

Multifokálna motorická neuropatia v SR: skúsenosti s diagnostikou a liečbou intravenóznym imunoglobulínom u 18 pacientov (1997-2022)

Peter Špalek¹, Ivan Martinka¹, František Cibulčík¹, Ladislav Gurčík², Egon Kurča³, Miroslav Satko⁴, Monika Koprušáková³, Janka Fischerová⁵, Jaroslava Kochanová⁶, Gabriel Hajaš⁷, Eva Hanáčková⁸, Erika Zacharová⁹, Ivan Droppa⁴

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

²Neurologické oddelenie, Nemocnica AGEL Levoča

³Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika, UNM a JLF Martin

⁴Dr.Magnet, spol. s.r.o., Magnetická rezonancia, Nemocnica Ružinov, Bratislava

⁵Neurologické oddelenie, NsP Brezno

⁶Neurologické oddelenie, FN Trenčín

⁷Neurologická klinika, FN Nitra

⁸Neurologické oddelenie, Nemocnica AGEL Komárno

⁹Neurologické oddelenie, Všeobecná nemocnica Rimavská Sobota

Úvod. Multifokálna motorická neuropatia (MMN) je zriedkavá autoimunitne sprostredkovaná neuropatia. MMN je charakterizovaná asymetrickou slabosťou končatinového svalstva, najvýraznejšie vyjadrená v distálnych segmentoch horných končatín, a nálezom kondukčného bloku pri kondukčných štúdiách motorických nervov. U pacientov sa typicky manifestuje pozvoľná alebo atakovitá progresívna svalová slabosť a únava, u ťažších stavoch svalové atrofie a pohybové obmedzenie. Včasné rozoznanie MMN a následná ordinácia liečby IVIg sú dôležité pre prevenciu progresie ochorenia a axonálneho postihnutia. V článku sme sa zamerali na naše skúsenosti s diagnostikou a liečbou MMN u 18 slovenských pacientov.

Metodika. Všetci pacienti v SR s podozrením na MMN sú odosielení do Centra pre neuromuskulárne ochorenia v Bratislave. Diagnóza MMN je hodnotená na základe klinických, elektrofyziologických a podporných diagnostických kritérií, ktoré vytvorili EFNS/PNS v roku 2010. Klinické a elektrofyziologické kritériá majú rozhodujúci význam pre určenie diagnózy MMN. Klinicky je MMN diagnostikovaná na základe základných, podporných a vylučovacích kritérií. Elektrofyziologickým dôkazom MMN je prítomnosť kondukčného bloku v motorických nervových vláknach. K podporným kritériám patria zvýšené IgM autoprotilátky proti gangliozidu GM1, hyperproteinorhachia do <1 g/l, MRI nález signálových hyperintenzít v T2 vážení a objektívne klinické zlepšenie po kúre IVIG-om.

Výsledky. Na základe EFNS/PNS diagnostických kritérií sme potvrdili diagnózu MMN u 18 pacientov, 13 mužov a 5 žien (2,6:1). Priemerný vek pri vzniku bol nižší u žien ako u mužov (31,2 vs 46,5 r.). Slabosť najčastejšie vznikla v distálnom svalstve horných končatín (62 %) alebo v distálnom svalstve dolných končatín (33 %), len v 5 % v proximálnom svalstve horných končatín. Priemerný interval medzi vznikom ochorenia a určením správnej diagnózy MMN bol 3,7 r. (3 mesiace – 11 rokov). IVIg sme ordinovali u všetkých 18 pacientov v dávke 0,4 g/kg po dobu 5 dní. Udržovacia dávka IVIg a interval medzi dávkami IVIg boli individualizované pre každého pacienta na základe ich reakcie na liečbu a dosiahnutie trvalého klinického zlepšenia. Klinickú remisiu sme dosiahli u 3 mladých pacientov s krátkym intervalom medzi vznikom ochorenia a potvrdením diagnózy MMN. U pacientov sme IVIg postupne znižovali a vysadili po 3, 4, a 4,5 rokoch liečby. Všetci 3 pacienti sú v trvalej klinickej remisii. 15 pacientov s MMN vyžaduje trvalú udržovaciu liečbu IVIg-om s rôznymi dávkami a intervalmi medzi infúziami. U 3 pacientov s dlhodobým trvaním neliečenej MMN (priemer 7,2 r.) a významnou axonálnou dysfunkciou sa dosiahlo minimálne zlepšenie – len zastavenie progresie MMN. **Záver:** Pacienti s neliečenou MMN majú progresívny vývoj svalovej slabosti a atrofii, ktoré spôsobujú vážne funkčné obmedzenia a zhoršenie kvality života. Pri podozrení na diagnózu MMN je nutné dôsledne sa pridržiavať všetkých EFNS/PNS odporúčaní pre posudzovanie, diagnostikovanie a liečbu MMN. Včasné určenie správnej diagnózy MMN a následná ordinácia liečby IVIG-om sú rozhodujúce pre prognózu pacientov.

Kľúčové slová: MMN, diagnostické kritériá, IVIg, prognóza

Multifocal motor neuropathy in Slovakia: diagnostics and treatment responses to IVIG in 18 patients (1997-2022)

Introduction. Multifocal motor neuropathy (MMN) is a rare immune-mediated motor neuropathy. MMN is characterised by asymmetric weakness of limbs, most pronounced in distal segments of the upper extremities, and the finding of conduction bloc on motor nerve conduction studies. Patients typically display slow or stepwise progressive muscle weakness and fatigue, in severe cases muscle atrophies and disability. Early recognition of MMN and initiation of IVIg treatment are important in order to prevent disease progression and axonal loss. This paper focuses on our experience with diagnosis and treatment in 18 Slovak MMN patients.

