

Dvojito séropozitívna myasténia gravis s autoprotílátkami proti AChR a proti MuSK – double trouble

Peter Špalek¹, Richard Bobek², Štefan Kečkeš³, Ivan Martinka¹

¹Národné expertízne centrum pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Univerzitná Nemocnica Bratislava-Ružinov

²Neurologické oddelenie, Nemocnica Čadca

³Oddelenie imunodiagnostiky OÚSA a Ústav chémie, klinickej biochémie a laboratórnej medicíny LF

Autoimunitná myasténia gravis (MG) je IgG sprostredkované ochorenie neuromuskulárnej transmisie, až u 80 % pacientov s MG je antigénnym cieľom postsynaptický acetylcholinový receptor (AChR). Autoprotílátky spôsobujú stratu funkcií a počtu AChR a vedú k zlyhávaniu neuromuskulárnej transmisie a klinickým príznakom MG. Rozvoj neurovied v 21. storočí umožnil identifikovať prítomnosť autoprotílátok proti novým antigénom nervovosvalového spojenia: svalovo špecifická kináza (muscle specific kinase – MuSK), low density lipoprotein receptor-related protein (LRP4) a agrin. Autoprotílátky proti MuSK spôsobujú 4–8 % z celkového počtu pacientov s MG. Nedávno bol identifikovaný LRP4, ktorý vstupuje do interakcie s agrinom. Väzba LRP4 na agrin aktivuje MuSK, ktorý zabezpečuje produkciu celistvej postsynaptickej formácie/architektoniky, vrátane normálneho počtu a funkcií AChR. MuSK pozitívna MG a AChR pozitívna MG sú odlišné entity s imunologickými, klinickými a terapeutickými rozdielmi. Súčasná prítomnosť AChR a MuSK autoprotílátok hneď od vzniku MG je extrémne vzácna. U 54-ročnej ženy sme diagnostikovali súčasný výskyt late-onset formy AChR pozitívnej MG a MuSK pozitívnej MG. Pri potvrdení diagnóz 23.12.2021 bol titer autoprotílátok proti AChR 1,4 nmol/l (pozitívita > 0,3) a titer autoprotílátok proti MuSK bol extrémne vysoký > 14 IU/ml (pozitívita > 0,4). Myastenická symptomatológia mala subakútny vznik s rýchlou progresiou a generalizáciou MG. Je pravdepodobné, že MuSK pozitívna MG mohla synergisticky výrazne zhoršiť intenzitu late-onset AChR pozitívnej MG. Ťažká prolongovaná MG symptomatológia vyžadovala okamžitú intervenčnú imunoterapiu 3 kúr IVIG-om (120 g/5 dní) a súčasne kombinovanú imunosupresiu cyklosporínom a prednizónom vo vysokých dávkach. Po 6 týždňoch intenzívnej kombinovanej imunoterapie sa stav pacientky začal postupne zlepšovať. Od októbra 2022 je pacientka vo farmakologickej emisii, na dlhodobej udržiavacej imunosupresívnej liečbe cyklosporínom v dennej dávke 200 mg a nemá žiadne myastenické príznaky.

Kľúčové slová: dvojitá late-onset AChR positive MG and MuSK positive MG; ťažká prolongovaná MG symptomatológia; intenzívna imunoterapia – 3 kúry IVIG, cyklosporín, prednizón; farmakologická remisia

Double seropositive myasthenia gravis with autoantibodies against acetylcholine receptor and muscle specific kinase – double trouble

Autoimmune myasthenia gravis (MG) is an acquired, IgG-mediated disorder of neuromuscular transmission that targets the postsynaptic acetylcholine receptors (AChR) in 80% of MG patients. These antibodies cause loss of AChR numbers and function, and lead to failure of neuromuscular transmission with subsequent myasthenic symptoms. New developments in 21st century enabled to identify the presence of autoantibodies against new antigens at neuromuscular junction – muscle specific kinase (MuSK), low density lipoprotein receptor-related protein (LRP4), agrin. Autoantibodies against MuSK are responsible for 4-8% of all MG cases. Recently, low-density lipoprotein receptor-related protein has been identified. LRP4 interacts with agrin, and the binding of agrin activates MuSK, which leads to the formation of postsynaptic specializations, including aggregates containing AChR in the junctional plasma membrane. AChR positive MG and MuSK positive MG are distinct entities with immunological, clinical and therapeutic differences. The concurrent occurrence of AChR and MuSK antibodies from the onset of the disease is rare. We report a 54 year old female with late-onset AChR positive MG and MuSK positive MG concurrent from the onset. At the diagnosis in December 2021, the titers of AChR and MuSK autoantibodies were 1,4 nmol/l (positive > 0,3) and 14 IU/ml (positive > 0,18). Myasthenic symptomatology had an subacute onset, with rapid progression and generalisation of MG. One would anticipate, as we observed, that MuSK positive MG would synergistically worsen AChR positive MG. The severe prolonged MG symptomatology required intervention immunotherapy of 3 subsequent IVIG courses (120 g/5 days) together with combined prednisone and cyclosporine treatment in high doses. After six weeks of the very intensive combined treatment the patient condition started improve continuously. We gradually discontinued prednisone doses. The patient has had no myasthenic symptoms since October 2022. The patient is in pharmacological remission on long-term maintenance immunosuppressive treatment of 200 mg cyclosporine daily dose, without any side effects.

