

Nasljedne i stečene bolesti neuromuskularne spojnice u djece - novosti i smjernice u dijagnostici i terapiji

Nina Barišić¹, Vanja Ivanović¹, Branka Bunoza¹, Antonija Jakovčević², Jasna Slaviček¹, Ante Sasso³, Jadranka Sertić⁴, Milivoj Novak¹

Neuromuskularna spojnica povezuje akson i skeletni mišić. Nasljedne i stečene bolesti koje zahvaćaju presinaptički, intrasinaptički i postsinaptički dio neuromuskularne spojnice uzrokuju zamor i slabost mišića. Genetički poremećaji uzrokuju oštećenje granica sigurnosti neuromuskularne transmisije. Autosomno dominantan obrazac nasljeđivanja slijede bolesti sporih kanala, a autosomno recesivne bolesti su češće i karakterizirane težim kliničkim tijekom, kao što je u presinaptičkom defektu, deficitu rapsina i u bolestima brzih kanala. Stečene bolesti neuromuskularne spojnice su mijastenija gravis, Lambert-Eatonov sindrom, botulizam, prolazna novorođenačka mijastenija te sindrom inaktivacije fetalnih acetilkolinskih receptora. Juvenilna mijastenija gravis najčešće je udružena s protutijelima na acetil-kolinske receptore, dok je timom u djece s juvenilnom mijastenijom gravis izuzetno rijedak. Cilj je prikazati varijabilnost kliničke slike bolesti neuromuskularne spojnice, složenost dijagnostičkog postupka osobito molekularno-genetičke dijagnostike te najnovije spoznaje o terapijskom pristupu. Napredak u razumijevanju molekularno-genetičke etiologije i patogeneze kongenitalnih mijasteničkih sindroma je značajan i za dijagnozu, ali i za odabir odgovarajuće terapije. Klinička prezentacija mijastenije gravis u djece je vrlo heterogena, terapija je djelotvorna, no potrebna su dodatna kontrolirana klinička ispitivanja kao i kliničke dijagnostičke i terapijske smjernice.

Ključne riječi: neuromuskularna spojnica; kongenitalni mijastenički sindromi; mijastenija gravis, dijagnostika, terapija

UVOD

Neuromuskularna spojnica (NMS) povezuje završetke živčanih vlakana (presinaptički dio) i skeletni mišić (postsinaptički dio) preko sinaptičke pukotine (sinapse), te služi u prijenosu motornog akcijskog signala. Bolesti neuromuskularne spojnice mogu biti nasljedne ili stečene i mogu zahvatiti presinaptički, intrasinaptički ili postsinaptički dio NMS-a. Dovede do oštećenja granica sigurnosti neuromuskularne transmisije (1, 2, 3), a klinički se očituju zamorom i slabošću mišića. Genetički poremećaji uzrok su kongenitalnom mijasteničkom sindromu. Stečene bolesti NMS-a su mijastenija gravis, Lambert-Eatonov sindrom, botulizam, prolazna novorođenačka mijastenija, sindrom inaktivacije fetalnih acetilkolinskih receptora (AChR), kao i otrovanja organofosfatima (1). Kongenitalni mijastenički sindromi (KMS) skupina su nasljednih poremećaja NMS-a učestalosti od 1:500 000 do

1:1 000 000 (1, 4). Nasljeđuju se autosomno dominantno ili autosomno recesivno. Riječ je o klinički i genetički heterogenoj skupini bolesti, koje su uzrokovane mutacijama 13 dosad poznatih gena i rezultiraju defektima presinaptičkih proteina, proteina sinaptičke bazalne lamine ili postsinap-

¹ Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Kišpatićeva 12, Zagreb

² Zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Kišpatićeva 12, Zagreb

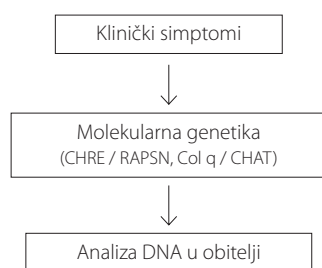
³ Zavod za dječju neurologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Istarska 43, Rijeka

