

Choroby nerwowo-mięśniowe — postęp wiedzy w ostatnich 2 latach; wybrane zagadnienia

Barbara Emeryk-Szajewska

Klinika Neurologiczna Akademii Medycznej w Warszawie

STRESZCZENIE

W niniejszej pracy przedstawiono współczesny stan wiedzy, zwracając szczególną uwagę na osiągnięcia ostatnich 2 lat w wybranych zagadnieniach chorób nerwowo-mięśniowych. W pierwszej części artykułu omówiono nowe dane dotyczące zaburzeń immunologicznych w miastenii. Przedstawiono miastenię seronegatywną ze szczególnym uwzględnieniem badań nad przeciwciałami anti-MuSK, a następnie badania nad przeciwciałami skierowanymi przeciw titinie oraz przeciw receptorowi ryanodyny. Przedstawiono także leczenie miastenii, zwłaszcza miastenii lekoopomej, z wprowadzeniem nowych środków immunosupresyjnych, takich jak: mykofenolat mofetilu (MMF, *mycophenolate mofetil*), takrolimus (FK506), a ostatnio — rituximab i etanercept. Drugą część artykułu poświęcono omówieniu rozpoznawania i leczenia wieloogniskowej neuropatii ruchowej z blokiem przewodzenia (MMN, *multifocal motor neuropathy*) według zaleceń Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (EFNS, *European Federation of Neurological Societies*) z 2006 roku. Podkreślono, jak ważne jest prawidłowe rozpoznanie MMN i różnicowanie ze stwardnieniem zanikowym bocznym (SLA, *sclerosis lateralis amyotrophica*), decydujące niekiedy o włączeniu skutecznego leczenia immunosupresyjnym (IgG) u chorych z MMN.

Słowa kluczowe: miastenia, miastenia seronegatywna, przeciwciała anti-MuSK, leczenie miastenii, wieloogniskowa neuropatia ruchowa, MMN

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Barbara Emeryk-Szajewska
Klinika Neurologiczna Akademii Medycznej w Warszawie
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: 0 22 599 25 57
tel./faks domowy: 0 22 839 06 77
e-mail: szajewsk@waw.pdi.net
Polski Przegląd Neurologiczny 2007, tom 3, 1, 22-28
Wydawca: Wydawnictwo Via Medica
Copyright © 2007 Via Medica

Wstęp

Przełomem w dziedzinie neuromiologii i niewątpliwie największym osiągnięciem w ostatnich kilkunastu latach stały się wyniki badań molekularnych. Pozwoliły one na poznanie przyczyn powstawania wielu chorób nerwowo-mięśniowych oraz na zmianę ich klasyfikacji. Ponieważ dość obszernie przedstawiano je w odniesieniu do dystrofii mięśniowych w poprzednim numerze „PPN”, autorka artykułu skoncentrowała się na następujących dwóch zagadnieniach:

- nowych danych dotyczących immunologii i leczenia miastenii;
- rozpoznawaniu i leczeniu wieloogniskowej neuropatii ruchowej z blokiem przewodzenia.

Nowe dane dotyczące immunologii i leczenia miastenii

Diagnostyka miastenii opiera się przede wszystkim na wynikach badań neurofizjologicznych i immunologicznych. Stwierdzenie obecności, a zwłaszcza wysokiego miana przeciwciał skierowanych przeciw receptorowi acetylocholino (AChR, *acetylcholine receptor*), właściwie przesądza o rozpoznaniu miastenii. Badanie to jest bardzo swoiste i czułe. Jednak u wielu pacjentów, u których obraz kliniczny, przebieg choroby, odpowiedź na leki cholinergiczne i immunosupresyjne, a także wyniki badań neurofizjologicznych rozstrzygają o rozpoznaniu miastenii, nie stwierdza się w surowicy podwyższonego miana przeciwciał przeciw AChR. Z danych z piśmiennictwa wynika, że w miastenii ocznej występują one zaledwie

Tabela 1. Charakterystyka miastonii seronegatywnej

Nieobecność przeciwciał przeciw AChR w testach konwencjonalnych
Poprawa stanu chorych po plazmaferezie
Możliwe przeniesienie choroby z chorego na mysz za pośrednictwem surowicy lub frakcji Ig

