

Kongenitální myastenické syndromy (CMS)

M. Mosejová, I. Příhodová, P. Seeman,
S. Nevšímalová, M. Havlová, J. Piřha
Neurologická klinika 1.LF UK a VFN v Praze

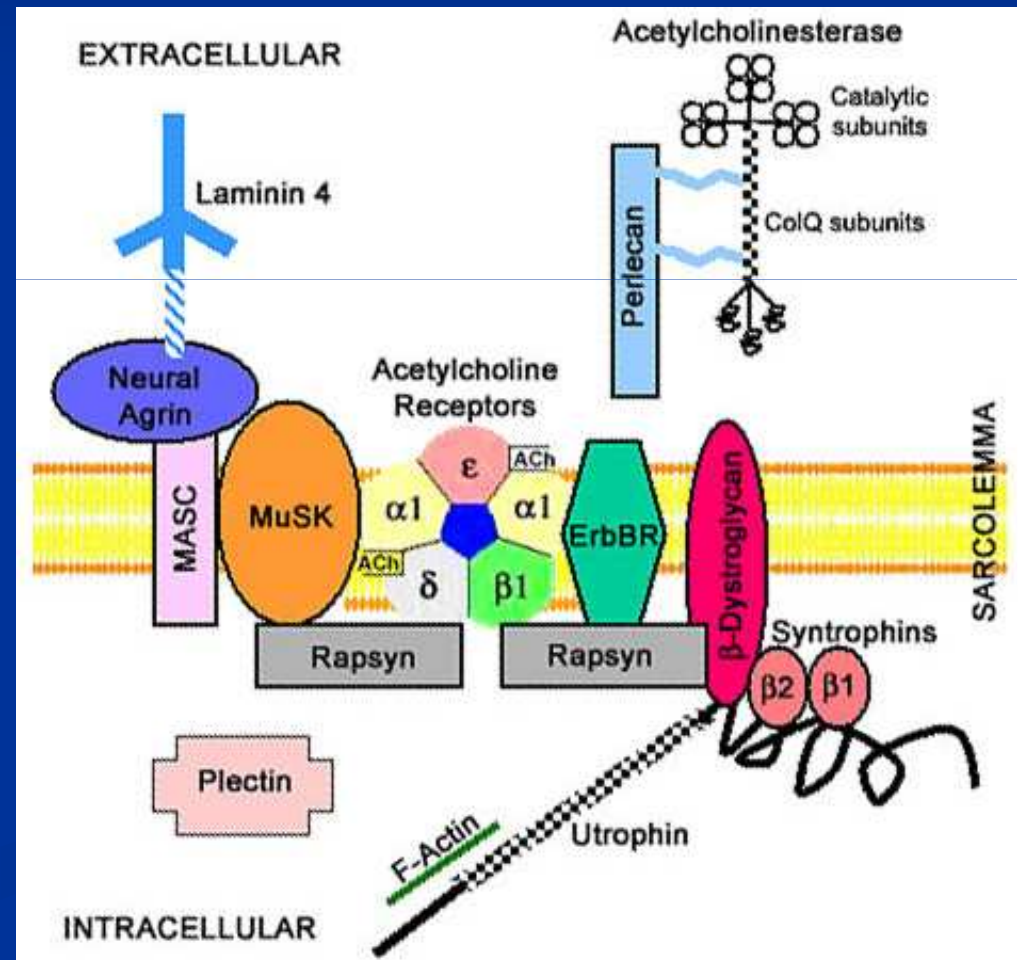
Definice

- geneticky podmíněné poruchy nervo-svalového přenosu na podkladě presynaptického, synaptického nebo postsynaptického strukturálního postižení nervosvalové ploténky

Genetika

- v současné době je známo několik genů asociovaných s CMS, které kódují různé proteiny lokalizované na nervosvalové ploténce
- Gény kódující různé podjednotky AchR :
 - *CHRNE*: ϵ AChR-subunit
 - *CHRNA1*: α AChR-subunit
 - *CHRNB1*: β AChR-subunit
 - *CHRND*: δ AChR-subunit

- *COLQ* – kóduje část enzymu AChE
- *CHAT*- kóduje acetylcholinovou transferázu
- *RAPSN*- kóduje rapsyn
- *SCN4A*- kóduje část napěťově-řízeného kanálu v kosterním svalstvu
- *MUSK*- kóduje receptor pro tyrosin-kinázu



■ Další lokusy

Dodnes nejsou známy jiné kandidátní geny asociované s CMS, avšak existují rodiny s CMS, u kterých není prokázána žádná z těchto mutací, v budoucnosti se očekává objevení nových kandidátních genů zodpovědných za CMS [[Engel & Sine 2005](#)]

Charakteristika I.