Keywords: concurrent onset of late-onset AChR positive MG and MuSK positive MG; prolonged severe MG symptomatology; intensive immunotherapy – 3 IVIG courses, cyclosporin, prednisone; pharmacological remission

Úvod

Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie nervo-svalového spojenia, ktoré sa prejavuje fluktuujúcou slabosťou a patologickou unaviteľnosťou priečne pruhovaného svalstva. V medicínskej komunite dominuje chybný názor, že myasténia gravis (MG) je jedno ochorenie, v MKCH-10 je uvedené pod G70.0. Dokonca aj podľa Orphanetu, ktorý prideluje zriedkavým chorobám konkrétne identifikačné čísla Orpha, má MG pridelené len jedno číslo Orpha 589. Zásadné vedecké objavy v 21. storočí viedli k vyčleneniu 7 samostatných foriem MG s heterogénnou humorálnou a celulárnou imunopatogenézou, variabilnou patológiou týmusu, heterogénnou klinickou symptomatológiou s rôznou rýchlosťou progresie a generalizácie a variabilnou reakciou na rôzne imunoterapeutické postupy.

Do konca 20. storočia bol u pacientov s MG identifikovaný v sére len jeden typ cirkulujúcich autoprotílátok proti acetylcholínovému receptorom (AChR)^(1,2,3). V 21. storočí sa dokázalo, že humorálna autoimunita pri myasténii gravis spôsobuje tvorbu autoprotílátok proti ďalším špecifickým antigénom: svalovo špecifická kináza (MuSK – muscle specific kinase), lipoprotein-related proteín 4 (LRP4) a agrín^(4,5,6,7,8) (**tabuľka 1**). Jednotlivé formy MG spôsobuje len jeden typ autoprotílátok. Vzácnne sa vyskytuje kombinácia dvoch diferentných foriem MG. V ich imunopatogenéze sa uplatňujú dve odlišné autoprotílátky proti dvom rôznym špecifickým antigénom. V článku referujeme o výnimočnej asociácii dvoch rôznych foriem MG – late-onset MG s pozitívnymi autoprotílátkami proti AChR a MG s pozitívnymi autoprotílátkami proti MuSK. Súčasný výskyt týchto foriem MG sme diagnostikovali u 54-ročnej ženy. Terajšia manifestácia oboch foriem MG sa klinicky manifestovala akútnou generalizovanou symptomatológiou s vývojom do protrahovanej myastenickej krízy. V kazuistike uvádzame, že mimoriadne závažný klinický stav pacientky sme zvládli: a) rýchlou diagnostikou late-onset AChR pozitívnej MG v súčasnej kombinácii s MuSK pozitívnou MG, b) okamžitou ordináciou dlhodobej kombinovanej imunosupresívnej liečby (vysoké dávky cyklosporínu + prednizónu) so súčasnou aplikáciou intervenčnej krízovej imunoterapie (podanie troch 5-dňových kúr intravenóznym imunoglobulínom).

Kazuistika

OA: Pacientka narodená r. 1967 podstúpila v r. 2009 hysterektómiu pre myóm uteru, v r. 2010 operáciu cysty ľavého ovária. V apríli 2017 bol pacientke na Klinike hematológie a transfúziológie, UN sv. Cyrila a Metoda, Bratislava, diagnostikovaný mnohopočetný myelóm. Cielenou onkologickou viacléniou liečbou sa v decembri 2018 dosiahla remisia. Pacientka je dispenzarizovaná onkohematológom, je bez známkov aktivity ochorenia.