w 50–60% przypadków i cechują się niskim mianem; często nie stwierdza się ich również w remisjach miastonii [1–3]. W przedstawionym materiale własnym liczącym 481 chorych na miastenię przeciwciała przeciw AChR stwierdzono tylko w 46,4% przypadków miastonii ocznej, a w 73,4% — u chorych z pełną remisją. W grupie miastonii uogólnionej (IIA, IIB, III) przeciwciała były obecne odpowiednio w 75,1%, 85,4% i 92,3% (dane niepublikowane). W literaturze ocenia się, że w około 15–20% przypadków z miastenią uogólnioną nie stwierdza się obecności przeciwciał przeciw AChR [4–6]. Jest to tak zwana miastenia seronegatywna, która w ostatnich latach była przedmiotem badań w wielu ośrodkach. Jej najważniejsze cechy przedstawiono w tabeli 1. Okazało się, że w części tych przypadków można stwierdzić inne przeciwciała, a mianowicie przeciwciała przeciw kinazie tyrozynowej specyficznej dla mięśni (przeciwciała anti-MuSK). Ich występowanie w grupie miastonii seronegatywnej szacuje się na 40–50% [7], a nawet 70% [5]. Pozostaje jeszcze grupa chorych na miastenię, u których nie stwierdza się ani przeciwciał przeciw AChR, ani anti-MuSK; może posiadać przeciwciała anti-AChR o małym powinowactwie do receptora nieoznaczalne dostępnymi metodami lub też inne nieznanne jeszcze przeciwciała, których obecnie się poszukuje. Przeciwciała anti-MuSK, wykrywane za pomocą bardzo czułych i swoistych metod radioimmunologicznych, nie są nigdy stwierdzane lub zdarza się to bardzo rzadko u chorych z przeciwciałami anti-AChR. Przeciwciała anti-MuSK stwierdzano w 60–70% w surowicy chorych z ciężką postacią miastonii, ale bez przeciwciał anti-AChR w materiale oksfordzkim oraz tylko w 30–40% w badaniach amerykańskich i japońskich [6]. Na świecie istnieją znaczne różnice w zakresie odsetka chorych seronegatywnych (bez przeciwciał anti-AChR), u których obecne są przeciwciała anti-MuSK, co może zależeć od czynników genetycznych lub środowiskowych. Przeprowadzono pilotażowe prace dotyczące częstości występowania przeciwciał anti-MuSK w różnych

Tabela 2. Częstość występowania przeciwciał przeciw swoistej dla mięśni kinazie u chorych z miastenią seronegatywną, bez przeciwciał anti-AChR [wg 6]

Wielka Brytania	41%
Norwegia	0%
Baltimore, Stany Zjednoczone	40%
Duke University, Północna Karolina, Stany Zjednoczone	37%
Chiba, Japonia	31%
Nagasaki, Japonia	33%
Kobe, Japonia	41%
Taipei, Taiwan	4%

krajach i okazało się, że różnice są dość znaczne (tab. 2). W grupie 27 naszych chorych z miastenią seronegatywną jedynie u 2 pacjentów obecne były przeciwciała anti-MuSK (badania wykonano w ramach wspólnych badań z prof. Angelą Vincent w *Institute of Molecular Medicine* z *John Radcliffe Hospital* w Oksfordzie).

Patomechanizm powstawania zaburzeń transmisji nerwowo-mięśniowej w wyniku obecności przeciwciał anti-MuSK jest niejasny. Wiadomo, że w procesie rozwoju złącza nerwowo-mięśniowe MuSK wraz z agriną odgrywają ważną rolę w tworzeniu i gromadzeniu w postaci klasterów AChR. Być może nawet po zakończeniu rozwoju przeciwciała anti-MuSK mogą wpływać na zmniejszenie liczby AChR lub zaburzać w jakiś sposób ich funkcję. Należy jednak pamiętać, że w miastonii seronegatywnej, ale z przeciwciałami anti-MuSK, nie znaleziono w złączu nerwowo-mięśniowym istotnego zmniejszenia AChR w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast w grupie z przeciwciałami anti-AChR, w materiale biopsyjnym, liczba AChR jest wyraźnie zmniejszona. Zatem są to raczej zaburzenia funkcji AChR, a nie ich liczby. Bardzo ciekawe są doświadczenia Konga i wsp. [8], którym udało się zahamować syntezę MuSK u szczura i oceniać w mięśniu łydkowym szczura skutki tego hamowania. Po 2 tygodniach nie stwierdzono zmian w złączu nerwowo-mięśniowym, ale po 6 tygodniach pojawiło się rozpraszanie receptorów ACh, a nawet całkowity rozpad złącza nerwowo-mięśniowego. Zatem zaburzenia czynności MuSK nawet w dojrzałym mięśniu mogą doprowadzać do dysfunkcji AChR.