⁴ Zavod za kliničku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Kišpatićeva 12, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

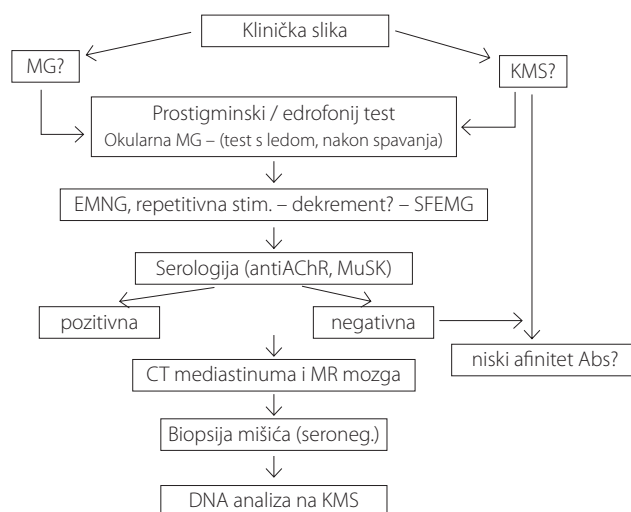
Prof. dr. sc. Nina Barišić, dr. med., Klinika za pedijatriju, Zavod za dječju neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: barisic.nina@gmail.com

Primljeno/Received: 18. 2. 2013., Prihvaćeno/Accepted: 7. 3. 2013.



SLIKA 1. Dijagnostički postupnik u kongenitalnom mijasteničkom sindromu

tičkih proteina (5, 6, 7). Najčešće mjesto defekta je post-sinaptički dio neuromuskularne spojnice. Presinaptički defekt uzrokovan je mutacijom gena *ChAT* na kromosomu 10q11 koji kodira enzim acetil-kolin transferazu, što dovodi do smanjene resinteze, smanjenog vezikularnog punjenja, smanjenja broja vezikula i smanjenja otpuštanja acetil-kolina iz živčanih okrajina (8). Mutacija gena *ColQ* koji kodira acetil-kolin esterazu (ACHE) uzrok je sinaptičkom defektu (9). Postsinaptički defekti uključuju promjene strukture, agregacije, položaja ili stabilnosti receptora acetil-kolina. Uzrokuju ih mutacije podjedinica AchR-a ili mutacije proteina pridruženih AchR-u kao što su rapsin (10, 11, 12), mišićno specifična kinaza (MUSK), alfa podjedinice natrijevih kanala (SCNA4) i *down of stream* kinaze (DOK7) (13, 14). Mutacije gena mijenjaju kinetičke karakteristike receptora ili dovode do nedostatka ekspresije receptora na mišićnoj membrani. Primarne funkcionalne (kinetičke) abnormalnosti AchR-a manifestiraju se kao bolest sporih i bolest brzih kanala (15). Bolest sporih kanala povezana je s povećanim odgovorom na acetil-kolin (Ach), a najčešći je uzrok mutacija ϵ -podjedinice receptora Ach (16, 17, 18). Bolest brzih kanala karakterizirana je smanjenim afinitetom za Ach i posljedično smanjenim odgovorom na Ach (19). Ovisno o tipu bolesti, KMS se očituje velikim brojem različitih znakova i simptoma koji se mogu manifestirati od prvog dana života i uključuju okularne (ptoza, oftalmopareza), zatim bulbarne simptome povezane s oštećenjem i disfunkcijom mišića koje inerviraju kranijalni živci (otežano sisanje, hranjenje, slab plač) ili generaliziranu slabost i zamor (1, 4, 5, 20). Pojedini KMS-i karakterizirani su intermitentnim krizama uz recidivirajuće apneje i razvoj respiratorne insuficijencije (10, 21). Dijagnostički postupnik obuhvaća prostigminski/edrofonij test, elektromiografiju s repetitivnom stimulacijom, biopsiju mišića, ali i složene imunocitokemijske i elektrofiziološke tehnike (1, 22) (Slika 1). Konačna dijagnoza potvrđuje se molekularno-genetičkom analizom. Diferencijalno dijagnostički valja isključiti ostale neurološke bolesti koje se očituju sličnom simptomatologijom, uključujući stečene (mijasteniju gravis, akutni diseminirani encefalomijelitis, Guillain Barreov sindrom, tumore mozga) te nasljedne bolesti (kongenitalne mišićne distrofije i miopatije, mitohondrijske i ostale me-



