

ZÍSKANÁ NEUROMYOTÓNIA – AUTOIMUNITNÁ KANALOPATIA

Peter Špalek, Ivan Martinka, Ľubomír Lisý

Neuromyotónia je vzácné ochorenie prejavujúce sa spotánnou a trvalou hyperaktivitou svalového vlákna, ktorá je zapríčinená hyperexcitabilitou v terminálnom úseku periférneho motoneurónu. Existujú 2 formy neuromyotónie – hereditárne a získané. Väčšina prípadov získanej neuromyotónie má autoimunitnú etiopatogézu s autoprotiilátkami proti napäťovo-závislým káliovým kanálom (VGKCs), ktoré sú lokalizované na presynaptických zakončeniach motorických vlákien (autoimunitná kanalopatia). Strata týchto káliových kanálov vedie k prolongovanej depolarizácii, k prolongovanému otvoreniu kalciových kanálov a k nadmernému uvoľňovaniu acetylcholínu z presynaptických zakončení. V práci referujeme o 30-ročnom mužovi so 4-ročnou anamnézou myokýmií, svalovej stuhnutosti, kramпов, oneskorenou relaxáciou po svalovej kontrakcii (pseudomyotónia) a hyperhidrózou. Tieto príznaky sa spočiatku manifestovali pri svalovej záťaži, neskôr sa stali trvalými a pacienta funkčne zneschopňovali. Elektromyograficky sa ako najcharakteristickejšie prejavy neuromyotónie zistili spontánne výboje motorických jednotiek a neuromyotónické výboje s frekvenciou 100-170 Hz. Diagnóza získanej neuromyotónie autoimunitnej patogenézy sa potvrdila v Oxforde pozitívnym nálezom autoprotiilátok proti káliovým kanálom (266 pmol/l). Plazmaferéza a dlhodobá kombinovaná imunosupresívna liečba (prednizón + cyklofosamid) viedli k výraznému a trvalému zlepšeniu klinického stavu a EMG nálezu. **Kľúčové slová:** neuromyotónia, autoimunitná kanalopatia, autoprotiilátky proti VGKC, klinický obraz, EMG, plazmaferéza, imunosupresívna liečba

ACQUIRED NEUROMYOTONIA – AUTOIMMUNE CHANNELOPATHY

Neuromyotonia is a rare disorder of spontaneous and continuous muscle fibre activity of peripheral nerve origin. There are two main forms of neuromyotonia – inherited and acquired. Most acquired cases of neuromyotonia have autoimmune origin with autoantibodies against voltage-gated potassium channels (VGKC) that are present on the presynaptic motor nerve terminals (autoimmune channelopathy). Loss of these VGKCs leads to prolonged depolarisation, prolonged opening of calcium channels and excess acetylcholine release. We report a 30-year-old male patient with 4 year-history of myokymia, muscle stiffness, muscle cramps, delayed relaxation after contraction (pseudomyotonia) and hyperhidrosis, brought on by exercise, later the complaints have been continuous. A spontaneous burst of single motor-unit activity and neuromyotonic discharges to 170 Hz were the most characteristic features found in electromyography studies. The diagnosis of acquired neuromyotonia was confirmed by evidence of serum antibodies against VGKCs (266 pmol/l). Plasma exchange and combined long-term immunosuppressive therapy (prednisone and cyclophosphamide) resulted in marked and sustained improvement.

Key words: neuromyotonia, channelopathy, autoantibodies against VGKCs, clinical features, EMG findings, plasma exchange, immunosuppressive therapy

Neurológia 2008; 3 (3): 177-181

Úvod

Neuromyotónia je vzácné ochorenie, ktoré sa prejavuje spontánnou a kontinuálnou svalovou hyperaktivitou, zapríčinenou hyperexcitabilitou periférneho nervu. Svalová hyperaktivita sa manifestuje vo variabilnej kombinácii a rôznej intenzite viacerých klinických príznakov. Patria k nim: myokýmie, svalová stuhnutosť a krampy, svalová slabosť, oneskorená svalová relaxácia po kontrakcii (pseudomyotónia) a hyperhidróza^(1,3,4,5). Pre súbor príznakov charakterizujúcich neuromyotóniu sa používali rôzne pojmy a názvy, napr. myokýmia, syndróm kontinuálnej aktivity svalového vlákna, Isaacsov syndróm, idiopatická generalizovaná myokýmia^(1,3,4,5,6).