TO: Koncom novembra 2021 vo veku 54 rokov sa začala u pacientky vyvíjať svalová slabosť a zvýšená unaviteľnosť. Stav pacientky rýchlo progredoval, svalová slabosť sa generalizovala. Vznikli: obojstranne pokles viečok, slabosť mimického svalstva, pri dlhšom rozprávaní poruchy artikulácie. Neskôr sa pridružili slabosť extenzorov šije s prepadávaním hlavy do predklonu, ťažkosti s hryzením, žuvaním a deglutináciou. 23.12.2021 bola pacientka s klinickým obrazom hroziacej myastenickej krízy urgentne hospitalizovaná na Neurologické oddelenie v Čadci. V pokoji bola eupnoická, hodnoty vitálnej kapacity pľúc sa pohybovali od 900 do 1 100 ml. Už pri miernej záťaži sa manifestovalo námahové dyspnoe, ktoré vyžadovalo podporné dýchanie. Repetitívnou stimuláciou (3 Hz) sa potvrdil signifikantný

dekrement potvrdzujúci postsynaptickú poruchu neuromuskulárnej transmisie. Klinicky bol výrazne pozitívny subjektívne a objektívne reparačný farmakologický test (1 amp. neostigmínu i.v.). 23.12.2021 sme odobrali sérum na vyšetrenie titrov autoprotílátok proti AChR a proti MuSK metódou RIA v Centre imunodiagnostiky v OÚSA Bratislava (MUDr. Š. Kečkeš). Výsledky boli k dispozícii už začiatkom januára 2022. U pacientky sme zistili zvýšenú hladinu autoprotílátok proti AChR 1,4 nmol/l (norma do 0,25) a extrémne vysokú hladinu autoprotílátok proti MuSK > 14 IU/ml (norma do 0,40). Stanovili sme extrémne vzácnu diagnózu dvojito pozitívnej MG s autoprotílátkami proti AChR a proti MuSK.

Primár MUDr. R. Bobek (NO, Čadca) v deň prijatia 23.12.2021 konzultoval pre hroziacu myastenickú krízu a vitálne ohrozenie pacientky (výsledky autoprotílátok ešte neboli k dispozícii) ohľadne terapeutického postupu Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, NK SZU a UNB (P. Špalek). Urgentne sme ordinovali kombinovanú imunosupresívnu liečbu (prednizón a cyklosporín). Pacientka vážila 57 kg. Vzhľadom na závažnosť klinického stavu sme ordinovali prednizón tbl. á 20 mg vo vysokej dávke 80 mg (4 tbl.) denne ráno (1,3 mg na 1 kg telesnej hmotnosti) a cyklosporín tbl. á 50 mg v dennej dávke 100 – 0 – 100 mg (3,5 mg na 1 kg telesnej hmotnosti). Cyklosporín sme uprednostnili pre jeho rýchly nástup imunosupresívneho účinku pred azatioprínom, ktorého imunosupresívny efekt má pomalší nástup, niekedy sa prejaví až po viacerých týždňoch. Vzhľadom na ťažkú generalizovanú myastenickú symptomatológiu – hroziacu myastenickú krízu s bulbárnou symptomatológiou a stavmi dyspnoe – sme 23.12.2021 súčasne ordinovali aj intervenčnú imunoterapiu, t.j. intravenóznym imunoglobulínom (IVIg) v celkovej dávke 120 g (0,4 g/kg telesnej hmotnosti/deň) počas 5 dní. Ordinovali sme tiež symptomatickú liečbu pyridostigmín drg á 60 mg v dávke 5x1 a 3-krát denne sme monitorovali vitálnu kapacitu pľúc (VKP). Namerané hodnoty sa pohybovali v rozmedzí 800 – 1 150 ml. Už pri miernej fyzickej záťaži pacientka vyžadovala pre námahové dyspnoe podpornú ventiláciu. Pri kombinovanej imunosupresívnej liečbe (prednizón a cyklosporín) a súčasnej 5-dňovej kúry IVIg-om sa stav mierne zlepšil. 7 dní po ukončení kúry IVIg-om došlo k akútnej exacerbácii myastenickej symptomatológie. Manifestovali sa ťažkosti s artikuláciou, fonáciou, prehĺtaním, námahové dyspnoe, zvýraznila sa slabosť v mimickom, šijovom a proximálnom končatinovom svalstve. Pre zreteľné zhoršenie MG sme 3.1.2022 indikovali druhú kúru IVIg-om (120 g/5 dní) a pokračovali v kombinovanej imunosupresívnej liečbe cyklosporínom a prednizónom v úvodných vysokých dávkach. Stav sa postupne zlepšil, ale 9 dní po ukončení druhej kúry IVIg došlo opäť k výraznému zhoršeniu myastenickej symptomatológie. Preto sme 18.1.2022 ordinovali už 3 kúru IVIg-om vo zvýšenej dávke 150 g/5 dní a pokračovali v imunosupresívnej liečbe cyklosporínom a prednizónom v nezmenených dávkach. Začiatkom februára 2022 sa začal klinicky prejavovať kumulovaný liečebný efekt 3 kúr intravenóznym imunoglobulínom v kombinácii s intenzívnym terapeutickým nástupom imunosupresívneho účinku prednizónu a cyklosporínu. Subjektívne a objektívne myastenické symptómy sa u pacientky rýchlo upravovali. Počas hospitalizácie mala pacientka profylakticky aplikovaný fraxiparín 2x0,4 ml. V pravidelných intervaloch sme kontrolovali laboratórne parametre – krvný obraz, hemokoagulačné parametre, glukóza, kálium, natrium, kreatinín, urea, zápalové markery s normálnymi výsledkami. U pacientky sme realizovali CT hrudníka s k.i., zistili sme normálny nález, bez známkov

