

Obraz kliniczny i diagnostyka immunologiczna miastonii i zespołu Lamberta-Eatona (przydatność przeciwciał: przeciw AChR, titinie, MuSK i białkom kanału wapniowego uwalniania ACh)

Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (clinical and immunological advances, signifiy of autoantibodies for diagnosis and treatment)

Maria H. Strugalska-Cynowska

Zespół Nerwowo-Mięśniowy, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie

Słowa kluczowe: autoprzeciwciała w miastonii, miastenia z grasiczakiem, miastenia seronegatywna, miastenia wieku późnego
Key words: autoantibodies in myasthenia, myasthenia with *thymoma*, seronegative myasthenia, elderly myasthenia

Miastenia MG jest nabytą chorobą autoimmunologiczną. Hipotezę tę wysunął pół wieku temu Simpson, między innymi na tej podstawie, że występuje ona u chorych z innymi autoimmunologicznymi chorobami, takimi jak: choroby tarczycy, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty, stwardnienie rozsiane, pęcherzyca, łuszczyca. Poza tym, bardzo często u członków rodziny chorego z miastenią występują wymienione choroby.

Patrick i Lindstrom wywołali 15 lat później eksperymentalnie autoimmunologiczną miastenię u zwierząt; wykryli wówczas przeciwciała przeciw receptorom acetylocholino.

Z badań epidemiologicznych wynika, że miastenia jest chorobą występującą z częstością 10–15 osób na 100 000 populacji. W Polsce najprawdopodobniej choruje około 5000 osób i co roku przybywa 200 nowych chorych. Chorują ludzie w każdym wieku. Pierwsze objawy mogą wystąpić od 2. do 85. rż. Choroba ujawnia się w dwóch szczytach wiekowych: 20–30 lat — głównie u kobiet i 50–60 lat — z przewagą mężczyzn. Choroba może występować rodzinie (w naszych badaniach — 3%), nie jest dziedziczna. Skargi pacjentów dotyczą następujących objawów:

- opadanie powiek — jednostronnie, obustronnie lub naprzemiennie;
- rozdwojenie obrazu;
- zmiana mimiki twarzy z tzw. uśmiechem poprzecznym;
- opadanie żuchwy;
- osłabienie gryzienia, żucia i połykania pokarmów, nasilające się w miarę jedzenia;
- osłabienie głosu i niewyraźna mowa w miarę wydawania głosu;
- opadanie głowy;
- osłabienie mięśni rąk w czasie mycia zębów, czesania włosów, golenia się;
- osłabienie siły mięśni nóg przy chodzeniu, upadki podczas biegu;
- zaburzenia oddychania;

- długi okres niepodejmowania oddechu po narkozie z użyciem kurary.

W badaniu przedmiotowym, w celu potwierdzenia rozpoznania, można zastosować z jednej strony próbę apokamnozy — nasilenie się objawów osłabienia po wysiłku, na przykład liczenie do 50 u chorych z zaburzeniami głosu, z drugiej strony — sprawdzenie, czy po podaniu inhibitorów esterazy cholinowej (tensilon *i.v.* czy polstygmii *i.m.*) objawy osłabienia ustąpią.

Badania immunologiczne

Badanie miana przeciwciał przeciw receptorom acetylocholino (AChR-Ab)

Obecność przeciwciał w surowicy krwi potwierdza rozpoznanie choroby w mianie od 0,4 nmol/l, ale występują one w bardzo zróżnicowanych mianach i nie stwierdza się bezpośredniej korelacji między, na przykład, wysokim mianem przeciwciał a nasileniem objawów klinicznych. Miano przeciwciał nie jest również wskaźnikiem poprawy po leczeniu. Pacjenci z pełną, długotrwałą remisją, mogą mieć wysokie miano przeciwciał, natomiast w miastonii z grasiczakiem zawsze (w 100%) stwierdza się obecność przeciwciał w „średnim” mianie — 10–20 nmol/l (są to dane z piśmiennictwa i z własnych badań).

