

Kongenitální myastenické syndromy: vzácná, ale léčitelná onemocnění

MUDr. Miriam Adamovičová¹, Mgr. Jana Zídková, Ph.D.²

¹Oddělení dětské neurologie, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

²Centrum molekulární biologie a genetiky, Fakultní nemocnice Brno

Kongenitální myastenické syndromy (CMS) jsou velmi vzácné a velmi variabilní. Rozpoznání není snadné, ale jedná se o léčitelná onemocnění. Efekt léčby je variabilní, někdy minimální, jindy zásadně mění kvalitu života, může znamenat rozdíl mezi životem a smrtí. K diagnóze stačí know-how a někdy jediná zkumavka krve na genetické vyšetření. Uvádíme přehled klinických příznaků, patofyziologii a rozdělení typů CMS, diagnostiku, diferenciální diagnostiku a možnosti léčby.

Klíčová slova: kongenitální myastenické syndromy, neuromuskulární spojení, respirační selhání.

Congenital myasthenic syndromes: rare, but treatable diseases

Congenital myasthenic syndromes (CMS) are very rare and very variable. Recognition is not easy, but they are treatable diseases. Effect of treatment is variable, in some cases minimal, in some cases fundamentally changes the quality of life, it can mean the difference between life and death. Know-how and a single tube of blood for genetic testing could be sufficient for diagnosis. We present an overview of clinical symptoms, pathophysiology and classification of CMS types, diagnosis, differential diagnosis and treatment options.

Key words: congenital myasthenic syndromes, neuromuscular junction, respiratory failure.

Úvod

Kongenitální myastenické syndromy (CMS) jsou malou, ale významnou skupinou nervosvalových onemocnění. Jde totiž o léčitelná onemocnění. Problémem je nízký záchyt pacientů. Klinicky se CMS projevují časně, u novorozenců, kojenců, většinou do 2 let věku. Mají velkou klinickou variabilitu od intolerance fyzické zátěže po progredující těžce invalidizující onemocnění (vozík, umělá plicní ventilace, PEG – perkutánní gastrostomie). Variabilní je i efekt léčby, důležité je, že funguje i při nasazení po mnoha letech trvání nemoci.

CMS zůstávají často nerozpoznány a skrývají se pod diagnózou neprospívání, opakované respirační infekty, neobratnost, opoždění vývoje, vadné držení těla, séronegativní myasthenia gravis či neobjasněné nervosvalové onemoc-

nění. A respirační krize (náhlé zhoršení slabosti, které vede k respiračnímu selhání) mohou být považovány za epileptický záchvat či aspiraci. Nezvládnutá respirační krize způsobí hypoxicko-ischémické poškození mozku i úmrtí, projevem CMS může být tedy i SIDS (syndrom náhlého úmrtí kojence) (Adamovičová et al., 2012).

To, že jsou CMS poddiagnostikovány, potvrzuje i publikace z roku 2015 (Chae et al., 2015). 43 dětí s časnými projevy nervosvalového onemocnění bylo vyšetřeno panelem obsahujícím 579 genů způsobujících nervosvalová onemocnění. Diagnóza byla stanovena u 21 dětí a z toho měli 3 pacienti CMS.

V ČR máme desítky pacientů romského etnika s mutací v *CHRNA* genu (který kóduje ε podjednotku acetylcholinového receptoru) a typickým obrazem ptózy, zevní oftalmoplegie a pletencové svalové slabosti. Záchyt

jiných typů CMS je malý (celkem 10–20 pacientů), a to i přesto, že jsou od roku 2015 zařazeny mutace spojené s CMS do diagnostického panelu nervosvalových chorob vyšetřovaných v Centru molekulární biologie a genetiky IHOK (Interní hematologická a onkologická klinika) FN Brno a LF MU. Počet vyšetřovaných genů se postupně navyšuje, aktuálně je v panelu 32 genů spojených s CMS. U diagnostikovaných pacientů se nejčastěji jedná o mutace v genu *RAPSN*, *COLQ* či *DOK7*, máme i pacienty s mutací v genech *DPAGT1*, *AGRN* a *CHRNA1*. Skutečný počet nemocných s CMS je ale jistě vyšší.

