

Kongenitální myasthenické syndromy - CMS

Josef Kraus

Klinika dětské neurologie, UK 2. LF a FN Motol, Praha

XVI I. Neuromuskulární symposium, Brno, 21. – 22. dubna 2006

Kongenitální myasthenické syndromy

- dědičné choroby – AR > AD
- omezení zóny bezpečnosti n.s. přenosu
- porucha n.s. přenosu

- ne-autoimunitní základ
- heterogenní skupina

- unavitelnost a svalová slabost ~ MG
- 2 % myasthenií (12)
- některé se manifestují až v dětství či po pubertě

Dělení kong. myastenic. syndromů

- podle anatomické lokalisace mutovaného proteinu
- presynaptické : 8 %
- synaptické : 16 %
- postsynaptické : 76 %

Presynaptické defekty (8 %)

- kongenit. MG s episodickou apnoí (familiál. infantilní) defekt resyntézy ACh a tvorby vesikulů cholin acetyltransferáza (ChAT) – 10q11.2

Synaptické defekty (16 %)

- deficit AChE (acetylcholinesterázy)
- příčina: mutace – Col Q kolagen. části
 - PRAD (prolin rich attachment domain)
- 4. nejčastější; autosomálně recesivní; CH 3p2
- obleněná reakce zornic
- refrakterní na léčbu inhibitory AChE
- repetitivní CMAP po jednom stimulu

Postsynaptické defekty (76 %)

- porucha funkce AChR : kinetika a redukce počtu
- abnormální kinetika :
 - slow AChR channel syndrome
 - fast AChR channel syndrome
- deficit množství: mutace AChR; nejčastěji ϵ -epsilon
- defekt plectinu, mutace MuSK, mutace SCNA4

Abnormální funkce AChR

<u>forma</u>	<u>slow-channel</u>	<u>fast-channel</u>
dědičnost	< dominantní	recesivní
efekt mutace	gain of function	loss of function
pokles EPP	pomalý	rychlý
otevření	prolongované	krátké
stav otevření	stabilní	nestabilní
stav zavření	nestabilní	stabilní
patologie	endplate myopatie	
odpověď na tp.	quinidin, fluoxetin	3,4-DAP, i-AChR

Klinický obraz

- začátek : raný až dětství
 později : slow-channel sy; familial. LG m.
- slabost : oční, bulbární, dýchací, generalisovaná
 extense ruky : deficit AChE; slow-channel sy
 obleněný pupil. reflex : deficit AChE
- unavitelnost a fluktuace : CMG s episodickou apnoí
- episody apnoe : CMG s EA, fast-channel sy

Klinický obraz

- arthrogryposa :
 - MG syndrom s AMC - δ -AChR „short activation“
 - CMG s mutací rapsynu - redukce exprese AChR
- CMG s faciální malformací - rapsyn 11p11
- Familial Limb-Girdle myasthenia - kontraktury

Pomocné metody

- protilátky AChR : absence (matka; 15% seroneg.)
- tensilonový test : (+) často
(-) deficit ploténkové AChE
- EMG : dekrement : (+) obvykle 2 Hz
(-) CMS s episod. apnoí (asympt)
po 10 Hz několik min. (+)

repetitivní CMAP : deficit AChE
slow-channel sy

- biopsie NMJ: AChE, AChR, agrin, B₂-laminin,
utrofin, rapsyn, mikro-elektrofyziol.

Léčba nespecifická

- podstatná
- péče o ventilaci
- okamžitá terapie dyspnoe
- prevence : infekcí
- malnutrice z poruch polykání
- ortopedické kontroly : skoliosa
kontraktury

Léčiva

- deficit ChAT: i-AChE; profylaxe a parenterálně
- deficit AChE: ne i-AChE; efedrin
- jednoduchý deficit AChR: i-AChE, 3,4-DAP
- slow-channel CMS: quinidin, fluoxetin; ne 3,4-DAP
- fast-channel CMS: i-AChE, 3,4-DAP
- deficit rapsynu: i-AChE, někteří 3,4-DAP
- deficit plectinu: 3,4-DAP
- myasthenie Na⁺-kanálu: i-AChE, acetazolamid
- LG-myastenie: i-AChE, někteří efedrin
- presynaptické CMS: i-AChE, 3,4-DAP, efedrin

Dif. dg. oftalmoplegie

- Nejčastější mutace v populaci postihuje epsilon-podjednotku
- u nás diagnostikováno již 12 pacientů
(Doc. MUDr. P. Seeman, PhD)
- A common mutation (epsilon1267delG) in congenital myasthenic patients of Gypsy ethnic origin
- Neurology 1999; 53: 1564-1569

Dif. dg. oftalmoplegie

- myasthenia gravis pseudoparalytica
- myotonické syndromy
- myopatie okulární
- mitochondriální onemocnění
oftalmoplegia plus, syndrom Kearns-Sayre
- myositis orbitalis
- syndrom vrozené fibrosy
- botulismus
-
- kongenitální myastenické syndromy