SLIKA 2. Dijagnostički postupnik u mijasteniji gravis

taboličke encefalomiopatije) (1). U terapiji se, ovisno o vrsti i tipu bolesti, primjenjuju inhibitori ACHE-a i efedrin (23, 24).

Mijastenija gravis (MG) stečena je, tj. autoimunosna bolest neuromuskularne spojnice. Učestalost juvenilne MG-a iznosi 10% od ukupnog broja bolesnika s MG-om, a učestalost u dječjoj populaciji iznosi 5 do 10:1 000 000 (1). Svaki deseti bolesnik s MG-om boluje od barem jedne pridružene autoimunosne bolesti (bolesti štitnjače, Morvanov sindrom, neuromijelitis optica) (25, 26). U 70-80% slučajeva MG je udružen s protutijelima na receptore acetil-kolina, u manjem broju djece prisutna su protutijela na mišić-specifičnu kinazu (anti-MUSK) ili druga rjeđa protutijela (26, 27). Prema kliničkoj prezentaciji MG se najčešće dijeli prema Ossermanovoj podjeli na I.-okularna mijastenija; II. A-blaga generalizirana mijastenija sa sporom progresijom; II. B-umjerena generalizirana mijastenija s teškom slabošću mišića koje inerviraju moždani živci te poprečno prugastih mišića, bez kriza (slabiji odgovor na terapiju); III.-akutna fulminantna mijastenija uz brzu progresiju s teškim simptomima s respiratornim krizama i lošim odgovorom na terapiju te visokom učestalošću timoma, uz visoku smrtnost; IV.-kasna teška mijastenija u odraslih, koja obuhvaća sve simptome od I. do III. stupnja (1). Dijagnostički postupnik uključuje prostigminski/edrofonij test, test ledom u slučaju okularne mijastenije, elektromiografiju s ispitivanjem repetitivne stimulacije, serološke pretrage, tj. određivanje protutijela na AchR/anti-MUSK protutijela, kao i slikovne tehnike (računalna tomografija prsnoga koša) radi potvrđivanja, odnosno isključenja timoma (1, 25, 27) (Slika 2). U diferencijalnoj dijagnozi važno je razmotriti druge bolesti koje se prezentiraju bulbarnom simptomatologijom ili slabošću mišića kao što su tumori moždanog debla i multipla skleroza, pa je stoga u okviru obrade indicirano obaviti i magnetnu rezonanciju mozga te cervikalnog i torakalnog segmenta kralježnične

moždine. Potrebno je isključiti bolesti motoneurona, mio-patije i miozitis (1). U liječenju MG-a primjenjuju se piridostigmin, kortikosteroidi, azatioprin, plazmafereza, intraven-ski γ -imunoglobulini, a kao alternativni izbor su neki imuno-modulatorni ili citotoksični lijekovi. U slučaju neučinkovitosti medikamentozne terapije, terapija izbora je kirurško uklo-njenje timusa (28, 29, 30, 31).