Proto má velký význam po pacientech s CMS intenzivně pátrat. Diagnóza a léčba znamená pro pacienty nový život. Ustoupí apnoické pauzy, respirační krize i respirační infekty, zlepší se sání, polykání, prospívání,

Obr. 1. Nejčastější projevy CMS u novorozence/kojence

- APNOE, RESPIRAČNÍ SELHÁNÍ
- SLABÝ PLÁČ, SLABÉ SÁNÍ
- CHUDÁ SPONTÁNNÍ HYBNOST
- HYPOTONIE – „FLOPPY BABY“
reflexy dobře výbavné
- RESPIRAČNÍ INFEKTY
- někdy KONGENITÁLNÍ STRIDOR
- SLABÉ POHYBY PLODU
V ANAMNÉZE
- PTÓZA A OFTALMOPLEGIE
někdy patrný až později

Obr. 2. Nejčastější projevy CMS u starších dětí

- PTÓZA A ZEVNÍ OFTALMOPLEGIE
(mohou chybět či se rozvinou
během dětství)
- PORUCHA KOUSÁNÍ, POLYKÁNÍ
→ NEPROSPÍVÁNÍ
- RESPIRAČNÍ SELHÁNÍ – někdy
náhlé, někdy jako jediný projev
u jinak nenápadného dítěte
- OPAKOVANÉ RESPIRAČNÍ INFEKTY

děti lépe stačí vrstevníkům, ti, kteří mívají námahovou dušnost, chodí do posilovny či na horské túry, jiní odkládají vozík či podpůrnou ventilaci. U některých pacientů se svalová slabost jen zmírňuje, jiní jsou při léčbě prakticky bez potíží.

Klinické projevy a diagnostika

CMS se projevuje **unavitelností a slabostí kosterního svalstva** (včetně očního a bulbárního). Srdce, jiné orgány ani intelekt postiženy nejsou. Šlachosvalové reflexy jsou obvykle dobře výbavné, mohou být i sníženy.

Hodnota kreatinkinázy může být normální i lehce zvýšená (až 10x). Dekrement při repetitivní stimulaci při EMG (elektromyografii) má pouze cca 50% pacientů. Syntostigminový test je pozitivní u řady mutací, ale u jiných (COLQ, DOK7) navodí zhoršení slabosti, hrozí až respirační selhání, proto je vhodné zajištění

na jednotce intenzivní péče. Svalová biopsie i MRI (magnetická rezonance) svalů bývají s normálním nálezem.

Diagnózu stanoví nejlépe molekulárně genetické vyšetření (panel, exom), známo je přes 30 různých genů. Jednotlivé CMS se liší patofyziologií, klinickými příznaky i reakcí na léčbu. Dědičnost je převážně autosomálně recesivní (AR).

Projevy v prenatálním období: slabé pohyby plodu, polyhydramnion z poruchy polykání. Kontraktury ze snížené hybnosti in utero či gotické patro ze slabosti svalstva během vývoje.

Novorozenec: bulbární slabost s chabým sáním a polykáním, krmení sondou, respirační potíže (apnoické pauzy, respirační selhání, respirační krize). Chudá spontánní hybnost, slabý pláč, hypotonie, někdy ptóza, porucha okulomotoriky, stridor.

Kojenec, batole, malé dítě: porucha sání, později kousání a polykání může být příčinou neprosávání. Nedostatečné odkašlávání či aspirace vede k respiračním infekcím. Mohou být respirační krize. Vývoj hrubé motoriky může, ale nemusí být opožděn, chůze je s častými pády, dítě nestačí vrstevníkům, neobratně běhá, neovládá schody a je zvýšeně unavitelné, výrazněji večer. U většiny CMS se postupně rozvinou oční příznaky – kolísající ptóza, někdy i porucha hybnosti bulbů – zevní oftalmoplegie, může být strabismus, častá je skolióza a hypotrofie svalů. U některých CMS se únavová slabost kombinuje s progresivní pletencovou myopatií.

Respirační krize jsou typickým příznakem některých CMS. Mohou být navozeny infektem či emocí. Nejčastější jsou u novorozenců a kojenců.