Methods. All patients with suspicion of MMN are referred to Centre for Neuromuscular Diseases in Bratislava. The diagnosis of MMN is evaluated by clinical, electrophysiological and supportive diagnostic criteria, developed in 2010 by the EFNS/PNS. Clinical and electrophysiological criteria have decisive significance for diagnosis of MMN. Clinically is MMN diagnosed on basis of cardinal, supportive and exclusive criteria. An electrophysiological hallmark for MMN is the presence of conduction block in motor nerve fibers. Supportive criteria include elevated IgM antibodies against ganglioside GM1, increased cerebrospinal fluid protein (<1 g/l), MRI showing signal hyperintensity on T2-weighted imaging and objective clinical improvement following IVIg treatment.

Results. On basis of EFNS/PNS diagnostic criteria the MMN diagnosis was established in 18 patients, 13 males and 5 females (2,6:1). Age at onset was younger in women than in men (31,2 vs 46,5 years). Onset of weakness was in distal arm (62%) or distal leg (33%), and occasionally in the upper arm (5%). The mean interval between the disease onset and the correct MMN diagnosis evaluation was 3,7 years (3 months-11 years). IVIg was administered in all 18 MMN patients with initial IVIg dosage regimen 0.4 g/kg for five days. Maintenance IVIg dosage and treatment intervals were individualised for each patient, based on their response to treatment and to maintain clinical improvement. We achieved clinical remission in 3 young patients with short interval between onset and MMN diagnosis. We discontinued IVIg gradually in course of 3, 4 and 4,5 years, and all 3 patients are in long-lasting remission. 15 MMN patients require permanent maintenance IVIg treatment with various dosages and intervals between infusions. In 3 patients with long pre-treatment duration of MMN (mean 7,2 years) and significant axonal dysfunction there was only a slight treatment response, the halt of MMN progression was achieved.

Conclusion. Untreated MMN patients experience progressive muscle weakness and atrophies resulting in serious functional impairment and impaired quality of life. Therefore, early recognition of MMN and initiation of IVIg treatment are of crucial importance. The EFNS/PNS criteria should guide all assessment, diagnosis and management of patients suspected of having MMN.

Keywords: MMN, diagnostic criteria, IVIg, prognosis

Neurológia 2022; 17(3): 117-125

Úvod

Multifokálna motorická neuropatia (MMN) je chronická autoimunitná polyneuropatia. Pre svoj zriedkavý výskyt a heterogénnu klinickú manifestáciu, ktorá môže imitovať iné neurologické ochorenia, spôsobuje MMN výrazné diagnostické ťažkosti. MMN je celosvetovo poddiagnostikované ochorenie. MMN je zriedkavé ochorenie s prevalenciou 0,5-2/100 000 obyvateľov^(1,2,3). V diagnostike MMN sa používajú medzinárodné diagnostické kritériá, ktoré v roku 2010 vypracovali European Federation of Neurological Societies a Peripheral Nerve Society „Guideline on management of multifocal motor neuropathy“⁽⁴⁾. Členovia výboru Sekcie pre neuromuskulárne ochorenia Slovenskej neurologickej spoločnosti sa v roku 2010 dohodli na vyhľadávaní pacientov s MMN v SR a vytvorení špecializovaného pracoviska pre diagnostiku a liečbu MMN v rámci Centra pre neuromuskulárne ochorenia v UN Bratislava-Ružinov⁽⁵⁾. V časopise Neurológia 2010; 5: 168-172 sme publikovali článok „Multifokálna motorická neuropatia – diagnostické kritériá a princípy liečby“, v ktorom sme slovenskú neurologickú komunitu podrobne informovali o diagnostických kritériách MMN a princípoch liečby MMN IVIG-om⁽⁶⁾. Sekcia pre neuromuskulárne ochorenia od r. 2010 spolupracovala so špecializovaným centrom pre MMN v Utrechte. Prof. Leonard van den Berg a doc. Hessel Franssen sa opakovane zúčastnili na neuromuskulárnych kongresoch v Bratislave, na ktorých sme realizovali spoločné satelitné sympózia o MMN. Viacerí slovenskí neurológovia a elektromyografisti absolvovali v Utrechte medzinárodné podujatia „Multifocal Motor Neuropathy Master Class“. Na Slovensku sme realizovali (P. Špalek, F. Cibulčík, E. Kurča) od roku 2012 (Bratislava, Martin, Košice) opakovane slovenský variant podujatia „Multifocal Motor Neuropathy Master Class“ so zameraním na klinický obraz MMN, na diagnostické kritériá a na zásady, princípy liečby MMN intravenóznym imunoglobulínom. Každoročne sme realizovali 2-3 špecializované semináre zamerané na MMN aj ďalšie imunogénne neuropatie. Prednáškové a publikačné aktivity

o MMN viedli k významnému rozšíreniu vedomostí slovenskej neurologickej komunity o MMN, k zvýšenému diagnostickému záchytu pacientov vo včasných štádiách MMN a k výraznému skvalitneniu liečby pacientov s MMN. V SR boli do roku 2010 evidovaní len 5 pacienti s MMN^(6,6). Od roku 2011 boli z rajónnych neurologických pracovísk odosielaní do Centra pre neuromuskulárne ochorenia v Bratislave všetci pacienti s podozrením na MMN. U 13 z nich bola diagnóza MMN definitívne potvrdená na základe EFNS/PNS diagnostických kritérií⁽⁴⁾. V článku poukazujeme na naše skúsenosti s diagnostikou, výsledkami liečby IVIG-om, dispenzarizáciou a prognózou u 18 slovenských pacientov s MMN.

Súbor pacientov, klinická symptomatológia, diagnostické kritéria

U pacientov s podozrením na MMN, ktorí boli odoslaní do Centra pre NMO sme postupovali podľa medzinárodne akceptovaných diagnostických kritérií, ktoré v roku 2010 vypracovali EFNS/PNS „Guideline on management of multifocal motor neuropathy“^(4,5). Rozhodujúci význam pri diagnostike MMN majú tzv. core (základné) klinické kritéria (**tabuľka 1**) a elektrofyziologické kritériá (**tabuľka 2**). Podporný diagnostický význam majú pozitívne výsledky vyšetrení autoprotilátok typu IgM proti GM1 gangliozidom, nález miernej hyperproteinorhachie v likvore < 1 g/l, MRI nález hyperintenzít v T2 vážení v oblasti plexus brachialis a pozitívny efekt liečby IVIG-om (**tabuľka 3**).

