

ACTA CLINICA

Bolesti neuromišićne spojnice

prof dr SLOBODAN APOSTOLSKI, GOST UREDNIK

VOLUMEN 6 ● BROJ 2 ● JUL 2006.

Klinički centar Srbije, BEOGRAD

UREDNIK

Profesor dr sc. med. Dragan Micić, dopisni član SANU

SEKRETAR

Docent dr sc. med. Aleksandra Kendereški

REDAKCIJA

Profesor dr sc. med. Slobodan Apostolski

Profesor dr sc. med. Zorana Vasiljević

Profesor dr sc. med. Dragoslava Đerić

Profesor dr sc. med. Vojko Đukić

Profesor dr sc. med. Petar Đukić

Profesor dr sc. med. Vladimir Kostić, dopisni član SANU

Profesor dr sc. med. Zoran Krivokapić, FRCS

Profesor dr sc. med. Zoran Latković

Profesor dr sc. med. Tomica Milosavljević

Profesor dr sc. med. Dragan Micić, dopisni član SANU

Profesor dr sc. med. Milorad Pavlović

Profesor dr sc. med. Predrag Peško

Profesor dr sc. med. Nebojša Radunović

Profesor dr sc. med. Ruben Han

IZDAVAČKI SAVET

Akademik profesor dr sc. med. Ljubiša Rakić, predsednik

Akademik profesor dr sc. med. Vladimir Bošnjaković

Profesor dr sc. med. Vladimir Bumbaširević, dopisni član SANU

Akademik profesor dr sc. med. Živojin Bumbaširević

Profesor dr sc. med. Felipe F. Casanueva, Španija

Profesor dr sc. med. Bogdan Đuričić, dopisni član SANU

Akademik profesor dr sc. med. Vladimir Kanjuh

Profesor dr sc. med. Joseph Nadol, SAD

Akademik profesor dr sc. med. Miodrag Ostojić

Profesor dr sc. med. Michel Paparella, SAD

Akademik profesor dr sc. med. Ivan Spužić

Akademik profesor dr sc. med. Vojin Šulović

Akademik profesor dr sc. med. Veselinka Šušić

RECENZENTI

Profesor dr sc. med. Petar Đukić, Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije

Profesor dr sc. med. Milorad Pavlović, Institut za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije

Profesor dr sc. med. Nebojša Radunović, Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije

LEKTOR

Vesna Kostić

SPISAK DO SADA IZDATIH BROJEVA ČASOPISA ACTA CLINICA:

2001. godina (Volumen 1):

Broj 1. (decembar) HIV infekcija – Gost urednik Đorđe Jevtović

2002. godina (Volumen 2):

Broj 1. (april) *Helicobacter pylori* - Gost urednik Tomica Milosavljević

Broj 2. (avgust) Opstipacija - Gost urednik Zoran Krivokapić

Broj 3. (novembar) Interventna radiologija u klinickoj medicini - Gost urednik Željko Marković

2003. godina (Volumen 3):

Broj 1. (mart) Bolničke infekcije - Gost urednik Milorad Pavlović

Broj 2. (jun) Nagluvost i gluvoća - Gost urednik Dragoslava Đerić

Broj 3. (novembar) Prelomi kuka - Gost urednik Borislav Dulić

2004. godina (Volumen 4):

Broj 1. (februar) Hronična opstruktivna bolest pluća - Gost urednik Vesna Bošnjak-Petrović

Broj 2. (jun) Funkcionalna ispitivanja u endokrinologiji - Gost urednik Svetozar Damjanović

Suplement 1. (jun) Trakcione povrede brahijalnog pleksusa - Gost urednik Miroslav Samarđić

Broj 3. (oktobar) Glavobolje - Gost urednik Jasna Zidverc-Trajković

2005. godina (Volumen 5):

Broj 1. (februar) Biološki efekti jonizujućeg zračenja - Gost urednik Ruben Han

Broj 2. (maj) Preventabilno slepilo - Gost urednik Zoran Latković

Broj 3. (oktobar) O depresijama - Gost urednik Vladimir Paunović

2006. godina:

Broj 1. (mart) Akutni koronarni sindrom – Gost urednik Zorana Vasiljević

Sledeći brojevi:

2006. godina:

3. Veštačke valvule – Gost urednik Petar Đukić

GOST UREDNIK

SLOBODAN APOSTOLSKI, dr.sci.med, specijalista neuropsihijatrije, pomoćnik direktora Instituta za neurologiju Kliničkog Centra Srbije, Beograd i redovni profesor na katedri za neurologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta.

SARADNICI

PETAR ĐUKIĆ, dr.sci.med, specijalista kardiohirurgije Instituta za kardiovaskularne bolesti Kliničkog Centra Srbije, Beograd, i redovni profesor na katedri za hirurgiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

DRAGANA LAVRNIĆ, dr.sci.med, specijalista neuropsihijatrije Instituta za neurologiju Kliničkog Centra Srbije, Beograd i vanredni profesor na katedri za neurologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

ZORICA STEVIĆ, dr.sci.med, specijalista neuropsihijatrije Instituta za neurologiju Kliničkog Centra Srbije, Beograd i docent na katedri za neurologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

VIDOSAVA RAKOČEVIĆ-STOJANOVIĆ, dr.sci.med, specijalista neurologije Instituta za neurologiju Kliničkog Centra Srbije, Beograd i docent na katedri za neurologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

RAJKO TRIKIĆ, primarius, specijalista neuropsihijatrije, doskorašnji šef kabineta za kliničku elektromioneurografiju Instituta za neurologiju Kliničkog Centra Srbije, Beograd

SANJA PAVLOVIĆ, mr.sci., specijalista neuropsihijatrije i klinički elektromiografer, KBC « Bežanijska kosa », Beograd

IVANA BASTA, mr.sci., specijalista neurologije i klinički neuroimunolog Instituta za neurologiju Kliničkog Centra Srbije, Beograd

ANA NIKOLIĆ, specijalista neurologije i klinički elektromiografer Instituta za neurologiju Kliničkog Centra Srbije, Beograd

IVAN MARJANOVIĆ, lekar na akademskoj specijalizaciji iz neurologije medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

SANDRA APOSTOLSKI, lekar na akademskoj specijalizaciji iz neurologije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

SADRŽAJ

Bolesti neuromišićne spojnice	9
<hr/>	
Slobodan Apostolski	
Poremećaji neuromišićne transmisije kod odojčadi i dece	14
<hr/>	
Vidosava Rakočević-Stojanović, Rajko Trikić, Ivana Basta, Ana Nikolić, Zorica Stević, Sanja Pavlović, Dragana Lavrnić	
Stečena autoimunska mijastenija gravis	27
<hr/>	
Dragana Lavrnić, Petar Đukić, Vidosava Rakočević-Stojanović, Zorica Stević, Rajko Trikić, Ivana Basta, Sanja Pavlović, Ana Nikolić, Ivan Marjanović, Slobodan Apostolski	
Lambert-Eaton-ov mijastenični sindrom	50
<hr/>	
Zorica Stević, Vidosava Rakočević-Stojanović, Rajko Trikić, Sanja Pavlović, Sandra Apostolski, Dragana Lavrnić	
Stečena neuromiotonija	58
<hr/>	
Slobodan Apostolski, Rajko Trikić, Sanja Pavlović, Dragana Lavrnić, Zorica Stević, Vidosava Rakočević-Stojanović, Ivana Basta, Ana Nikolić	
Botulizam	63
<hr/>	
Ivana Basta, Ana Nikolić, Sandra Apostolski, Ivan Marjanović, Vidosava Rakočević-Stojanović, Zorica Stević, Dragana Lavrnić	
Poremećaji neuromišićne transmisije pod dejstvom lekova i toksina	73
<hr/>	
Ana Nikolić, Ivana Basta, Ivan Marjanović, Sandra Apostolski, Vidosava Rakočević-Stojanović, Dragana Lavrnić	
Uputstvo autorima	84
<hr/>	

PREDGOVOR



PROF. DR SLOBODAN APOSTOLSKI
Gost urednik

Bolesti neuromišićne sinapse predstavljaju oblast interesovanja neurologa, anesteziologa, infektologa, toksikologa i kliničkih farmakologa. U okviru neuroloških istraživanja neuromišićne sinapse najveći doprinos otkrićima poremećaja neuromišićne transmisije dali su neurofiziolozi, neuropatolozi, farmakolozi, klinički neurolozi i elektromiograferi a u novije vreme i neuroimunolozi i molekularni biolozi. S obzirom da bolesti neuromišićne sinapse najčešće karakteriše akutni razvoj mišićnih paraliza, ponekad sa rizikom za razvoj respiratorne insuficijencije, posebno kliničko interesovanje u ovoj oblasti nalaze specijalisti urgentne medicine. Od svih bolesti iz ove grupe posebno mesto zauzima myasthenia gravis, sa svim svojim varijetetima, pre svega zbog kompleksne etiologije, raznolikog kliničkog ispoljavanja, komplikovanog dijagnostičkog pristupa, specifičnih metoda lečenja i neizvesne prognoze.

Pre trideset godina je najveći broj bolesnika sa teškim oblicima bolesti neuromišićne sinapse lečen u Respiratornom centru Klinike za infektivne i tropske bolesti u Beogradu. I pored primene svih tada poznatih metoda lečenja, učestalost respiratorne insuficijencije a samim tim i smrtnost od ovih bolesti je bila visoka. Izuzetno brz razvoj istraživanja u ovoj oblasti i klinička primena ostvarenih saznanja kao i razvoj jedinica za intenzivnu negu umanjio je desetostruko stopu smrtnosti najtežih bolesnika i omogućio uspešno lečenje i izlečenje kod više od polovine od ukupnog broja bolesnika.

Odeljenje za neuromišićne bolesti Instituta za neurologiju Kliničkog Centra Srbije svojim radom obuhvata i bolesti neuromišićne sinapse. Sa pionirskim radovima Prof. Dr Jelene Gospavić, doajena moderne kliničke neurologije u Srbiji, utemeljenja su rana klinička iskustva, unapredjeni dijagnostički postupci, ostvarene saradnje sa inostranim

istraživačkim centrima i ostvareni uslovi za razvoj i sadašnji uspešan rad odeljenja. U poslednjih trideset godina, odeljenje je postalo referentni republički centar za miasteniju gravis što je podrazumevalo diferencijalno dijagnostički pristup i istraživanje i svih drugih bolesti neuromišićne sinapse. Uspešan rad odeljenje je ostvaren zahvaljujući timskom radu i tesnom stalnom saradnjom sa imunolozima, histolozima, transfuziolozima, anesteziolozima, infektolozima, hiruzima i lekarima praktično svih drugih specijalnosti. Iskustva stečena kliničkim radom i istraživanjima su do sada krunisana sa više magistarskih i doktorskih radova, velikim brojem publikovanih naučnih radova i monografijama.

Cilj ove zbirke radova o bolestima neuromišićne sinapse je bio da se sažeto prikažu najnovija naučna saznanja i klinički podaci o ovim bolestima kao i da se predlože doktrinarni terapijski stavovi. Autori radova su svi lekari Odeljenja za neuromišićne bolesti Instituta za neurologiju Kliničkog Centra Srbije. U njihovo i u svoje lično ime izražavamo zahvalnost uredniku časopisa "Acta Clinica" na prihvatanju predložene teme i radova uz osećaj da će pisanje ovih tekstova omogućiti mnogim lekarima da na jednostavan i brz način steknu najnovije informacije o poremećajima neuromišićne transmisije.

gost urednik
prof dr Slobodan Apostolski

BOLESTI NEUROMIŠIĆNE SPOJNICE

Slobodan Apostolski

Institut za neurologiju Kliničkog Centra Srbije, Beograd

Adresa autora:

Profesor Dr Slobodan Apostolski, Institut za neurologiju KCS, 11000 Beograd, Dr Subotića 6, Srbija

E-mail:sapostolski@mail.neurologija.bg.ac.yu

DISEASES OF THE NEUROMUSCULAR JUNCTION

Slobodan Apostolski

Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Authors address:

Slobodan Apostolski, MD, PhD, Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, 11000 Belgrade,

Dr Subotića 6, Serbia; E-mail:sapostolski@mail.neurologija.bg.ac.yu

SAŽETAK

Neuromišićnu spojnicu čine presinaptička membrana završnog dela motornog aksona, sinaptička pukotina i postsinaptička membrana skeletnog mišića. Svaki deo sinapse ima jasno definisanu strukturu i funkciju koja obezbeđuje neuromišićnu transmisiju. Blok neuromišićne transmisije uzrokuje mišićnu zamorljivost i slabost dok njena nekontrolisana aktivnost ima za posledicu spontanu aktivnost mišićnih vlakana. Poremećaj svakog nivoa neuromišićne spojnice daje specifične simptome i kliničke, farmakološke, elektrofiziološke i laboratorijske nalaze. Presinaptički blok oslobađanja acetilholina kod Botulizma i Lambert-Eaton miasteničkog sindroma (LEMS) uzrokuje mišićnu zamorljivost i slabost udruženo sa znacima disautonomije usled bloka oslobađanja acetilholina u vegetativnim ganglijama. Mišićne slabosti pozitivno reaguju na 3-4-diaminopyridine ali ne i na inhibitore holinesteraze, a elektrofiziološki se karakterišu malom amplitudom inicijalnog evociranog potencijala mišića i inkrementnim odgovorom pri visokofrekventnoj repetitivnoj stimulaciji nerva. LEMS se karakteriše serumskim antitelima na kalcijumske kanale P/Q. Smanjena aktivnost holinesteraze u sinaptičkoj pukotini kod kongenitalnog miasteničkog sindroma uzrokuje prekomernu depolarizaciju postsinaptičke membrane i mišićnu paralizu. Stečenu autoimunsku miasteniju gravis, tranzitornu neonatalnu miasteniju gravis i lekovima uzrokovane sindrome postsinaptičkog bloka neuromišićne transmisije karakteriše oštećenje funkcije i strukture nAChR. Glavni osobine postsinaptičkih bolesti su abnormalna zamorljivost i slabost mišića, pozitivan odgovor na inhibitore holinesteraze, dekrementni odgovor pri niskofrekventnoj repetitivnoj stimulaciji nerva, i kod nekih bolesti prisustvo serumskih autoantitela na nAChR, mišićno-specifičnu receptorsku tirozin kinasu (MuSK) i druge antigene skeletnih mišića.

Cljučne reči: neuromišićna spojnica, blok neuromišićne transmisije, mišićna slabost

ABSTRACT

The neuromuscular junction is composed of the presynaptic membrane of the nerve terminal, synaptic cleft and postsynaptic membrane of the skeletal muscle. Each part of the junction has its well defined structure and function which provides neuromuscular transmission. The block of the neuromuscular transmission causes muscle fatigue and weakness while its uncontrolled function is followed by the spontaneous muscle-fiber activity. Disturbance of each part of the neuromuscular junction has its specific symptoms and clinical, pharmacological and laboratory findings. Presynaptic block of the acetylcholine release in Botulism and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) is the cause of muscle weakness and paralysis associated with disautonomia due to the block of acetylcholine

release in vegetative ganglia. Muscle weakness responds to 3-4-diaminopyridine but not to cholinesterase inhibitors, electrophysiologically is characterized by very low amplitude of the initial evoked muscle action potential and incremental response to high-frequency repetitive nerve stimulation. Serum antibodies to P/Q calcium channels characterize LEMS. Reduced acetylcholine esterase activity in some congenital myasthenic syndromes induce excessive depolarization of the postsynaptic membrane and muscle paralysis. An acquired autoimmune myasthenia gravis, neonatal myasthenia gravis and some drug induced disorders of the neuromuscular transmission are caused by damage of the nAChR of the postsynaptic membrane. The main features of the postsynaptic diseases are abnormal muscle fatigue and weakness, positive response to anticholinesterase drugs, decremental response to repetitive nerve stimulation, and in some of them the presence of the serum autoantibodies against nAChR, muscle-specific tyrosin kinase (MuSK) and some other muscle antigens.

Key words: neuromuscular junction, neuromuscular transmission block, muscle weakness

UVOD

Bolesti neuromišićne spojnice uzrokuju poremećaj neuromišićne transmisije sa ispoljavanjem simptoma i znakova od strane skeletnih, poprečno prugastih mišića. S obzirom na anatomske i funkcionalnu organizaciju neuromišićne sinapse [1], postoje tri odvojena nivoa poremećaja funkcije i struktura kao i mogućnost njihovog kombinovanja. Završni deo motornog nerva pred samom motornom pločom gubi mijelinski omotač i završnim aksonom formira presinaptički deo neuromišićne sinapse. Aktivnost završnog dela motornog aksona bitno zavisi od funkcije i strukture jonskih kanala za kalijum i natrijum. Najbitniji sastojak presinaptičkog dela sinapse čine vezikule ispunjene acetilholinom. Akcioni potencijal motornog nerva oslobadja acetilholin iz vezikula egzocitozom. Sam proces egzocitoznog oslobađanja acetilholina je indukovano ulaskom jona kalcijuma kroz kanale za kalcijumski jon na samoj presinaptičkoj membrani, organizovanih u vidu paralelnih nizova partikula tzv. aktivnih zona. Od značaja je i postojanje presinaptičkih nikotinskih membranskih receptora za acetilholin (nAChR) koji facilitiraju oslobađanje acetilholina [2]. Sinaptička pukotina je drugi nivo organizacije sinapse u kojoj najbitniju ulogu ostvaruje enzim acetilholinesteraza lokalizovan u bazalnoj membrani sinapse. Acetilholinesteraza razlaže višak nevezanog acetilholina pri čemu tako dbodijen holin biva preuzet od strane presinaptičkog završetka za resintezu acetilholina. Treći, najkompleksniji nivo organizacije sinapse čini postsinaptička membrana sa sinaptičkim naborima prekrivenim nikotinskim acetilholinskim receptorima (nAChR) [3]. Dve alfa subjedinice nAChR poseduju aktivna mesta za vezivanje acetilholina. Njihovim vezivanjem se otvara centralni kanal receptora za ulazak katjona i indukuje depolarizacija mišićne membrane. U toku embriogeneze a i kasnije funkcionalnu organizaciju nAChR i njihovu postsinaptičku agregaciju ostvaruje protein agrin aktivacijom enzima mišićno specifične receptorske tirozin kinaze (MuSK) [4] kao i protein repsin koji stabilizuje nAChR na postsinaptičkoj membrani povezujući ih sa distrofin-glikopoteinskim kompleksom [5]. U funkciji postsinaptičkog kompleksa mišićnog vlakna igraju ulogu i mnogi proteini od kojih su najvažniji titin i rijanodinski receptor [6, 7].

Poremećaj funkcije ili strukture jednog od navedenih konstituenata neuromišićne sinapse uglavnom dovodi do gubitka funkcije mišićnog vlakna uzrokujući simptome zamorljivosti i slabosti mišića. Presinaptički blok neuromišićne transmisije postoji kod botulizma [8] i drugih intoksikacija, kod neželjenog dejstva izvesnih lekova i kod Lambert-Eaton-ovog

miasteničkog sindroma (LEMS) [9] a presinaptička facilitacija neuromišićne transmisije postoji kod neuromiotonije [10]. Kongenitalni miastenički sindromi mogu imati poremećaj na jednom od sva tri nivoa organizacije neuromišićne sinapse uzrokujući kompetitivni ili depolarizirajući blok neuromišićne transmisije [11]. Postsinaptički blok neuromišićne transmisije karakteriše stečenu autoimunsku miasteniju gravis [12], tranzitornu neonatalnu miasteniju gravis [13], kao i paralize nastale pod dejstvom toksina ili prekomernih doza pojedinih lekova [14]. Za određivanje nivoa poremećaja neuromišićne transmisije od bitnog je značaja prepoznavanje kliničkih simptoma i znakova, farmakoloških odgovora kao i rezultata elektrofizioloških i laboratorijskih testiranja.

Simptomi i znaci poremećaja neuromišićne transmisije

Presinaptički blok neuromišićne transmisije daje simptome mišićne slabosti i paraliza u kombinaciji sa holinergičkom disautonomijom. Brz razvoj descendentnih mišićnih paraliza, od ekstraokularnih, preko mišića lica i ždrela do mišića ekstremiteta i disanja uz obavezne simptome i znake sniženja parasimpatičke funkcije vegetativnih ganglija (paraliza akomodacije, hiposalivacija, opstipacija, impotencija...) karakterišu botulizam [8]. Prekomerna zamorljivost i slabost pre svega proksimalnih mišića ekstremiteta, sa privremenim poboljšanjem snage posle kratkotrajne forsirane aktivacije, uz bolove i ugašene mišićne reflekse, kao i uz izrazite znake disautonomije karakteriše presinaptički blok transmisije kod Lambert-Eatonovog miasteničkog sindroma (LEMS) [9]. Farmakološku karakteristiku presinaptičkog bloka predstavlja odsustvo odgovora na primenu inhibitora acetilholinesteraze i povoljan odgovor na primenu 3-4-diaminpyridina, Guanidin hydrochlorid-a i kalcijumskih infuzija. Osnovna elektrofiziološka karakteristika je mala amplituda inicijalnog evociranog zbirnog akcionog potencijala mišića, mali dekrement pri niskofrekventnoj repetitivnoj stimulaciji i izraziti inkrement (>200%) pri visokofrekventnoj repetitivnoj stimulaciji nerva. U laboratorijskom smislu, kod botulizma se identifikuje botulinski toksin u serumu bolesnika a kod LEMS-a se mogu otkriti IgG antitela protiv P/Q jonskih kanala za kalcijum. Kongenitalni miastenički sindrom se dokazuje otkrivanjem mutacija gena koji kodira jedan od proteina presinaptičke membrane, acetilholinesterazu u sinaptičkoj pukotini i najčešće jednu od subjedinica nACR na postsinaptičkoj membrani [12].

Prekomerna, spontana aktivnost motornih jedinica se ispoljava nevoljnim kontrakcijama mišićnih fascikulusa (fascikulacije, miokimije) ili mišića (krampi) a nastaje pod dejstvom antitela na kalijumove kanale završnog motornog aksona kod neuromiotonije [11]. Neuromiotonija se se farmakološki dokazuje karbamazepinom koji ostvaruje povoljan efekat blokiranjem jonskih kanala za natrijum. Elektrofiziološka karakteristika neuromiotonije jeste prisustvo spontane aktivnosti motornih jedinica (fascikulacije, multipteti) koja se može blokirati ksilokainskom infiltracijom završnih delova motornog aksona. Laboratorijski dokaz bolesti se dobija otkrivanjem serumskih antitela na kalijumove kanale.

Postsinaptički poremećaj neuromišićne transmisije uzrokuje abnormalnu zamorljivost i slabost skeletnih mišića pri produženoj ili ponavljanoj aktivnosti [14]. Ovi simptomi primarno karakterišu stečenu autoimunsku miasteniju gravis i zahtevaju pažljivu observaciju i

ponavljani neurološki pregled. Simptomi mišićnog zamora i slabosti su promenljivi u funkciji vremena i prostora. U početku se simptomi isključivo javljaju u drugoj polovini dana ili uveče, posle zamora i promenljivo zahvataju različite mišiće u zavisnosti od aktivnosti. Slabosti mogu biti ograničene samo na ekstraokularne mišiće ili zahvataju praktično sve mišiće kod generalizovane forme bolesti. Najteži skup simptoma i znakova je predstavljen rinolalijom, anartrijom, afagijom i slabošću mišića za disanje do respiratorne insuficijencije i ugušenja. Retki simptomi poput fonofobije zbog slabosti m.stapedius-a i nemogućnost odlaganja mokrenja («inkontinencija urinae») zbog slabosti spoljnog sfinktera uretre mogu dovesti do dijagnostičkih zabluda. Klinička karakteristika miasteničke slabosti jeste da se otkriva, a kod već postojeće slabosti bitno pogoršava testovima zamaranja. Farmakološki korelat se sastoji u pozitivnom efektu inhibitora acetilholinesteraze (neostigmin, edrophonium) koji se inače koriste i u terapijskom smislu. Osnovna elektrofiziološka karakteristika stečene autoimunske miastenije gravis jeste dekrementni odgovor evociranih potencijala mišića pri niskofrekventnoj repetitivnoj stimulaciji perifernog nerva. Radiološkim ispitivanjem se kod ovih bolesnika otkriva postojanje timusnog tkiva (Hyperplasio thymi, Thymus persistens) a u manjem procentu i tumor timusa (Thymoma). Imunološka osobitost jeste prisustvo serumskih anti-nAChR antitela kod 90% bolesnika sa generalizovanom formom («seropozitivna MG»). Kod preostalih «seronegativnih» bolesnika se najčešće otkrivaju serumska antitela na mišićno specifičnu receptorsku tirozin kinazu (MuSK), ali i na druge antigene neuromišićne spojnice. Terapijski dogovor na timektomiju, primenu imunosupresivne terapije, terapijske izmene plazme kao i intravenskih imunoglobulina predstavlja bitnu osobinu stečene autoimunske miastenije gravis.

Prolazni postsinaptički poremećaj neuromišićne transmisije karakteriše tranzitornu neonatalnu miasteniju gravis uzrokovanu transplacentarnim prenosom anti-nAChR antitela majke. Kliničke manifestacije mogu odgovarati sindromu mlitavog odojčeta a retko i slici arthrogryposis multiplex congenita. Mišićne slabosti se spontano povlači za tri nedelje i u tom periodu treba obezbediti antiholinesteraznu terapiju, negu i lečenje u jedinici intenzivne nege.

ZAKLJUČAK

Poznavanjem simptoma i znakova i načina njihovog otkrivanja kod bolesti neuromišićne spojnice može se pravilno isplanirati primena farmakoloških, elektrofizioloških i laboratorijskih testova. Rano postavljanje dijagnoze bolesti omogućava najčešće vrlo efikasno lečenje. Dijagnostički i terapijski postupak kod bolesti neuromišićne spojnice zahteva angažovanje lekara više specijalnosti, timski rad i produženo ambulantno praćenje kliničkog stanja bolesnika.

LITERATURA

1. Dragić S. Neuromuskularna sinapsa. 3. izdanje. Beograd: Interprint, 2006: 23-124.
2. Bowman WCPrior C, Marshall IG. Presynaptic receptors in in the neuromuscular junction. Ann N Y Acad Sci 1990;604:69-81.

3. Fambrough DM, Hartsell D. Acetylcholine receptors: number and distribution at neuromuscular junctions in rat diaphragm. *Science* 1972;176:189-91.
4. Hopf C, Hoch W. Tyrosine phosphorylation of the muscle specific kinase is exclusively induced by acetylcholine receptor-aggregating agrin fragments *Eur J Biochem* 1998;253:382-9.
5. Apel ED, Roberts SL, Cambell KP, Merlie JP. Rapsyn may function as a link between the acetylcholine receptor and the agrin-binding dystrophin-associated glycoprotein complex. *Neuron* 1995;15:115-26.
6. Trinick J, Knight P, Whiting A. Purification and properties of native titin. *J Mol Biol* 1984;180:331-56.
7. Mygland A, Aarli JA, Matre R, Gilhus NE. Rynodine receptor antibodies related to severity of thymoma-associated myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994;57:843-6.
8. Cherington M. The clinical spectrum of botulism. *Muscle Nerve* 1998; 21: 701-10.
9. Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED. Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. *Am J Physiol* 1956; 187:612-13.
10. Isaacs H. A syndrome of continuous muscle-fiber activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1961;24:319-25.
11. Engel AG, Ohno K, Shen XM. Congenital myasthenic syndromes in the molecular era. *Acta myologica* 2000;19:5-21.
12. Drachman DB, Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1797-810.
13. Todorović S. Tranzitorna neonatalna miastenija gravis. U: Apostolski S, Lavrnić D, Djukić P, urednici. *Myasthenia gravis*. Beograd: Vizartis, 1998:101-6.
14. Howard JF. Adverse drug effects on neuromuscular transmission. *Semin Neurol* 1990; 10: 89-102.

POREMEĆAJI NEUROMIŠIĆNE TRANSMISIJE KOD ODOJČADI I DECE

Vidosava Rakočević-Stojanović, Rajko Trikić, Ivana Basta, Ana Nikolić, Zorica Stević, Sanja Pavlović, Dragana Lavrnić

Institut za neurologiju Kliničkog Centra Srbije, Beograd

Adresa autora:

Doc. Dr Vidosava Rakočević-Stojanović, Institut za neurologiju, Ul. Dr Subotića 6, 11000 Beograd,

e-mail: vidosava_r@yahoo.co.uk

DISORDERS OF NEUROMUSCULAR TRANSMISSION IN INFANTS AND CHILDREN

Vidosava Rakočević-Stojanović, Rajko Trikić, Ivana Basta, Ana Nikolić, Zorica Stević, Sanja Pavlović, Dragana Lavrnić

Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Authors address:

Vidosava Rakočević-Stojanović, MD, PhD, Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia,

11000 Belgrade, Dr Subotića 6, Serbia; E-mail: vidosava_r@yahoo.co.uk

SAŽETAK

Bolesti neuromišićne spojnice se otkrivaju i kod dece u bilo kom uzrastu. Značajan broj ovih bolesti ima imunski posredovane mehanizme nastanka. Prenatalni početak bolesti se manifestuju sindromom arthrogryposis multiplex congenita a simptomi neonatalne miastenije se otkrivaju odmah na rođenju ili nekoliko dana kasnije. Familijarna infantilna miastenija gravis se ispoljava u prve dve godine života više dece zdravih roditelja. Juvenilna miastenija gravis najčešće počinje posle desete godine života i ima sve karakteristike stečene autoimunske miastenije gravis odraslih osoba.