Patofyziologie a rozdělení CMS

U CMS je narušen přenos vzruchu na nervosvalové ploténce. Akční potenciál dorazí na nervové zakončení a uvolní vezikuly s acetylcholinem (ACh) do synaptické šterbiny. ACh se naváže na své receptory (AChR) na postsynaptické membráně a otevírá jejich iontové kanály. Na⁺ proudí do buňky, vznikají miniaturní ploténkové potenciály. Až když součet miniaturních ploténkových potenciálů překročí určitou prahovou hodnotu, otevírají se napětově řízené sodíkové kanály svalové membrány, vzniká šířící se akční potenciál svalu a následně svalová kontrakce.

K dosažení prahové hodnoty a následně kontrakce svalu napomáhá uspořádání postsynaptické membrány: je nařasena, na vrcholech záhybů jsou nakupeny AChR, v hloubce záhybů jsou napětově řízené sodíkové kanály. V synaptické šterbině je připravena acetylcholinesteráza (AChE), která rozkládá nadbytečný ACh. Podílí se tak na ukončení kontrakce a přípravě svalu na další podnět.

Za normálních okolností je tento mechanismus bohatě předimenzován a každý nervový vzruch vede ke svalové kontrakci. Až výrazné narušení funkce způsobí, že nedojde k přenosu některých vzruchů, depolarizace nedosáhne prahové hodnoty a sval na nervový podnět nereaguje. U různých typů CMS je nervosvalový přenos porušen na různých úrovních.

Na presynaptické úrovni:

Narušení syntézy ACh při mutaci *CHAT* (cholinacetyltransferázy). Vezikuly uvolňované z nervového zakončení do synaptické štěrbině obsahují snížené množství ACh.

V synaptické štěrbině:

Nedostatek acetylcholinesterázy (AChE) při mutaci *COLQ* genu. Ten kóduje kolagenní „ocas“ který kotví AChE do prostoru synapse. Když AChE chybí, ACh není rozkládán, opakovaně stimuluje receptory, synapse je přetížená a reaguje strukturálními a funkčními změnami. Navíc se rozvíjí myopatie z přetížení postsynaptické oblasti kationty.

Na postsynaptické úrovni (většina CMS):

Snížení počtu AChR způsobené mutací jeho podjednotek. AChR je tvořen pěti podjednotkami uspořádanými kolem centrálně uloženého kanálu (podjednotky 2× alfa, 1× beta, 1× delta a 1× epsilon, u plodu nahrazuje epsilon podjednotka gama). Známý jsou mutace všech podjednotek, nejčastější je mutace podjednotky epsilon – mutace *CHRNE*, méně časté jsou mutace podjednotek alfa, beta a delta – *CHRNA1*, *CHRB1*, *CHRND*).

Funkce neboli kinetika AChR – tedy jak dlouho zůstává po navázání ACh otevřen centrální kanál AChR. Tzv. slow channel syndrome (dlouhá doba otevření centrálního kanálu, synaptická odpověď je zvýšena, synapse je přetížená) a fast channel syndrome (krátká doba otevření centrálního kanálu, synaptická odpověď je snížena) jsou také způsobeny mutacemi podjednotek AChR.

Uspořádání a udržování struktury synapse: zajišťuje souhra bílkovin: Agrin, LRP4 (Low-density lipoprotein receptor-related protein 4), MuSK (muscle associated receptor tyrosine kinase), Dok7 (docking protein 7) a Rapsyn (geny: *AGRN*, *LRP4*, *MUSK*, *DOK7* a *RAPSN*). Zajišťují zejména nařazení postsynaptické membrány a nakupení receptorů pro acetylcholin.

Spuštění šířícího se akčního potenciálu svalů: je narušeno při mutaci *SCN4A* pro napěťově řízený sodíkový kanál v hloubce záhybů postsynaptické membrány.

U poruch glykosylace je narušena finální úprava řady bílkovin, a tím jsou pozměněny jejich vlastnosti. Nervosvalová ploténka je ovlivněna na více úrovních, postižena je zejména exprese receptorů pro acetylcholin (mutace *GFPT1*, *DPAGT1*, *ALG2*, *ALG14* a *GMPPB*).

