

Myasthenia gravis

Научен сор. др. Николина Тановска

предавања за специјализанти невролози, април. 2020



Мијастенија гравис (МГ) е автоимуна болест предизвикана од различни комплексни механизми на делување на специфични антитела кон постсинаптичката мембрана, кои доведуваат до нарушување на функцијата на невромускулната синапса (НМС) и невромускулната трансмисија.

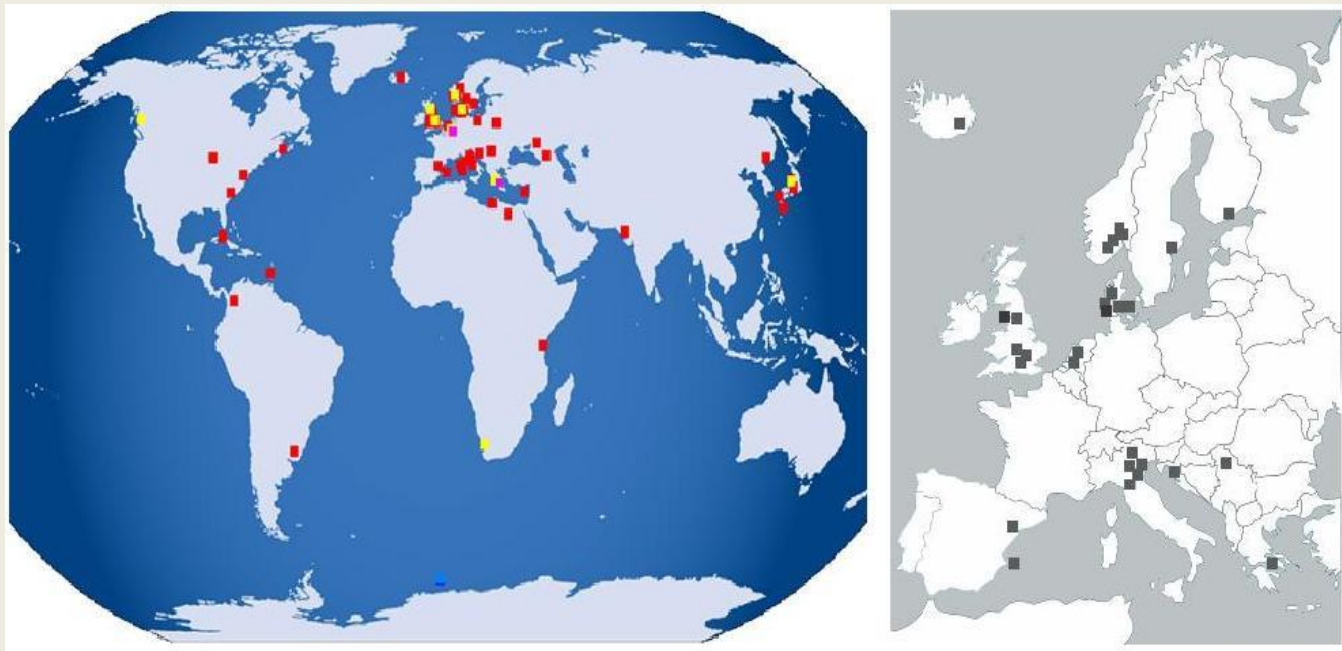
Стекнатата автоимуна МГ представува типичен модел на болест на НМС, како и прототип на орган-специфична автоимуна болест.

Кардиналните клинички карактеристики се слабост и заморливост на различни, специфични групи на мускули, со карактеристична дистрибуција, кои се зголемуваат со активност, а се подобруваат со одмор и мирување .



Епидемиологија

инциденца 10-20/1000000 до 3-30/1 000 000 жители
преваленца 150-200/1 000 000 жители
морталитет 0,06 до 0,89/100 000 жители



Географска дистрибуција на епидемиолошките студии на МГ¹:

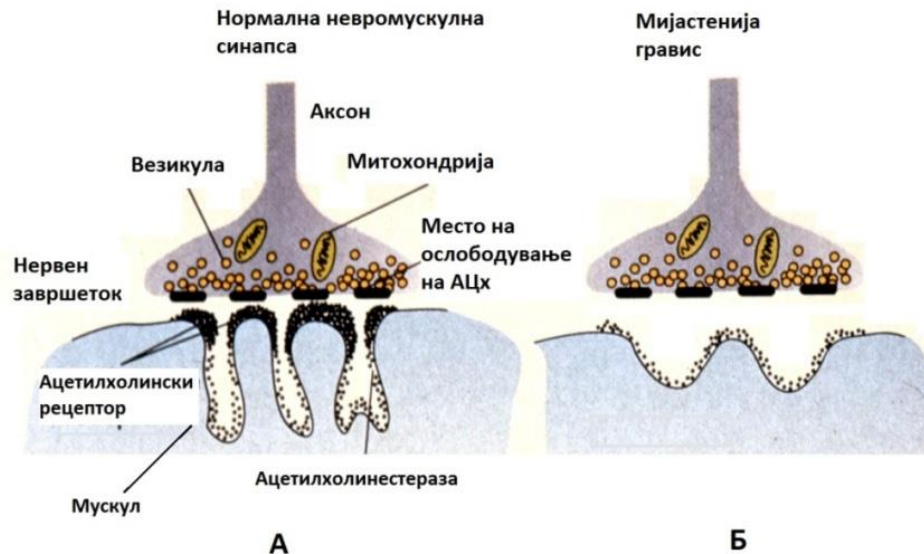
1. ■ antiAChRat специфични студии;
2. ■ antiMuSKat специфични студии;
3. ■ географска дистрибуција на сите студии со посебен осврт на студии во Европа.

Невромускулна синапса

Невромускулна синапса:

А - нормална

Б - кај мијастенија гравис



(Од: Drachman DB. Myasthenia gravis. N Engl J Med. 1994 Jun 23;330(25):1797–1810)

Невромускулната синапса (НМС) е анатомски и функционално диференцирана хемиска синапса, која спроведува сигнали од терминалниот завршеток на моторниот нерв до постсинаптичката регија на мускулното влакно.

Во составот на НМС влегуваат терминалниот нервен завршеток кој содржи невротрансмитер-ацетилхолин, синаптички простор, сарколемата која има инвагинации кои го формираат постсинаптичкиот набор, со што ја зголемува површината на мембраната изложена кон синаптичката пукотина.

Овие набори ја прават структурата која се нарекува моторна плоча, која содржи рецептори за никотински ацетилхолин (со густина од 10000 рецептори/микрометар² (во скелетните мускули), и саркоплазма која овозможува структурна и метаболна поддршка за постсинаптичкиот регион (слика 2).

Ацетилхолинот (ACh) е невротрансмитер, чие создавање во постсинаптичкиот дел на НМС го катализира ензимот ацетилхолин трансфераза (AChE). ACh се складира во синаптичките везикули со АТР протеогликан, од каде подоцна се ослободува. ACh со кој се исполнети везикулите може да биде а) веднаш достапен, б) во форма на резерва која може веднаш да стане достапна и да се активира, или в) депо на ACh. ACh се ослободува од пресинаптичкиот (аксонскиот) крај и се врзува за никотинскиот AChR рецептор во наборите на постсинаптичката мембрана (сарколема). AChR како јонски канал е пропустлив за Na^+ и за K^+ , но при некои комбинации на подединиците може да пропушта и Ca^{2+} (60, 64 док). Деполаризацијата на пресинаптичкиот завршеток (терминал) ги отвара Ca^{2+} канали. Кога ќе се зголеми пермеабилноста за Ca^{2+} , јоните на калциум навлегуваат во пресинаптичкиот завршеток. Превземањето на Ca^{2+} предизвикува ослободување на ACh во синаптичката пукнатина со помош на SNARE протеините. Синаптичките везикули се спојуваат со плазматската мембрана и ја празнат својата содржина во синаптичката пукнатината преку егзоцитоза.

ACh продира кон постсинаптичката мембрана (завршната моторна плоча), каде се врзува за никотинските рецептори (AChR). Врзувањето на ACh за подединиците на рецепторот доведува до конформациска промена која го отвора централниот дел на каналот и ја зголемува проводливоста за Na^+ и K^+ .

Оттогва ќе се отвори од ACh, низ рецепторскиот канал поминуваат Na^+ и K^+ јони, постсинаптичкиот мембрански потенцијал е деполаризиран до вредност која е половина од Na^+ и K^+ еквилибријумските потенцијали (приближно 0 mV).

Содржината на синаптичката везикула (еден квантум) продуцира минијатурен потенцијал на завршната плоча (МПП). МПП се собираат и формираат екситаторски постсинаптички потенцијал на завршната плоча-ЕПП (end-plate potential EPP). ЕПП е деполаризација специјализирана за мускулната завршна плоча, и ако е доволно голем предизвикува настанување на акционен потенцијал на сарколемата.

Во нормални околности, амплитудата на ЕПП во здрав мускул е секогаш 4-5 пати над прагот потребен за избивање на акциониот потенцијал на мускулното влакно, а исто така и бројот на AChR на постсинаптичката мембрана е двојно поголем од нормално потребното за пропација на акциониот потенцијал. Овие два елементи го прават т.н. фактор на сигурност на НМС.

Кај болните со МГ факторот на сигурност на невромускулната трансмисија е намален на постсинаптичко ниво.

На почетокот на мускулната контракција, и покрај редуцираниот број на AChR, со оглед на тоа што количината на ослободениот ACh е 4-5 пати поголема отколку што е потребно, доаѓа до избивање на акциониот потенцијал на мускулното влакно. Меѓутоа, со продолжена или повторувана контракција на мускулите, количината на ослободен ACh нормално се намалува и тогаш станува манифестен редуцираниот број на AChR на постсинаптичко ниво, што за последица има мускулна слабост, а електрофизиолошки се регистрира како декрементен одговор при тестот на репетитивна стимулација на нерв.

Repetitive nerve stimulation

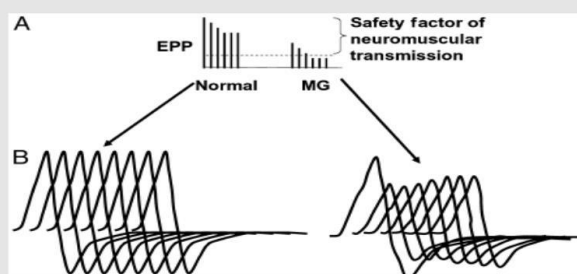
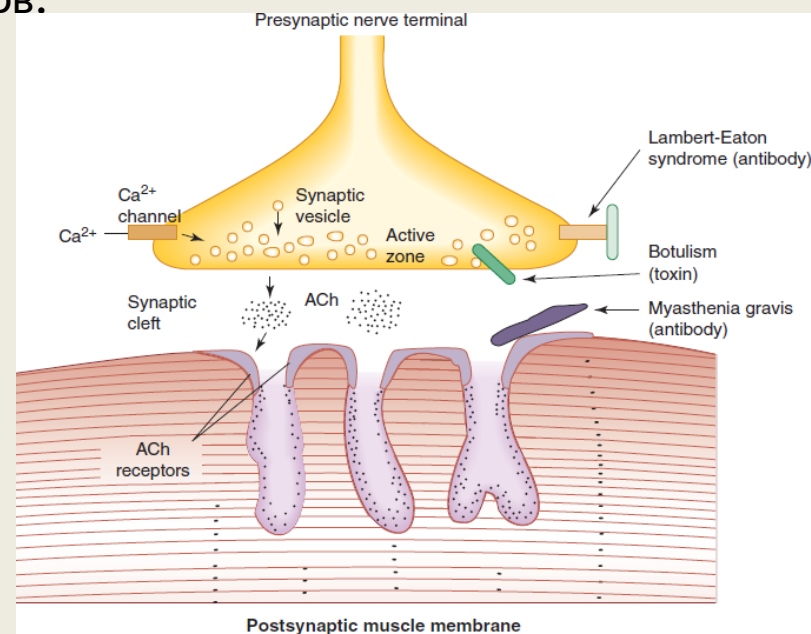
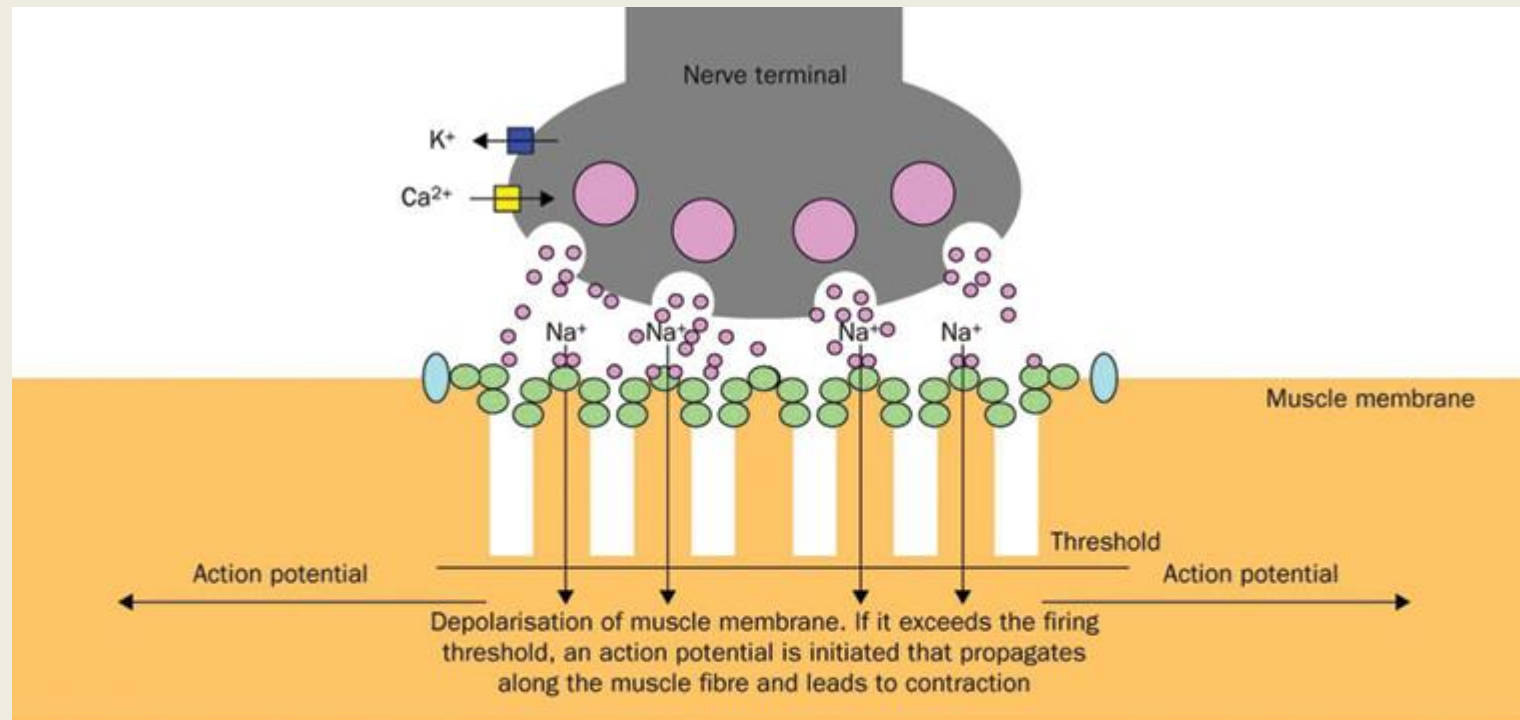


FIGURE 2-3

A, Endplate potential (EPP) amplitude is reduced in myasthenia gravis (MG), narrowing the safety factor of neuromuscular transmission. With repeated stimulations the EPP amplitude falls below threshold for muscle fiber activation—neuromuscular transmission failure. B, When a critical number of EPPs fail, a decremental response is seen on repetitive nerve stimulation studies.



Source: Aaron L. Berkowitz: Clinical Neurology and Neuroanatomy: A Localization-Based Approach
www.neurology.mhmedical.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.