Lambert-Eatonov sindrom (LEMS) u djece je rijedak auto-imunosni poremećaj transmisije neuromuskularne spojnice u kojem protutijela inhibiraju presinaptičko otpuštanje ace-tilkolina. Klinički se očituje diplopijom, ptozom, suhim usti-ma, hipohidrozom i opstipacijom. Protutijela na P/Q-tip na-ponski regulirane kalcijeve kanale (VGCC) prisutna su u 85% slučajeva. Osim njih, u serumu bolesnika mogu se naći i pro-tutijela na sinaptotagmin, M1 tip muskarinskih acetilkolin-skih receptora i SOX1 (32). LEMS je u 50-60% slučajeva usko vezan s mikrocelularnom karcinomom pluća u odraslih. Dijagnostički je značajno da pri ispitivanju repetitivne sti-mulacije dolazi do povećanja amplitude evociranog po-tencijala nakon maksimalne kontrakcije. U terapiji se pri-mjenjuje 3,4 diaminopiridin, zatim imunoglobulini *i.v.* te plazmafereza (1).

Prolazna novorođenačka mijastenija i sindrom inaktivacije fetalnih acetilkolinskih receptora stečeni su poremećaji NMS-a koji se javljaju u novorođenčadi čije majke boluju od MG-a te rjeđe od nekih drugih autoimunih bolesti (sistem-nog lupus eritematodesa, neuromijelitis optika). Prolazna novorođenačka mijastenija razvija se u 10-15% novorođe-nčadi zbog prelaska cirkulirajućih protutijela anti-AchR-a kroz posteljicu. Redovito uzimanje terapije u majke značajno reducira pojavnost i težinu bolesti u djeteta (1). Sindrom inaktivacije fetalnih acetilkolinskih receptora razvija se u slučaju visokih titra fetalnih protutijela na AchR koji djeluju na receptor acetil-kolina u kritičnom razdoblju maturacije fetalnih mišićnih vlakana, te dovodi do trajne generalizirane slabosti, osobito lične i bulbarne muskulature. Artrogripoza u novorođenčeta može biti uzrokovana visokim titrom anti-AchR protutijela u majki s MG-om (33).

Botulizam je stečeni poremećaj prijenosa neuromuskular-nog signala koji je posljedica infekcije gram-pozitivnim ba-cilom *Clostridium botulinum* iz konzervirane hrane, plodova mora, iz zagađene rane i drugih izvora. Toksin A djeluje na presinaptički dio NMS-a čime blokira otpuštanje acetil-koli-na. Dokazuje se u stolici, ispirom rektuma te u serumu i kontaminiranoj hrani, a potvrđuje se biološkim pokusom na mišu. Elektrofiziološki repetitivnom stimulacijom izraženo je povećanje amplitude (inkrement). U terapiji je važna primje-na antitoksina unutar 24h od pojave simptoma koji se očituju midrijazom, zamućenjem vida, diplopijom i ptozom, disfagijom, bradikardijom, tihim plačem, hipohidrozom, hi-potenzijom uz retenciju mokraće, opstipacijom, hipoto-

nijom, razvojem descendente paralize i respiratorne insufi-cijencije (1, 34).

Pri otrovanju organofosfatima (insekticidi, herbicidi, nervni plinovi-sarin, soman) dolazi do toksičnog učinka na ACHE, što uzrokuje kolinergičnu hiperaktivnost. Elektrofiziološki znakovi odgovaraju kongenitalnom deficitu ACHE-a te je specifično da repetitivna stimulacija od 2 do 20 Hz produ-ci-ra karakterističan dekrementni-inkrementni oblik. Klinički se očituju znakovima hiperaktivnosti muskarinskih i nikotin-skih receptora: povraćanjem, proljevom, inkontinencijom mokraće, pojačanom salivacijom, mišićnom slabošću, bronhoopstrukcijom, razvojem respiratorne insuficijencije, poremećajem svijesti do kome te konvulzijama. U terapiji se primjenjuju atropin, pralidoksim i benzodiazepini (1).