Obr. 3. Nejčastější projevy CMS u starších dětí (pokračování)



SKOLIÓZA

NESTAČÍ VRSTEVNÍKŮM, špatně běhají, obtížně zvládají schody, snadno se unaví

VÝVOJ HRUBÉ MOTORIKY může být opožděn

HYPOTONIE S DOBRĚ VÝBAVNÝMI REFLEXY

Obr. 4. Syntostigminový test u 4,5měsíční dívky romského etnika s mutací *CHRNE* genu.

Ústup ptózy a výrazné zesílení pláče po podání Syntostigminu. Dívka od narození špatně sála a měla tichý pláč, přechodně sondována, neprospívání, opakované respirační infekty, kolísající ptóza a lehká zevní oftalmoplegie. Léčba od 4,5 měsíce (Mestinon, salbutamol, zaveden PEG), dívka je čilejší, prospívá a méně stůně, samostatně chodí od 18 měsíců.

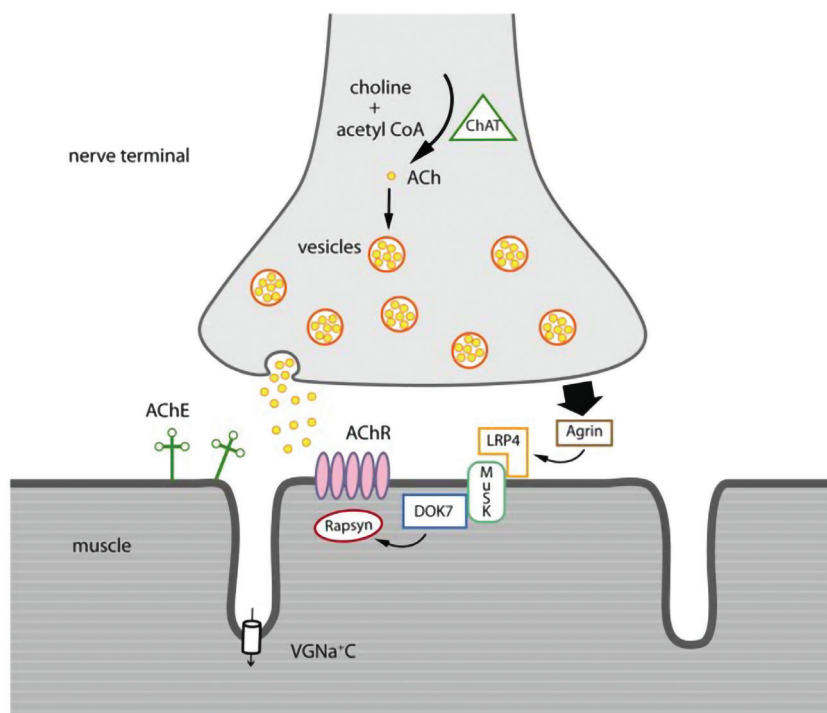


Obr. 5. Syntostigminový test u 5měsíčního chlapce s mutací *COLQ* genu.

Podání syntostigminu neovlivnilo ptózu, ale chlapec začal být dušný a lapavě dýchal – typické zhoršení po Syntostigminu u mutace *COLQ*. Chlapec byl od narození hypotonický, slabě plakal, špatně sál, neprospíval. Od 3 týdnů měl opakované respirační krize, v 6 měsících v respirační krizi zemřel. Diagnóza byla stanovena z genetického vyšetření v zahraničí post mortem. Lékem volby by byl efedrin/salbutamol.



Schéma 1. Nervosvalová ploténka – zjednodušené schéma znázorňující nejdůležitější bílkoviny, které se podílejí na nervosvalovém přenosu



ACh – acetylcholin; AChE – acetylcholinesteráza; AChR – receptor pro acetylcholin; ChAT – cholin acetyltransferáza; DOK7 – downstream of kinase-7; LRP4 – low density lipoprotein receptor-related protein 4; MuSK – svalově specifická tyrosin kináza, VGNa+C – napětově řízený natriový kanál

Poruchy glykosylace jsou výjimkou z pravidla v tom, že může být postižen intelekt, může být i nález ve svalové biopsii i na MRI svalů.

Management a léčba

Na rozdíl od myasthenia gravis se nejedná o autoimunní onemocnění, není tedy indikována imunomodulační ani imunosupresivní léčba.

