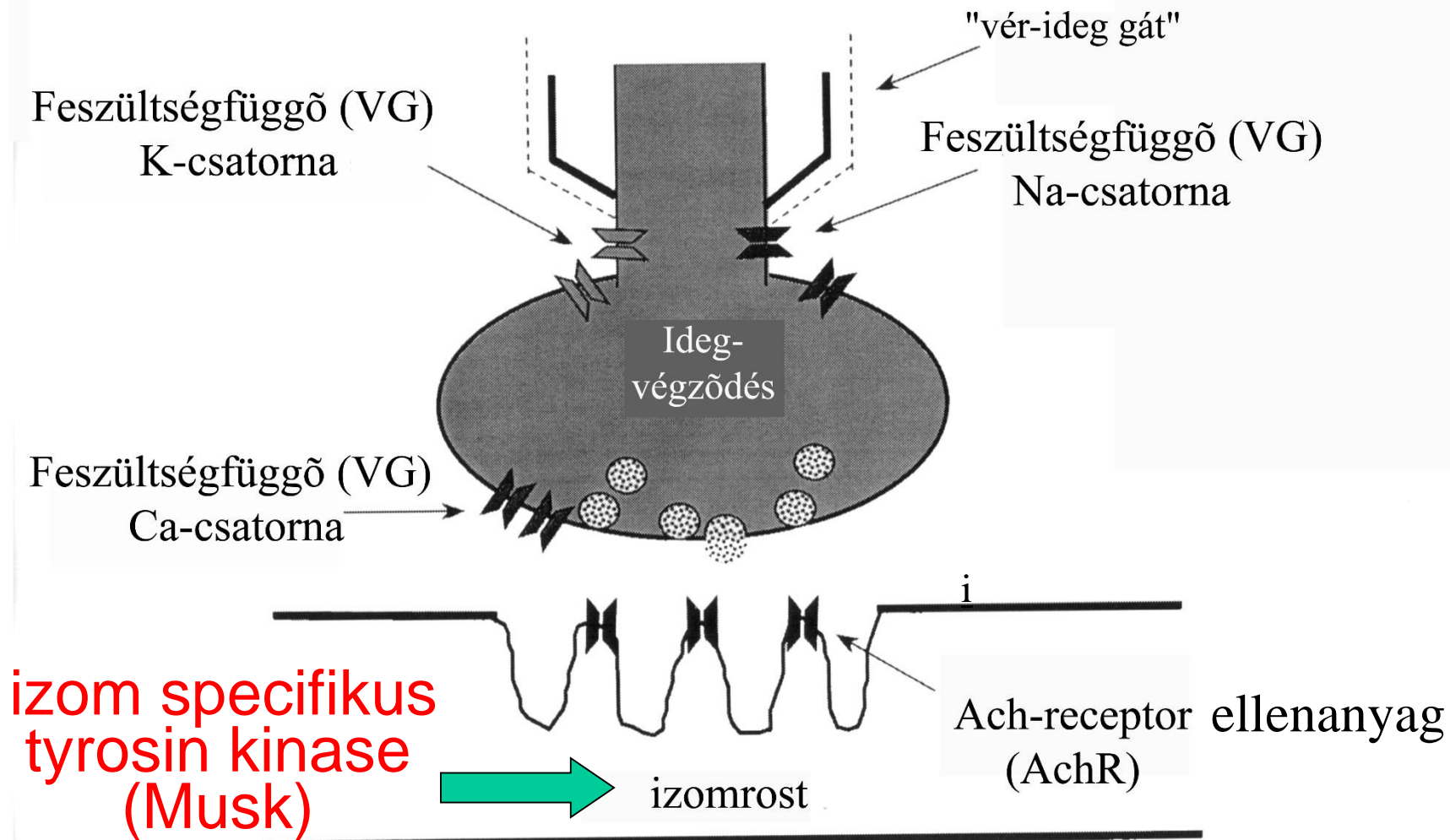
# Neuromuscularis junctio sematikus képe



Schematic diagram of the neuromuscular junction.