Neuromyotónia sa podľa etiopatogenézy delí do 2 skupín-na hereditárne formy a akvirované formy. V 90. rokoch 20. storočia sa dokázalo, že získané formy neuromyotónie majú autoimunitnú patogézu. Akvirovanú neuromyotóniu spôsobujú autoprotiilátky proti napäťovo-závislým káliovým kanálom (VGKCs – voltage-gated potassium channels), ktoré sa nachádzajú v presynaptických zakončeniach periférneho motoneurónu^(1,3,4,7,8,9). Ká-

liové kanály sú zodpovedné za ukončenie depolarizácie, ktorá je výsledkom každého akčného potenciálu. Strata káliových kanálov vedie k prolongovanej depolarizácii membrány motorického zakončenia a tým k prolongovanému otvoreniu napäťovo závislých kalciových iónov (VGCCs – voltage-gated calcium channels) a následne k nadmernému uvoľňovaniu acetylcholínu na nervosvalovom spojení, čo sa prejaví klinickými prejavmi svalovej hyperexcitability – myokýmie, svalová stuhnutosť, krampy, ale aj svalová slabosť^(1,3,5,7,8,9,10). Akvirovaná neuromyotónia má chronicko-progredientný charakter a neliečená môže veľmi závažne zneschopňovať pacientov. V práci referujeme o prvom prípade autoimunitnej akvirovanej neuromyotónie na Slovensku. Ďalej zdôrazňujeme rozhodujúci význam včasnej klinickej, EMG a imunologickej diagnostiky a adekvátnej imunoterapie pre prognózu pacientov s autoimunitnou získanou neuromyotóniou.

Vlastný prípad

30-ročný pacient nebol v minulosti vážnejšie chorý. RA: bez pozoruhodností.

- **Terajšie ochorenie:** Vo veku 26 r. pacient začal pozorovať pozvoľný vývoj svalovej stuhnutosti a svalovej slabosti. Ťažkosti boli výraznejšie v svalstve DK ako v svalstve HK. Neskôr v svalstve spozoroval difúzne záškľby, ktoré mu však subjektívne neprekážali. Asi po 1 r. sa pridružili bolestivé kŕče v svalstve DK a objavilo sa zvýšené potenie. Spočiatku sa ťažkosti objavovali len pri fyzickej záťaži, neskôr boli trvalé. Intenzita ťažkostí sa zväčšovala, pacienta funkčne zneschopňovala, nebol schopný pracovať ako inštalatér. Po 4 rokoch vývoja ochorenia bol pacient odoslaný z rajónneho neurologického pracoviska do Centra pre neuromuskulárne ochorenia na diagnostické doriešenie.
- **Objektívny neurologický nález:** Pozitívne nálezy: *Hyperhidróza* na trupe, čele a distálnych častiach HK. Reč po-

malšia, artikulácia a fonácia v norme. Končatinové a trupové svalstvo veľmi dobre konfigurované až hypertrofické, *svalstvo na pohmat tuhé*. Bilaterálne *prolongovaná dekontrakcia*, najmä po stisku rúk. Generalizované *myokymie* v proximálnom a distálnom svalstve HK, DK a aj v trupovom svalstve. Svalová sila je nižšia. Chôdza so zreteľnou námahou, „paraparetická“, potrebuje palicu. Ostatný neurologický nález je v norme.

