

A MuSK-ellenes antitest pozitív myasthenia gravis kezelése

Pál Zsuzsanna dr.¹ ■ Boczán Judit dr.² ■ Bereznai Benjamin dr.¹
Lovas Gábor dr.¹ ■ Molnár Mária Judit dr.¹

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika,
Molekuláris Neurológiai Központ, Budapest

²Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
Neurológiai Klinika, Debrecen

A szerzők egy 27 éves fiatal nő esetét ismertetik, aki döntően ocularis-bulbaris tüneteket okozó izomspecifikus kinázellenes antitest pozitív myasthenia gravisban szenvedett. Mind az intravénás edrophonium, mind a szájon át alkalmazott kis dózisé (4×30 mg/nap) pyridostigmin kolinerg mellékhatásokat, a mimikai és nyakizmok kellemetlen fasciculációját, hypersalivációt okozott. A beteg tartós, viszonylag nagy dózisé kortikoszteroidkezelésre (64 mg/nap metilprednisolon) jól reagált, azonban a napi adag 16 mg alá csökkentésekor a klinikai tünetek gyorsan kiújultak. Az azathioprinttel és methotrexattal történő immunosuppresszió hatása nem volt látványos. A plazmaferézis azonban minden alkalommal gyors javulást, csaknem teljes tünetmentességet váltott ki. A szerzők közleményükkel arra kívánják felhívni a figyelmet, hogy az izomspecifikus kinázellenes antitest pozitív myastheniás betegek kezelési protokollja eltér az izomspecifikus kinázellenes antitest negatív és acetilkolin receptor ellenes antitest pozitív betegek kezelésétől. A kórkép etiológiájában szerepet játszó antitest azonosítása már a betegség korai stádiumában lehetővé teszi a myastheniás betegek individuális optimális kezelési stratégiájának felállítását, a súlyos mellékhatások, mint például a kolinergiás krízisek megelőzését és a tünetek gyors javulását. *Orv. Hetil.*, 2011, *152*, 1586–1589.

Kulcsszavak: myasthenia gravis, MuSK-ellenes antitest, személyre szabott orvoslás

Treatment of anti-MuSK antibody positive myasthenia gravis

The authors report the case of a 27-year-old woman with muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody positive myasthenia with predominantly ocular and bulbar symptoms. Both edrophonium and low dose (4×30 mg/day) pyridostigmin resulted in cholinergic side effects including fasciculation mainly in the facial and neck muscles, and excessive salivation. The patient responded well to a relatively high dose of chronic corticosteroid treatment (methylprednisolone 64mg/day), but the decrease of the corticosteroid dose below 16 mg/day induced exacerbation of the clinical symptoms. Immunosuppression with azathioprine and methotrexate failed to maintain the clinical improvement. However, plasma exchange was always very effective, and all clinical symptoms improved significantly. The authors conclude that patients with muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis should have an individual treatment protocol differing from those used in patients who do not have this antibody but are positive for acetylcholine-receptor antibody. Identification of the pathogenic antibody in the early stage of myasthenia gravis may help to develop the optimal, individualized treatment strategy, to avoid severe side effects, and to achieve fast improvement. *Orv. Hetil.*, 2011, *152*, 1586–1589.

Keywords: myasthenia gravis, anti MuSK antibody, personalized medicine

(Beérkezett: 2011. június 2.; elfogadva: 2011. június 27.)

A szerkesztőség felkérésére készült közlemény.

Rövidítések

AChR = acetilkolin receptor; CPEO = krónikus ophthalmoplegia externa; HIV = humán immundeficiencia vírus; MG = myasthenia gravis; mtDNS: mitochondriális DNS; MTX = methotrexat; MuSK = (muscle-specific kinase) izomspecifikus kináz; SFEMG = egyesrost-elektromiográfia

