

MIJASTENIJA GRAVIS UDRUŽENA S AUTOIMUNOM KANALOPATIJOM I MIJEŠANOM BOLEŠĆU VEZIVNOG TKIVA

BRANKA BUNOZA¹, NINA BARIŠIĆ¹, IVAN LEHMAN¹, PETRA GRĐAN¹, ANGELA VINCENT³, SLOBODAN GALIĆ¹,
MILIVOJ NOVAK¹, ZVONIMIR PURETIĆ², JASNA SLAVIČEK², DUBRAVKA BOSNIĆ⁴

Ionski kanali su ključni elementi u signalizaciji neurona i sinaptičkoj transmisiji. Protutijela na kalijeve kanale regulirane naponom uzrokuju poremećaj u neuromuskularnoj transmisiji, javljaju se udružena sa stečenom neuromiotonijom i sličnim poremećajima kao što su Morvanov sindrom i limbički encefalitis. Mijastenija gravis autoimunosni je poremećaj neuromuskularne sinapse. Petnaestgodišnja djevojka se klinički prezentirala ptozom, proksimalnom mišićnom slabošću, neuromiotonijom, pojačanim znojenjem, oslabljenim kratkoročnim pamćenjem i konfuzijom. Protutijela na nikotinske acetilkolinske receptore bila su pozitivna. Elektromiografija je upućivala na miotona izbijanja. U likvoru je bila prisutna oligoklonska sinteza. Nalaz protutijela na naponske kalijeve kanale je bio pozitivan, titar antigangliozidih protutijela je bio povišen kao i SS-A 211 U/mL, SS-B 157 U/mL, U1-RNP 188 U/mL, DNA-topo 128 U/mL (normala < 100 U/mL). Magnetska rezonancija mozga je bila uredna. Bolesnica je liječena piridostigminom, steroidima, intravenskim imunoglobulinima, azatioprinom te ponavljanim plazmaferezama. Razdoblja remisija i egzacerbacija izmjenjivala su se u razmacima od 5 do 21 dan. Neuromiotonija i poremećaj autonomne funkcije vjerojatno su rezultat utjecaja protutijela na naponske kalijeve kanale na perifernom živčanom sustavu. Simptomi središnjeg živčanog sustava su posljedica direktnog utjecaja protutijela na naponske kalijeve kanale, iako postoji mogućnost da su prisutna druga protutijela. Teški klinički tijek je vjerojatno rezultat mijastenije gravis udružene s autoimunom bolešću središnjeg i perifernog živčanog sustava, koja se preklapa s bolešću miješanog vezivnog tkiva.

Deskriptori: MIJASTENIJA GRAVIS – komplikacije, dijagnoza, terapija lijekovima, imunologija; NAPONSKI KALIJEVI KANALI; MIOTONIJA

UVOD

Mijastenija gravis (MG) autoimunosni je poremećaj neuromuskularne sinapse, najčešće uzrokovan stvaranjem protutijela na nikotinske acetilkolinske recep-

tore (1). U oko 15% bolesnika se dokažu protutijela na mišićnu specifičnu tirozin-kinazu (MuSK). U bolesnika s timomom moguća je prisutnost protutijela na antigene mišića, titin i rijanodinske receptore. MG se klinički prezentira povremenim zamorom, slabošću, jače proksimalnih mišića, koja se povlači nakon razdoblja odmora. Okularni simptomi, uključujući ponajprije ptozu i dvoslike, najčešći su tipični početni simptomi bolesti (1, 2). MG se može javiti udružena s drugim autoimunim bolestima npr. bolestima štitnjače, reumatoidnim artritisom, eritemskim lupusom, miješanom bolešću vezivnog tkiva, antifosfolipidnim sindromom te stečenom neuromiotonijom (2).

Stečena neuromiotonija je autoimunska bolest završnog dijela motornog živca. U 41% bolesnika se dokažu protutijela na naponske kalijeve kanale (VGKC). Klinički se prezentira mišićnom slabošću, bolovima i grčevima u mišićima

koštanog sustava, hiperhidrozom i u 20% bolesnika senzornim simptomima (parestezijama).