Symptomatická léčba: efekt je specifický pro jednotlivé typy CMS. Lék, který zlepší příznaky u jednoho typu, může u jiného typu potíže zhoršit. Použití léků je limitováno jejich nežádoucími účinky. Dávku léku je nutno titrovat, dávky i výpis nežádoucích účinků jsou nad rámec tohoto textu. Za zmínku však stojí, že pacienti s kongenitální myastenií mnohdy tolerují a vyžadují vyšší dávky inhibitorů acetylcholinesterázy. V léčbě se používají:

Inhibitory AChE (pyridostigmin – Mestinon, ambenonium – Mytelase, dále syntostigmin, distigmin) – snížením odbourávání ACh zvýší jeho množství v nervosvalové šterbině.

Amifampridine (**Firdapse**) – zvyšuje uvolňování ACh z nervového zakončení.

Efedrin nebo dnes pro výhodnější spektrum nežádoucích účinků preferovaný **salbutamol** (Ventolin) – stabilizuje nervosvalovou ploténku, postupně během měsíců upravuje myopatii.

Chinidin či **fluoxetin** – upravuje kinetiku centrálního kanálu AChR u slow channel syndromu.

Podpůrná léčba:

Prevence náhlého úmrtí při respirační krizi: apnea monitor, zácvik rodičů do resuscitace, pečlivé monitorování během infekcí či po anestezii.

Komplexní podpůrná péče: péče o ventilaci, výživu, rehabilitace (ke zlepšení kondice,

ne do vyčerpání), ortopedická (zejména péče o skoliózu).

Nepodávat léky zhoršující nervosvalový přenos: např. aminoglykosidová antibiotika, ciprofloxacin, penicilin (lze nahradit cefalosporiny), dále benzodiazepiny, magnesium, betablokátory a další.

Diferenciální diagnóza

Suspektní jsou pacienti s respiračními krizemi, novorozenci/kojenci s poruchou sání a polykání, pacienti se séronegativní myasthenia gravis nereagující na imunosupresivní léčbu, ale i nezařazené pletencové myopatie a pacienti, kteří mají při těžkých klinických projevech minimální či normální nález ve svalové biopsii či při MRI zobrazení svalů. CMS jsou poměrně „mladou“ diagnózou, nepochybně je řada nyní dospělých pacientů s potížemi od dětství, kteří dosud nejsou diagnostikováni.

Nepřítomnost ptózy, negativní syntostigminový test a ani chybění dekrementu při repetitivní stimulaci diagnózu CMS nevylučuje. U respirační krize může v klinickém obrazu dominovat sekundární hypoxicko-ischemické poškození mozku. Projevem CMS může být i náhlé úmrtí kojence (SIDS).

Podobné projevy jako CMS může mít Mobiiův syndrom, botulismus a tranzitorní neonatální myasthenia gravis z přenesených protilátek od matky trpící myasthenia gravis.

Závěr

Pacientům s CMS můžeme nabídnout zlepšení kvality života, pokud je diagnostikujeme a správně léčíme. K diagnóze stačí know-how a často jediný odběr krve na genetické vyšetření. Klíčové je rozpoznat příznaky, na diagnózu pomyslet a pacienta odeslat k vyšetření do neuromuskulárního centra. U suspektních pacientů se vyplatí opakování genetického vyšetření, protože panel vyšetřovaných genů se průběžně rozšiřuje.

LITERATURA

- Adamovičová M, Fabřiciová K, Jakubíková M, et al. Kongenitální myastenie jako příčina respiračního selhání u dvou kojenců a batolete – kazuistiky. *Cesk Slov Neurol N.* 2012;75/108(6): 757-762.
- Adamovičová M, Šišková D. Kongenitální myastenické syndromy – kazuistiky. *Cesk Slov Neurol N.* 2010;73/106(1):62-67.
- Engel AG. Genetic basis and phenotypic features of congenital myasthenic syndromes. *Handb Clin Neurol.* 2018;

148:565-589.

- Chae JH, Vasta V, Cho A, et al. Utility of next generation sequencing in genetic diagnosis of early onset neuromuscular disorders. *J Med Genet.* 2015;52(3):208-216.