W ostatnim roku prowadzono też badania w grupach chorych, u których nie stwierdzano ani przeciwciał anti-AChR, ani anti-MuSK; grupę tę nazwano SN-MG. W pracy Shiraishi i wsp. [9]

stwierdzono w takiej grupie zmniejszenie liczby i gęstości AChR, podobne do zmian spotykanych w miasteni z przeciwciałami anti-AChR. Również obraz kliniczny, rodzaj zmian histopatologicznych grasicy oraz odpowiedź na leczenie były podobne do obserwowanych w tych dwóch grupach miasteni. Być może chorzy z grupy SN-MG, czyli bez przeciwciał anti-AChR i anti-MuSK, posiadają jednak w surowicy przeciwciała anti-AChR, ale w bardzo niskim mianie lub o bardzo niskim powinowactwie do receptorów i dlatego niewykrywalne dotychczasowymi metodami. Przeprowadzono badania histopatologiczne grasicy u chorych z miastenią seronegatywną, czyli bez przeciwciał anti-AChR, ale posiadających przeciwciała anti-MuSK, i porównywano wyniki tych badań z grupą miasteni seropozytywnych, a także z grupą SN-MG (bez przeciwciał anti-AChR i anti-MuSK) i z grupą kontrolną. Okazało się, że u chorych z przeciwciałami anti-MuSK, podobnie jak w grupie kontrolnej, nie znajdowano centrów namnażania ani nacieków limfocytarnych, obecnych u chorych z miastenią seropozytywną, a także w około połowie przypadków z grupy SN-MG. Sugeruje to, że proces patologiczny związany z patologią grasicy jest inny w miasteni anti-MuSK niż w pozostałych badanych grupach. Zagadnienie to wymaga jednak dalszych badań.

Miastenia z przeciwciałami anti-MuSK występuje zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn w każdym wieku. Na ogół nie stwierdza się przeciwciał anti-MuSK u chorych z przetrwałą miastenią oczną. Stwierdzono pewne odrębności kliniczne w miasteni z przeciwciałami anti-MuSK. Zauważono, że u wielu chorych z miastenią anti-MuSK występują objawy opuszkowe z zanikiem mięśni języka i mięśni mimicznych twarzy. Często zajęte są mięśnie karku, opada głowa, osłabione są mięśnie osiowe, przykręgosłupowe. Nierzadko pojawiają się, trudne do zwalczania, objawy oddechowe. Zanik mięśni języka i mięśni mimicznych twarzy jest nietypowy dla miasteni i jeśli się zdarza, to nasuwa wątpliwości diagnostyczne, na przykład w kierunku stwardnienia zanikowego bocznego (SLA, *sclerosis lateralis amyotrophica*). Wzbudziło to tak duże zainteresowanie, że zainicjowało pracę poświęconą uszkodzeniom mięśni twarzy i opuszkowych w obrazie NMR (*nuclear magnetic resonance*). Przed kilkoma miesiącami ukazała się praca, w której porównywano obraz NMR u 12 chorych z miastenią z przeciwciałami anti-MuSK i zanikiem mięśni języka, mimicznych mięśni twarzy, 14 chorych z miastenią seropozytywną, z zajęciem mięśni twarzy i objawami opuszkowymi oraz 12 zdro-

wych osób. Okazało się, że tylko w grupie miasteni seronegatywnej z przeciwciałami anti-MuSK stwierdzono prawdziwy, znaczny zanik mięśni i zastąpienie ich przez tkankę tłuszczową [10]. Interpretacja tej odrębności jest niejasna. Istnieją jednak i inne różnice kliniczne między miastenią seropozytywną a seronegatywną z przeciwciałami anti-MuSK. W tej ostatniej postaci częściej niż w miasteni seropoztywnej nie uzyskuje się poprawy po podaniu edrofonium (Tensilon). Stwierdza się też słabą odpowiedź na konwencjonalne leczenie: leki cholinergiczne, kortykosteroidy, azatioprynę, a nawet na IgG podawane dożylnie. Tymektomia również najczęściej nie przynosi poprawy. Chorzy ci mogą wymagać dodatkowej niekonwencjonalnej terapii (*patrz* Nowe dane dotyczące leczenia).

Podsumowując, można zasugerować, że w świetle nowych badań istnieją 3 warianty miasteni różniące się kliniką i podłożem immunologicznym: jest to miastenia seropozytywna z przeciwciałami anti-AChR, miastenia seronegatywna z przeciwciałami anti-MuSK oraz miastenia SN-MG, w której nie udaje się stwierdzić ani przeciwciał anti-AChR, ani anti-MuSK; ten ostatni wariant przypomina klinicznie miastenię seropozytywną i być może różni się od niej tylko tym, że posiada przeciwciała anti-AChR w bardzo niskim mianie i o nikłym powinowactwie do receptora, niewykrywalne dotychczasowymi metodami.