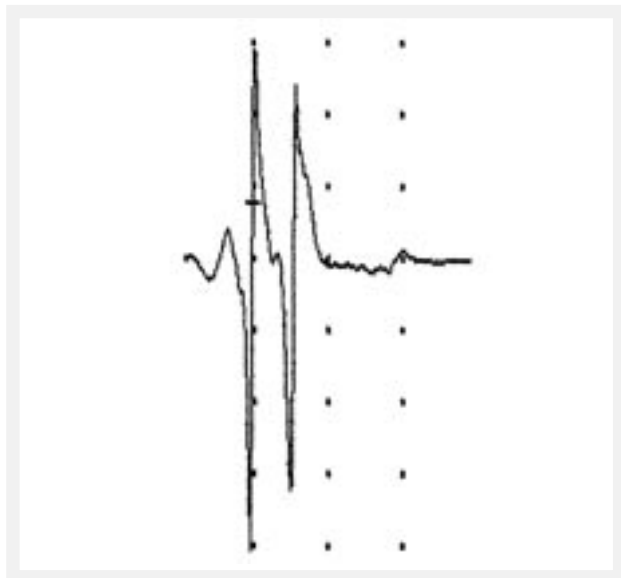
- **Laboratorne vyšetrenia:** Krvný obraz, biochemické nálezy, vrátane CK-v norme. *STEMG-repetitívna stimulácia* (3 Hz) n. facialis, plexus brachialis, n. femoralis a n. ulnaris – nálezy v norme. *Ihlová EMG:* vo vyšetrených svaloch horných a dolných končatín sa zachytila prítomnosť spontánnych výbojov motorických jednotiek vo forme *dubletov (obrázok 1)*, *tripletov* a *multipletov*. Okrem toho sa zaznamenali tzv. *neuromyotonické výboje s vysokou frekvenciou 100 až 170 Hz, trvaním až do 2 sekúnd a typickým poklesom amplitúdy (obrázok 2)*. Ihlovým a stimulačným EMG vyšetrením sa u pacienta nezistili žiadne príznaky periférnej neuropatie, motorické a senzitivné kondukčné štúdie boli v norme. Autoprotilátky proti acetylcholínovým receptorom 0,16 nmol/l (norma do 0,3). CT hrudníka/mediastína: v norme, bez známok tymómu v prednom mediastíne.

Autoprotilátky proti napätovo závislým (riadeným) káliovým kanálom: 266 pmol/l (pozitívny titer; hodnoty nad 100 pM sú pozitívne). Protilátky boli vyšetrené v Oxforde (Weatheral Institute of Molecular Medicine, Neuroscience Group, John Radcliff Hospital, UK).

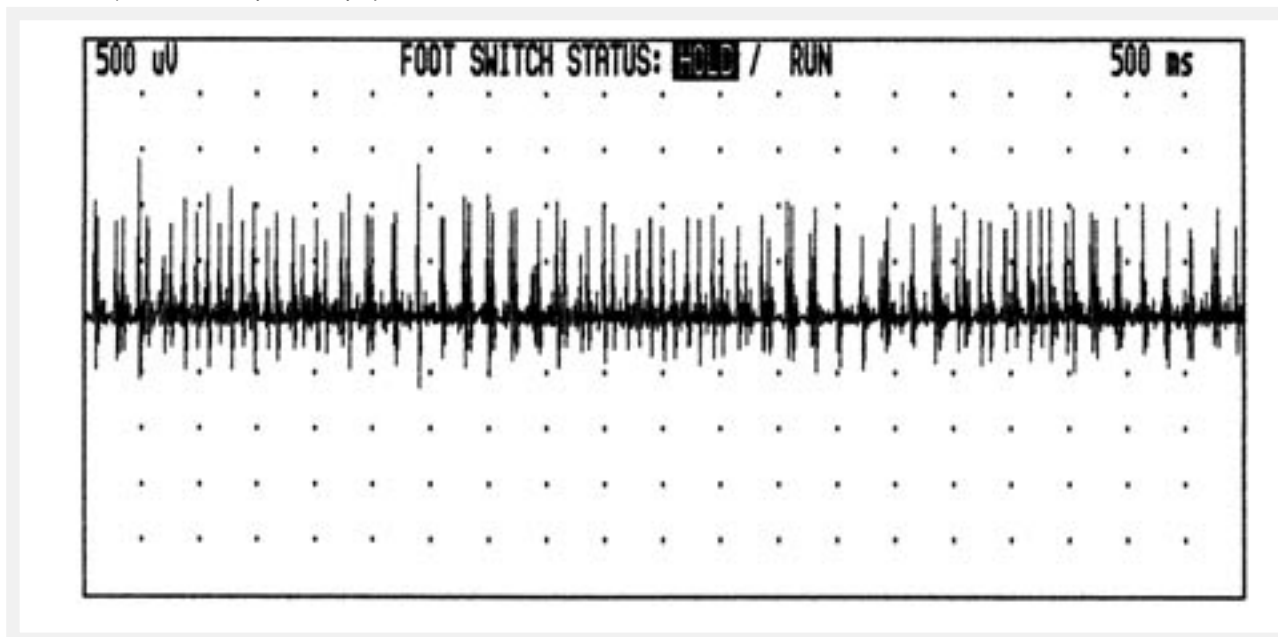
- **Liečba:** Symptomatická liečba karbamazepínom a fenytoínom ovplyvnila subjektívne ťažkosti a objektívne príznaky neuromyotómie (klinické a EMG) len minimálne.

