

CONGENITALIS MYASTHENIA SYNDROMÁK

Hollódy Katalin

PTE ÁOK Gyermekklinika



Thomas Willis (1621-1675), English physician, published a book De anima brutorum in 1672¹ in which he wrote about “a woman who temporarily lost her power of speech and became ‘mute as a fish’”. This has been interpreted as being the first written description of myasthenia gravis.

Mary Broadfoot Walker (1888–1974): A Historic Discovery in Myasthenia gravis

J.M.S. Pearce

Emeritus Consultant Neurologist, Department of Neurology, Hull Royal Infirmary, Hull, UK

Mary Broadfoot Walker (1896–1974) introduced the use of physostigmine in myasthenia gravis. Recorded in 1934, as myasthenia gravis had symptoms like curare poisoning, the curare antidote physostigmine might help it so she injected some into her very droopy patients. Then, with utter surprise, like Lazarus rising from the grave, they rose and walked across the room. Dr. Mary Walker had made one of those great medical discoveries of a “specific” medicine for a specific disease, like a key turning on the lock.



Congenitalis myasthenia syndromák



Neonatalis transiens myasthenia



Juvenilis myasthenia

NEONATALIS TRANSIENS MYASTHENIA

myastheniás anyák újszülöttjeinek 10-15 %-ában

AchR ellenes antitest placentáris transzportja

Gyenge sírás, szopás, ptosis, dysphagia, generalizált hypotonia, renyhe spontán mozgások, respiratoricus distress az élet első óráiban

A 3. életnapig nem nyilvánvaló

Az első 4 élethéten (néha hónapokig)

Nem függ az anyai myasthenia súlyosságától

Anyai remisszió, thymectomy nem előzi meg a neonatalis myastheniát

Terápia:

IG nem hatásos

Légzési, nyelési gyengeség esetén 7 mg/kg pyridostigmin (etetés előtt fél órával)

JUVENILIS MYASTHENIA

10 éves kor után

Lányokban gyakoribb

Bilateralis ptosis lehet a bevezető tünet a betegek 4/5-ében

Ptosis lehet egyoldali!

Dysarthria, dysphagia, proximális izomgyengeség

Diabetes, SLE, RA, pajzsmirigy betegségek társulhatnak

Epilepsia 3-13 %

AchR ellenes antitest

Nem és pubertális status befolyásolja

(prepubertális korban 56 %,

peripubertálistan 82 % seropozitivitás)

Az ocularis formákban inkább seronegativitás

A titer értéke nem korrelál a myasthenia súlyosságával

Anti-MuSK antitest

CONGENITALIS MYASTHENIA

A neuromuscularis junctio öröklött betegsége

A neuromuscularis junctio szerkezeti vagy működési hibája

Heterogén betegségcsoport

Diagnosztikai kihívás

Előfordulása: 1-2 / 1 millió

enyhe

súlyos

Nem autoimmun eredetű

Antitest meghatározások negatívak

Immunosuppressív terápia nem hatásos

CONGENITALIS MYASTHENIA

Rothbart 1937 4 myastheniás testvér

Bowman 1948 congenitalis myasthenia elnevezés

A CONGENITALIS MYASTHENIA KLINIKAI TÜNETEI

A betegek felében két éves kor előtt kezdődnek a tünetek,

ritkán 20-30 éves korban

Több testvér is érintett lehet

Renyhe magzatmozgások

Táplálási nehézség

Ptozis

Kevés szemmozgás, ophthalmoparesis

Gyenge sírás

Hypotonia

Izomfáradékonyság

Nem olyan prominensek a tünetek, mint a neonatális formában, ezért a diagnózis is késhet

Spontán remisszió is lehet

A CONGENITALIS MYASTHENIA KLINIKAI TÜNETEI

Későbbi életkorban jelentkező tünetek:

Kóros izom fáradékonyság

Nehéz a futás, lépcsőzés

Mozgásfejlődés késleltetett

Fluktuáló szemhéjptosis

Rögzült vagy fluktuáló extraocularis izomgyengeség

A CMS csak a harántcsíkolt izmokat érinti, a szívizom és a simaizom nem érintett.