Tabuľka 1. Formy myastenie gravis: klasifikácia podľa autoprotilátok proti špecifickým antigénom

Forma myastenie gravis	Špecifický antigén	Počet MG pac. v %
MG – autoprotilátky proti AChR • Early-onset MG < 45 r. • Late-onset MG > 45 r. • MGAT	acetylcholinový receptor	Σ 80 % 20-25 % 45-50 % 10 %
MG – autoprotilátky proti MuSK	muscle specific kinase (<i>svalovo špecifická kináza</i>)	4-8 %
MG – autoprotilátky proti LRP4	lipoprotein-related protein 4	1 %
MG – autoprotilátky proti agrínu	agrín	1 %
MG – séronegatívna	nedetekovateľné autoprotilátky	3-5 %

MGAT – myasthenia gravis associated with thymoma

tymómu a hyperplázie týmusu. U pacientky sme definitívne potvrdili súčasný výskyt late-onset MG s autoprotilátkami proti AChR a MG s autoprotilátkami proti MuSK. Stav pacientky sa výrazne zlepšil, 25.2.2022 bola na kombinovanej imunosupresívnej liečbe (cyklosporín, prednizón) prepustená do ambulantnej starostlivosti len s miernou slabosťou končatinového svalstva. Pacientka je klinicky a laboratórne dispenzarizovaná na neurologickej ambulancii v Čadci a 1 x za 3 mesiace v Centre pre neuromuskulárne ochorenia, UN Bratislava. Pri kontrole 21.4.2022 bola pacientka už vo farmakologickej remisii, asymptomatická. Pri trvalej liečbe cyklosporínom (200 mg/deň) sme začali redukovat' 80 mg dávku prednizónu o 10 mg v jednomesačných intervaloch. Dávkovanie symptomatickej liečby pyridostigmínom sme postupne znižovali a 18.12.2022 pyridostigmín úplne vysadili. Prednizón sme od 1.12.2022 znížili na 20 mg ráno. Ďalšie znižovanie dávky prednizónu sme realizovali o 5 mg v 1-mesačných intervaloch. Farmakologickú remisii (asymptomatický stav pacientky) zabezpečuje trvalá liečba cyklosporínom v dennej dávke 200 mg s pravidelnými kontrolami klinického stavu, laboratórnych kontrol krvného obrazu a kreatinínu.

Diskusia

Do konca 20. storočia bol u pacientov s MG identifikovaný v sére len jeden typ cirkulujúcich autoprotilátok proti AChR^(1,2,3). V 21. storočí sa dokázalo, že humorálna autoimunita pri MG spôsobuje tvorbu autoprotilátok proti ďalším špecifickým antigénom nervovosvalového spojenia: svalovo špecifická kináza

(MuSK – muscle specific kinase), lipoprotein-related proteín 4 (LRP4) a agrín – (tabuľka 1)^(1,3,4,5,6,7,8,10). Séronegatívne MG, u ktorých nie sú identifikovateľné žiadne autoprotilátky proti antigénom nervovosvalového spojenia, tvoria 3–5 % z celkového počtu pacientov s MG^(2,9,10). Výskyt séronegatívnych MG postupne klesá v dôsledku identifikácie nových antigénnych štruktúr na nervovosvalovom spojení^(4,5,6,7,8,9,10). Ďalšie objasnenia štruktúr a funkcií neuromuskulárneho spojenia prostredníctvom novo objavených autoprotilátok môžu poskytnúť špecifické informácie pre nové postupy v liečbe MG.