Plazmaferézy (4x) zlepšili stav pacienta len mierne. Ordinovaná bola dlhodobá kombinovaná imunosupresívna lieč-

Obrázok 1. Spontánny výboj motorickej jednotky pri neuromyotómii – tzv. dublet



Obrázok 2. Spontánne neuromyotonické výboje – frekvencia 148 Hz



ba (prednizón 1,5 mg/kg/deň + cyklofosfamid 2,5 mg/kg/deň). Po 2 mesiacoch liečby sa subjektívny stav, klinické príznaky a EMG nálezy začali zlepšovať. Po roku liečby mal pacient už len pocit stuhnutosť v lýtkovom svalstve, výrazne sa zlepšila svalová výkonnosť, upravila sa chôdza, takmer úplne vymizli myokymie, vymizla hyperhidróza a zreteľne ustúpila aj spontánna neuromyotonická aktivita v EMG náleze. T.č. je pacient na udržovacej imunosupresii (cyklofosfamid 50 mg), má len minimálne subjektívne ťažkosti a opäť pracuje ako údržbár.

Diskusia

Pacient mal typické klinické a EMG príznaky akvirovanej myotónie. Diagnózu definitívne potvrdil pozitívny titer autoprotilátok (266 pmol/l) proti káliovým kanálom v presynaptických zakončeníach periférneho motoneurónu. Získaná autoimunitná neuromyotónia je veľmi vzácnou ochorením, v odbornej literatúre je popísaných len cca 150 prípadov⁽¹⁾.

Klinický obraz: Typické príznaky neuromyotónie sú⁽¹⁻⁵⁾:

- generalizované myokymie (vlínivé pohyby v svaloch bez lokomotorického efektu)
- svalová stuhnutosť (vyjadrená viac v distálnych ako v proximálnych svaloch)
- pseudomyotónia (oneskorená relaxácia po vôľovej kontrakcii svalu)
- svalové krampy

Niektorí autori k charakteristickým prejavom trvalej aktivity svalových vlákien pri neuromyotónii zaraďujú trvalé alebo intermitentné abnormálne polohy končatín – karpálne alebo pedálne spazmy^(1,4). Pri rozvinutej forme neuromyotónie sú stuhnutosť svalstva, myokymie a svalové kŕče prítomné nielen pri fyzickej záťaži, ale aj v pokoji. Pretrvávajú aj v spánku, pri celkovej a spinálnej anestéze, a tiež pri lokálnej anestézii/bloku periférneho nervu, čo je diferenciálne diagnosticky významné oproti stiff-person syndrómu (pri ňom stuhnutosť svalstva po bloku nervu anestetikom ustúpi)^(1,3,4,7,8,9,10). Pre neuromyotóniu je typické, že klinické príznaky a EMG neuromyotonické výboje vymiznú po bloku vyvolanom kurare^(1,2,3,5).