A CONGENITALIS MYASTHENIA KLINIKAI TÜNETEI

Enyhe esetekben is lehet hirtelen és súlyos exacerbáció vagy légzési elégtelenség

Általában láz, infekció, mozgás okozhatja

Újszülöttkorban jelentkező tünetek esetén

Etetési nehézség

Erőtlen szopás, nyelés, sírás

Fuldokló rohamok

Szemhéj ptosis

Facialis, bulbaris és generalizált izomgyengeség

Arthrogryposis lehet

Légzési elégtelenség, apnoe, cyanosis előfordulhat

EMG

betegek 80 % - ában pozitív (decrement)

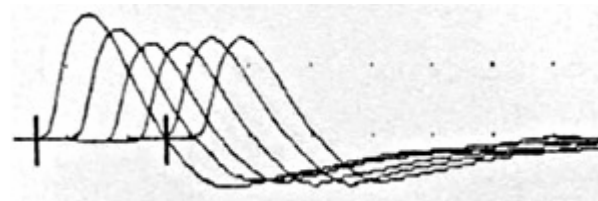
Általában 2-3 Hz stimuláció

Néhány esetben csak a 5-10 perces, 10 Hz stimuláció után kapunk csak decrement választ

Ha két distalis és két proximális izomban normális amplitúdót kapunk, az arcizmokat kell vizsgálni

Ocularis myastheniában negatív lehet

Ilyen esetben single-fiber EMG



TENSILON (EDROPHONIUM CHLORID) TESZT

0,1 mg/kg < 30 kg esetén,

0,2 mg/kg > 30 kg esetén (max. 10 mg)