W dokładnym badaniu poziomu AChR-Ab na dużym materiale chorych w wielu krajach wykazano, że u 15–20% chorych z pełnymi klinicznymi objawami choroby nie stwierdza się obecności przeciwciał, głównie u chorych z oczną postacią miastonii i nazwano tę postać MG miastenią seronegatywną. Ze względu na to, że obraz kliniczny seronegatywnej miastonii jest typowy dla tej choroby i leczy się ją metodami immunosupresyjnymi, prowadzone są dalsze badania immunologiczne w złączu nerwowo-mięśniowym. Ostatnio wykryto przeciwciała przeciw receptorom specyficznej kinazy tyrozyny (MuSK). Przeciwciała te występują tylko w AChR-Ab negatywnej miastonii, ale w niewielkim procencie. Trwają dalsze poszukiwania przeciwciał wiążących się z różnymi fragmentami błony postsynaptycznej. Poza tym, u chorych z miastenią występują przeciwciała przeciw białkom włókna mięśniowego. Najlepiej poznano przeciwciała przeciw tytynie [1, 2]. Z badań własnych wynikają wnioski podobne do tych podanych w piśmiennictwie. Testy na obecność tych przeciwciał są dodatnie u 86% chorych z miastenią z grasiczakiem i u 16% chorych z miastenią seronegatywną. Chorzy z obecnością przeciwciał przeciw tytynie wymagają leczenia immunosupresyjnego i bardzo dokładnej obserwacji w kierunku rozwinięcia się u nich grasiczaka.

Podsumowanie badań przeciwciał

Przeciwciała w miastonii:

- w błonie presynaptycznej L-ESMG;
- anti-VGCC (*Voltage Gated Ca Chanel*) — przeciw kanałom wapniowym uwalniającym Ach.

W błonie postsynaptycznej:

- anty-AChR 85%;
- anty-MuSK (mięsnoswoistej kinazie tyrozyny);
- w 50% SNMG (seronegatywnej miastonii).

Przeciw mięśniom szkieletowym:

Tabela. 1. Miastenia jest heterogenną grupą różnych postaci tej choroby

Postać miastenii	Wiek wystąpienia objawów	Płeć	Antygen HLA	AChR (%)	Titina (%)	RyR (%)	Stan grasicy
O wczesnym początku	18.–30. rż.	K > M	HLAB-8, DRW3	90	34	14	W 65% przerosta
O późnym początku	50.–80. rż.	K < M	HLAB-7, DRW2	90	50	40	W 85% zanikła
Z grasiczakiem	30.–74. rż.	K = M		100	95	70	Grasiczak
Seronegatywna	18.–80. rż.	K = M		0	16	?	Zanikła

- przeciw titinie (białko przy prążku I odpowiedzialne za elastyczność mięśnia);
- anty-RyR (Ryanodina, białko kanału wapniowego siateczki sarkoplazmatycznej);
- anty-RAPSN (białko wewnątrzkomórkowe). Miastenię seronegatywną należy różnicować z:
 - postacią oczną w 50%;
 - postacią MuSK dodatnią;
 - wrodzonymi zespołami miastenicznymi;
 - zespołem Lamberta-Eatona;
 - miastenią z nieznanymi jeszcze przeciwciałami.

Na szczególne omówienie zasługują: postać oczna miastenii, postać wieku późnego oraz miastenia seronegatywna i miastenia z grasiczakiem.

Oczna postać miastenii

Stanowi około 12% chorych na miastenię. Często stwarza trudności diagnostyczne, gdyż mimo typowych objawów męczliwości mięśni gałkoruchowych i dźwigacza powieki, u 50% chorych nie stwierdza się obecności przeciwciał przeciw receptorom acetylocholin. U 30% chorych nie wykazuje się zmian w transmisji nerwowo-mięśniowej oraz u części pacjentów nie ma efektu terapeutycznego po zastosowaniu inhibitorów estera cholinowej i wtedy wprowadza się leczenie steroidami. Ostatnio wykazano, że leczenie tej postaci miastenii kortykosteroidami zapobiega uogólnianiu się objawów choroby.

Bardzo rzadko w tej postaci miastenii występuje grasiczak.