● Acetylcholine

Target

● Acetylcholine receptors

● Muscle specific kinase, MuSK

Autoimmune disease of neuromuscular junction

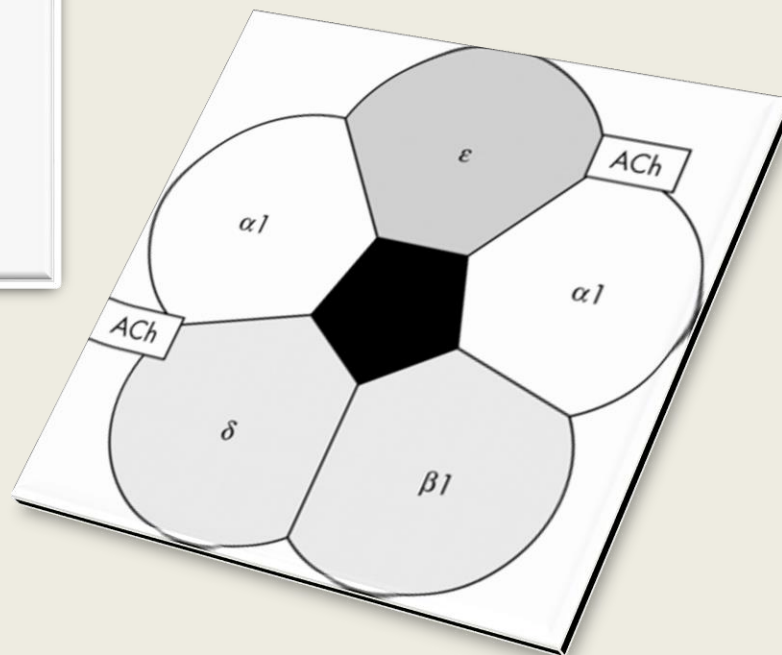
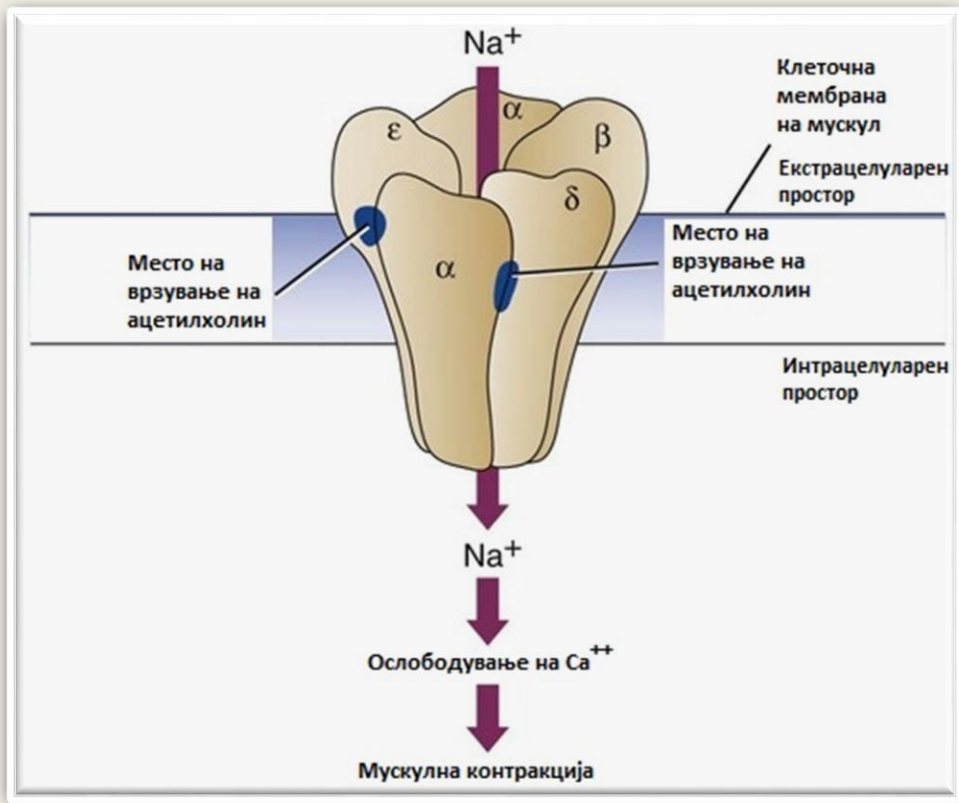
Myasthenia gravis

Generalised myasthenia gravis without AChR antibody

Genetic disease of neuromuscular junction

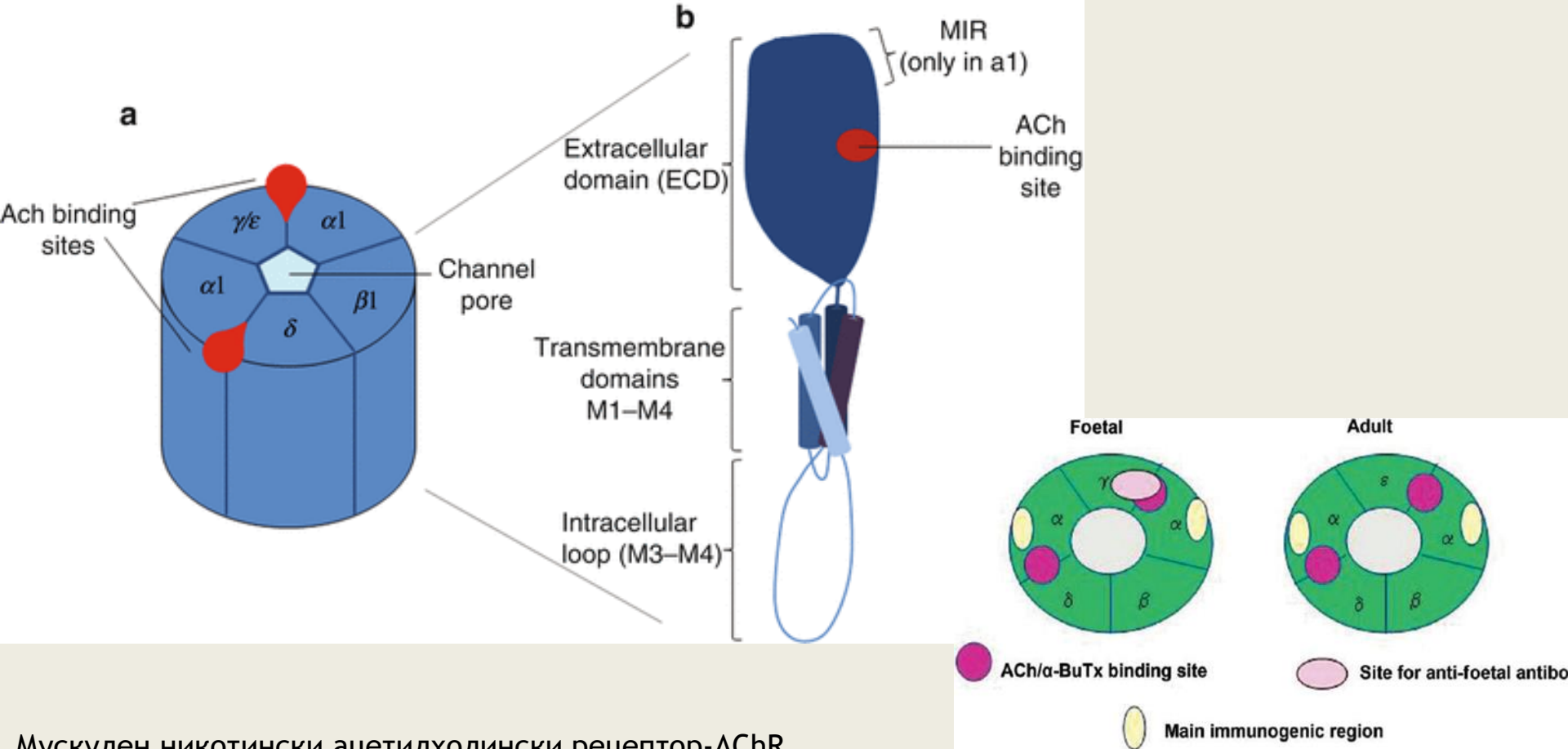
Acetylcholine receptor deficiency
Slow-channel syndrome
Fast-channel syndrome

Not known



Структура на ацетилхолински рецептор (AChR)

Извор: basicmedicalkey.com

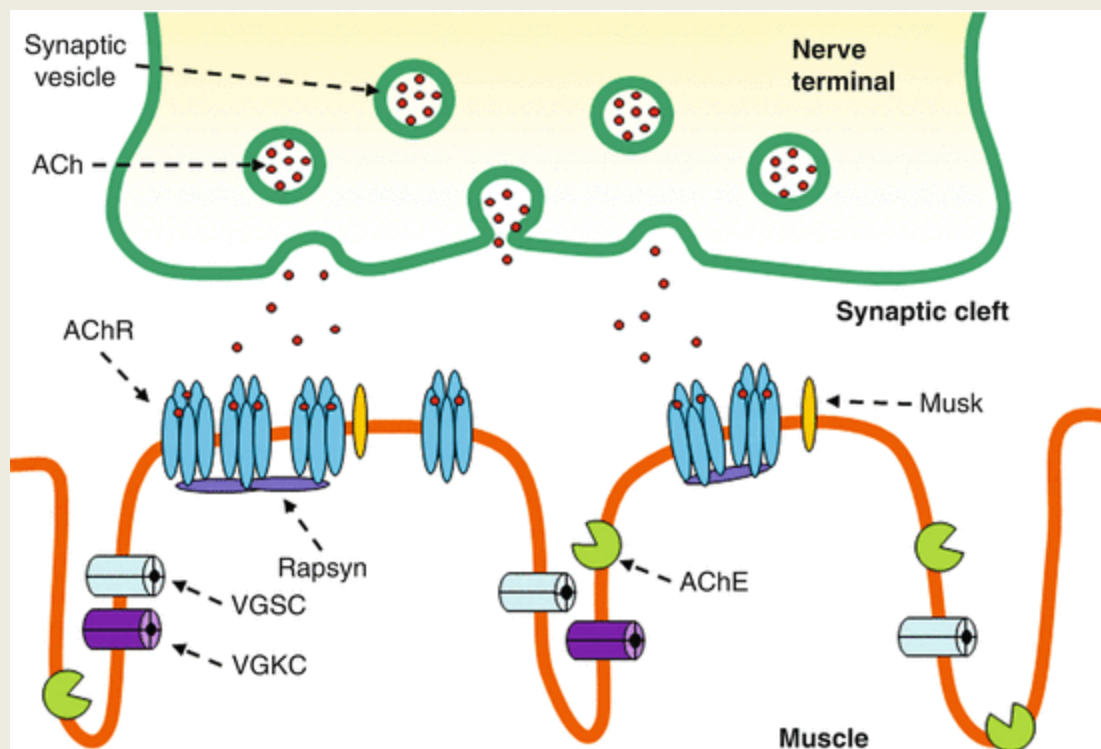


Мускулен никотински ацетилхолински рецептор-AChR.

а) Рецепторот е трансмембрански јонски канал составен од 5 хомологни поединици. Во зависност од тоа дали рецепторот е ембрионален или адултен, во составот има γ или ϵ подединица. Адултниот има ϵ подединица. Секоја од лигандите се врзува на местата лоцирани каде $\alpha 1$ поединицата се допира (интерфејс) со δ или γ/ϵ поединиците. Врзувањето на ацетилхолинот (ACh) предизвикува отворање на централната пора, канал дозволувајќи проток на јони.

б) Лонгитудинален преглед на поединиците на AChR, со екстрацелуларниот простор, 4 трансмембрански домени (територии), и M3-M4 цитоплазматска петља (јамка)-интрацелуларен домен, различен по структура и големина.

Главниот имуноген регион (main immunogenic region)-MIR, е единствено презентиран на $\alpha 1$ поединицата и тоа е местото на врзување на ACh.



Сл. 3. Три главни начини на кои antiAChR_{at} делуваат на НМС. Активацијата на комплементот доведува до формирање на membrane attack комплекси (MACs) на мускулната мембрана и деструкција на карактеристичните набори на мембраната (лево); вкрстено поврзување на AChR со автоантителата, доведува до антигена модулација, рецепторна интернализација, и последователна деградација (централно); и блокирачките антитела директно го инхибираат врзувањето на ACh (ацетилхолинот) за местото за врзување на AChR (рецепторот) (десно).

Забележете ја промената на карактеристичната морфологија на невромускулната синапса

Основното нарушување кај МГ е на постсинаптичниот дел на НМС, и се должи на ефектот на антителата (атака посредувана од антитела) што доведуваат до редукцијата на бројот на расположивите ацетилхолински рецептори (AChR).

Во повеќето случаи (85%), како кај AChR-серопозитивна МГ, антителата се врзуваат за главниот имуноген регион на алфа подединицата на AChR.

- **Simpson** хипотеза од 1960 год., е првиот што јасно укажува дека МГ е автоимуна болест предизвикани од антитело кое е специфично за протеин на завршната моторна плоча на НМС.
- **Patrick and Lindstrom**, 1973 год.-индуциран експерименталниот модел на стекната автоимуна МГ кај зајци со имунизација на пречистен AChR од електрични органи на *Electrophorus electricus*.
- **Toyka et al.**, 1975: **Lindstrom et al**, 1976 год.-пасивно индуцирана стекната автоимуна МГ кај глувци со вбригување на серум од пациенти со МГ или пречистени antiAChR антитела, при што е постигнато забележително намалување на бројот на AChR во НМС.

Експериментална автоимуна мијастенија гравис (ЕАМГ)

•Активна експериментална автоимуна МГ , Patrick and Lindstrom, 1973 год.-

Експерименталната автоимуна мијастенија гравис (ЕАМГ) иницијално е индуцирана кај зајци со имунизација со високо прочистени AChR изолирани од електричниот орган на Electrophorus electricus-електрична јагула, емулгирани во комплетен Freund-ов adjuvans. Резултат е продукција на антитела кои специфично ги препознаваат и се врзуваат за AChR во МНС, предизвикувајќи блокада на невротрансмисијата, и предизвикувајќи замор на мускулите и слабост, слични на симптомите забележани кај хуманата МГ.

Од првиот опис на ЕАМГ, моделот е индуциран кај широк спектар на животни, но моделите на стаорци и глувци се животински модели на избор, бидејќи одредени технологии (gene knockout and transgenic technology) овозможуваат подетални истражувања на специфичните молекули вклучени во патогенезата на болести.

Слично како кај ЕАН, и овде некои видови на глувци имаат различна приемчивост кон ЕАМГ-според број на потребни имунизации, и според интензитет на симптоми.

Приемчивоста и на МГ и на ЕАМГ е поврзана со регионот HLA / МНС. ЕАМГ има многу клинички и патолошки сличности со хуманата МГ, особено присуството на автоантитела кои го препознаваат и се врзуваат за AChR.

По имунизацијата, Т-клетките посредуваат во продукцијата на AChR-специфични антитела кај ЕАМГ кај глувци, како и кај хуманата МГ, а лекувањето со анти-CD4 или анти-Ia антитела може да ја блокира индукцијата на продукцијата на антитела или да предизвика ремисија на ЕАМГ. Доказ за улогата на Т-клетките во патогенезата на ЕАМГ е лекувањето со лимфоцитни

Активирани автореактивните Т-клетки, стимулираат В-клетките да продуцираат антитела кон AChR кои ги предизвикуваат забележаните клинички симптоми.

По врзувањето на антитела на AChR во НМС, доаѓа до активирање на комплементот, со депонирање на C3 и C9 и membrane attack complex-от, и посредувано уништување на плазматските мембрани на НМС.

Потврда за улогата за комплементот кај ЕАМГ се студиите, според кои блокадата на системот на комплементот од страна на инхибитори на комплементот ги заштитува стаорците од индукција на ЕАМГ. Уште поважно, улогата на комплементот е потврдена кај хуманата МГ, со што е потврдена валидноста на ЕАМГ.

Клиничките знаци на активна ЕАМГ обично се манифестни 3-10 дена по втората имунизација и можат да се квантифицираат, а титарот на антитела се одредува со ELISA и RIA.

•Пасивна ЕАМГ, Toyka et al., 1975 год.

Моделот на пасивно пренесување, каде што донори на антитела специфични за AChR се имунизирани животни со AChR; антителата се инјектираат секој ден на naïve животни, прв демонстрирано на модел на стаорец.

Друг метод за пасивна индукција на ЕАМГ е инјектирање на антитела специфични за AChR изолирани од серумот на пациенти со МГ.

Клиничката болест кај пасивниот модел на ЕАМГ е слична на онаа забележана кај активниот ЕАМГ и затоа служи како корисен модел на МГ кога не е потребно целосно активирање на имунолошкиот систем, што се гледа по активните протоколи за имунизација.

промени на НМС кои се последица на споменатите случувања се:

- а) редукција на бројот на AChR, што доведува до намалување на должината на постсинаптичката мембрана,
- б) скратување на синаптичките набори,
- в) проширување на синаптичката пукнатина предизвикана од скратување на наборите.

Последицата од овие промени е редуциран фактор на сигурност.