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

# 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

# seronegatív myasthenia gravis pedig nincs(!?)

- 85%-ban AChR ellenes EA
- 15% AChR EA negatív  
„szeronegatív” – 60%-a alacsony  
affinitású IgG1 AchR EA
- ~ 5%-a (Muscle-specific  
tyrosine kinase) **MuSK**  
ellenanyag (ezek AChR ellenanyag  
negatív esetek)

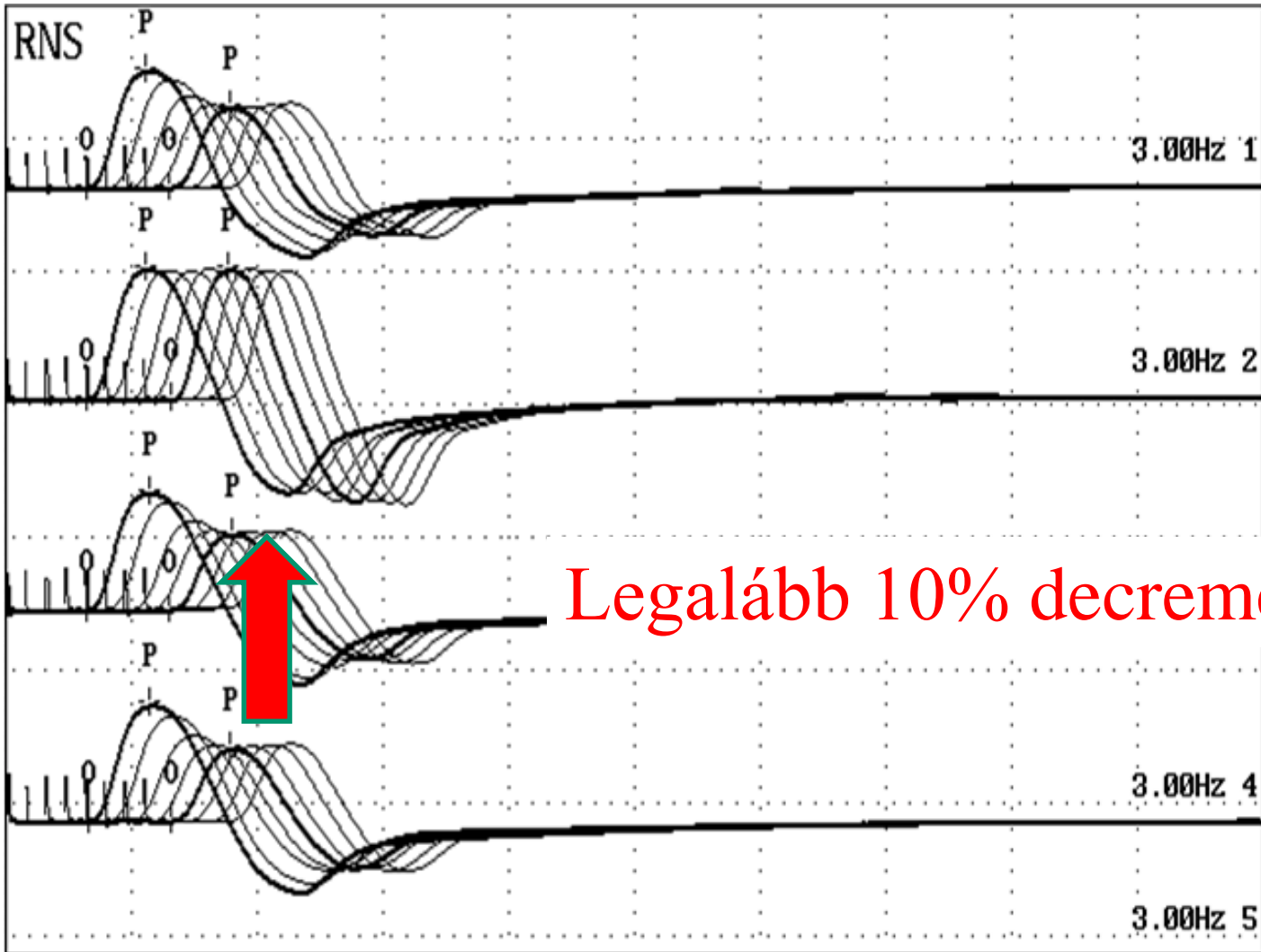


# MG kezdete (Angela Vincent)

- 10 to 30 yrs (75% női túlsúly)
- 60 to 70 yrs (60% férfi túlsúly)
- Legöregebb betegünk első tünete 90 éves korában alakult ki