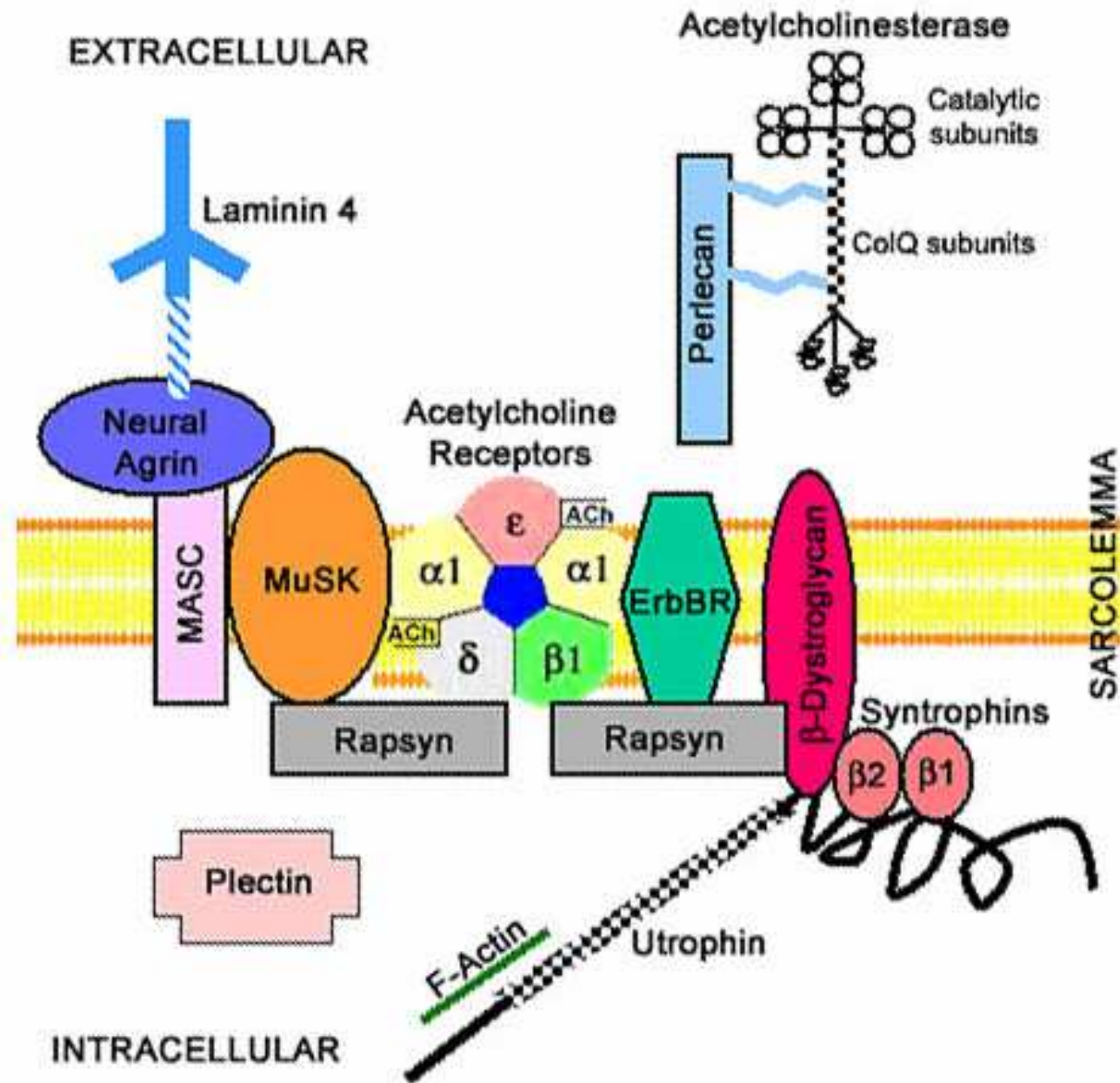
1 perc múlva javulás, 3-5 percig tart

Subjectív értékelés (ptosis, dysarthria, nyelés, izomerő)

Neostigmin hosszabb hatású, csecsemőkben i.m. 0,15 mg/kg

15 perc múlva javulás az izomerőben, max. hatás fél óra múlva

Fals pozitív lehet!



PRESZINAPTIKUS DEFEKTUSOK

3 típusa van

1. **CMS epizodikus apnoékkal**
2. kevés szinapticus vesicula csökkent quantal felszabadulással
3. Lambert-Eaton myasthenia szerű szindróma

Ad 1 Az ACh reszintézis zavara
korábban familiáris infantilis myastheniának hívták
generalizált vagy bulbáris gyengeség
Apnoék – bármelyik életkorban – az életkor előrehaladtával ritkulnak
SIDS a családi anamnézisben
Apnoe monitorizálás!
Megelőzően láz, infectio, hányás, stress
CHAT gén mutációja
Az Ach reszintézisében részvevő choline acetyltransferase-t kódolja