Pacienti s neuromyotóniou majú problémy používať postihnuté svaly. Pri rozvinutej získanej neuromyotónii je končatinové a trupové svalstvo tuhé, rigidné. Často je prítomné, ako dôsledok excesívnej svalovej aktivity, zvýšené potenie, úbytok hmotnosti a hypertrofia svalov. Pacienti sa pohybujú pomaly pre pseudomyotóniu (nemožnosť rýchlej dekontrakcie). U niekoľkých pacientov boli popísané ťažkosti pri prehltaní a dušnosť, ako výsledok stuhnutosť bulbárnych a respiračných svalov^(1,3,10).

Stupeň klinického postihnutia u jednotlivých pacientov kolíše od miernych príznakov po ťažké klinické obrazy so zneschopňujúcimi funkčnými deficitmi^(1,3,4,10).

Etiológia a patogenéza:

1. Hereditárne formy neuromyotónie: Dnes sú známe genetické ochorenia na úrovni viacerých génov (KCNA1,

KCNA2, KCNA6, KCNQ2), ktoré spôsobujú vrodené poruchy rôznych podjednotiek napäťovo závislých káliových iónov s charakteristickými klinickými a EMG príznakmi neuromyotónie^(4,5).

2. Získané formy neuromyotónie:

- Neuromyotónia vyvolaná toxicky (zlato, toluén, organofosfáty) bola popísaná v ojedinelých kazuistikách^(1,4).
- Neuromyotónia môže byť vo výnimočných prípadoch sekundárnym prejavom neurogénnej lézie (ALS, MMN, CIDP, postradiačné lézie plexov)^(1,3,4).
- V 90. rokoch 20. storočia sa najmä zásluhou pracovníkov Univerzity v Oxforde (Institute of Molecular Medicine, Neuroscience Group: Ian Hart, John Newsom-Davis, Angela Vincent) potvrdilo, že *akvirovaná neuromyotónia je autoimunitné ochorenie* spôsobené cirkulujúcimi autoprotilátkami proti káliovým kanálom v presynaptických zakončeníach motorických neurónov, preto sa používa aj termín *autoimunitná kanalopatia*^(3,4,9,10). Káliové kanály sú zodpovedné za ukončenie depolarizácie, ktorá je výsledkom každého akčného potenciálu. Strata káliových kanálov vedie k prolongovanej depolarizácii membrány terminálneho motorického zakončenia a tým k prolongovanému otvoreniu napäťovo závislých kalciových iónov. Dôsledkom je nadmerné uvoľňovanie acetylcholínu z presynaptických zakončení na nervosvalovom spojení, čo sa prejaví klinickými prejavmi svalovej hyperexcitability – myokymie, svalová stuhnutosť a svalové krampy^(1,2,3,6,7,9,10).

Akvirovaná neuromyotónia predstavuje po myasténii gravis, Lambert-Eatonovom myastenickom syndróme a tranzitórnej neonatálnej myasténii, ďalšie autoimunitné ochorenie, pri ktorom sú cirkulujúce autoprotilátky namierené proti antigénnym štruktúram nervosvalového spojenia^(2,3,9). Je pozoruhodné, že 30-40% pacientov s autoimunitnou získanou neuromyotóniou má asociované ďalšie autoimunitné ochorenie, pričom najčastejšie ide o séropozitívnu myasténiu gravis^(1,3,6,7,8,10,11).

Získaná neuromyotónia s autoprotilátkami proti káliovým kanálom sa vyskytuje aj ako paraneoplastický prejav pri tymómoch (s aj bez myasténie gravis) a pri malobunčkovom karcinóme pľúc^(1,3,7,11). V **tabuľke 1** je uvedené delenie autoimunitnej získanej neuromyotónie na jednotlivé podjednotky.