Protutijela na naponske kalijeve kanale povezuju se sa sličnim autoimunim bolestima kao što je Morvanov sindrom koji karakterizira istodobna zahvaćenost perifernog, središnjeg i autonomnog živčanog sustava (2, 3, 4, 5, 6).

Kao i MG, stečena neuromiotonija i Morvanov sindrom mogu biti u okviru paraneoplastičnog sindroma često udruženi s okultnom malignom bolešću (2, 7, 8).

Naša bolesnica ima teški oblik MG-a s dokazanim protutijelima na nikotinske acetilkolinske receptore uz povišen titar serumskih protutijela na naponske kalijeve kanale, vjerojatno u okviru autoimune kanalopatije te moguću miješanu bolest vezivnog tkiva.

Simptomi zahvaćenosti središnjeg i perifernog živčanog sustava poboljšali su

¹ Klinika za pedijatriju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za pedijatrijske neuromuskularne bolesti

² Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

³ Department of Clinical Neurology and Weatherall Institute of Molecular Medicine, University of Oxford, United Kingdom

⁴ Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Branka Bunoz, dr. med., Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: brankabunoz@gmail.com

se uz imunosupresivnu terapiju i plazmaferezu te timektomiju.

PRIKAZ BOLESNIKA

Petnaestgodišnja djevojka se klinički prezentirala obostranom ptozom, dvo-slikama, umorom i slabošću 12 mjeseci prije prijma. Povremeno je otežano žvaka i gutala hranu. Svi simptomi su bili izraženiji nakon fizičke aktivnosti. Žalila se na pojačano znojenje, nesanicu, parestezije i grčeve mišića, povremeno je bila konfuzna te imala teškoće s kratkoročnim pamćenjem. Žalila se na artralgiu uz simptome Raynaudovog sindroma. Kod prijma je u kliničkom statusu imala vanjsku oftalmoparezu praćenu dvo-slikama, oslabljenu protruziju jezika i blagu dizatriju te generaliziranu slabost gornjih i donjih ekstremiteta, zbog koje nije mogla samostalno hodati. Tetivni refleksi su bili normalni, a trbušni su se brzo iscrpljivali. Osobna i obiteljska anamneza su bile uredne.

Serumske vrijednosti elektrolita, hormona štitnjače, ureje i kreatinina, bilirubina kao i aktivnosti transaminaza, kreatin kinaze i laktat dehidrogenaze te brzine sedimentacije eritrocita bili su unutar referentnih vrijednosti. Vrijednosti hemoglo-

bina su tijekom boravka bile niske do 80 g/L (ref. vrijednost 109-138 g/L), vjerojatno u sklopu anemije kronične bolesti. Broj leukocita tijekom boravka je bio snižen do $2,3 \times 10^9$ (ref. vrijednost: $4-10 \times 10^9$), a broj trombocita do 130 (ref. vrijednost: $150-400 \times 10^9$) uz negativna protutijela na eritrocite i trombocite.

Titar antigangliozidnih protutijela (GM1, asialo GM1, GM2, GD1a,b) bio je povišen.

Serološkom analizom dokazan je visoki titar protutijela na nikotinske acetilkolinске receptore (nAChR-protutijela) u skladu s dijagnozom mijastenije gravis (tablica 1). Antitijela na MuSK bila su negativna. Na CT-u i MR-u toraksa nije se prikazivao povećan timus kao ni tumorsko tkivo. UZV abdomena i MR mozga su bili uredni. Analizom hematoencefalne barijere utvrđen je tip 2 oligoklonskih vrpce (lagana vrpca na pH 9,5), što je upućivalo na intratekalnu sintezu, citološki, biokemijski i mikrobiološki nalazi likvora bili su uredni. U elektroencefalogramu se registrirala spora theta aktivnost u temporalnim i okcipitalnim regijama. Neurografskim ispitivanjem utvrđene su normalne brzine motorne provodljivosti (od 50 m/s - 58 m/s) na donjim ekstremitetima te znakovi senzorne neuropatije,