SZINAPTIKUS DEFEKTUSOK

Véglez acetylcholinesterase hiány

COLQ gén mutációja

A tünetek újszülöttkorban kezdődnek

Ptozis, gyenge szopás, sírás, izomgyengeség

Mozgásfejlődés késik

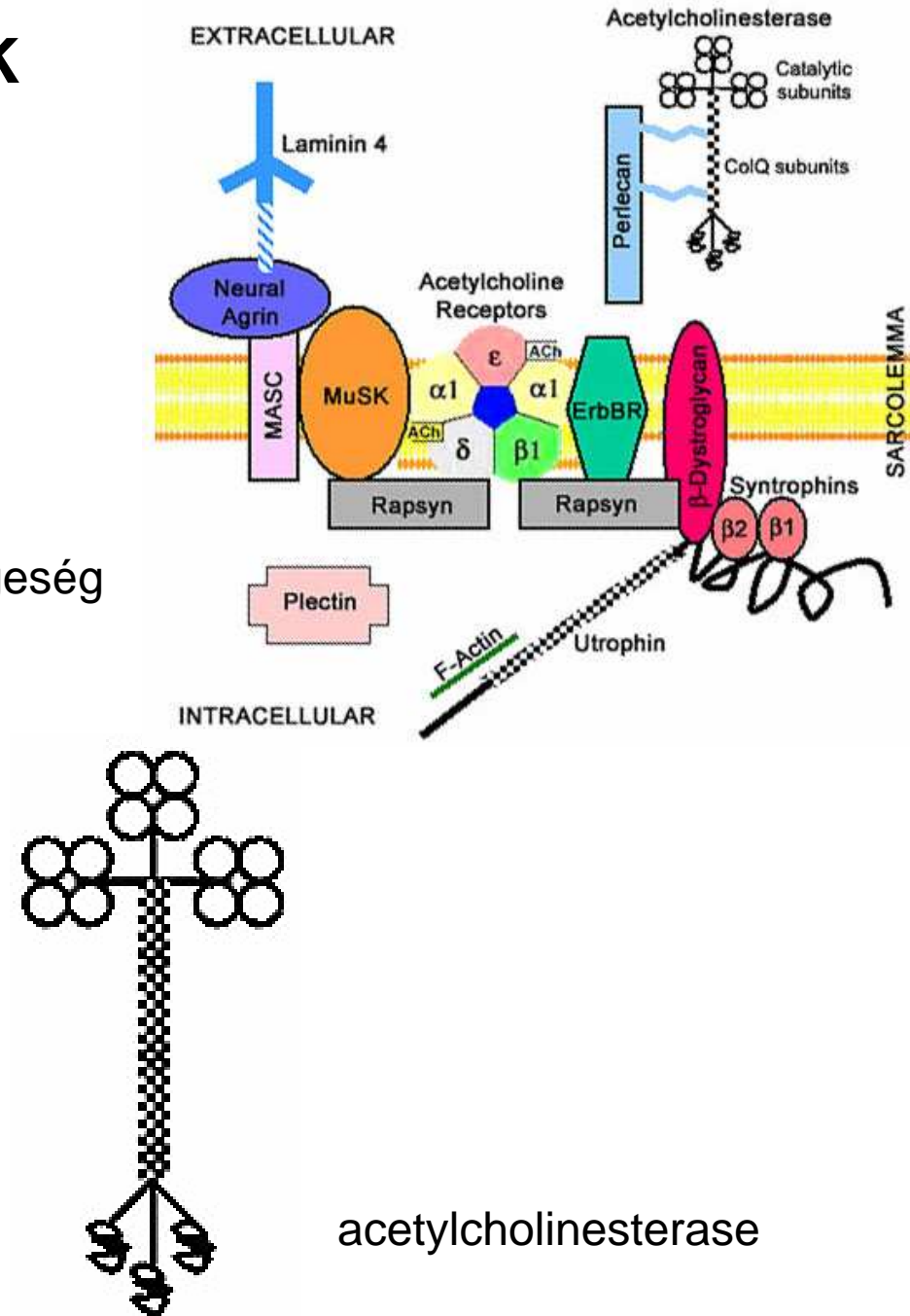
Ophthalmoparesis a betegek felében

Pupilla fényreakció elnyújtott

Fontos:

AchE bénítóra rosszabbodik!

Ephedrin segíthet



acetylcholinesterase

POSTSZINAPTIKUS DEFEKTUSOK

A leggyakoribbak
(a betegek háromnegyede)

Kevésbé súlyos kórképek

AchR subunit mutációk

Slow channel szindróma (Engel, 1982)

Domináns öröklődés!