Kongenitalni miastenični sindromi (KMS) su nasledni poremećaji neuromišićne transmisije, koji dolaze u obzir u diferencijalnoj dijagnozi seronegativne miastenije gravis ili drugih sličnih neuromišićnih bolesti. KMS su prisutni od rođenja ali se klinički mogu manifestovati kasnije u detinjstvu i retko u adultnom dobu. Prema mestu genskog defekta mogu biti presinaptički, sinaptički i postsinaptički. Do sada su identifikovane mutacije gena za holin-acetil transferazu na presinaptičkoj membrani, COLQ gena koji kodira za sinaptički ColQ protein, gena za različite subjedinice acetilholinskog receptora (AChR) na postsinaptičkoj membrani, gena za repsin, plektin, za receptore mišićne specifične tirozin kinaze (MuSK) kao i za postsinaptičke receptore natrijumskih kanala. Presinaptički KMS se odnose uglavnom na poremećaj u oslobađanju ili resintezi acetilholinskih (ACh) vezikula. Deficit u resintezi ACh je uzrokovan mutacijom gena za holin-acetil transferazu. Sinaptički KMS je uzrokovan deficitom acetilholinesteraze usled mutacije gena za ColQ.

Većina postsinaptičkih KMS je uzrokovana mutacijom gena za subjedinice AChR oštećujući kinetske osobine kao i ekspresiju AChR. Promene kinetskih osobina AChR smanjuju ili povećavaju sinaptički odgovor na ACh i dovodi do sindroma sporih ili sindroma brzih kanala. Postoji i grupa KMS van gore navedene klasifikacije kod koje još uvek nije utvrđena vrsta poremećaja neuromišićne transmisije kao ni tip genetskog defekta. Ovoj grupi pripada i udnopojasni KMS.

Ključne reči: Arthrogryposis multiplex congenita, Neonatalna miastenija, Familijarna infantilna miastenija, Kongenitalni miastenični sindromi

ABSTRACT

Neuromuscular junction diseases could affect children at any age. The significant number of these diseases have immune mediated pathogenesis. The prenatal onset of some diseases presents as arthrogryposis multiplex congenita. The symptoms of neonatal myasthenia could start immediately after birth or few days later. Familial infantile myasthenia appears during first two years of life in more than one child of a healthy parents. Juvenile myasthenia gravis usually starts after ten years of age and has the same characteristic as an acquired autoimmune myasthenia gravis.

Congenital myasthenic syndromes (CMS) are genetic disorders of neuromuscular transmission that should be considered in the differential diagnosis of seronegative myasthenia gravis and other neuromuscular disorders. CMS are present at birth but may also develop later even in adult life. CMS can affect presynaptic, synaptic, or postsynaptic part of neuromuscular junction. To date, genes known to cause CMS if mutated are the presynaptic choline acetyltransferase gene, the gene COLQ encoding the synaptic protein ColQ, the genes encoding the different subunits of the postsynaptic acetylcholine receptor (AChR), the genes for postsynaptic protein rapsyn, muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK) and the postsynaptic sodium channel. The presynaptic CMS are caused by the defect of evoked release of acetylcholine (ACh) quanta or by disturbed ACh resynthesis. Defects in ACh resynthesis is caused by mutations in choline acetyltransferase gene. A synaptic CMS is characterized by deficiency of acetylcholinesterase caused by mutation of ColQ gene.

Most postsynaptic CMS are caused by mutations in subunits of the AChR that alter the kinetic properties or decrease the expression of AChR. The kinetic mutations increase or decrease the synaptic response to ACh and result in slow- and fast-channel syndromes, respectively. This classification is useful but still incomplete because additional types of CMS likely exist, and because in at least one type of CMS, namely limb-girdle CMS, the site of the defect remains elusive.

Key words: Congenital myasthenic syndromes, acetylcholine receptor, slow channel, fast channel, acetylcholinesterase, choline acetyltransferase

Bolesti neuromišićne spojnice se javljaju kod dece u svim uzrastima. Najraniji početak bolesti može biti intrauterino u prenatalnom periodu. U zavisnosti od uzroka poremećaja neuromišićne transmisije kod dece razlikujemo nekoliko jasno definisanih bolesti kao i više sindroma od kojih su samo neki etiološki razjašnjeni.

Neonatalna miastenija (Tranzitorna neonatalna miastenija gravis)

Neonatalna miastenija (NM) je poseban, pasivan oblik stečene autoimunske miastenije gravis novorodjenčadi [1]. Iako je ova bolest opisana još 1942. godine [2], tek je 1997. godine otkriveno da je bolest novorodjenčeta uzrokovana transplacentranim prenosom cirkulišućih antitela protiv nikotinskih acetilholinskih receptora (nAChR) majke obolele od stečene autoimunske miastenije gravis [3]. Ne postoji korelacija između težine kliničkog ispoljavanja miastenije gravis kod majke i rizika za oboljevanje novorodjenčeta, ali je rizik utoliko veći ukoliko je serumski titar antitela kod majke visok bez obzira na njeno kliničko stanje [4]. Drugim rečima, majka može biti i u stanju kliničke remisije ali će novorodjenče dobiti NM ukoliko je u serumu majke titar antitela povišen. Rizik za oboljevanje novorodjenčeta je veći ukoliko je majka već imala bebu sa NM. Anti-nAChR antitela se otkrivaju u serumu obolelog novorodjenčeta, u krvi umbilikalne vrpce i u amnionskoj tečnosti, što može objasniti odsustvo pokreta obolelog ploda u toku trudnoće, kao i kontrakture ekstremiteta kod ploda sa arthrogryposis multiplex congenita [5]. Antitela majke prelaze placentalnu barijeru tokom

druge polovine trudnoće, što se poklapa sa padom koncentracija alfa-fetoproteina koji inače ispoljava inhibitorno dejstvo na anti-nAChR [6, 7].

Učestalost NM u dece majki sa stečenom autoimunskom miastenijom gravis iznosi 12%. Kod beba se prvi simptomi NM javljaju u toku prvog dana, mnogo ređe u toku sledećih nekoliko dana a nikada posle sedmog dana od rođenja. Obolelo novorođenče ispoljava izrazitu slabost do nemogućnosti sisanja i gutanja, ima hipotoniju mišića sa oskudnim spontananim pokretima, nečujnim plačom, a respiratorna insuficijencija se može razviti kod dve trećine beba sa NM [4]. Bolest ima monofazni tok, traje 3-4 nedelje jer se sa razgradnjom prenesinih antitela simptomi bolesti povlače. Dijagnoza bolesti je klinička jer se kod majki obolelih od strečena autoimunske miastenije gravis može očekivati radjanje bebe sa NM. Dijagnoza se potvrđuje prostigminskim testom koji se sastoji u intramuskularnom davanju 0,05-1,0 mg neostigmina i od kojeg se očekuje prolazno otklanjanje miasteničke slabosti. Primena edrophonium chlorid-a (Tensilon) u dijagnostičke svrhe nosi svoje rizike kod novorođenčadi.

Lečenje NM se sprovodi samo kod beba sa teškim oblikom bolesti. Svako novorođenče majke sa miastenijom se smešta u jedinicu intenzivne nege i observira. Ukoliko beba ima smetnje gutanja i slabe spontane pokrete, lečenje se sprovodi parenteralnom ili peroralnom primenom odgovarajućih doza neostigmina ili piridostigmina. Kod najtežih oblika se ishrana i lečenje sprovodi kroz nazogastričku sondu, a u slučaju respiratorne insuficijencije primenjuje se terapijska izmena plazme ili eksangvinotransfuzija.

Neonatalna miastenija sa intrauterinim početkom – Arthrogryposis multiplex congenita (AMC)

NM se može kod novorođenčadi manifestovati i multiplim kontrakturama zglobova ekstremiteta što ukazuje da je intrauterino došlo do bitnog smanjenja pokreta ploda pod dejstvom transplacentarno prenesenih anti-nAChR antitela. Ovaj oblik bolesti se razvija kada majke u svom serumu poseduju anti-nAChR antitela specifična za fetalni nAChR (gama subjedinica umesto epsilon subjedinice). Najčešće su majke asimptomatične i dešava se da miastenija majki bude otkrivena tek posle ponovljenih rođenja beba sa sindromom AMC [8].

Familijarna infantilna miastenia gravis

Opisano je da ovaj oblik miastenije dečije dobi počinje odmah posle rođenja, najkasnije u drugoj godini života, sa generalizovanim slabostima mišića što daje sliku mlitavog odojčeta. Oosterhuis [10] je opisao veći broj dece sa familijarnom infantilnom miastenijom koju su karakterisale epizodične slabosti i apnee u prve dve godine života sa kasnijim stabilnim remisijama. Majka nije obolela i nema anti-nAChR antitela u serumu, a uvek oboljeva više dece istih roditelja. Autozomno-recesivni oblik nasledjivanja je objašnjen dejstvom identične imunogenetske predispozicije u zajedničkim uslovima ranog razvoja [9] ali se prema savremenim saznanjima ovaj oblik miastenije može klasifikovati u grupu kongenitalnih miasteničnih sindroma .

Juvenilna miastenija gravis

Juvenilna miastenija gravis počinje posle prve godine života, najčešće posle sedme godine života i prema studiji Snead-a i sar. (1980) [11] srednje životno doba početka juvenilne miastenije iznosilo je 7,7 godina. Ovaj oblik miastenije gravis je u svemu identičan stečenoj autoimunskoj miasteniji gravis odraslih. Deca imaju serumska anti-nAChR antitela, ispoljavaju okularnu i generalizovane forme bolesti, mogu dostići i najteži fulminantni oblik bolesti, imaju patologiju timusa i pokazuju povoljan terapijskih odgovor na primenu timektomije i imunosupresivnih lekova.

Kongenitalni miastenični sindromi

Kongenitalni miastenični sindromi (KMS) su heterogena grupa naslednih oboljenja koja se karakterišu poremećajem neuromišićne transmisije. KMS nastaju usled mutacije gena koji kodiraju za različite proteine na presinaptičkom, sinaptičkom ili postsinaptičkom delu neuromišićne spojnice. KMS su retke bolesti od kojih boluje svega 1 do 2% bolesnika sa kliničkim znacima oštećenja neuromišićne transmisije. KMS mogu početi intrauterino, kada se već na rođenju kod novorođenčeta uočavaju kontrakture zglobova, neposredno po rođenju, u periodu ranog detinjstva, a znatno ređe se javljaju kasnije u mladosti ili čak i u starijem životnom dobu, do šeste decenije života. U kliničkoj slici kod ovih bolesnika dominira promenljiva semiptoza, oftalmopareza kao i slabost i zamorljivost mišića ekstremiteta.

Dijagnoza bolesti se postavlja na osnovu kliničke slike, pozitivne porodične anamneze, nepotpunog odgovora na farmakološke testove (Prostigmin, Tensilon). Dijagnozu potvrđuje odsustvo antitela na nikotinske acetilholinske receptore (nAChR) kao i na mišićnu specifičnu receptorsku tirozin kinaze (MuSK), elektromiografski (EMG) pregled, in vitro mikroelektrofiziološka studija, imunohistohemijska analiza neuromišićne spojnice u biopsijskom uzorku interkostalnog mišića, „patch-clamp“ analiza AChR kanala kao i molekularno genetsko ispitivanje [12].

KMS se mogu klasifikovati prema tipu nasledjivanja, kliničkom fenotipu, genetski izmenjenom proteinu neuromišićne spojnice, ili prema mestu defekta (presinaptički, sinaptički ili postsinaptički) [13]. (Tabela 1).

1. PRESINAPTIČKI KMS

1.1. Deficit holin-acetil transferaze (HAT)

Ovaj KMS je udružen sa epizodama teškog respiratornog distres sindroma, slabostima bulbarne muskulature uz napade apnee, koji mogu biti isprovocirani infekcijom, povišenom temperaturom, uzbuđenjem ili se javljaju bez provokativnih faktora. Kod neke dece bolest je prisutna od rođenja sa respiratornim distres sindromom i čestim apneama, druga deca su bez tegoba po rođenju, ali kasnije tokom detinjstva dobijaju napade apnee. Pored napada apnee u kliničkoj slici kod ove dece dominira promenljiva semiptoza, slab plač i otežano sisanje, često zagrenjavanje i aspiracione pneumonije. Opisani su i slučajevi dece sa minimalnom semiptozom ili čak bez ikakvih kliničkih znakova bolesti, kod kojih je u toku noći, potpuno neočekivano, nastupila naprasna smrt. Mada kod ove bolesti nije neposredno oštećen

	Tip poremećaja
1. PRESINAPTIČKI	1.1. Deficit holin-acetil transferaze (HAT)
	1.2. KMS koji nije uzrokovan deficitom HAT
	1.3. Smanjenje broja sinaptičkih vezikula
	1.4. Smanjeno oslobađanje ACh vezikula
	1.5. KMS sličan LEMS
	1.6. Drugi presinaptički defekti
2. SINAPTIČKI	2.1. Deficit ili odsustvo acetilholinesteraze (AChE)
3. POSTSINAPTIČKI	3.1. Primarni deficit AChR sa ili bez kinetskog poremećaja
	3.2. Primarni kinetski poremećaj sa ili bez deficita AChR
	3.2.1. Sindrom sporih kanala (SSK)
	3.2.2. Sindrom brzih kanala (SBK)
	3.3. Deficit repsina
	3.4. Deficit MuSK receptora
	3.5. KMS uzrokovan mutacijom gena za kanale natrijuma
3.6. Deficit plektina	
4. DRUGI KMS	

Tabela 1. Klasifikacija kongenitalnih miasteničkih sindroma prema mestu defekta

autonomni i centralni nervni sistem, produžena hipoksija zbog napada apnee dovodi do odloženog mentalnog razvoja ili čak teškog oštećenja mozga kod obolele dece.

EMG pregledom, u miru i pri stimulaciji od 2 Hz dobija se uredan nalaz, dok se repetitivnom stimulacijom od 10 Hz u periodu od 5 minuta dobija karakterističan dekrementni odgovor [12]. Ovde je poremećaj neuromišićne transmisije uzrokovan defektom u sintezi acetilholina (ACh) usled mutacije gena za HAT. Do sada je otkriveno 10 recesivnih mutacija za HAT [12-15]. Lečenje se sastoji u primeni piridostigmina (Mestinon). Pacijenti moraju biti snabdeveni sa portabl aparatom za asistiranu ventilaciju, maskom i bocom sa kiseonikom, uz kontinuirano prisustvo osobe obučene za parenteralnu primenu neostigmina.

1.2. KMS koji nije uzrokovan deficitom HAT

Kod ovog KMS se radi o smanjenom oslobađanju kvanta ACh na svaki nervni impuls.

Klinička slika i terapija odgovaraju onoj kod prethodno opisanog KMS sa deficitom HAT.

1.3. Smanjenje broja sinaptičkih vezikula

Kod ovog KMS, koji podseća na umereno tešku ili tešku formu generalizovane, stečene autoimunske miastenije gravis (MG), znaci bolesti su prisutni na rođenju ili u periodu ranog detinjstva. Morfološke i elektrofiziološke studije motorne ploče u biopsijskom uzorku mišića,

ukazale su na smanjenje gustine sinaptičkih vezikula uz proporcionalno smanjenje i kvanta ACh oslobođenih jednim nervnim impulsom na ispod 20% od normalne vrednosti [15, 16]. U lečenju ovih bolesnika koriste se inhibitori acetilholinesteraze (AChE).

1.4.Smanjeno oslobađanje ACh vezikula

Ovaj sindrom karakterišu generalizovane mišićne slabosti neposredno po rođenju, česte su deformacije skeleta, otežan govor i gutanje kao i respiratorna insuficijencija uz potrebu za asistiranom ventilacijom. Elektromiografskim pregledom se dobija dekrementni odgovor stimulacijom strujom od 2 Hz, a bez inkrementa na primenu visokofrekventne stimulacije. Maselli i sar. kod tri bolesnika sa ovim sindromom opisuju i blagu ataksiju a kod jednog bolesnika i nistagmus [17]. U lečenju se koriste inhibitori AChE.

1.5.KMS sličan Lambert-Eaton-ovom miasteničnom sindromu (LEMS)

Ovaj KMS je klinički i elektrofiziološki veoma sličan LEMS. Međutim, za razliku od LEMS, koji je stečeno, autoimunsko (često paraneoplastičko) oboljenje, ova bolest je nasledna, sa znacima bolesti prisutnim već na rođenju. Kod ove bolesti nisu prisutna antitela na presinaptičke receptore kalcijumskih kanala kao kod LEMS. Za sada, kod ovog sindroma, nije otkrivena ni mutacija gena za alfa subjedinicu P/Q kalcijumskog kanala (CACNA1A) niti pak neka druga mutacija [13]. Povoljan terapijski efekat se postiže primenom guanidin-hidroklorida, 3,4-diaminopiridina ili efedrina.

2. SINAPTIČKI KMS

1.6.Deficit acetilholinesteraze (AChE)

U odsustvu AChE, ACh postepeno nestaje u sinaptičkoj pukotini, pošto prethodno aktivira seriju AChR i time produžava trajanje potencijala motorne ploče, zbog čega nastaje izbijanje repetitivnih potencijala mišićih vlakana. Elektromiografski se ovo manifestuje repetitivnim izbijanjem evociranih potencijala mišića pri jednokratnoj stimulaciji perifernog nerva (slično kao kod sindroma sporih kanala) uz normalno trajanje otvaranja AChR kanala normalno. Pri repetitivnoj stimulaciji nerva i kod ovog sindroma se dobija dekrementni odgovor. AChE motorne ploče je heteromerički asimetrični enzim sastavljen od 1, 2 ili 3 homotetramere globularnih katalitičkih subjedinica (AChE_T) pričvršćenih za trostruki kolageni lanac (ColQ). AChE_T je kodirana genom na 3. hromozomu. ColQ ima N terminalni region obogaćen prolinom koji služi za pričvršćivanje („proline-rich region attachment domain-PRAD“), kolagenski centralni domen i C-terminalni region koji sadrži dosta cisteina. Ovako asimetrična struktura enzima holinesteraze sa naelektrisanim kolagenskim reziduama obezbeđuje njegovo vezivanje za sinaptičku bazalnu laminu. Humani gen za ColQ (COLQ) determinisan je 1998. godine, kada je klonirana i COLQ cDNA. Od tada se zna da je deficit AChE, uzrokovan recesivnim mutacijama u COLQ genu. Do sada su identifikovane 24 COLQ mutacije kod 25 srodnika. Sve mutacije se mogu svrstati u tri tipa: 1) PRAD mutacije koje sprečavaju pričvršćivanje AChE_T za ColQ, 2) mutacije kolagenskog domena sa produkcijom kratkog jednostrukog ColQ, vezanog za jedan AChE_T tetramer, čija je insercija nedovoljna,

3) mutacija C-terminalnog ogranka sa produkcijom asimetričnog uzorka AChE nesposobnog za inserciju u bazalnu laminu [18-22].

Dijagnoza ovog sindroma se može postaviti i enzimohistohemijski, utvrđivanjem nedostatka AChE na motornim pločama u biopsijskom uzorku mišića. Pored toga uočavaju se i histološke promene motorne ploče uz smanjenje aksonskih završetaka, što se tumači kompenzatornom zaštitom motornih ploča od prekomernog dejstva ACh. Naime, nedostatak AChE uzrokuje prekomerno nagomilavanje ACh u sinaptičkoj pukotini sa nastajanjem desenzitacionog i depolarizacionog bloka acetilholinskog receptora uz trajne promene u smislu holinergički indukovane miopatije. Bolest se nasledjuje autozomno recesivno i sa podjednakom učestalošću se javlja kod oba pola. Mišićne slabosti i zamorljivost mišića su prisutni na rođenju ili se javljaju u ranom detinjstvu. Slabije sisanje i plač kao i epizode respiratornog distres sindroma vidjaju se u ranom detinjstvu. Motorni razvoj ove dece je usporen. Slabost zahvata mišiće lica, vrata, trupa i ekstremiteta. Slabost mišića trupa dovodi do pojave trajne skolioze u kasnijem uzrastu ove dece. Kod nekih bolesnika se u odrasloj dobi razvijaju hipotrofije mišića ekstremiteta uz snižene mišićne reflekse. Često je prisutna i oftalmopareza uz pupilotoniju ali bez drugih autonomnih poremećaja.

Svi navedeni simptomi bolesti su rezistentni ili se pogoršavaju na primenu anti-holinesteraznih lekova [11,19,20]. Kod jednog broja bolesnika se postiže delimično poboljšanje primenom pronizona, dok se kod drugih bolest pogoršava, te za sada nema pravog leka za ovo oboljenje. Izvesni efekti se postižu primenom efedrina kao i intermitentnom blokadom AChR atrakurijumom [13].

3. POSTSINAPTIČKI KMS

3.1. Primarni deficit AChR sa ili bez kinetskog poremećaja

Ovo je autozomno recesivno oboljenje kod koga različite mutacije gena uglavnom za epsilon subjedinicu AChR dovode do teškog deficita AChR motorne ploče. Jedna od značajnijih mutacija u ovoj grupi je 1369 del G mutacija za epsilon subjedinicu. Ova mutacija dovodi do gubitka C-terminalnog cisteina, C 470, koji je neophodan za sazrevanje i ekspresiju adultnog AChR [23-26]. Nije sasvim jasno zašto su praktično sve mutacije skoncentrisane na epsilon subjedinicu. Pretpostavlja se da je uzrok ovome kompenzatorna uloga malog broja AChR fetalnog tipa (kod koga je prisutna gama umesto epsilon subjedinice), čije je prisustvo dokazano u regiji motorne ploče. Mutacije drugih subjedinica AChR nemaju supstituciju za tu mutaciju, te dovode do mnogo teže kliničke slike kod obolelih, a mogu biti i inkompatibilne sa preživljavanjem novorođenčadi.

Dijagnoza ovog KMS se postavlja na osnovu kliničke slike koja varira od lake do veoma teške slike miastenične slabosti. Elektromiografskim pregledom se dobija dekrementni odgovor na testu neuromišićne transmisije, a biopsijom interkostalnog mišića evidentira se deficit AChR na postsinaptičkoj membrani. Za dokazivanje prisustva ili odsustva kinetskih poremećaja sprovode se specijalne studije mišića mikroelektrodama in vitro [24,25].

Terapija ovih bolesnika se svodi na primenu inhibitora AChE (Mestinon) u kombinaciji sa 3,4-diaminopiridinom koji kao blokator kalijumskih kanala, povećava oslobađanje kvanta

ACh produžavanjem presinaptičkog akcionog potencijala, što povećava ulazak kalcijuma u nervne završetke [25].

3.2. Primarni kinetski poremećaj AChR sa ili bez deficita AChR

3.2.1. Sindrom sporih kanala (SSK)

Naziv ovog sindroma potiče od činjenice da problem nastaje zbog sporosti pobudjivanja potencijala motorne ploče i abnormalno produženih epizoda aktivacije kanala AChR. Sindrom je prvi opisao Engel sa sar. 1982. godine [18]. Ovo je jedini kongenitalni miastenični sindrom koji se nasledjuje autozomno dominantno sa visokom penetrantnošću. Nedavno je opisana samo jedna porodica sa autozomno recesivnim tipom nasledjivanja ovog sindroma. Svi ostali KMS se nasledjuju autozomno recesivno. Do sada je otkriveno 18 mutacija gena za različite subjedinice AChR kao i za različite funkcionalne regione subjedinica AChR, odgovornih za sindrom sporih kanala. Mutacije alfa G1539 na ekstracelularnom ACh-vezujućem delu receptora i alfa N217K na N-terminalnom delu receptora povećavaju afinitet AChR za ACh, usporavaju odvajanje ACh od AChR, čime se uzrokuje ponavljano otvaranje centralnog jonskog kanala. Više kasnije otkrivenih mutacija subjedinica AChR (beta V266M, epsilon L269, epsilon T264P, epsilon L221F, epsilon L78P, alfa V249F) ostvaruje identičan efekat produžene aktivacije receptorskog jonskog kanala [13,24,27].

Ovu bolest karakteriše heterogeno kliničko ispoljavanje. Početak bolesti, obrazac afekcije pojedinih mišića kao i stepen mišićne slabosti i zamorljivosti varira od slučaja do slučaja. Bolest može početi neposredno po rođenju, u detinjstvu ili adultnom dobu. Bolest može imati progresivan tok ili remitentan sa periodima remisije i relativno stacionarnim stanjem više godina ili decenija, kada nastupa novo pogoršanje bolesti. Kod ovog KMS obično su najizraženije slabosti mišića vrata i ramenog pojasa kao i ekstenzori prstiju, manje su izražene slabosti ekstraokularnih mišića uz povremene diplopije kao i mastikatornih, mimičnih, respiratornih i mišića trupa. Mišići donjih ekstremiteta su često pošteđeni ili su mnogo manje zahvaćeni od mišića ruku. Mišićni refleksi su obično normalni, mada kod nekih bolesnika mogu biti i sniženi [16]. Kod ovih bolesnika nisu prisutna antitela na AChR niti anti MuSK antitela.

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, odsustva antitela na AChR i MuSK receptore u serumu bolesnika, elektrofizioloških, imunohistohemijskih i molekularno genetskih studija [12, 13, 27]. EMG pregledom pri repetitivnoj stimulaciji nerva i ovde se dobija dekrementni odgovor. Međutim, nalaz specifičan za ovu bolest (kao i za KMS sa deficitom AChE) je repetitivno izbijanje akcionih potencijala u mišiću pri jednokratnoj stimulaciji perifernog nerva. Za razliku od KMS sa deficitom AChE, kod ovog sindroma je histohemijskim studijama dokazano da je količina, distribucija i funkcionalnost AChE normalna, te se ovde repetitivno izbijanje akcionih potencijala objašnjava produženim periodom otvorenosti kanala AChR. Primena neostigmina smanjuje dekrementni odgovor a povećava repetitivno izbijanje akcionih potencijala. Patofiziološke studije na uzorku interkostalnog mišića kod ovih bolesnika nalaze miopatske promene u predelu motorne ploče, gubitak AChR na degenerisanim naborima mišićnog dela neuromišićne spojnice,

apoptozu jedara blizu motorne ploče uz degenerativne promene u susednim mišićnim vlaknima.

Kod ovih bolesnika antiholinesterazna terapija dovodi do pogoršanja simptoma bolesti, te je ne treba davati. Primena kinidina u dozi od 200 mg 3 do 4 puta dnevno, popravlja i kliničke simptome bolesti i EMG nalaz. Kinidin je blokator otvaranja kanala AChR dugog dejstva, što pomaže da se kod ovog sindroma normalizuje produženo vreme epizoda kada je kanal otvoren. Novije studije su pokazale da se dramatično poboljšanje kod ovih bolesnika postiže primenom fluoksetina (Flunirin), koji skraćuje period otvorenosti mutiranih kanala AChR [27]. Ovaj lek (primarno antidepresiv) se odlično podnosi, a značajniji neželjeni efekti do sada nisu opisani. Počinje se sa dozom od 0,8mg/kg/dnevno, da bi se u periodu od 2 meseca doza postepeno povećala na 1,2mg/kg/dnevno.

3.2.2. Sindrom brzih kanala (SBK)

Kod ovog sindroma potencijal motorne ploče abnormalno brzo opada a epizode tokom kojih je kanal aktiviran su ekstremno kratke. Bolest se nasledjuje autozomno recesivno. Do sada je opisano 11 mutacija koje dovode do SBK tako što smanjuju afinitet AChR za ACh, ubrzavaju zatvaranje kanala, usporavaju otvaranje kanala i menjaju kinetička svojstva situacije, kada mogućnost otvaranja kanala fluktuiraju između normalnog i stepena manjeg od normale.

Klinička slika se praktično ne razlikuje od one kod SSK [11, 13]. Simptomi bolesti mogu varirati od blagih do izrazito teških. Elektromiografski nalaz je takodje nespecifičan, te se dijagnoza bolesti postavlja molekularno-genetskim analizama i ispitivanjem kinetskih poremećaja AChR in vitro [12, 16, 28]. Terapija se svodi na primenu 3,4-diaminopiridina u kombinaciji sa antiholinesteraznim lekovima.