Циркулирачките антитела насочени кон ацетилхолинските рецептори (antiAChRat) ја оштетуваат нивната функција и број преку три различни механизми:

1. Врзување на AChR со антителата насочени кон нив, со што ја забрзуваат нивната интернализација и деградација;
2. Активација на каскадата на комплементот, со предизвикување на комплемент- посредувана деструкција на наборите на постсинаптичката мембрана и намалување на површината за врзување на новосоздадени AChR, и намалување на нивниот број и густината;
3. Блокирање на местото за врзување на ацетилхолинот (ACh) за ацетилхолинскиот рецептор (AChR) сл. 3

Антигени на НМС кои се докажани или можни цели на имунолошки одговор кај МГ

Никотински AChR: кај 85%

MuSK: кај 30-70% “серонегативните” - 5-8% од сите болни со МГ

LRP4: кај 20% “дупло серонегативни” - 1-2% од сите со МГ

Agrin (повеќето од пациентите имаат и AChR, MuSK ili LRP4 At)

CoLQ-колаген Q (повеќето има и AChR, MuSK ili LRP4 At)

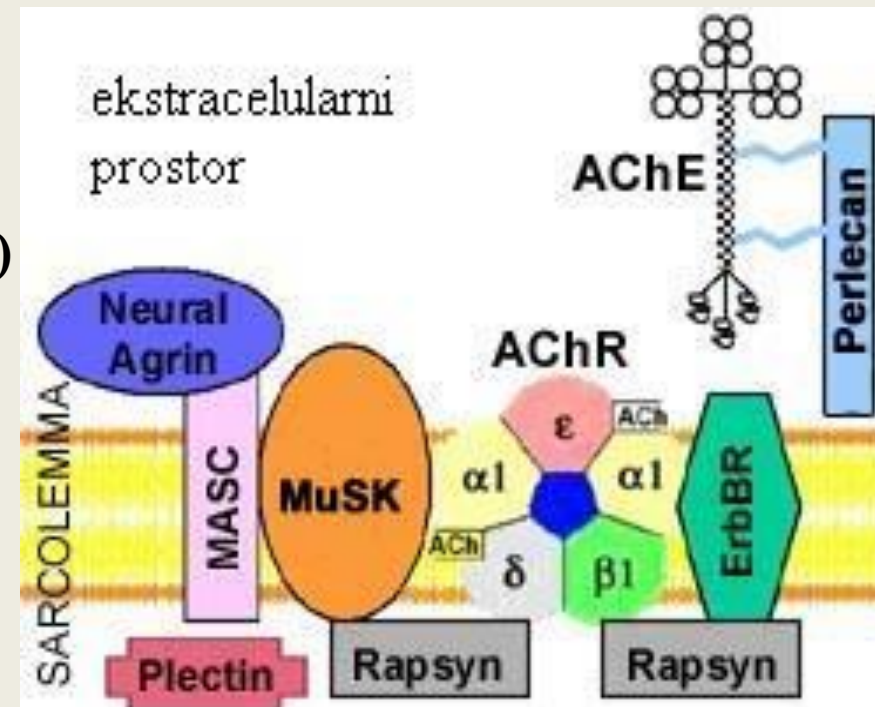
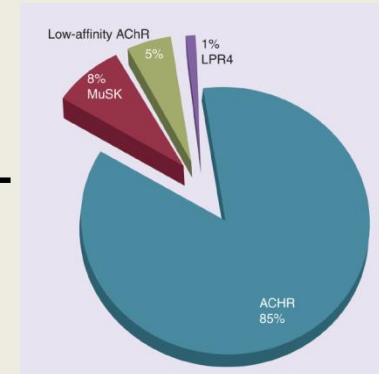
Rapsyn: кај 15%

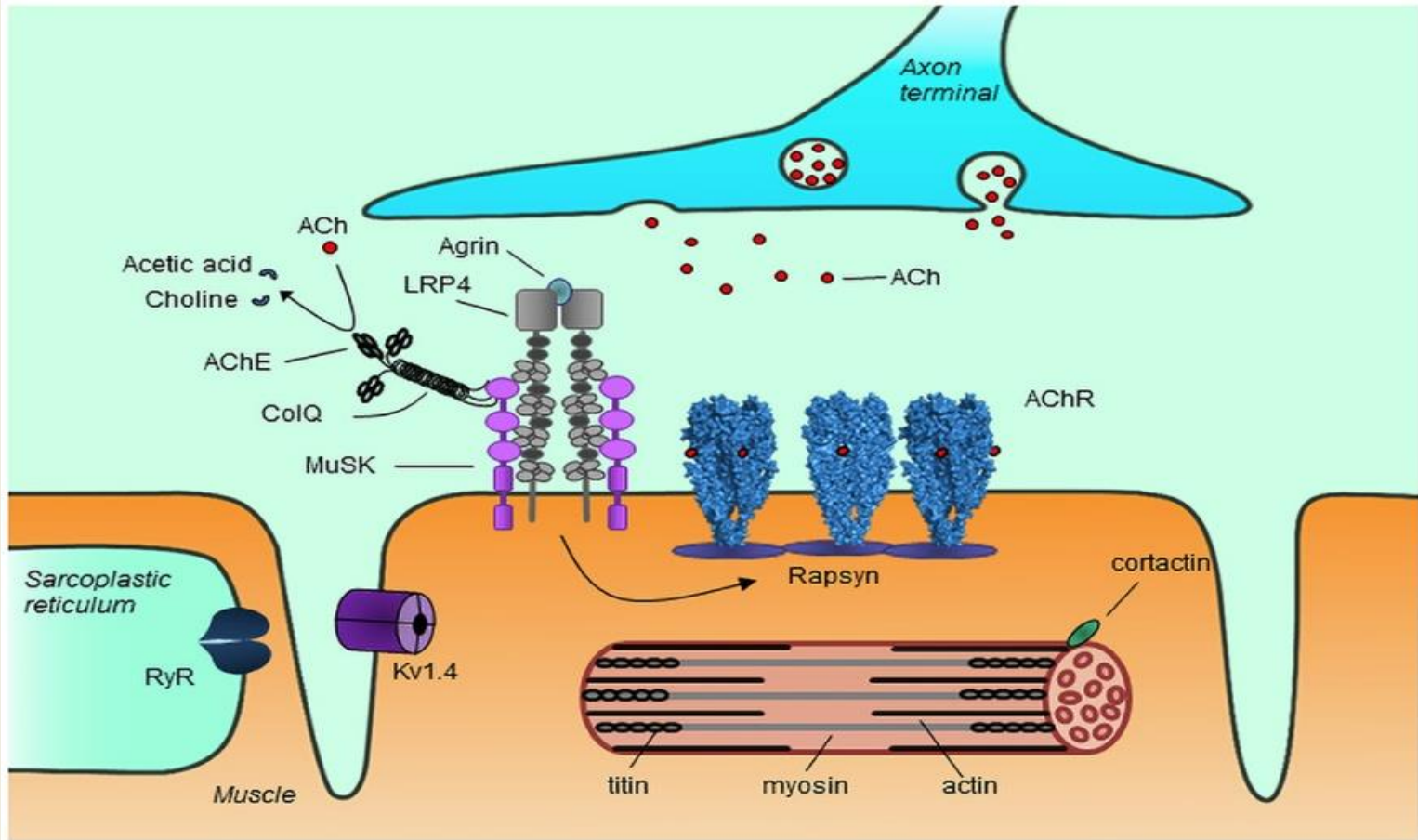
Cortactine

Titin : кај 80-90% болни со МГ со тимом, и 50-70% МГ со доцен почеток (late-onset)

Ryanodin рецептор

Миофибриларни протеини (myosin, actin, alfa-actinin ..)





Шематска застапеност на невромускулната синапса и компонентите на миототубулите.

Агрин ослободен од нервниот терминал се врзува за LRP4, кој за возврат се врзува за и го активира MuSK, предизвикувајќи посредувано од рапсин групирање (кластерирање) на AChR. Ацетилхолин (ACh) ослободен од нервниот терминал се врзува за AChR предизвикувајќи отворање на каналот на рецепторот и предизвикува контракција на мускулите. Неврзаниот ацетилхолин во синаптичкиот расцеп се разложува во холин и ацетатна киселина од страна на AChE, со што се прекинува неговото дејство. Антигените - цели за автоантитела кај МГ досега познати се прикажани, иако не е уште разјаснето како и колку се инволвирани во патогенезата на болеста: AChR-ацетилхолински рецептор; MuSK-мускулна специфична киназа; LRP4-low-density lipoprotein receptor-related protein 4; RyR-ријанодин рецептор; ColQ-колаген Q; AChE-ацетилхолинестераза; Kv1.4, voltage gated potassim channel 1,4-калиумов канал 1.4.

А. Трансмембрански или екстрацелуларни протеини

Антителата кон AChR (antiAChRat): кај 50-70% од пациентите со окуларна форма на болеста, и кај 80-85% од пациентите со генерализирана форма.

Нивна детекција кај окуларна МГ, ја зголемува веројатноста дека болеста ќе се генерализира/или високите концентрации на антитела кој окуларната МГ се предиктор за прогресија, т.е. генерализација на болеста.

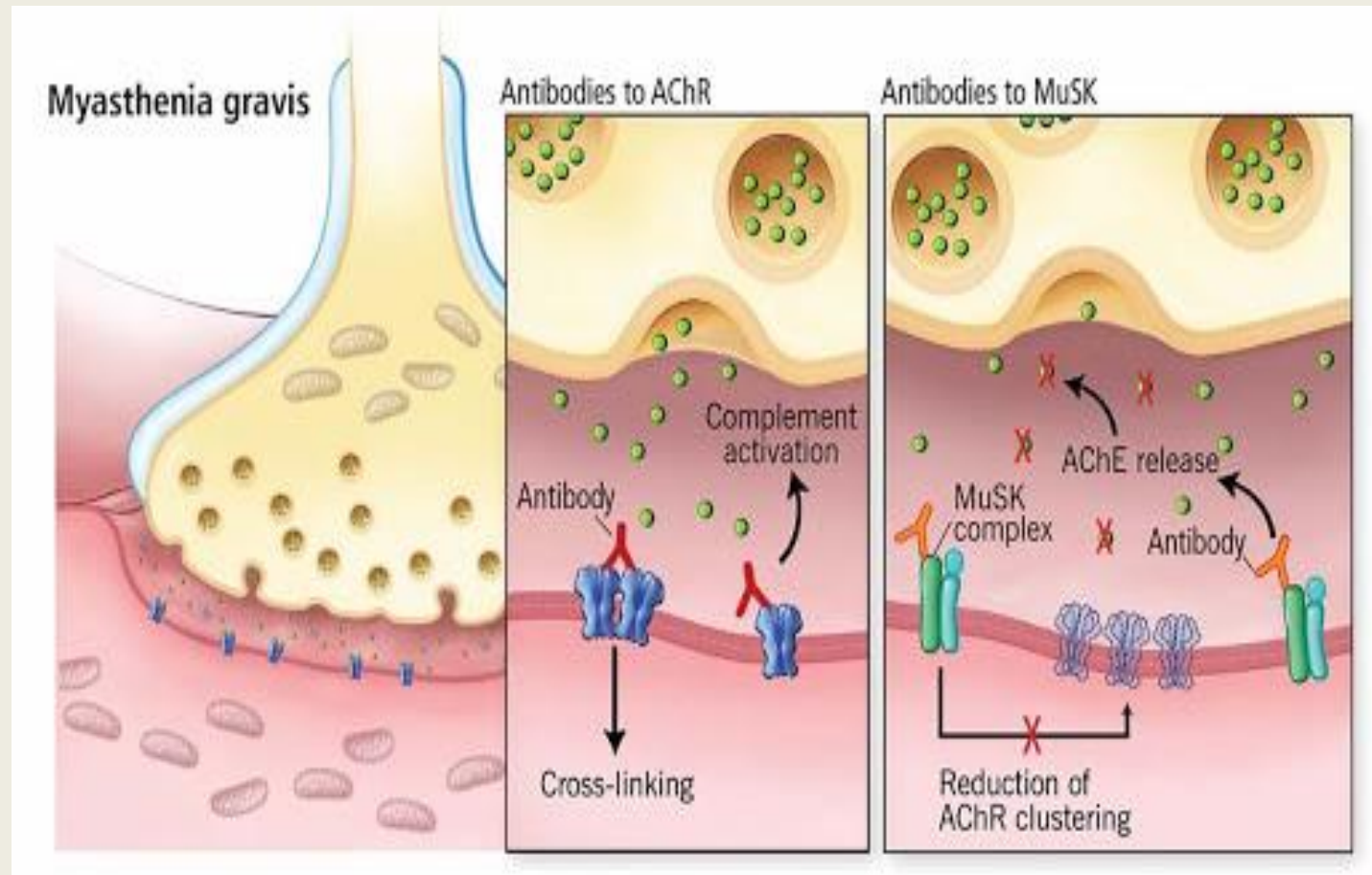
Припаѓаат на класите IgG1 и IgG3, го активираат комплементот, и преку вкрстено поврзување и интернализација на рецепторите.

Според механизмот на дејство постојат три типа на antiAChRat: блокирачки, врзувачки и модулирачки.

Релативно специфични за МГ: кај секој болен каде постои клиничка слика која упатува на можност за МГ, нивното присуство ја потврдува дијагнозата-нивното присуство е еден од дијагностичките критериуми за стекната автоимуна МГ.

Серопозитивната МГ може да се јави на било која возраст и да биде здружена со различна тимусна патологија, но значително најчесто со тимусна хиперплазија или со тумор на тимусот-тимом.

Раниот почеток на МГ со antiAChRat се среќава кај околу 65% од пациентите. Во оваа група на заболени постои апсолутна преминација на женскиот пол и често присуство на други автоимуни болести.



<https://debuglies.com/wp-content/uploads/2019/08/myasthenia-gravis.jpg>

antiMuSKat-антитела - насочени кон рецептори на мускулна специфична киназа (muscle specific tyrosine kinase-MuSK) се детектирани во 1-10% од пациентите со МГ, т.е. кај 40-70% од пациентите негативни на antiAChRat.

Нивното присуство ја потврдува дијагнозата за MyCK МГ.

AntiMuSKat антителата припаѓаат на IgG4 класата, функционално моновалентни се (за разлика од AChR) и не го активираат комплементот.

MuSK е протеин на НМС кој специфично е локализиран/се наоѓа на постсинаптичката мембрана каде е ко-локализиран со никотинскиот AChR.

Предизвикуваат нарушување на НМС, на невромускулната трансмисија, има сознанија за нивно дејство и на пре и постсинаптичко ниво, а имаат комплексен ефект на неколку протеини инволвирани во врзувањето и стабилизацијата на AChR на постсинаптичката мембрана.

MuSK е поврзан со LRP4 протеинот и е дел од рецепторот за агрин кој се ослободува од невните завршетоци и е неопходен за формирањето на НМС.

MuSK се активира преку фосфорилација индуцирана од LRP4-агрин комплекс, по што се индуцира групирање на AChR. Во процесот на групирање на AChR е вклучен рапсин, протеин кој го поврзува AChR со цитоскелетот. MuSK, исто така, го прицврстува AChE-Colagen Q комплексот за синаптичката базална мембрана.

antiMuSKat со своето делување ги менуваат местата за врзување на MuSK и ја деактивираат, што доведува до намалена постсинаптична густина на AChR и го нарушува нивниот распоред во постсинаптичката мембрана.

- Промените во титарот на antiMuSKat со текот на времето кај пациентите обично ја рефлектираат активноста на болеста.
- За разлика од antiAChRat, и корелацијата со клиничката слика, каде сè уште постојат контроверзи и различни мислења, MuSKat корелираат со тежината на клиничката слика-намалувањето на концентрацијата е поврзано со подобрувањето на симптомите на болеста и со примена на имunosупресивна терапија.
- Не се забележува пад на концентрацијата на MuSKat по тимектомија.

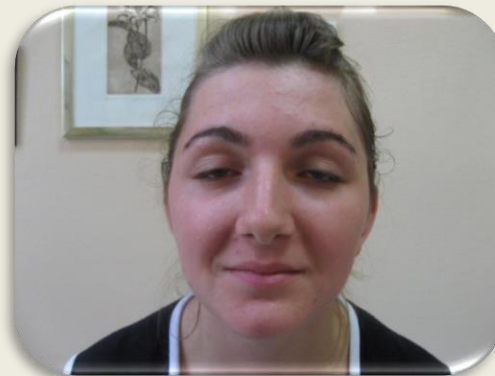
Болни со двојни серопозитивна МГ, и за двете MuSK и AChR антитела се исклучително ретки.