Kórosan hosszú ideig van nyitva az Ach receptor

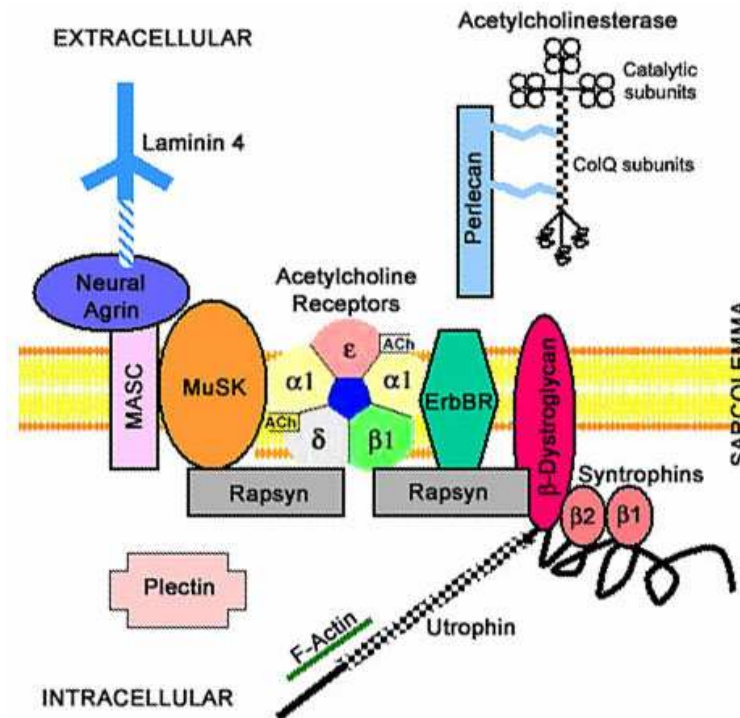
Kezdet: csecsemőkor-felnőttkor

Nyaki, scapularis, csukló és ujjfesztők gyengesége

Ptozis kevésbé jellemző

AchE bénítóira rosszabbodik!