Az autoimmun myasthenia gravis (MG) a neuromuscularis junctio ritka betegsége, amelynek jellemzője a harántcsikolt izom ellen termelődő autoantitestek jelenléte. Az esetek 80–90%-ában a nikotiner acetilkolin receptor (AChR) ellen mutathatók ki autoantitestek, amelyek gátolják a neuromuscularis transzmissziót, ezzel a betegségre jellemző kóros izomfáradékonyságot eredményezve. A fennmaradó 10–20%-ban standard módszerekkel nem detektálhatóak anti-AChR antitestek, ezeket korábban „szeronegatív” eseteknek nevezték. Utóbbiak 50–60%-ában az AChR ellen alacsony affinitású antitestek vannak jelen, amelyek egy új, sejtalapú módszerrel mutathatók csak ki [1]. Az elmúlt években számos egyéb autoantitest jelenlétét is igazolták. Egyfelől ezek a thymuspatológiával függenek össze (például thymoma esetén gyakran kimutathatóak ryanodin- vagy titinellenes antitestek). Másrészt a korábban szeronegatívnak tartott betegek szérumban, akár 40–50%-ban, izomspecifikus kináz (muscle-specific kinase; MuSK) ellenes antitestek vannak jelen [2]. Hagyományos radioimmunprecipitációs módszerrel meghatározott anti-AChR és anti-MuSK antitest együttes előfordulása irodalmi ritkaság, eddig egy esetet közöltek egy indiai folyóiratban [3]. Feltételezhetően a betegség e két szerotípusának patomechanizmusa más lehet és entitásuk is különböző. Míg az AChR-ellenes antitestek IgG1 és IgG3 típusúak és az AChR blokkolásán túl azok fokozott degradációjával, illetve a komplementaktiválásuk révén az izomsejtek károsításával is gátolják a neuromuscularis transzmissziót, a MuSK-ellenes antitestek IgG4 izotípusúak, amelyek komplementaktivációra nem képesek, de fokozzák a MuSK lebomlását a posztzinaptikus membránon, ezzel a neuromuscularis junctio dezorganizáltságát okozva [4, 5]. Ezeket túl számos egyéb autoantitest (például citokinellenes, β 2-adrenerg receptor ellenes stb.) jelenlétét is leírták, különösen thymoma jelenléte mellett, de ezen antitestek direkt patológiai hatása eddig nem bizonyított [6].

Anti-MuSK pozitív betegek esetén mind a klinikai tünetek, mind az elektrofiziológiai eltérések, valamint a hatékony kezelési mód is különbözik az anti-AChR-ellenes antitest pozitív betegektől, ezzel nehezítve a helyes diagnózis felállítását és a megfelelő kezelést.

Esettanulmányunk segítségével a diagnosztikus nehézségek mellett az anti-MuSK antitest pozitív betegek eltérő terápiás válaszára szeretnénk felhívni a figyelmet. Esetünk kapcsán áttekintjük az anti-MuSK pozitív esetek kezelésére vonatkozó irodalmi adatokat.

Esetismertetés

A 27 éves nőbeteg távolabbi anamnézisében ötéves koráig fennálló, lázra provokálódó epileptiform görcsrohamok szerepeltek. A beteg jelen panaszai 25 éves korában kezdődtek felső légúti infekciót követően. Ekkor szűrő szemfájdalmat tapasztalt, amelynek hátterében szemészeti vizsgálat eltérést nem talált. Ezt követően három hónappal kettős látással kezdődő, tarkó- és homloktáji fejfájás jelentkezett, amelyet hányinger kísért. Az ekkor készült koponya-MR-vizsgálat intracranialis organikus eltérést nem talált. Három–négy hét alatt kettős látása állandósult, és mindkét oldali ptosis alakult ki. Betegsége fokozatosan progrediált, tarkóizmai meggyengültek, beszéde elkentté, nyelése nehezítetté vált, végtagjai zsibbadtak. Neurológiai státusából kiemelendő volt bal oldali túlsúllyal mindkét oldalon megfigyelhető felsőszemhéj-ptosis, kifejezett ophthalmoplegia externája, minden irányban tapasztalt kettős látása. Arca myopathiás volt, kifejezett dysarthriát, dysphagiát, a nyak- és légzőizmok kifejezett gyengeségét észleltük. A klinikai képet a bulbaris és ocularis tünetek dominálták, a végtagizmokban a paresis mértéke enyhe fokú volt. Intravénásan adott edrophonium valamelyest mérsékelte az általános gyengeséget, a dysphagia és az ophthalmoplegia azonban érdemben nem változott. Az edrophonium izomereőre kifejtett pozitív hatásával egyidejűleg azonban igen heves hypersalivatiót észleltünk és fasciculatio jelentkezett a mimikai izmokban, ami szubjektíve nagyon kellemetlen volt a beteg számára.