Klinická symptomatológia MMN. Ochorenie ako samostatnú nozologickú jednotku prvýkrát popísali v r. 1988 Pestronk et al.⁽⁷⁾. Predtým bola MMN najčastejšie mylne diagnostikovaná ako ALS s prekvapujúco priaznivým priebehom^(3,8). MMN má pozvoľne progresívny alebo atakovite progresívny vývoj. Spontánne remisie sa pri MMN vyskytujú vzácne. Klinicky je MMN charakterizovaná asymetrickými a distálne akcentovanými parézami. Len u 5-10 % pacientov s MMN sa svalová slabosť manifestuje v proximálnom svalstve^(5,9). Termín „multifokálna

Tabuľka 1. Diagnostika multifokálnej motorickej neuropatie – klinické kritéria (podľa European Federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society)

Kardinálne (jadrové) kritéria
1. Pomaly progresívna alebo atakovite progresívna asymetrická končatinová slabosť alebo motorické postihnutie v distribúcii najmenej dvoch nervov, trvajúce obvykle viac ako 6 mes. a minimálne 1 mesiac.
2. Žiadne objektívne poruchy citlivosti, s výnimkou ľahkej hypestézy pre vibračnú citlivosť na dolných končatinách
Podporné klinické kritéria
3. Predominantné postihnutie horných končatín
4. Znížené alebo nevybavné šľachovookosticové reflexy na postihnutých končatinách
5. Neprítomnosť postihnutia mozgových nervov
6. Fascikulácie a krampy v postihnutých končatinách
Vylučujúce kritéria
7. Príznaky lézie centrálného motoneurónu
8. Výraznejšia bulbárna symptomatológia
9. Poruchy citlivosti
10. Difúzna symetrická slabosť v úvodných týždňoch ochorenia
11. Zvýšené bielkoviny v likvore nad 1 g/l

Tabuľka 2. Elektrofyziologické kritéria kondukčného bloku (KB)

1. Istý motorický KB
Úbytok plochy negatívneho vrcholu CMAP pri porovnaní CMAP vyvolaného proximálnou vs. distálnou stimuláciou o 50 % a viac bez ohľadu na dĺžku vyšetreného úseku nervu (n. medianus, n. ulnaris, n. fibularis). Amplitúda negatívneho vrcholu CMAP pri distálnej stimulácii v úseku s KB musí byť najmenej o 20 % vyššia v porovnaní s jej minimálnou normálnou hodnotou a musí byť viac ako 1 mV. Zároveň nesmie byť trvanie negatívneho vrcholu CMAP pri porovnaní CMAP vyvolaného proximálnou vs. distálnou stimuláciou dlhšie o viac ako 30 %. KB musia byť umiestnené mimo lokalizáciu štandardných kompresívnych úžinových syndrómov
2. Pravdepodobný motorický KB
Úbytok plochy negatívneho vrcholu CMAP o viac ako 30 % a súčasne trvanie negatívneho vrcholu CMAP nie je dlhšie o viac ako 30 % pri vyšetrení dlhého úseku nervu hornej končatiny. Úbytok plochy negatívneho vrcholu CMAP o viac ako 50 % (rovnako ako pri istom KB) a súčasne trvanie negatívneho vrcholu CMAP prevyšuje 30 % pri vyšetrení dlhého úseku nervu hornej končatiny.
3. Normálne vedenie senzitivnými nervami v úsekoch s kondukčným blokom a normálne hodnoty amplitúdy SNAP (pozri vylučujúce kritéria).
CMAP (compound muscle action potential) – sumačný akčný svalový potenciál SNAP (sensory nerve action potential) – sumačný akčný potenciál senzitivných vlákien

motorická neuropatia“ vystihuje základné klinické charakteristiky ochorenia^(2,3,4,5,10):

- Multifokálna – viacložisková svalová slabosť v distribúcii periférnych nervov, najčastejšie na HK n. ulnaris, n. radialis, n. medianus a n. musculocutaneus, menej často na DK n. fibularis, n. tibialis
- Motorická – obligátne sú prítomné chabé parézy, časté sú svalové atrofie a fascikulácie *Svalová slabosť je obligátny, vždy prítomný, príznak.* Častejšie a výraznejšie sú postihnuté horné končatiny ako dolné končatiny. Predilekčne sú po-

Tabuľka 3. Diagnostika MMN – podporné diagnostické kritéria

1. Pozitívne IgM autoprotilátky proti gangliozidu GM1
2. MRI plexus brachialis – hyperintenzitné lézie v T2 vážení
3. Zvýšené bielkoviny v cerebrospinálnom likvore < 1 g/l
4. Klinické zlepšenie po liečbe IVIg

stihnuté distálne svaly a postihnutie je asymetrické. Najčastejšími úvodnými príznakmi sú pokles ruky v zápästí – „wrist drop“ (**obrázok 1**), oslabenie stisku ruky, poruchy jemnej motoriky a na DK prepadávanie nohy v členku – „foot drop“ (**obrázok 2**). Na **obrázku 3** je lézia n. fibularis vľavo s výpadom

Obr. 1. Labutia ruka (wrist drop), lézia n. radialis vľavo



Obr. 2. Foot drop vľavo, lézia n. fibularis vľavo



Obr. 3. Výpad dorzálnej flexie nohy vľavo, neschopnosť stoja na ľavej päte, lézia n. fibularis vľavo



Obr. 4. Výrazné asymetrické chabé parézy a atrofie distálneho svalstva rúk



dorzálnej flexie nohy a neschopnosťou stoja na päte. Svalové atrofie v úvodných štádiách ochorenia môžu chýbať, alebo môžu byť mierne, v rozvinutých štádiách sú evidentné. Na **obrázku 4** sú obojstranne zreteľne asymetrické chabé parézy a atrofie distálneho svalstva rúk. Svalové fascikulácie a svalové kŕče sa vyskytujú u 25-60 % pacientov. Šľachovo-okosticové reflexy môžu byť výbavné, často sú asymetricky znížené alebo nevýbavné. Bulbárne a respiračné svalstvo nebýva postihnuté ani pri dlhoročnom priebehu MMN. Nikdy nie sú prítomné príznaky lézie centrálného motoneurónu. Typicky chýbajú poruchy citlivosti^(2,3,4,5,6,9,10).