RASPRAVA I ZAKLJUČCI

Neuromuskularna spojica veza je između živčanih okrajina i mišića, detaljno istražene anatomije, ultrastrukture i pri-padajućih fizioloških mehanizama. Molekularna dijagno-stika u nasljednih bolesti NMS-a značajna je pri odabiru te-rapijskog pristupa kao i za prognozu bolesti. Različiti tipovi mutacija, uključujući besmislene, nulte, rezne i kromo-somske mikrodelecije uzrok su KMS-a. Bolesnici su najčešće složeni heterozigoti u okviru autosomno recesivnog načina nasljeđivanja, rjeđe autosomno dominantnog, što upućuje na važnost analize DNA u zahvaćenih obitelji i na značenje genetičkog savjetovanja (5, 6).

Analizom DNA postavlja se precizna molekularno genetička dijagnoza tek u najviše 30-60% slučajeva KMS-a. Zamijeće-no je da neke mutacije u okviru KMS-a (npr. mutacije koje uzrokuju nedostatak Ach receptora) slijede specifičnu geo-grafsku i etničku raspodijeljenost unutar Europe, pa stoga poznavanje zastupljenosti određenog tipa mutacije omo-gućuje ciljani skrining mutacija i vodi prema učinkovitijem postavljanju molekularne dijagnoze. S obzirom na kliničku heterogenost KMS-a, treba istaknuti važnost što detaljnijeg definiranja fenotipskih karakteristika pojedinih tipova bole-sti. Naime, temeljem fenotipa moguće je odrediti tip mišićne slabosti, usmjeriti molekularno-genetičku analizu prema određenom genotipu, koji određuje terapijski izbor i tijek bolesti. Ciljana analiza mutacije također pridonosi korelaciji genotipa i fenotipa (9, 10, 20).

Lijekovi koji su učinkoviti u liječenju jednog tipa KMS-a, mogu štetiti u drugom tipu bolesti, te se stoga terapija usmjerava tek pošto je identificiran defekt u neuromusku-larnoj transmisiji. Inhibitori acetilkolinesteraze koji djeluju kao „pojačivači“ sinaptičkog odgovora na Ach, djelotvorni su u slučajevima kad je prisutan smanjen odgovor na Ach, kao što je u bolesnika u kojih postoji primarni nedostatak acetilkolinskih receptora (AchR). Bezuspješni su, pa čak i

potencijalno opasni, u bolesnika s nedostatkom ACHE-a, DOK-7 mijasteniji i KMS-u uzrokovanom mutacijama β -2 laminina. Ograničenog su djelovanja u KMS-u koji je uzrokovan mutacijama gena enzima MUSK, kao i nekim mutacijama agrina i plektina. Za učinak efedrina, simpatikomimetika s α - i β -adrenergičkim djelovanjem, dosad nije nađen točan farmakološki mehanizam djelovanja, ali je njegova učinkovitost potvrđena posebno u terapiji kongenitalnog mijasteničkog sindroma s nedostatkom ACHE-a, mutacijama β 2-laminina i DOK-7 (16, 18, 23, 24).