# 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)
- Ha előbbi negatív: 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

„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 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

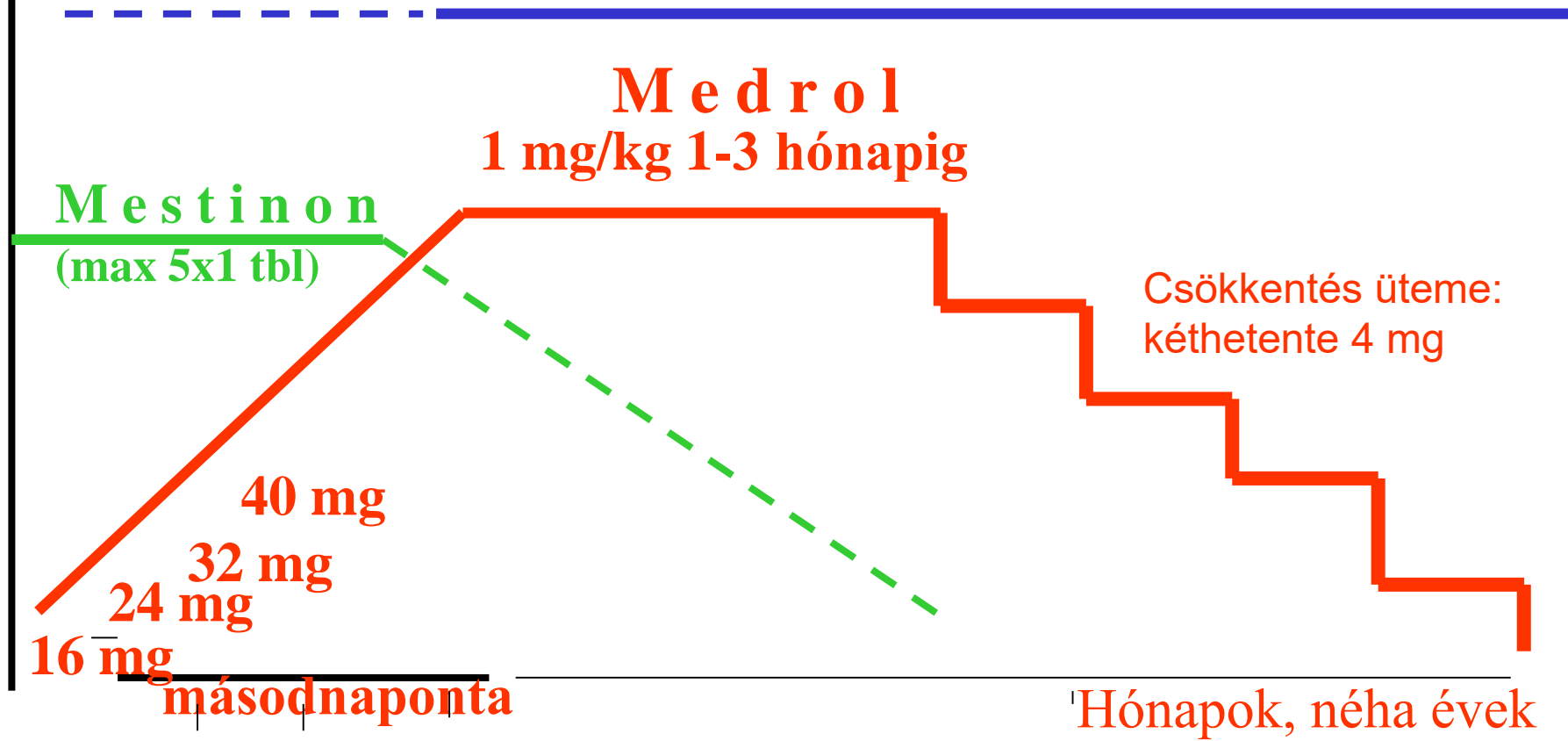
- take a huge breath and count aloud
- if patient can count to "25" then the vital capacity can be estimated at about 2000 ml
- if the patient can count to "10" on one breath they likely have a forced vital capacity of about 1000 ml (danger of acute respiratory failure)