- Svalová únavnost zahrnující svalstvo okulární, bulbární a kosterní
- Začátek krátce po narození nebo v útlém dětství, první symptomy po pubertě jsou vzácné [[Burke et al 2003](#), [Beeson et al 2005](#)].
- Velká variabilita symptomů od lehkých až po imobilizující slabost
- Někdy až respirační insuficience při horečkách, infekcích nejčastěji u CMS-EA nebo EP rapsynové deficiencie [[Ohno et al 2001](#), [Byring et al 2002](#), [Ohno et al 2002](#)].
- Motorický vývoj u dětí je opožděn
- Kardiální a hladké svalstvo není postiženo

Objektivní nálezy

- Neonataální příznaky : potíže s přijímáním potravy, slabé sání a pláč, ptóza, někdy přítomna arthrogryposis, respirační insuficience s náhlou apnoe a cyanózou
- Fluktuující ptóza, oftalmoplegie, fixní nebo fluktuující extraokulární svalová slabost až generalizovaně
- Nasolalie
- Faciobulbární slabost
- Dysfagie, potíže s odkašláním

- Spinální deformity
- Svalové atrofie
- Gotické patro, výrazné faciální rysy

Diagnostika

- EMG – repetitivní stimulace s dekrementem, single-fiber EMG (zvýšený jitter)
- Anti-AchR 0, Anti-MuSK 0 v séru
- CK norm, nebo lehce zvýšená
- Negativní výsledek anti AchR pomáhá rozlišit CMS od MG, ale nevylučuje možnost seronegativní MG nebo MG s anti-MuSK protilátkami [[Hoch et al 2001](#)].

- CAVE! vzácné případy, kdy se u pacientů s CMS vyvine autoimunitní MG [[Croxen, Vincent et al 2002](#)].
- Není přítomno zlepšení klinických symptomů po nasazení imunosupresivní terapie
- Svalová biopsie - dominance vláken I a minoritní myopatické změny

Diferenciální diagnóza

- Myasthenia gravis - seronegativní autoimunitní MG
- Transientní neonatální myasthenia gravis
- Spinální muskulární atrofie (SMN1 gen)
- Kongenitální muskulární dystrofie
- Kongenitální myopatie
- Myotonická dystrofie typu I.
- Mitochondriální myopatie
- Kmenové postižení
- Moebiov syndrom
- Botulismus u dětí

Soubor pacientů

9 pacientů, 1 chlapec, 8 dívek, věkové rozmezí 6-16 let

- Společné charakteristiky:

- romský původ

- lehce opožděný PM vývoj

- rozvoj ptosy a zevní oftalmoplegie v předškolním nebo časném školním věku

- generalizovaná svalová slabost po námaze, diurnální rytmus

- obj. nález : zevní oftalmoplegie, myastenické rysy, myopatický syndrom

- kongenitální myastenický syndrom v kombinaci s myopatickým postižením, variabilně nálezy svědčící pro mitochondriální poruchu

P.H., 1985

- RA : negat.
- OA : prematuritas, opakovaně respirační infekty s těžkým průběhem, dyspnoe, KPR
- NO : PMR, od batolecího věku zevní oftalmoplegie a ptóza, kolísání stavu během dne, od 5 let progresivní zhoršování chůze a únavnost
- EMG : normální hodnoty motorického vedení v periferních nervech, jehlová EMG-známky myogenní léze, test repetitivní stimulace signifikantní dekrement, svědčí pro poruchu NS přenosu
- AntiAchR : 0
- Mitochondrie : aktivity komplexů II,I+III,IV jsou v normě

- Svalová biopsie : minimální zmnožení mitochondrií subsarkolemálně
- Enzymatické vyš. svalu a fibroblastů : snížená aktivita cytochrom c-oxidasy
- Terapie : výrazná odezva na inhibitory cholinesterázy

- Genetické vyš.(doc. Seeman):

Metoda: přímé sekvenování exonů 11 a 12 genu pro AchR ϵ podjednotka - CHRNE

Výsledek : prokázána 1 patogenní **mutace** ϵ 1267delG v AchR ϵ genu v heterozygotním stavu

Laboratoř molekulární myologie v Mnichově (dovyšetření zbylých exonů CHRNE genu) :

Identifikovány 2 heterozygotní mutace CHRNE IVS7-2A>G a 1267delG, následkem je deficience AchR na NS ploténce

Video



K.G, 2002

- RA : negativní
- OA: rizikové těh., amniocentéza v pořádku, časté bronchitidy
- NO: od malička vypadala ospalá a unavená, nikdy normálně nepohybovala očními bulby, poklesy víčka horší k večeru, kolébavá chůze, svalová únava, mluví nosem
- EMG : repetitivní stimulace-bez patologického dekrementu, single fiber neměla
- Mitochondriální vyš.: snížená aktivita komplexu I.dýchacího řetězce, nelze rozhodnout zda primární nebo sekundární postižení

Genetické vyš.(doc. Seeman):

Metoda: přímé sekvenování exonů 11 a 12 genu pro AchR
ε podjednotka - CHRNE

Výsledek : prokázaná 1 patogenní **mutace** ε1267delG v
AchR ε genu v heterozygotním stavu

Laboratoř molekulární myologie v Mnichově (dovyšetření
zbylých exonů CHRNE genu) :

Identifikovány 2 heterozygotní mutace CHRNE 155G>A a
1267delG – následkem je deficience AchR

Video



Autoimunitní/kongenitální myastenické možné souvislosti

- u kongenitálních myastenických syndromů, které jsou dnes již velmi dobře geneticky definovány vede absence molekul proteinů v oblasti nervosvalové ploténky k poruše nervosvalového přenosu
- **nelze vyloučit, že mutace genů, kódujících tyto molekuly hraje roli i u získané autoimunitní MG**
- je předpoklad, že stanovením genetických polymorfizmů a mutací vytypovaných genů u jednotlivých subtypů nemoci (MG s protilátkami anti AChR, protilátkami anti MuSK, seronegativních MG a MG asociované s thymomy) lze blíže objasnit imunopatogenezi onemocnění na úrovni molekulárně biologických abnormit v oblasti AChR, MuSK, agrinu a dalších molekul na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky

- Děkuji za pozornost.