U bolesnika s mijastenijom gravis dijagnozu katkad maskiraju mijasteniji pridružene bolesti. Prilikom razmatranja terapije u bolesnika s MG-om važno je osigurati timski pristup koji uključuje neuropedijatrijsku obradu, preporuke dijetetičara, logopeda, fizijatra te potporu psihologa ili psihijatra (25, 26). U slučaju neuspjeha terapije piridostigminom i kortikosteroidima te imunosupresivima, terapija izbora je timektomija (29). Povezanost između timusa i MG-a i dalje je predmet istraživanja brojnih znanstvenika. Na tkivu timusa izraženi su receptori za acetil-kolin za koje se smatra da imaju važnu patofiziološku ulogu u nastanku MG-a i zajedno sa specifičnom imunološkom disfunkcijom ($CD4+T_H$ limfocita) trigerirajući su mehanizam u mijasteniji rane dobi (35). Timom u djece s juvenilnom mijastenijom gravis izuzetno je rijedak. Dugoročna prognoza nakon timektomije je povoljna te je moguće postići potpunu remisiju bez potrebe za dodatnom terapijom (29, 36, 37). Bolji rezultati u bolesnika s teškim i umjerenim oblicima seropozitivnog MG-a postižu se u postpubertetnom razdoblju. Nepovoljni ishod nakon timektomije je rijedak, a povećana učestalost recidiva mijasteničkih kriza povezuje se sa stadijem bolesti II.b, III.b i IV. prema Ossermanovoj klasifikaciji, prisutnosti timoma i u slučaju većih postoperativnih komplikacija. Poslije timektomije opisani su slučajevi serokonverzije kad osoba koja je bila anti-AchR pozitivna postane anti-MUSK pozitivna, što implicira drukčiji terapijski odabir s obzirom na to da u mijasteniji s anti-MUSK protutijelima postoji slab odgovor ili čak intolerancija na inhibitore ACHE-a (27, 38).

Napredak u razumijevanju molekularno-genetičke etiologije i patogeneze kongenitalnih mijasteničkih sindroma doveo je do racionalizacije terapije te je zaslužan za povećanje kakvoće života kao i za stopu preživljenja u nekih bolesnika. Liječenje mijastenije gravis u djece često je vrlo zahtjevno, ali i djelotvorno, te iziskuje multidisciplinarni pristup. Protutijela na AchR u majke povećavaju rizik za pojavu novorođenačke mijastenije, a terapija MG-a u majke značajno reducira pojavnost i težinu bolesti u djeteta. S obzirom na kliničku heterogenost bolesti neuromuskularne spojnice i kompleksnost dijagnostičkog i terapijskog pristupa, potrebna su dodatna kontrolirana klinička ispitivanja kao i kliničke smjernice za dijagnostiku i terapiju u djece sa sumnjom na bolesti neuromuskularne spojnice.

ZAHVALA

Zahvaljujem prof. Hannsu Lochmülleru, dr. Juliani Müller i doc. Angeli Abicht, Ludwigs Maximilians Universität i Friedrich Baur Institut u Münchenu, za suradnju u molekularno genetičkoj dijagnostici kongenitalnog mijasteničkog sindroma.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None.

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None.

DOPRINOSI AUTORA/DECLARATION OF AUTHORSHIP

Barišić N. – pisanje rada, dijagnostička obrada bolesnika i tumačenje rezultata/writing paper, diagnostic evaluation of patients and interpretation of results

Ivanović V. – pisanje rada, pretraživanje literature, prikupljanje podataka, izrada slika/writing paper, literature search, data collection, making figures

Bunoza B. – obrada podataka, pretraživanje literature/evaluation of data, literature search

Jakovčević A. – dijagnostika bolesnika, tumačenje podataka/diagnostic evaluation of patients, interpretation of results

Slaviček J., Sasso A., Sertić J., Novak M. – tumačenje podataka/interpretation of results

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili the Unified Competing Interest form na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