proksimalni konduktivni blok i odsutan F val na peronealnom živcu. Repetitivna stimulacija (frekvencije 10 Hz) uzrokovala je pad amplitude mišićnog akcijskog potencijala za 30%. Prostigminski test (0,02mg/kg i.m.) bio je jasno pozitivan. Elektromiografski je bila prisutna spontana mišićna aktivnost u vidu (pseudo) miotoničkih izbijanja. Obzirom na nalaz EMNG-a određena su protutijela na naponske kalijeve kanale koja su bila pozitivna (176 pM, ref. vrijednost 0- 100 pM) (A. Vincent, Oxford, UK). Vrijednosti anti Hu, Yo, Ri, AFP, CA i NSE su bile negativne. Antinuklearna protutijela određivana su indirektnom imunofluorescencijom koja je pokazala točkasti tip fluorescencije i titar < 1:20 uz pozitivna protutijela na SS-A 211 U/mL, SS-B 157 U/mL, U1-RNP 188 U/mL, DNA-topo 128 U/mL (normala < 100 U/mL).

Protutijela na dsDNA, histone, Sm, Yo-1, CENP-B bila su negativna. Reumatoidni faktor je bio negativan.

Započeli smo liječenje piridostigminom (1mg/kg) svaka 4 h bez kliničkog odgovora. Generalizirana slabost se kratkotrajno popravila uz primjenu IVIG-a (2 g/kg/5 dana). Započeta je terapija prednizolonom u dozi od 1 mg/kg. Međutim, generalizirana slabost i okularni simptomi su progredirali. Ponovljena primjena IVIG-a nije imala učinka. Kliničko stanje se pogoršavalo do prijeteće respiratorne insuficijencije, pa je provedena prva plazmafereza nakon koje je uslijedilo dramatično poboljšanje mišićne slabosti zahvaćene lične i vratne muskulature i disfagije. Međutim, oporavak je potrajao samo 5 tjedana, kada se mijastenička kriza očitovala još težom kliničkom slikom generalizirane i okularne slabosti. Relapsi bolesti su zahtijevali ponavljanje plazmafereze u tri navrata. U imunosupresivnoj terapiji uveden je azatioprin do polako rastuće doze od 2 mg/kg, nakon čega su se klinički simptomi polako poboljšali te je zaostala tek blaga okularna i generalizirana slabost. Nakon 6 mjeseci učinjena je timektomija kojom se dobilo normalno tkivo timusa. Klinički i neurološki status je u poboljšanju uz terapiju Mestinonom®, kortikosteroidima i azatioprinom.

RASPRAVA

Heterogena neurološka simptomatologija u naše bolesnice uključivala je zahvaćenost neuromuskularne spojnice (ptoza, proksimalna mišićna slabost i za-

Tablica 1. Rezultati laboratorijskih pretraga prije primjene terapije
Table 1. Results of investigations and laboratory findings before therapy

Pretrage Investigation	Rezultati Results
Cerebrospinalni likvor: proteini(g/L) (N-0,37g/L) CSF protein content (g/L) (N-0.37 g/L)	0,33 Tip 2. oligoklonske vrpce (intratekalna sinteza) Oligoclonal bands: type II
Titar antigangliozidna protutijela Antiganglioside antibodies titar	GM1, asialo GM1, GM2, GD1 a,b: povišen GM1, asialo GM1, GM2, GD1 a,b: positive
EMNG	(Pseudo) miotona izbijanja, repetitivna stimulacija (10 Hz): dekrement CMAP-a 30% brzine motorne provodljivosti normalne, odsutni senzorni potencijali i F-valovi na donjim ekstremitetima (Pseudo)myotonic discharges Repetitive stimulation (10 Hz): decremental response CMAP 30% Motor nerve conduction normal Absent neural potentials and F waves on lower extremities
VGKC protutijela VGKC antibodies	176 pM (N-100 pM)
nAChR protutijela nAChR antibodies	Pozitivna Positive
SS-A (U/mL) SS-B (U/mL) U1-RNP (U/mL) DNA-topo (U/mL)	211 (N <100 U/mL) 157 (N <100 U/mL) 188 (N <100 U/mL) 128 (N <100 U/mL)
MR mozga, CT i MR toraksa, UZV trbuha Brain MR scans, chest CT and MR scans, abdominal ultrasound	Normalan nalaz Normal