Fluoxetin, quinidin

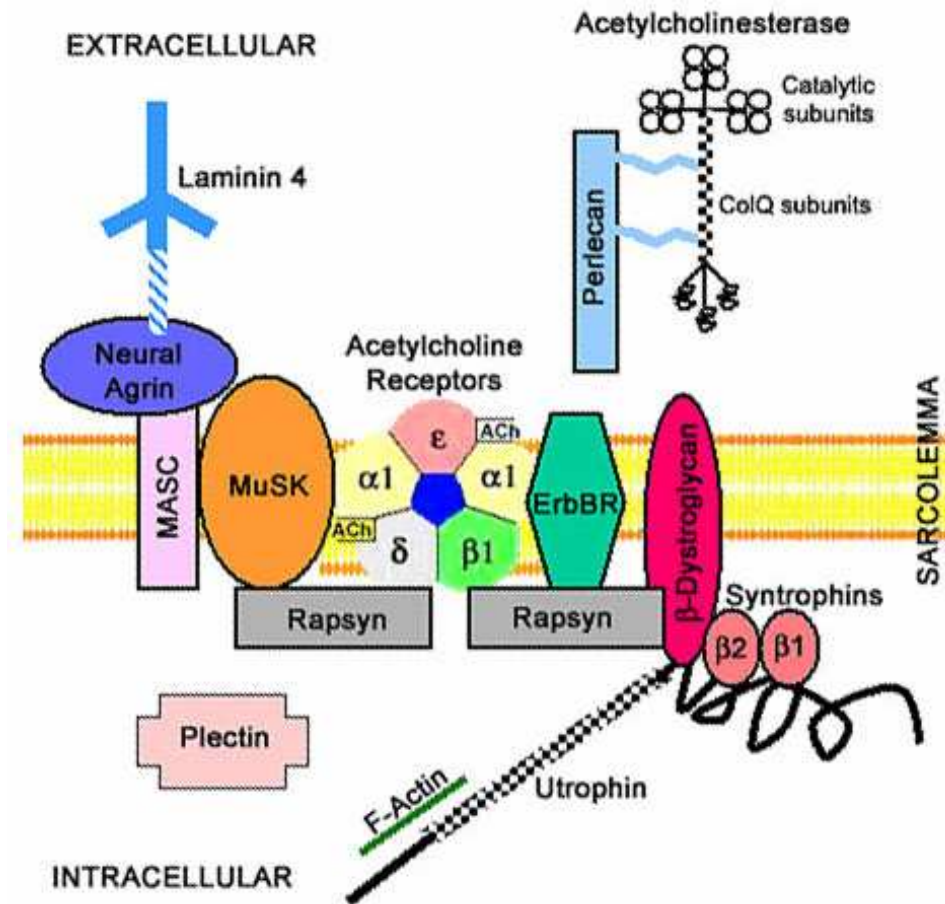


POSTSZINAPTIKUS DEFEKTUSOK

Fast channel szindróma

Recesszív öröklődés
Ritkábban fordul elő
AChE bénítók javítanak

Rapsyn mutáció
Plectin hiány



DK-Európa roma populációjában az
Epszilon AChR subunit gént hordozók aránya magas (> 4%)
(CHRNE1267delG)

Morar B, Gresham D, Angelicheva D, Tournev I, Gooding R, Guerguelcheva V, Schmidt C, Abicht A, Lochmuller H, Tordai A, Kalmar L, Nagy M, Karcagi V, Jeanpierre M, Herczegfalvi A, Beeson D, Venkataraman V, Warwick Carter K, Reeve J, de Pablo R, Kucinskas V, Kalaydjieva L (2004) [Mutation](#) history of the roma/gypsies. *Am J Hum Genet* 75:596-609

CHRNE1293insG

Algéria, Tunézia

RASPN mutáció

Indo-európai népeknél

TERÁPIA

Acetylcholinesterase bénítók - pyridostigmin

3,4-diaminopyridine

kálium csatorna blokkoló

(Ach felszabadulást növeli a véglemezekről)

(fiatal gyerekek, fast-channel szindrómákban óvatosan adható!)

Quinidine

Fluoxetine slow-channel szindrómákban?

Ephedrin a nyelést segítheti (Mestinonnal kombinálva)

PYRIDOSTIGMIN

Mestinon tabl. 60 mg (max. 1-1,5 óra, tart 3-4 órán át)

Mestinon szirup 60 mg/5ml

Mestinon Timespan tabl. (12 óra) (óvatosan adandó!)

A Mestinon kezelés mellékhatásai:

Hasi görcsök, hasmenés

Nyálzás, könnyezés

Hörgőváladékotázás

Izzadás

Izomgörcsök

Izomfasciculatio

Izomgyengeség

Fejfájás

MYASTHENIÁS BETEGNEK NEM ADHATÓ GYÓGYSZEREK

Antibiotikumok:

aminoglycosidok, erythromycin, penicillin, sulfonamidok,
fluorokinolonok, clindamycin, lincomycin

Anaesthetikumok:

neuromuscularis blokádot okozó szerek, lidocain, procain

Antiepileptikumok:

phenytoin, mephenytoin

Cardiovascularis szerek:

béta-blokkolók, procainamid

Egyéb:

lítium

ÖRÖKLŐDÉS

Autoszomális recesszív

A beteg szülei heterozigóták (egy mutáns allélt hordoznak)

A hordozók tünetmentesek

25 % esély, hogy a következő gyermek myastheniás lesz

50 % tünetmentes

25 % nem lesz beteg és nem lesz hordozó sem.

Autoszomális domináns esetekben

Lehet beteg szülő vagy lehet de novo mutáció is

50 % az esély az öröklődésre

Prenatális teszt elérhető!!