1. Barišić N. Bolesti neuromuskularne spojnice. U: Barišić N i sur. Pedijatrijska neurologija. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2009:366-74.
2. Spillane J, Beeson DJ, Kullmann DM. Myasthenia and related disorders of the neuromuscular junction. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010;81:850-7.
3. Finsterer J, Papic L, Auer-Grumbach M. Motor neuron, nerve, and neuromuscular junction disease. Curr Opin Neurol. 2011;24:469-74.
4. Lorenzoni PJ, Scola R He, Kamoi Kay CS, Werneck LC. Congenital myasthenic syndrome: A brief review. Pediatr Neurol. 2012;46:141-8.
5. Engel AG. Current status of the congenital myasthenic syndromes. Neuromusc Dis. 2012;22:99-111.
6. Chaouch A, Beeson D, Hantai D, Lochmüller H. 186th ENMC International Workshop: Congenital myasthenic syndromes. Neuromusc Dis. 2012;22:566-76.
7. Engel AG, Shen XM, Selcen D, Sine SM. What have we learned from the congenital myasthenic syndromes. J Mol Neurosci. 2010;40:143-53.
8. Maselli R. Choline acetyltransferase mutations in myasthenic syndrome due to deficient acetylcholine resynthesis. Muscle Nerve. 2003;27:180-7.
9. Wargon P, Richard T, Kuntzer, et al. Long-term follow-up of patients with congenital myasthenic caused by COLQ mutations. Neuromusc Dis. 2012;22:318-24.
10. Burke G, Cossins J, Maxwell S, et al. Distinct phenotypes of congenital acetylcholine receptor deficiency. Neuromusc Dis. 2004;14:356-64.
11. Gaudon K, Pénisson-Besnier I, Chabrol B, et al. Multiexon deletions account for 15% of congenital myasthenic syndromes with RAPSIN mutations after negative DNA sequencing. J Med Genet. 2010;47:795-6.

12. Leshinsky-Silver E, Shapira D, Yosovitz K, Ginsberg M, Lerman-Sagie T, Lev D. A novel mutation in the TPR6 domain of the *RAPSN* gene associated with congenital myasthenic syndrome. *J Neurol Sci.* 2012;316:112-5.
13. Bergamin E, Hallock PT, Burden SJ, Hubbard SR. The cytoplasmic adaptor protein Dok7 activates the receptor tyrosine kinase MuSK via dimerization. *Mol Cell.* 2010;39:100-9.
14. Hamuro J, Hishida Y, Higuchi O, Yamanashi Y. The transcription factor Sp1 plays a crucial role in dok-7 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;408:293-9.
15. Engel AG, Sine SM. Current understanding of congenital myasthenic syndromes. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5:308-21.
16. Chaouch A, Müller JS, Guergueltcheva V, et al. A retrospective clinical study of the treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome. *J Neurol.* 2012;259:474-81.
17. Chevessier F, Peter C, Mersdorf U, et al. A new mouse model for the slow-channel congenital myasthenic syndrome induced by the AChR ϵ L221F mutation. *Neurobiol Dis.* 2012;45:851-61.
18. Sadeh M, Shen X-M, Engel AG. Beneficial effect of Albuterol in Congenital myasthenic syndrome with epsilon-subunit. *Muscle Nerve.* 2011;44:289-91.
19. Palace J, Lashley D, Bailey S, et al. Clinical features in a series of fast channel congenital myasthenia syndrome. *Neuromusc Dis.* 2012;22:112-7.
20. Ben Ammar A, Petit F, Alexandri N, et al. Phenotype genotype analysis in 15 patients presenting a congenital myasthenic syndrome due to mutations in *DOK7*. *J Neurol.* 2010;257:754-66.
21. Barisic N, Müller JS, Paucic-Kirincic E, et al. Clinical variability of CMS-EA (congenital myasthenic syndrome with episodic apnea) due to identical *CHAT* mutations in two infants. *Eur J Paediatr Neurol.* 2005;9:7-12.
22. Pitt MC. Nerve conduction studies and needle EMG in very small children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16:285-91.
23. Schara U, Lochmüller H. Therapeutic strategies in congenital myasthenic syndromes. *Neurotherapeutics.* 2008;5:542-7.
24. Schara U, Barisic N, Deschauer M, et al. Ephedrine therapy in eight patients with congenital myasthenic syndrome due to *DOK7* mutations. *Neuromuscul Disord.* 2009;19:828-3.
25. Finnis MF, Jayawant S. Juvenile myasthenia gravis: A paediatric perspective. *Autoimmune Dis.* 2011;2011: 404101. doi: 10.4061/2011/404101.
26. Evoli A. Acquired myasthenia gravis in childhood. *Curr Opin Neurol.* 2010;23:536-40.
27. Leite MI, Waters P, Vincent A. Diagnostic use of autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmunity.* 2010;43:371-9.
28. Gilhus NE, Owe JF, Midelfart Hoff J, Romi F, Skeie GO, Aarli JA. Myasthenia gravis: A review of available treatment approaches. *Autoimmune Dis.* 2011;2011:847393. doi: 10.4061/2011/847393
29. Ware TL, Ryan MM, Kornberg AJ. Autoimmune myasthenia gravis, immunotherapy and thymectomy in children. *Neuromusc Dis.* 2012;22: 118-21.
30. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, et al. Evidence-based guideline: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders. *Neurology.* 2012;78:1009-15.
31. Koul R, Al Futaisi A, Abdwani R. Rituximab in severe seronegative juvenile myasthenia gravis: Review of the literature. *Pediatr Neurol.* 2012;47:209-12.
32. Suzuki S. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). *Brain Nerve.* 2010;62:419-26.
33. D'Amico A, Bertini E, Bianco F, et al. Fetal acetylcholine receptor inactivation syndrome and maternal myasthenia gravis: A case report. *Neuromusc Dis.* 2012;22:546-8.
34. Fenicia L, Anniballi F. Infant Botulism. *Ann Ist Super Sanità.* 2009;45: 134-46.
35. Mays J, Butts CL. Intercommunication between the neuroendocrine and immune systems: Focus on myasthenia gravis. *Neuroimmunomodulation.* 2011;18:320-7.
36. Chen Z, Luo H, Peng Y, et al. Comparative clinical features and immune responses after extended thymectomy for myasthenia gravis in patients with atrophic versus hyperplastic thymus. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:212-8.
37. Pineles SL, Avery RA, Moss HE, et al. Visual and systemic outcomes in pediatric ocular myasthenia gravis. *Am J Ophthalmol.* 2010;150:453-9.
38. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve.* 2010;44:36-40.