MuSK антителата прв пат се опишани кај пациенти со серонегативна генерализирана, без antiAChRat и без тимом.

Присуството на овој тип на антитела оди со карактеристична клиничка презентација-болеста е почесто застапена меѓу жените, и тоа во помлада возраст.

Клиничката слика на МГ со MuSKat може да биде идентична како кај МГ со antiAChRat, серопозитивна, но почесто има атипична презентација, во вид на тешка окуло-булбарна слабост или фокална слабост на антефлексорите на вратот, рамењата или респираторните мускули, со чести мијастенични кризи, но со брз и добар ефикасен одговор на плазмафереза како брз имуномодулаторен третман.

Исклучиво окуларна форма на МГ со овој тип антитела е реткост, а честа е атрофија на засегнатите мускули (кај 30-40%).



LRP4 (low-density lipoprotein receptor-related protein 4) е рецептор за агрин концентриран во регијата на моторната плоча. antiLRP4at своето патогеното однесување го покажуваат со спречување на интеракцијата со агринот.

Антителата кон LRP4 припаѓаат на IgG1 и IgG2 поткласите, поретко на IgG3 класата.

Пациентите кои го имаат овој тип на антитела се во помладата возраст, почесто жени, под 40 год. (слично како кај MyСК МГ), а болеста се манифестира со поблага клиничка слика, и ретки промени на тимусот.

Агрин е протеогликан кој се ослободува од моторните неврони и е важен за формирањето и одржувањето на НМС. Антителата на агрин се скоро идентификувани кај мал број на "тројно негативни" серуми од МГ (негативни на AChRat, MuSKat и LRP4at) во серии во кои се движат од 15 до 50%.

Colagen Q (ColQ) е протеин неопходен за врзувањето на ацетилхолинестеразата (AChE) во екстрацелуларниот матрикс и можно е дека ColQat ја нарушуваат концентрацијата на асиметричните AChE комплекси и ги намалуваат количините на AChE.

Нарушената функција на ColQ води кон подолг живот и пролонгирано време на делување на ацетилхолинот (ACh) во синаптичката пукнатина, зголемено траење на деполаризација на моторната завршна плоча и зголемен проток на јони, што води кон оштетување-миопатија на моторната плоча и компромитирана невромускулна трансмисија или десензитивизација на рецепторите на моторната плоча.

ColQat досега се детектирани кај 3-4% од сите серуми на пациентите со МГ и 1,2 до 5,5% од негативни на AChRat, MuSKat и LRP4at серуми, но специфичностите се сè уште нејасни.

anti Kv1.4-Јонските канали за K^+ се застапени во ЦНС, посебно во мембраните на аксоните каде што го контролираат пресинаптичкото ослободување на ACh. Тие се појавуваат и во невромускулната синапса на скелетните и срцевиот мускул.

Антителата кон калиумовите јонски канали (anti Kv1.4) се детектираат кај 10-20% од пациентите со МГ и изгледа дека вкрстено реагираат со Kv1.4 на срцевиот мускул. Но патогената улога на овој тип на антитела се уште не е јасна.³²⁻³⁴

Кај жолтата раса се поврзуваат со поизразена булбарна симптоматологија, мијастенична криза, тимом, како и засегање на срцевиот мускул-миокардит, продолжување на P-Q интервалот на ЕКГ, додека кај белата раса се индикатори за блага генерализирана или окуларна форма на болеста.

Б. Антитела кон невромускулни интрацелуларни протеини

Антителата кон интрацелуларните антигени скоро и да не се патогени за МГ, но се клинички корисни како маркери за обележјата на МГ, како што се интензитетот на болеста и симптомите, присуство на тимом и миопатија, особено анти-титнските антитела.

Антистријаталните антитела се насочени кон епитопи на протеини на скелетните мускули кои се најчесто интрацелуларни (миозин, актин, и филамин).

Титин-голем интрацелуларен протеин (3000 kD, со должина од преку 1 μm), трет по застапеност во скелетната и кардијалната саркомера, со главен имуноген регион MGT-30 (myasthenia gravis titin-30), а се наоѓа во близината на A/I зоната, формирајќи го скелетот и обезбедувајќи еластичност на контрактилната единица³⁵.

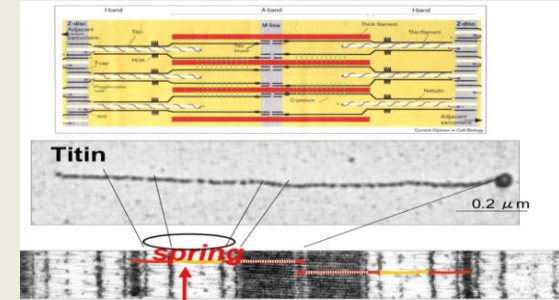
Анти-титнските антитела се присутни кај 20-40% од сите пациенти со МГ, а се позастапени кај оние со antiAChRat.

Анти-титинските антитела се наоѓаат кај 70-90% од болните со МГ со тимом. Кај пациентите постари од 60 год. и без тимом, се наоѓаат кај 50-60%, а кај помладите пациенти кај помалку од 6%.

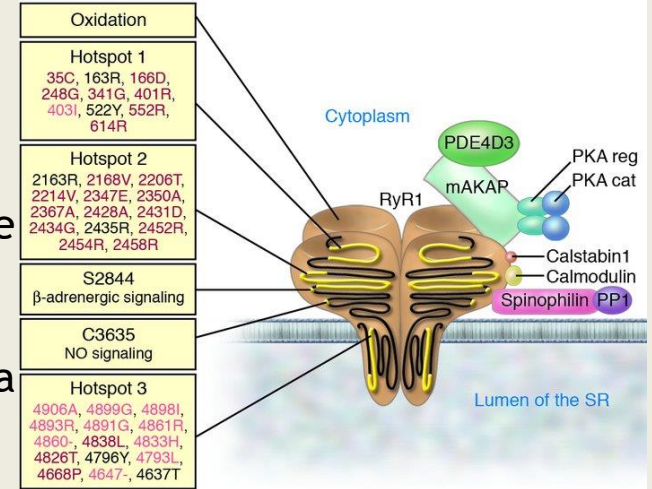
Посебно е значаен е наодот на анти-титински антитела кај помлади од 40 год.-упатува на присуство на тимом. Всушност, анти-титните антитела се маркер за тимом во почетокот на МГ, со чувствителност и специфичност на ~ 90%.

Корелираат со тежината на болеста и нивната важност е во тоа ги издвојуваат пациентите со потенцијално потешка клиничка слика и тек, и рефрактерни на терапија. Присуството на анти-титински антитела корелира со ЕМГ наод за миопатија.

ELISA, RIPA техн.



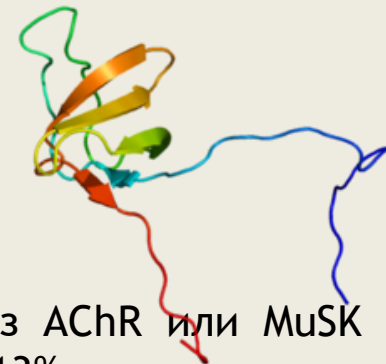
RyR-ријанодински рецептор е калциумов канал (Ca²⁺) лоциран во саркоплазматскиот ретикулум и има 2 форми: скелетна и кардијална. Антителата кај болните со МГ вкрстено реагираат со двете форми на RyR. AntiRyRat го блокираат ослободувањето на Ca²⁺ од саркоплазматскиот ретикулум и деполяризацијата на мембраната.



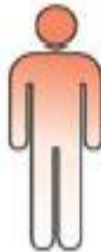
Се детектираат кај 13-38% од пациентите со МГ, и кај 70% со тимом-тие се маркер за тимом, а клиничката презентација на болеста е тешка, со изразена слабост на булбарните и респираторните мускули.

Cortactin-цитозолен протеин кој се врзува за актинот на скелетните мускули поттикнувајќи го собирањето на актинот, а исто така дејствува како сигнален протеин за групирањето на AChR посредувано од комплекс агрин-MuSK .

Кортактин антителата се присутни кај 20% од пациентите со МГ без AChR или MuSK антитела, но исто така и кај 5% од пациентите со МГ и AChR антитела, и 13% од пациентите со различни автоимуни нарушувања, вклучувајќи миозитис .



Антитела

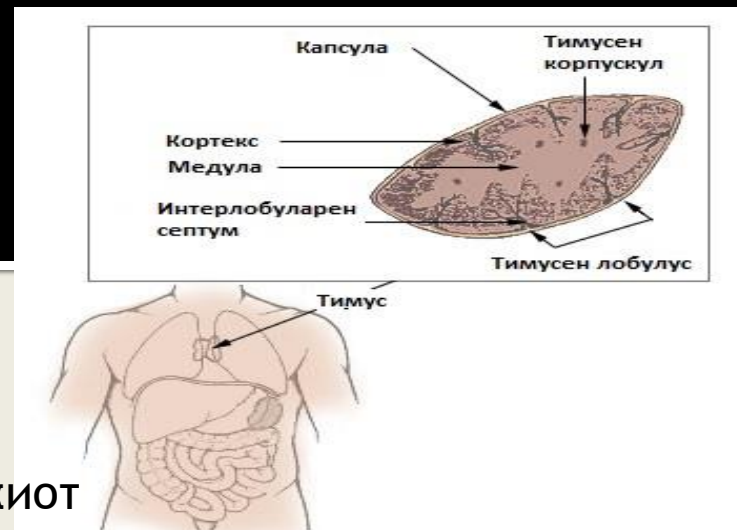
Подтип на МГ	AChR	MuSK	LRP4	CH МГ	LEMS
					
Релативна преваленца	80%	4%	2%	5%	4%

(Од Gilhus NE, Verschureeren J. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. Lancet Neurol. 2015;14(10):1023-36.)

Дистрибуција на слабоста и релативна преваленца на подтипови на МГ:

AChR -ацетилхолински рецептор,
MuSK-мускулна специфична киназа, LRP4- low density
lipoprotein receptor-related protein 4,
LEMS - Lambert Eaton-ов мијастеничен синдром,
CHMG-серонегативна МГ

Тимус



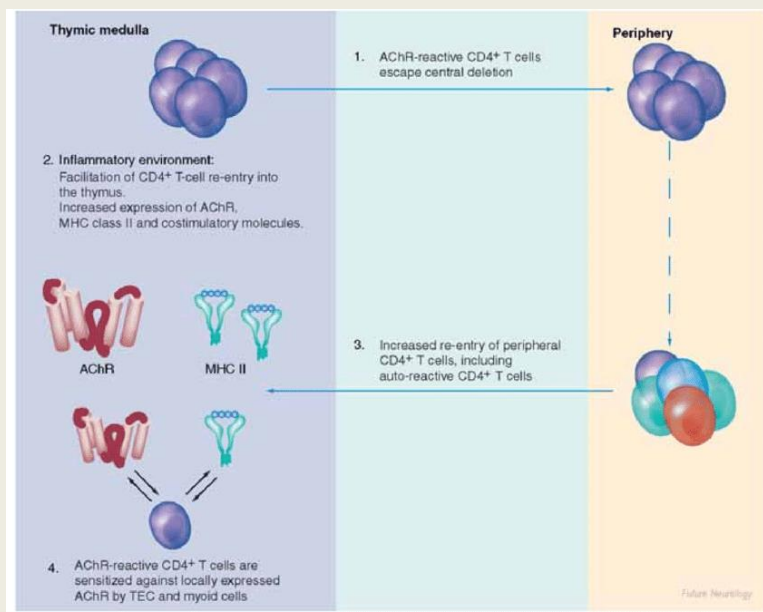
Тимусот е лимфатичен орган кој има главна улога во развојот и матурацијата на имунолошкиот систем, диференцијацијата и зреењето на Т лимфоцитите, како и контрола на скоро сите интерреакции помеѓу имунокомпетентните клетки.

Тимусот игра централна улога во патофизиологијата на МГ.

Ги содржи клучните елементи на мијастеничниот автоимун процес: антиген презентирачките клетки, Т и Б клетките.

Патофизиолошката улога на тимусот кај МГ е подкрепена од хистолошките набљудувања.

Приближно 80% од пациентите со МГ имаат тимусни абнормалности .



Хистопатолошки наоди на тимусот кај МГ

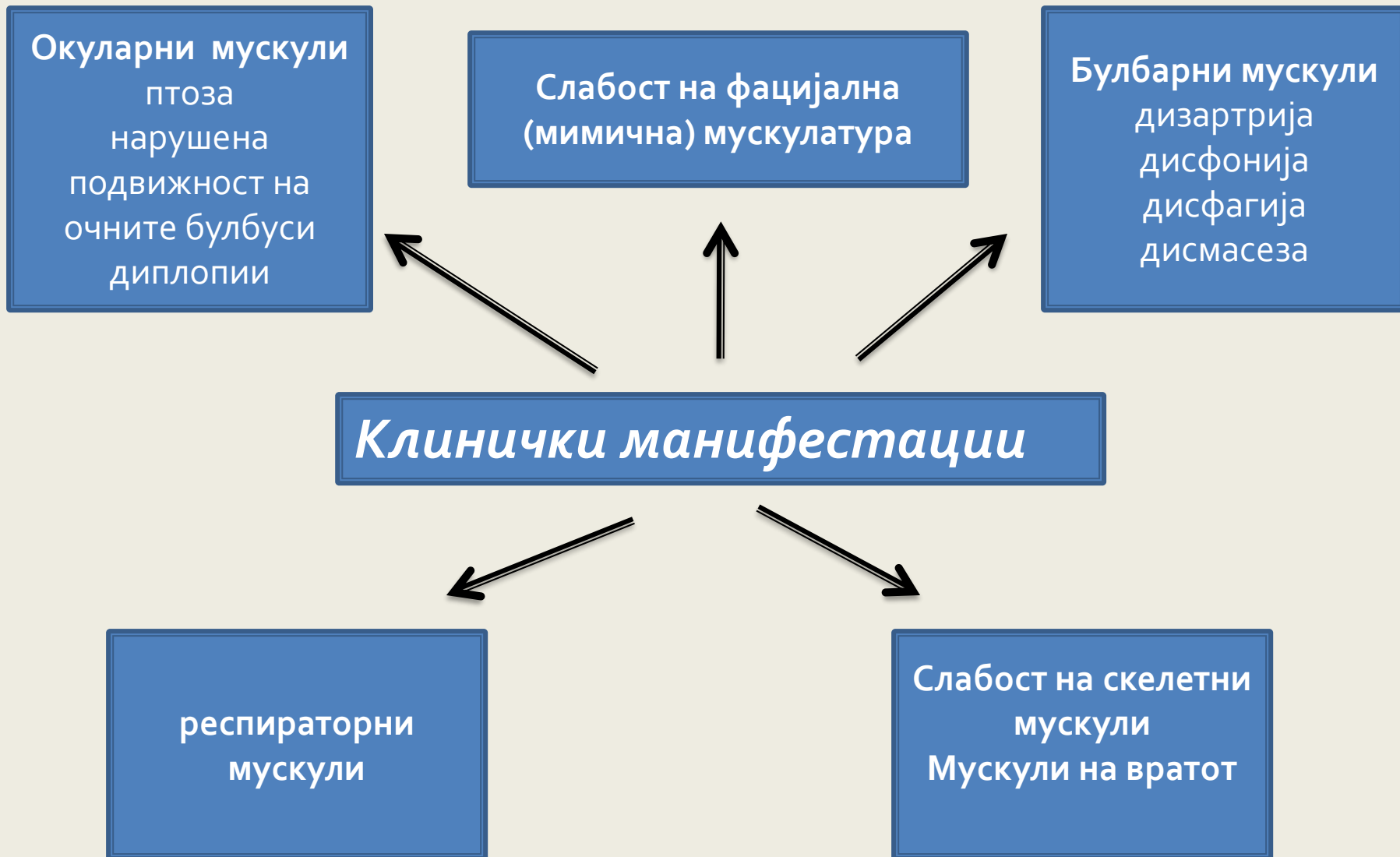
Лимфоидна (фоликуларна)
хиперплазија 50-70 %



Тимом 10-15%

15-20%

- инволутивен (регресивен) тимус, атрофичен и заменет со масно ткиво ;
- нормално тимусно ткиво (thymus persistens)



*фокална форма на стекната автоимуна МГ-слабост на само еден мускул или група на мускули

осцилациите во интензитетот на слабоста, во текот денот, во различни денови, или месеци, со периоди на комплетно повлекување,

карактеристични флукуации во тек на денот, најчесто поизразена слабоста вечерните часови или по физичка активност, и помалку интензивна наутро и по одмор.