3.3. KMS zbog nedostatka repsina

Repsin je postsinaptički protein od 43 kilodaltona. Sedam ponovaka tetratrikoptida repsina podržavaju međusobno povezivanje ovih belančevina. Repasti domeni služe za povezivanje repsina sa AChR sa jedne strane, a prstenasti H2 domeni sa beta-distroglikanom. Glavna funkcija repsina je u sakupljanju i učvršćivanju AChR na neuromišićnoj ploči. Bolest se nasledjuje autozomno recesivno.

Klinička slika je praktično identična onoj kod KMS sa mutacijom gena za epsilon subjednicu AChR. EMG nalaz je sličan onom kod drugih KMS. Histochemijsko i imunohistochemijsko ispitivanje ukazuju na smanjeno bojenje na repsin i na AChR. Do sada je opisana 21 mutacija u genu za repsin. Jedna od mutacija 38A→G je veoma česta kao homozigotna mutacija kod blisko-istočnih jevreja, a karakteriše se izraženim malformacijama vilice i lica uz artrogripozu na rođenju. Bolest može početi na rođenju, u ranom detinjstvu ili kasnije, do 30. godine života. Deficit AChR je relativno blag (prisutno je 20 do 50% od normalnog broja AChR). EMG pregledom se može evidentirati dekremetni odgovor ili normalan nalaz [29-31]. I kod ovih bolesnika se može javiti respiratorna insuficijencija sa epizodama apnee (obično tokom febrilnosti). Leče se inhibitorima AChE i 3,4-diaminopiridinom [2].

3.4. KMS usled mutacije gena za mišićno-specifičnu receptorsku tirozin kinazu (MuSK)

Do sada su opisane 2 heteroalelične mutacije u genu za MuSK receptore kod jedne osobe.

Ova mutacija dovodi do odsustva ekspresije MuSK receptora i smanjenja agrin-zavisne AChR agregacije što je ključni korak u formiranju neuromišićne spojnice. Nedavno su opisana tri DNA polimorfizma u genu za MuSK receptore kod bolesnika sa anti MuSK autoimunom miastenijom gravis (MG). Postavlja se pitanje da li polimorfizam u genu za MuSK može predisponirati pojavu autoimune MG i da li anti MuSK antitela smanjuju ekspresiju AChR na postsinaptičkoj membrani. Tokom razvoja neuromišićne spojnice, agrin-MuSK-repsin put igra ključnu ulogu u organizaciji postsinaptičke membrane. Biopsijom mišića se nalaze dramatične i pre i postsinaptičke strukturne abnormalnosti neuromišićne spojnice i značajno smanjenje ekspresije epsilon subjedinice AChR i MuSK receptora. U eksperimentalnim uslovima in vivo i in vitro se pokazalo da teža inserciona mutacija (c220insC) dovodi do potpunog odsustva ekspresije MuSK receptora. Druga, blaža „missense“ mutacija (V790M) smanjuje ekspresiju i stabilnost MuSK receptora uz smanjenje agrin-zavisne AChR agregacije [32-34].

Prvi slučaj ovog KMS opisan je pre dve godine kod bolesnice stare 27 godina, kod koje je od rođenja prisutna semiptoza i respiratorni distres sindrom. Sa 45 dana života kod bolesnice je učinjena traheotomija uz primenu asistirane ventilacije zbog respiratorne insuficijencije. U kasnijem periodu života postignuto je delimično poboljšanje bez epizoda respiratorne insuficijencije ali uz promenljivu slabost predominantno mišića vrata i gornjih ekstremiteta. Izvestan terapijski efekat postignut je primenom inhibitora AChE i 3,4-diaminopiridina. Antitela na AChR i MuSK receptore su bila negativna u serumu ove bolesnice. EMG pregled je pokazao dekrementni odgovor na testu neuromišićne transmisije. Imunohistohemijske studije u biopsijskom uzorku mišića ukazale su na smanjen broj AChR i MuSK receptora kod ove bolesnice [32].

3.5. KMS uzrokovani mutacijom gena za kanale natrijuma

Do danas je opisan samo jedan bolesnik sa ovim tipom mutacije. Radi se o ženi sa normalnim vrednostima natrijuma u serumu, koja je imala ptozu i generalizovanu mišićnu slabost uz rekurentne napade respiratorne i bulbarne paralize od rođenja sa anoksičnim oštećenjem mozga. EMG je pokazao dekrementni odgovor. Imunohistohemijske studije su u biopsijskom uzorku mišića pokazale samo veoma nizak mirovni membranski potencijal od -40 mV što je nedovoljno da izazove akcioni potencijal. AChR, njihov broj, struktura i kinetika su bili normalni. Genetskom analizom su otkrivene dve heteroalelične mutacije u genu za kanal natrijuma (SCN4A) [35].

3.6. KMS usled nedostatka plektina

Plektin je ubikvitarni filament-vezujući protein posebno koncentrisan na mestima mehaničkog stresa: u koži, sarkolemi, postsinaptičkoj membrani, Z-disku skeletnih mišića

i interkostalnom disku srčanog mišića. Stoga su mutacije za plektin udružene sa buloznim promenama na koži, progresivnom miopatijom ili miasteničnim sindromom.

U kliničkoj slici kod ovih bolesnika dominira zamorljivost ekstraokularnih, mimičnih kao i mišića ekstremiteta. EMG beleži dekrementni odgovor pri repetitivnoj stimulaciji nerva. Patohistološke studije u biopsijskom uzorku mišića nalaze nekrozu i degeneraciju mišićnih vlakana uz brojne ultrastrukturne poremećaje uz smanjenu ili odsutnu ekspresiju plektina, dok je broj AChR i kvantno oslobađanje ACh normalno [12, 36]. Inhibitori AChE nemaju efekta, dok primena 3,4-diaminopiridina može biti od koristi kod ovih bolesnika [13].

4. DRUGI KMS

Porodična „limb-girdle“ kongenitalna miastenija

Ovo oboljenje karakterišu udno-pojasne slabosti mišića od najranijeg detinjstva. Ekstraokularni, facijalni i drugi mišići nisu zahvaćeni kod ovog KMS. Elektromiografski se dobija dekrementni odgovor na testu neuromišićne transmisije. Kod ovih bolesnika se mogu razviti kontrakture zglobova i srčani poremećaji. Kreatin kinaza je obično povišena. Povoljan terapijski odgovor se postiže primenom inhibitora AChE. Biopsijom mišića se nalaze karakteristične tubularne agregacije. Tubularni agregati su sastavljeni od sakroplazmatskog retikuluma, što predstavlja kompenzatorni mehanizam koji ima za cilj da reguliše porast kalcijuma i „zaštiti“ mišićna vlakna od hiperkoncentracije kalcijuma i nekroze. Kod ovog sindroma nisu uočene abnormalnosti u broju i funkciji AChR kao ni poremećaj AChE [37].

Bolest se najverovatnije nasledjuje autozomno recesivno, mada gen još uvek nije identifikovan.

LITERATURA:

1. Newsom-Davis J. Myasthenia gravis and related syndromes. In: Walton J, Karpati G, Hilton-Jones D, eds. Disorders of volutary muscle. Edinburg: Chuchil Livingstone, 1994: 761-80.
2. Strickroot FL, Schaeffler RL, Berg HL. Myasthenia gravis in an infant born of a myasthenic mother. JAMA 1942;120:127-29.
3. Kesesey J, Lindstrom J, Cokely H, Herrmann C Jr. Anti-acetylcholine receptor antibody in neonatal myasthenia gravis. N Engl J Med 1977;296: 733-9.
4. Todorović S. Tranzitorna neonatalna miastenija gravis. U: Apostolski S, Lavrnić D, Djukić P, urednici. Myasthenia gravis. Beograd: Vizartis, 1998: 101-6.
5. Morel E, Bach J-F, Briard M-L, Aubry J-P. Neonatal Myasthenia Gravis. Anti-Acetylcholine Receptor Antibodies in the Amniotic Fluid. J Neuroimmunol 1984; 6: 313-7.
6. Harris RE. Maternal and fetal immunology. Obstet Gynecol 1978; 51: 733-9.
7. Abramsky O, Brenner T, Lisak RP, Zeidman A, Beyth Y. Significance in neonatal MG of inhibitory effect of amniotic fluid on binding of antibodies to acetylcholine receptor. Lancet 1979; ii: 1333-5.

8. Vincent A, Newland C, Brueton L, Beeson D, Riemersma S, Huson SM, Newsom-Davis J. Arthrogryposis multiplex congenita with maternal autoantibodies specific for a fetal antigen. *Lancet* 1995;346:24-5.
9. Apostolski S. Myasthenia gravis-definicija i klasifikacija. U: Apostolski S, Lavrnić D, Djukić P, urednici. *Myasthenia gravis*. Beograd: Vizartis, 1998: 19-23
10. Oosterhuis HJGH. *Myasthenia gravis* Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984:47-50.
11. Snead OC, Benton JW, Dwyer D, Marley BJ, Kemp GE, Bradley RJ, Oh SJ. Juvenile myasthenia gravis. *Neurology* 1980; 30: 732-9.
12. Engel AG, Ohno K, Shen XM. Congenital myasthenic syndromes in the molecular era. *Acta myologica* 2000;19:5-21.
13. Beeson D, Hantai D, Lochmüller, Engel A. 126th International workshop: congenital myasthenic syndromes, 24-26 september 2004, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders* 2005;15:498-512.
14. Engel AG. Congenital disorders of neuromuscular transmission. *Semin Neurol* 1990;10:12-26.
15. Engel AG, Walls TJ, Nagel A, Uchitel O. Newly recognized congenital myasthenic syndromes: I Congenital paucity of synaptic vesicles and reduced quantal release. II High conductance fast-channel syndrome. III Abnormal acetylcholine receptor (AChR) interaction with acetylcholine. IV AChR deficiency and short channel open time. *Prog Brain res* 1990;84:125-137.
16. Engel AG. Myasthenic syndromes. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology*, McGraw-Hill, N.Y 1994;1798-1835.
17. Maselli RA, Chen D, Delores MO, Bowe C, Fenton G, Wollman RL. Choline acetyltransferase mutations in myasthenic syndrome due to deficient acetylcholine resynthesis. *Muscle Nerve* 2003;27:180-187.
18. Engel AG, Ohno K, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes-progress over the past decade. *Muscle Nerve* 2003;27:251-297.
19. Ohno K, Engel AG, Brengman JM. The spectrum of mutations causing endplate acetylcholinesterase deficiency. *Ann Neurol* 2000;47:162-170.
20. Kimbell LM, Ohno K, Engel AG, Rotundo RL. C-terminal and heparin-binding domains of collagenic tail subunit are both essential for anchoring acetylcholinesterase at the synapse. *J Biol Chem* 2004;279:10:997-1005.
21. Engel AG, Ohno K, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: a diverse array of molecular targets. *J Neurocytol* 2003;32:1017-1037.
22. Ohno K, Engel AG. Congenital myasthenic syndromes: gene mutations. *Neuromuscul Disord* 2004;14:117-122.
23. Engel AG, Ohno K, Sine SM. Sleuthing molecular targets for neurological diseases at the neuromuscular junction. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:339-352.
24. Middleton L, Ohno K, Christodoulou K. Congenital myasthenic syndromes linked to chromosome 17p are caused by defects in acetylcholine receptor ϵ subunit gene. *Neurology* 1999;53:1076-1082.

25. Ealing J, Webster R, Brownlow S. Mutations in congenital myasthenic syndromes reveal an ϵ subunit C-terminal cysteine, C470, crucial for mutation and surface expressions of adult AChR. *Hum Mol Genet* 2002;11:3087-96.
26. Croxen R, Hatton CJ, Shelley C. Recessive inheritance and variable penetrance of slow-channel congenital myasthenic syndromes. *Neurology* 2002;59:162-168.
27. Harper CM, Fukudome T, Engel AG. Treatment of slow channel congenital myasthenic syndrome with fluoxetine. *Neurology* 2003;60:170-173.
28. Shen XM, Ohno K, Fukudome T. Congenital myasthenic syndrome caused by low-expressor fast-channel AChR δ subunit mutation. *Neurology* 2002;59:1881-1888.
29. Banwell BL, Ohno K, Sieb JP, Engel AG. Novel truncating RAPSN mutation causing congenital myasthenic syndrome responsive to 3,4-diaminopyridine. *Neuromuscul Disord* 2004;14:202-207.
30. Burke G, Cossins J, Maxwell S. Rapsyn mutations in hereditary myasthenia. Distinct early- and late-onset phenotypes. *Neurology* 2003;61:826-8.
31. Müller JS, Abicht A, Christen HJ. A newly identified chromosomal microdeletion of the rapsyn gene causes a congenital myasthenic syndrome. *Neuromuscul Disord* 2004;14:744-9.
32. Chevessier F, Faraut B, Ravel-Chapuis A. MUSK, a new target for mutations causing congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet* 2004;13:3229-40.
33. Selcen D, Fukuda T, Shen XM, Engel AG. Are MuSK antibodies the primary cause of myasthenic symptoms? *Neurology* 2004;62:1945-50.
34. Chevessier F, Faraut B, Ravel-Chapuis A, Richard P, Gaudon K, Bauche S et al. Pathophysiological characterization of congenital myasthenic syndromes: the example of mutations in the MUSK gene. *J Soc Biol* 2005;199(1):61-77.
35. Tsujino A, Maertens C, Ohno K. Myasthenic syndrome caused by mutation of the SCN4A sodium channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:7377-82.
36. Lavrnić Dragana. Sindromi poremećaja neuromišićne transmisije. U monografiji: Lekcije dekade mozga, Urednici: V. Kostić, S. Apostolski, Beograd, 2001;287-315.
37. Rodolico C, Toscano A, Autunno M. Limb-girdle myasthenia: clinical, electrophysiological and morphological features in familial and autoimmune cases. *Neuromuscul Disord* 2002;964-9.

STEČENA AUTOIMUNSKA MIJASTENIJA GRAVIS

Dragana Lavrnić¹, Petar Đukić², Vidosava Rakočević-Stojanović¹, Zorica Stević¹, Rajko Trikić¹, Ivana Basta¹, Sanja Pavlović¹, Ana Nikolić¹, Ivan Marjanović¹, Slobodan Apostolski¹

¹Institut za neurologiju Kliničkog Centra Srbije, Beograd; ²Institut za kardiovaskularne bolesti KCS u Beogradu

Adresa autora:

Prof Dr Dragana Lavrnić, Institut za neurologiju, KCS u Beogradu,

Dr Subotića br 6, 11000 Beograd, Srbija, E-mail: joltruth@sezampro.yu

ACQUIRED AUTOIMMUNE MYASTHENIA GRAVIS

Dragana Lavrnić¹, Petar Đukić², Vidosava Rakočević-Stojanović¹, Zorica Stević¹, Rajko Trikić¹, Ivana Basta¹, Sanja Pavlović¹, Ana Nikolić¹, Ivan Marjanović¹, Slobodan Apostolski¹

¹Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; ²Institute for Cardiovascular diseases, CCS, Belgrade

Authors address:

Dragana Lavrnić, MD, PhD, Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, 11000 Belgrade,

Dr Subotića 6, Serbia; E-mail: joltruth@sezampro.yu

SAŽETAK

Stečena autoimunska miastenija gravis je organ-specifično autoimunsko oboljenje u kome antitela protiv nikotinskog acetilholinskog receptora (nAChR) ili drugih antigena postsinaptičke membrane neuromišićne sinapse uzrokuju poremećaj neuromišićne transmisije. Bolest se karakteriše znacima prekomerne zamorljivosti i promenljive slabosti poprečno-prugastih, skeletnih mišića pri produženoj ili ponavljanoj aktivnosti kao i poboljšanjem snage posle odmora ili primene antiholinesteraznih lekova.

Anti-AChR antitela se otkrivaju u serumu oko 90% bolesnika sa generalizovanom i oko 70% bolesnika sa očnom formom MG. Ova subpopulacija bolesnika predstavlja »seropozitivnu MG«. U grupu »seronegativne MG« ubrajaju se bolesnici bez serumskih anti-AChR antitela. Poremećaj neuromišićne transmisije kod ovih bolesnika uzrokovan je serumskim antitelima protiv drugih antigena neuromišićne spojnice, kao što su mišićno specifična tirozin-kinaza (MuSK), rapsyn i drugi još uvek neidentifikovani antigeni. Kod seropozitivne SAMG udružene sa tumorom timusa i manjeg broja bolesnika sa SAMG poznog životnog doba, pored anti-AChR antitela, mogu se naći i antitela na različite antigene mišićnog vlakna kao što su titin i rijanodinski receptor. Kod ovih pacijenata je klinička slika obično teža, a tok bolesti lošiji, što se objašnjava zbirnim efektom prisutnih autoantitela.

U lečenju SAMG postoje dva osnovna terapijska usmerenja, simptomatsko i kauzalno lečenje. Simptomatskom terapijom (antiholinesterazni lekovi) se ublažava slabost i zamorljivost mišića, dok se kauzalnom terapijom (kortikosteroidi, citostatici, imunomodulatori, timektomija, intravenski imunoglobulini, terapijske izmene plazme) deluje na bazični patogenetski poremećaj. Obe terapije se najčešće zajedno primenjuju, čime se postiže pun efekat na simptome i tok SAMG. Uopšteno posmatrano, zahvaljujući napretku u razumevanju patogenetskih mehanizama, poboljšanju dijagnostike i pre svega poboljšanju lečenja pacijenata sa SAMG, danas se SAMG smatra za bolest sa dobrom prognozom jer se većina bolesnika vraća normalnom i produktivnom životu.

Ključne reči: Stečena autoimuna mijastenija gravis, antitela, MGFA klasifikacija, terapija

ABSTRACT

Myasthenia gravis (MG) is an organ-specific autoimmune disease of the neuromuscular junction caused by antibodies against nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) and other antigens of the postsynaptic membrane. It is

characterized by abnormal fatigability and variable weakness of the skeletal muscles during prolonged or repeated activity. Approximately 90% of patients with generalized symptoms, and about 70% of patient with ocular symptoms have detectable serum anti-AChR antibodies. These patients are considered as »seropositive« MG. »Seronegative« MG is composed of patients without detectable anti-nAChR antibodies. Recently, it was shown that some of these »seronegative« patients have also autoantibodies against different antigens at the neuromuscular junction, such as muscle specific tyrosine-kinase antigen (MuSK) and rapsyn. In some »seropositive« patients, particularly in those with thymoma or late-onset MG, autoantibodies against different muscle antigens (titin, ryanodine receptor) common finding. These patients have more severe clinical appearance and more severe course of the disease.

Treatment of the disease include two main directions. The first one is symptomatic therapy, and the second one is causative treatment which influence the pathogenetic basis of the disease. The anticholinesterase drugs improve neuromuscular transmission while causative treatment (glucocorticosteroids, azathioprin, cyclosporin A, mycophenolate-mofetil, thymectomy, intravenous immunoglobulinm plasmna exchanges ets) improve the course of the disease. MG is no longer the fatal disease it once was, with the life spans of patients approaching normal. This has occurred from the improvement in the diagnosis and therapy, with combination of modern critical care and immunosuppressive therapy.

Key words: Acquired autoimmune myasthenia gravis, antibodies, MGFA classification, therapy

Stečena autoimunska miastenija gravis (SAMG) je antigen-specifična autoimunska bolest kod koje se funkcija i struktura nikotinskih acetilholinskih receptora (nAChR) postsinaptičke membrane skeletnih mišića oštećuje dejstvom autoantitela [1,2]. Bolest se karakteriše znacima prekomerne zamorljivosti i promenljive slabosti poprečno-prugastih, skeletnih mišića pri produženoj ili ponavljanoj aktivnosti kao i poboljšanjem snage posle odmora ili primene antiholinesteraznih lekova.

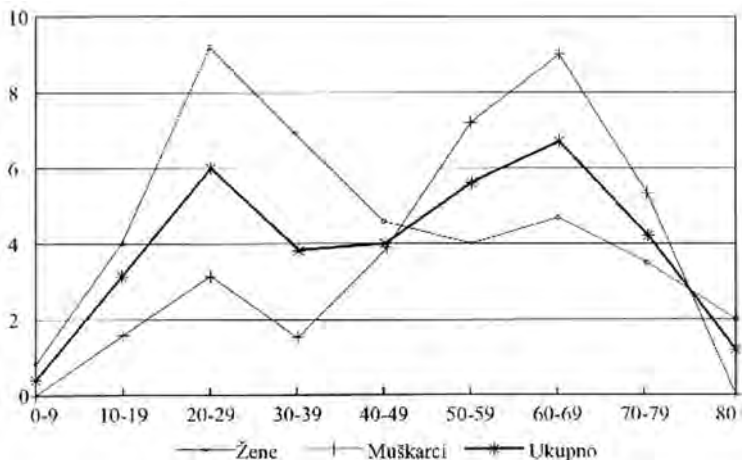
Epidemiologija

SAMG je bolest sa relativno uniformnom geografskom i kalendarskom distribucijom. Prosečna godišnja stopa incidence se kreće od 2 do 4 na milion stanovnika, a prevalenca oboljenja varira od 85 do 125 na milion stanovnika. Stope mortaliteta se kreću od 0,6 do 1,7 na milion stanovnika (3-5). U našoj sredini su zabeležene stope incidencije i prevalencije u skladu sa svetskim stopama. Prosečna godišnja stopa incidencije je za teritoriju čitave Srbije iznosila 3,7, dok je za teritoriju Beograda ona bila značajno viša, i iznosila 8,2 na milion stanovnika [3,5,6]. Prevalencija SAMG je za čitavu Srbiju bila 64,9 na milion stanovnika, a za teritoriju Beograda 95,6 na milion stanovnika, što se nalazi u samom svetskom vrhu prevalencije SAMG. Suprotno ovome, prosečna stopa mortaliteta je za područje Srbije iznosila 0,23, a za teritoriju Beograda 0,47 na milion stanovnika, što se nalazi medju najnižim zabeležnim stopama u svetu [3-6].

SAMG ima dva »pika« oboljevanja: prvi, u periodu od 20-30-te godine života, u kome postoji apsolutna predominacija ženskog pola, i drugi, u periodu od 70-80-te godine života u kome oba pola približno podjednako oboljevaju [3, 5, 6] (Grafikon 1).

Etiopatogenetski aspekti

I pored toga što je SAMG danas najbolje proučen model autoimunske bolesti uopšte, njena etilogija još uvek predstavlja svojevrsnu enigmu. Činjenica da bolesnici sa SAMG



Grafikon 1. Prosečne stope incidencije MG po polu i uzrastu u Srbiji (stope incidencije su izražene na milion stanovnika)

imaju znatno češće i drugu autoimunsku bolest u odnosu na ostalu populaciju ljudi, kao i da njih oko 30% ima rodjake sa SAMG ili drugim autoimunskim oboljenjem, jasno upućuje na postojanje genetske predispozicije za razvoj bolesti [3, 7]. Genetska predispozicija se zasniva na nasleđivanju gena koji determinišu MHC I i II antigene (što se definiše kroz povezanost SAMG sa određenim HLA antigenima), alfa subjedinicu AChR, teške i lake lance IgG, Fc receptore kao i TCR [8-12]. Pretpostavlja se da na terenu postojeće genetske predispozicije infekcija započinje autoimunski odgovor putem oštećenja tkiva, oslobađanja »self«-antigena i aktivacije self-reaktivnih T ćelija koje prepoznajući homologe sekvence mikroorganizma oštećuju postsinaptičku membranu mehanizmom molekulske mimikrije [13].

Sva dosadašnja istraživanja su pokazala da kod SAMG sa antitelima protiv nikotinskog AChR senzibilizacija na nAChR nastaje unutar timusa [2,8,14]. O značaju timusa u indukciji SAMG jasno govori njegova znatno češća izmenjenost kod obolelih od ove bolesti, uspešna indukcija SAMG u miševa kojima je transplantirano timusno tkivo obolelih, i konačno, izvanredan učinak timektomije. Tumor timusa-thymom je prisutan kod oko 15% bolesnika, hiperplazija kod 60-70%, i rezidualno ili atrofično tkivo kod preostalih 10-20% bolesnika [1-3].

Humoralni autoimunski odgovor na nAChR je T-ćelijski zavistan. AChR-specifične CD4+ T ćelije pokreću sintezu anti-nAChR autoantitela od strane B ćelija [12]. T-ćelijski odgovor u SAMG je heterogen, iako najveći broj senzibilisanih T ćelija prepoznaju antigen na α -subjedinici nAChR [15]. AChR-senzibilisane i aktivirane T ćelije sekretuju IL-4, INF- γ ili IL-2 u okviru odgovora ("MHC class II-restricted response") koji zavisi od aktivnosti monocita i makrofaga što ukazuje da su obe Th1/Th2 ili Th0 subpopulacije T ćelija uključene u autoimunski odgovor u SAMG [16]. T limfociti ne prepoznaju većinu B ćelijski specifičnih epitopa, uključujući i glavni imunogeni region ("MIR" 67-76 aminokiselinska sekvencija α -subjedinice), što znači da se antigenski epitopi prepoznati od T i od B limfocita ne poklapaju. T ćelijski odgovor na AChR je poliklonske prirode, što znači da se kod različitih bolesnika

registruje različita epitopska specifičnost T limfocita. T ćelijski zavisna priroda autoimunskog odgovora kod SAMG objašnjava njenu udruženost sa HLA antigenima. Visoka učestalost HLA-A1, B8, i DRw3 postoji kod žena mlađih od 40 godina sa SAMG bez timoma, dok se HLA-A3, B7, i DRw2 učestalije javlja kod muškaraca starijih od 40 godina sa SAMG bez timoma [17].

Humoralni imunski odgovor obuhvata stvaranje anti-AChR, kao i brojnih drugih ne-AChR antitela, i njihovo dejstvo na nivou neuromišićne spojnice. Dokazano je da su anti-AChR antitela poliklonske prirode i da predominantno pripadaju IgG klasi, subklasama IgG1 i IgG3. Ona oštećuju neuromišićnu transmisiju manjim delom blokiranjem mesta za vezivanje ACh na nAChR, značajnijim efektom ubrzane razgradnje receptora («cross-linking») i najefikasnijim putem aktivacije komplementa i lizom, destrukcijom postsinaptičke membrane [18]. Redukovan broj raspoloživih nikotinskih AChR postsinaptičke membrane mišića dovodi do narušavanja sigurnosnog faktora neuromišićne spojnice i posledično do oštećenja transmisije na ovom nivou.

Pored anti-AChR antitela, u patogenezi SAMG udeo imaju i ne-AChR antitela, iako je njihov značaj još uvek nedovoljno determinisan. Ova antitela se nalaze kod većeg broja bolesnika sa SAMG, i mogu biti udružena sa anti-AChR antitelima ili se javljaju izolovano. Miastenija gravis bolesnika bez anti-AChR antitela se označava kao «seronegativna» MG. Autoimunska priroda «seronegativne» MG je dokazana pasivnim prenosom bolesti, povoljnim odgovorom na terapijsku izmenu plazme i imunosupresivno lečenje, kao i transplacentarnim prenosom bolesti na novorođečad obolelih majki [19]. U serumu ovih pacijenata su detektovana različita antitela protiv drugih antigena neuromišićne spojnice, kao što su mišićno specifična tirozin kinaza (MuSK) [20-23], rapsyn [24] ili presinaptički membranski acetilholinski receptor (PsmR) [24,25]. Anti-MuSK antitela su usmerena protiv enzima mišićno specifične tirozin kinaze (MuSK), koji se nalazi na površini mišićne membrane i za koga je dokazano da obezbeđuje agrin indukovano nagomilavanje nAChR na postsinaptičkoj membrani mišića. Ona su registrovana u čak 40-70% bolesnika sa »seronegativnom« MG, predominantno su IgG4 subklase i dovode do specifičnog kliničkog ispoljavanja SAMG [20-23]. Antitela na PsmR su dokazana kod oko 67% bolesnika sa SAMG, od kojih 54% bolesnika ima u serumu i anti-AChR antitela [26]. Autoantitela ka rapsinu, malom intraćelijskim proteinu lokalizovanom na unutrašnjoj površini nAChR su znatno redja, sreću se kod svega 15% SAMG bolesnika [24]. Za njih je dokazano da onemogućavaju pravilno grupisanje nAChR u regiji motorne ploče i da na taj način oštećuju neuromišićnu transmisiju. U više od polovine bolesnika sa »seronegativnom« MG utvrđeno je i prisustvo IgM antitela za koje je dokazano da inhibiraju funkciju nAChR [23].