SUMMARY

Hereditary and acquired disorders of neuromuscular junction in children – novel approach in diagnosis and therapy

Nina Barišić, Vanja Ivanović, Branka Bunoza, Antonija Jakovčević, Jasna Slaviček, Ante Sasso, Jadranka Sertić, Milivoj Novak

Neuromuscular junction is the site of communication between motor nerve axons and skeletal muscle fibers. Hereditary and acquired disorders affect presynaptic, intrasynaptic or postsynaptic part of neuromuscular junction causing muscle fatigue and weakness. Genetic defects cause abnormal neuromuscular transmission. Autosomal dominant disorders present as slow channel disease; autosomal recessive are more common and characterized by severe clinical course, as in presynaptic defect, fast channel disorders and rapsyn deficiency. Acquired neuromuscular diseases are myasthenia gravis, Lambert-Eaton syndrome, botulism, transient neonatal myasthenia gravis and fetal acetylcholine receptor inactivation syndrome. Juvenile myasthenia gravis is usually associated with anti-acetylcholine receptor antibodies, while thymoma in children associated with juvenile myasthenia gravis is extremely rare. The aim is to present the variability of clinical presentation in neuromuscular junction disorders, the complexity of diagnostic approach, especially molecular-genetic diagnosis, and novel therapeutic options. Improvement in the understanding of the molecular-genetic etiology and pathogenesis of congenital myasthenic syndrome is significant not only for diagnosis, but also for selection of the most appropriate therapeutic approach. Clinical presentation of myasthenia gravis in children is very variable, therapy is effective, but additional controlled clinical trials and clinical and diagnostic guidelines are still required.

Keywords: neuromuscular junction diseases; myasthenia gravis; myasthenic syndromes, congenital