maranje, okularni simptomi), autonomnog (pojačano znojenje) i središnjeg živčanog sustava (otežano kratkoročno pamćenje, nesanica, konfuzija), te hiper-ekscitabilnost perifernog živčanog sustava udruženu s artralgiom i Raynaudovim sindromom. Obzirom na kliničku sliku i EMNG nalaz te pozitivan titar protutijela na nikotinske acetilkolinske receptore potvrđena je dijagnoza MG-a. Simptomi mišićnih grčeva i slabosti, parestezija, hiperhidroze uz elektromiografski nalaz spontane i kontinuirane mišićne aktivnosti u vidu (pseudo) mionih izbijanja upućivali su na moguću stečenu mioniju (7, 8, 9, 10).

Periferna živčana hiper-ekscitabilnost može biti dio kliničke slike nasljednih perifernih neuropatija, ali može biti i stečena (7). Stečena periferna hiper-ekscitabilnost često se povezuje s mogućim imunološkim odgovorom posredovanim protutijelima na naponske kalijeve kanale, koji su u naše bolesnice bili povišenih vrijednosti (7, 9). Naponski kalijevi kanali na presinaptičkom dijelu mišićne spojnice odgovorni su za brzi utok kalija i repolarizaciju živčane stanice. Protutijela na VGKC vjerojatno uzrokuju hiper-ekscitabilnost, smanjujući broj funkcionalnih kalijevih kanala nužnih za repolarizaciju živčanog završetka, rezultirajući spontanom i kontinuiranom mišićnom hiperaktivnošću. Smanjenje broja funkcionalnih naponskih kalijevih kanala povećava otpuštanje acetilkolina na neuromuskularnoj sinapsi, prolongirajući akcijski potencijal, suprotstavljajući se učinku protutijela na acetilkolinske receptore. U naše bolesnice neurogrfski je utvrđeno oštećenje na razini stražnjih korjenova, koje se rijetko nalazi udruženo s protutijelima na VGKC te znakovi senzorne neuropatije i oštećenje aksona. Dvadeset posto bolesnika sa stečenom mionijom ima senzorne simptome (parestezije), što upućuje na činjenicu da senzorna kao i motorna vlakna mogu biti patološki promijenjena, rezultirajući hiper-ekscitabilnošću aksona senzornih vlakana (7, 9). U neuromioniji su zamijećene povišene aktivnosti kreatin kinaze (CK), sugerirajući mišićno oštećenje, koje naša bolesnica nije imala. Biopsijom živca, koja nije učinjena u naše bolesnice, opisuje se nalaz demijelinizacije, aksonalne degeneracije, abnormalnosti u morfologiji terminalnog živčanog završetka, ali i normalan nalaz (8).

Simptomi encefalopatije (kognitivni poremećaji, insomnija), uz oligoklonsku

sintezu u likvoru, autonomnu disfunkciju te neuromioniju upućivali su na Morvanov sindrom. Povišen titar protutijela na VGKC, oligoklonska sinteza u likvoru i dobar odgovor na imunosupresivnu terapiju upućivali su na autoimunu patologiju ove encefalopatije. Morvanov sindrom se može javiti udružen s infekcijom koju naša bolesnica nije imala u anamnezi. U nekim slučajevima bolesnici s Morvanovim sindromom nemaju simptome neuromionije, iako imaju dokazana protutijela na VGKC u serumu i likvoru (2, 6, 14).