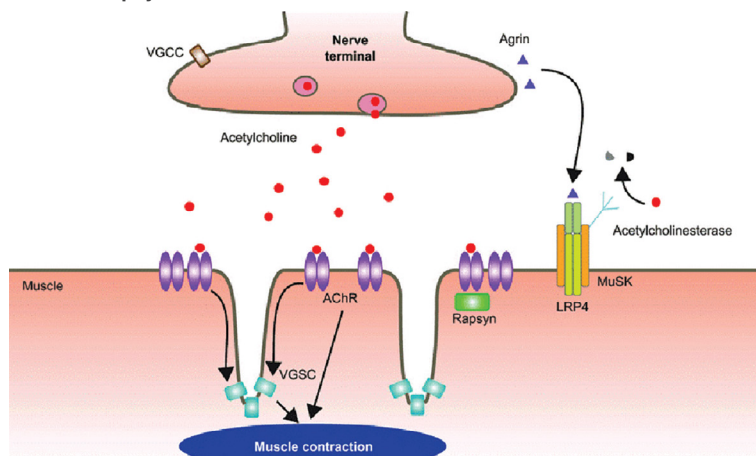
V súčasnosti je identifikovaných 7 samostatných foriem MG. Ich heterogénnosť sa prejavuje^(1,3,5,6,7,8,9,10,11,12) nasledovne:

- rôzne uplatňovanie autoimunitných mechanizmov – humorálna, celulárna imunita, komplementový systém,
- rozdielne mechanizmy intratýmusovej alebo extratýmusovej imunopatogenézy,
- variabilná patológia týmu – hyperplázia, tymóm, atrofia,
- rôzne autoprotilátky proti špecifickým antigénom nervovosvalového spojenia – **tabuľka 1**.

Klinická diverzita MG sa prejavuje rôznym vekom pri vzniku, rozdielnym zastúpením pohlaví, variabilnou rýchlosťou progresie a generalizácie MG.

Všetky autoprotilátky proti rôznym antigénom neuromuskulárneho spojenia spôsobujú v konečnom dôsledku štruktúrnu a funkčnú alternáciu AChR a následne poruchu neuromuskulárnej transmisie (NMT), ktorá sa klinicky manifestuje ako MG – **obrázok 1**^(1,3,6,7,8,9,10,11,12):

Obrázok 1. Schéma neuromuskulárneho spojenia⁽¹¹⁾



AChR – acetylcholinový receptor; LRP4 – low density lipoprotein related protein 4; MuSK – muscle specific kinase, svalovo špecifická kináza; VGCC – voltage gated calcium channels, napätovo závislé kalciové kanály; VGSC – voltage gated sodium channels, napätovo závislé sodíkové kanály

Tabuľka 2. AChR pozitívne formy MG – imunopatologické a klinické charakteristiky

	Early-onset AChR MG	Late-onset AChR MG	MGAT
Vek pri vzniku	< 45 rokov	> 45 rokov	18-80 rokov
Pohlavie M:Ž	1 : 3	1 : 1	2 : 1
Týmus	hyperplázia týmusu	atrofia týmusu	tymóm
Myoidné bunky	prítomné	neprítomné	neprítomné
Intratýmusová produkcia protilátok	prítomná	neprítomná	neprítomná
HLA asociácia	B 8; DR 3	A 24?	B 7; DR 2
Expresia AIRE	prítomná	neprítomná	neprítomná

MGAT – myasthenia gravis associated with thymoma; AIRE – autoimunitný regulátor

• *Autoprotiľátky voči AChR* spôsobujú priamo ich štrukturálnu a funkčnú degradáciu. Ak je štrukturálne a funkčne zmenených > 70 % AChR, dôjde k zlyhaniu NMT a ku klinicky manifestným príznakom MG^(1,3,6,7,8,9,10,11,12). NMT má totiž vysokú bezpečnú rezervu (tzv. „safety factor“). U zdravého jedinca jeden nervový impulz uvoľní z presynaptických motorických zakončení veľké množstvo molekúl acetylcholínu, ktoré po vstupe do interakcie s postsynaptickými AChR vyvolá 4-krát vyšší počet interakcií, ako je potrebné pre vyvolanie akčného potenciálu a následne svalovej kontrakcie. Preto MG prebieha rôzne dlho latentne v závislosti od intenzity a rozvoja autoimunitných procesov. MG sa stáva klinicky manifestnou až vtedy, ak autoimunitný proces štrukturálne alebo funkčne zmení cca 70 % postsynaptických AChR^(3,5,9,9,10,11,12).