Kod obolelih od SAMG prisutna su i antitela koja reaguju sa različitim mišićnim antigenima, uključujući titin, ryanodin receptor, myosin, actin, alfa-actinin i rapsin [24,27]. Ova antitela su nazvana antimišićna antitela i kod SAMG su prvi put detektovana još 1960. godine (28), ali je njihov značaj do skoro bio potpuno nejasan. Jedna od najznačajnijih su antitela prema titinu, s obzirom da su nadjena kod oko 80-90% bolesnika sa SAMG i timomom, kao i kod skoro 50% bolesnika bez tumora timusa sa kasnim početkom SAMG

(posle 50-te godine života) [29-33]. Ona se vezuju za mišićno vlakno u regionu A/I spoja, koji je označen kao glavni imunogeni region titina i nazvan MG titin od 30kD (MGT-30). Značaj ovakvog nalaza istaknut je činjenicom da se anti-titin antitela izuzetno retko nalaze kod bolesnika sa SAMG ranog početka (pre 50- te godine života), kod bolesnika sa drugim autoimunim bolestima ili kod zdravih osoba. Izuzetno se veoma nizak titar ovih antitela može naći kod malog broja pacijenata sa sistemskim lupus eritematodesom (SLE). Takodje, skorija neurofiziološka ispitivanja bolesnika sa SAMG i udruženim znacima miopatske lezije registrovala su povezanost miopatije i prisustva anti-titin antitela [27, 32]. O njihovom patogenetskom značaju govori činjenica da bolesnici sa tumorom timusa, gde se ova antitela nalaze u visokom procentu, imaju često udruženo ispoljavanje polimiozitisa i miokarditisa [27], da su udružena sa težim kliničkim ispoljavanjima i lošijom prognozom bolesti [31-33].

Kliničke karakteristike

Osnovne kliničke karakteristike SAMG su prekomerna zamorljivost i promenljiva slabost skeletnih mišića, kao i izuzetna dinamičnost kliničkih simptoma i znakova. Simptomi bolesti se mogu menjati u toku jednoga dana, u toku jednog ili više meseci ili godina, sa remisijama i egzacerbacijama koje nemaju pravila. Bolest obično počinje očnim simptomima (Slika 1), da bi u kasnijem toku kod oko 85% bolesnika ona zahvatila i druge mišićne grupe,



*Slika 1:
Zamorljivost m. levator palpebrae superior
uzrokuje ptozu, najčešći klinički znak stečene
autoimunske miastenije gravis*

dobijajući svoj “generalizovani oblik”. Generalizacija SAMG najčešće nastaje u periodu od 1-3 godine od nastanka prvih simptoma bolesti. Slabost mišića je po pravilu izraženija u poslepodnevnim i večernjim satima, i najčešće, pored očiju, zahvata mišiće za žvakanje,

govor i gutanje, mišiće lica, mišiće vrata i jezika, kao i mišiće ekstremiteta. Govor bolesnika često je unjkav i tih, a gutanje otežano, sa vraćanjem tečnosti na nos i čestim zagrenjavanjem, usled čega može nastati aspiraciona pneumonija. Dnevno funkcionisanje bolesnika, kao što je češljanje, pranje zuba, pranje kose, ustajanje iz čučnja ili penjanje uz stepenice, je otežano. Manji broj bolesnika ima izrazitu slabost distalnih mišića, ekstenzora prstiju šaka što se manifestuje sindromom visećih šaka (Slika 2). Kod manjeg broja bolesnika javlja se i slabost respiratorne muskulature sa smetnjama u disanju i povremenom potrebom za asistiranom ventilacijom, što se označava kao kriza SAMG [5, 34-36]. U ovakvim slučajevima mogu nastati kardiopulmonalne komplikacije sa smrtnim ishodom [5, 34].



*Slika 2:
Zamorljivost i slabost ekstenzora prstiju daje sliku visećih šaka kod stečene autoimunske miastenije gravis*

Kod manjeg broja bolesnika, obično u kasnijem toku bolesti, može postojati i fenomen »inverzne slabosti«. Kod ovih bolesnika slabost je najizraženija u jutarnjim časovima, što se objašnjava nepravilnim rasporedom lekova ili elektrolitnim disbalansom. U oko 10% bolesnika, kao rezultat dugotrajne slabosti, u pojedinim mišićima, a najčešće mišićima lica i jezika, mogu nastati miopatske promene koje su i klinički i elektrofiziološki lako prepoznatljive (Slika 3). Mišići su hipotrofični i slabi, pri čemu slabost ne pokazuje značajnije



*Slika 3:
Slabosti mišića lica, nepca i ždrela kao i atrofija mišića jezika prikazana na ovoj fotografiji predstavljaju karakterističan nalaz kod «seronegativne» stečene autoimunske miastenije gravis sa antitelima protiv mišićno-specifične receptorske tirozin kinaze*

fluktuacije u toku vremena. Ovakve miopatske promene predstavljaju prilično tipičnu kliničku karakteristiku grupe bolesnika sa seronegativnom SAMG kod kojih su pronađena antitela na mišić specifičnu tirozin-kinazu, a koji se danas svrstavaju u grupu «MuSK MG» [20-23].

Interesantno je napomenuti da se kod malog broja bolesnika klinička slika obogaćuje i znacima blage ili umerene vegetativne disfunkcije, što se manifestuje hiperhidrozom, nejadnikim zenicama, arterijskom hipo ili hipertenzijom, sijalorejom, promenom ukusa i poremećajem motiliteta creva.

I konačno, bolest može imati i izolovanu, tzv »fokalnu formu MG«, koju karakteriše dugotrajna izolovana slabost jednog ili grupe mišića sa istom funkcijom. Na ovu slabost se primenjenom terapijom ne može značajnije uticati, što sve zajedno dovodi do značajnih dijagnostičkih problema [5].

Generalno, sa poboljšanjem dijagnostike i terapije SAMG, u poslednjih desetak godina tok bolesti je kod većine bolesnika povoljan, sa značajnim poboljšanjem stanja do uspostavljanja farmakološke (stanje bez simptoma MG, uz održavajuće doze lekova) ili kompletne remisije (stanje bez simptoma MG i bez ikakve terapije). Međutim, kod malog broja bolesnika i pored sve primenjene terapije bolest poprima loš tok, slabosti se održavaju, i vremenom napreduju, do razvoja slabosti respiratorne muskulature sa smetnjama u disanju i povremenom potrebom za asistiranom ventilacijom, što se označava kao kriza [5, 34-36].

Kriza SAMG

Među brojnim pokušajima da se što preciznije i bolje definiše kriza SAMG danas je najšire prihvaćena definicija da je kriza «pogoršanje mijastenične slabosti koje ja takvog stepena da ugrožava život bolesnika».

Kriza označava terminalno stanje teških generalizovanih miasteničnih slabosti uz gubitak funkcije bulbarnih i respiratornih mišića. Najčešći uzroci koji dovode do krize su infekcija, hirurška intervencija, stresna situacija ili suviše brza redukcija ili obustava kortikosteroidne terapije. Izuzetno, SAMG može početi krizom bolesti, kada je zbog teškog stanja bolesnika otežana i dijagnostika, te često bolest može smrtno završiti i pre konačno potvrđene dijagnoze.

Ranija podela na mijasteničnu i holinergičku krizu je prevaziđena, s obzirom da kriza uvek označava stanje terminalnih mijasteničnih slabosti komplikovanih neželjenim muskarinskim znacima usled antiholinesterazne predoziranosti [5]. Kriza nastaje u situacijama kada je patogenetski proces MG toliko uznapredovao da je broj nAChR na postsinaptičkim membranama vitalnih mišićnih grupa (orofaringealnih i respiratornih mišića) redukovan ispod kritičnog nivoa, što praktično odgovara stanju kompletne denervacije ovih mišića. Davanje antiholinesterazne terapije u početku može dovesti do prolaznog poboljšanja stanja, međutim, kasnije, s obzirom na nedostatak receptora, ovaj odgovor izostaje. U ovakvoj situaciji, u pokušaju da se pomogne bolesniku, dodatno se ordinira antiholinesterazna terapija, što ne popravља snagu pacijenta, a doprinosi pojavi neželjenih muskarinskih (hipersalivacija, hiperlakrimacija, bronhospazam, abdominalne kolike, nauzea, dijareja, mioza, hipertenzija, bradikardija itd) i fokalnih nikotinskih (fascikulacije u manje zahvaćenim mišićnim grupama) neželjenih efekata [5]. U ovakvim slučajevima mogu nastati kardiopulmonalne komplikacije sa smrtnim ishodom [5, 34].

Klasifikacija SAMG

Zbog promenljivosti kliničkih simptoma i znakova i raznolikosti kliničke ekspresije postojali su brojni pokušaji da se izvrši što preciznija kvantifikacija stepena slabosti bolesnika i da se bolest što pravilnije klasifikuje. Prva opšte prihvaćena klasifikacija bila je klasifikaciju Ossermana i Genkins-a iz 1971 godine [36]. Prema ovoj klasifikaciji postoje dve osnovne kliničke forme, okularna i generalizovana MG.

Očna forma MG - MG I, predstavlja neprogresivno oboljenje ograničeno isključivo na ekstraokularne mišiće. Sreće se kod 10-15% obolelih.

Generalizovana forma MG označava prisustvo slabosti i zamorljivosti različitih mišićnih grupa. U odnosu na zahvaćenost mišićnih grupa, brzinu nastanka simptoma bolesti i odgovor na primenjenu antiholinesteraznu terapiju, podeljena je u četiri podgrupe; **blago generalizovanu formu MG - MG IIA** koju karakteriše zahvaćenost mišića inervisanih kranijalnim nervima, mišića trupa i ekstremiteta, uz poštedu bulbarne i respiratorne muskulature i povoljan učinak amnntiholinesterazne terapije; **umereno tešku generalizovanu formu MG - MG IIB** koju karakteriše zahvaćenost bulbarne i/ili respiratorne muskulature, nepotpun odgovor na antiholinesteraznu terapiju i lošija prognoza bolesti. Prisutna je u oko 50% bolesnika, bez predilekcije za pol ili godine bolesnika; **akutnu fulminantnu formu bolesti – MG III** koju karakteriše teška, generalizovana slabost nastala u periodu kraćem od 6 meseci od pojave prvih simptoma bolesti. Uvek je prisutna slabost bulbarne i respiratorne muskulature, a efekat antiholinesteraznih lekova je slab ili potpuno izostaje. Prisutna je kod 10- 15% bolesnika kod koji se često otkriva tumor timusa, timom. Tok bolesti je najčešće loš, a krize MG i smrtni ishod su znatno češći nego kod drugih formi bolesti; **i kasnu tešku formu MG – MG IV** koja je veoma retka i koju karakteriše postojanje blagih ili umereno teških simptoma MG u toku prve dve godine bolesti sa kasnijim naglim pogoršanjem u vidu MG III forme i često vrlo nepovoljnim ishodom.

Medjutim, vremenom se pokazalo da je ovakva podela nepotpuna i nedovoljno precizna, jer su se pojavile dileme u klasifikaciji pojedinih bolesnika, kao npr onih sa predominantno bulbarnom, ali blagom simptomatologijom, ili onih sa ekstremitetnim slabostima teškog stepena koje u potpunosti funkcionalno onesposobljavaju pacijenta. Stoga je Američka fondacija za MG (Myasthenia gravis Foundation of America-MGFA) 2000.-te godine dale novu klasifikaciju koja se danas koristi pri određivanju težine i forme MG [37]. Prema ovoj klasifikaciji prisustvo isključivo očnih simptoma bolesti predstavlja formu I MG, prisustvo krize sa teškim slabostima i potrebom za intubacijom formu V, dok forme II, III i IV označavaju prisustvo generalizovanih blagih (II), umerenih (III) ili teških slabosti (IV). Svaka forma se dodatno obeležava sa a), ako su predominantno zahvaćeni mišići trupa i ekstremiteta, ili sa b), ako su predominantno zahvaćene bulbarna i/ili respiratorna muskulatura (Tabela br 1).

Kao što se može uočiti u okviru SAMG postoji značajna heterogenost kliničkih simptoma i znakova, kao i heterogenost u odnosu na timusnu patologiju i patogenetske mehanizme koji dovode do oštećenja neuromišićne transmisije. U odnosu na sve pomenute aspekte danas je prihvaćena podela na više različitih subgrupa SAMG.

I	Čisto očna simptomatologija; moguće prisustvo min slabosti m.orbicularis oculi. Snaga svih ostalih mišića je uredna.
IIa	Blaga slabost mišića trupa i/ili ekstremiteta, moguće prisustvo i minimalne slabosti bulbarne muskulature, moguća i zahvaćenost očnih mišića
IIb	Blaga slabost bulbarne i/ili respiratorne muskulature, moguće i prisustvo minimalne slabosti mišića trupa i/ili ekstremiteta, moguća i zahvaćenost očnih mišića
IIIa	Umerena slabost mišića trupa i/ili ekstremiteta, moguće prisustvo blagih slabosti bulbarne muskulature, moguća i zahvaćenost očnih mišića
IIIb	Umerena slabost bulbarne i/ili respiratorne muskulature, moguće prisustvo blažih slabosti mišića trupa i/ili ekstremiteta, moguća i zahvaćenost očnih mišića
IVa	Teška slabost mišića trupa i/ili ekstremiteta, moguće prisustvo blažih slabosti bulbarne muskulature, moguća i zahvaćenost očnih mišića
IVb	Teška slabost bulbarne i/ili respiratorne muskulature, moguće prisustvo blažih slabosti mišića trupa i/ili ekstremiteta, moguća i zahvaćenost očnih mišića
V	Potreba za intubacijom, sa ili bez potrebe za asistiranom ventilacijom (izuzetak čini neposredni postoperativni tok, gde je asistirana ventilacija jatrogeno indukovana); Isključiva potreba za nazogastričnom sondom bez intubacije bolesnika svrstava pacijenta u klasu IVb.

Tabela br 1. Klinička klasifikacija MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America)

1. Očna forma SAMG - U ovu grupu su klasifikovani svi bolesnici sa čisto očnom simptomatologijom, bez timoma i sa prisutnim anti-AChR antitelima. Ova forma bolesti se može javiti u bilo kom uzrastu, ali je nešto češća u detinjstvu ili u poznom životnom dobu, kada češće nastaje kod muškog pola [36].

2. MG mladih (Early onset MG) - Odlikuje se početkom bolesti pre 50-te godine života, prisustvom anti-AChR antitela, generalizovanom simptomatologijom i odsustvom timoma. U ovoj grupi bolesnika najčešće se nalazi hiperplastični timus, postoji apsolutna predominacija ženskog pola, u odnosu 4:1 [2], visoke koncentracije anti-AChR antitela u serumu obolelih i izuzetno retko prisustvo antititin i antiryanodin antitela [39]. U ovoj grupi bolesnika postoji visok procenat udruženih autoimunih oboljenja [40] i povezanost sa HLA A1, B8, DQB1, DR3 i DR52a antigenima kod bele rase [41] i HLA DPB1, DQB1 i DR9 antigenima kod Japanaca [42].

3. MG poznije životne dobi (Late-onset MG) - Osnovne karakteristike ove forme MG su generalizovana klinička simptomatologija MG, odsustvo timoma i obavezno prisustvo antitela na nAChR. U ovoj grupi pacijenata najčešće se nalazi atrofija timusa [43]. Bol est nastaje posle 50-te godine života, sa pikom između 70-te i 80-te godine i podjednakim rizikom za obolevanje oba pola. Koncentracija anti-AChR antitela je niža nego u grupi mladih pacijenata, a povezanost sa HLA antigenima znatno slabija nego u prethodnoj grupi [44]. Zapaženo je češće prisustvo HLA A3 i B7, DR2 i DR4 antigena [2, 45].

4. Timomska MG - Ova forma SAMG se odnosi na sve bolesnike sa timomom, nezavisno od kliničke prezentacije MG i godina nastanka bolesti. Može se javiti kod bolesnika bilo kog uzrasta, ali je najčešća oko 50-te godine života, sa podjednakom učestalošću oba

pola. Kod svih pacijenata se nalaze anti-AChR antitela u značajnom titru, a pored anti-AChR antitela jedna od bitnih karakteristika ove podgrupe SAMG je često prisustvo i drugih antimišićnih antitela, posebno antitin i antiriodine antitela [30-32]. Ovu formu bolesti karakteriše nešto teže kliničko ispoljavanje, lošija prognoza i odsustvo povezanosti sa specifičnim genetskim markerima [3, 30-32].

5. »Seronegativna MG« (Bolesnici sa odsutnim anti-AChR antitelima) - Osnovna odlika ove podgrupe SAMG je odsustvo timoma, i uopšteno znatno redja patologija timusa. Timusna hiperplazija se sreće kod svega oko 17% bolesnika ove grupe, što implicuje i različit terapijski pristup kod ove forme bolesti. U početku se mislilo da bolesnici sa »seronegativnom » MG nemaju imunološku bolest, ali je kasnije definitivno potvrđeno da je bolest autoimunske prirode i da se patogenetski faktor nalazi u serumu bolesnika [19, 46]. Bolest se može javiti u bilo kom uzrastu, obolevaju oba pola podjednako, a bolest uglavnom ima generalizovani oblik. Kod 40-70% ovih bolesnika prisutna su antitela na MuSK protein i ovi bolesnici danas čine najbolje poručenu podgrupu »seronegativne » SAMG [20-23].

Anti-MuSK MG - U okviru ove podgrupe »seronegativne« MG zapažene su izvesne specifičnosti koje izdvajaju ove bolesnike kako u etiopatogenetskom, tako i u kliničkom i terapijskom pogledu. Jedna od njenih osnovnih kliničkih specifičnosti je apsolutna predominacija ženskog pola. U prvim serijama bolesnika opisivane su isključivo obolele žene [20], dok je kasnije registrovano da se, iako znatno redje, bolest može javiti i kod pripadnika muškog pola. U seriji bolesnika lečenih na Institutu za neurologiju KCS među 17 bolesnika bilo je 15 žena, što je činilo apsolutnu većinu od 88,2% bolesnika [20]. Po pravilu bolest počinje pre 50-te godine života, i ima tipičnu, lako prepoznatljivu, tzv »okulobulbarnu« distribuciju mišićnih slabosti. Najšeeće su zahvaćeni mišići očiju i lica, bulbarni mišići i mišići antefleksori vrata, a često i respiratorna muskulatura, što se manifestuje u vidu krize MG. U našoj seriji ispitanika okulobulbarne slabosti registrovane su u 82,4% obolelih [20]. Jedna od tipičnih karakteristika ove forme je i prisustvo izraženih atrofija zahvaćenih mišićnih grupa koje se zapaža u oko 20% bolesnika (Slika 3). Interesantno je napomenuti da u ovoj grupi bolesnika često postoji odsustvo odgovora na antiholinesterazne lekove, da je standardni test neuromišićne transmisije takodje negativan, kao i antitela na nAChR u serumu bolesnika, što sve zajedno može doprineti isključenju dijagnoze SAMG i samim tim i do kašnjenja u lečenju obolelih. U oko 30% bolesnika sa anti-MuSK MG postoji čak preosetljivost na standardne doze antiholinesterazne terapije, što se menifestuje prisustvom grčeva, fascikulacija i blefarospazma na uobičajene, rutinski primenjene doze ovih lekova. Većina ovih bolesnika povoljno reaguje na primenjeno imunosupresivno lečenje, a pre svega na kortikosteroidnu terapiju, azathioprin, cyclosporin A i mikofenolat-mofetil, kao i na primenu intravenskih imunoglobulina i terapijskih izmeni plazme [20-22]. Odsustvo timusne patologije i skroman učinak timektomije ukazuju na odsustvo timusa u patogenezi ove forme MG i ističu njenu patogenetsku raznorodnost u odnosu na seropozitivnu SAMG.

Dijagnoza bolesti

Osnova dijagnoze miastenije gravis leži u otkrivanju simptoma i znakova promenljive slabosti i zamorljivosti skeletnih mišića, ali je dijagnozu potrebno potvrditi i specifičnim dijagnostičkim testovima. Klinička dijagnoza se postavlja nakon dobijanja tipične anamneze i kliničkog pregleda koji pored rutinskog dela sadrži i testove zamorljivosti. Ovakvim ispitivanjem se kvantitativno određuje stepen slabosti bolesnika što je značajna mera u kasnijoj proceni učinka terapije i toka bolesti. Među brojnim kvantifikacionim testovima danas su u najširoj upotrebi ADL (Activity of Daily Living) i MGQS test (Myasthenia Gravis Quantitative Score) (Tabela 2 i 3) [47,37].

Ocena	0	1	2	3
Funkcija	puna snaga	laka slabost	umerena slabost	teška slabost
Govor	Normalan govor	Povremene, blage smetnje u govoru	Konstantne smetnje u govoru, nazalnost, ali je govor razumljiv	Govor je nerazumljiv
Žvakanje	Uredno žvakanje	Smetnje u žvakanju čvrste hrane	Smetnje u žvakanju meke hrane	Gastrični tubus
Gutanje	Uredno gutanje	Retko zagrcnjavanje	Često zagrcnjavanje, potrebna promena režima ishrane	Gastrični tibus
Disanje	Normalno disanje	Nedostatak vazduha u toku zamaranja	Nedostatak vazduha u zamoru i u miru	Asistirana ventilacija
Teškoće pri pranju zuba ili češljanju	Ne postoje	Aktivnost moguća bez prekidanja, iako postoji zamor	Stepen slabosti zahteva povremene prekide aktivnosti	Potpuno nemoguće pranje zuba i češljanje
Teškoće pri ustajanju sa stolice	Ne postoje	Aktivnost je moguća, povremeno je potrebna pomoć ruku	Uvek je potrebna pomoć ruku	Izražene smetnje, obavezna pomoć druge osobe
Duple slike	Ne postoje	Postoje, ali ne svakog dana	Postoje svakodnevno, ali ne i konstantno	Konstantne smetnje
Spuštanje kapaka	Ne postoji	Postoji, ali ne svakog dana	Postoji svakodnevno, ali ne stalno	Konstantna semiptoza

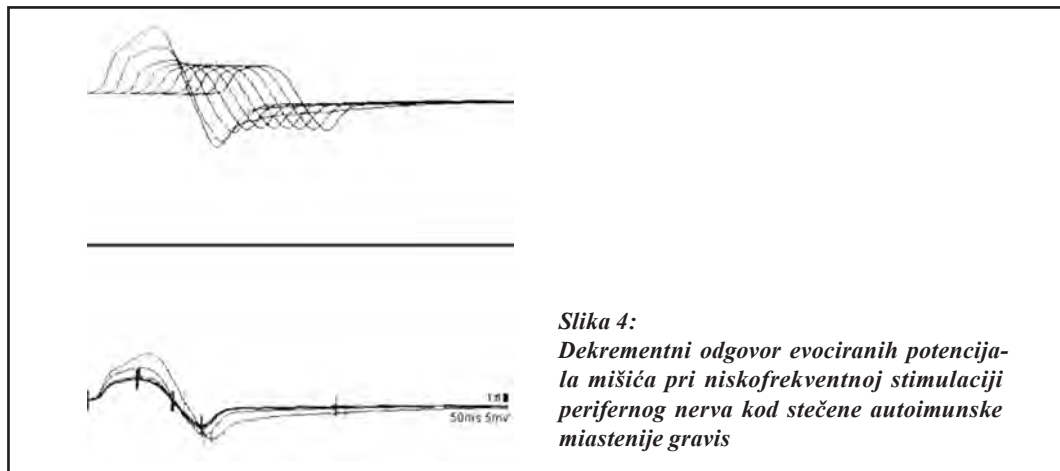
Tabela br 2. ADL skala za procenu funkcionalne sposobnosti bolesnika obolelih od SAMG

Medju farmakološkim testovima u najširoj upotrebi su i dalje Prostigminski (Neostigmin-methylsulphate) i Tensilonski test (edrophonium chloride). Tensilonski test je brz, ali nosi rizik od pojave veoma ozbiljnih komplikacija, kao što su bronhospazam, gastrointestinalne smetnje i bradikardija, sa čak mogućim nastankom zastoja srčanog rada, što ograničava njegovu primenu na visoko specijalizovane ustanove sa intenzivnom negom. Prostigminski test je potpuno bezbedan, te pristupačan u svim uslovima i moguć za primenu od strane svakog lekara. Daje pozitivan rezultat u oko 75% bolesnika [2].

	0	1	2	3
Dupla slika	Bez dvoslike > 61 sec	11-60 sec	1-10 sec	Spontana dvoslika
Ptoza	Bez ptoze > 61 sec	11-60 sec	1-10 sec	Spontana ptoza
Mimični mišići	Normalno zatvaranje očiju	Potpuno zatvaranje očiju, moguć blaži otpor ispitivaču	Potpuno zatvaranje očiju, ali nemoguć otpor ispitivaču	Bellov fenomen
Gutanje (pola čaše vode)	Normalno gutanje	Lako zagrcnjavanje (poput pročišćavanja grla)	Zagrcnjavanje uz vraćanje tečnosti na nos	Nemogućnost gutanja
Brojanje 1-50	Uredan govor	Dizartrijska izmedju broja 30-49	Dizartrijska izmedju broja 10 i 29	Dizartrijska pre broja 9
Abdukcija desne ruke	Moguća 240 sec	90-239 sec	10-89 sec	0-9 sec
Abdukcija leve ruke	Moguća 240 sec	90-239 sec	10-89 sec	0-9 sec
Vitalni kapacitet	Jednak ili veći od 80%	65-79%	50-64%	Ispod 50%
Stisak desne šake kg (muškarci/žene)	Više ili jednako od M: 45 / Ž: 30kg	M: 15-44 kg / Ž: 10-29kg	M: 5-14 kg / Ž: 5-9 kg	0-4 kg za oba pola
Stisak leve šake kg (muškarci/žene)	Veće ili jednako od M: 35 / Ž: 25 kg	M: 15-34 kg / Ž: 10-24 kg	M: 5-14 kg / Ž: 5-9 kg	0-4 kg za oba pola
Odizanje glave od podloge	Više od 120 sec	30-119 sec	1-29 sec	0 sec
Elevacija desne noge od postelje	Više od 100 sec	31-99 sec	1-30 sec	0 sec
Elevacija leve noge od postelje	Više od 100 sec	31-99 sec	1-30 sec	0 sec

Tabela br 3. MGQS (Myasthenia Gravis Quantitative Score)

Elektrofiziološka dijagnoza obuhvata primenu standardnog testa neuromišićne transmisije i elektromiografije pojedinačnog mišićnog vlakna (SFEMG-single fibre electromyography) [48]. Tokom testa repetitivne stimulacije nerva niskofrekventnom stimulacijom od 2-3 Hz, kod obolelih od SAMG se registruje dekrement veći od 15% (Slika 4). Kod pacijenata sa čisto očnom formom bolesti ovaj test je pozitivan u oko 50% slučajeva, dok je kod onih sa generalizovanom formom bolesti on pozitivan u oko 80% pacijenata. Elektromiografijom pojedinačnog mišićnog vlakna (SFEMG) se kod bolesnika sa SAMG registruje fenomen produženog «jittera» i bloka impulsa. Ova elektrofiziološka metoda je, s obzirom na izuzetno visoku senzitivnost od skoro 100% posebno značajna kod bolesnika kod kojih



su ostali testovi i analize specifični za SAMG negativni [48]. Međutim, potrebno je istaći da je specifičnost ovog testa niža, tako da pozitivan nalaz ne znači i obavezno prisustvo bolesti.

Imunološki dijagnoza SAMG se potvrđuje nalazom povišenog titra serumskih antitela na nAChR ili na MuSK. Analiza seruma primenom standardne radioimunoesej metode otkriva anti-AChR antitela kod oko 90% bolesnika sa generalizovanom formom i kod oko 50%-70% bolesnika sa očnom formom bolesti [49]. Negativan nalaz determiniše grupu «seronegativnih» SAMG. Kod čak 30-70% bolesnika sa generalizovanom «seronegativnom» SAMG se može utvrditi prisustvo serumskih autoantitela na MuSK (mišićno specifičnutirozin kinazu) imunoprecipitacijskom radioimunoesej metodom [21].

Imunološkim testovima se kod «seropozitivnih» bolesnika u serumu mogu registrovati i antitela usmerena ka drugim antigenima mišićnog vlakna, kao što su titin, rijanodisniski receptor, aktin, miozin, alfa-aktinin i dr, a koja imaju izvestan prediktivni značaj u određivanju prisustva timoma i proceni toka bolesti [23,24]. Jedna od najznačajnijih su antitela prema titinu, s obzirom da su nadjena kod oko 80-90% bolesnika sa SAMG i timomom, kao i kod skoro 50% bolesnika bez tumora timusa sa kasnim početkom SAMG (posle 50-te godine života).

U dijagnostičkom postupku obavezna je i radiološka eksploracija prednjeg medijastinuma, u cilju otkrivanja timoma ili uvećanog timusa, nakon čega se analiziraju svi parametri i započinje lečenje bolesnika .