симетрична или асиметрична слабост,
непредвидлив, варијабилен тек

повеќето пациенти со иницијална окуларна слабост развиваат булбарна или слабост на скелетните мускули, во текот на 2-3 години од почетокот на болеста, од појавата на првите симптоми.

Фактори на егзацербација

- инфективни болести,
- покачена температура, треска,
- емотивна или физичка траума,
- психолошки стрес,
- хипо или хипертиреозидизам,
- одредени лекови (антималарици, Д-пенициламин, бета блокатори, антибиотици),
- вакцини (иако нивниот ефект не испитан),
- алергиски реакции,
- операции
- менструален циклус

*бременост

Диференцијална дијагноза

Диференцијална дијагноза-широк спектар на болести и состојби, кои произлегуваат од различната клиничка презентација на болеста, имунолошките наоди, иако во праксата, кај повеќето пациенти нема поголеми дијагностички потешкотии.

- митохондријална миопатија,
- прогресивна екстерна офталмоплегија,
- тиреоидна офталмопатија (хипо или хипертироидизам)
- окулофарингеалната дистрофија и др. миопатии (ендокрини, инфламаторни)
- миотоничната дистрофија,
- лезии во мозочното стебло (тумори, васкуларни лезии)
- енцефалити од различна етиологија и клинички тек (развој),
- амиотрофична латерална склероза,
- акутен полирадикулоневрит-Guillain-Barre,
- Miller-Fisher варијанта на акутен полирадикулоневрит (со засегање на булбомоторите),
- конгентитални мијастенични синдроми,
- ботулизам.

Асоцијација со други автоимуни болести

15-20% од пациентите може истовремено да има и друго автоимуно заболување, дијагностицирано пред или по појавувањето на МГ:

- полимиозит,
- системски лупус еритематозус,
- реуматоиден артрит,
- идиопатска тромбоцитопенична пурпура,
- хроничен тиреоидит,
- перинициозна анемија,
- Sjogren-ов синдром, пемфигус,
- Chron-ова болест,
- улцерозен колит,
- анкилозирачки спондилит,
- псоријаза.

Клинички класификации на МГ

Osserman-ова класификација од 1958 год.
модифицирана скала на Osserman-Genkins 1971

Класификација според модифицираната скала на Osserman-Jankins (1971 год.):

- I. Окуларна слабост-ограничена само на окуларни мускули.
- IIA. Блага генерализирана слабост-бавен почеток, често со почетни окуларни симптоми, со постепено засегање на булбарните или скелетните мускули; респираторните мускули не се засегнати
- IIB. Умерена генерализирана слабост-постепен почеток, често со почетни окуларни симптоми, со побрзо засегање на булбарните или скелетните мускули; респираторните мускули не се засегнати.
- III. Акутна фулминантна-брз почеток со изразено засегање на булбарна и скелетна мускулатура; брза прогресија во тек на неколку месеци; со рано засегање на респираторните мускули.
- IV. Доцна сериозна, интензивна-интензивни, изразени и брзо прогресивни симптоми во тек на 2 години од почетокот на болеста, со респираторна слабост.

Основа за модифицирана класификацијата на MG Foundation of America-Clinical Classification (MGFA) (1997/2001), која во моментот е најприфатена и е заснована на клиничките карактеристики на болеста, со акцент на интензитетот на пооделно засегнатите мускули и како таква овозможува следење на ефектот од различни терапевиски стратегии .

**Класификација според MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America)-
класификација (1997/2001)**

- I. Исклучиво окуларна симптоматологија
- II. Блага слабост на другите мускули; може да има и окуларна слабост од било кој интензитет.
- a) Предоминантно ги засега мускулите на екстремитетите, на трупот, или обете групи. Може да има помал степен на засегање на орофарингеалните мускули.
- б) Предоминантно слабост на орофарингеална, респираторна мускулатура, или обете групи. Може да има помало или еднакво засегање на мускулите на екстремитетите, трупот, или обете групи.
- III. Умерена слабост која ги засега другите мускули, но може да има и слабост на окуларните од било кој интензитет.
- a) Умерена слабост предоминантно на мускули на екстремитетите, трупот, или обете групи. Може во помал степен да ги засега и орофарингеалните мускули.
- б) Умерена слабост предоминантно на орофарингеалните, респираторните мускули, или обете групи. Може да има помало или еднакво засегање на мускулите на екстремитетите, трупот, или обете групи.
- IV. Тешка слабост која ги засега другите мускули; може да има и окуларна слабост од било кој интензитет.
- a) Предоминантно ги засега мускулите на екстремитетите, на трупот, или обете групи. Може да има помало засегање на орофарингеалните мускули.
- б) Тешка слабост, предоминантно на орофарингеалните, респираторните мускули, или обете групи. Може да има помало или еднакво засегање на мускулите на екстремитетите, трупот, или обете групи.
- V. Дефинирана како интубација, со или без механичка вентилација, освен кога се применува при рутинска постоперативна постапка. Користењето на назогастрична сонда го сместува пациентот во IVб.

Класификацијата на Gilhus и сор.(2009) ги одредува како значајни за одредувањето на подтипот на болеста: возраста на почетокот, хистопатолошкиот наод на тимусот, имунолошкиот статус и клиничката манифестација .

Класификација според Gilhus и сор. (2009)

- I. МГ со ран почеток: возраст на почеток под 50 год., тимусна хиперплазија;
- II. МГ со доцен почеток; возраст на почеток над 50 год., тимусна атрофија;
- III. МГ со тимом;
- IV. МГ со antiMuSKat;
- V. Окуларна МГ-изолирана слабост на окуларни мускули;
- VI. МГ со недетектибилни antiAChRat и antiMuSKat.

Класификација

Широкиот спектар на клинички манифестации и засегнати функции овозможуваат класификација на МГ според дистрибуцијата на симптомите (окуларна или генерализирана), возраст при почетокот, наодот на тимусот, и профилот на антителата.

1. Возраст на почеток

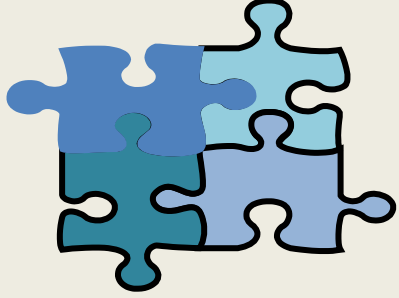
- а) Транзиторната неонатална МГ
- б) адултна автоимуна МГ

2. Присуство или одсуство на anti AChRat

- а) Серопозитивна МГ
- б) Серонегативна МГ

3. Според етиологијата на болеста, се разликуваат 4 групи:

- а) Стекната автоимуна МГ.
- б) Транзиторна неонатална МГ предизвикана од пасивен трансфер на антителата (anti AChRat) на мајката.
- в) Предизвикана со лекови МГ
- г) Конгенитални мијастенични синдроми (кај кои има недостаток на AChR, синдром на бавни канали, и синдром на брзи канали)



Дијагноза на МГ



1. Анамнеза, преглед

- + простигмински тест
- + Ice pack test (тест со мраз)

2. Неврофизиолошки тестови-електромиографија

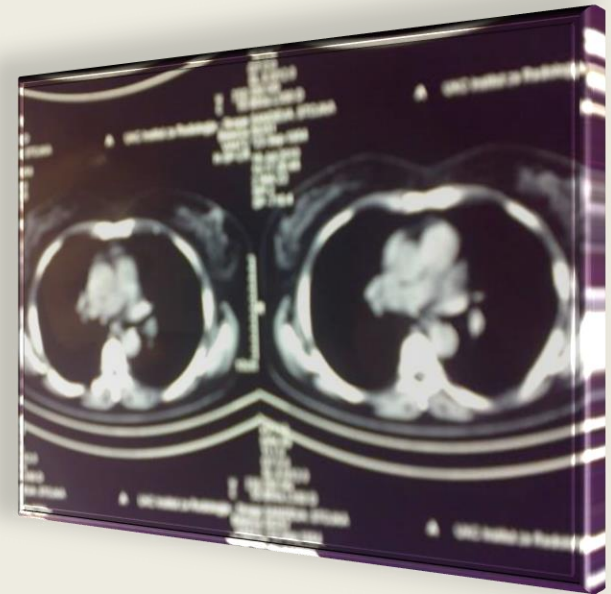
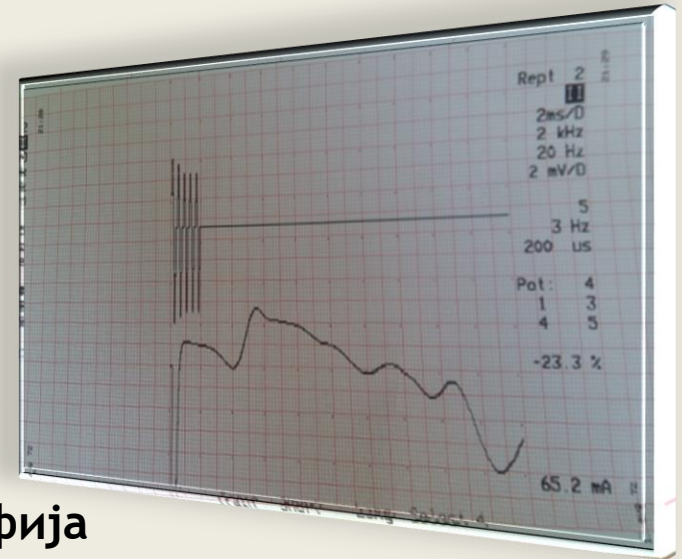
- тест со репетитивна стимулација -Jolly-ев тест
- SFEMG - single fiber electromyography test

3. Серолошка дијагноза-имунолошки тестови

- антитела (AChR, MuSK, LRP4, titin)

4. Радиолошка дијагноза

- КТ на преден медијастинум и бели дробови
- НМР



Лекувањето на МГ има три цели кои произлегуваат од патогенезата на болеста:

1. Зголемување на расположивите количини на ацетилхолин-со ацетилхолинестеразен инхибитор;
 2. Инактивација на антителата-брза и сигурна елиминација со плазмафереза и интравенски имуноглобулини
 3. Континуирана имуносупресија-инхибиција на создавањето на антитела
- Индивидуален тераписки пристап во зависност од интензитетот на симптомите и текот на болеста.
 - Цел: постигнување на максимален тераписки одговор, со избегнување или минимизирање на ризикот и несаканите ефекти.

Лекување на МГ:

1. Симптоматска терапија: инхибитори на ацетилхолинестераза
2. Имуномодулаторен третман:
 - Брз имуномодулаторен третман:
 - а) Плазмафереза
 - б) Интравенски имуноглобулини
 - Долгорочен имуномодулаторен/имуносупресивен третман:
 - а) кортикостероиди
 - б) цитостатици
3. Тимектомија
4. Радиотерапија

Симптоматска терапија-инхибитори на ацетилхолинестераза (ChEI)

ChEI (инхибиторите на холинестеразата) се прва линија во лекувањето на МГ:

- *per os* pyridostigmin bromide (Mestinon, Kalimin) таблети,
- парентерално - s.c., i.m., i.v.: neostigmin (Prostigmin)

Дејството започнува 15-30мин. по земањето на дозата, а трае 3-6 часа (со индивидуални варијации).

Се препорачува започнување со 120 mg/ден, т.е. на 4 часа по 30 mg, а максималните дози достигнуваат 60 - 90 mg на секои 4 часа поединечна доза. Максимум ефикасна и безбедна доза ретко надминува 120 mg на 3 часа во текот на денот (во период на активност на пациентот), а поголеми дози може да ја потенцираат слабоста.

Намалувањето, опаѓањето на ефектот (wearing off) е 3-4 часа, така да лекот мора да се зема на еднакви, правилни интервали, заради одржување на мускулната сила, посебно кај оние болни кои имаат потешкотии со голтањето, цвакањето и/или дишењето.

Потребата од холинестеразен инхибитор може да се менува од ден на ден, како и во текот на еден ист ден, при инфекции, оперативни зафати, менструација, бременост, емотивен стрес, топло време.

Дозата може да бара често прилагодување на дневните активности.

ChEI се сметаат за “најумерени“ лекови за МГ, но сепак, искуството кажува дека имаат и несакани ефекти:

- грчеви во стомакот,
- мачнина во желудникот,
- гадење, повраќање,
- дијареи,
- зголемена саливација,
- треперења на мускулите или крампи,
- палпитации,
- често мокрење.

Влошување на слабоста при надминување на max дозволена дневна доза од 450mg Mestinon, или парентерално Prostigmin-

Холинергична криза!!

Имуномодулаторен третман:

1. Брз имуномодулаторен третман

а) Плазмафереза (ПФ)-техника на т.н. филтрирање на крвта, при што се одстрануваат патогените антитела од крвта, супституција со свежа плазма, или албумини.

Се применува при:

- тешки егзацербации на болеста и мијастенична криза;
- подготовка за тимектомија;
- кај болни кај кои не се постигнува посакуваниот тераписки ефект, како терапија за одржување

Еден тераписки циклус 4-6 плазмаферези во тек на две недели (на 2 или 3 ден), видлив ефект по втора ПФ.

б) Интравенски имуноглобулини (ИВИГ)

Индикациите се исти како кај ПФ, избегнување на витално загрозување

ПФ=ИВИГ

2. Долгорочен имуномодулаторен/имуносупресивен третман:

а) кортикостероиди (КС)-лек на избор во лекување на МГ од 1950 год., како при умерени генерализирани форми, но и при акутни декомпензации, како и хронична терапија на МГ.

Најчесто се користи methylprednisolon, најчесто доза од 1mg/kg/т.т./секој ден, или алтернативно-преку еден ден.

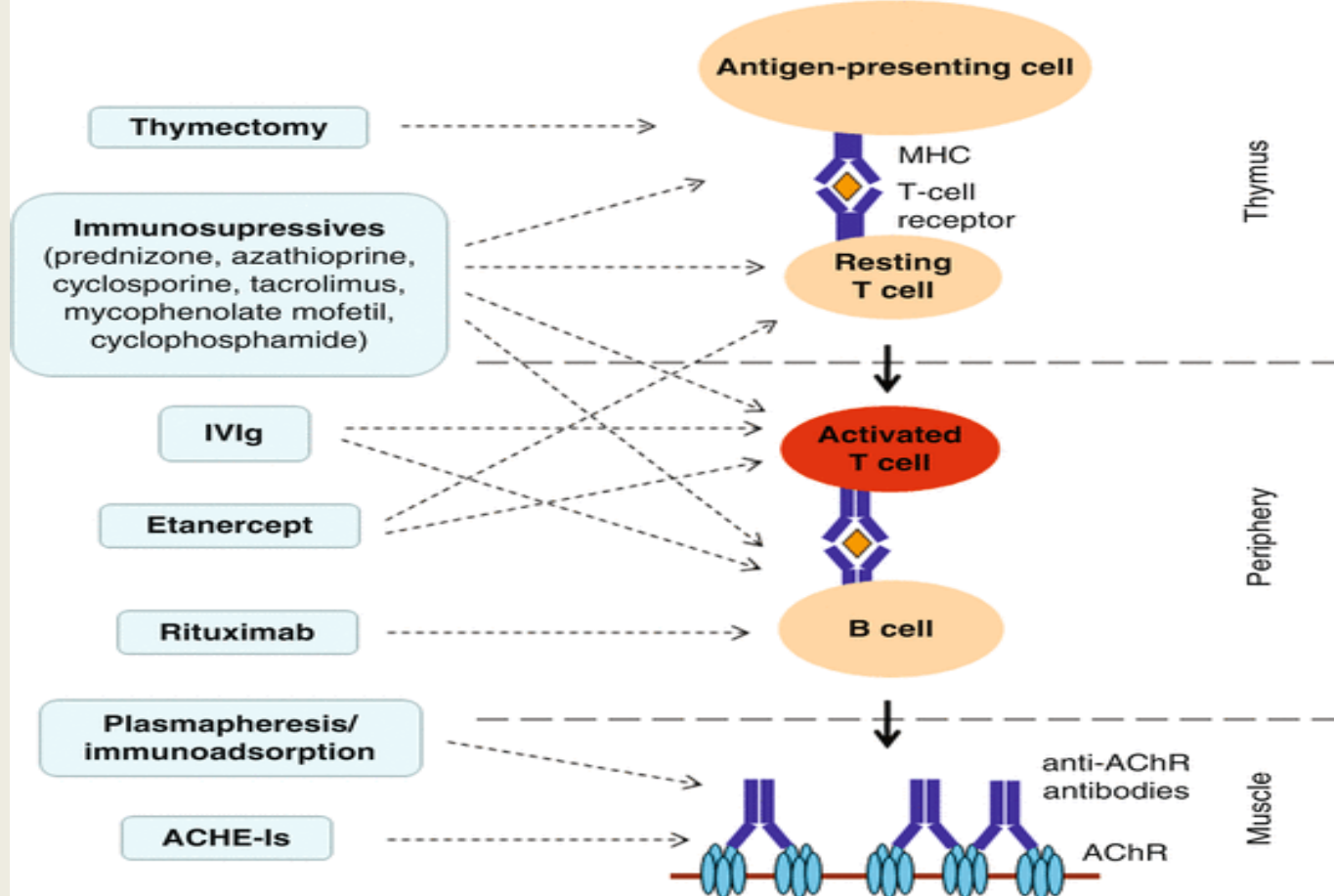
По постигнување на посакуваниот тераписки ефект, се намалува постепено- доза на одржување во најмалку следни 6 месеци.