A beteg átvizsgálása során a koponya- és cervicalis gerinc-MR-, carotis-Doppler-vizsgálatok eltérést nem találtak. A lumbalis liquorban normális sejtszám és fehérjetartalom mellett kissé emelkedett IgG-index volt kimutatható, de oligoclonalitást nem észleltünk. Posztinfekciózus diagnosztikai vizsgálatok Lyme-borreliosis, Mycoplasma pneumoniae, Yersinia enterocolica, Helicobacter pylori, herpeszvírus, hepatitis B- és C-vírus-, valamint HIV-fertőzést nem igazoltak. A pajzsmirigy-funkció normális volt. Immunszerológiai vizsgálattal antinukleáris antitest pozitívitas sem immunfluoreszcenciával, sem Western blot analízissel nem volt kimutatható. EMG-vizsgálata myopathiás eltérést nem mutatott. A tünetek alapján felmerült krónikus progresszív ophthalmoplegia externa (CPEO), mitochondrialis betegség lehetősége is, azonban mind a nyugalmi szérumban a laktát szint, mind a laktát terheléses vizsgálat normális eredményt mutatott. Izombiopszia enyhe, aspecifikus eltéréseket mutatott, a feltételezett mitochondrialis betegséget nem igazolta. Mitochondriális DNS genetikai vizsgálata az mtDNS „hot spot” mutációit és az mtDNS „common” deletióját nem igazolta. A progresszív ocularis és bulbaris tünetek miatt myasthenia gravis diagnózisa volt a legvalószínűbb, azonban SFEMG és repetitív ingerléses EMG-vizsgálat myastheniára utaló kóros decrementet nem talált, annak ellenére, hogy az edrophoniumteszt kismértékű javulást hozott. A beteg

szérumában acetilkolin receptor ellenes antitest nem volt kimutatható. A mellkas-CT-vizsgálat nem mutatott a thymusban eltérést. Mivel Magyarországon nem elérhető OEP-finanszírozás keretében a MuSK-ellenes antitest kimutatása, kutatási pályázatból az anti-MuSK antitestek jelenlétét is megvizsgáltuk. A MuSK-ellenes antitesttiter magasnak találtuk, ezzel igazoltuk az anti-MuSK pozitív myasthenia gravis diagnózisát.

A beteg Mestinont kapott, ettől izomgyengesége mérséklődött, de a kifejezett kolinerg mellékhatások miatt a gyógyszert nem tolerálta. Már napi 4×30 mg dózis mellett is jelentkeztek döntően a mimikai izmaiban a fasciculációk. Kis dózisú kortikoszteroid (12–24 mg/nap metilprednisolon) nem javított állapotán. Napi 64 mg metilprednisolon mellett állapota körülbelül két hét alatt sokat javult, azonban a gyógyszer adagjának igen lassú ütemben való csökkentését is csak 16 mg/nap dózissal tolerálta. E dózis alatt mindig felerősödtek a klinikai tünetek és visszatért az ophthalmoplegia externa, a dysphagia és dysarthria. Kiegészítő azathiopin-, majd methotrexatkezeléssel is próbálkoztunk, amely nem volt hatásos. Plazmaferézis vált szükségessé, amelynek hatására tünetei csaknem teljesen megszűntek. Gondozása alatt több alkalommal jelentkeztek a bulbaris tünetek, a kettős látás és a légzőizom-gyengeség. Ez idáig négy alkalommal volt szüksége plazmaferézisre. Jelenleg betegsége egyensúlyban van napi 16 mg metilprednisolon és 3×30 mg Mestinon szedése mellett.

Megbeszélés

Magyarországon jelenleg mintegy 1000 myastheniás beteg él, akik közül körülbelül 800-an AChR-ellenes antitest pozitívak. Az anti-MuSK pozitív esetek száma Európán belül észak–dél tengely mentén változó. Míg Norvégiában az anti-AChR negatív esetek közül nem találtak egy anti-MuSK pozitív esetet sem, Törökországban 49%-ban fordulnak elő [7, 8]. Amerikában hasonló földrajzi megoszlást nem, de etnikai megoszlást találtak, amely szerint az anti-MuSK pozitív esetek gyakrabban fordulnak elő afroamerikaiakban [9]. Hazánkban a Pécsi Tudományegyetemen végzett vizsgálat szerint az anti-AChR negatív esetek közül az anti-MuSK pozitív esetek száma 30% körül van, míg az anti-AChR pozitív esetek között nincs anti-MuSK pozitív beteg [10], így Magyarországon e becslés szerint megközelítőleg 60–70 ilyen beteg lehet. Saját központunkban végzett vizsgálatok során 50 anti-AChR negatív beteg közül csupán négyet találtunk pozitívnak. Azonban, ha csak a döntően bulbaris tünetekkel rendelkező, hagyományos terápiára rezisztens nöbetegekre szűkítettük a kört, akkor 16 betegből hárman voltak anti-MuSK pozitívak, ezzel az arányt 19%-ra emelve.