Mijastenija gravis i periferna živčana hiper-ekscitabilnost opisuju se u sklopu autoimune patogeneze paraneoplastičkog sindroma (11, 12). Dijagnostička obrada zahtijeva CT toraksa zbog sumnje na timom i karcinom malih stanica pluća. Ako je nalaz negativan, potrebno je učiniti PET CT, mamografiju zbog karcinoma dojke te UZV male zdjelice. U naše bolesnice CT i MR toraksa, MR mozga, UZV abdomena bili su uredni kao i paraneoplastični markeri (anti Hu, Yo, Ri, CA 125, NSE, alfa-fetoprotein). PET CT-om nije se registrirala patološka akumulacija FDG-a koja bi upućivala na metabolički aktivnu ili proširenu malignu bolest. Potrebno je daljnje praćenje, jer je u bolesnika s neuromionijom opisano da se tumorski proces otkrije i nakon više od 5 godina od prvih simptoma te da kliničko poboljšanje nastane uz liječenje tumora.

Kao i MG, neuromionija se javlja udružena s drugim autoimunim bolestima (1, 2). Artralgija, hiperhidroza i simptomi Raynaudovog sindroma u naše bolesnice, uz povišen titar protutijela na SS-A, SS-B, U1-RNP, DNA-topo, upućivali su na moguću miješanu bolest vezivnog tkiva, koja se udružena s MG-om u dječjoj populaciji javlja izuzetno rijetko (13).

Razumijevanjem staničnih i molekularnih procesa u podlozi autoimunih poremećaja neuromišićne sinapse postignut je napredak u liječenju, čime se smanjio mortalitet i poboljšala kakvoća života u bolesnika s MG-om i neuromionijom (15, 16). U naše bolesnice nije bilo kliničkog odgovora na inicijalnu primjenu piridostigmina. U radovima se opisuje napredak s kortikosteroidnom terapijom, unatoč brojnim nuspojavama. Primjena prednizolona (u dozi 1 mg/kg) nije dala klinički odgovor. IVIG u dozi od 2 g/kg kroz 5 dana doveo je tek do kratkotrajnog poboljšanja, a potom se klinička slika pogoršavala do prijeteće respirator-

ne insuficijencije koja je zahtijevala plazmaferezu. Inicijalne studije Daua i sur. o primjeni plazmafereze u bolesnika s MG-om govore o kratkoročnom učinku, koji traje nekoliko tjedana, ako imunosupresivna terapija nije postigla učinak (16). U naše bolesnice napredak je nakon plazmafereze trajao od 2 tjedna do 2 mjeseca, pa je u imunosupresivnoj terapiji uključen azatioprin. Za učinak azatioprina katkad su potrebna 4 mjeseca do 1 godine. Zbog slabog kliničkog odgovora i nakon 6 mjeseci učinjena je timektomija (15).

Nakon timektomije u naše bolesnice uslijedio je klinički napredak, tako da je otprije 6 mjeseci klinička slika stabilna, bez egzacerbacija.