Придружени со бројни несакани ефекти:

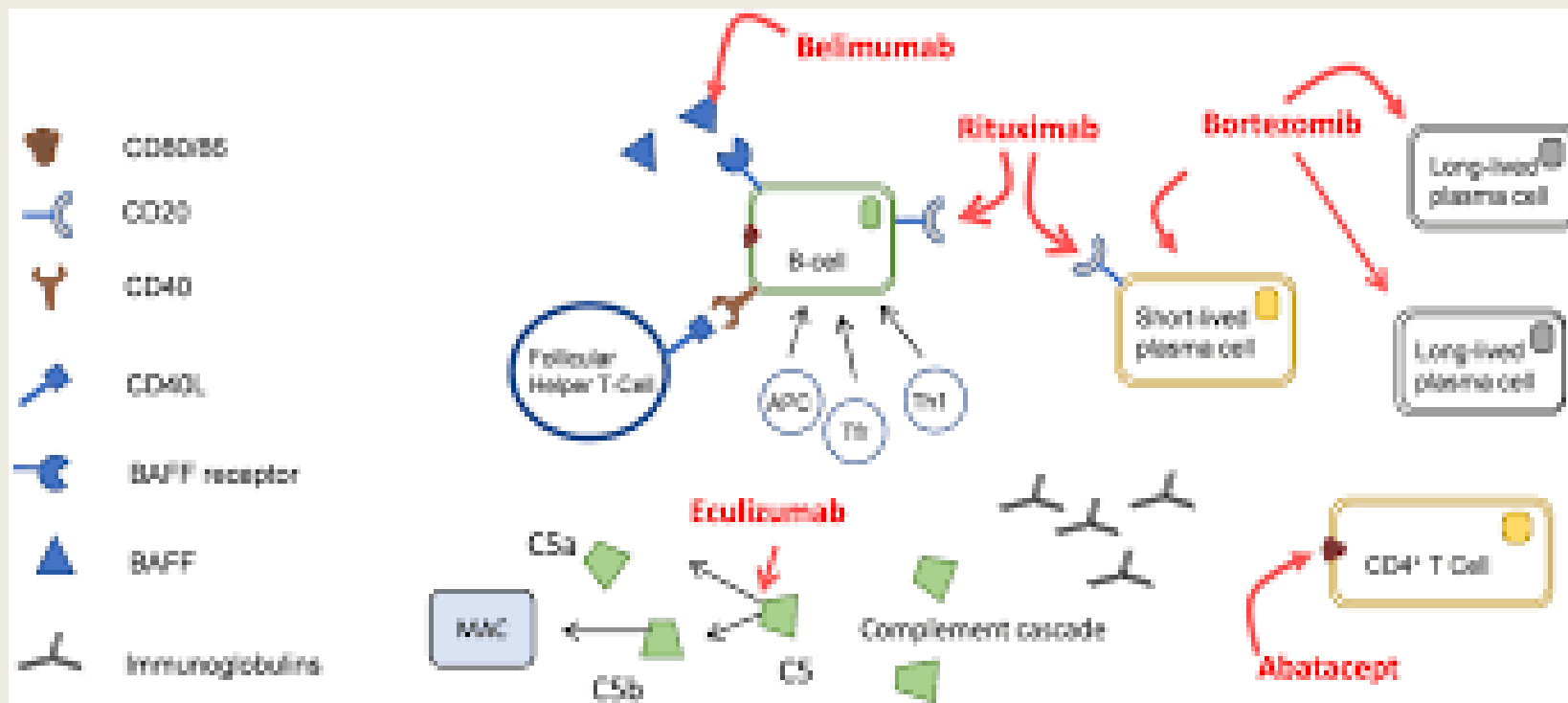
Cushing-ов синдром (јатроген),
катаракта,
остеопороза,
лезии на ГИТ,
хипертензија,
дијабет,
подложност на инфекции.

б) цитостатици: azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclosporine, cyclophosphamide.

*биолошка терапија: моноклонални антитела: rituximab, eculizumab,...



Преглед на терапевтските опции кај МГ. Тимектомијата може да биде корисна кај пациенти со тимусна патологија, која најчесто е присутна кај пациенти со МГ. Употребата на имunosупресиви е најчесто користен пристап, особено како долгорочна терапија. Тие дејствуваат претежно со менување на секрецијата на хемокините од имуните клетки создавајќи услови на антиинфламаторно опкружување. Начинот на дејство на интравенски имуноглобулини (IVIg) сè уште не е познат, но може да вклучува инхибиција на активирање на комплементот, фаворизирање на антиинфламаторен профил и инхибиција на продукцијата на антитела. Etanercept ги таргетира Т-клетките со инхибиција на нормална сигнализација преку Fas, а Rituximab е моноклонално антитело специфично насочено кон Б-клетките преку нивниот мембрански протеин CD20. Плазмаферезата и имуноадсорпцијата ги отстрануваат патогените автоантитела од циркулацијата на пациентот, обезбедувајќи привремено подобрување, а инхибиторите на ацетилхолинестераза (AChE-Is) го зголемуваат полуживотот на ацетилхолинот, намалувајќи ги симптомите на болеста (Изменета од шемата од S. Berrih-Aknin)



Цели на лекувањето на Myasthenia gravis

(адаптирано од Beecher et al. "Therapies Directed against B-Cells and Downstream Effectors in Generalized Autoimmune Myasthenia Gravis: Current Status." *Drugs* 79, no. 4 (2019): 353-64).

Тимектомија

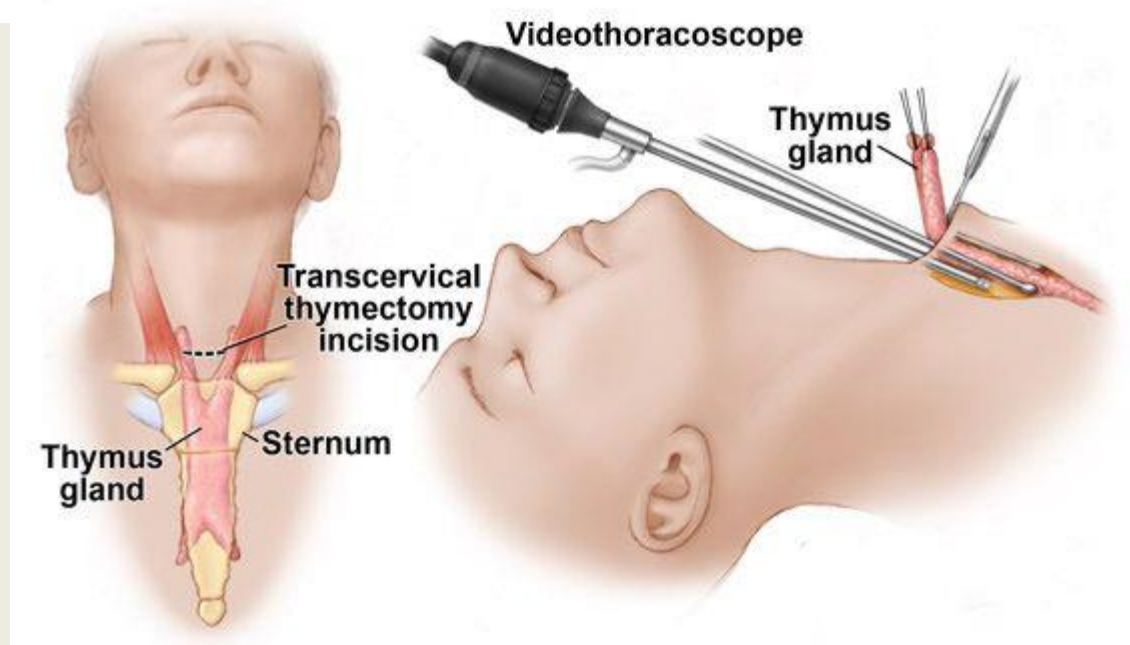
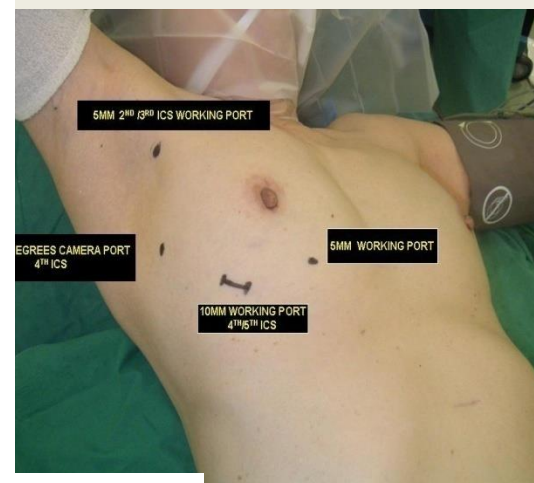
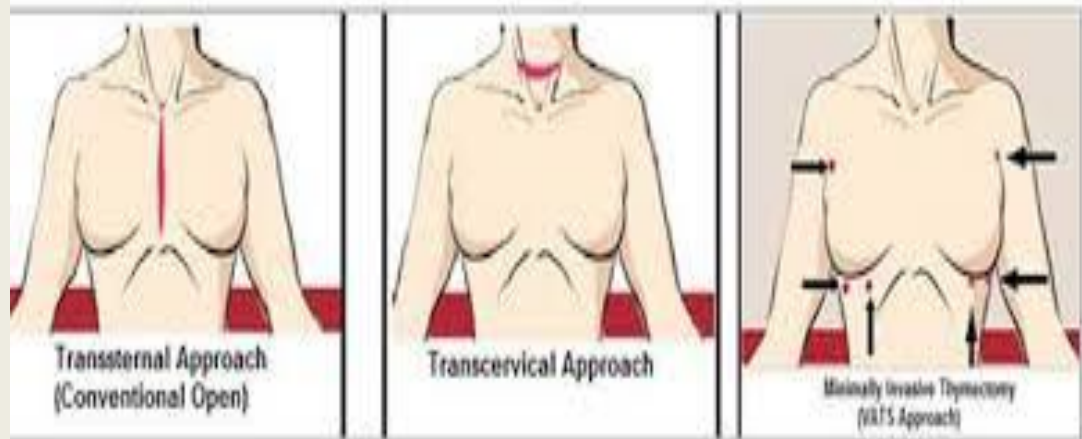
- Цел на тимектомија е индукција на ремисија, подобрување и намалување или прекин на имуносупресивната терапија:
- Влијае на имунолошкиот одговор, елиминирање на тимусот како извор на антитела.

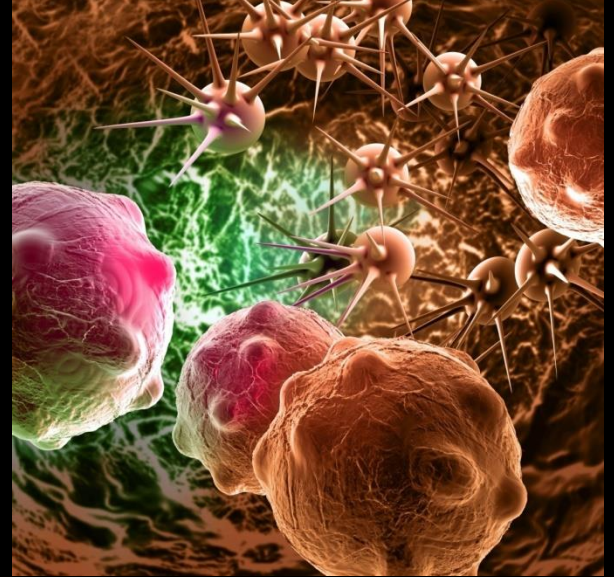
При одлука, влијание на:

- Возраст (од 10 до 60 год., апсолутна индикација-тимом)
- Траење, интензитет и клиничка манифестација на болеста.
- Имунолошки профил-тип на антитела (кај МГ со Muskat не се препорачува), КТ наод.

Оперативен пристап:

- трансстернален,
- трансцервикален,
- VATS-видеоасистирана торакоскопска тимектомија.





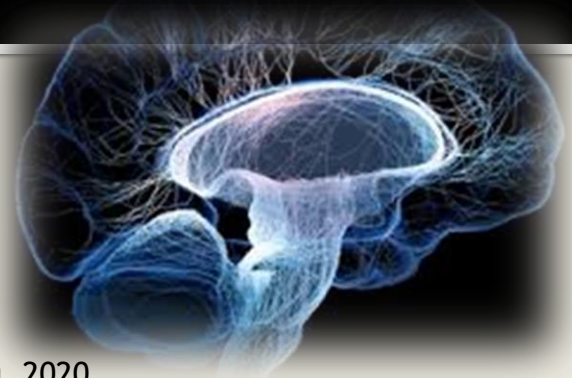
Паранеопластични синдроми

Паранеопластични невролошки синдроми- ПНС



Научен сор. др. Николина Тановска

предавања за специјализанти невролози, април. 2020



Паранеопластичен синдром

Дефиниција

Ретко **клиничко нарушување** кое е последица и оддалечена системска манифестација на **примарен тумор**, која не се должи на директна туморска инвазија ниту на метастазирање, туку на **имунолошка или метаболна дисрегулација**.

Механизам на настанување



Неимунолошки

Продукција на хормони или пептиди

- ↓Na(вазопресин)
- ↑Ca(паратхормон)
- Cushing Sy (кортизол)
- Хипогликемија (инсулин)

Имунолошки

- Вкрстена имунолошка реакција
- Антигенска сличност
 - Клеточно посредуван имунитет
 - Т клеточна цитотоксичност
 - Паранеопластични антитела
 - Онконеурални антитела

Дефиниција

Ефект на тумор

Директен ефект на метастази на нервен систем

Паранеопластични заболувања

Невротоксичен ефект на третман на тумор

Паранеопластичните невролошки синдроми (PNS) се хетерогена група на заболувања поврзани со присуство на малигно заболување, кои можат да го афектираат било кој дел од централниот или периферниот нервен систем.¹

По дефиниција, овие заболувања не се резултат на инвазија на туморот, метастазите или метаболните/токсичните ефекти на лекувањето на туморот/канцерот.

1. Hoftberger R, Lassmann H. Immune-mediated disorders. Handb Clin Neurol. 2017;145:285–299.

Паранеопластичните невролошки синдроми (PNS) се последица на вкрстена имунолошка реакција помеѓу клетките на туморот и компонентите на нервниот систем.¹ Како одговор на туморот кој се развива, болниот создава антитела насочени кон туморот, познати како **онконеурални антитела**. Заради антигената сличност, овие онконеурални антитела и асоцираните онконеурални антиген-специфични T_H 2² ненамерно ги напаѓаат компонентите на нервното ткиво.

