

AUTOIMUNITNÉ SPEKTRUM  
MYASTÉNIE GRAVIS  
A JEJ IMUNOPATOGENETICKÁ  
KLASIFIKÁCIA

Peter Špalek

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia

Neurologická klinika SZU

FNsP Ružinov, Bratislava

## MG – heterogénne ochorenie: imunopatogeneticky, klinicky a reakciou na liečbu

- Autoprotilátky - proti AChR, MuSK, titin
- Klinická variabilita -pohlavie, vek, MG príznaky
- Týmus - hyperplázia, tymóm, atrofia
- HLA
- Rozdielna reakcia na liečbu (TE, ICHE)
- Nie je k dispozícii žiadny terapeutický postup, ktorý by bol účinný u všetkých pacientov s MG

# IMUNOPATOGENETICKÁ KLASIFIKÁCIA GENERALIZOVANEJ MG

Protilátka	AChR			MuSK	Séronegat.
Výskyt %	10%	30%	45%	7%	8%
Týmus	tymóm	hyp	atrofia	normálny	hyperplázia
Vek pri vzniku	každý	<45r	>45r	> 1 rok	každý vek
Pohlavie M : Ž	1:1	1:3	2:1	1:4	1:2

# SÉROPOZITÍVNA MG

## AUTOPROTILÁTKY proti AChR

- 80-85% pac. s MG
- Sú polyklonálne, hlavne IgG1 a IgG3
- Autoprotilátky spôsobujú redukciu ACh rr
  - komplementom sprostredkovaná lýza
  - modulačným vplyvom na degradáciu a regeneráciu rr.
  - funkčnou („imunofarmakologickou“) blokádou rr.
- MG klinicky manifestná ak počet ACh rr sa zníži o 75-80%

# SÉROPOZITÍVNA MG AUTOPROTILÁTKY proti AChR

- Veľkosť titrov medzi jednotlivými pacientami kolíše a nekoreluje so závažnosťou MG
- 3 formy séropozitívnej MG s rôznou imunopatogenézou :
  - a) hyperplázia týmusu
  - b) atrofia týmusu
  - c) tymóm

# 1. Séropozitívna MG proti AChR a s hyperpláziou týmusu

- Týmus: hyperplázia (intratýmusová imunopatog. MG; myoidné bb s ACh rr na epiteliálnych bb)
- Výskyt: **30%** zo všetkých foriem MG
- Vek pri vzniku: < 45 rokov
- Pohlavie: Ž : M – 3 : 1
- HLA antigény: A1, B8, DR3, DQ 2
- Liečba:  
Inhibítory CHE, tymektómia, imunosupresia  
PE, IVIg – ÚČINNÉ

## 2. Séropozitívna MG proti AChR s atrofiou týmusu

- Týmus: atrofia
- Výskyt: 40-45% zo všetkých foriem MG
- Vek pri vzniku: > 45 rokov
- Pohlavie: M : Ž – 2 : 1
- HLA antigény: B7, DR7
- Liečba:
  - Inhibítory CHE - dobrý efekt
  - Tymektómia - neefektívna (extratýmusová imunopatogenéza MG)
  - Imunosupresia - veľmi účinná

### 3. SPMG proti AChRR s tymómom

- Týmus: tymóm
- Výskyt: **10-15%** zo všetkých foriem MG
- Vek pri vzniku: každý
- Pohlavie: M : Ž – 1 : 1
- MG pri tymóme: je vždy SPMG
- Tymómy per se nespôsobujú ťažšie formy MG
- Tymómy neprodukujú myoidné bunky, AChR
- Extratýmusová imunopatogenéza MG



### 3. SPMG proti AChRR s tymómom

- Tymómy exprimujú celý rad antigénov – najmä titin a ryanodinový receptor
- Autoprotilátky proti titinu – obligátny nález
  - je korelát medzi výškou titru a závažnosťou MG
  - po operácii - zreteľný pokles
- 30% pac. má asociované ďalšie autoimunitné ochorenie:
  - Hematologické och, tyreoiditídy, myokarditídy
  - PM, NMT, limbická encefalitída, Morvanov sy, LEMS
- Tymektómia – rieši tymóm, nie MG !
- Inhibítory cholínesterázy - účinné
- Imunosupresívna liečba, IVIg, PE - účinné