Diagnostika multifokálnej motorickej neuropatie⁽⁴⁾:

- **Klinické diagnostické kritériá (tabuľka 1 + klinická symptomatológia).**
- **Elektrofyziológické diagnostické kritériá (tabuľka 2).**
- **Podporné diagnostické kritériá (tabuľka 3).**

Kondukčný blok (KB) – blok vedenia motorickým nervom mimo miest obvyklých úžinových kompresíí je patognomickým nálezom pri MMN.

Ďalšie prejavy demyelinizačnej neuropatie – bývajú tiež prítomné, obvykle v oblastiach postihnutých blokom:

- spomalenie rýchlosti vedenia motorickým nervom segmentálne cez oblasť bloku
- chýbanie F-vln alebo predĺženie ich latencie
- predĺženie distálnych motorických latencií
- známky demyelinizačnej lézie mimo oblasť bloku sa vyskytujú zväčša

Ďalšie elektromyografické charakteristiky:

- senzitívny neurogram je normálny
- známky disperznej axonálnej lézie nie sú prítomné
- fokálne sa v oblasti nervu postihnutom primárne blokom rozvíja akútna, neskôr chronická axonopatia vedúca k poklesu amplitúdy CMAP

Posudzovanie diagnózy MMN podľa EFNS/PNS diagnostických kritérií – tabuľka 4^(4,5):

Tabuľka 4. MMN – diagnostické kategórie (European Federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society, 2010)

• Definitívna MMN
Klinické kritériá 1, 2 a 7-11 a EMG kritériá 1 a 3 v jednom nerve
• Pravdepodobná MMN
Klinické kritériá 1, 2 a 7-11 a EMG kritériá 2 a 3 v dvoch nervoch
Klinické kritériá 1, 2 a 7-11 a EMG kritériá 2 a 3 v jednom nerve + najmenej 1 podporné kritérium 1-4

Diagnóza MMN je definitívna:

- ak pacienti spĺňajú klinické kritériá 1, 3 a 7 až 11 a EMG kritériá 1 a 3 aspoň v 1 nerve

Ak chýba EMG dôkaz kondukčného bloku, diagnóza MMN je pravdepodobná u týchto pacientov:

- splnené klinické kritériá 1, 2 a 7-11 a EMG kritériá 2 a 3 aspoň v dvoch nervoch
- splnené klinické kritériá 1, 2 a 7-11 a EMG kritériá 2 a 3 v jednom nerve a prítomnosť aspoň jedného podporného kritéria

Diferenciálna diagnostika

MMN musí byť diferenciálne diagnosticky odlišená od ochorení, ktoré majú podobný klinický fenotyp. Najväčšie diagnostické ťažkosti môžu spôsobovať dve ďalšie imunogénne neuropatie – multifokálna akvirovaná demyelinizačná senzitivná a motorická neuropatia (MADSAM) a čisto motorický variant CIDP^(8,11,12,13). MADSAM je demyelinizačná senzitivná a motorická neuropatia s výrazným multifokálnym postihnutím^(12,13). MADSAM, na rozdiel od MMN, postihuje aj senzitivné nervy a môže spôsobovať aj neuropatickú bolesť. V týchto prípadoch odlišenie MMN od

Tabuľka 5. Multifokálna motorická neuropatia – diferenciálna diagnostika

	MMN	ALS	CIDP	MADSAM	Kennedyho ch
Klin.príznyky	asymetrické	sym. > asym.	symetrické	asymetrické	symetrické
Senzitívne príznaky	chýbajú	chýbajú	prítomné	prítomné, bolesť	chýbajú
RŠO	znížené	hyperreflexia	areflexia	znížené	↓ areflexia
Priebeh och.	pomaly progresívny	rýchlo progredujúci	progredujúci/ relapsujúci	progresívny/ relapsujúci	pomaly progredujúci
CSL proteiny	< 1 g/l	< 1 g/l	často >1 g/l	< 1 g/l zriedka >1 g/l	v norme
IgM anti-GM1 protilátky	70-80 %	pod 5 %	vzácné	chýbajú	chýbajú
Reakcia na kortikoidy	žiadna, zhoršenie	žiadna	dobrá	dobrá	žiadna
Reakcia na IVIg	dobrá	žiadna	dobrá	dobrá	žiadna

MMN – multifokálna motorická neuropatia; ALS – amyotrofická laterálna skleróza; CIDP – chronická inflamatórna demyelinizačná polyneuropatia; MADSAM – multifokálna akvirovaná demyelinizačná senzická a motorická neuropatia; Kennedyho choroba – bulbospinálna amyotrofia

MADSAM nespôsobuje problémy. Diagnostické ťažkosti spôsobujú formy MADSAM s ľahkým postihnutím senzitivných nervov.

Problematické môže odlíšenie MMN od čisto motorického variantu CIDP^(5,8). Pri čisto motorickom variante CIDP býva klinické postihnutie symetrické a hyperproteinorhachia v likvore býva vyššia ako 1 g/l. Na rozdiel od CIDP aj iných demyelinizačných neuropatií je časová disperzia CMAP pri MMN vzácnosťou.

Diagnostickou výzvou z prognostického hľadiska je odlíšiť MMN od ALS, čo pri súčasných možnostiach elektrofyziologickej a laboratórnej diagnostiky nespôsobuje významnejšie problémy^(3,5,8). Z ďalších ochorení môžu klinický fenotyp MMN imitovať bulbospinálna amyotrofia (Kennedyho choroba), hereditárne neuropatie so sklonom k tlakovým parézam, úžinové neuropatie a myozitída s inklúznymi telieskami^(3,5,8). Tieto ochorenia je možné spoľahlivo oddiferencovať na základe klinického vyšetrenia, výsledkov elektrofyziologických a laboratórnych vyšetrení. Prehľad diferenciálnej diagnostiky MMN je uvedený v tabuľke 5.