Terapija SAMG

Osnovni cilj lečenja obolelih od SAMG je postizanje pune i trajne remisije bolesti. Proces lečenja bolesnika počinje već prvim pregledom bolesnika, postavljanjem dijagnoze i pažljivom i iscrpnim razgovorom sa pacijentom i njegovom porodicom o prirodi bolesti, njenoj prognozi, režimu života i ishrane i mogućnostima lečenja. Lečenje SAMG bitno zavisi od odnosa između lekara i bolesnika, od stepena poverenja i spremnosti bolesnika da prihvati

dugotrajnu angažovanost i aktivnu ulogu u sprovođenju kompleksnih terapijskih postupaka. Lekar i bolesnik postaju saradnici i prijatelji sa zajedničkim zadatkom i ciljem, i najčešće zadovoljstvom zajedničkog uspeha.

Potrebno je istaći da ne postoji jedinstven terapijski protokol za sve bolesnike. Osnovni principi lečenja bolesnika su prilagođavanje terapijskih mogućnosti potrebama svakog pojedinačnog bolesnika, tzv "individualizacija" terapije, i kontinuirano praćenje, uz stalnu korekciju terapijskih doza i uvođenje novih terapijskih postupaka.

Postoje dva osnovna terapijska usmerenja, simptomatsko i kauzalno lečenje. Simptomatskom terapijom (antiholinesterazni lekovi) se popravljaju neuromišićna transmisija i ublažava slabost i zamorljivost mišića [50-53], dok se kauzalnom terapijom (kortikosteroidi, citostatici, imunomodulatori, timektomija) deluje na bazični patogenetski poremećaj [50-53]. Obe terapije se najčešće istovremeno primenjuju, čime se postiže pun efekat na simptome i tok SAMG. Osim ovoga, u lečenju SAMG se primenjuju i tzv "privremeni terapijski postupci" (intravenski imunoglobulini i terapijske izmene plazme) koji dovode do brzog, ali na žalost i prolaznog terapijskog učinka [51, 52].

Antiholinesterazni lekovi

Antiholinesterazni lekovi su lekovi prve terapijske linije kojima se započinje proces lečenja i koje praktično primaju svi bolesnici sa SAMG. Oni deluju simptomatski, na neuromišićnom spoju, gde inhibiraju dejstvo enzima acetilholinesteraze i dovode do akumulacije većih količina ACh čime poboljšavaju neuromišićnu transmisiju. Ne deluju na uzrok bolesti.

Među antiholinesteraznim lekovima danas je u najširoj upotrebi Pyridostigmin-bromid (Mestinon) koji se izuzetno dobro podnosi, ima najblaže nuzefekte i dovoljno dug period delovanja. Nakon peroralnog uzimanja dejstvo mu nastupa nakon 15- 45min i traje 4-6 časova. Ukupna dnevna doza varira od svega 30mg na dan do 120mg na svaka 3-4 sata, a najčešće iznosi 180-360mg na dan [5, 52-54]. U početku terapije se mogu javiti blaži ili umereni muskarinski nuz efekti koji se ublažavaju istovremenim davanjem atropine, probantina ili glikopirolata.

Kod bolesnika sa izraženim jutarnjim slabostima pozitivan efekat mogu imati retard preparati pyridostigmina (Mestinon retard, Supraspan ili Timespan) koji se daju u jednokratnoj dozi i imaju produženo, 24-časovno dejstvo.

Ranije široko korišćen lek Neostigmin (Prostigmin), zbog kraćeg vremena delovanja i znatno češćih i izraženijih neželjenih efekata (posebno abdominalnih grčeva i dijaree) više se ne koristi u monoterapiji. Danas je njegova primena ograničena na bolesnike sa bulbarnom simptomatologijom, kod kojih se daje na pola sata pre jela, u cilju lakšeg uzimanja obroka, najčešće parenteralno. Lek se daje isključivo u kombinaciji sa pyridostigminom koji omogućava produženi povoljan efekat.

Kod bolesnika osetljivih na bromide pogodan izbor antiholinesteraznog leka je ambenonium-chloride (Mytelase) koji ima produženo delovanje do 8 časova.

Imunosupresivni lekovi

Iako uvođenje antiholinesteraznih lekova predstavlja prvi korak u terapiji bolesnika, ova terapija je simptomatska i ne utiče na tok bolesti i njen ishod. Sa napredovanjem patogenetskog procesa stanje bolesnika postaje sve teže, a efikasnost antiholinesteraznih lekova sve manja. Ovo se objašnjava progresivnom redukcijom broja nAChR, usled čega nagomilani ACh ne nalazi svoje ciljne receptore. Zbog toga se suština lečenja SAMG i sastoji u primenu imunosupresivne terapije koja utiče na patogenetske mehanizme SAMG dovodeći do njihove modulacije i supresije.

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su u lečenju SAMG takodje lekovi prve terapijske linije. Koriste se primarno kod bolesnika sa očnom i umerenom ili teškom generalizovanom simptomatologijom kod kojih antiholinesterazna terapija nije dovela do povlačenja simptoma bolesti, a sami simptomi otežavaju dnevno funkcionisanje bolesnika.

Mehanizam njihovog dejstva uključuje izmenu cirkulatorne kinetike limfocita, inhibiciju limfocitne proliferacije i diferencijacije, inhibiciju mnogobrojnih funkcija makrofaga u procesu obrade i prezentacije antigena, limfolitičko dejstvo i prekid interćelijske komunikacije između leukocita putem inhibicije sinteze i sekrecije brojnih interleukina, posebno 1 i 2, tumor necrosis faktora i faktora inhibicije migracije leukocita. Oni pomažu i preuzimanje holina u presinaptički nervni završetak i ubrzavaju resintezu AChR na postsinaptičkoj membrane mišića.

Ne postoji jedinstven princip njihovog uvođenja i davanja. Najčešće se daju svakodnevno u jednokratnoj jutarnjoj dozi do uspostavljanja stabilnog poboljšanja, a zatim alternativno, na drugi dan, u pojedinačnim visokim dozama leka (HSDAD- "high single dose alternate day"). Ukoliko je stanje bolesnika lošije počinje sa sa nižom dozom leka koja se postepeno povećava na svakih 5-7 dana do uspostavljanja optimalne kontrole simptoma bolesti. Postepeno povećanje doze se koristi u cilju izbegavanja početnog prolaznog pogoršanja stanja bolesnika koje se javlja nakon uvođenja glukokortikoida u oko 50% pacijenata. Pozitivan učinak terapije se očekuje u više od 80% pacijenata. Uobičajena dnevna doza kortikosteroida iznosi 60-80mg leka na drugi dan, tj 1-1,5mg/kg telesne težine. Prvi znaci poboljšanja se registruju 2-6 nedelja nakon započinjanja terapije, a maksimalni efekat se zapaža posle 6-9 meseci, ređe i kasnije. Međutim, zbog brojnih neželjenih efekata, posebno pri produženom trajanju lečenja, kortikosteroide treba davati veoma oprezno, uz detaljno praćenje bolesnika. Davanje visokih pojedinačnih doza na svaki drugi dan (HSDAD) ima manje neželjenih efekata, usled čega je ovakav režim davanja glukokortikoidne terapije široko prihvaćen. Neželjeni efekti se javljaju kod oko trećine bolesnika, češće kod starijih i onih koji zbog težine kliničke slike zahtevaju dugotrajno davanje visokih doza. Najčešći neželjeni efekti su gojaznost i redistribucija adipoznog tkiva, strije, akne, hirzutizam, zadnja polarna katarakta, glaukom, steroidni dijabet, arterijska hipertenzija, zastoj rasta u dece, osteoporoza, avaskularna nekroza kosti, miopatija, psihičke izmene, nesanica, peptički ulkus, otežano zarastanje rana, herpes zoster i druge oportune infekcije [5, 51-54].

Danas su u najširoj upotrebi sintetski preparati Prednison (Pronison, Prednison), metyl-prednisolone (Urbason, Nirypan, Lemod), fluorocortolon (Ultralan) ili triamcinolon (Kenalog). Kortikosteroidni lek kome se u poslednjih nekoliko godina daje sve značajnije mesto u lečenju SAMG je deflazakort (Calcort). Ovaj lek ima snažno imunosupresivno dejstvo, a manje neželjenih, pre svega mineralokortikoidnih efekata, zbog čega ima sve širu primenu u lečenju ove bolesti.

Azathioprin

U lečenju SAMG Azathioprin (Imuran, Imuprin) je lek druge terapijske linije. Obično se koristi u kombinaciji sa kortikosteroidima, u slučaju nepotpunog efekta ove terapije ili pojave njenih neželjenih efekata. Takodje se koristi kao obavezan nastavak terapijskih izmeni plazme ili terapije intravenskim imunoglobulinima, u kombinaciji sa kortikosteroidima, u cilju održavanja postignutog povoljnog efekta.

Azathioprin je imunosupresivni lek koji inhibira sintezu purinskih baza u RNA i DNA i samim tim inhibira proliferaciju i diferencijaciju imunokompetentnih ćelija i utiče na prezentaciju antigena. Dokazano je da Azathioprin suprimira sintezu imunoglobulina, snižava koncentraciju anti-AChR antitela i inhibira deobu promonocita, čime ostvaruje i antiinflamatorni učinak

Efektivna doza leka je 2-3 mg/kg telesne težine. Lek se uzima jednokratno, obično u večernjim časovima, iako se kod pojave gastrointestinalnih smetnji dnevna doza može podeliti u nekoliko manjih. Negativna strana Azathioprina je kasni početak delovanja, obično tek nakon 6-12 nedelja, dok se stabilni rezultati lečenja mogu očekivati najranije posle 6 meseci, a obično tek posle 1-3 godine [5, 51-54]. Lek se najčešće dobro podnosi i ne uzrokuje značajnije neželjene efekte. U poslednjih 10-ak godina se njegova primena dozvoljava čak i tokom trudnoće. Najčešći i najozbiljniji neželjeni efekti Azathioprina su reverzibilna depresija kostne srži sa leukopenijom, gastrointestinalne komplikacije, učestale infekcije i prolazni skok transaminaza. Svi ovi neželjeni efekti se mogu izbeći redovnim kontrolama krvna slike i hepatograma, gde vrednosti leukocita ispod 3000/mm³ i porast vrednosti transaminaza preko 300% u odnosu na početni nivo indikuju redukciju ili obustavu leka.

Cyclosporine

Cyclosporin A (CsA) (Sandimun) je neutralni, lipofilni, ciklični andekapeptid ekstrahovan iz gljive *Tolypocladium inflatum*. On selektivno deluje na T-helper ćelije u toku ranih faza imunske aktivacije, blokira produkciju interleukina 2 i inhibira ekspresiju receptora za interleukin 2, smanjuje sintezu interleukina 3 i 4, tumor necrosis faktora alfa i interferona gama.

U lečenju SAMG je CsA lek treće terapijske linije. Koristi se kod pacijenata lečenih kortikosteroidima i timektomijom, kod kojih postoji potreba za uvođenjem dodatnog imunosupresivnog leka, a ne tolerišu, ili su razvili neželjene efekte na azathioprin. Ne sme se davati u kombinaciji sa azathioprinom jer zajedno dati ovi lekovi povećavaju sklonost ka infektivnim i malignim oboljenjima [5, 51-54]. Efektivna doza CsA je 2-5 mg/g TT

dnevno, podeljeno u dve doze, koje se zbog liposolubilnosti leka preporučuju uz obrok bolesnika bogat mastima. Prvi efekti se zapažaju već posle dve nedelje, a maksimalni učinak posle 4 meseca, kada se registruje i sniženje koncentracije anti-AChR antitela u serumu bolesnika.

Najčešći i najozbiljniji neželjeni efekti CsA su nefrotoksičnost i arterijska hipertenzija koji koreliraju sa dozom leka i dužinom lečenja bolesnika. Ove smetnje su reverzibilne, što znači da se obustavom leka u potpunosti povlače, te je potrebno tokom njegovog davanja proverati arterijski pritisak i vrednost kreatinina u serumu.

Mycophenolate-mofetil

Mikofenolat-mofetil (Cell-Sept) je estar mikofenolične kiseline koja inhibira inozin monofosfat dehidrogenazu eksprimiranu na aktiviranim T i B limfocitima. Time ovaj lek snižava guanozin trifosfat potreban za sintezu DNA u T i B limfocitima i ostvaruje svoj immunosupresivni efekat. Mikofenolat mofetil je u lečenju SAMG lek treće terapijske linije, kombinuje se sa kortikosteroidima ili Cyclosporinom. Uobičajena doza je 1000-3000 mg podeljena u dve dnevne doze. Dejstvo leka se uočava posle 4-6 nedelja, a maksimalni učinak nakon 4 meseca terapije.

Neželjena dejstva mikofenolat mofetila zabeležena su kod oko 10% pacijenata i obuhvataju povećanu sklonost ka infekciji, povišenje temperature, mučninu, povraćanje i dijareu, leukopeniju, anemiju, trombocitopeniju, hipertenziju, tremor i nesanicu. Zato je obavezno da se tokom terapije ovim lekom pacijentima redovno kontroliše krvna slika, posebno broj neutrofila, kako bi se u slučaju njihovog pada ispod $1,3 \times 10^3$ doza leka redukovala ili lek potpuno obustavio [5, 51-54].

Timektomija

Timektomija je već dugi niz godina opšte prihvaćena u savremenom lečenju SAMG kod pacijenata sa timomom i kod bolesnika sa ranim početkom i generalizovanom formom bolesti (MG mladih). Kod MG poznog životnog doba (sa početkom posle 50-te godine života) indikacije za ovu operaciju su relativne, s obzirom da su kod ovih bolesnika efekti timektomije skromniji, a rizik od komplikacija značajno viši.

Danas je široko prihvaćena transsternalna «ekstenzivna timektomija» sa otklanjanjem timusa i celokupnog medijastinalnog masnog tkiva. Na taj način se sa velikom verovatnoćom otklanja i eventualno prisutno ektopično tkivo timusa i postižu bolji rezultati operacije. U poslednje vreme sve popularnija postaje video-asistirana torakoskopska metoda, iako njena klinička efikasnost još uvek nije prospektivno analizirana [55]. Sa poboljšanjem hirurških tehnika, anestezije i respiratorne nege operativni morbiditet i mortalitet se približavaju nuli, što timektomiju čini efikasnom i visoko bezbednom terapijom. Ona rezultira poboljšanjem u preko 85% bolesnika, iako se jasni efekti registruju tek nakon 6 meseci do 3 godine nakon operacije. U oko 30% pacijenata registruje se kompletna remisija, dok u preostalih 50% postoji značajno poboljšanje stanja [5, 51-54]. Najbolji efekti se postižu kod bolesnika sa trajanjem bolesti kraćim od godinu dana.

Pozitivno dejstvo timektomije se objašnjava otklanjanjem primarnog neoantigena i mesta primarne sinteze autoantitela, otklanjanjem antigen-reaktivnog kлона T limfocita i prekidom sinteze hormona timozina-alfa 1 koji indukuje antigen specifični odgovor T helper ćelija.

Terapijske izmene plazme

Terapijska izmena plazme u lečenju SAMG predstavlja postupak kojim se postiže brzo, ali prolazno poboljšanje stanja. Ona je neselektivna i nespecifična metoda kojom se uklanja najveći deo svih plazmatskih cirkulišućih faktora. Dve osnovne metode njenog izvodjenja su centrifugaciona metoda, sa razdvajanjem plazme od uobičenih elemenata krvi, i filtraciona metoda sa filterima koji absorbuju proteine, među kojima i patogena anti-AChR antitela i proinflamatorne citokine. Na ovaj način se u kratkom periodu odstranjuje patogeni faktor u SAMG i poboljšavaju simptomi bolesti, što ovu metodu čini posebno pogodnom za lečenje akutnih pogoršanja ili krize SAMG, kao i za brzu pripremu bolesnika za timektomiju. Pozitivan efekat se obično registruje već posle nekoliko sati ili dana, a pun efekat nastaje obično posle 5-6 procedura, sa odstranjenjem 10-15 lit plazme. Zbog fenomena povratne sprege posle svake izmene plazme sinteza patološkog faktora se povećava, usled čega se ova metoda obavezno kombinuje sa kompleksnom imunosupresivnom terapijom koja obuhvata istovremenu primenu kortikosteroida i Azathioprina u punoj terapijskoj dozi.

Neželjeni efekti terapijske izmene plazme su retki. Najčešći su tromboza, plućna embolija, diseminovana intravaskularna koagulacija, sepsa, anafilaksični šok, aritmija ili prolazna hipotenzija, iako je sa dobrom pripremom i pažljivim praćenjem bolesnika broj svih komplikacija značajno redukovano [5, 51-54].

Intravenski imunoglobulini

Intravenski imunoglobulini (IVIg) se, kao i terapijska izmena plazme ubrajaju u metode kojima se postiže brzo, ali kratkotrajno poboljšanje SAMG, te se ubrajaju u privremene terapijske postupke. Mehanizam dejstva IVIg je višestruk. Oni neutrališu patogena autoantitela anti-idiotip antitelima, snižavaju produkciju autoantitela mehanizmom negativne povratne sprege, inhibiraju vezivanje komplementa i sprečavaju stvaranje membranoličkog kompleksa, suprimiraju sintezu proinflamatornih citokina, smanjuju broj T kiler ćelija i ekspresiju limfocitnog antigena-1 na T ćelijama, menjaju Fc receptor na fagocitima i inhibiraju funkciju T helper ćelija.

Terapijska doza IVIg iznosi 0,4g/kg telesne težine dnevno u toku 5 uzastopnih dana, a prvi efekti se zapažaju već posle nekoliko dana od početka lečenja, sa maksimalnim učinkom posle 2-4 nedelje [5, 51-54, 56]. Terapije intravenskim imunoglobulinima i izmenama plazme su alternativne metode lečenja SAMG. Indikacije za njihovu primenu su identične, i obuhvataju bolesnike sa akutnim pogoršanjem ili krizom MG, refrakterne slučajeve bolesti, i bolesnike kod kojih postoji potreba za brzom pripremom za timektomiju. Obe metode imaju približnu efikasnost i bezbednost, uz podatak da je terapija IVIg nešto bezbednija

i jednostavnija za primenu [5, 56]. U dosadašnjim studijama je zabeležen povoljan efekat terapije IVIg u oko 78% bolesnika, iako je većina ovih bolesnika istovremeno primala i imunosupresivnu terapiju (kortikosteroide, Azathioprin) što je ometalo validnu procenu efikasnosti samih IVIg.

Neželjeni efekti terapije IVIg obuhvataju glavobolju, gastrointestinalne smetnje, alergijske reakcije, aseptični meningitis, retenciju tečnosti, renalnu disfunkciju i dr [5, 56]. Međutim, savremena kontrola preparata i pažljiv nadzor nad bolesnikom značajno su redukovali učestalost i težinu svih navedenih neželjenih dejstava, tako da se danas ona javljaju kod manje od 10% bolesnika i blagog su stepena [5, 56].

Drugi raspoloživi terapijski postupci

Cyclophosphamide (Endoxan) se koristi u lečenju bolesnika sa teškom kliničkom simptomatologijom SAMG rezistentnom na primenu kortikosteroida, a kod kojih postoji razlozi za nemogućnost davanja druge imunosupresivne terapije (nepodnošenje, rezistencija, nemogućnost nabavke i sl).

Postoje pojedinačni slučajevi kod kojih je opisano povoljno dejstvo leka Rituximaba, koji predstavlja monoklonsko antitelo protiv antigena CD20 na površini B ćelija [54]. Tacrolimus (FK-506, Prograf) je kod bolesnika sa SAMG do sada primenjivan samo akcidentalno, a pokazao je povoljno dejstvo u eksperimentima na animalnom modelu [54].

Lečenje krize

Lečenje krize MG se sprovedi isključivo u jedinici intenzivne nege. Osnov terapije je respiratorna podrška (priključivanje na aparat za asistiranu ventilaciju) i aplikacija nazogastrične sonde radi dalje ishrane bolesnika. Preko nazogastrične sonde potrebno je obezbediti dovoljno proteinske ishrane, dok je infuzionim rastvorima potrebno obezbediti rehidraciju i davanje simptomatske terapije. Antiholinesterazna terapija se obustavlja radi oslobađanja bolesnika od muskarinskih neželjenih efekata ovih lekova, a kako je najčešći uzrok krize interkurentna infekcija, potrebno je što pre uključiti i adekvatnu antibiotsku terapiju. Antibiotska terapija se započinje odmah, ali se paralelno uzimaju i svi potrebni brisevi i terapija koriguje po pristizanju rezultata antibiograma. Kao što je ranije napomenuto, privremeni terapijski postupci, izmene plazmne ili IVIg najčešće doprinose brzom i uspešnom oporavku. U toku krize se nastavlja sa davanjem imunosupresivnih lekova, kortikosteroida, azathioprina, ciklosporina, mikofenolat-mofetila i drugih lekova. Ukoliko kriza nastane kod bolesnika već lečenih kortikosteroidima, uvođenjem arteficialne ventilacije se obezbeđuju uslovi za primenu adrenokortikotropnog hormona (ACTH) od 100 i.j. dnevno u toku 7-14 dana, s obzirom da ovaj lek ima veoma povoljan učinak, ali često indukuje smetnje u disanju sa potrebom asistirane ventilacije, što je u ovim slučajevima već obezbeđeno.

Posle perioda potrebnog za sintezu novih AChR na postsinaptičkoj membrani (7-10 dana) postepeno se uvodi antiholinesterazna terapija i pokušava sa uspostavljanjem spontane ventilacije.

Prognoza SAMG

Uopšteno posmatrano SAMG je do skoro bila "fatalna i teško onesposobljavajuća bolest", ali danas, pre svega zahvaljujući krupnim koracima u poboljšanju dijagnostike i lečenja ovih bolesnika, ona to više nije. Sa odgovarajućom terapijom većina pacijenata se vraća produktivnom životu, iako kod manjeg broja i pored primene najsavremenijeg lečenja, trajno zaostaje funkcionalni deficit. Ovi bolesnici uzimaju antiholinesterazne i imunosupresivne lekove dugi niz godina, nekada i čitavoga života, uz prisustvo manje ili više ispoljenih neželjenih efekata ove terapije. U odnosu na izvesne specifičnosti SAMG (klinička slika, godine nastanka, timusna patologija, prisustvo anti-AChR i drugih autoantitela) primećeno je da postoji povezanost lošijeg toka SAMG sa određenim faktorima, kao što su veća starost bolesnika, prisustvo timoma, teže kliničko ispoljavanje, prisustvo anti-titin, antirinaodine ili anti-MuSK antitela (3, 20-22,34,35,44). Zato je značajno od početka analizirati sve pojednačine parametre, odrediti subtip SAMG, precizno determinisati njenu formu i težinu i odmah započeti adekvatan tretman u odnosu na sve napomenute karakteristike bolesti.

LITERATURA:

1. Engel A. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. *Ann Neurol*, 1984; 16: 519/534
2. Drachman DB, Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330; 1797-1810
3. Lavrnić D. Kliničko-epidemiološka studija miastenije gravis. Doktorska disertacija, Medicinski Fakultet u Beogradu, 1995
4. Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, Sorensen T, Kjaer M, Hojer-Pedersen E, Rasmussen MJ, Lehfeldt E. Mortality and survival in myasthenia gravis: a Danish population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:78-83
5. Apostolski S, Lavrnić D, Djukić P (Eds), Vizartis, Beograd, 55-75, 1998
6. Lavrnić D, Jarebinski M, Rakočević-Stojanović V, Stević Z, Lavrnić S, Pavlović S, Trikić R, Tripković I, Nešković V, Apostolski S. Epidemiological and clinical characteristics of Myasthenia gravis in Belgrade, Yugoslavia, (1983-1992). *Acta Neurol Scand*, Vol 100, 168-174, 1999
7. Marx A, Wilisch A, Schultz A, Gattenlohner S, Nenninger R, Müller-Hermelink HK. Pathogenesis of myasthenia gravis. *Virchows Arch* 1997; 430: 355-364
8. Apostolski S. Patogeneza stečene autoimune miastenije gravis. *Klinička i eksperimentalna neurologija*, 1996; 1: 21-30
9. Guyon T, Lévassieur P, Truffault F, Cottin C, Gaud C, Berrih-Aknin S. Regulation of acetylcholine receptor alpha subunit variants in human myasthenia gravis. Quantification of steady-state levels of messenger RNA in muscle biopsy using the polymerase chain reaction. *J Clin Invest* 1994; 94: 16-24
10. Dondi E, Gajdos P, Bach JF, Garchon HJ. Association of Km3 allotype with increased serum levels of autoantibodies against muscle acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1994; 51:221-224

11. Raknes G, Skeie GO, Gilhus NE, Aadland S, Vedeler C. Fc gammaRIIA and Fc gamma R III B polymorphisms in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1998; 81: 173-176
12. Mantegazza R, Oksenberg JR, Baggi F, Antozzi C, Illeni MT, Pellegris G, Cornelio F, Steinman L. Increased incidence of certain TCR and HLA genes associated with myasthenia gravis in Italians. *J Autoimmun* 1990; 3: 431-440
13. Gebhardt BM. Evidence for antigenic cross-reactivity between herpesvirus and the acetylcholine receptor. *J Neuroimmunol* 2000; 105: 145-153
14. Vincent A, Willcox N. The role of T-cells in the initiation of autoantibody responses in thymoma patients. *Pathol Res Pract* 1999; 195: 535-540
15. Yi Q, Ahlberg R, Pirskanen R. Acetylcholine receptor-reactive T cells in myasthenia gravis: Evidence for the involvement of different subpopulations of T helper cells. *J Neuroimmunol* 1994;50:177-183.
16. Wang HB, Shi FD, Li H, van der Meide PH, Ljunggren HG, Link H. Role for interferon-gamma in rat strains with different susceptibility to experimental autoimmune myasthenia gravis. *Clin Immunol* 2000; 95: 156-162
17. Compston DAS, Vincent A, Newsom-Davis J, Batchelor JR. Clinical, pathological, HLA antigen, and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 1980; 103:579-601.
18. Richman DP, Agius MA, Kirvan CA, Gomez CM, Fairclough RH, Dupont BL, Maseli RA. Antibody effector mechanisms in myasthenia gravis. The complement hypothesis. *Ann NY Acad Sci* 1998; 841: 450-465
19. Burges J, Vincent A, Molenaar PC, et al. Passive transfer of seronegative myasthenia gravis to mice. *Muscle Nerve* 1994; 17: 1393-1400.
20. Lavrnić, Losen M, Vujić A, De Baets M, Hajduković Lj, Stojanović V, Trikić R, Đukić P, Apostolski S. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, Aug 2005; 76:1099-1102
21. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001; 7: 365-368
22. Vincent A, Bowen J, Newsom-Davis J, McConville J. Seronegative generalized myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. *Lancet Neurol* 2003; 2: 99-106.
23. Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N. Thymus changes in anti-MuSK positive and negative myasthenia gravis
24. Agius MA, Zhu S, Kirvan CA. Rapsyn antibodies in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1998; 3:103-109
25. Yi Q, Pirskanen R, Lefvert AK. Presynaptic membrane receptor-reactive T lymphocytes in myasthenia gravis. *Scand J Immunol*, 1996 Jan; 43:81-7
26. Xu K, Shu X-Q, Zhuo X-L, Lu C-Z. Presynaptic Changes of Neuromuscular Transmission in Mice Induced by Passive Transfer of Plasma with Anti-Presynaptic Membrane Receptor Antibodies from a Patient with Myasthenia Gravis. *J Peripheral Nervous System* 1998; 3:103-109