Typická autoimunitná neuromyotónia môže byť sprevádzaná zmätenosťou, úzkosťou, agitovanosťou, delíriom, ťažkou insomniou a excesívnym potením^(12,13). Táto kombinácia získanej neuromyotónie a kolísavých prejavov encefalopatie a ťažkej insomnie sa označuje ako *Morvanov syndróm*^(1,3,4,9,12,13). Až 90% pacientov s Morvanovým syndrómom tvoria muži⁽¹⁾. CT a MR mozgu nevykazujú žiadne významné abnormality, čo umožňuje odlišiť Morvanov syndróm od limbickej encefalitídy^(1,14,15). Morvanov syndróm sa vyskytuje, podobne ako získaná neuromyotónia, v asociácii s myasténiou gravis, tymómom alebo

Tabuľka 1. Autoimunitné formy získanej neuromyotómie

1. Získaná neuromyotómia (samostatná forma)
2. Morvanov syndróm (získaná neuromyotómia + cerebrálne príznaky)
3. Paraneoplastická neuromyotómia
- tymóm (s alebo bez myasténia gravis)
- malobunkový karcinóm pľúc
4. Asociácia s inými autoimunitnými ochoreniami
- myasténia gravis
- Guillain-Barré syndróm, CIDP
- systémový lupus erytematosus
- sclerosis multiplex
5. Penicilaminom indukovaná neuromyotómia

malobunkovým karcinómom pľúc. U väčšiny pacientov s Morvanovým syndróm sa v cerebrospinálnom likvore zisťujú autoprotiľátky proti káliovým kanálom^(1,3,9,12,13,14). Protiľátky proti káliovým kanálom sa zisťujú aj v likvore pacientov s autoimunitnou limbickou encefalitídou^(15,16). Je pravdepodobné, že rôzne podtypy autoprotiľátok proti rôznym častiam káliových kanálov spôsobujú rozdielnu centrálnu klinickú manifestáciu, môžu imitovať aj Creutzfeldt-Jakobovu chorobu^(1,14,15,16). Pacienti s Morvanovým syndrómom môžu mať manifestné aj vegetatívne príznaky – zvýšené potenie, mydriáza, obštipácia, tachykardia, supraventrikulárne extrasystoly^(12,13). Kardiálne poruchy sú tiež dôsledkom pôsobenia autoprotiľátok proti káliovým kanálom⁽¹²⁾.

Diferenciálna diagnostika: Získaná neuromyotómia môže spôsobovať značné diagnostické ťažkosti, najmä ak sú jej klinické príznaky mierne, alebo ak v klinickom obraze dominuje len jeden z klinických príznakov. Viaceré neurologické ochorenia môžu napodobňovať hlavné prejavy neuromyotómie – pozri **tabuľku 2**.

Liečba: Symptomatická terapia: karbamazepín a fenytoín môžu zmierniť, ale len zriedkavo aj eliminovať klinické prejavy neuromyotómie^(1,3,4). Iné farmaká nebyvajú účinné. **Patogenetická liečba:** U pacientov s autoimunitnou získanou neuromyotómiou je účinná kombinovaná imunosupresívna liečba (prednizón a azatioprin/cyklofosamid) a plazmaferéza^(1,2,3,6,9). Skúsenosti s intravenóznym podávaním imunoglobulínu sú veľmi malé. Pri Morvanom syndróme reagujú priaznivo na imunosupresívnu terapiu a plazmaferézu neuromuskulárne aj cerebrálne príznaky^(1,3,9,12,13).