# 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<sup>a</sup>, G. Lovas<sup>a</sup>, L. Fornadi<sup>a</sup>, G. Szabo<sup>a</sup> and S. Komoly<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Neurology, Jahn Ferenc Teaching Hospital Budapest, Budapest, Hungary; and <sup>b</sup>Department of Neurology, Faculty of Medicine, Pécs University, Pécs Rét u, Hungary

**Table 2** Frequency of different AEs in different patient groups

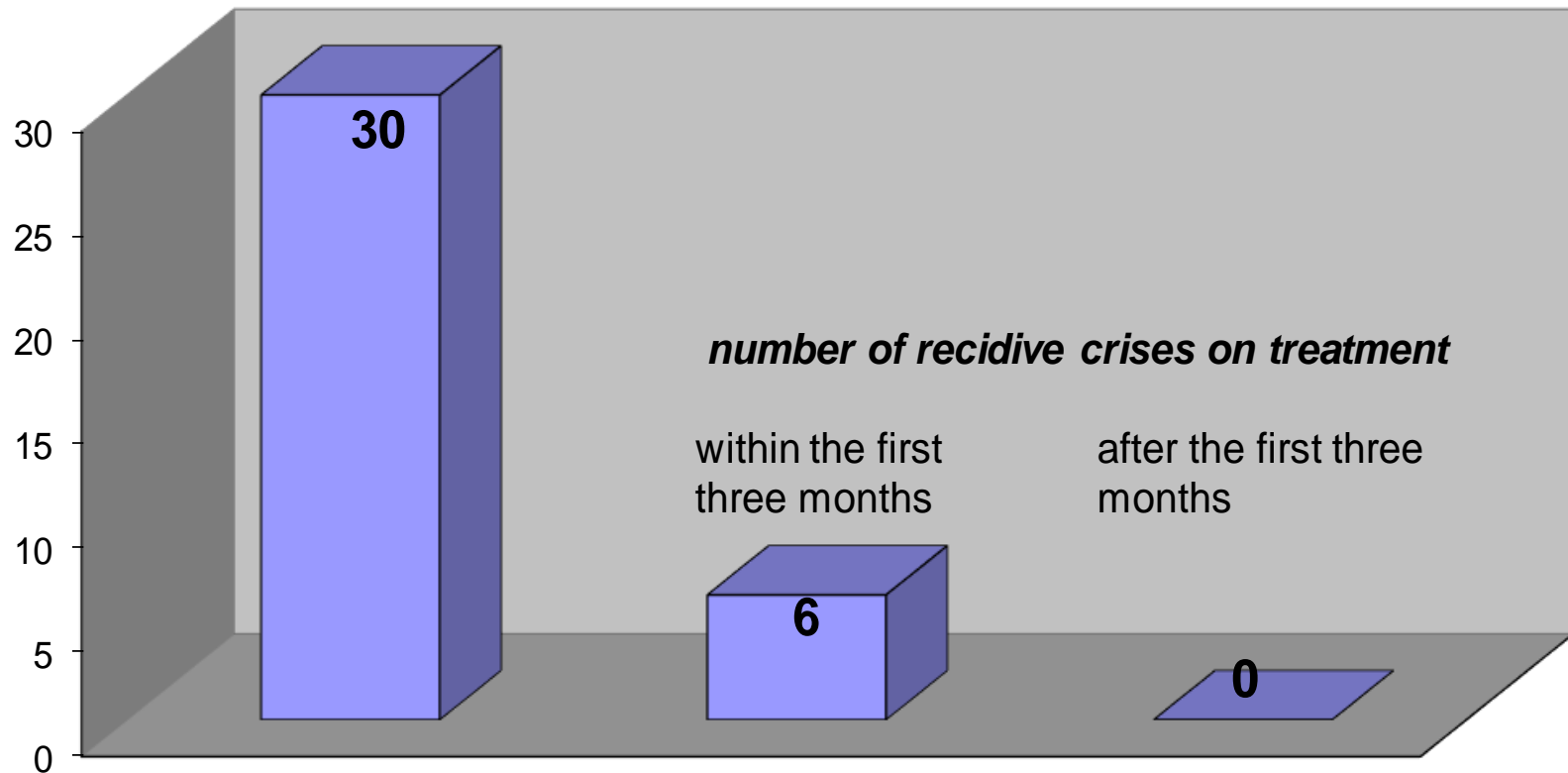
	Number of AEs in the group of patients who had exclusively steroid AEs	Number of AEs in the group of patients who had exclusively AZA AEs	Number of AEs in the group of patients had both AZA and steroid AEs
Adverse effect – gastrointestinal			
Nausea	0	2	0
Vomiting	0	1	1
Gastric discomfort – pain	5	1	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.