CHAT, CHRN1, CHRNB1, CHRND, COLQ, RAPSN

GENETIKAI TESZT

Diagnosztikus

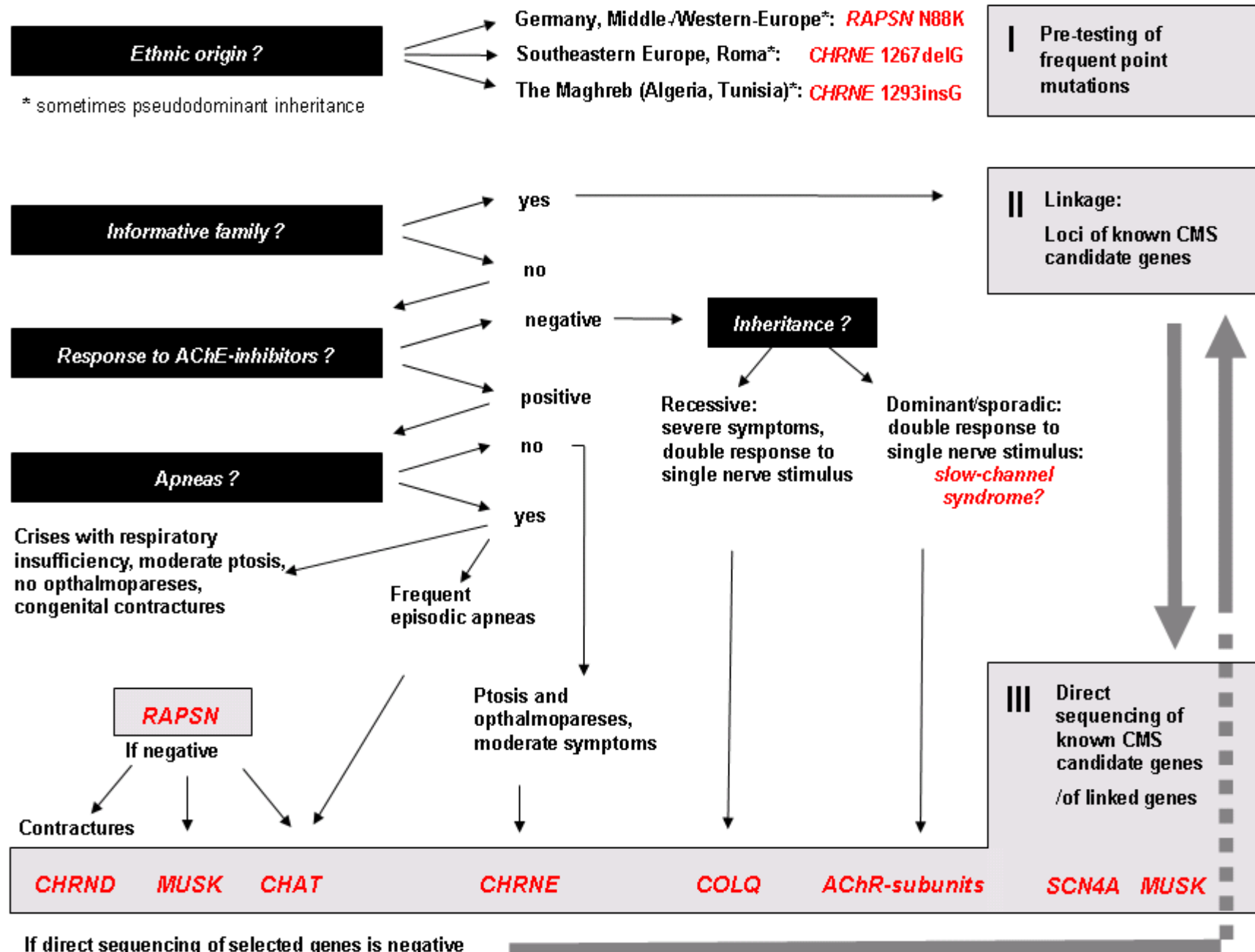
Prenatális

Célzott mutáció analízis

Szekvencia analízis

Mutáció scanning

Linkage analízis



Congenitalis myasthenia szindromák genetikai tesztjének algoritmus