Literatúra

- Vernino S. Peripheral nerve hyperexcitability and the neuromuscular junction. In: Engel AG. Handbook of clinical neurology. Vol 91 (3rd series). Neuromuscular junction disorders. Amsterdam; Elsevier 2008: 434-443.
- Špalek P. Ochorenia nervovosvalového prenosu. V: Rovenský J a kol. Reumatológia v teórii a v praxi. Martin; Osveta 1998: 651-657.
- Hart I, Vincent A, Willison H. Neuromyotonia and antiganglioside-associated neuropathies. In: Engel AG. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. New York, Oxford; Oxford University Press 1999: 229-250.
- Kadaňka Z, Bednařík J. Neuromyotonia – nová kanalopatie. Čes Slov Neurol N 2000; 63/96: 128-133.
- Falace A, Striano P, Manganello F, et al. Inherited neuromyotonia: a clinical and genetic study of a family. Neuromusc Disorders 2007; 17: 23-27.
- Sinha S, Newsom-Davis J, Mills K, et al. Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaac's syndrome). Lancet 1991; 338: 75-77.
- Shilto P, Molenaar PV, Vincent A, et al. Acquired neuromyotonia: evidence for autoantibodies directed against K⁺ channels of peripheral nerves. Ann Neurol 1995; 38: 714-722.
- Špalek P, Lisy L. Neuromyotonia – aetiological and therapeutic aspects. Electroenc clin Neurophysiol 1994; 90: 19.
- Špalek P, Vincent A. Autoantibodies at the neuromuscular junction. Neurológia 2007; 2 (Suppl 1): 11-12.

Tabuľka 2. Diferenciálna diagnostika hlavných klinických príznakov neuromyotómie

Svalové krče a bolesti	Myokymie
Benígne krampy (získané a hereditárne) Syndróm krampus-fascikulácia McArdleho choroba Deficit fosfofruktokinázy Myozitídy Fibromyalgia Tetanus	Benígne myokymie Lokálne myokymie ALS Kennedyho choroba Tyreotoxikóza
Svalová stuhosť	Spomalená relaxácia (pseudomyotómia)
Stiff-person syndróm Polymyalgia rheumatica Hypothyroidizmus	Myotonická dystrofia Hereditárne myotómie Kongenitálna paramyotómia Hypothyroidizmus Lambert-Brodého syndróm

Záver

Neuromyotómia je vzácne ochorenie prejavujúce sa spontánnou a kontinuálnou svalovou hyperaktivitou, ktorej príčinou je hyperexcitabilita periférneho nervu v jeho terminálnych zakončeniach. Väčšina prípadov získanej neuromyotómie je spôsobená autoprotiľátkami proti káliovým kanálom v presynaptických zakončeniach periférnych motoneurónov (autoimunitná kanalopatia). Autoimunitná forma neuromyotómie sa manifestuje myokymiami, svalovou stuhnutosťou a krampami, oneskorenou svalovou relaxáciou po kontrakcii (pseudomyotómia) a výraznou hyperhidrózou. Kombinácia autoimunitnej neuromyotómie a centrálnych príznakov predstavuje samostatnú nozologickú jednotku – Morvanov syndróm. Získaná autoimunitná neuromyotómia má tendenciu k progresii, môže pacienta zneschopňovať a aj vitálne ohrozovať. Po potvrdení autoimunitnej patogenézy je indikovaná imunosupresívna liečba a plazmaferéza, ktoré významne zlepšujú klinický stav a dlhodobú prognózu pacientov.

Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, FNsP Bratislava – Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
e-mail: peter.spalek@seznam.cz

- Maddison P, Mills KR, Newsom-Davis J. Clinical and electrophysiological characterization of the acquired neuromyotonia phenotype of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. Muscle Nerve 2006; 33: 801-808.
- Špalek P, Hancinova V, Schnorrer M, et al. Thymomas, myasthenia gravis, associated autoimmune diseases and antibodies against antigens at neuromuscular junction. Eur J Neurol 2006; 13 (Suppl. 2): 255.
- Liquori R, Vincent A, Clover L, et al. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. Brain 2001; 124: 2417-2426.
- Löscher WN, Wanschitz J, Reiners K, et al. Morvan's syndrome: clinical, laboratory, and in vitro electrophysiological studies. Muscle Nerve 2004; 30: 157-163.
- Kleopa KA, Elman LB, Lang B, et al. Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K⁺ channels: subunit specificity correlates with clinical manifestations. Brain 2006; 129: 1570-1584.
- Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. Brain 2004; 127: 701-712.
- Geschwind MD, Meng Tan K, Lennon VA, et al. Voltage-gated potassium channel autoimmunity mimicking Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol 2008; 65: 1341-1346.