27. Aarli JA, Stefansson K, Marton LSG, Wollmann RL. Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. *Clin Exp Immunol* 1990; 82: 284-288
28. Strauss AJL, Seegal BC, Hsu KC, Burkholder PM, Nastuk WL, Osserman KE. Immunofluorescence demonstration of a muscle binding complement-fixing serum immunoglobulin fraction in myasthenia gravis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960, 105: 184-191
29. Shigemoto K, Kubo S, Maruyama N, Yamada NH, Jie C, Kobayashi N, Mominoki K, Ueda Y, Matsuda S. Induction of myasthenia by immunization against muscle-s. *J Clin Invest*, 2006;3, 116(4):1016-1024
30. Romi F, Skeie OG, Aarli JA, Gilhus NE. Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients. *J Neurol* 2000; 247:369-375
31. Romi F, Skeie OG, Aarli JA, Gilhus NE. The Severity of Myasthenia Gravis Correlates With the Serum Concentration of Titin and Ryanodine receptor Antibodies. *Arch Neurol* 2000; 57:1596-1600
32. Somnier FE, Skeie OG, Aarli JA, Trojaborg W. EMG evidence of myopathy and the occurrence of titin autoantibodies in patients with myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 1999; 6:89:73-78
33. Skeie GO, Mygland A, Aarli JA, Gilhus NE. Titin antibodies in patients with late onset myasthenia gravis: clinical correlations. *Autoimmunity* 1995; 20: 99-104
34. Beekman R, Kuks JBM, Oosterhuis HJGH. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol* 1997; 244:112-118
35. Oosterhuis HJ. Studies in Myasthenia gravis. Part I. A Clinical study of 190 Patients. *J Neurol Sci*, 1964, 1: 512-514
36. Osserman K Osserman KR, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience over 1200 patients. *Mount Si nai J Med*, 1971: 38: 497-53
37. Jaretzki A III, Barohn RJ, Ernstoff RM et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America (comments). *Neurology* 2000; 55(1):16-23
38. Oosterhuis HJGH. Myasthenia gravis. Groning Neurological Press 1997
39. Gautel M, Lakey A, Barlow DP, Holmes Z, Scales S, Leonard K, Labeit S, Mygland A, Gilhus NE, Aarli JA. Titin antibodies in myasthenia gravis. Identification of major immunogenic region of titin. *Neurology* 1993; 43: 1581-1585
40. Thorlacius S, Aarli JA, Riise T, Matre R, Johnsen HJ. Associated disorders in myasthenia gravis : autoimmune diseases and their relation to thymectomy. *Acta Neurol Scand* 1989; 80: 290-295
41. Hill M, Beeson D, Moss P, Jacobson L, Bond A, Corlett L, Newsom-Davis J, Vincent A, Willcox N. Early-onset myasthenia gravis: a recurring T-cell epitope in the adult-specific acetylcholine receptor epsilon subunit presented by the susceptibility allele HLA-DR52a. *Ann Neurol* 1999; 45:224-231

42. Horiki T, Inoko H, Moriuchi J, Ishiawa Y, Arimori S. Combinations of HLA-DPBI and HLA-DQB1 alleles determine susceptibility to early-onset myasthenia gravis in Japan. *Autoimmunity* 1994; 19: 49-54
43. Myking AO, Skeie GO, Varhaug JE, Andersen KS, Gilhus NE, Aarli JA. The histomorphology of the thymus in late onset , non-thymoma myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 1998; 5:401-405
44. Aarli JA. Late-onset myasthenia gravis. A changing scene. *Arch Neurol* 1999; 56:25-27
45. Carlson B, Wallin J, Pirskanen R, Matell G, Smith CIE. Different HLA DR-DQ association in subgroups of idiopathic myasthenia gravis. *Immunogenetics* 1990; 31: 285-290
46. Vincent A, Li Z, Hart A, Barret-Jolley R, Yamamoto T, Burges J, Wray D, Byrne N, Molenaar P, Newsom-Davis J. Seronegative myasthenia gravis. Evidence for Plasma Factor(s) Interfering with Acetylcholine Receptor Function. *Ann NY Acad Sci* 1993; 681: 529-538
47. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Brayon WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology* 1999; 52: 1487-1489
48. Massey JM. Electromyography in Disorders of Neuromuscular Transmission. *Seminars in Neurology*, 1990, 10: 6-11
49. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis : results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1985, 48: 1246-1252
50. Taylor P. Anticholinesterase agents. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Tazlor P, Eds), Pergamon, New York; 1990; Chap 7:131-149
51. Hohlfeld R, Melms A, Toyka KV, Drachman DB. Therapy for myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes. *Muscle and Peripheral Nervous System*, 1996, 947-964
52. Finley JC, Pascuzzi RM. Rational Therapy of Myasthenia Gravis. *Seminars in Neurology*, 1990; 10:1 : 70-82
53. Apostolski S, Lavrnić D, Djukić P, Trikić R, Gospavić J, Dotlić R, Pavlović S. Comparison of the Results of Different Therapeutic Measures in 198 Myasthenia gravis Patients. *Monog Allergy*, 1988, 25: 86-95
54. Lavrnić D. Novine u lečenju miastenije gravis. U: *Terapijske novine u neurologiji* (Eds: Kostić V, Apostolski S), Med.fak. Beograd, 2002; 201-228
55. Yim A, Kay RL, Ho JK. Video assisted thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1995;108: 1440-1443
56. Lavrnić D, Romić M, Kačar A, Stojanović-Rakočević V, Stević Z, Vujić A, et al. Visoke doze intravenskih imunoglobulina G u terapiji teških formi miastenije gravis i akutnog poliraduikuloneuritisa. *Vojnosanitetski pregled* 2006; 63: 37-42

LAMBERT-EATON-OV MIJASTENIČNI SINDROM

Zorica Stević, Vidosava Rakočević-Stojanović, Rajko Trikić, Sanja Pavlović, Sandra Apostolski, Dragana Lavrnić

Institut za neurologiju Kliničkog Centra Srbije, Beograd

Adresa autora:

Dr Zorica Stević, Institut za neurologiju, Dr Subotića 6, 11000 Beograd, Srbija

e-mail: zsmndyu@hotmail.com

LAMBERT-EATON MYASTHENIC SYNDROME

Zorica Stević, Vidosava Rakočević-Stojanović, Rajko Trikić, Sanja Pavlović, Sandra Apostolski, Dragana Lavrnić

Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

Authors address:

Zorica Stević, MD, PhD, Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, 11000 Belgrade, Dr Subotića 6, Serbia; E-mail: zsmndyu@hotmail.com

SAŽETAK

Lambert Eatonov mijastenični sindrom (LEMS) je stečena organ specifična autoimuna bolest presinaptičkog dela neuromišićne spojnice. Glavne kliničke karakteristike LEMS su slabost proksimalnih mišića ekstremiteta, predominantno nogu, sniženi mišićni refleksi i poremećaj autonomnih funkcija (suvoća usta, impotencija, redukcija znojenja, ospitpacija). Kod 60% bolesnika postoji udruženost sa sitnoćelijskim karcinomom bronha (Paraneoplastični LEMS, P-LEMS) dok u 40% ne postoji udruženost sa malignitetom (Neparaneoplastični LEMS, NP-LEMS). LEMS se javlja u svakom životnom dobu ali najčešće između 50 i 70 godine. Nastaje pod dejstvom autoantitela protiv naponski zavisnih kanala za kalcijum P/Q- tipa (voltage gated calcium channels – VGCCs) koja uzrokuju presinaptičko oštećenje neuromišićne transmisije blokiranjem ulaska kalcijuma u motorni nervi završetak tokom depolarizacije. Kod bolesnika sa P- LEMS, VGCCs tumorskih ćelija predstavljaju pokretač imunološkog odgovora koji zatim ukrštenom reakcijom prema motornim nervnim završetcima uzrokuje neurološke simptome. Dijagnoza LEMS se potvrđuje otkivanjem specifičnih autoantitela na VGCC P/Q tipa, metodom radioumunoprecipitacije i elektrofiziološkim registrovanjem niske amplitude zbirnog akcionog potencijala mišića u mirovanju koja se povećava >100% pri visokofrekventnoj stimulaciji. Specifična terapija karcinoma dovodi do poboljšanja neurološke bolesti. Primenom prednizona kao pojedinačne terapije ili u kombinaciji sa azatioprinom ili ciklosporinom može se postići dugotrajna kontrola bolesti pre svega kod NP-LEMS bolesnika. Simptomatska terapija se sastoji u primeni 3-4 diaminoperidina kojim se povećava oslobađanje acetilholina iz presinaptičkog nervnog završetka. Kod LEMS bolesnika sa izraženom progresivnom slabošću terapijska izmena plazme i IV imunoglobulini imaju kratak pozitivan efekat.

Ključne reči: Lambert-Eatonov mijastenični sindrom, sitnoćelijski karcinom bronha, neuromišićna spojnica

ABSTRACT

Lambert- Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS) is an acquired organ specific autoimmune presynaptic disorder of neuromuscular junction. The main clinical characteristics of the disease are proximal muscle weakness of the extremities, predominantly affecting legs, depressed tendon reflexes and autonomic dysfunction (dry mouth, constipation, impotention, depressed perspiration). The association with small-lung carcinoma is present in 60% of LEMS patients (Paraneoplastic LEMS, P-LEMS), whereas in other 40% there is no association with malignancy

(Nonparaneoplastic LEMS, NP-LEMS). LEMS can occur in at almost any age, but most frequently it can be diagnosed between 50 and 70. The autoantibodies to P/Q type voltage-gated calcium channels (VGCCs) are responsible for the physiological abnormality in LEMS, in which there is decrease of influx of calcium in nerve terminals with consequent block of presynaptic transmission. In P-LEMS patients VGCCs of tumor cells are target antigens inducing immune response with cross reaction towards nerve terminals. The diagnosis can be confirmed by detecting the specific P/Q VGCC autoantibodies in radiomunoprecipitation assay, and by electrophysiological finding a reduced compound muscle action potential amplitude that increases by > 100% following high frequency stimulation. Specific carcinoma therapy in P-LEMS will often ameliorate neurological disorder. Prednisone alone or combined with azathioprine or cyclosporine can achieve long-term control predominantly in NP-LEMS patients. Most LEMS patients benefit from 3-4-diaminopyridine as symptomatic treatment. IV immunoglobulins or plasmapheresis confers short term benefit in patients with prominent progressive weakness.

Key words: Lambert Eaton myasthenic syndrome, small- lung cell carcinoma, neuromuscular junction

Lambert Eatonov sindrom (LEMS) je retka autoimuna bolest presinaptičkog dela neuromišićne spojnice posredovana autoantitelima na naponski zavisne kanale za kalcijum motornih nervnih završetaka [1]. Osnovni simptomi bolesti su slabost i zamorljivost proksimalnih mišića ekstremiteta, primarno nogu udružena sa sniženim ili ugašenim mišićnim refleksima i poremećajem autonomnih funkcija. Zamorljivost mišića nije uočljiva kao kod mijastenije gravis, pošto se sa ponovljenim mišićnim kontrakcijama privremeno otklanja prethodna postojeća slabost. Kod većine LEMS bolesnika postoji udruženost bolesti sa sitnoćelijskim karcinomom bronha, paraneoplastični LEMS (P-LEMS), dok kod ostalih ne postoji udruženost sa malignitetom – neparaneoplastični LEMS (NP-LEMS) [2,3].

Prvi opis bolesti dali su Lambert, Eaton i Rooke 1956, kod dva bolesnika sa sitnoćelijskim karcinomom bronha [4]. U svojim kasnijim studijama Lambert i Eaton detaljno su prikazali osnovne kliničke i elektrofiziološke karaktersitike bolesti koju su nazvali mijasteničnim sindromom [5]. Nakon originalnih opisa pomenutih autora po kojima je mijastenični sindrom i dobio ime, usledile su brojna istraživanja kojima je objašnjen patofiziološki mehanizam i razjašnjena imunopatogeneza LEMS [1,6,7,8,9].

ETIOPATOGENEZA

Patofiziološku osnovu LEMS čini bitno smanjenje broja kvanta acetilholina (ACh) koji se oslobađa iz motornog nervnog završetka [10,11]. Kao što je poznato oslobađanje ACh zahteva otvaranje naponski zavisnih kanala za kalcijum i lokalni ulazak kalcijuma u nervni završetak. Naponski zavisni kanali za kalcijum (voltage gated calcium channels-VGCCs) su kompleksni membranski proteini nervnog završetka koji ujedno predstavljaju partikule aktivnih zona presinaptičke membrane [12]. Sastoje iz pet subjedinica [12]. Bitna je karakteristika da različite izoforme subjedinica VGCCs stvaraju različite VGCCs podtipove koji se razlikuje se po svojim specifičnim farmakološkim i elektrofiziološkim karakteristikama [12]. U funkcionalnom smislu VGCCs podtipovi se delom razlikuju po strukturi alfa1 subjedinice koje kodiraju različiti geni za svaki podtip. Rezultati imunocitohemijskih ispitivanja sa primenom različitih blokatora VGCCs kanala, kao što su neurotoksini ω -agatotoksin IVA i ω -conotoksin GV1A, ukazali su da se kod sisara oslobađanje ACh u nivou neuromišićne spojnice ostvaruje preko P/Q tipa VGCCs [13,14,15].

LEMS je stečena organ specifična autoimuna bolest i za to postoje brojni pokazatelji. Kod bolesnika sa NP-LEMS pozitivan je terapijski efekat primene kortikosteroidne terapije, česta je udruženost sa drugim autoimunim bolestima kao i HLA-B8 i DRw3 antigenima glavnog sastava histokompatibilnosti [3,15]. I kod NP-LEMS i P-LEMS evidentno je poboljšanje nakon primene terapijske izmena plazme i imunosupresivne terapije [16,17,18]. Najvažnija potvrda autoimune osnove LEMS je da pasivni transfer IgG iz seruma bolesnika kod eksperimentalnih miševa dovodi do ispoljavanja kliničkog i elektrofiziološkog poremećaja sličnog humanom LEMS [15,19]. Bolest nastaje pod dejstvom IgG antitela protiv P/Q-tipa VGCCs kanala motornog nervnog završetka koji ekspresuju alfa1 subjedinicu [15, 20]. Ova autoantitela uzrokuju smanjenje broja funkcionalnih kalcijumovih kanala i smanjenje ulaska kalcijuma tokom depolarizacije motornog nervnog završetka što dovodi do redukovano oslobađanja ACh i presinaptičkog bloka neuromišićne transmisije. Autonomna disfunkcija koju srećemo kod bolesnika sa LEMS posledica je takođe stvaranja autoantitela protiv P/Q tipa VGCC parasimpatičkih ganglija [15,21].

Kod bolesnika sa P-LEMS, najčešće sa sitnoćelijskim karcinomom bronha, VGCCs tumorskih ćelija predstavljaju pokretač imunološkog odgovora koji zatim ukrštenom reakcijom prema motornim nervnim završetcima uzrokuje neurološke simptome [22]. Udruženost sitnoćelijskog karcinoma bronha i LEMS se objašnjava neuroektodermalnim poreklom tumora a samim tim i postojanjem zajedničke antigenske determinante između tumorskih ćelija i VGCC motornih nervnih završetaka [15,22]. Imunološki odgovor se javlja vrlo rano u fazi razvoja tumora, tj u periodu kada se još uvek tumor ne može verifikovati. Do sada još uvek nije poznat faktor koji indukuje imunski odgovor protiv naponski zavisnih kanala za kalcijum kod NP-LEMS.

PATOHISTOLOŠKE PROMENE

Mišićna biopsija nije od velike pomoći u dijagnostici LEMS. Patohistološke promene koje se uočavaju su u rasponu od gubitka tipa I vlakana i predominacija tipa II mišićnih vlakana do normalnog nalaza [23]. Još uvek ne postoji jasno objašnjenje zašto se kod izvesnog broja LEMS bolesnika zapaža oštećenje mišićnih vlakana ovakve distribucije.

KLINIČKA SLIKA

Mišićna slabost je osnovni simptom bolesti i predominantno zahvata proksimalne mišiće donjih ekstremiteta. Više od polovine bolesnika žali se na otežan hod, otežano ustajanje iz sedećeg položaja, otežano penjanje uz stepenice. Zamorljivost mišića je promenljiva, pre svega zbog toga što se pri maksimalnim voljnim kontrakcijama mišića u kraćem vremenskom intervalu, privremeno otklanja prethodna postojeća slabost [2,3]. Međutim, ukoliko se bolesnik izlaže produženom naporu krajnji efekat je isti kao i kod mijastenije gravis. U jedne trećine bolesnika dolazi do razvoja slabosti i proksimalnih mišića ruku. Zahvaćenost okularnih mišića sa postojanjem ptoze ili diplopija prisutna je kod manje od polovine LEMS bolesnika dok je zahvaćenost bulbarne muskulature retka. Takođe retko postoji slabost antefleksora vrata i respiratorne muskulature [2,3,15]. Mišićni refleksi su po pravilu sniženi

ili ugašeni i mogu se postetatički izazvati posle snažne voljne kontrakcije mišića. Retko se bolesnici žale na bolove u mišićima ekstremiteta, povremeno doživljavaju i parestezije u šakama i stopalima. Uz mišićnu slabost specifičnost kliničke slike LEMS predstavljaju znaci poremećaja autonomnih funkcija: izrazita suvoća usta, poremećaj akomodacije, redukcija znojenja, opstipacija, impotencija, slabija kontrola sfinktera, ortostatska hipotenzija. Pomenuti znaci disautonomije mogu prethoditi mišićnim slabostima [24].

LEMS se javlja kod 60% bolesnika najčešće udružen sa sitnoćelijskim karcinomom bronha, mada može biti udružen i sa ostalim malignim oboljenjima, kao što su timom, karcinoidni tumor, non Hodgkin limfom i ostale leukoze, karcinom prostate, karcinom dojke i maligni tumori kostnog sistema [2,3,15]. Kod 40% LEMS bolesnika se nakon dugogodišnje kliničke evaluacije ne registruje se prisustvo maligniteta i ove bolesnike označavamo kao NP-LEMS. Za ovaj oblik je karaktersitična udruženost sa različitim autoimunim bolestima, kao što su perniciozna anemija, hipertireoidizam, hipotireoidizam, mijastenija gravis, Sjogrenov sindromom, vitiligo, juvenilni diabetes melitus [2,3,15].

LEMS može nastati u bilo kom životnom dobu ali se najčešće javlja između 50 i 70.godine života. U literaturi postoje pojedinačni opisi LEMS kod dece između 7 i 9 godina [16,25]. Rezultati dosadašnjih studija ukazuju da je početak P-LEMS kasniji (u proseku oko 5.5 godina) u odnosu na NP-LEMS. Značajno je češći kod muškaraca u odnosu na žene, u rasponu od 2:1-4.7:1. Kod P-LEMS, neurološki simptomi i znaci mogu prethoditi radiološkoj verifikaciji karcinoma najmanje dva a najviše pet godina. LEMS se javlja u 3% bolesnika sa sitnoćelijskim karcinomom bronha.

DIJAGNOZA

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničkih karakteristika, imunoloških (nalazom specifičnih autoantitela na VGCCs) i elektrofizioloških testova. Uz pomenute dijagnostičke postupke potrebno je da se detaljnom kliničkom obradom potvrdi ili isključi maligno oboljenje.

Imunološka ispitivanja

U oko 90% bolesnika sa LEMS se imunoprecipitacijskom metodom ili standarnim radioimunosejom otkrivaju serumska IgG antitela protiv P/Q tipa VGCCs, korišćenjem VGCCs izolovanih iz neuroblastoma ili sitnoćelijskog karcinoma bronha obeleženih sa 125 I- ω -conotoxin-om [26]. U 3% bolesnika sa sitnoćelijskim karcinomom bronha pozitivan je titar antitela protiv P/Q tipa VGCC bez postojanja neuroloških simptoma [26]. U 24% bolesnika sa sitnoćelijskim karcinomom bronha i paraneoplastičnom cereblearnom degeneracijom pozitivan je titar antitela protiv P/Q tipa VGCCs, pri tome polovina od njih nema LEMS simptome[1,26].

Elektrofiziološka ispitivanja

Kod LEMS bolesnika postoji karaktersitičan elektrofiziološki nalaz: niska amplituda zbirnog akcionog potencijala mišića, pad amplitude evociranog potencijala pri niskofrekvent-

noj repetitivnoj stimulaciji nerva (2-3Hz) uz znatan porast amplitude pri visokofrekventnoj stimulaciji sa frekvencom >10Hz - efekat postaktivacione facilitacije neuromišićne transmisije. Porast amplitude najčešće se kreće između 150 i 200%. Porast amplitude > 100% potvrđuje dijagnozu LEMS [5,6]. Ovakve promene amplitude beleže se i posle kraće maksimalne voljne kontrakcije mišića ili posle tetaničke nervne stimulacije. Elektromiografijom pojedinačnog mišićnog vlakna (Jitter) u 100% bolesnika otkriva se izrazito povišenje vrednosti jittera uz blokove impulsa [27].

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Relativno spora progresija slabosti, sa postojanjem poboljšanja nakon ponovljenog kraćeg napora, utiče na to da bolesnici najčešće odlažu dolazak kod lekara ili pak lekari nisu dovoljno upućeni u kliničku sliku LEMS, što je razlog čestih dijagnostičkih grešaka ili dijagnostičkog kašnjenja. Ima podataka u literaturi da se čak kod više od polovine LEMS bolesnika inicijalno postavlja pogrešna dijagnoza. Među alternativnim bolestima najčešće se posmatra dijagnoza mijastenije gravis, miopatije ili polimiozitisa. Vro je značajno razlikovati paraneoplastični LEMS od polimiozitisa udruženog sa karcinomom ili karcinomatozne miopatije. Ređe se prave greške u odnosu na LEMS i neuropatije. U diferencijalnoj dijagnozi LEMS treba misliti i na botulizam ili intoksikaciju magnezijumom.

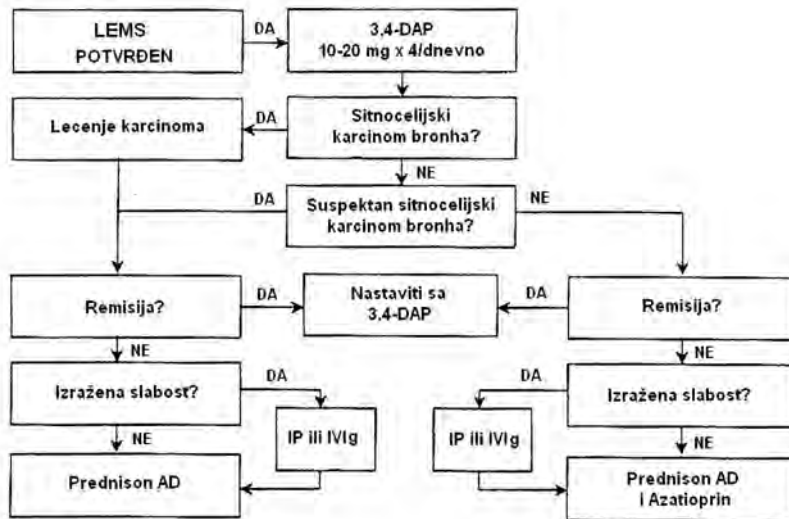
TERAPIJA

Lečenje P- LEMS podrazumeva lečenje karcinoma, koje često dovodi najčešće do privremenog smanjenja neuroloških simptoma. Čak i u slučaju primene uspešne terapije u lečenju karcinoma (hiruške, hemoterapije, radiopetapije) zaostajanje rezidualnih neuroloških simptoma LEMS zahteva dopunu terapije [15,16,]. Simptomatska terapija obuhvata preparate koji deluju na nivou neuromišićne spojnice povećavajući oslobađanje ili dejstvo ACh. Kod obe grupe LEMS bolesnika preporučuje se davanje 3,4-diaminopiridina koji blokira K⁺ kanale na nervnom završetku i indukuje povećano oslobađanje ACh. Kod većine bolesnika započinje se sa terapijom od 10mg četiri puta dnevno i doza se može povećavati do 60mg dnevno, bez većih neželjenih efekata. Najčešće se javljaju perioralne i periferne parestezije, ali se isto tako mogu javiti i neželjena adrenergička (lupanje srca, uznemirenost, ventrikularne ekstrasistole) i holinergička (povećana bronijalna sekrecija, kašalj, dijareje) dejstva. Doza preko 60mg može dovesti i do pojave epileptičnih napada. Piridostigmin može imati pozitivan terapijski efekat ali ne kao kod bolesnika sa mijastenijom gravis. Guanidin hidrohlorid se takođe može koristiti kao alternativna simptomatska terapija pošto povećava oslobađanje ACh. Problem sa ovim lekom je što ima niz neželjenih dejstava kao što su ataksija, supresija kostne srži, renalna insuficijencija . Rezultati izvesnog broja studija ukazuju da kombinacija guanidina u dozi od 15mg/kg dnevno i malih doza piridostigmina može biti korisna kod P-LEMS i NP-LEMS bolesnika.

Od imunoterapije kod ovih bolesnika preporučuje se prednizon, u vidu alternativnih pojedinačnih doza (1-1.5mg/kg) za obe grupe bolesnika, dok se kod NP-LEMS preporučuje prednizon u vidu alternativnih pojedinačnih doza (1-1.5mg/kg) u kombinaciji sa azatioprinom

(2.5mg/kg). Kod bolesnika koji ne tolerišu azatioprin preporučuje se ciklosporin u dozi od 3mg/kg [16,17].

Terapijske izmene plazme i IV imunoglobulini imaju povoljan ali privremeni efekat. Koriste se kod bolesnika sa sa izraženom slabošću i postojanjem respiratorne insuficijencije, koji iziskuju brz i povoljan terapijski odgovor [18,28]. Preporučeni protokol za obe grupe LEMS bolesnika je ili 5 uzastopnih izmena plazme ili IV imunoglobulini 1g/kg/dnevno u trajanju od dva dana. I sa jednom i drugom metodom postiže se pozitivan terapijski efekat ali je on kratkotrajan. Mali broj bolesnika koji je uključen u sve ove studije primene terapijskih izmena plazme ili IV imunoglobulina onemogućava donošenje jasnih zaključaka o prednosti jedne ili druge terapijske metode. Dosadašnji rezultati primene IV imunoglobulina u devet bolesnika u dvostruko slepoj kontrolisanoj studiji u dozi od 1g/kg/dnevno u trajanju od dva dana pokazala je povoljan efekat u smislu povećanja mišićne snage sa maksimumom pozitivnog dejstva između 2 i 4 nedelje. Nakon 6-8 nedelja efekat terapije se smanjuje. Pored pozitivnog kliničkog efekta registrovano je i smanjenje titra VGCC antitela. Na Grafiku 1 prikazan je algoritam terapije LEMS [29].



Grafik 1. Algoritam terapije Lambert-Eatonovog mijasteničnog sindroma (LEMS). 3,4-DAP- 3,4 diamanopiridin; IP-izmena plazme; IVIg- intravenski imunoglobulini; AD –alternativno davanje (na II dan). (J Newsom-Davis. A treatment algorithm for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:817-822.)

PROGNOZA

LEMS najčešće karakteriše spora progresija simptoma u toku više meseci ili godina. Za sada ne postoje kliničke studije u kojima su u dužem vremenskom periodu praćeni LEMS bolesnici. Kod P-LEMS bolesnika tok maligne bolesti i odgovor na terapiju određuju i preživljavanje. Rezultati studije Maddison i sar. [30] kod 96 bolesnika sa sitnoćelijskim

karcinomom bronha sa i bez LEMS ukazali su na osnovu Kaplan-Mayerove krive značajno duže preživljavanje bolesnika sa karcinomom bronha i LEMS (17 meseci) u odnosu na drugu grupu bolesnika (10 meseci). Upravo ovi rezultati ukazuju da imunološki odgovor indukovao od strane VGCC tumorskih ćelija može usporiti rast sitnoćelijskog karcinoma bronha. Kod NP-LEMS tok bolesti je drugačiji i na to ukazuje studija Maddisona i sar. [31] u koju je bilo uključeno 47 bolesnika. Rezultati ove studije ukazali su da je kod 43% registrovana remisija nakon pet godina kliničkog praćenja i primene imunosupresivne terapije.

LITERATURA

1. Lang B, Newsom Davis J, Wray D, et al. Autoimmune aetiology for myasthenic (Lambert-Eaton) syndrome. *Lancet* 1981;2(8240): 224-6.
2. O'Neill JH, Murray NMF, Newsom Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a review of 50 cases. *Brain* 1988; 111: 577-96.
3. Engel AG. Myasthenic syndromes. U: Engel Ag, Franzik-Armstrong eds. *Myology. Basic and Clinical* 2nd ed.. : Mc Grow-Hill, 1994; 1800-6.
4. Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED. Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. *AmJ Physiol* 1956; 187:612-13.
5. Eaton LM, Lambert EH. Electromyography and electric stimulation of nerves in disease of motor unit: observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors. *JAMA* 1957;163:1117-24.
6. Rooke ED, Eaton LM, Lambert EH. Myasthenia and malignant intrathoracic tumor. *Med. Clin North Am* 1960;44:977-8
7. Elmqvist D, Lambert EH. Detailed analysis of neuromuscular transmission in patients with myasthenic syndrome sometimes associated with bronchogenic carcinoma. *Mayo Clin Proc* 1968; 43:689-713.
8. Gutmann L, Crosby TW, Takamori M, Martin LD. The Eaton-Lambert syndrome and autoimmune disorders. *Am J Med* 1972;53:354-6.
9. Lang B, Newsom Davis J, Peers C, et al. The effect of myasthenic syndrome antibody on presynaptic calcium channels in the mouse. *J Physiol Lond* 1987;390:257-70.
10. Lambert EH, Elmqvist D. Quantal components of end-plate potentials in the myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1971; 183-99.
11. Otsuka M, Endo M. The effect of guanidine on neuromuscular transmission. *J Pharmacol Exp Ther* 1960; 128: 273-82.
12. Black JL III, Lennon VA. Identification and cloning of putative human neuronal voltage gated calcium channel gamma-2 and gamma-3 subunits: neurologic implications. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:357-61
13. Greenberg DA. Calcium channels in neurological disease. *Ann Neurol* 1997; 42:275-82
14. Uchitel OD, Protti DA, Sanchez V et al. P-type voltage-dependent calcium channel mediates presynaptic calcium influx and transmitter release in mammalian synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89:3330-3.