• *Autoprotiľátky proti MuSK, LRP4 a agrínu* narúšajú signálnu cestu, ktorej intaktnosť je nevyhnutná k vytváraniu typickej architektúry postsynaptickej platničky s dostatočným počtom funkčných AChR – **obrázok 1**^(3,4,5,6,7,8,10). U zdravého jedinca sa na jednej postsynaptickej platničke nachádza 30–40 miliónov AChR. Narušenie signálnej cesty spôsobuje dezorganizáciu štruktúry postsynaptickej platničky, najmä znižovanie syntézy a počtu funkčných postsynaptických AChR. Ak počet AChR klesne pod kritickú hladinu 8–10 miliónov (pod ≤ 30 %), dôjde k zlyhaniu NMT a ku klinickej manifestácii MG.

MG s autoprotiľátkami, ktoré priamo atakujú a deštruujú postsynaptické AChR, tvorí až 80 % zo všetkých pacientov s MG. AChR pozitívna MG sa delí na 3 formy podľa rôznych autoimunitných mechanizmov produkcie autoprotiľátok proti AChR, rôznej patológie týmusu, variabilných klinických, imunologických a genetických charakteristík (**tabuľka 2**):

1. *Early-onset AChR pozitívna MG* vzniká pred 45. rokom života. Tvorí 20 % z celkového počtu pacientov s AChR pozitívnou MG. Pacienti s early-onset AChR pozitívnou MG majú histopatologický nález hyperplázie týmusu s germinatívnymi centrami^(3,9,10). Pri vzniku early-onset AChR pozitívnej MG je rozhodujúca intratýmusová imunopatogenéza, v ktorej sa uplatňujú CD24+ a CD25+ regulačné T bunky. V hyperplastickom týmusu je prítomný autoimunitný regulátor (AIRE) a myoidné bunky, ktoré majú na svojom povrchu AChR^(3,9,10,11). V tejto oblasti dochádza k poruche imunokompetencie a iniciácii autoimunitného procesu s tvorbou autoprotiľátok proti AChR. Preto tymecktómia, chirurgické odstránenie hyperplázie týmusu, je u early-onset AChR terapeuticky účinná.

2. *Late-onset AChR pozitívna MG* vzniká po 45. roku života u 50 % z celkového počtu pacientov s AChR pozitívnou MG, tvorí najpočetnejšiu skupinu MG zo všetkých foriem^(3,9,10). Pri late-onset AChR pozitívnej MG je týmus atrofický, tymecktómia je terapeuticky neúčinná. Late-onset AChR pozitívna MG má

extratýmusovú imunopatogenézu. Autoprotiľátky proti AChR sú produkované v lymfatických uzlinách, v kostnej dreni a v slezine.

3. *AChR pozitívna MG asociovaná s tymómom (MGAT)* vzniká asi u 10 % pacientov z celkového počtu pacientov s AChR pozitívnou MG^(3,9,10). Imunopatogenéza MGAT sa významne odlišuje od imunopatogenézy early-onset AChR pozitívnej MG s hyperpláziou týmusu a tiež od imunopatogenézy late-onset AChR pozitívnej MG s atrofiou týmusu. Pri MGAT nie sú v tymóme a ani v rezíduách týmusu prítomné myoidné bunky exprimujúce AChR, preto nedochádza k intratýmusovej a ani k intratýmusovej produkcii AChR autoprotiľátok^(9,12). Imunopatogenéza MGAT je heterogénna. Uplatňujú sa v nej jednak „centrálne“ tymómové, týmusové procesy, jednak „periférne“ extratýmusové imunopatologické mechanizmy.

Formy MG s autoprotiľátkami proti špecifickým antigénom nervovosvalového spojenia sa manifestujú samostatne. Kombinovaný výskyt dvojito séropozitívnej MG s autoprotiľátkami proti AChR a s autoprotiľátkami proti MuSK je vzácny^(13,14,15). Dve rôzne formy MG môžu u pacienta vzniknúť časovo súčasne^(13,15,16). Zaznamenané sú raritné kazuistiky, v ktorých sa MuSK pozitívna MG manifestovala až niekoľko rokov po vzniku AChR pozitívnej MG^(14,17).