Výsledky diagnostiky MMN

V Centre pre NMO sme za 25 ročné obdobie (1997-2022) diagnostikovali u 18 pacientov MMN. Základné klinické kritéria splnili všetci pacienti (100 %). Kondukčný blok bol zistený u 16

pacientov (89,0 %). Všetci 18 pacienti (100 %) mali prítomné známky demyelinizačnej neuropatie, normálne vedenie senzitivnými nervovými vláknami a normálne hodnoty amplitúdy SNAP.

Z podporných diagnostických kritérií mali pozitívne IgM auto-protilátky proti gangliozidu GM1 14 pacienti (77,7 %). 15 pacienti (83,3 %) mali pri MRI brachiálnych plexov asymetrický nález zhrubnutí a hyperintenzít v T2 vážení (obrázok 6). 17 pacienti (94,4 %) mali miernu hyperproteinorhachiu < 1 g/l, 1 pacient mal normálnu proteinorhachiu.

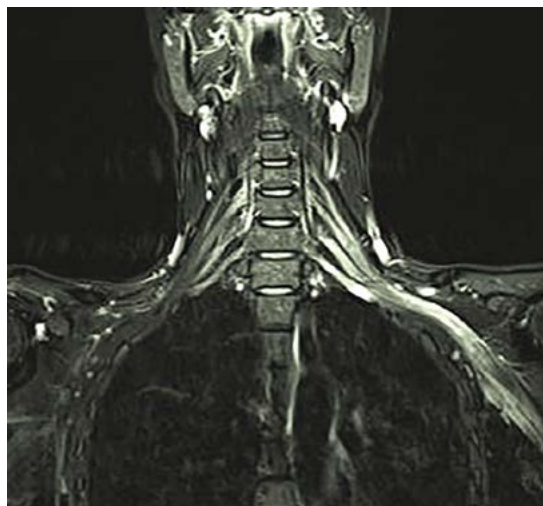
Definitívnu diagnózu MMN sme podľa EFNS/PNS diagnostických kritérií potvrdili u 16 pacientov (89,0 %). U 2 pacientov bez EMG dôkazu kondukčného bloku sme podľa EFNS/PNS diagnostických kritérií zistili pravdepodobnú diagnózu MMN^(4,5). Obaja pacienti mali výrazne pozitívnu terapeutickú reakciu na kúru IVIG-om, čo zásadne podporuje konečnú diagnózu MMN.

MMN výrazne častejšie postihuje mužov 13 ako ženy 5 (pomer 2,6:1). Priemerný vek pri vzniku ochorenia bol 42,4 rokov (25-65 r.), u mužov bol však významne vyšší ako u žien (priemer 46,5 vs 31,2 rokov). Priemerná doba od vzniku ochorenia po stanovenie diagnózy MMN bola 3,7 rokov (3 mesiace až

Obr. 5. Drápvitá ruka, výrazné atrofie interoseálneho svalstva



Obr. 6. MRI brachiálnych plexov. Asymetrický nález zhrubnutí a hyperintenzít v T2 vážení v ľavom plexus brachialis.



Obr. 7. 24.6.2014 – labutia ruka (wrist drop) pred podaním kúry IVIG-om



Obr. 8. 1.7.2014 – hned' po kúre IVIG-om výrazné zlepšenie – úprava dorzálnej flexie v zápästí a zlepšenie extenzie prstov



Obr. 9. 1.4.2016 – tesne pred podaním kúry IVIG-om: výrazný asymetrický nález na rukách, vpravo výrazné chabé parézy



Obr. 10. 6.4.2016 – v deň ukončenia kúry IVIG-om: výrazne zlepšený nález chabých paréza na pravej ruke



11 rokov). Priemerná doba sledovania pacientov s MMN počas liečby IVIG-om je 9,3 rokov.

Výsledky liečby MMN intravenóznym imunoglobulínom

IVIG je liečba prvej voľby a jediná účinná liečba MMN^(1,2,4,5,14,15,16,17,18,19,20). Účinnosť IVIG pri MMN potvrdili viaceré otvorené, randomizované placebo kontrolované štúdie. Účinok IVIG trvá len 3-6 týždňov, preto je nutná dlhodobá udržiavacia liečba IVIG-om. V úvode liečby sa podáva kúra IVIG v dávke 0,4 g/kg/deň po dobu 5 dní alebo 2,0 g/kg/deň po dobu 2 dní. Efekt liečby sa obvykle dosahuje pomerne rýchlo v prvých dňoch, najneskôr do

2 týždňa po ukončení kúry IVIG^(3,15). Na **obrázku 7** je nález labutej ruky pri lézii n. radialis zo dňa 24.6.2014, kedy bola ordinovaná kúra IVIG-om. Na **obrázku 8** je výrazne zlepšený nález hneď po ukončení kúry IVIG-om z 1.7.2014, pacient dokázal urobiť dorzálnu flexiu ruky a extenziu prstov. Na **obrázku 9** z 1.4.2016 je tesne pred podaním kúry IVIG-om na pravej ruke výrazný nález chabých paréz pri lézii n. radialis a n. ulnaris. Na **obrázku 10** zo 6.4.2016 hneď po ukončení kúry IVIG-om je dokumentovaný nález zlepšených chabých paréz pravej ruky.

Pri MMN je nutná dlhodobá liečba IVIG-om. Pri opakovanej aplikácii sa podáva jednorazová dávka IVIG v dávke 30-50 g/deň v 3-4 týždňových intervaloch. Ak je zlepšenie optimálne

(remisa, výrazné zlepšenie) a dlhodobé (niekoľko rokov) IVIg možno postupne vysadzovať a predlžovať interval medzi jeho jednotlivými aplikáciami^(4,15). Dlhodobá liečba pacientov s MMN je personalizovaná, vyžaduje pravidelné kontroly klinického stavu, podľa intenzity klinických príznakov MMN sa postupuje v liečbe.