Ostatnio wykryto w miasteni nowe przeciwciała, obecne u niektórych chorych z miastenią seropozytywną obok przeciwciał anti-AChR. Jednym z nich jest przeciwciało przeciw titinie, jednemu z białek mięśni poprzecznie prążkowanych. Przeciwciało to występuje w około 50% przypadków miasteni późnej oraz u prawie wszystkich chorych z grasiczakami — jego oznaczanie pomoże w różnicowaniu chorych z grasiczakami nabłonkowymi od przypadków z hiperplazją grasicy [11, 12]. Ważne są również przeciwciała przeciw mięśniowemu receptorowi ryanodyny, które — podobnie jak przeciwciało przeciw titinie — występują w grasiczakach i w miasteni późnej, a ich obecność i miano korelują z ciężkością objawów klinicznych i zwykle źle rokują [13, 14].

Nowe dane dotyczące leczenia

Klasyczne leczenie chorych z miastenią (MG, *myasthenia gravis*) lekami cholinergicznymi, immunosupresją chirurgiczną w postaci tymektomii lub immunosupresją farmakologiczną tylko u części pacjentów przynosi zadawalającą poprawę. Najważniejszą, klasyczną metodą jest leczenie korty-

kosteroidami, które jednak nie doczekało się wiarygodnych randomizowanych badań, opartych na dużym materiale wieloośrodkowym. Wprowadzenie do leczenia przełomów miastenicznych plazmaferez, a także leczenia immunoglobulinami (IgG) podawanymi dożylnie chorym, u których niepokojąco narastają objawy, poprawiło wyniki terapeutyczne. W przypadkach nieuzyskania wystarczającej poprawy za pomocą kortykosteroidów terapia metotreksatem, a przede wszystkim cyklofosfamidem również okazała się skuteczna, ale należy pamiętać, że są to leki wysoce toksyczne. Niekiedy uzyskuje się poprawę po terapii azatiopryną lub skojarzonym leczeniu azatiopryną i kortykosteroidami. W ostatnich kilkunastu latach zalecano cyklosporynę jako lek drugiego rzutu u chorych, u których nie uzyskiwano poprawy za pomocą klasycznego leczenia. Ostatnio [15] po przeprowadzeniu badań retrospektywnych w dużej grupie chorych stwierdzono jej bardzo dobre działanie u osób niereagujących na leczenie kortykosteroidami z azatiopryną. Poprawę uzyskiwano dopiero po kilku miesiącach. Nefrotoksyczność i inne działania niepożądane nie występowały często (14%) i nie były nasilone. Niestety, jest to lek bardzo kosztowny.

W ostatnim czasie wprowadzono do leczenia miastonii kilka nowych leków wartych przedstawienia. Pierwszy z nich to nowy lek immunosupresyjny, który wydaje się bardzo obiecujący. Jest to **mykofenolat mofetilu (MMF, mycophenolate mofetil)** — ester 2-morfolineotyloowy kwasu mykofenolowego, blokujący syntezę puryn w czynnych limfocytach T i B i selektywnie hamujący ich proliferację, pozostawiając nietknięte inne linie komórkowe. Hamuje on zarówno odpowiedź komórkową, jak i produkcję przeciwciał [16]. Lek ten od niedawna jest stosowany w transplantologii (razem z kortykosteroidami i cyklosporyną), skutecznie przeciwdziałając odrzucaniu przeszczepów. Jest dość bezpieczny, mało toksyczny i nie wywołuje efektów mutagennych [17]. Opisywano w miastonii poprawę w przypadkach lekoopornych; u chorych steroidozależnych podczas leczenia MMF można uzyskać zmniejszenie koniecznej dawki kortykosteroidów [17]. Preparat podaje się doustnie w dawkach 1 g co 12 godzin przez wiele miesięcy. Poprawę uzyskiwano po około 10 tygodniach leczenia, a maksymalną poprawę — po 27 tygodniach. Jest to oczywiście niekorzystnie długi okres, ale krótszy niż podczas leczenia azatiopryną. Poprawę stwierdzano u 70–75% chorych z MG [6].