# Autoimmun kórképek (autoimmun ioncsatorna betegségek – J. Newsom-Dawis)

- Myasthenia gravis (*postsynapticus* Na-csatorna)
- Lambert-Eaton Myasthenia Syndroma (LEMS) (*praesynapticus* Ca csatorna)
- Autoimmun neuromyotonia (Isaac's syndroma) (*praesynapticus* Kálium-csatorna)

# 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

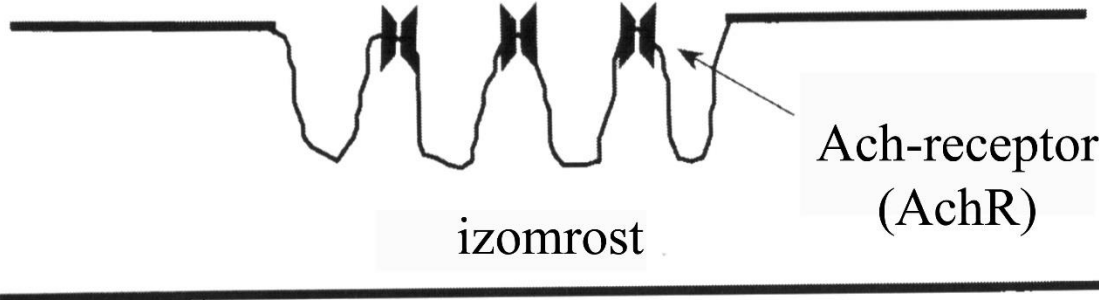
**Lamert-Eaton sy**



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

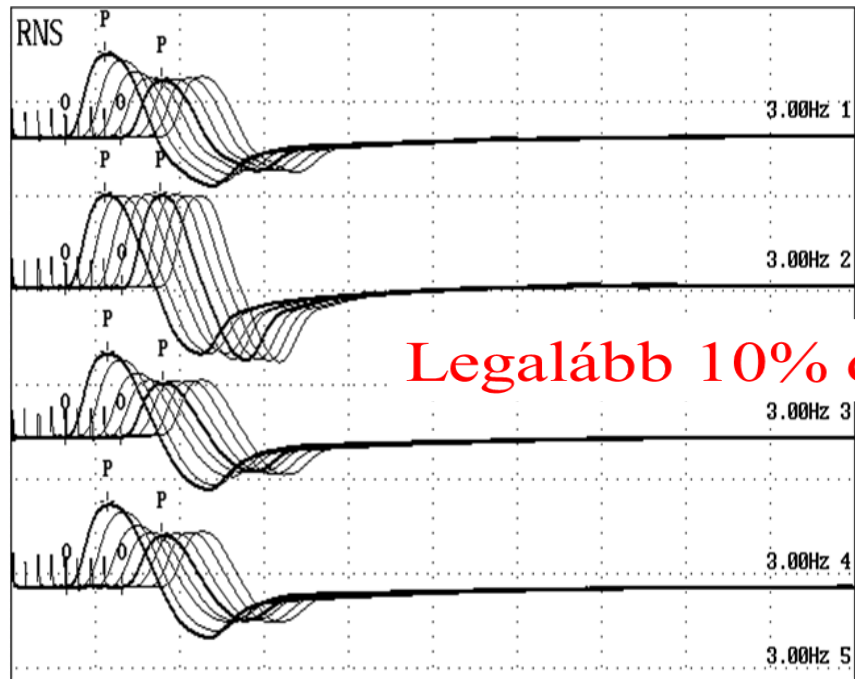
Disorders of Voluntary Muscle 7th edition

# 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)

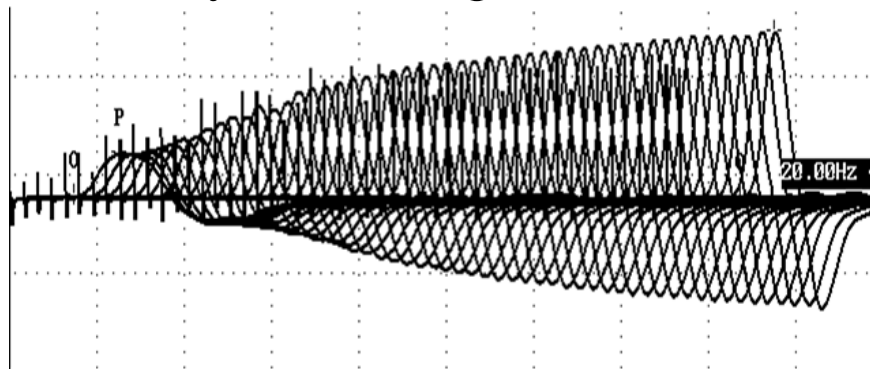
# Lambert-Eaton Myasthenia Syndroma (LEMS)- klinikum

- 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

- 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: cholinesteráz-bénítő, szteroid-azatioprin, akutan plazmaferézis, esetleg IVIG
- Lambert-Eaton myastheniás szindróma (LEMS) 20x ritkább, paraneopláziás eredetű lehet!!



Köszönöm a figyelmet!

# Appendix

*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](http://neurology.pote.hu)**

**Neurológiai Szakmai Kollégium irányelve**

**Vagy az EüMin honlapján**

# Örökletes kórképek („congenitalis myastheniák”)

## Postsynapticus

- AchR hiány ( leggyakoribb CMS 60%-a)
- „slow-channel” syndroma (> 10 eset)
- „fast-channel” syndroma (5 eset)
- rapsyn mutációk (3 eset)
- plectin mutáció (1 eset)

# 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

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

- I Ocularis myasthenia
- II Generalizált enyhe
  - IIa Túlnyomórészt sceletalis tünetek
  - IIb Túlnyomórészt bulbaris, vagy légzőizomzat érintettség
- III. Generalizált kp.súlyosságú
  - IIIa Sceletalis 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)