Výsledky liečby IVIG-om u 18 pacientov s MMN v SR:

Trvalá klinická remisia – 3 pac. (16,7 %)

- 3 mladí muži s priemerným vekom pri vzniku 30,3 rokov
- krátky interval medzi vznikom ochorenia a určením diagnózy MMN – priemer 9 mes.
- postupné znižovanie dávky IVIG, predlžovanie intervalu medzi dávkami
- úplné vysadenie IVIG po priemerne 4 ročnom podávaní (3,5 – 5 r.)

Trvalá dlhodobá liečba IVIG-om – 12 pac. (66,7 %)

- výrazné klinické zlepšenie do stacionárneho klinického stavu – 6 (33,3 %)
- mierne klinické zlepšenie do stacionárneho stavu – 3 pac. (16,7 %)
- minimálna terapeutická odpoveď, zastavenie progresie – 3 pac. (16,7 %). Títo 3 pacienti mali dlhé trvanie nediagnostikovanej MMN so svalovými atrofiami, ktoré sú indikátorom výrazne rozvinutej axonálnej dysfunkcie.

3 pac. (16,7 %) exitus na iné diagnózy, klinický stav MMN bol zlepšený

- infarkt myokardu – 82 ročný muž, trvanie MMN 17 rokov
- malígný melanóm – 68 ročný muž, trvanie MMN 8 rokov
- hemoragická NCMP – 43 ročný muž, trvanie MMN 1 rok

Diskusia

MMN je autoimunitné ochorenie, hoci antigénny cieľ nie je známy. O autoimunitnej patogenéze MMN svedčí viacero indícií^(1,5,22) – nález pozitívnych titrov IgM autoprotilátok proti gangliozidu GM1 v sére pacientov, priaznivá terapeutická odpoveď na intravenóznym imunoglobulín. V patogenéze MMN sa významne uplatňujú B-bunky, IgM autoprotilátky a komplementový systém. Nejasnou otázkou pri MMN je skutočnosť, prečo sú postihnuté len motorické fascikuly nervov. Predpokladá sa, že potenciálny cieľový antigén je odlišný pre myelín motorických a senzitivných vlákien. Presné mechanizmy vzniku dysfunkcie nervov, najmä vzniku kondukčného bloku, nie sú detailne objasnené. Kondukčný blok môže byť zapríčinený dysfunkciou myelínu a/alebo dysfunkciou axónu. Histopatologické nálezy a elektrofyziologické štúdie poukazujú na demyelinizáciu a axonálnu degeneráciu.

Podľa EFNS/PNS diagnostických kritérií sme na Slovensku v súbore 18 pacientov – 13 mužov a 5 žien – zistili diagnózu MMN. Základné klinické diagnostické kritéria splnili všetci pacienti. U všetkých 18 pacientov boli prítomné známky demyelinizačnej motorickej neuropatie, normálny senzitivný neurogram, normálne vedenie senzitivnými nervami v úsekoch s kondukčným blokom a normálne hodnoty SNAP. U 16 pacientov bol zistený KB – blok vedenia motorickým nervom mimo miest obvyklých úžinových kompresíí. Ide o patognomický nález pri MMN. KB umožňuje odlíšiť MMN od ALS a iných ochorení s podobným klinickým fenotypom.

KB je definovaný ako neschopnosť motorických nervov šíriť akčné potenciály počas kondukčných vyšetrení^(21,22,23,24). Hoci

KB je rozhodujúci v diagnostike MMN, príležitostne sa zisťuje pri niektorých iných neuropatiách – akútne kompresívne neuropatie alebo hereditárne neuropatie so sklonom ku tlakovým parézam, pri ktorých býva KB lokalizovaný v anatomických úžinových oblastiach ako sulcus nervi ulnaris alebo caput fibulae. KB sa môže vzácnne vyskytnúť aj u pacientov s Guillain-Barrého syndrómom a CIDP, pri ktorých však bývajú prítomné ďalšie elektrofyziologické príznaky ťažkej demyelinizácie ako výrazne predĺžené distálne motorické latencie alebo predĺženia latencie F-vln^(22,23,24). Elektrofyziologicky musia byť vyšetrené viaceré nervy v celom dostupnom priebehu, inak môže byť blok vedenia prehliadnutý. Blok sa veľmi ťažko zisťuje vo veľmi proximálnych a veľmi distálnych častiach nervu. Stanovenie KB je často náročné a spojené s technickými úskaliami, ktoré súvisia najmä so stupňom a s lokalizáciou bloku. V odbornej literatúre sa akceptuje aj existencia variantu MMN bez perzistujúceho KB. Ak sa jedná o typickú MMN, ktorá spĺňa všetky diagnostické kritéria podľa EFNS/PNS len s výnimkou chýbania KB, považuje sa za racionálne a odôvodnené ordinovať liečbu IVIG-om^(25,26,27,28). Objektívne potvrdenie zlepšenia klinického nálezu a motorických funkcií po kúre IVIG-om sa hodnotí ako potvrdenie definitívnej diagnózy MMN. U 2 našich pacientov sme nezistili KB, inak spĺňali EFNS/PNS kritéria pre MMN. Priaznivá terapeutická reakcia na kúru IVIG-om potvrdila definitívnu diagnózu MMN.

Z podporných diagnostických kritérií boli u 14 pacientov detekované IgM autoprotilátky proti gangliozidu GM1. U 15 pacientov boli pri MR vyšetrení brachiálnych plexov prítomné asymetrické nálezy hyperintenzít v T2 vážení. Miernu hyperproteínorachiú < 1 g/l sme zistili u 17 pacientov. Zásadnou skutočnosťou je, že terapeutická reakcia na kúru IVIG-om bola pozitívna u všetkých 18 pacientov, v 13 prípadoch výrazná a v 5 mierna. Naše zistenia sú v súlade s výsledkami vyšetrení viacerých štúdií^(2,16,17,21).