Neuromionija, poremećaj autonomne funkcije te znakovi i simptomi encefalopatije vjerojatno su posljedica djelovanja protutijela na naponske kalijeve kanale. Teški klinički tijek u naše bolesnice može biti posljedica MG-a udruženog s autoimunom bolešću središnjeg i perifernog živčanog sustava, koji se preklapaju s miješanom bolešću vezivnog tkiva.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.
Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:44.
2. Vincent A, Lang B, Kleopa KA. Autoimmune channelopathies and related neurological disorders. *Neuron.* 2006;52:123-38.
3. Lang B, Vincent A. Autoantibodies to ion channels at the neuromuscular junction. *Autoimmun Rev.* 2003;2:94-100.
4. Vincent A. Autoimmune channelopathies: new antibody-mediated disorders of the central nervous system. *F1000 Biol Rep.* 2009;1:61.
5. Anderson NE, Barber PA. Limbic encephalitis – a review. *J Clin Neurosci.* 2008;15:961-71.
6. Barber PA, Anderson NE, Vincent A. Morvan's syndrome associated with voltage-gated K channel antibodies. *Neurology.* 2000;54:771-2.
7. Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, Vincent A, Mills KR. Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain.* 2002;125:1887-95.
8. Rubio-Augusti I, Perez-Miralles F, Sevilla T, et al. Peripheral nerve hyperexcitability. *Neurology.* 2011;76:172-8.
9. Maddison P. Neuromyotonia. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:2118-27.
10. Maddison P, Mills KR, Newsom-Davis J. Clinical electrophysiological characterization of the acquired neuromyotonia phenotype of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Muscle Nerve.* 2006;33:801-8.
11. Titulaer MJ, Sofietti R, Dalmau J, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J of Neurol.* 2011;18:19-27.
12. Lee EK, Maselli RA, Ellis WG, Agius MA. Morvan's fibrillary chorea: a paraneoplastic mani-

festation of thymoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;65:857-62.
13. Yasuda M, Loo M, Shiokoawa S, Wanda T, Suenaga Y, Nobunaga M. Mixed connective tissue disease presenting myasthenia gravis. Intern Med. 1993;32:633-7.

14. Liguori R, Vincent A, Clover R, et al. Morvan syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involent with antibodies to voltage-gated potassium channels. Brain. 2001;124:2417-26.
15. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscu-

lar transmission disorders. Eur J of Neurol. 2006; 13:691-9.
16. Dau PC, Lindstrom JM, Cassel CK, et al. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. N Engl J Med. 1977;297: 1134-40.

Summary

JUVENILE MYASTHENIA GRAVIS ASSOCIATED WITH AUTOIMMUNE CHANNELOPATHY AND MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE

B. Bunoza, N. Barišić, I. Lehman, P. Grđan, A. Vincent, S. Galić, M. Novak, Z. Puretić, J. Slaviček, D. Bosnić

Background/Aims: Ion channels are crucial elements in neuronal signaling and synaptic transmission. Autoantibodies against voltage-gated ion channels cause disorders in neuromuscular transmission. Autoantibodies against voltage-gated potassium channels (VGKC-Abs) are associated with acquired neuromyotonia and related disorders such as Morvan's syndrome and limbic encephalitis. The symptoms of myasthenia gravis reflect dysfunction of neuromuscular transmission. **Methods and results:** We present a 15-year-old girl with ptosis, proximal muscle weakness, neuromyotonia, hyperhidrosis, short memory loss and confusion. Anti-nAChR antibodies were positive. Electromyography showed neuromyotonic discharges. Cerebrospinal fluid analysis revealed oligoclonal bands. The plasma VGKC-antibody titer was elevated (176 pM, controls 100 pM), along with positive antiganglioside antibodies (GM1, asialo GM1, GM2, GD1a,b) and SS-A 211 U/mL, SS-B 157 U/mL, U1-RNP 188 U/mL, DNA-topo 128 U/mL (control <100). Brain magnetic resonance imaging was normal. The girl was treated with pyridostigmine, steroids, intravenous immunoglobulins and azathioprine, and repetitive plasma exchanges. Neurological impairments and myasthenic crisis occurred in periods of 5-21 days. **Conclusion:** The neuromyotonia and some of the dysautonomic features are likely to be directly related to the VGKC antibodies in the peripheral nervous system. The central nervous system symptoms are very likely to be due to the direct effects of VGKC antibodies, although there can be some other autoantibodies. A severe clinical course might be related to myasthenia gravis associated with autoimmune disease of the central and peripheral nervous system overlapping probably with mixed connective tissue disease.

Descriptors: MYASTHENIA GRAVIS – complications, diagnosis, drug therapy, immunology; POTASSIUM CHANNELS, VOLTAGE GATED; MYOTONIA

Primljeno/Received: 19. 3. 2012.

Prihvaćeno/Accepted: 2. 5. 2012.