За разлика од паранеопластичните ендокрини синдроми, PNS се детектира се детектираат пред туморот да се дијагностицира кај 80% од случаите/пациентите.³

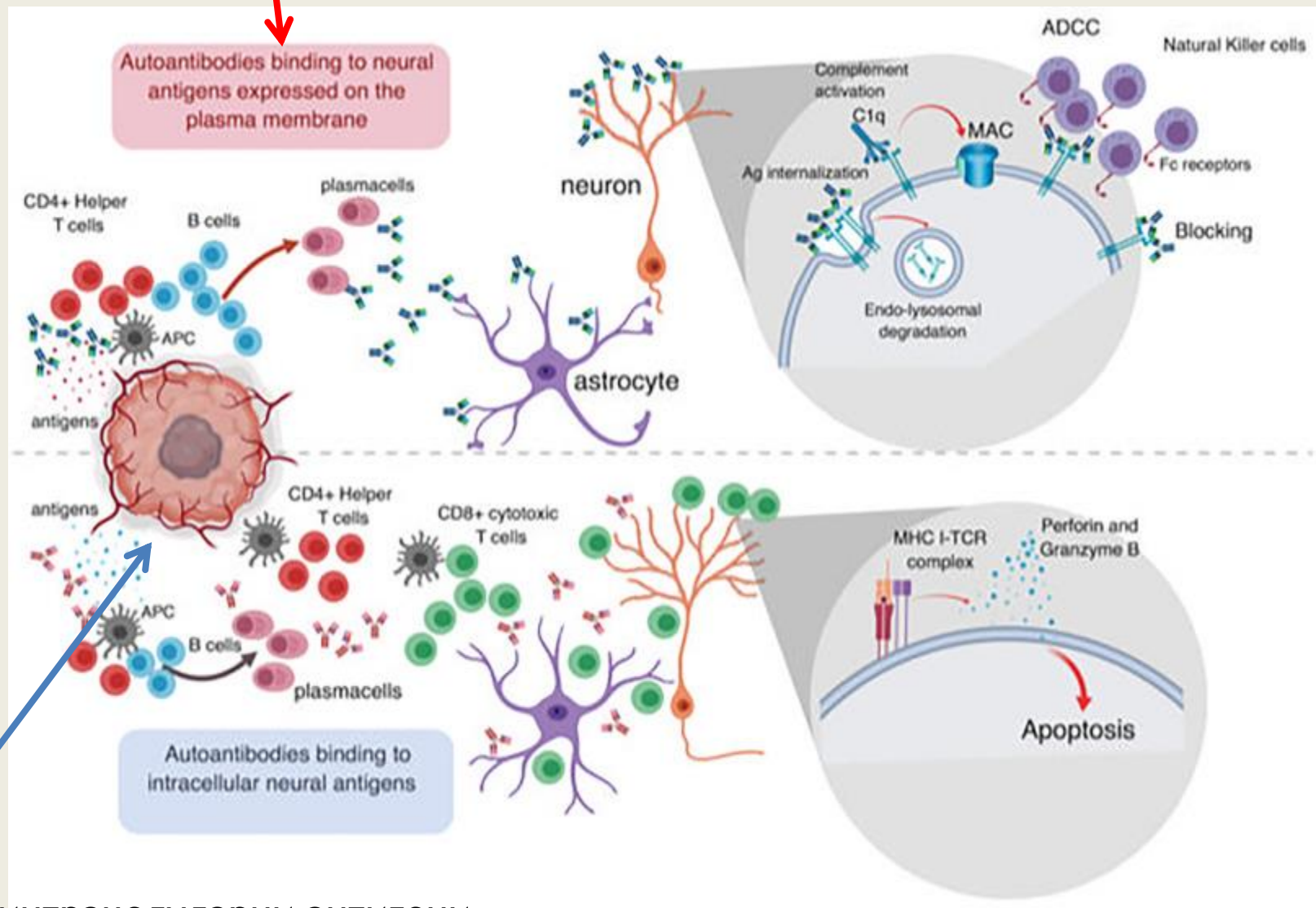
Бидејќи туморските клетки самите не продуцираат продукти кои би го предизвикале паранеопластичниот невролошки синдром, и бидејќи онконеуралните антитела можат со своето патогено делување да предизвикаат трајно оштетување, успешното лекување на туморот не значи секогаш и невролошко подобрување.

Имуносупресијата е основата во лекувањето на ПНС, со променлива ефикасност.

1. de Beukelaar JW, Sillevs Smitt PA. *Oncologist*. 2006;11:292-305. 2. Albert ML, Austin LM, Darnell RB. 2000;47:9-17. 3. Honnorat J, Antoine JC. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:22.

Имунопатогенеза

екстрацелуларни антигени



интрацелуларни антигени

Имунопатогенеза

Антигените кои потекнуваат од туморот стигнуваат до лимфни јазли на периферијата, иницијално обработени и презентирани од антиген презентирачките клетки (APC) на CD4+ helper T кл. кои имаат клучна улога при активирање на Б-клетките.

Потоа, Б-клетките се диференцираат во плазма клетки кои продуцираат антитела.

IgG антителата кои се специфични за **антигенските епитопи во екстрацелураните домени**, простори на плазматската мембрана имаат потенцијал, моќ да предизвикаат синаптички автоимуни заболувања преку антигена интернализација, активација на комплемент, од антитела зависна цитотоксичност (ADCC-antibody-dependent cell cytotoxicity) и блокада на рецепторите.

Антителата **специфични за интрацелуларни антигени** не се директно патогени. Проинфламаторните цитокини ја поттикнуваат активацијата на цитотоксичните CD8+ ефекторниТ-кл специфични за интрацелуларни онконеурални антигени. Врзувањето на Т кл. рецептор (TCR) на цитотоксичните CD8+ ефекторниТ-кл за MHC class I при што прави комплекси со пептидите кои потекнуваат од онконеуралните антигени, презентирани на површината на неуралната клетка, предизвикува ослободување на перфорин и гранзим В со кои доведува до апоптоза на таргетираната клетка.

Classify
paraneoplastic
neurological
syndrome

Classical:

- Encephalomyelitis
- Limbic encephalitis
- Subacute cerebellar degeneration
- Opsoclonus myoclonus
- Subacute sensory neuronopathy
- Chronic gastric pseudoobstruction
- Lambert-Eaton syndrome
- Dermatomyositis

Nonclassical:

- Brainstem encephalitis
- Optic neuritis
- Cancer associated retinopathy
- Stiff person syndrome
- Motor neuron disease
- Acute sensorimotor neuropathy
- Myasthenia gravis
- Acute necrotizing myopathy

Search for underlying tumour:
(1) CT/MRI
(2) PET
(3) 6-month surveillance

Search for onconeural antibodies

Antibody	Associated tumours
Anti-Yo	Breast, ovarian
Anti-Hu	SCLC
Anti-CRMP5/CV2	SCLC, thymoma
Anti-Ma2/Ta	Testicular, lung
Anti-Ri	SCLC, breast
Anti-amphiphysin	Breast, SCLC
Anti-Tr*, Anti-mGluR1*	Hodgkin's disease
ANNA-3*, PCA2*, Anti-Zic4*	SCLC

* Partially characterized

Definite:

- Tumour present
- Well-characterized antibodies in absence of tumour

Possible:

- Both negative, high risk for cancer
- Partially characterized antibodies in absence of tumour

Definite:

- Both present
- Tumour present and improvement after chemotherapy
- Well-characterized antibodies in absence of tumour

Possible:

- Only tumour present
- Partially characterized antibodies in absence of tumour

Паранеопластични синдроми асоцирани со тумори и антитела

Како „добро карактеризирани“ онконеурални антитела се дефинирани антителата кои се потврдуваат со стандардизирани тестови и предвидуваат кај > 70% присуство на тумор.

Antibody	Paraneoplastic neurologic syndrome	Associated malignancies
Anti-Hu (ANNA-1)	Encephalomyelitis, cerebellar degeneration, sensory neuronopathy, autonomic dysfunction	SCLC
Anti-Yo (PCA-1)	Cerebellar degeneration	Gynecological, breast
Anti-Ri (ANNA-2)	Cerebellar degeneration, opsoclonus-myoclonus	Gynecological, breast, SCLC
Anti-Tr (DNER)	Cerebellar degeneration	Hodgkin lymphoma
Anti-amphiphysin	Stiff-person syndrome	Breast, lung cancer
Anti-Ma2 (Ta)	Limbic encephalitis	Teratoma, lung cancer
Anti-CRMP5 (CV2)	Encephalomyelitis, peripheral neuropathy	SCLC, thymoma
Anti-recoverin	Retinopathy	SCLC
Anti-VGCC	Lambert-Eaton syndrome	SCLC
Anti-VGKC	Neuromyotonia	Thymoma Hodgkin lymphoma SCLC
Anti-AChR	Myasthenia gravis	Thymoma
Anti-titin		
Anti-ryanodine		
Anti-JO1	Inflammatory myopathies	Ovarian cancer
Anti-Mi2		Lung cancer
Anti-p155		Gastric cancer

Definite PNS

1. A classical syndrome and cancer that develops within five years of the diagnosis of the neurological disorder.
2. A non-classical syndrome that resolves or significantly improves after cancer treatment without concomitant immunotherapy provided that the syndrome is not susceptible to spontaneous remission.
3. A non-classical syndrome with onconeural antibodies (well characterized or not) and cancer that develops within five years of the diagnosis of the neurological disorder.
4. A neurological syndrome (classic or not) with well characterized onconeural antibodies (anti-Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, amphiphysin), and no cancer.

Possible PNS

1. A classical syndrome, no onconeural antibodies, no cancer but a high risk to have an underlying tumor.
2. A neurological syndrome (classic or not) with partially characterized onconeural antibodies and no cancer.
3. A non-classical syndrome, no onconeural antibodies, and cancer present within two years of diagnosis.

Класични паранеопластични невролошки синдроми

- 1. Encephalomyelitis
- 2. Limbic encephalitis
- 3. Subacute cerebellar degeneration
- 4. Opsoclonus-myoclonus
- 5. Sensory neuronopathy
- 6. Chronic gastrointestinal pseudoobstruction
- 7. Lambert-Eaton myasthenic syndrome
- 8. Dermatomyositis

Encephalomyelitis
Limbic encephalitis
Brainstem encephalitis
Subacute cerebellar degeneration
Opsoclonus-myoclonus*
Optic neuritis†
Cancer associated retinopathy†
Melanoma associated retinopathy†
Stiff person syndrome
Necrotising myelopathy‡
Motor neuron diseases‡

Syndromes of the peripheral nervous system

Subacute sensory neuronopathy
Acute sensorimotor neuropathy
Guillain-Barré syndrome‡
Brachial neuritis‡
Subacute/chronic sensorimotor neuropathies*
Neuropathy and paraproteinaemia†
Neuropathy with vasculitis‡
Autonomic neuropathies
Chronic gastrointestinal pseudo-obstruction
Acute pandysautonomia‡

Syndromes of the neuromuscular junction and muscle

Myasthenia gravis†
Lambert-Eaton myasthenic syndrome‡
Acquired neuromyotonia‡
Dermatomyositis‡
Acute necrotising myopathy‡

Classical syndromes are underlined.
*Associated with onconeural antibodies only with particular tumour types.
†Syndromes not included in the present recommendations.
‡Neurological syndromes not associated with known onconeural antibodies.

Клинички карактеристики кои се заеднички за ПНС:

возраст >45 год.;

субакутна иницијална манифестација, следена од прогресивен развој во тек на недели или месеци;

мултифокални симптоми-кои укажуваат на истовремено засегање на повеќе структури и делови на ЦНС и ПНС;

МРИ на мозокот може да покаже симетрични лезии, во церебелум, темпорален лобус, со засилување, потенцирање со контраст, атрофија во подоцнежни стадиуми, или може да отсуствуваат промени, посебно во раните фази;

инфламаторни промени во ликвор, изолоран аинтратекална синтеза на IgG, или истовремени олигоклонални траки во ликвор и серум, умерена Ly плеоцитоза ($<100/\mu\text{l}$), знаци за нарушена ХЛБ.

Принципи на лекување на ПНС:

1. Детекција и ресекција на туморот со цел отстранување на периферна антигена стимулација;
2. Брзо воведување на имуносупресивна терапија;
3. Симптоматско лекување.

Имунотерапија - да се започне што побрзо, во првите 4 недели од иницијалната манифестација и пред невролошкиот дефицит да достигне плато и стане иреверзибилен.[16-18].

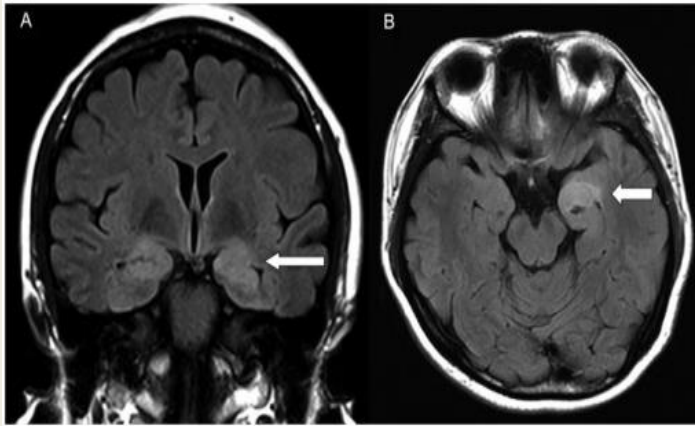
Акутен третман - или високи, пулсни дози на кортикостероиди $5 \times 1000 \text{ mg methylprednisolone IV}$, со постепена редукција per os или ИВИГ 0.4 g/kg т.т. во тек на 5 дена.

Доколку изостане ефектот плазмафереза или имуноадсорпција.

Долгорочно лекување-класични орални имуносупресиви :

azathioprine ($2-3 \text{ mg/kg/d}$),
mycophenolate mofetil ($250-1000 \text{ mg b.i.d.}$), или
per os cyclophosphamide ($1-2 \text{ mg/kg/d}$) како монотерапија, или во комбинација со КС
per os.

rituximab, на 6 месеци, или ИВИГ на интервали од 4-8 недели, или др. биолошка терапија



Освен т.н. „класични“ енцефаломиелит и лимбичен енцефалит -ЛЕ (асоцирани со антитела кон Hu, Ma, GAD, CV2/CRMP5), во последнава деценија, опишани се и нови форми, особено со идентификацијата на неколку антитела кон површинските антигени (NMDAR, VGKC, DPPX, AMPAR, GABAbR, dopamine receptor 2, mGluR5).

Пациентите со at кон антигените на површината имаат подобра прогноза, освен оние со дополнителни класични паранеопластични at.^{1,2}

Лимбичкиот енцефалит е најчесто асоциран со NMDAR-, LGI1- и Caspr2-at.

Принципите на лекување на ЛЕ со антитела кон интрацелуларни антигени е слично како кај класичните PNS.

Прогнозата е слаба, нездоволителна, со исклучок на Ma2-Ab-at асоциран енцефаломиелит кај кој приближно 30% од пациентите имаат подобрување по соодветно лекување на туморот и имунолошка терапија.³

A. Anti-NMDA receptor енцефалит (anti-NMDAR encephalitis)

Најчест тип на енцефалит посредуван од антитела, 4% од сите енцефалити¹
Нема значителен невронален губиток, но со реверзибилна дисфункција заради интернализација на NMDA рецепторите од површината на клетката.^{2,3}
Овој механизам го објаснува поволниот исход, и до комплетно опоравување кај 75% од пациентите соодветно лекувани.⁴
Акутната фаза може да трае неколку месеци и болните често овој период го поминуваат во единица за интензивна нега.
Морталитетот, често предизвикан од компликации од интентивното лекување е 7-9%.
Изразени психијатриски симптоми или поретко губиток на краткорочна меморија, напади, алтерации на свест, централна хиповентилација, автономна дизрегулација, орофацијални дискинезии...⁵
Од сите anti-NMDAR енцефалити, 38% се паранеопластични, кај млади жени, поретко кај мажи со тератоми, и кај >45 год. со карциноми.⁶
Присуството на тератомите во пораст меѓу адолесцентите: 15% кај пациенти од женски пол <14 год., 30% <18 год., и 60% >18 год. [39].
FDG PET-CT е недоволно сензитивен за детекција на добро диференцирани тератоми, негативен резултат на скенот не исклучува присуство на тумор.
МРИ на абдомен, гинеколошко испитување, ендовагинално ЕХО.

Кај деца под 12 год. возраст и мажи, anti-NMDAR енцефалит од паранеопластично потекло е поредок.

1. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW et al. Lancet Infect Dis 2010; 10: 835–844. 2. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ et al. J Neurosci 2010; 30: 5866–5875. 3. Moscato EH, Peng X, Jain A et al. Ann Neurol 2014; 76: 108–119. 4. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E et al. Lancet Neurol 2011; 10: 63–74. 5. Finke C, Kopp UA, Prüss H et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83: 195–198. 6. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I et al. Neurology 2013; 81: 1058–1063.
www.radiologycases.com/index.php/radiologycases/article/view/1566

Рекурентност на anti-NMDAR енцефалитот е кај 8-12%, повеќе автоимун тип.

Лекување: ефикасност на лекувањето врз основа на досега објавени 4 големи ретроспективни серии на пациенти¹⁻⁴

Било каков детектиран тумор веднаш се одстранува. Повеќе од 80% од пациентите се подобруваат по одстранувањето на туморот во комбинација со прволиниска имунотерапија: пулсни дози на КС, ИВИГ, или плазмафереза.⁵

Сепак, кај не-паранеопластичните случаи, прволиниската имунолошка терапија доведува до подобрување само кај приближно 50% од пациентите,^{3,5} и тоа брза ПФ, за одстранување на антителата (први 4 недели), имуноадсорпција,^{2,7} второлиниска терапија со rituximab или cyclophosphamide,⁸ подобрување до 75% од болните.^{1,4,6,8} Како ескалациона терапија со инхибитор на протеазом^{9,10} bortezomib, чиј таргет се плазма кл., според тоа редукција на at.

1. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG et al. Lancet Neurol 2008; 7: 1091–1098. 2. Irani SR, Bera K, Waters P et al. Brain J Neurol 2010; 133: 1655–1667. 3. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I et al. Lancet Neurol 2013; 12: 157–165. 4. Viacoz A, Desestret V, Ducray F et al. Neurology 2014; 82: 556–563. 5. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E et al. Lancet Neurol 2011; 10: 63–74. 7. Pham HP, Daniel-Johnson JA, Stotler BA et al. J Clin Apheresis 2011; 26: 320–325. 8. Gastaldi M, Thouin A, Vincent A. Neurotherapeutics 2016; 13: 147–162. 9. Behrendt V, Krogias C, Reinacher-Schick A et al. JAMA Neurol 2016; 73: 1251–1253. 10. Scheibe F, Prüss H, Mengel AM et al. Neurology 2017; 88: 366–370.

B. Anti - VGKC енцефалит (енцефалит со антитела кон voltage gated potassium channels-калиумови јонски канали)

Овој тип на енцефалит се презентира и во ЦНС и јукстапаранодално во периферните моторни нерви.

Антителата се насочени кон три протеини асоцирани со калиумовите канали: leucine-rich glioma inactivated-1 (LGI1), contactin-associated protein-like-2 (CASPR2) и contactin-2.¹⁻³

Поголем дел од пациентите се мажи (60-80%), најчесто над 50 год. возраст.

LGI1-at типично е асоциран со лимбичен енцефалит (ЛЕ). Хипонатремија, и во некои случаи со фациобрахијални дистонични напади (<3 сек.) кое се повторуваат многу пати во тек на денот. Во напреднат стадиум на болеста, пациентот развива генерализирани напади. Anti-VGKCat енцефалит од паранеопластично потекло е редок 0-11%.^{1,2}

Освен енцефалит, CASPR2-at може да предизвика неуромиотонија (neuromyotonia). (Isaak-Merten-ов синдром) кој се карактеризира со зголемена ексцитабилност на периферните нерви.

Morvan-ов синдром е комбинација од енцефалит, неуромиотонија со автономно засегање, и инсомнија.

Асоцијација со тумори кај 20% од пациентите.⁴

Непознато е каде сами contactin-2-at имаат патогена улога, со оглед на тоа да делуваат заедно со LGI1-at и CASPR2-at.

Пациентите со anti-VGKC енцефалит имаат поволна прогноза: скоро 75% од пациентите имаат добар одговор на имунолошка терапија.^{1,2} За разлика од anti-NMDAR енцефалитот, сепак има невродегенеративни промени покрај функционалните нарушувања (последното веројатно заради намалена експресија на AMPA рецепторот).

Малку достапни невропатолошки наоди покажуваат Ig депозити, делумно со активација на комплемент и умерена Ly инфилтрација, како и невронален губиток во хипокампусот и амигдалите. [8]

С. Други типови на енцефалити асоцирани со антитела кон антигените протеини на површината

Антитела кон DPPX (dipeptidyl-peptidase-like protein 6) се детектирани кај пациенти со мултифокални дефицити на ЦНС и дисаутономја. Ретко се асоцирани со лимфоми.

Енцефалит со антитела кон AMPAR рецепторот (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor)е асоциран со тумор кај 2/3 од случаите и се карактеризира со агресивен тек на болеста.¹

Енцефалит со антитела кон GABA рецепторот (GABAbR) е лимбичен енцефалит, а поретко оди со атаксија. Кај 50% од пациентите причина е тумор, и тоа најчесто ситноклеточен карцином на бели дробови.²

Енцефалит асоциран со антитела кон IgLON5, протеин антиген кој се наоѓа на површината на клетката, е ретко заболување од непознато потекло. Вообичаено пациентите не покажуваат задоволителен одговор на имунолошка терапија.³ Невропатолошките наоди покажуваат тауропатија, промените се во тегментумот на мезенцефалонот и хипоталамусот.

1. Lai M, Hughes EG, Peng X et al. Ann Neurol 2009; 65: 424–434. 2. Lancaster E, Lai M, Peng X et al. Lancet Neurol 2010; 9: 67–76
3. Sabater L, Gaig C, Gelpi E et al. Lancet Neurol 2014; 13: 575–586

Нарушувања на движењето (хиперкинезии, дискинезии) од паранеопластично потекло кај 80% од болни со анти NMDA receptor енцефалит.

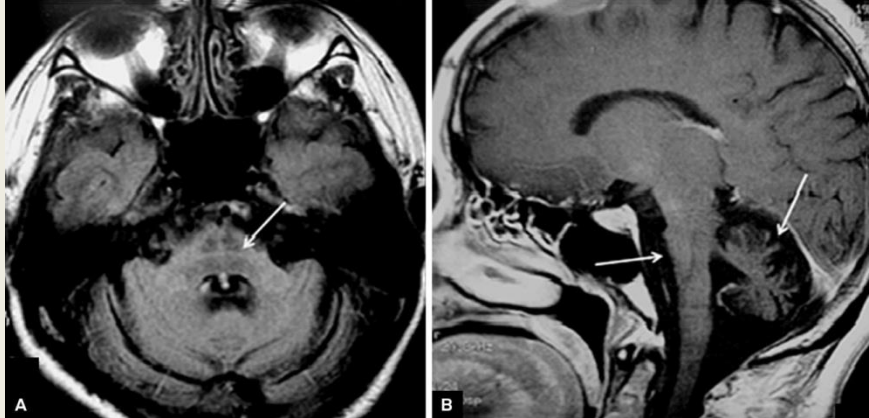
Паранеопластична хореа асоцирана со CV2 (CRMP5) антитела и ситноклеточен белодробен карцином.

Паранеопластичен енцефалит на мозочно стебло со: анти Hu антитела или анти Ri антитела.

Паранеопластичен миелит - со анти Hu, анти amphiphysin , анти CV2 (CRMP5) антитела.

Паранеопластична церебеларна дегенерација (PCD)

Кај поголем дел од болните со PCD, се детектираат антитела кон интрацелуларните антигени (Yo, Hu, Ri, Tr, Ma2, CV2/CRMP5, Amphiphysin, GAD, Zic4, ANNA3, PCA-2; спорадично, Homer3, CARPVIII, PKCγ, Ca/ARHGAP26), додека кон антигените на површината (VGCC, во комбинација со Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS); спорадично (mGluR1) и ретко.¹ Најчесто при карциноми на дојка и бели дробови.



Во клиничката слика доминира прогресивна атаксија, која врвот го достигнува во првите недели и месеци кај поголем дел од болните, 50-70% стануваат зависни од количка во тој период.¹ Кај повеќето, оваа состојба е предизвикана од иреверзибилен губиток на Purkinje-овите клетки. Прогнозата на оние болни со интрацелуларни антигени е неповолна, посебно со Hu- or Yo-, CV2/CRMP5-at.²

Лекување: третман на тумор, имунолошка терапија, а од симптоматска: кај пациенти со церебеларен тремор може propranolol (30-180 mg/ден), primidone (30-500 mg/ден), topiramate (25-100 mg/ден), или clonazepam (1.5-6 mg/ден).³

1. Jarius S, Wildemann B. J Neuroinflammation 2015; 12: 161. 2. Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B et al.. Brain J Neurol 2003; 126: 1409–1418 . 3. Tremor. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.Im Internet www.dgn.org Stand: Sep. 2012

Lambert-Eaton-ов мијастеничен синдром (LEMS)

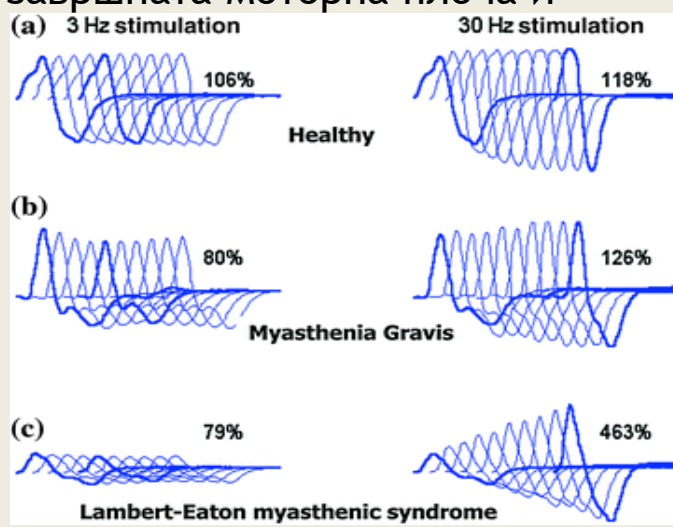
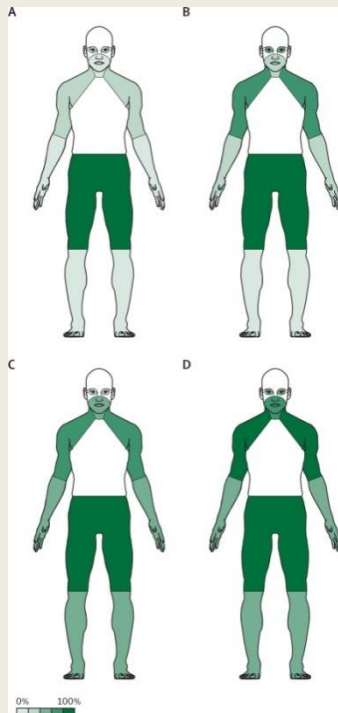
LEMS е асоциран со белодробен карцином и антитела кон пресинаптички P/Q-type VGCC кај 50-60% и 85% од случаите, соодветно.¹ Може да биде предизвикан и од простатичен карцином или тимом.

Додека LEMS е со тумор асоциран кај мажи >40 год., има типчно автоимуно потекло кај млади жени.

Пациентите кои се серопозитивни на anti-SOX1-at (може и anti-Hu-at) обично имаат белодробен карцином.

Пресинаптичката дисфункција предизвикана од anti-VGCC-at доведува до намалено ослободување на ACh во завршната моторна плоча и мускаринските синапси на автономниот нервен систем.

Класичен LEMS : генерализирана слабост (често поизразена проксимално на долните екстремитети, ослабени рефлекс, слабост, и вегетативни нарушување (сува уста, констипација, импотенција ..)



1. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lancet Neurol 2011; 10: 1098–1107

Лекување:

терапија на туморот, вклучително ресекција и хемотерапија, која може да има и имуносупресивен ефект.

Симптоматска терапија може да ја подобри невромускулната трансмисија до клинички релевантно ниво.

3,4-diaminopyridine го зголемува ослободувањето на ACh и може постепено да се зголемува дозата (несакани ефекти: епилептични напади, аритмии) до таргет дозата (4×10 mg/ден- 5×20 mg/ден).¹

Кај рефракторни случаи, може и pyridostigmine (3×30 mg/ден- 6×60 mg/ден) (со постсинаптичко дејство).

Доколку терапискиот одговор е недоволен, methylprednisolon може да се комбинира со azathioprine; кај тешки случаи, повторувани циклуси на ИВИГ или плазмафереза.²

Прогнозата на со тумор асоциран LEMS е полоша од автоимуниот тип.

1. Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert- Eaton-Syndroms. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Im Internet: www.dgn.org Stand: Sep. 2014 2. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lancet Neurol 2011; 10: 1098–1107

Паранеопластичен миозит



Дерматомиозитот кај 30% од пациентите е од паранеопластично потекло, а во присуство на тумори може да се манифестираат и полимиозит и некротизирачки миозит.

Фактори кои одат во прилог на паранеопластичната етиологија на миозитот се напредната возраст, машки пол, некроза на кожата, и дисфагија.¹

Детекцијата на anti-155/140-at при отсуство на класични антитела (anti-Jo-1, anti-PM-Scl, anti-U1-RNP, anti-U3-RNP, anti-Ku) е кај 94% од болните асоцирана со паранеопластично потекло.²

Иако антисинтетаза антителата се типично асоцирани со автоимуна етиологија, нивното присуство со сигурност не исклучува паранеопластична етиологија³

Најчесто дерматомиозитот се јавува со карцином на овариуми, дојка, бели дробови, панкреас, ГИТ или колоректални карциноми, а полимиозитот е асоциран со белодробен, карцином на бешика или лимфом.⁴

1. Wang J, Guo G, Chen G et al. Br J Dermatol 2013; 169: 838–847. 2. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV et al. Ann Rheum Dis 2007; 66: 1345–1349. 3. Rozelle A, Trieu S, Chung L...J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis 2008; 14: 285–288. 4.Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B et al. Lancet 2001; 357: 96–100

Се предпоставува дека вкрстената реакција помеѓу недиференцираните миобласти и туморските клетки е предизвикана од презентацијата, експресијата на идентични антигени.¹

Текот на обете заболувања е поврзан: при рецидив на туморот, доаѓа до влошување на слабоста на мускулите, а ефикасното лекување на туморот ја подобрува мускулната сила.²

Лекување:

имуносупресија со methylprednisolon 1-2mg/kg/ден 2-4 недели, или пулсни дози од 500mg/ден 3-5 дена, потоа постепенa редукција заедно со azathioprine (2-3 mg/kg) или methotrexate (7.5-25 mg/неделно)³ + ИВИГ, ПФ,

Rituximab, mycophenolate mofetil , cyclophosphamide-тешки, рефрактерни случаи

1. Suber TL, Casciola-Rosen L, Rosen A. Nat Clin Pract Rheumatol 2008; 4: 201–209. 2. Dankó K, Ponyi A, Molnar AP et al. Curr Opin Rheumatol 2009; 21: 594–598. 3. Myositissyndrome, Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Im Internet: www.dgn.org Stand: Sep. 2014

Paraneoplastic polyneuropathy (pPNP)

Често претходи на клиничката манифестација на туморот.¹ Онконеуралните антитела се детектираат кај 80% од болните, примарно anti-Hu- (често асоцирано со белодробен карцином) или anti-CV2/CRMP5-at (со белодробен карцином, тимом или неуроендокрини тумори). Периферно засегање комбинирано со карактеристично засегање на ЦНС се јавува при присуство на anti-amphiphysin-, anti-Yo-, anti-Ri-, anti-Tr-, или anti-PCA2-at .2



Оштетување на периферните сензорни ганглии доведува до субакутна сензорна, често асиметрична полиневропатија со болка, парестезии или сензорна атаксија (класична субакутна сензорна полиневропатија). Болните со автономно, вегетативно засегање имаат ортостатска хипотензија, импотенција, анхидроза, и sicca -синдром. EMNG - разграничува аксонска или демиелинизирачка варијанта. Ликвор-умерена протеинорахија и интратекална синтеза на IgG, наод кој може погрешно да се толкува како при CIDP.

Генерално, имунолошката терапија нема задоволителен ефект кај болните со pPNP.³

Невропатската болка може со: pregabalin (75-600 mg/ден), gabapentin (300-3600 mg/ден) или carbamazepine (200-1200 mg/ден), доколку е потребно во комбинација со amitriptyline (25-75 mg/ден).

1. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. Eur J Neurol 2006; 13: 682–690 2. Klein CJ. Handb Clin Neurol 2016; 133: 417–446 3. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 479–482



Paraneoplastic Opsoclonus (involving eye movement) - Myoclonus -OMS

Обично се јавува во рана детска возраст и кај возрасни.
За разлика од другите класични ПНС, може да има хроничен релапсирачки тек.

Децата под 5 год. возраст со OMS се серонегативни
за антитела (освен ретко за anti-Hu at) и
околу 50% се асоцирани со неуробластом.¹

Кај возрасните со OMS 40% се од паранеопластично
потекло, и 60% се идиопатски или веројатно
параинфективни (HIV, паротит, CMV, EBV).²

Кај оние над 50 год. со OMS, белодробен карцином,
или на дојка (со anti-Ri at најчесто); поретко at кон интрацелуларни антигени (Hu, Ma2,
amphiphysin, CV2/ CRMP5), а кај поедини случаи и at кон површинските антигени (GABAbR,
NMDAR, DPPX, and α -GlyR).

Се лекува со имунотерапија (како и останатите, а како
симптоматска терапија се користат Clonazepam ($3 \times 0.5-2$ mg/ден)
или propranolol ($3 \times 40-80$ mg/ден).