Priemerný vek pri vzniku ochorenia bol 42,4 rokov (25-65 r.), u mužov bol významne vyšší ako u žien (priemer 46,5 vs 31,2 r.), čo je v súlade s literárnymi údajmi, rovnako ako častejšie postihnutia mužov ako žien v pomere 3:1^(2,3,15,21).

Priemerná doba od vzniku ochorenia po stanovenie diagnózy MMN bola 3,7 rokov (5 mesiacov až 11 rokov). Priemerná doba sledovania pacientov s MMN počas liečby IVIG-om je 9,3 rokov.

IVIG je liečba prvej voľby a jediná účinná liečba MMN^(1,2,4,5,14,15,16,17,18,19). Účinnosť IVIG pri MMN potvrdili viaceré otvorené, randomizované placebo kontrolované štúdie. Z nich je najcitovanejšia práca „Correlates of outcome and response to IVIG in 88 patients with multifocal motor neuropathy – Holland study“⁽²⁰⁾. V úvode liečby sa podáva kúra IVIG v dávke 0,4 g/kg/deň po dobu 5 dní alebo 2,0 g/kg/deň po dobu 2 dní. Efekt liečby sa obvykle dosahuje pomerne rýchlo v prvých dňoch kúry, najneskôr do 2 týždňa po ukončení kúry IVIG. Účinok IVIG trvá len 3-6 týždňov, preto pri MMN je nutná dlhodobá udržiavacia liečba *IVIG-om*. Pri opakovanej aplikácii sa podáva jednorazová dávka IVIG v dávke 30-50 g/deň v 3-4 týždňových intervaloch. Ak je zlepšenie optimálne (remisia, výrazné zlepšenie) a dlhodobé (niekoľko rokov) IVIg možno postupne vysadzovať.

Na výsledky liečby MMN IVIG-om má rozhodujúci vplyv doba trvania od vzniku ochorenia po určenie diagnózy MMN^(1,3,14,15,16,18). Priemerná doba od vzniku ochorenia po stanovenie diagnózy MMN bola u našich 18 pacientov 3,7 rokov (3 mesiace až 11 rokov). Priemerná doba sledovania všetkých pacientov s MMN počas liečby IVIG-om je 9,3 rokov. Najlepšie výsledky sa dosahujú u pacientov s krátkym trvaním ochorenia od jeho vzniku po

určenie diagnózy MMN a následnou ordináciou IVIG v účinných dávkach.

Trvalú klinickú remisiu sme dosiahli u 3 mladých mužov, ktorí mali krátky interval (9 mes.) medzi vznikom ochorenia a určením diagnózy MMN. U pacientov sme postupne znižovali dávky IVIG a predlžovali interval medzi jednotlivými dávkami. IVIG sme úplne vysadili po priemerne 4 ročnom podávaní, pacienti sú v trvalej klinickej remisii. U ostatných 15 pacientov, aj s výrazným zlepšením klinického stavu, je nutná dlhodobá udržiavacia liečba IVIG-om, lebo pri znižovaní udržiavacej dávky IVIG-u dochádza k exacerbácii príznakov MMN.

Najhoršiu prognózu majú pacienti s dlhodobým trvaním od vzniku ochorenia po určenie diagnózy MMN. 3 pacienti s priemernou 7 ročnou dobou nediagnostikovanej MMN mali v čase určenia diagnózy výrazné klinické príznaky MMN s asymetrickými chabými parézami a výraznými svalovými atrofiami, ktoré sú indikátorom výraznej axonálnej dysfunkcie^(1,2,14,15,17,21). Na rozdiel od demyelinizačných lézií, ktoré vo včasných štádiách MMN priaznivo reagujú na liečbu IVIG-om, axonálna dysfunkcia v pozdných štádiách MMN nie je terapeuticky ovplyvniteľná IVIG-om. Ak sa diagnóza MMN zistí v pokročilom štádiu ochorenia, cieľom liečby IVIG-om je spomalenie alebo aspoň zastavenie progresie ochorenia.

V posledných rokoch sa pri dlhodobej udržiavacej liečbe IVIG-om prechádza z intravenózneho aplikácie na subkutánne podávanie. Subkutánny imunoglobulín má rovnakú účinnosť ako pri intravenózne aplikácii. Pacienti subkutánne podávajú imunoglobulín veľmi dobre tolerujú, možno ho podávať aj v domácom prostredí^(29,30).

Iné formy imunoterapie – kortikosteroidy, imunosupresívne preparáty (azatioprin, cyklosporín, metotrexát, mykofenolát mofetil) a plazmaferéza sú pri MMN neúčinné^(3,5,10,14,21). Kortikosteroidy dokonca u jednej tretiny pacientov zhoršujú klinický stav MMN, preto sú kontraindikované. Ojedinelé kazuistické práce poukazovali na zlepšenie MMN pri liečbe rituximabom⁽³¹⁾. Rituximab je monoklónná protilátka proti CD20+ molekule na povrchu

B lymfocytov, hypoteticky môže redukovať tvorbu patologických autoprotilátok pri MMN. Dôkazy o efektívnosti rituximabu v liečbe MMN neboli potvrdené v randomizovaných kontrolovaných štúdiách^(3,32). Z tohto dôvodu a pre výskyt nežiadúcich vedľajších účinkov rituximab nie je odporúčaný v liečbe MMN.

Záver

MMN je zriedkavá autoimunitná chronická polyneuropatia. Ochorenie vzniká najčastejšie vo veku 35-45 rokov, 3x častejšie postihuje mužov ako ženy. MMN sa klinicky manifestuje asymetrickými chabými parézami s predilekčným postihnutím distálneho svalstva a výraznejším postihnutím horných končatín. Nie sú prítomné poruchy citlivosti, príznaky lézie centrálného motoneurónu, ani žiadne bulbárne príznaky. V diagnostike a liečbe MMN sa používajú medzinárodné diagnostické kritériá, ktoré v roku 2010 vypracovali European Federation of Neurological Societies a Peripheral Nerve Society „Guideline on management of multifocal motor neuropathy“. V SR sme v 25 ročnom období od r. 1997 do r. 2022 diagnostikovali MMN u 18 pacientov. Liečbou voľby a jedinou účinnou terapiou je IVIG. Prognóza pacientov s MMN závisí najmä od včasného určenia diagnózy a od včasnej ordinácie liečby IVIG v účinných dávkach. S dĺžkou trvania nediagnostikovaného a neliečeného ochorenia sa rozsah ireverzibilnej dysfunkcie axónu zväčšuje, čo výstižne vyjadruje pojem „time is axon“.

