

Kongenitálny myastenický syndróm

MUDr. Miriam Kolníková¹, doc. MUDr. Pavol Sýkora, CSc.¹, doc. MUDr. Pavel Seeman, PhD.²

¹ Klinika detskej neurológie LF UK a DFNSP, Bratislava

² Centrum lekárskej genetiky, Gennet Praha

Autori uvádzajú kazuistiku rómskeho dievčatka s kongenitálnym myastenickým syndrómom a respiračnými ťažkosťami. U dieťaťa s hypotóniou a svalovou slabosťou sa po aspirácii rozvinula závažná respiračná insuficiencia, ktorá pretrvávala aj po vyliečení aspirácie a infekcie. Klinický obraz, priebeh ochorenia a efekt liečby piridostigmínom poukázal na kongenitálny myastenický syndróm (KMS), ktorý bol potvrdený nálezom mutácie ϵ 1267delG v homozygotnom stave. Táto mutácia sa veľmi často vyskytuje u Rómov a často postihuje viacerých členov rodiny vo viacerých generáciách.

Kľúčové slová: kongenitálny myastenický syndróm, nervovosvalová platnička, respiračná insuficiencia, svalová slabosť, acetylcholinový receptor.

Pediatr. prax, 2009, 10 (5): 268–269

Na Klinike detskej neurológie v Bratislave sme od roku 2005 vyšetrili 10 detí s podozrením na kongenitálnu myasténiu, z toho 8 Rómov. Uvádzame kazuistiku jedného z nich s geneticky potvrdenou anomáliou acetylcholinového receptora.

Kazuistika

8-ročné dievčatko zo 4. fyziologickej gravidity, pôrod v termíne, p.hm. 3 300 g, z osobnej anamnézy je údaj, že neprosplávala, sedela ako 10 mes., chodila okolo 2 rokov, preto bola sledovaná v neurologickej ambulancii ako hypotonický syndróm. V 2. roku života bol realizovaný syntostigmínový test a suponovaný myastenický syndróm. Na ďalšie kontroly rodičia nechodili a dievčatko sa vytratilo z neurologického dispenzára. Vo veku 8 rokov prekonala príhodu s aspiráciou a bola prijatá do nemocnice v mieste bydliska. Pre postupný vývoj významného dyspnoe bolo urobené bronchoskopické vyšetrenie s nálezom potravy v dýchacích cestách. Pri bronchodilatačnej liečbe, kortikoterapii a ATB sa stav dieťaťa zlepšil, ale do 24 hod. znova vznikla respiračná insuficiencia. Z klinického obrazu bolo vyslovené podozrenie na myastenický syndróm. Intravenózne podávaný syntostigmín podstatne zlepšil stav a dievčatko previezli na našu kliniku. Pri prijatí je pacientka mobilná, je prítomná rinolália, známky svalovej slabosti a výrazné poruchy okulomotoriky s ptózou a nepohyblivosťou bulbov. V priebehu dňa je stav stále stabilizovaný a k večeru dochádza opäť k rozvoju respiračnej tiesne a poklesu saturácií. Dieťa musí byť monitorované a liečené 2 dni na oddelení intenzívnej medicíny, kde sme začali podávať pyridostigmín s postupným zvyšovaním dávky. Realizovali sme vyšetrenie protilátok proti AchR, ktoré bolo v norme. DNA vyšetrenie potvrdilo mutáciu ϵ 1267delG,

ktorá je príčinou anomálie acetylcholinového receptora s jeho následnou nedostatočnosťou.

Diskusia

Myasténia je ochorenie s poruchou prenosu vzruchu z nervu na sval. Z presynaptického zakončenia terminálneho neurónu sa nervovým impulzom uvoľní veľké množstvo acetylcholínu do synaptickej štrbiny a viaže sa na špecifické receptory na postsynaptickej membráne. Celý proces prenosu je ukončený odstránením acetylcholínu difúziou alebo acetylcholinesterázou. Pri klasickej myasténii dochádza k poškodeniu acetylcholinových receptorov protilátkami cirkulujúcimi v krvi. Liečba je pyridostigmínom (reverzibilným inhibítorom acetylcholinesterázy), imunosupresívami a thymektómiou.