15. Maddison P, Newsom-Davis J. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. U: Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC, Ruff RL, Shapiro BE, eds. *Neuromuscular disorders in clinical practice*. Butterworth-Heinemann, Boston, 2002: 931-8.
16. Newsom-Davis J. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160:177-180
17. Meddison P, Newsom Davis J. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2)CD003279.
18. Ila I. IVIg in myasthenia gravis, lambert-Eaton myasthenic syndrome and inflammatory myopathies: current status. *J Neurol*.2005; 252:114-8.
19. Fukunaga H, Engel AG, Lng B, et al. Passive transfer of Lambert-Eaton myasthenic syndrome with IgG from man to mouse depletes the presynaptic membrane active zones. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983;24:552-8.
20. Miljanich GP, Ramachandran J. Antagonists of neuronal calcium channels:structure, function and therapeutic implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35: 707-34.
21. Waterman SA, Lang B, Newsom-Davis. Effect of lambert-Eaton myasthenic syndrome antibodies on autonomic neurons in the mouse. *Ann Neurol* 1997;42:147-56
22. Viglione MP, O'Shaughnessy TJ, Kim YI. Inhibition of calcium currents and exocytosis by Lambert-Eaton syndrome antibodies in human lung cancer cells, *J Physiol Lond* 1995; 488:303-17.
23. Squier M, Chalk C, Hilton-Jones D et al. Type II fiber predominance in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 1991; 14:625-32.
24. Rubenstein AE, Horowitz SH, Bender AN. Cholinergic dysautonomia and Eaton-Lambert syndrome. *Neurology* 1987;37:1411-14.
25. Chelmicka-Shorr E, Bernstein LP, Yurbrugg EB, Huttenlocher PR. Eaton-Lambert syndrome in a 9-year old girl. *Arch Neurol* 1979; 36:572-4.
26. Motomura M, Lang B, Johnson I, et al. Incidence of serum anti P/Q type and anti N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Sci* 1997;147:35-42.
27. Trontelj JV, Stalberg E. Single motor end -plates in myasthenia gravis and LEMS at different firing rates. *Muscle Nerve* 1992;15:256-8.
28. Bird SJ. Clinical and electrophysiologic improvement in Lambert-eaton syndrome with intravenous immunoglobulin therapy. *Neurology* 1992;42:1422-3.
29. J Newsom-Davis. A treatment algorithm for Lambert-Eaton myasthenic syndroma. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:817-22.
30. Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, Souhami RL. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small cell lung carcinoma. *Lancet* 1999;353:117-8.
31. Maddison P, Lang B, Mills KR, Newsom-Davis J. Long term outcome in Lambert-Eaton myasthenic syndrome without lung cancer. *J Neurol Neurosurg Psych* 2001;70:212-7.

STEČENA NEUROMIOTONIJA

Slobodan Apostolski, Rajko Trikić, Sanja Pavlović, Dragana Lavrnić, Zorica Stević, Vidosava rakočević-Stojanović, Ivana Basta, Ana Nikolić

Institut za neurologiju Kliničkog Centra Srbije, Beograd

Adresa autora:

Profesor Dr Slobodan Apostolski, Institut za neurologiju KCS, 11000 Beograd, Dr Subotića 6, Srbija

E-mail: sapostolski@mail.neurologija.bg.ac.yu

ACQUIRED NEUROMYOTONIA

Slobodan Apostolski, Rajko Trikić, Sanja Pavlović, Dragana Lavrnić, Zorica Stević, Vidosava rakočević-Stojanović, Ivana Basta, Ana Nikolić

Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

Authors address:

Slobodan Apostolski, MD, PhD, Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, 11000 Belgrade,

Dr Subotića 6, Serbia; E-mail: sapostolski@mail.neurologija.bg.ac.yu

SAŽETAK

Stečena neuromiotonija je autoimunska bolest završnog dela motornog aksona u neuromišićnoj spojnici uzrokovana autoantitelima na kalijumske kanale nervnog završetka. Glavni simptomi su podrhtavanje, bolovi i prekomerni grčevi u skeletnim mišićima. Klinički se registruje obilje miokimija što se elektromiografski registruje kao visokofrekventno pražnjenje jedne motorne jedinice u vidu tripleta i multiplata. Česta je udruženost sa miastenijom gravis, timomom, paraproteinemijom i drugim autoimunskim bolestima. Simptomatsko lečenje se sprovodi primenom fenitoina ili karbamazepina ali je najbolji terapijski odgovor postignut višekratnim terapijskim izmenama plazme.

Cljučne reči: Issacs-ov sindrom, neuromyotonija, krampi, kalijumski kanal, izmena plazme

ABSTRACT

Acquired neuromyotonia is an autoimmune disorder of the nerve terminal in the neuromuscular junction caused by autoantibodies to voltage-gated potassium channels. Muscle twitching, aching or excessive cramps are the main symptoms of the disease. Clinically, the patients exhibit an «undulating myokimia» that is electromyographically characterized by the occurrence of individual motor units firing as triplets or multiplets at high frequencies. The frequent association with thymoma, myasthenia gravis, paraproteinemia and other autoimmune diseases has been reported. Symptomatic treatment includes phenytoin and carbamazepin but the best response has been obtained with repeated plasma exchange therapy.

Key words: Issacs' syndrome, neuromyotonia, cramps, potassium channels, plasma exchange

Stečena neuromiotonija je bolest neuromišićne spojnice kod koje nekontrolisano kontinuirano pražnjenje završnog dela motornog aksona uzrokuje prekomerno oslobađanje acetilholina u više snopova mišićnih vlakana sa vidljivim difuznim i stalnim miokimijama mišića. Bolest je prvi put opisana od strane Morvan-a (1890) [1] ali je jasno definisana elektrofiziološkim istraživanjima od strane Denny-Brown-a i Foley-a (1948) [2]. Isaacs

(1961) [3] je bolest nazvao spontanom aktivnošću mišićnih vlakana dokazujući da je uzrok spontanog pražnjenja motornih jedinica u perifernim nervima.. Polazeći od naziva «neuromyotonia» kojim je bolest označena od strane Mertens-a i Zschocke-a (1965) [4], Newsom-Davis i Mills (1993) su nazivu dodali prefiks «stečena» razlikujući [5] ovu bolest hereditarne miokimije [6].

Etiopatogeneza

Stečena neuromyotonia je skorašnjim istraživanjima uvršćena u autoimunske bolesti neuromišićne spojnice. Klinička zapažanja o udruženosti neuromiotonije sa timomom, miastenijom gravis, paraproteinemijom i laboratorijski nalaz oligoklonalnih traka u likvoru pojedinih bolesnika kao i izrazito povoljan terapijski efekat plazmafereze i imunosupresivne terapije ukazali su na imunske posredovane mehanizme bolesti [5, 7]. Spontano i repetitivno pražnjenje motornih aksona nastaje zbog smanjenja broja funkcionalnih kalijumskih kanala u motornom završetku što uzrokuje produženo trajanje akcionog potencijala nerva i facilitaciju neuromišićne transmisije putem povećanja kvantnog sastava potencijala motorne ploče. Neuromiotonijska pražnjenja su visoke frekvence (150 – 300 Hz), traju nekoliko sekundi i počinju i prestaju naglo. U serumu bolesnika su otkrivena autoantitela u klasi imunoglobulina G koja reaguju sa kalijumskim kanalima završetka motornog aksona što je uz mogućnost pasivnog prenosa neuromiotonije u životinja ovu bolest svrstalo u definitivne autoimunske bolesti [8].

Klinička slika

Stečena neuromiotonija se javlja kod dece, adolescenata i odraslih osoba mlađe dobi. Simptomi bolesti se razvijaju postepeno tokom više meseci i godina i u početku bolesnik ne mora da oseća nikakve posebne tegobe i pored toga što su prisutne miokimije skeletnih mišića. Simptomi se javljaju spontano ali se provociraju i bitno pogoršavaju voljnom kontrakcijom. Miokimija se manifestuje kao vidljiva i kontinuirana talasasta kontrakcija jednog dela mišića koja ostavlja utisak »snažne« fascikulacije. Obilje miokimija se zapaža najviše u distalnim mišićima ekstremiteta što ostavlja utisak «vreće pune crva». Sa napredovanjem bolesti trajne kontrakcije se javljaju i u proksimalnim mišićima ekstremiteta, u mišićima trupa i lica a dolazi i do bolnih krampa ponekad i pri minimalnoj voljnoj kontrakciji. Početak svake mišićne aktivnosti je praćen bolnim grčem mišića. Kontinuirana aktivnost mišićnih vlakana može dovesti do trajnog ili prolaznog abnormalnog položaja ekstremiteta sa karaketističnim ispoljavanjem karpopedalnog spazma. Ponekad se zapaža sporst relaksacije mišića, naročito posle jake voljne kontrakcije što se označava kao pseudomyotonia. Pseudomyotonia je posledica interferencije kontinuirane aktivnosti motornih jedinica sa procesom relaksacije. Perkusiona miotonija nije karakteristika ove bolesti. Miokimije i pseudomyotonia se mogu provocirati ishemijskim testom ruke. Nije neobično da se bolesnici žale na slabost mišića iako se često registruje hipertrofija mišića, posebno listova. Znojenje može biti izrazito pojačano. Bolesnici se mogu žaliti na trnjenje i druge senzitivne smetnje a kod manjeg broja bolesnika se registruje gubitak senzibiliteta po tipu čarapa. Samo se kod petine bolesnika otkrivaju

sigurni znaci neuropatije. Vrlo retko opisuju se insomnia, halucinacije i izmenjeno ponašanje [1, 5]. Neuromiotonija može biti udružena sa timomom, miastenijom gravis, hroničnom inflamatornom demijelinizacionom poliradikuloneuropatijom a opisana je i indukcija bolesti sa penicillaminom.

Dijagnoza

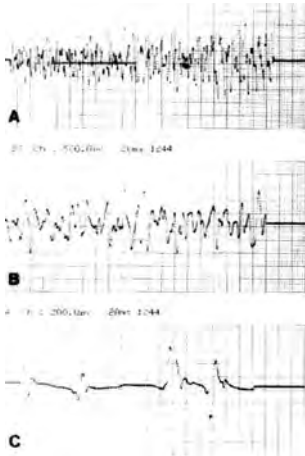
Osnov dijagnoze je u kliničkom nalazu bolnih grčeva provociranih pokretom i prisustvo kontinuiranih miokimija u mišićima koji mogu biti i hipertrofični (Slika 1). Kontinuirana



Slika 1.

Bolni grč, kramp mišića lista desne potkolenice kod bolesnika sa stečenom neuromiotonijom. Pokušaj aktivne plantarne fleksije stopala je uzrokovao grč mišića sa produženim trajanjem i deformacijom položaja stopala.

aktivnost mišićnih vlakana se održava i u toku sna i opšte anestezije. Klinička sumnja se potvrđuje elektromiografskim pregledom koji otkriva spontano iregularno repetitivno pražnjenje pojedinačnih motornih jedinica u vidu parova, tripleta ili multiplata visoke frekvence. Sa elektrofiziološkog aspekta se grupna pražnjenja motornih jedinica frekvence do 60 Hz označava miokimijom a frekvence od 150-300 Hz neuromiotonijom. Elektromiografski nalaz stečene neuromiotonije uključuje elektrofiziološki nalaz miokimija i neuromiotonije. Dijagnostički pristup uključuje i ishemijski provokativni test. Primenom kurarea se otklanjaju patološka izbijanja, ali ne i ukoliko se periferni nerv blokira lokalnim anestheticima. Ukoliko se blokada nerva izvrši ksilokainom u najdistalnijem delu motornog aksona pred sam ulazak u motornu ploču, može se sasvim blokirati spontana aktivnost motornih jedinica (Slika 2). Ovakav se efekat mnogo efikasnije dobija botulinskom toksinom. Elektroneurografijom se kod bolesnika može dobiti normalni nalaz ili znaci aksonalne ili demijelinizacione neuropatiju. Farmakološki test se može sprovesti peroralnom primenom karbamazepina koji stabilizuje neuromišićnu transmisiju blokiranjem jonskih kanala za natrijum i otklanja spontanu aktivnost motornih jedinica. Imunološkim ispitivanjem se u 50% bolesnika dokazuju serumska IgG antitela na kalijumske kanale. Antitela se otkrivaju radioimunoesejom gde se imunoprecipitacija vrši korišćenjem radioaktivnim jodom obeleženog alpha-dendrotoksina (sastojak otrova zelene mambe) koji igra ulogu liganda za kalijumski kanal.

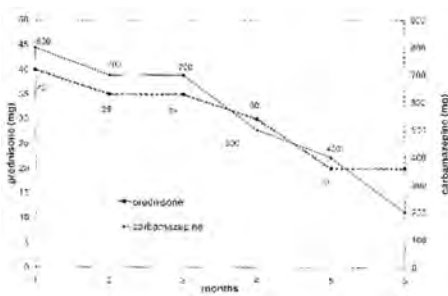


Slika 2:
Elektromiografski zapis neuromiotonije u m. Flexor hallucis brevis bolesnika sa stečenom neuromiotonijom (a). Nakon ksilokainske infiltracije terminalnog dela aksona n. tibialis smanjuje se frekvencija spontanog izbijanja potencijala motornih jedinica (b) a zatim skoro potpuno nestaje (c).

Diferencijalno dijagnostički se benigne miokimije razlikuju svojim fokalnim i kratkotrajnim ispoljavanjem. Kramp-fascikulacije sindrom zahvata predominantno mišiće listova i elektromiografski se ne registruje neuromiotonija. Hipokalcemija sa tetanijom, miotonija i Stiff-person sindrom imaju svoje jasno prepoznatljivo ispoljavanje i karakterističan elektomiografski nalaz. Perzistentne kontrakcije mišića lica u vidu miokimije se mogu videti kod bolesnika sa multiplom sklerozom, tumorom ponsa i kod bolesnika podvrgnutih radijacionoj terapiji [9]. Okularna neuromiotonija može uzrokovati prolazne diplopije [10].

Lečenje

Rana primena fenitonina ili karbamazepina stabilizuje neuromišićnu spojnicu blokiranjem jonskih kanala za natrijum u terminalnom završetku i predstavlja zadovoljavajuću simptomatsku terapiju. Stečenu neuromiotoniju treba lečiti terapijskom izmenom plazme, udarnim višekratnim seansama izmene plazme a zatim održavajućim jednokratnim terapijama u cilju održavanja terapijskog učinka [8]. Primena prednisona ili drugih imunosupresivnih lekova može biti preporučena. Kod bolesnika lečenog u našem Institutu, zapažena je linearna negativna korelacija između terapijske doze karbamazepina i prednisona i lečenja



Slika 3:
Primenom produžene «long-term» terapije izmenom plazme na svake 4 nedelje kod bolesnika sa stečenom neuromiotonijom nastalo je postepeno i linearno smanjivanje potrebne doze karbamazepina i prednisona za smanjenje simptoma neuromiotonije.

terapijskom izmenom plazme (Slika 3). Sa ponavljanjem terapijske izmene plazme, doza karbamazepina za otklanjanje bolnih grčeva se smanjivala.

LITERATURA

1. Morvan A. De la chorée fibrillaire. *Gaz Hebd Med Chir* 1890;27:173-200.
2. Denny-Brown D, Foley JM. Myokimia and the benign fasciculation of muscular ceamps. *Trans Assoc Am Physicians* 1948;61:88-96.
3. Issacs H. A syndrome of continuous muscle-fiber activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1961;24:319-25.
4. Mertens HG, Zschocke S. Neuromyotonie. *Klin Wochenschr* 1965;43:917-25.
5. Newsom-Davis J, Mills KR. Immunological association of acquired neuromyotonia (Issacs' syndrome): report of 5 cases and literature review. *Brain* 1993;116:453-69.
6. Auger RG, Daube JR, Gomez MR, Lambert EH. Hereditary form of sustained muscle activity of peripheral nerve origin causing generalized myokimia and muscle stiffness. *Ann Neurol* 1984;15:13-21.
7. Ishii A, Hayashi A, Ohkoshi N, Oguni E, Maeda M, Ueda Y, Ishii K, Arasaki K, Mizusawa H, Shoji S. Clinical evaluation of plasma exchange and high dose intravenous immunoglobulin in a patient with Issacs' syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:840-842.
8. Shillito P, Lang B, Newsom-Davis J, Body B, Chauplannaz G. Evidence of an autoantibody mediated mechanism in acquired neuromyotonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:1214.
9. Diaz JM, Urban ES, Schiffner JS, Peterson AC. Post-irradiation neuromyotonia affecting trigeminal nerve distribution: an unusual presentation. *Neurology* 1992;42:1102-4.
10. Frohman EM, Zee DS. Ocular neuromyotonia: clinical features, physiological mechanisms, and response to therapy. *Ann Neurol* 1995;37:620-6.

BOTULIZAM

Ivana Basta, Ana Nikolić, Sandra Apostolski, Ivan Marjanović, Vidosava Rakočević-Stojanović, Zorica Stević, Dragana Lavrnić

Institut za neurologiju Kliničkog Centra Srbije, Beograd

Adresa autora:

Dr Ivana Basta, Institut za neurologiju, Dr Subotića 6, 11000 Beograd,

e-mail: ibasta@neurologija.bg.ac.yu

BOTULISM

Ivana Basta, Ana Nikolić, Sandra Apostolski, Ivan Marjanović, Vidosava Rakočević-Stojanović, Zorica Stević, Dragana Lavrnić

Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

Authors address:

Ivana Basta, MD, PhD, Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, 11000 Belgrade, Dr Subotića 6,

Serbia; E-mail: ibasta@neurologija.bg.ac.yu

SAŽETAK

Botulizam je neuromišićno oboljenje uzrokovano neurotoksinom koji produkuje anaerobna bakterija *Clostridium botulinum*. U humanoj populaciji ovo oboljenje najčešće uzrokuju toksini tipa A, B, E i F. Klinički, bolest se karakteriše razvojem akutne, simetrične, descendentne paralize motornih i autonomnih nerava. Slabost bulbarne muskulature je najčešće prva klinička manifestacija bolesti. Pored tipičnih kliničkih znakova, u prilog dijagnozi botulizma govore i epidemiološki podaci o upotrebi kontaminirane hrane, kao i laboratorijska potvrda bolesti nalazom uzročnika ili njihovih toksina u stolici, serumu ili u rani bolesnika. U diferencijalnoj dijagnozi botulizma dolaze u obzir Guillain-Barre-ov sindrom (GBS), Miller-Fisher-ov sindrom (MFS), miastenija gravis (MG) i Lambert-Eaton-ov miastenični sindrom (LEMS). Osnovni terapijski pristup ovim pacijentima podrazumeva primenu savremenih terapijskih procedura u jedinicama intenzivne nege, a specifična terapija se sastoji u davanju trovalentnog botulinskog antitoksina. Primena ove terapije na samom početku bolesti sprečava njenu dalju progresiju i značajno smanjuje stopu mortaliteta. Stoga je od velike važnosti rano prepoznavanje prvih simptoma i znakova botulizma, kao i blagovremeno postavljanje dijagnoze i lečenje ovog potencijalno letalnog oboljenja.

Cljučne reči: botulizam, botulinski neurotoksini, neuromišićna spojnica.

ABSTRACT

Botulism is a neuroparalytic illness caused by a neurotoxin produced from the anaerobic, spore-forming bacterium *Clostridium botulinum*. Botulism in humans is usually caused by toxins types A, B, E i F. The clinical presentation of the disease is characterised by acute, symmetric, descending, flaccid paralysis of motor and autonomic nerves. Bulbar signs are often the initial clinical features of the disease. Besides compatible clinical findings the diagnosis of botulism is confirmed by epidemiological data of exposure to contaminated foods and laboratory detection of bacteria or toxin in the patients stool, serum or wound. The differential diagnosis of botulism includes Guillain-Barre syndrome (GBS), Miller-Fisher syndrome (MFS), myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). The main therapeutic approach to these patients is supportive care in the critical care units. The specific treatment includes the administration of a trivalent antitoxin. If this therapy is administered early during the course of neurological dysfunction, it prevents further progression of the disease and significantly

decreases mortality rates. Therefore early recognition of the first symptoms and signs of botulism is of the great significance in successful treatment of this rare but potentially lethal disorder.

Key words: botulism, clostridial neurotoxins, neuromuscular junction

Botulizam je neuromišićno oboljenje uzrokovano neurotoksinom koji produkuje anaerobna gram pozitivna bakterija *Clostridium botulinum*. Naziv botulizam potiče od latinske reči *botulus*, što u prevodu znači kobasica. Botulizam je otkriven početkom XIX veka u Evropi, opisom slučajeva ove bolesti kod osoba nakon konzumiranja mesnih preradevina (kobasica) [1]. Patogeneza bolesti je ostala nerasvetljena sve do 1897 godine kada je profesor bakteriologije van Ermenegem iz Belgije, analizirajući uzrok bolesti koja se javila kod nekoliko muzičara nakon konzumiranja termički neobrađene hrane izolovao anaerobnu bakteriju i identifikovao prisustvo toksina [2]. Ova hipoteza je zatim potvrđena i u eksperimentalnim uslovima razvojem kliničke slike slične botulizmu kod eksperimentalnih životinja posle inokulacije bakterijskog toksina. Nakon ovoga bolest je definisana kao specifična intoksikacija uzrokovana toksinom koga produkuju anaerobne bakterije [3, 4].

ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

C. botulinum je veoma patogena, ubikvitarna bakterija koja se razmnožava u anaerobnim uslovima i produkuje veoma snažan toksin koji predstavlja jedan od najmoćnijih do sada poznatih neurotoksina. Spore ove bakterije su termo-stabilne i nošene prašinom široko su rasprostranjene na zemlji, svežem povrću, voću, ribi i ostalim namirnicama [3, 4].

Do sada je identifikovano sedam imunološki različitih botulinskih neurotoksina (tipovi od A do G), od kojih su A, B, E i F patogeni za čoveka. Svi tipovi toksina dovode do razvoja slične kliničke slike bolesti, koja može imati čak i fatalni ishod. Toksin botulinusa je po svojoj strukturi polipeptid koji se sastoji iz teškog (100kDa) i lakog (50kDa) lanaca povezanih međusobno disulfidnom vezom. Nakon apsorpcije preko sluzokože creva ili pluća, botulinski toksin cirkulacijom dospeva do različitih tkiva, sa posebnim afinitetom za holinergičke periferne nervne završetke za koje se ireverzibilno vezuje svojim teškim lancem. Aktivno mesto toksina je laki lanac koji predstavlja cink-zavisnu metaloendoproteazu koja nakon ulaska u nervni završetak razara proteinske komponente uključene u lanac egzocitoze vezikula acetilholina (ACh). Na taj način se blokira njegovo oslobađanje sa membrane presinaptičkog nervnog završetka perifernih i kranijalnih nerava, što uzrokuje paralizu skeletnih mišića i autonomnu disfunkciju. Dokazano je da botulinski toksini tipa A, C i E razaraju sinaptosomalni-udruženi protein presinaptičke membrane (SNAP-25) a tipovi B, D, F i G specifično razaraju sinaptobrevin, membranski protein vezikula koje sadrže neurotransmiter. Toksin tipa C pored SNAP-25 razara i sintaksin, protein plazmaleme perifernog nerva. Svi ovi sinaptički proteini su uključeni u proces egzocitoze sinaptičkih vezikula i njihovim razaranjem se onemogućava egzocitoza i oslobađanje ACh u sinaptičku pukotinu [4-8].

U humanoј populaciji botulizam se javlja u pet kliničkih formi 1) klasični botulizam, 2) botulizam iz rane, 3) botulizam kod dece, 4) infektivni oblik kod odraslih) i 5) jatrogeni botulizam [2].

Za razliku od kliničke slike bolesti koja je identična kod svih navedenih formi, njihova patogeneza se razlikuje. Klasični oblik botulizma je intoksikacija koja nastaje nakon unošenja botulinog toksina namirnicama koje su zaražene infektivnim agensom koji pri neadekvatnim, anaerobnim uslovima čuvanja produkuje toksine. Trovanje botulinom može nastati i inhalacijom preko sluznice pluća, što se opisuje u kontekstu biološkog rata. Kod infekcije dece i odraslih, bakterija *C. botulinum* kolonizuje digestivni trakt gde produkuje toksine. Botulizam iz rane se javlja kod pacijenata sa prisutnim dubokim ranama nastalim posle povrede ili hirurške intervencije, u kojima se nakon infekcije bacilom u anaerobnim uslovima produkuju toksini. Jatrogeni botulizam se javlja kod pacijenata koji su u terapijske svrhe primali botulinski toksin [2-6].

Težina kliničke slike varira od veoma blagih oblika do teške kliničke slike sa razvojem slabosti disajne muskulature i mogućim fatalnim ishodom. I pored toga, savremenim terapijskim pristupom u jedinicama intenzivne nege kod najvećeg broja bolesnika se postiže potpuni oporavak, često tokom dužeg vremenskog perioda, sa ponekad zaostajanjem znakova autonomne disfunkcije [2,4,5].

KLINIČKA SLIKA

Klasični botulizam

Klasični oblik botulizma nastaje nakon unosa neurotoksina A, B, E i F koji se produkuju kada se hrana kontaminirana bakterijom *C. botulinum* čuva u anaerobnim uslovima. Najčešći izvor zagađenja su namirnice konzervirane u kućnim uslovima, posebno riba, kobasice, povrće, domaća ulja i ostala konzervirana, nepravilno termički obrađena hrana. Toksin tip E se stvara nakon unosa kontaminiranih morskih plodova. I pored toga što sve forme karakteriše slična klinička prezentacija, najteža klinička slika se sreće u slučajevima trovanja toksinom tipa A [2, 3, 5]. Važno je napomenuti da za razliku od spora bakterije *C. botulinum* koje su termostabilne i opstaju do temperature od 120°C, toksin je termolabilan i uništava se pri adekvatnoj termičkoj obradi hrane [3, 6]. Ukoliko se toksin unese putem aerosola inkubacioni period može biti duži i u kliničkoj slici izostaju simptomi i znaci od strane gastrointestinalnog trakta (GIT) [9].

Klinički znaci bolesti nastaju najčešće nakon 2 do 36 sati, najviše do 8 dana od unosa kontaminirane hrane i predstavljeni su simptomima i znacima akutno nastale okulobulbarne mišićne slabosti. Ove manifestacije obuhvataju postojanje duplih slika, ptozu, oftalmoplegiju, paralizu akomodacije sa nejasnim vidom, paralizu mekog nepca sa disfagijom, disfonijom i dizartrijom. U neurološkom nalazu se često može naći i slabost muskulature jezika. Bolesnici se mogu žaliti na bolove u guši kada se pregledom registruju zažarena usta i ždrelo. U daljem toku bolesti mišićne slabosti se šire descendentno, zahvatajući prvo muskulaturu gornjih, a zatim i donjih ekstremiteta, dok u najtežim formama bolesti dolazi do nastanka respiratorne insuficijencije. Mišićne slabosti su obično bilateralne, mada u nekim slučajevima mogu biti asimetrične. Paralelno sa ovim nastaju i znaci vegetativne disautonomije: opstipacija, ileus, retencija urina, posturalna hipotenzija, izrazita suvoća usta i široke, nereaktivne zenice. I pored toga što je opstipacija najčešći GIT simptom, kod ovih pacijenata na samom početku

bolesti se često javlja mučnina, povraćanje i dijareja [2-5, 9, 10]. Na znake automone disfunkcije mogu ukazivati poremećaji u EKG-u koji se manifestuju varijacijama u R-R intervalu. Mišićni refleksi su najčešće očuvani, nekada sniženi ili ugašeni. Prisustvo parestezija se opisuje kod 14% bolesnika, mada za botulizam nije karakteristično postojanje senzitivnih poremećaja [11]. Interesantno je istaći da se kod ovih pacijenata najčešće ne nalaze znaci oštećenja centralnog nervnog sistema, kao ni postojanje febrilnosti [5, 9, 10]. Težina kliničke slike i tok bolesti zavise od količine botulinskog toksina koji je apsorbovan u cirkulaciju [12].