Następnym z leków wprowadzonych do terapii miastonii w ostatnich kilku latach jest **takrolimus (FK506)**, również lek immunosupresyjny z grupy makrolidów, o mechanizmie działania podobnym do cyklosporyny A — hamuje on aktywację limfocytów T, wielu cytokin współdziałających z komórkami pomocniczymi T (helperami) i zmniejsza produkcję przeciwciał. Otrzymuje się go ze szczepów *Streptomyces tsukubaensis*. W badaniach doświadczalnych nie pozwala na wytworzenie modelu miastonii u szczura po immunizacji peptydami AChR [18]. Konishi i wsp. [18] przeprowadzili badania w grupie 19 chorych na miastenię po tymektomii, podając im doustnie takrolimus w dawce 3–5 mg dziennie przez wiele miesięcy. Uzyskali znaczną poprawę i obniżenie miana przeciwciał anti-AChR. Poprawę zaobserwowali już po 2 tygodniach leczenia. Działań niepożądanych nie stwierdzili, ale występowały one przy stosowaniu dużych dawek, podawanych na przykład w transplantologii. Obiecujące wyniki przedstawili w swojej pracy w 2005 roku Ponseti i wsp. [19]. Leczyli oni 13 chorych z miastenią uogólnioną po tymektomii, u których nie udało się uzyskać zadawalającej poprawy za pomocą leczenia prednizonem ani cyklosporyną. Podawali takrolimus doustnie w dawce 0,1 mg/kg na dobę, uzyskując w surowicy stężenie tego leku 7–8 ng/ml. Leczenie prowadzili przez 12 miesięcy. Poprawę obserwowali już po miesiącu. Po kilku miesiącach uzyskali tak znaczną poprawę stanu klinicznego, że nie tylko zmniejszyli, ale pod koniec obserwacji odstawili prednizon. U wszystkich chorych uzyskali farmakologiczną remisję (całkowite ustąpienie objawów miastenicznych obiektywnych i subiektywnych przy stosowaniu niewielkich dawek wybranego leku). Miano przeciwciał anti-AChR uległo znacznemu obniżeniu. Nie stwierdzono działań niepożądanych. Autorzy polecają ten lek w przypadkach niepowodzeń w leczeniu klasyczną immunosupresją. Również z 2005 roku pochodzi praca Tsukaguchi i wsp. [20] przedstawiająca dobre wyniki leczenia małymi dawkami takrolimusu u 2 chorych z miastenią i inwazyjnym grasiczakiem, u których wkrótce po tymektomii wystąpił przełom miasteniczny. Chorych w okresie przełomu leczono immunoglobulinami, podawanymi dożylnie. Uzyskano poprawę i objawy przełomu ustąpiły po tygodniu. Wtedy rozpoczęto leczenie takrolimusem w dawce 3 mg na dobę, dodanym do otrzymywanego stale prednizonu. Po kilku miesiącach uzyskano znaczną poprawę, a nawet remisję farmakologiczną. Udało się znacznie zmniejszyć dawki prednizonu. Miano przeciw-

ciał anty-AChR obniżyło się. Przedstawione w cytowanych pracach dobre wyniki leczenia takrolimusem zachęcają do jego stosowania, zwłaszcza w przypadkach ciężkich, trudnych i opornych na klasyczne leczenie. Należy też wspomnieć o dwóch nowych lekach, będących w okresie badań i pierwszych próbach klinicznych. Są to **rituximab i etanercept**. Pierwszy z nich jest przeciwciałem monoklonalnym anty-CD-20, wykorzystywanym w leczeniu nowotworów, na przykład chłoniaka. Stosowano go w terapii układowego tocznia trzewnego, zapalenia skórno-mięśniowego i przewlekłej polineuropatii zapalnej demielinizacyjnej. Pojawiły się pierwsze doniesienia o dobrych wynikach leczenia tym środkiem w pojedynczych przypadkach ciężkiej, lekoopornej miastonii [6]. Etanercept hamuje działanie niektórych cytokin; stosując go, uzyskano poprawę u pojedynczych chorych z miastenią z podwyższonym mianem przeciwciał anty-AChR. Niekiedy obserwowano jednak pogorszenia. Lek ten przechodzi dopiero okres prób [6]. Przedstawione leki, wprowadzone w ostatnich kilku latach do leczenia miastonii, wzbogacają możliwości terapeutyczne nawet w przypadkach lekoopornych.

Rozpoznawanie i leczenie wieloogniskowej neuropatii ruchowej

Prawidłowe rozpoznanie wieloogniskowej neuropatii ruchowej (MMN, *multifocal motor neuropathy*) jest szczególnie ważne, gdyż nierzadko u chorych z tą neuropatią mylnie rozpoznaje się SLA. Nie wdraża się wówczas leczenia immunologicznego, które w neuropatii ruchowej z blokiem przewodzenia u większości chorych przynosi znaczną poprawę. Według irlandzkiego rejestru chorych z SLA aż u 22% pacjentów rozpoznanie to było błędne — w rzeczywistości były to przypadki nierozpoznanego MMN [wg 21]. Rozpoznanie tej neuropatii jest trudne; wymaga nie tylko doświadczenia klinicznego, ale również szerokich badań elektrofizjologicznych i, jeśli to możliwe, immunologicznych.