U našej pacientky sme vo veku 54 rokov diagnostikovali súčasnú manifestáciu late-onset AChR pozitívnej MG a MuSK pozitívnej MG. Ide o súčasný výskyt dvoch odlišných autoimunitných foriem MG s autoprotiľátkami proti dvom rozdielnym antigénom AChR a MuSK na postsynaptickej časti nervovosvalového spojenia. Analogicky spoločný výskyt dvoch autoimunitných ochorení nervovosvalového spojenia predstavuje asociácia Lambert-Eatonovho myastenického syndrómu (LEMS) a AChR pozitívnej MG^(18,19). Pri LEMS pôsobia autoprotiľátky proti napätovo-závislým kalciovým kanálom (VGCCs) v presynaptických motorických zakončeniach, blokujú uvoľňovanie molekúl acetylcholínu a spôsobujú presynaptickú poruchu neuromuskulárnej transmisie^(18,19). Pri MG ide o autoprotiľátky, ktoré štrukturálne a funkčne alterujú postsynaptické AChR a spôsobujú postsynaptickú poruchu neuromuskulárnej transmisie typu MG^(1,3,9,10).

Pri súčasnom výskyte dvoch autoimunitných ochorení nervovosvalového spojenia je klinická symptomatológia výrazná, obvykle s akútnym vznikom, rýchlou generalizáciou, progresiou a vývojom do hrozacej alebo rozvinutej myastenickej krízy. Z prognostického hľadiska je rozhodujúce čo najrýchlejšie určiť diagnózu konkrétnych foriem MG a ordinovať účinnú optimálnu liečbu^(10,20). U našej pacientky sme potvrdili diagnózu dvojito séropozitívnej late-onset anti-AChR MG a anti-MuSK MG. V klinickom obraze dominovali výrazná generalizovaná myastenická symptomatológia s hroziacou myastenickou krízou. Urgentne sme ordinovali kombinovanú imunosupresívnu liečbu

vo vysokých dávkach – prednizón v dennej dávke 1,3 mg/kg telesnej hmotnosti a cyklosporín v dennej dávke 3,5 mg/1 kg telesnej hmotnosti. Pre rýchly nástup imunopresívneho účinku sme cyklosporín uprednostnili pred azatioprínom, ktorý má pomalší nástup imunopresívneho účinku a častejší výskyt nežiaducich účinkov⁽¹⁰⁾. Vzhľadom na hroziacu myastenickú krízu sme hneď od úvodu ordinovali aj intervenčnú imunoterapiu intravenóznym imunoglobulínom^(20,21,22). Závažná prolongovaná myastenická symptomatológia s respiračnou insuficienciou si vynútila ordináciu troch 5-dňových kúr IVIG-om. Po 6 týždňoch sa klinicky začal prejavovať kumulovaný liečebný účinok 3 kúr IVIG-om a súčasne razantný terapeutický nástup imunopresívneho efektu prednizónu a cyklosporínu. Myastenické symptómy sa u pacientky rýchlo upravovali, po 4 mesiacoch liečby úplne ustúpili. Pacientka je dlhodobo vo farmakologickej remisii. Symptomatickú liečbu pyridostigmínom sme vysadili v máji 2022. Prednizón postupne znižujeme, od februára 2023 užíva 10 mg prednizónu. Asymptomatický stav pacientky, farmakologickú remisiu zabezpečuje dlhodobá/trvalá liečba cyklosporínom v dennej dávke 200 mg.

Záver

Late-onset AChR pozitívna MG and MuSK pozitívna MG predstavujú samostatné entity s variabilnými imunologickými, klinickými a terapeutickými odlišnosťami. Kombinovaný výskyt dvojito séropozitívnej MG s autoprotilátkami proti AChR a s autoprotilátkami proti MuSK je vzácný. Dve rôzne formy

MG môžu u pacienta vzniknúť časovo súčasne, ale aj s určitým časovým rozdielom. Popísané sú raritné kazuistiky, v ktorých sa MuSK pozitívna MG manifestovala až niekoľko rokov po vzniku AChR pozitívnej MG. U 54-ročnej ženy sme diagnostikovali súčasný výskyt late-onset AChR MG a MuSK pozitívnej MG. Ide o extrémne vzácnu kombináciu dvoch rôznych foriem MG, ktorá v odbornej literatúre doteraz nebola popísaná. MuSK pozitívna MG mohla synergicky zhoršiť klinickú závažnosť late-onset AChR pozitívnej MG, čo viedlo k manifestácii generalizovanej myastenickej symptomatológie, s rýchlou progresiou, v popredí s bulbárnou a respiračnou slabosťou a prolongovanou hroziacou myastenickou krízou. Včasné určenie diagnóz oboch foriem MG a okamžitá indikácia kombinovanej imunopresívnej liečby (cyklosporín, prednizón) a intervenčnej imunoterapie (tri 5-dňové kúry IVIG-om) mali rozhodujúci význam pre priaznivú prognózu pacientky.