Kongenitálny myastenický syndróm (KMS) sú geneticky podmienené ochorenia nervovosvalového prenosu (1–7). Ide o skupinu chorôb klinicky charakterizovaných svalovou slabosťou postihujúcou očné, bulbárne svaly a svaly končatín, pričom nie je postihnutý myokard a hladké svaly. Porucha sa môže manifestovať v novorodeneckom veku alebo v prvých mesiacoch života, menej často okolo 2. roku života a zriedkavo v dospelosti. Priebeh závisí od veku vzniku a charakteru poruchy. V novorodeneckom období je hlavným príznakom slabý plač, problémy s kŕmením, celková slabosť a ptóza. Neskôr je v popredí rinolália, poruchy chôdze a únavnosť zhoršujúca sa v priebehu dňa a spojená s nevykonnosťou. Významná je tiež porucha okulomotoriky. V niektorých prípadoch je KMS združený s deformitami chrbtice, faciálnou stigmatizáciou a myopatiou. Deti majú normálne intelektové schopnosti (1).

Diagnóza KMS je založená na:

1. anamnéze a klinickom obraze,

2. elektromyografickom náleze poklesu akčného potenciálu pri nízkej frekvencii stimulácie,
3. neprítomnosti protilátok proti acetylcholinovému receptorom a svalovej špecifickej kináze (MuSK),
4. nepriamo, pri neúspešnej liečbe myasténie gravis kortikoidmi a imunosupresívami,
5. DNA vyšetrením.

Patologické gény u pacientov s KMS kódujú jednotlivé podjednotky acetylcholinového receptora (ϵ AChR, α AChR, β AChR, δ AChR), kolagénové časti acetylcholinesterázy (COLQ) a cholinacetyltransferázy (CHAT), platničkový rapsýn (RAPSN), sodíkový kanál priečne pruhovaného svalu (SCN4A) a svalovo špecifický receptor pre tyrozínkinázu (MUSK).

Podľa lokalizácie poruchy na nervovosvalovej platničke sa rozdeľuje KMS na presynaptický, synaptický a postsynaptický. Medzi presynaptické poruchy patrí defekt acetylcholinovej resyntézy (KMS-EA) spôsobený mutáciou v géne CHAT. Synaptická porucha je spôsobená deficitom acetylcholinesterázy v géne COLQ. Postsynaptická forma má mutácie, ktoré vedú k zmene acetylcholinového receptora a rýchlych a pomalých kanálov (CHRNE, CHRND, CHRNA1, CHRNB1). Ďalšia je porucha syntézy platničkového rapsínu a porucha sodíkových kanálov kostrového svalu (gén SCN4A).

V diferenciálnej diagnóze KMS je potrebné vylúčiť séronegatívne formy myasténie gravis a tranzitnú neonatálnu formu myasténie myastenických matiek s prestupom protilátok z matky na plod. Spinálna muskulárna atrofia, kongenitálne myopatie a anomálie mozgového kmeňa s poruchami dýchania môžu napodobňovať obraz KMS (1, 4).

U väčšiny pacientov s KMS je efektívna liečba inhibítormi AchE, niektoré syndrómy sú však

refraktérne a porucha COLQ sa liečbou pyrido-stigmínom dokonca zhoršuje. Alternatívne alebo v kombinácii sa používajú blokátory draslíkových kanálov 3,4-diaminopyridín (2). Terapeutický efekt fluoxetinu je možný u syndrómu pomalého kanála a eferín pri deficite acetylcholínerstézy (COLQ) (4).