A világszerte végzett megfigyelések alapján az anti-MuSK pozitív myasthenia gravisos betegek három nagy

csoportba különíthetők el fenotípus szerint. Egyfelől tünetaik megegyezhetnek az AChR antitest pozitív alcsoportéval, másrésztől faciopharyngealis gyengeség jelentkezhet kifejezett atrophiával, amely gyakran érinti a nyelvet, bár egyes újabb, amerikai megfigyelések azt sugallják, hogy a nyelvatrophia ritka [11]. A harmadik esetben viszonylag izolált nyaki extensor paresis figyelhető meg kifejezett légzőizom-gyengeséggel [12].

Saját esetünk a második fenotípusba sorolható, de változatos tünetei éppen a betegség ritka volta miatt, több differenciáldiagnosztikai szempontot vetettek fel. A betegnek kezdetben fejfájása volt és ophthalmoplegia externája alakult ki, amely myastheniára nem jellegzetes tünet, bár egyes congenitalis esetekben az utóbbi jelen lehet. Továbbá anti-MuSK pozitív myasthenia esetén ophthalmoplegia externa jelenlétéről is beszámoltak [13]. Érdekesség, hogy az anti-MuSK pozitív betegek izombiopsziás mintáját anti-AChR pozitív myastheniások izombiopsziás mintájával szövettanilag összehasonlítva sokkal gyakoribbak a mitochondriális eltérések [14], amelyek talán felelőssé tehetőek a mitochondriális betegségekre jobban hasonlító klinikumért. Betegünk esetében sem az SFEMG, sem a repetitív ingerlés eredménye nem volt jellegzetes myasthenia gravisra. Ez a jelenség az anti-MuSK pozitív esetekben gyakrabban figyelhető meg, mint az AChR antitest pozitív esetekben [9]. A bulbaris tünetek később alakultak ki, de sem nyelvatrophiát, sem számottevő generalizált tüneteket nem tapasztaltunk. A nyaki flexorok, hátizmok és légzőizmok gyengesége volt kifejezett, amely szintén jellegzetes lehet az anti-MuSK pozitív esetekre, ugyanúgy, mint a myasthenia gravisban egyébként gyakran előforduló thymuseltérés hiánya. (MuSK-ellenes antitest pozitív esetekben is lehet eltérés, de jóval kevesebb esetben [9].) Szintén jellemző a terápia-rezisztencia, valamint a kolinészterázgátlók hatástalansága, illetve rossz toleranciája [11], amelyet a betegünkénél is tapasztaltunk. Betegünk Mestinonra mérsékelten reagált, de az erős mellékhatások miatt csak nagyon kis dózisban tudta szedni azt. A szteroidkezelés hatásos volt, azonban tartósan nagy dózissal szorult a beteg, amely prolongált fenntartása a mellékhatások miatt nem volt kívánatos. Az azathiopin és methotrexat nem bizonyult hatásosnak hosszú távon. A plazmaferézis azonban mindig tartós és gyors javulást eredményezett. A legújabb ajánlások szerint [15] a MuSK antitest pozitív MG-betegeknek minden esetben óvatosan adhatók csak az acetil-kolinészteráz-inhibitorok a gyakrabban kialakuló mellékhatások miatt. A kortikoszteroid készítmények a szokásosnál nagyobb dózisban és tartósabban adhatók. A plazmaferézis indikációjával nem érdemes várni, amennyiben a tünetek a szteroidkezelésre nem javulnak. Az intravénás immunglobulin azonban az AChR-ellenes antitest pozitív esetekkel szemben kevésbé hatékony [15].