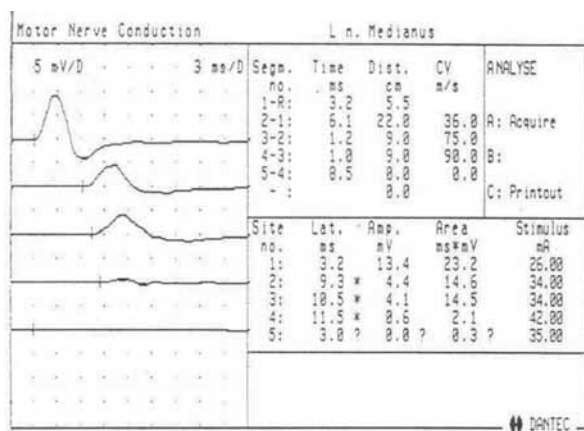
Wieloogniskową neuropatię ruchową wyodrębiono spośród innych neuropatii w latach 80. XX wieku. W 1988 roku Pestronk i wsp. [22] wprowadzili nazwę **wieloogniskowej neuropatii ruchowej** i zwrócili uwagę na obecność w surowicy tych chorych przeciwciał przeciwko gangliozydowi GM1 oraz na dobrą odpowiedź na leczenie immunosupresyjne. Jest to neuropatia mieszana demielinizacyjno-aksonalna. To rzadka choroba; zapadalność wynosi 1–2 osoby na 100 000, częściej chorują mężczyźni niż kobiety (z przewagą 2,6:1), u około 80% chorych pierwsze objawy pojawiają się mię-

dzy 20. a 50. rokiem życia [23]. Obraz kliniczny charakteryzuje się powoli postępującym, asymetrycznym niedowładem i zanikiem mięśni, głównie w odsiebnych odcinkach kończyn górnych, a dopiero w bardziej zaawansowanym stadium choroby — również kończyn dolnych. Charakterystyczna jest przewaga niedowład nad zanikiem. Objawy są zlokalizowane w obrębie zakresu unerwienia kilku nerwów ruchowych. Chorzy często skarżą się na kurcze mięśni, męczliwość, pojawiają się faszyculacje. Niekiedy chorzy zgłaszają niewielkie dolegliwości czuciowe, ale nie stwierdza się u nich obiektywnych zaburzeń czucia. Przed kilkoma miesiącami ukazały się zalecenia Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (EFNS, *European Federation of Neurological Societies*), w których podano kliniczne kryteria diagnostyczne MMN (tab. 3) [24].

Niezmiernie ważne są wyniki badań elektrofizjologicznych. Osiowym objawem elektrofizjologicznym jest obecność bloku przewodzenia we włóknach ruchowych nerwu obwodowego (ryc. 1). Pewny blok przewodzenia rozpoznaje się w badaniu elektroneurograficznym, jeśli amplituda i pole odpowiedzi ruchowej (odpowiedź M) są niższe o przynajmniej 50% podczas stymulacji w punkcie dosiebnym niż w punkcie odsiebnym, bez istotnej chronodispersji odpowiedzi M. Kryteria prawdopodobnego bloku przewodzenia są mniej restrykcyjne, dopuszczając granicę 30% różnicy amplitudy odpowiedzi M podczas stymulacji w punkcie dosiebnym i odsiebnym. Obecność bloku przewodzenia w dwóch lub większej liczbie nerwów (poza miejscami cieśni anatomicznych) jest koniecznym warunkiem rozpoznania MMN. Prawdopodobnie blok ma charakter demielinizacyjny, chociaż w badaniach morfologicznych bioptycznych i autopsyjnych nerwów obwodowych z blokiem przewodzenia nie wykazano znacznych zmian demielinizacyjnych, w postaci struktur cebulopodobnych ani odcinkowej demielinizacji [23]. Obok bloku przewodzenia częstymi objawami świadczącymi o zmianach demielinizacyjnych są: wydłużenie latencji końcowej, zwolnienie szybkości przewodzenia nerwów ruchowych, zmiany fali F. Przy dołączaniu się w przebiegu choroby zmian aksonalnych pojawiają się typowe zmiany aksonalne w postaci obniżenia amplitudy odpowiedzi M, niekiedy aż do jej zniknięcia. Przewodzenie we włóknach czuciowych nerwów jest całkowicie prawidłowe. W elektromiografii stwierdza się w spoczynku faszyculacje i potencjały odnerwienia, a podczas słabego ruchu — potencjały jednostki ruchowej o cechach reinnerwacji, czyli z pod-

Tabela 3. Kryteria kliniczne rozpoznania wieloogniskowej neuropatii ruchowej (wg zaleceń EFNS 2006)

Kryteria konieczne
<ul style="list-style-type: none"> • Powoli postępujące, asymetryczne osłabienie kończyny lub uszkodzenie ruchowe w obrębie dystrybucji co najmniej 2 nerwów, trwające ponad miesiąc • Nieobecność zaburzeń czucia, z wyjątkiem niewielkich zaburzeń czucia wibracji w kończynach dolnych
Kryteria dodatkowe
<ul style="list-style-type: none"> • Przewaga objawów uszkodzenia kończyny górnej • Obniżenie lub zniesienie odruchów w zajętej kończynie • Nieobecność uszkodzenia nerwów czaszkowych • Kurcze i faszyculacje w zajętej kończynie
Kryteria wyłączenia
<ul style="list-style-type: none"> • Obecność objawów uszkodzenia górnego neuronu ruchowego • Obecność objawów opuszkowych • Obecność zaburzeń czuciowych • Symetryczne objawy na początku choroby • Laboratoryjne: białko w płynie mózgowo-rdzeniowym, > 1g/l