Náš pacient má postsynaptickú formu KMS s poruchou v podjednotke acetylcholínového receptora a mutáciu génu CHRNE, ktorá zapríčiňuje redukciu počtu a zhoršenie funkcie acetylcholínového receptora. Takýto nález má viac ako 50 % európskych Rómov s KMS.

Záver

KMS je vzácne ochorenie, ale treba naň myslieť zvlášť u detí rómskeho etnika, kde sa vďaka relatívne vysokému výskytu zakladateľskej mutácie (1267delG) vyskytuje častejšie (9). Na KMS treba myslieť u všetkých detí so závažným priebehom bežných respiračných ochorení a s roz-

vojom respiračnej insuficiencie, ktoré sú spojené s poruchami prehltnia, okohybnými poruchami a ptózou. Diagnostika môže byť niekedy ťažká, ale je možnosť potvrdenia diagnózy DNA vyšetrením a nálezom patologického génu. Prognóza u KMS v dôsledku mutácie CHRNE 1267 delG je dobrá a priebeh choroby je vo väčšine prípadov neprogresívny a benígny.

Literatúra

1. Abicht A, Stucka R, Karcagi V, Herczegfalvi A, Horvath R, Mortier W, Schara U, Ramaekers V, Jost W, Brunner J, Janssen G, Seidel U, Schlotter B, Muller-Felber W, Pongratz D, Rudel R, Lochmuller H. A common mutation (epsilon1267delG) in congenital myasthenic patients of Gypsy ethnic origin. *Neurology* 1999; 53: 1564–9.
2. Anlar B, Varli K, Ozdirim E, Ertan M. 3,4-diaminopyridine in childhood myasthenia: double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 1996; 11: 458–61.
3. Barisic N, Muller JS, Paucic-Kirincic E, Gazdik M, Lah-Tomulic K, Pertl A, Sertic J, Zurak N, Lochmuller H, Abicht A. Clinical variability of CMS-EA (congenital myasthenic syndrome with episodic apnea) due to identical CHAT mutations in two infants. *Eur J Paediatr Neurol* 2005; 9: 7–12.

4. Beeson D, Hantai D, Lochmuller H, Engel AG. 126th International Workshop: congenital myasthenic syndromes, 24–26. September 2004, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004; 15: 498–512.

5. Burke G, Cossins J, Maxwell S, Owens G, Vincent A, Robb S, Nicolle M, Hilton-Jones D, Newsom-Davis J, Palace J, Beeson D. Rapsyn mutations in hereditary myasthenia: distinct e. *Neurology* 2003; 61: 826–8.

6. Byring RF, Pihko H, Tsujino A, Shen XM, Gustafsson B, Hackman P, Ohno K, Engel AG, Udd B. Congenital myasthenic syndrome associated with episodic apnea and sudden infant death. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 548–53.

7. Jedlička P, Keler O et al. Speciální neurologie. Galén 2005: 319–323.

8. Ohno K, Engel AG, Shen XM, Selcen D, Brengman J, Harper CM, Tsujino A, Milone M. Rapsyn mutations in humans cause endplate acetylcholine-receptor deficiency and myasthenic syndrome. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 875–85.

9. Seeman P, Sisková D. Autosomal recessive ethnic diseases of Czech Gypsies. *Cas Lek Cesk* 2006; 145(7): 557–562.

MUDr. Miriam Kolníková

Klinika detskej neurológie LF UK a DFNSP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
kolnikova@dfnsp.sk

Tlačová správa

Projekt „Modrá kniha“ divize Nestlé Nutrition prispívá k odbornému vzdelávaniu lekárov

Praha, 12. 10. 2009 – **V říjnu 2009 se do rukou pediátrů dostane nová publikace na téma „Celiakie a kojenci“.** Projekt „Modrá kniha“, který se tak doplní již o sedmý odborný titul, je specializovaný vzdělávací projekt pro českou a slovenskou odbornou lékařskou veřejnost, připravený týmem kojenecké výživy divize Nestlé Nutrition.