# SÉRONEGATÍVNA MG

- 15% pac. s MG nemá protilátky proti ACh rr. - SNMG
- SNMG - sprostredkovaná cirkulujúcimi autoprotiľatkami:
  - po PE klinické zlepšenie
  - aplikácia sér, IgG pac. so SNMG – u zvierat vyvolá experimentálny model myasténie
- Dve formy SNMG
  1. SNMG s autoprotiľatkami proti MuSK (7%)
  2. SNMG bez autoprotiľátok proti AChR a MuSK

## 4. SNMG s autoprotiľátkami proti MuSK

- Týmus: normálny/atrofia
- Výskyt: 7% zo všetkých foriem MG  
40% zo SNMG
- Vek pri vzniku: > 1 rok
- Priemerný vek pri vzniku je o 10-12 r. nižší ako pri SPMG
- Pohlavie Ž : M – 4 : 1
- HLA: DR 14, DQ5

## 4. SNMG s autoprotiľátkami proti MuSK

- MuSK – povrchový receptorický protein
- MuSK a agrín - kľúčovú úlohu pri vývoji a formácii NM spojenia
- Hypotéza – autoprotiľátky proti extracelulárnej časti MuSK spôsobujú inhibíciu agrínom indukovanej aktivácie MuSK, čo vedie k redukcii agregácie, clusteringu ACh receptorov.

## 4. SNMG s autoprotiľátkami proti MuSK

- Myast. príznaky sú výraznejšie ako pri SPMG
- Medzi závažnosťou myasténie a výškou titra protilátok proti MuSK nie je korelát
- 3 generalizované klinické typy:
  - v popredí okulo-facio-bulbárna symptomatológia
  - dominantné postihnutie šijového, ramenného a resp. sv.
  - generalizovaná sympt. neodlíšiteľná od SPMG
  - Popísané – aj okulárne formy, izolované postihnutie extenzorov šije a rôzne iné

## 4. SNMG s autoprotílátkami proti MuSK

Kombinovaný výskyt SNMG s autoprotílátkami proti MuSK a SPMG – bol popísaný v Anglicku a Španielsku.

Tranzitórna neonatálna myasténia

transplacentárny prienik autoprotílátok proti MuSK.

Výskyt autoprotílátok proti MuSK – nebol popísaný u myastenikov s tymómom.

## 4. SNMG s autoprotiľátkami proti MuSK

- Rozdielna reakcia na inhibítory CHE
  - 1/3 pac. reaguje priaznivo
  - 50% pac. reagujú nevýrazne alebo vôbec
  - niektorí pac. prejavy intolerancie s nežiadúcimi muskarínovými a nikotinovými príznakmi
  - popísaná aj hypersenzitivita so zvýraznením myastenických príznakov

Príčina rôznej reaktivity na ICHE – nie je známa.

## 4. SNMG s autoprotiľátkami proti MuSK

- 30% pac. má v prvých rokoch och. nestály priebeh s častými exacerbáciami a častou potrebou plazmaferézy.
- Tymektómia – neefektívna. Nie je indikovaná.
- Imunosupresia – účinná  
K zabezpečeniu klinického zlepšenia je potrebná v priemere vyššia udržovacia dávka ako pri SPMG.



## 5. SNMG bez A1 proti AChR a MuSK

- Žiadne autoprotiľátky
- Týmus: hyperplázia (intratýmusová imunopatogenéza MG)
- Výskyt: 8% zo všetkých foriem MG
- Vek: vzniká v každom veku
- Pohlavie: Ž : M – 2 : 1

## 5. SNMG bez AI proti AChR a MuSK

- Angela Vincent – táto forma SNMG môže byť podmienená veľmi nízkymi hladinami cirkulujúcich autoprotiátok proti AChR, ktoré nie sú detekovateľné súčasnými vyš. metodikami.
- Je však možné, že ide o imunologicky a klinicky heterogénne ochorenie.

## 5. SNMG proti AChR aj proti MuSK

- Inhibítory CHE – účinné
- Tymektómia – účinná
- Imunosupresia – výborný efekt
- Plazmaferéza – účinná
- IVIg – účinný

# PENICILAMÍNOM INDUKOVANÁ SPMG

Vznik: najč. u pac. s reumatoidnou artritídou, i pri Wilsonovej chorobe a primárnej biliárnej cirhóze liečenej penicilamínom.

Autoprotilátky proti AChRR: prítomné.

HLA antigény: asociácia s Bw35 a s DR1

Prognóza: 1. Po vysadení penicilamínu sa príznaky MG zmierňujú a cca po 6-8 mes. vymiznú. Nie „pravá“ MG.

2. Vzácne – po vysadení p. príznaky pretrvávajú alebo sa zväčšujú. Ide o demaskovanie autochtónnej MG.