Esetünkkel szeretnénk felhívni a figyelmet arra, hogy a MuSK-ellenes antitest pozitív betegek a myasthenia

gravis sajátos alcsoportját képezik, amelyek felismerése a prognózis és hatékony kezelés megállapításában létfontosságú. Sajnálatos, hogy hazánkban jelenleg sem anti-AChR-, sem MuSK-ellenes antitest meghatározása nem történik OEP-finanszírozott formában rutindiagnosztikus laboratóriumban, ezzel nehezítve a myasthenia gravis egyes altípusainak felismerését és a betegség individualizált kezelését.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény szerzői közül Pál Zsuzsanna, Bereznai Benjamin, Lovas Gábor és Molnár Mária Judit munkáját a TÁMOP-4-2-1/B-03/1/KMR-2010-001 projekt támogatta. A szerzők köszönetüket fejezik ki Magyarósi Szilviának a kézirat publikációra való előkészítésében nyújtott segítségéért.

Irodalom

- [1] Leite, M. I., Waters, P., Vincent, A.: Diagnostic use of autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmunity*, 2010, 43, 371–379.
- [2] Hoch, W., McConville, J., Helms, S. és mtsai: Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis, without acetylcholine receptor antibodies. *Nat. Med.*, 2001, 7, 365–368.
- [3] Subail, H., Vivekanandhan, S., Singh, S. és mtsai: Coexistent of muscle specific tyrosine kinase and acetylcholine receptor antibodies in a myasthenia gravis patient. *Neurol. India*, 2010, 58, 668–669.
- [4] Ghazanfari, N., Fernandez, K. J., Murata, Y. és mtsai: Muscle specific kinase: Organiser of synaptic membrane domains. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2011, 43, 295–298.
- [5] Cole, R. N., Ghazanfari, N., Ngo, S. T. és mtsai: Patient autoantibodies deplete postsynaptic muscle-specific kinase leading to disassembly of the ACh receptor scaffold and myasthenia gravis in mice. *J. Physiol.*, 2010, 588 (Pt 17), 3217–3229.
- [6] Vrolix, K., Fraussen, J., Molenaar, P. C. és mtsai: The auto-antigen repertoire in myasthenia gravis. *Autoimmunity*, 2010, 43, 380–400.
- [7] Romi, F., Aarli, J. A., Gilhus, N. E.: Seronegative myasthenia gravis: disease severity and prognosis. *Eur. J. Neurol.*, 2005, 12, 413–418.
- [8] Deymeer, F., Gungor-Tuncer, O., Yilmaz, V. és mtsai: Clinical comparison of anti-MuSK- vs. anti-AChR-positve and seronegative myasthenia gravis. *Neurology*, 2007, 68, 609–611.
- [9] Oh, S. J.: Muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis current status. *J. Clin. Neurol.*, 2009, 5, 53–64.
- [10] Pal, J., Rozsa, C., Komoly, S. és mtsai: Clinical and biological heterogeneity of autoimmune myasthenia gravis. *J. Neuroimmunol.*, 2011, 231, 43–54.
- [11] Pasnoor, M., Wolfe, G. I., Nations, S. és mtsai: Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve*, 2010, 41, 370–374.
- [12] Guptill, J. T., Sanders, D. B.: Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. *Curr. Opin. Neurol.*, 2010, 23, 530–535.
- [13] Chan, J. W., Orrison, W. W.: Ocular myasthenia: a rare presentation with MuSK antibody and bilateral extraocular muscle atrophy. *Br. J. Ophthalmol.*, 2007, 91, 842–843.
- [14] Cenacchi, G., Valentina, P., Marina, F. és mtsai: Comparison of muscle ultrastructure in myasthenia gravis with anti-MuSK and anti-AChR antibodies. *J. Neurol.*, 2011, 258, 746–752.
- [15] Skeie, G. O., Apostolski, S., Evoli, A. és mtsai: Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur. J. Neurol.*, 2010, 17, 893–902.

(Molnár Mária Judit dr.,
Budapest, Tömő u. 25–29., 1083
e-mail: molneur@neur.sote.hu)

A Fővárosi Önkormányzat **Egyesített Szent István és Szent László Kórház** főigazgatója pályázatot hirdet

traumatológus, ortopédia-traumatológiai szakorvosi állásra.

Egyéb információk: www.nki.gov.hu; www.istvankorhaz.hu