Projekt se opírá o mezinárodní odborné zázemí Nestlé, především o zkušenosti ústavu Nestlé Nutrition Institute a série publikací Annales Nestlé, které jsou uznávaným mezinárodním zdrojem vědeckých poznatků především pro klinické lékaře v oboru pediatrie. Nejde o běžný překladatelský počín v oblasti odborné literatury. V rámci projektu „Modrá kniha“ jsou každoročně vybírána původní témata, zajímavá pro českou i slovenskou odbornou lékařskou veřejnost, a odborné závěry jsou zároveň doprovázeny praktickými návody pro odbornou praxi. První „Modrá kniha“ byla vydána již v roce 2003 a každým rokem je řada rozšiřována o další témata.

„Na těchto publikacích s námi každoročně spolupracují naše nejvýznamnější lékařské kapacity ze špičkových klinických pracovišť z oborů dětské gastroenterologie, imunologie, pediatrie a neonatologie. Vždy vybíráme témata, která jsou zajímavá a osloví nejen klinické lékaře, ale i širokou pediatrickou veřejnost. Tyto nové poznatky, které doplňují vzdělávání lékařů, se týkají praxe a často diskutovaných témat“, uvádí Ing. Jitka Špillerová, ředitelka týmu kojenecké výživy Nestlé Nutrition pro ČR a SR.

MUDr. Sabina Legnerová, manažerka pro komunikaci s lékaři, doplňuje: „Projekt „Modrá kniha“, opírající se o spolupráci s odbornými lékařskými kapacitami, je svého druhu jedinečný. Díky němu získávají informace nejen lékaři z řad pediátrů, ale i studenti na lékařských fakultách, pro které jsou často „Modré knihy“ základním aktuálním materiálem z oboru dětské výživy a gastroenterologie“.

V minulosti probíhal „křest“ publikace na půdě 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy za účasti významných lékařských kapacit a za podpory děkana 1. LF UK prof. MUDr. Tomáše Zimy, DrSc., MBA. Od roku 2008 probíhá křest „Modré knihy“ na společném česko – slovenském setkání dětských gastroenterologů, které vloni proběhlo v Trenčianskych Teplicích pod vedením MUDr. Jarmily Kabátové, předsedkyně Sekce dětských gastroenterologů Slovenské gastroenterologické společnosti. **Letošní křest proběhne na konferenci „Pracovní dny dětské gastroenterologie a výživy“ (Nymburk, 15.–17. 10.), jejímž prezidentem je prim. MUDr. Pavel Frühauf, CSc.** Nestlé Nutrition začala při této příležitosti od roku 2008 udělovat za přínos dětské gastroenterologii „Medaili Henriho Nestlé“, která připomíná počátky kojenecké výživy, spojené právě se jménem Nestlé.

Společnost Nestlé je průkopníkem v oboru kojenecké výživy s tradicí od roku 1867, kdy lékárník Henri Nestlé ve Švýcarsku poprvé vyvinul tzv. mléčnou moučku – první náhražku mateřského mléka pro kojence. Není bez zajímavosti, že registrace tzv. „Nestléovy dětské moučky“ pro náš trh proběhla již v roce 1890 a že před rokem 1948 vyráběla Nestlé v Československu kojeneckou výživu ve dvou tehdy moderních závodech – v Moravském Krumlově a v Hlinsku. Od roku 1992 se Nestlé vrátila na náš trh. Na prodej nejmodernějších výrobků kojenecké výživy se zaměřuje tým kojenecké výživy, který je součástí specializované divize Nestlé Nutrition, působící v rámci společnosti Nestlé Česko s.r.o. v ČR a Nestlé Slovensko s.r.o. v SR.

Kontakt pro médiá:

Martin WALTER,
Corporate Affairs Manager Nestlé Česko/Nestlé Slovensko
+ 420 261 322 976, Martin.Walter@cz.nestle.com