Rycina 1. Blok przewodzenia we włóknach ruchowych nerwu pośredkowego w przypadku wieloogniskowej neuropatii ruchowej; widoczne wyraźne obniżenie amplitudy odpowiedzi ruchowej w dwóch odcinkach (dwa bloki) podczas stymulacji w punkcie ksobnym w porównaniu z punktem odsiebnyim: między przebiegiem pierwszym od góry i drugim oraz trzecim i czwartym; wzmożenie 5 mV/działka

wyższą amplitudą i zwiększonym polem powierzchni oraz wydłużonym czasem trwania. Białko w płynie mózgowo-rdzeniowym jest prawidłowo

we lub tylko nieznacznie podwyższone, co jest pomocne w różnicowaniu z zespołem Guillain-Barrégo. W badaniach laboratoryjnych często stwierdza się w surowicy zwiększone stężenie autoprzeciwciał IgM przeciw gangliozydowi GM1 oraz, niekiedy, przeciw innym glikolipidom (asialo-GM1, GD1, GM2). Przeciwciał tych nie stwierdza się w SLA, co jest ważne w różnicowaniu tych dwóch jednostek chorobowych [25]. Wieloogniskową neuropatię ruchową należy różnicować przede wszystkim ze SLA, w którym na ogół nie spotyka się bloku przewodzenia, z zespołem Hirayamy, z zespołami cieśni, zespołem Lewisa-Sumnera, różnymi wariantami dziedzicznych i zapalnych neuropatii demielinizacyjnych. Wiele kontrowersji i wątpliwości wzbudza ostatnio leczenie MMN. Pierwsze doniesienia o pomyślnych wynikach leczenia cyklofosfamidem pochodzą od Pestronk i wsp. [22]. Obecnie przyjmuje się, że u 50–80% chorych z MMN udaje się uzyskać poprawę za pomocą cyklofosfamidu, należy jednak pamiętać o toksyczności tego leku [wg 21]. Po pewnym czasie okazało się, że kortykosteroidy, a nawet plazmaferezy nie powodują poprawy w MMN, a przeciwnie — podczas tego leczenia stan chorych często ulegał znacznemu pogorszeniu [23, 24]. W ostatnich kilku latach stwierdzono, że lekiem przynoszącym niewątpliwą poprawę są immunoglobuliny ludzkie (IVIg) podawane dożylnie. Ich stosowanie stało się standardem w leczeniu MMN. Niekiedy przynoszą poprawę nawet u chorych bez bloku przewodzenia. Jednak zaobserwowano, że, mimo wielokrotnego powtarzania kuracji IVIg, u niektórych chorych po kilku latach rozwijają się jednak objawy postępującego uszkodzenia aksonalnego i ich stan zaczyna się pogarszać. Istnieją jednak doniesienia o trwałej poprawie klinicznej i zmniejszeniu bloku przewodzenia u chorych z MMN leczonych długotrwale przez kilka lat IVIg [26]. Zagadnienie to wymaga dalszych badań. W 2006 roku EFNS wydała zalecenia dotyczące schematu leczenia MMN, które przedstawiono w tabeli 4 [24].

Podsumowując, należy podkreślić, że MMN jest jednostką chorobową niedawno wyodrębnioną spośród neuropatii; bardzo ważne jest jej prawidłowe rozpoznanie, odróżnienie od SLA na podstawie rozległych badań elektrofizjologicznych i immunologicznych. Nowe, opracowywane obecnie, metody i schematy leczenia immunosupresyjnego (IVIg i innymi lekami) stwarzają nadzieję na uzyskanie pomyślnych wyników terapeutycznych.

Tabela 4. Zalecenia postępowania leczniczego w wieloogniskowej neuropatii ruchowej (wg EFNS 2006)

Rozważyć dożylnie podawanie IVIg jako leku pierwszego rzutu (2 g/kg/mc. przez 2–5 dni), jeśli niesprawność jest znaczna (poziom A rekomendacji)

Kortykosteroidy niezalecane

Jeśli początkowe leczenie IVIg jest skuteczne, to u wybranych chorych należy rozważyć powtórzenie tego leczenia (poziom C rekomendacji); typowy schemat terapii: 1 g/kg/mc. co 2–4 tygodnie lub 2 g/kg/mc. co 1–2 mies.