Vyhlásenie o bezkonfliktosti: Nemáme potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

Doc. MUDr. Peter Špalek, PhD
Národné expertízne centrum
pre zriedkavé neuromuskulárne ochorenia
Neurologická klinika SZU a UNB,
Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov
Ružinovská 6, 821 01 Bratislava
e-mail:peter.spalek@seznam.cz

Literatúra

- Lindstrom J, Cambell BA, Nave B. Specificities of antibodies to acetylcholine receptor. *Muscle Nerve* 1978; 1: 140-145.
- Spalek P, Vincent A. Autoantibodies at the neuromuscular junction. *Neurologia* 2007; 2 (Supl. 1): 11-12.
- Špalek P. Myasténia gravis (minimonografia). *Ces Slov Neurol Neurochir* 2008; 71/104: 7-23.
- Hoch W, McConville J, Helms S. et al. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nature Medicine* 2001; 7: 365-368.
- Špalek P. Myasténia gravis a autoprotilátky – dlhý a nekončiaci sa príbeh. *Ces Slov Neurol N* 2008; 71/104: 97-99.
- Špalek P, Martinka I, Kečkeš Š. Naše skúsenosti s myasténiou gravis s autoprotilátkami proti MuSK. *Neurol praxi* 2021; 22: 96-102.
- Pevzner A, Schoser B, Peters K et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol* 2012; 259: 427-435
- Gasperi C, Melms A, Schoser B et al. Anti-agrin antibodies in myasthenia gravis. *Neurology* 2014; 82: 1976-1983.
- Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015; 14: 1023-1036.
- Špalek P. Imunopatogenetické formy myasténie gravis a základné princípy ich liečby. *Via practica* 2021; 18 (S1): 16-18.
- Howard JF jr. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. *Ann NY Acad Sci* 2018; 1412: 113-128.
- Špalek P, Schnorrer M, Krajč T. Imunopatogenéza myasténie gravis asociovanej s tymómom. *Neurologia* 2010; 5: 7-11.
- Rajaculendran S, Viegas S, Spillane et al. Clinically biphasic myasthenia gravis with both AChR and MuSK antibodies. *J Neurol.* 2012; 259: 2736-2739.
- Zovelou V. Double seropositive myasthenia gravis: a 5-year follow-up. *Muscle Nerve* 2018; 57: E129.
- Zhang J, Chen Y, Che J et al. AChRAB and MuSKAb double-seropositive myasthenia gravis: a distinct subtype? *Neurol Sci* 2021; 42: 863-869.
- Zhu M, Lennon VA.: Double seropositivity for AChR and MuSK autoantibodies in myasthenia gravis. *Neuromusc Disord* 2020; 30: 533-534.
- Lu Y, Ran H, Yang W et al. AChR myasthenia gravis switching to MuSK or double antibody positive myasthenia gravis. *Neuromusc Disord* 2020; 30: 534-538.
- Spalek P, Orolin D, Lisy L. Immunosuppressive drug treatment in overlap myasthenic syndrome: combined myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. In: *Neurology in Europe I*. Eds. D. Bartko, F. Gersterbrand, P. Turcani. London, John Libbey and Co Ltd. 1989: 603-607.
- Spalek P, Brozman B, Lisy L, Vincent A. Lambert-Eaton myasthenic syndrome – recent developments, diagnostic methods and case report of a patient with concomitant myasthenia gravis. *Ces Slov Neurol Neurochir* 1999; 62/95: 163-166.
- Shihabata-Hamaguchi A, Samuraji M, Fururi E et al, Long-term effect of intravenous immunoglobulin on anti-MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 406-408.
- Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe myasténie gravis. *Neurologia* 2018; 13: 53-58.
- Špalek P, Yaghi A, Martinka I, Veverka J. Základné princípy manažmentu myastenických kríz v Centre pre NMO a KAIM UN Bratislava (2007-2019) – výsledky a prognóza. *Via practica* 2020; 17 (S1): 9-11.