Vyhlásenie o bezkonfliktnosti: 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

1. Van den Berg, LH, Yeh WZ, Dyck PJ. Multifocal motor neuropathy: controversies and priorities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91: 140-148.
2. Löscher WN, Oberreiter E-M, Erdler M. Multifocal motor neuropathy in Austria: a nationwide survey of clinical features and response to treatment. *J Neurol* 2018; 265: 2834-2840.
3. Špalek P. Multifokálna motorická neuropatia. *Neurol praxi* 2016; 17: 22-27.
4. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15: 295-301.
5. Špalek P, Kurča E, Cibulčík F et al. Diagnostika a liečba multifokálnej motorickej neuropatie – odporúčania pre prax. *Neurológia* 2010; 5: 168-172.
6. Kurča E, Drobný M, Vyletelka J et al. Naše skúsenosti s imunomodulačnou liečbou multifokálnej motorickej neuropatie. *Čes Slov Neurol Neurochir* 1999; 62/95: 104-107.
7. Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol* 1988; 24: 73-78.
8. Léger JM, Gavrilus E. Clinical differential diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Eur Neurol Rev* 2012; 7: 124-127.
9. Mäurer M, Stoll G, Toyka KV. Multifocal motor neuropathy presenting as chronic progressive proximal leg weakness. *Neuromusc Dis* 2004; 14: 380-382.
10. Bakers JNE, van Eijk RPA, van den Berg LH. Pattern of muscle strength improvement after intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2021; 63: 678-682.
11. Meuth SG, Kleinschnitz C. Multifocal motor neuropathy: Update on clinical characteristics, pathophysiological concepts and therapeutic options. *Eur Neurol* 2010; 63: 193-204.
12. Špalek P, Gurčík L, Cibulčík F. Multifokálna akvirovaná demyelinizačná senzitivná a motorická neuropatia (MADSAM) – vzácna forma chronickej autoimunitnej polyneuropatie liečiteľná intravenóznym imunoglobulínom. *Via practica* 2018; 15 (S2): 27-28.
13. Gurčík L, Špalek P, Cibulčík F. MMN a MADSAM – kontinuum jedného ochorenia. *Neurógia* 2019; 14: 99-105.
14. Špalek P, Cibulčík F, Kurča E et al. Multifocal motor neuropathy in Slovak republic. *Neurol prax* 2015; 16 (S1): 30-32.
15. Hahn AF, Beydoun SR, Lawson V. A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2013; 18: 321-330.
16. Léger JM, Guimaraes-Costa R, Ferrogli RI. The pathogenesis of multifocal motor neuropathy and update on current management options. *Ther Adv Neurol Dis* 2015; 8: 109-122.
17. Kumar A, Patwa HS, Nowak RJ. Immunoglobulin therapy in the treatment of multifocal motor neuropathy. *J Neurol Sci* 2017; 375: 190-197.
18. Keddie S, Eftimov F, van den Berg LH et al. Immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 11; 1 (1): doi: 10.1002/14651858.CD004429.pub3.
19. Špalek P. Princípy liečby multifokálnej motorickej neuropatie intravenóznym imunoglobulínom. V: *Terapeutické využitie intravenózných imunoglobulínov – príklady z praxe*. Ed. P. Pružinec a kol. Bonus Bratislava 2011: 67-71.
20. Cats EA, van der Pol WL, Piepers S et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2010; 75: 818-825.
21. Beadon K, Guimaraes-Costa R, Léger JM. Multifocal motor neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2018; 31: 559-564.

22. Franssen H. Multifocal motor neuropathy: pathophysiology and neurophysiological diagnosis. *Neurol prax* 2015; 16 (S1): 28-30.
23. Franssen H, van den Berg LH. Practical electrophysiology for diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Eur Neurol Rev* 2012; 7: 118-123.
24. Bromberg MB, Franssen H. Practical rules for electrodiagnosis in suspected multifocal motor neuropathy. *J Clin Neuromusc Dis* 2015; 16: 141-152.
25. Muley SA, Parry GJ. Multifocal motor neuropathy without overt conduction block. In: *Companion to peripheral neuropathy: illustrated cases and new developments*. Dyck PJ, ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010: 209-211.
26. Darki L, Beydoun SR. Delayed Appearance of Conduction Block in Multifocal Motor Neuropathy – A Case Report. *US Neurology* 2017; 13: 99-102.
27. Cornblath DR. Treatment dilemmas for multifocal motor neuropathy without conduction blocks. Abstracts: 2nd World Congress on NeuroTherapeutics. Prague 2015: 25-26.
28. Špalek P, Cibulčík F, Gurčík L, Kurča E. Je multifokálna motorická neuropatia bez kondukčného bloku dilemou pre liečbu intravenóznym imunoglobulínom? *Neurol prax* 2017; 18 (S2): 46-48.
29. Hadden RDM, Marreno F. Switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: improved tolerability and patient satisfaction. *Ther Adv Neurol Dis* 2015; 8: 14-19.
30. Gentile L, Russo M, Rodolico M et al. Long-term treatment with subcutaneous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Scientific Reports* 2021; 11: 9216, <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88711-9>.
31. Stieglbauer K, Topakian R, Hinterberger G, Aichner FT. Beneficial effect of rituximab monotherapy in multifocal motor neuropathy. *Neuromusc Dis* 2009; 19: 473-475.
32. Chaudhry V, Cornblath DR. An open-label trial of rituximab (Rituxan) in multifocal motor neuropathy. *J Periph Nerv Syst* 2010; 15: 196-201.