Jeśli podawanie IVIg nie przyniosło poprawy, rozważyć inne leczenie immunosupresyjne: cyklofosfamidem, cyklosporyną, azatiopryną, interferonem β 1a lub rituximabem

Cyklofosfamid jest opcją mniej korzystną ze względu na toksyczność

PIŚMIENNICTWO

- Oosterhuis H.J.G.G.H. Myasthenia gravis. Churchill Livingstone, Edinburgh 1984; 1–269.
- Lindstrom J.M., Seybold M.E., Lennon V.A. i wsp. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976; 26: 1054–1059.
- Limburg P.C., The T.H., Hummel-Tappel E., Oosterhuis H.J. Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Part 1. Relation to clinical parameters in 250 patients. *J. Neurol. Sci.* 1983; 58: 357–370.
- Vincent A., Bowen J., Newsom-Davis J. i wsp. Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. *The Lancet Neurology* 2003; 2: 99–106.
- Hoch W., McConville J., Helms S. i wsp. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Natur. Medicine* 2001; 7: 365–368.
- Vincent A., Leite M.I. Choroby autoimmunologiczne złącza nerwowo-mięśniowego: swoiste przeciwciała skierowane przeciw kinazie swoistej dla mięśni i leczenie miastenii. *Curr. Opin. Neurol.* 2005; 18: 519–525 (wyd. pol.).
- Stickler D.E., Massey J.M., Sanders D.B. MuSK-antibody positive myasthenia gravis: Clinical and electrodiagnostic patterns. *Clin. Neurophysiol.* 2005; 116: 2065–2068.
- Kong X.C., Barzaghi P., Ruegg M.A. Inhibition of synapse assembly in mammalian muscle in vivo by RNA interference. *EMBO Rep.* 2004; 5: 183–188.
- Shiraishi H., Motomura M., Yoshimura T. i wsp. Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Ann. Neurol.* 2005; 57: 289–293.
- Farrugia M.E., Robson M.D., Clover L. i wsp. MRI and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody-associated myasthenia gravis. *Brain* 2006; 129: 1481–1492.
- Voltz R.D., Albrich W.C., Nägele A. i wsp. Paraneoplastic myasthenia gravis: Detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor. *Neurology* 1997; 49: 1454–1457.
- Gautel M., Lakey A., Barlow D.P. i wsp. Titin antibodies in myasthenia gravis: Identification of a major immunogenic region of titin. *Neurology* 1993; 43: 1581–1585.
- Kusner L.L., Mygland A., Kaminski H.J. Ryanodine receptor gene expression thymomas. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1299–1303.
- Romi F., Skeie G.O., Aarli J.A. i wsp. The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies. *Arch. Neurol.* 2000; 57: 1596–1600.
- Lavrnjc D., Vujic A., Rakocevic-Stojanovic V. i wsp. Cyclosporine in the treatment of myasthenia gravis. *Acta Neurol. Scand.* 2005; 111: 247–252.
- Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus* 2005; 14 (supl. 1): 2–8.
- Ciafaloni E., Massey J.M., Tucker-Lipscomb B. i wsp. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study. *Neurology* 2001; 56: 97–99.
- Konishi T., Yoshiyama Y., Takamori M. i wsp. Clinical study of FK506 in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2003; 28: 570–574.
- Ponseti J.M., Azem J., Fort J.M. i wsp. Benefits of FK506 (tacrolimus) for residual, cyclosporin- and prednisone-resistant myasthenia gravis: one-year follow up of an open-label study. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2005; 107: 187–190.
- Tsukaguchi M., Shimamura M., Ikeda K. i wsp. Low-dose tacrolimus for two cases of myasthenia gravis with invasive thymoma that relapsed shortly after thymectomy. *J. Neurol. Sci.* 2005; 231: 85–88.
- Kostera-Pruszczyk A. Wieloogniskowa neuropatia ruchowa. Materiały konferencji szkoleniowej: stwardnienie boczne zanikowe, Kraków 29–30 września 2006. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2006.
- Pestronk A., Cornblath D.R., Ilyas A.A. i wsp. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann. Neurol.* 1988; 24: 73–78.
- Léger J.M., Behin A. Wieloogniskowa neuropatia ruchowa. *Curr. Opin. Neurol.* 2005; 18: 567–573 (wyd. pol.).
- Schaik I.N., Bouche P., Illa I. i wsp. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 802–808.
- Niebrój-Dobosz I., Janik P., Kwieciński H. Serum IgM anti-GM1 ganglioside antibodies in lower motor neuron syndromes. *Eur. J. Neurol.* 2004; 11: 13–16.
- Vucic S., Black K.R., Chong P.S. i wsp. Multifocal motor neuropathy: decrease in conduction blocks and reinnervation with long-term IVIg. *Neurology* 2004; 63: 1264–1269.