Postać miastenii wieku późnego [3]

Pierwsze objawy występują po 60. rż. u osób w dobrej kondycji; często dość nagle narastają objawy oczne i opuszkowe, co może być mylnie rozpoznawane jako udar niedokrwienny pnia mózgu [4]. Poza tym, obraz kliniczny i przebieg nie różni się od typowego dla miastenii. W badaniach dodatkowych stwierdza się częściej i w wyższym procencie przeciwciała przeciw białkom włókna mięśniowego, przeciw tytinie i ranodynie. W badaniach elektrofizjologicznych nie wykazuje się zaburzeń transmisji nerwowo-mięśniowej w około 23% przypadków. Około 60% chorych wymaga leczenia kortykosteroidami z dobrym efektem. Ta postać miastenii dotyczy 20% wszystkich chorych.

Miastenia z grasiczakiem nie jest zespołem paranowotworowym. Obraz kliniczny i badanie elektrofizjologiczne nie różni się od typowej miastenii. Również nasilenie objawów choroby i odpowiedź na leczenie zachowawcze nie różni się od tego w typowym obrazie miastenii [2]. Zawsze są obecne przeciwciała AChR-Ab (ok. 100% przypadków) i w 90% przeciw titinie.

Zespoły miasteniczne

Zespoły miasteniczne dzielą się na:

- wrodzone, genetycznie uwarunkowane, charakteryzujące się genetycznym defektem jednego lub więcej molekularnych mechanizmów transmisji nerwowo-mięśniowej; defekt umiejscowiony jest presynaptycznie, w samej synapsie lub postsynaptycznie. Jest to rzadkie schorzenie (podaje się, że 3:1 000 000); o rozpoznaniu decyduje badanie elektrofizjologiczne i genetyczne;
- zespoły miasteniczne nabyte, z których omówiony będzie zespół Lamberta-Eatona, który występuje z częstością 1:1 000 000.

Zespół Lamberta-Eatona (LEMS) [5]

Zespół Lamberta-Eatona (LEMS) jest schorzeniem autoimmunologicznym. Krążące we krwi chorych przeciwciała, skierowane przeciwko zależnym od potencjału kanałom wapniowym znajdującym się w zakończeniach nerwów ruchowych i przywspółczulnych, są odpowiedzialne za niedostateczne uwalnianie acetylocholin do synapsy nerwowo-mięśniowej. U chorych z LEMS należy zawsze wykluczyć nowotwór, gdyż ma on często charakter zespołu paraneoplastycznego. Najczęściej kojarzy się z drobnokomórkowym rakiem oskrzeli, może jednak towarzyszyć także innym nowotworom, w tym białaczkom i chłoniakom. Obraz kliniczny chorych z LEMS różni się od miastenii tym, że pacjent gorzej się czuje rano niż wieczorem, występuje znaczna przewaga objawów ze strony kończyn dolnych i tułowia, rzadko występują objawy oczne i opuszkowe. Charakterystyczne jest uczucie suchości w jamie ustnej. Odruchy fizjologiczne w kończynach dolnych są zniesione.

Piśmiennictwo

1. Vincent A., Leite M.I. Choroby autoimmunologiczne złącza nerwowo-mięśniowego: swoiste przeciwciała skierowane przeciw kinazie swoistej dla mięśni i leczenie miastenii. *Curr. Opin. Neurol.* (wyd. pol.) 2005; 3: 9–15.
2. Romi F., Gilhus N.E., Aarli J.A. Myasthenia gravis: clinical, immunological and therapeutic advances. *Acta Neurol. Scand.* 2005; 111: 134–141.
3. Strugalska H., Hausmanowa-Petrusewicz I. Myasthenia gravis in the aging patient. *Symposia* 2003; 8: 85–93.
4. Libman R., Benson R., Einberg K. Miastenia naśladująca udar w krążeniu kręgowo-podstawnym. *Neurol. Prakt.* 2003; 2: 103–106.
5. Emeryk-Szajewska B., Strugalska-Cynowska H., Zakrzewska-Pniewska B. i wsp. Przypadek zespołu Lamberta-Eatona pochodzenia nienowotworowego – obserwacja 10-letnia. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2006; 40 (3): 243–247.

Adres do korespondencji: dr med. Maria H. Strugalska-Cynowska
Zespół Nerwowo-Mięśniowy
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN
ul. Pawińskiego 5, 02–106 Warszawa
e-mail: neurmyol@cmdik.pan.pl