Terapija botulizma podrazumeva smeštaj bolesnika u jedinice intenzivne nege, gde je moguća primena asistiran ventilacije u slučajevima razvoja respiratorne insuficijencije. Savremenim terapijskim pristupom u jedinicama intenzivne nege samo kod 5-10% bolesnika dolazi do smrtnog ishoda [3, 5, 10, 13]. Ostali pacijenti se oporave najčešće u toku nekoliko nedelja ili meseci, mada kod manjeg broja mogu zaostati znaci vegetativnih poremećaja. Oporavak korelira sa procesom reinervacije oštećenih mišićnih vlakana putem regeneracije odnosno formiranja novih izdanaka motornih aksona [1, 3, 5, 12]. U diferencijalnoj dijagnozi botulizma potrebno je razmišljati o MG, LEMS, GBS, MFS i difteričnoj neuropatiji. Klinički znaci bulbarne paralize praćeni znacima descendentnih mišićnih slabosti kod bolesnika sa midrijazom i nereaktivnim zenicama, uz očuvan senzibilitet govore u prilog botulizma. Za razliku od klasičnog GBS-a kod koga se slabosti mišića razvijaju ascendentno, botulizam se karakteriše nastankom descendentnih paraliza. Sa druge strane, znatno je teža diferencijalna dijagnoza u odnosu na GBS udružen sa oftalmoplegijom i MFS. Nalaz ugašenih mišićnih refleksa i pozitivnih anti-GT1a i anti-GQ1b antitela govori u prilog dijagnozi GBS i MFS [5, 13, 14]. Elektromiografija (EMG) u ovim slučajevima pomaže u postavljanju dijagnoze [15]. Kod nekih bolesnika sa blagim oblikom botulizma klinička simptomatologija i nalaz mogu podsećati na MG, posebno što se u nekim slučajevima nalazi i pozitivan tenzilonski test. Međutim, kod botulizma nema autoimunskih poremećaja, pre svega antitela prema ACh receptoru koja su prisutna kod većine pacijenata sa MG [5, 10, 11, 16]. U diferencijalnoj dijagnozi LEMS pomaže nam takođe EMG, kao i pozitivna antitela prema jonskim kanalima kalcijuma koja se sreću u 95% bolesnika sa LEMS [15, 16]. Kod difterične neuropatije pored slabosti bulbarne muskulature i mišića lica, nalazi se izražena upala ždrela praćena tonzilarnim eksudatom, sa kasnijim razvojem demijelinizacione polineuropatije [17].

Botulizam kod dece

Kod dečjeg botulizma uzrok bolesti je infekcija samom bakterijom *C. botulini*. Opisano je da infekcija kod 15% dece nastaje nakon uzimanja meda i njegovih proizvoda, dok u 85% slučajeva izvor infekcije ostaje nepoznat. Zbog toga se u cilju prevencije ovog oboljenja deci mlađoj od godinu dana ne preporučuje davanje meda i njegovih produkata [9, 13, 18, 19]. Nakon unosa spora u organizam, dolazi do njihove germinacije u bakteriju koja se razmnožava u GIT-u dece. Smatra se da je cekum inicijalno mesto aktivnosti bakterije, koja zatim kolonizuje čitav terminalni ileum gde i produkuje toksine tipa A i B. Toksini se apsorbuju u cirkulaciju i ireverzibilno vezuju za ACh receptore presinaptičkog nervnog završetka. Po ulasku u citosol,

toksini ispoljavaju svoju endopeptidaznu aktivnost, onemogućavaju egzocitozu vezikula sa ACh i na taj način inhibiraju njegovo oslobađanje u sinaptičku pukotinu [2-6]. Smatra se da kolonizaciju bakterije *C. botulini* u digestivnom traktu dece olakšava nedostatak protektivne bakterijske flore koja je prisutna kod odraslih [19].

U najvećem broju slučajeva bolest nastaje subakutno, kod dece starosti između 6 nedelja i 6 meseci. Prvi klinički znak bolesti je najčešće teška opstipacija, praćena oslabljenim plaćem, teškoćama pri dojenju i razvojem generalizovane mišićne slabosti. Nakon par dana bolest progredira sa pojavom smetnji pri sisanju, hipotonijom, dehidratacijom, letargijom, prisustvom autonomnih poremećaja kao što su tahikardija, hipotenzija, retencija urina i suvoća usta. Za razliku od klasične forme botulizma, oštećenja kranijalnih nerava nisu dominantan klinički znak kod dece [2, 3, 5, 10, 18, 19]. Bolest može veoma brzo napredovati i dovesti do slabosti respiratorne muskulature sa potrebom za mehaničkom ventilacijom, zbog čega je vrlo važno rano prepoznavanje simptoma i znakova ove bolesti. Dijagnoza se potvrđuje izolovanjem uzročnika *C. botulini* ili nalazom toksina u stolici deteta, dok je rezultat u serumu obično negativan [3, 5, 13, 18, 19]. Pored toga, EMG doprinosi postavljanju dijagnoze na početku bolesti [15, 18, 19]. Osnovni vid lečenja je prijem deteta na odeljenje intenzivne nege, praćenje respiratorne funkcije, plasiranje nazogastrične sonde, primena rehidratacione i antibiotske terapije. Važno je napomenuti da je primena aminoglikozidnih antibiotika kontraindikovana kod ovih bolesnika, obzirom da oni dovode do lize bakterija i dodatnog oslobađanja toksina u digestivni trakt dece. Pored toga ovi antibiotici imaju i toksični efekat na neuromišićnu spojnicu. Oporavak je najčešće potpun i nastaje u toku nekoliko nedelja ili meseci. Neurološke sekvele su retke i manifestuju se postojanjem perzistentne hipotonije. Smrtni ishod se javlja u oko 2% slučajeva [12, 18, 19].

Diferencijalna dijagnoza botulizma kod dece obuhvata neuromišićna oboljenja koja se karakterišu postojanjem hipotonije kao što su miopatije, GBS, familijarna infantilna MG, spinalna mišićna atrofija i poliomijelitis [5, 13, 18,19].

Infektivni oblik kod odraslih

U retkim slučajevima, botulizam kod odraslih može nastati kao rezultat kolonizacije creva bakterijom *C. botulinum* koja u uslovima in vivo produkuje toksin, slično kao kod dečjeg botulizma. Kod ovih bolesnika najčešće postoje anamnestički podaci o predhodnoj abdominalnoj operaciji, postojanju GIT anomalija, ahloridije, Kronove bolesti ili skorašnje primene antibiotika, koji dovode do remećenja normalne crevne flore i na taj način omogućavaju razmnožavanje bakterije, produkciju i absorpciju toksina, najčešće tipa A ili B. Kod ovih bolesnika bakterija *C. botulinum* se u većini slučajeva izoluje iz fecesa [2, 3, 5, 13, 17] .

Botulizam iz rane

Ovaj oblik botulizma se ranije veoma retko javljao i to uglavom kod bolesnika kod kojih je nakon povrede ili hirurške intervencije zaostalo prisustvo dubokih rana koje su kontaminirane bakterijom *C. botulini* [2, 3, 5] . Anaerobni uslovi u ranama omogućavaju

germinaciju spora u bakteriju, njeno razmnožavanje, produkciju i apsorpciju toksina tipa A, B i C. Stoga patogeneza ovog oblika botulizma predstavlja istovremeno infekciju i intoksikaciju [4, 9]. U poslednjih 10 godina beleži se nagli porast obolelih i to pre svega u populaciji intravenskih narkomana, kod kojih prisustvo malih apscesa na mestima uboda narkotika predstavlja ulazno mesto toksina [20]. Takođe, hronični sinuzitis koji nastaje nakon dugotrajne intranazalne primene kokaina olakšava ulazak toksina u cirkulaciju. Osim rana, ulazno mesto toksina mogu biti sve sluznice i oštećena koža [21].

Klinička slika ovog oblika bolesti je identična klasičnom botulizmu. Razlika je jedino u tome što u ovim slučajevima izostaje GIT simptomatologija i što je vreme inkubacije nešto duže, u proseku od 4 do 14 dana nakon kontaminacije rane. Na botulizam bi uvek trebalo pomisliti kada kod bolesnika sa prisutnim hirurškim ili traumatskim ranama dođe do razvoja bulbarne paralize praćene descedentnim mišićnim slabostima [2, 3, 5, 13, 14]. Kod oko trećine do polovine pacijenata nije moguće detektovati toksin u serumu, niti je moguće izolovati *C. botulinum* iz rane [20-22]. U ovim slučajevima, EMG doprinosi postavljanju prave dijagnoze [23].

Terapijske procedure koje se primenjuju kod ovog oblika bolesti su iste kao i kod klasičnog botulizma, uz obaveznu i hiruršku obradu rane u cilju otklanjanja nekrotičnog tkiva koje omogućava stvaranje anaerobnih uslova unutar rane. Pored toga u nekim slučajevima je potrebna i antibiotska terapija. Fatalni ishod se javlja kod oko 15% bolesnika [9, 12-14].

Jatrogeni botulizam

Injekcije botulinskog toksina, koje danas imaju sve širu primenu u lečenju fokalnih distonija i spastičnosti, mogu dati udaljene neželjene efekte pri primeni većih doza toksina. Najčešće se opisuje prolazna disfagija kod lečenja spazmodične disfonije, koja nastaje kao posledica lokalnog širenja toksina sa mesta aplikacije na susedne mišiće [24, 25]. Pored toga, kod nekih bolesnika se javljaju i umereno generalizovane mišićne slabosti i autonomni poremećaji kao rezultat delovanja cirkulišućeg toksina [26, 27]. Interesantno je istaći da se antitela često mogu naći kod bolesnika kod kojih je u terapijske svrhe ponavljano aplikovan botulinski toksin tipa A. Cirkulišuća antitela se nikada ne detektuju u serumima bolesnika sa ostalim oblicima botulizma [5, 24- 27].

EVALUACIJA I DIJAGNOZA

Laboratorijska potvrda botulizma podrazumeva detekciju bakterije *C. botulinum* u stolici ili botulinskog toksina u serumu, stolici ili rani bolesnika [1, 3, 5, 10, 13]. Za identifikaciju botulinskog toksina koristi se mišji inokulacioni test koji je pozitivan kod 35% pacijenata. Suština ovog testa je neutralizacija toksina prisutnog u serumu bolesnika nakon njegove inokulacije u miša, primenom specifičnog tipa botulinskog antitoksina [10, 17, 19]. Uzročnik bolesti *C. botulinum* se izoluje iz stolice kod 60% pacijenata konvencionalnim mikrobiološkim testovima i nikada se ne nalazi u stolici zdravih osoba. Međutim, za razliku od odraslih opisani su slučajevi pozitivnog nalaza bacila u stolici zdrave dece [10, 13, 19]. Pored toga, potrebno je sprovesti i epidemiološku anketu među obolelima i uzorkovati sve

namirnice koje predstavljaju potencijalni izvor zaraze i testirati ih na prisustvo bakterije i toksina [1, 3, 5, 14]. U slučajevima sumnje da se radi o botulizmu iz rane potrebno je uzeti uzoke tkiva i eksudata rane i zasejati ih na anaerobne podloge, uz testiranje seruma na prisustvo toksina [20-22]. Međutim, kod većine bolesnika laboratorijski testovi ne potvrđuju dijagnozu bolesti, posebno u slučajevima kada se uzorci uzimaju nekoliko dana nakon početka prvih simptoma bolesti. Pokazano je da su šanse da se dobije pozitivan rezultat manje od 30% ukoliko prođe više od 2 dana od unosa toksina do laboratorijske analize seruma, dok se samo 36% pozitivnih nalaza dobija zasejavanjem fecesa 3 dana nakon početka bolesti [13, 4, 5].

ELEKTROFIZIOLOŠKA ISPITIVANJA

Elektrofiziološkim ispitivanjem kod pacijenata sa botulizmom registruje se presinaptički poremećaj neuromišićne transmisije [11, 15, 16, 28]. U 85% slučajeva se nalazi izrazito mala amplituda akcionog potencijala mišića (CMAP) nakon supramaksimalne stimulacije nerva u klinički zahvaćenim mišićima. Amplitude akcionih potencijala senzitivnih nerava, njihove brzine provođenja i terminalne latence, kao i brzine provođenja i terminalne latence kroz motorne nerve su uredne. Postojanje trijasa: 1) snižena amplituda CMAP-a u najmanje dve grupe mišića, 2) izraziti inkrement (veći od 120%) pri visokofrekventnoj repetitivnoj stimulaciji nerva od 50 Hz i pri facilitaciji nakon mišićnog zamaranja i 3) produžena post-tetanička facilitacija za više od 120 sekundi i odsustvo post-tetaničke isrpljenosti, predstavlja karakterističan elektrofiziološki nalaz kod ovih bolesnika [5, 15, 16]. Kod botulizma se takođe može naći i dekrement pri niskofrekventnoj stimulaciji što je osnovna EMG karakteristika MG. Za razliku od LEMS kod koga se inkrement sreće u skoro svih bolesnika, kod pacijenata sa botulizmom on se javlja u 62 % obolelih [9, 10, 17]. Iglom elektromiografijom se registruju miopatski, polifazni potencijali i fibrilacije u zahvaćenim mišićima [15, 28].

Elektrofiziološka ispitivanja su posebno značajna i doprinose postavljanju dijagnoze kod bolesnika sa kliničkom slikom botulizma u ranoj fazi bolesti kada toksikološke, bakteriološke i serološke analize mogu biti negativne. Ukoliko EMG na početku bolesti pokaže normalan nalaz, sugeriše se kontrolni EMG pregled nakon 7 do 10 dana [15, 17].

TERAPIJA I PROGNOZA

Glavni terapijski postupak kod bolesnika sa botulizmom je njihov smeštaj u jedinice intenzivne nege, sa posebnim obraćanjem pažnje na prisustvo simptoma i znakova preteće respiratorne insuficijencije. Neophodno je stalno praćenje gasnih analiza i blagovremena intubacija svih bolesnika kod kojih postoji rizik od razvoja slabosti disajne muskulature. To je od posebne važnosti obzirom da je botulizam bolest sa dobrom prognozom i najčešće potpunim kliničkim oporavkom. Gastrična lavaža i provociranje povraćanja preporučuju se kod pacijenata koji se jave lekaru neposredno nakon unosa kontaminirane hrane [1, 3, 5, 12].

Specifična terapija botulizma podrazumeva pasivnu imunizaciju bolesnika primenom trovaletnog botulinskog antitoksina. Pomenuti antitoksin je životinjskog porekla i sadrži

antitela koja neutrališu molekule toksina tipa A, B i E. O ovom vidu terapije postoje kontradiktorna mišljenja, obzirom da se neželjeni efekti nakon njene primene javljaju kod 20% bolesnika. Posebno je ističe opasnost od nastanka alergijskih reakcija. Međutim, dokazano je da ova terapija može ubrzati oporavak pacijenata, posebno u slučajevima trovanja toksinom E tipa. Antitoksin je neophodno dati na samom početku bolesti dok se toksini još nalaze u cirkulaciji, pre njihovog vezivanja za nervne završetke [10, 13, 17, 19].

Što se tiče ostalih medikamenata koji se mogu koristiti u terapiji botulizma, opisano je da guanidin i blokator kalijumovih kanala-3,4-diaminopiridin mogu uticati na poboljšanje snage očnih i skeletnih mišića kod nekih pacijenata. Ova terapija nema nikakvog uticaja na poboljšanje snage respiratorne muskulature. Oba leka povećavaju oslobađanje ACh iz terminalnog nervnog završetka, međutim, nedostaje kliničko iskustvo vezano za njihovu primenu. Kortikosteroidi, plazmafereza i intravenski imunoglobulini su primenjeni kod malog broja bolesnika sa promenljivim terapijskim efektom [12, 29]. Poslednjih godina su ispitivanja mehanizma delovanja botulinskih toksina na molekularnom nivou u uslovima in vitro, pokazala da još neke supstance mogu imati protektivni efekat na botulinski toksin. Jedna od njih je tozendanin, triterpenoidni derivat biljke koja se koristi u kineskoj tradicionalnoj medicini. Smatra se da ova supstanca blokira vezivanje lakog lanca botulinskog toksina, koji predstavlja enzim endopeptidazu za svoj supstat i na taj način ispoljava antitoksični efekat [30]. Takođe, Japanski naučnici su otkrili da se frakcija tearubigina koji se dobija iz ekstrakta crnoj čaja, direktno vezuje za botulinski toksin i na taj način ostvaruje svoj protektivni efekat. Novije terapijske strategije podrazumevaju primenu cink-zavisnih endopeptidaza koje bi prolazeći kroz plazmalemu nervnih završetaka mogle antagonizovati dejstvo botulinskih toksina. Zaključak većine autora je da se u ovom trenutku navedene terapijske procedure mogu smatrati pomoćnim i eksperimentalnim [12, 30].

LITERATURA

1. Kessler KR, Benecke R. Botulinum toxin: from poison to remedy. *Neurotoxicology* 1997; 18: 761-770.
2. Cherington M. The clinical spectrum of botulism. *Muscle Nerve* 1998; 21: 701-710.
3. Bieri P. Botulinum neurotoxin. U: Spencer P, Schaumburg H, eds. *Experimental and clinical neurotoxicology*. Oxford University Press, New York, 2000: 243-252.
4. Maselli RA. Pathogenesis of human botulism. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 841: 122-139.
5. Cherington M. Botulism. U: Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC, Ruff RL, Shapiro BE, eds. *Neuromuscular disorders in clinical practice*. Butterworth-Heinemann, Boston, 2002: 942-952.
6. Goonetilleke A, Harris JB. Clostridial neurotoxins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 35-39.
7. Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev* 2000; 80: 717-66.
8. Meunier FA, Herreros J, Schiavo G, et al. Molecular mechanisms of action of botulinum neurotoxins and the synaptic remodeling they induce in vivo at the skeletal neuromuscu-

- lar junction. U: Massaro EJ, ed. Handbook of neurotoxicology, vol I. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2002: 305-47.
9. Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL. Botulism in the United states: a clinical and epidemiological review. *Ann Int Med* 1998 ; 129: 221-228.
 10. Cherington M. Botulism: update and review. *Semin Neurol* 2004; 24(2): 155-63.
 11. Kuruoglu R, Cengiz B, Tokcaer A. Botulism with sensory symptoms diagnosed by neuromuscular transmission studies associated with edrophonium responsiveness. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1996; 36: 477-480.
 12. Pellizzari R, Rossetto O, Schiavo G, Montecucco C. Tetanus and botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic uses. *Phil Trans R Cos Lond B* 1999; 354: 259-268.
 13. Arnon S, Schechter R, Inglesby T, Henderson D, Barlett J, Ascher M, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: Medical and public health management. *JAMA* 2001; 285: 1059-1070.
 14. Whitby M, Street A, Ruff T, Fenner F. Biological agents as weapons I: smallpox and botulism. *MJA* 2002; 176 (9): 431-433.
 15. Cherington M. Electrophysiologic methods as an aid in diagnosis of botulism: a review. *Muscle Nerve* 1982; 5: 828-829.
 16. Maselli RA, Burnett ME, Tongsgard JH. In vitro microelectrode study of neuromuscular transmission in a case of botulism. *Muscle Nerve* 1992; 15: 273-276.
 17. Shapiro BE, Soto O, Shafqat S, Blumenfeld H. Adult botulism. *Muscle Nerve* 1997; 20: 100-102.
 18. Midura TF. Update: Infant botulism. *Clin Microbiol rev* 1996; 9 :119-125.
 19. Cox N, Hinkle R. Infant botulism. *Am Fam Physician* 2002; 65: 1388-92.
 20. Rapoport S, Watkins PB. Descending paralysis resulting from occult wound botulism. *Ann Neurol* 1984; 16: 359-361.
 21. Maselli RA, Ellis W, Mandler RN, et al. Cluster of wound botulism in California: clinical, electrophysiologic and pathologic study. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1284-1295.
 22. Kudrow DB, Henry DA, Haska DA, et al. Botulism associated with Clostridium botulinum sinusitis after intranasal cocaine abuse. *Ann Int Med* 1988; 109: 984-985.
 23. Mandler RN, Maselli RA. Stimulated single-fiber electromyography in wound botulism. *Muscle Nerve* 1996; 19: 1171-1173.
 24. Bhatia KP, Munchau A, Thompson PD, et al. Generalized muscular weakness after botulinum toxin injections for dystonia: a report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1999; 67: 90-93.
 25. Kessler KR, Skutta M, Benecke R. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety and antibody frequency. *J Neurol* 1999; 246: 265-274.
 26. Girlanda P, Vita G, Nicolosi C, et al. Botulinum toxin therapy: distant effects on neuromuscular transmission and autonomic nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 844-845.

27. Olney RK, Aminoff MJ, Gelb DJ, Lowenstein DH. Neuromuscular effects distant from the site of botulinum neurotoxin injections. *Neurology* 1988; 38: 1780-1783.
28. Gutmann L, Bodensteiner J, Gutirez A. Electrodiagnosis of botulism (letter). *J Pediatr* 1992; 121: 835.
29. Cherington M, Schultz D. Effect of guanidine, germine and steroids in a case of botulism. *Clin Toxic* 1977; 11: 19-25.
30. Shi Y, Wang Z. Cure of experimental botulism and antibotulismic effect of toosendanin. *Acta Pharmacol Sin* 2004; 25: 839-848.

POREMEĆAJI NEUROMIŠIĆNE TRANSMISIJE POD DEJSTVOM LEKOVA I TOKSINA

Ana Nikolić, Ivana Basta, Ivan Marjanović, Sandra Apostolski, Vidosava Rakočević-Stojanović, Dragana Lavrnić

Institut za neurologiju Kliničkog Centra Srbije, Beograd

Adresa autora:

dr Ana Nikolić, Klinički Centar Srbije, Institut za neurologiju, Dr Subotića 6, 11000 Beograd;

Tel: 011/2685-695, E-mail: avujic@ptt.yu

DRUG AND TOXIN INDUCED DISORDERS OF NEUROMUSCULAR TRANSMISSION

Ana Nikolić, Ivana Basta, Ivan Marjanović, Sandra Apostolski, Vidosava Rakočević-Stojanović, Dragana Lavrnić

Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

Authors address:

Ana Nikolić, MD, Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, 11000 Belgrade, Dr Subotića 6, Serbia;

E-mail: avujic@ptt.yu

SAŽETAK

Obzirom na činjenicu da simptomi miastenije gravis nastaju kao posledica poremećaja neuromišićne transmisije, od izuzetnog je značaja izbegavanje lekova ili drugih agenasa koji dodatno oštećuju neuromišićnu transmisiju. Danas je poznat veliki broj lekova koji mogu da indukuju pojavu miastenije gravis ili da dovedu do pogoršanja bolesti kod bolesnika sa već dijagnostikovanom miastenijom gravis, delujući na pre- ili postsinaptičku membranu neuromišićne spojnice. U najčešće lekove koji mogu da indukuju pojavu miasteničnih slabosti spadaju: d-penicillamine, Procainamide, Chloroquin, Tiopronine, Pyridoxin, antiholinergici, magnezijum, litijum i botulinski toksin. Lekovi koji mogu biti uzrok egzacerbacije miastenije gravis obuhvataju: aminoglikozidne i redje druge antibiotike, triciklične antidepresive, kortikosteroide, određene antiepileptike u prvom redu Phenytoin, beta-blokatore, antiaritmike, miorelaksanse itd. Ipak, svi navedeni lekovi se mogu veoma oprezno dati obolelima od miastenije gravis ukoliko postoje jasne indikacije za njihovu primenu i ukoliko nema terapijske alternative.

Cljučne reči: miastenija gravis, neuromišićna transmisija, lekovi, toksini

ABSTRACT

Concerning the fact that the symptoms of myasthenia gravis are the consequence of the neuromuscular transmission disorder, it is very important to avoid the drugs and other substances which additionally disturb neuromuscular transmission. Nowadays, lot of medications which can induce myasthenia gravis or aggravate the preexisting myasthenia gravis are recognized, acting pre- or postsynaptically. Drugs that most often induce myasthenic weakness are: d-penicillamine, Procainamide, Chloroquin, Tiopronine, Pyridoxin, anticholinergics, magnesium, lithium and botulinum toxin. Drugs that could exacerbate myasthenia gravis are: aminoglycoside and less frequent other antibiotics, tricyclic antidepressants, corticosteroids, certain antiepileptics, mostly Phenytoin, beta-blockers, antiarrhythmics, myorelaxants etc. Nevertheless, all above mentioned drugs can be administered to myasthenia gravis patients very carefully if there are strong indications and no therapeutical alternatives.

Key words: myasthenia gravis, neuromuscular transmission, drugs, toxins

UVOD

Obzirom na činjenicu da simptomi miastenije gravis (MG) nastaju kao posledica poremećaja neuromišićne transmisije, od izuzetnog je značaja izbegavanje lekova ili drugih agenasa koji dodatno oštećuju neuromišićnu transmisiju. Danas je poznat veliki broj lekova koji mogu da indukuju pojavu MG ili da dovedu do pogoršanja bolesti kod bolesnika sa već dijagnostikovanom MG, delujući na pre- ili postsinaptičku membranu neuromišićne spojnice.

Miastenične smetnje indukovane upotrebom lekova obično nastaju akutno i najčešće se u potpunosti povlače sa prekidom upotrebe inkriminisanog leka. Zahvaćeni su očni, mimični, bulbarni i drugi mišići. Terapija se sastoji u prekidu upotrebe datog leka, simptomatske terapije i pokušaja da se prevaziđe blok neuromišićne transmisije na nivou neuromišićne spojnice intravenskim infuzijama kalcijum glukonata, kalijuma, kao i primenom antiholinesteznih lekova.

Postoji više od 30 lekova koji su trenutno u upotrebi, a koji mogu da utiču na neuromišićnu transmisiju. Ovi lekovi mogu uticati na neuromišićnu transmisiju na nekoliko načina: 1) oštećenjem neuromišićne transmisije kod prethodno zdravih osoba usled smanjenja klirensa leka zbog renalne ili hepatične insuficijencije, elektrolitnih poremećaja ili direktnim toksičnim efektom leka na neuromišićnu spojinicu, 2) lekom-indukovanim poremećajem imunskog sistema sa posledičnim razvojem MG, najčešće usled terapije *d-penicilaminom*, *interferonom-alfa*, *Hydantoinom*, *Trimethadionom*, *Tioproninom*, *Pyriethioxinom* i *Cloroquinom*, 3) lekom-indukovanom prezentacijom do tada subkliničke forme MG ili pogoršanjem već postojeće MG i 4) produženim vremenom oporavka mišićne snage posle opšte anestezije [1]. Grubo, lekove koji utiču na neuromišićnu transmisiju možemo podeliti u 2 grupe: lekove koji uzrokuju poremećaj neuromišićne transmisije i lekove koji mogu pogoršati već postojeću miasteničnu slabost. Prema mestu delovanja, dele se u 3 grupe: lekove ili agense koji deluju na presinaptičkom, na sinaptičkom i na postsinaptičkom nivou (Tabela 1). Obzirom da je, sa razvojem farmakoterapije, sve veći broj lekova koji mogu dovesti do poremećaja neuromišićne transmisije, redovno ažurirana lista ovih lekova se može naći na web site-u Nacionalne Američke Fondacije za Myastheniu gravis: www.myasthenia.org/drugs/reference.htm.

LEKOVI I TOKSINI KOJI UZROKUJU POREMEĆAJ NEUROMIŠIĆNE TRANSMISIJE

Lekovi i toksini koji deluju na presinaptičkom nivou

Velika grupa neurotoksina koji se nalaze u prirodnoj sredini deluju na nivou neuromišićne spojnice i izazivaju paralizu mišića koji su obično zahvaćeni i kod MG. Najčešće su u pitanju otrovi zmija, paukova, škorpiona i krpelja, toksini različitih riba i *Clostridium botulinum*. Trovanje ovim prirodnim neurotoksinima je od velikog značaja u određenim delovima sveta, pre svega u tropskim krajevima.

Botulinski toksin onemogućava egzocitozu vezikula acetil-holina (ACh) i na taj način blokira oslobađanje ACh iz presinaptičkog nervnog završetka. Injekcije botulinskog toksina koje se koriste u lečenju fokalnih distonija i spasticiteta mogu kao neželjeni efekat dati

	Lekovi koji mogu indukovati MG	Lekovi koji mogu pogoršati MG	
Presinaptički	<p>Botulinski toksin</p> <p><u>Otrovi školjki</u> Saxitoxin Tetrodotoxin</p> <p>Otrov pauka „crna udovica“</p> <p><u>Lekovi koji deluju na CNS</u> Magnezijum Lithium</p>	<p><u>Aminoglikozidi</u> Neomycin Gentamycin Kanamycin Tobramycin Amikacin Polymyxin B Colistin</p> <p><u>Makrolidi</u> Erythromycin Azithromycin Clarithromycin</p> <p><u>Fluorokinoloni</u> Ofloxacin Norfloxacin Ciprofloxacin</p>	<p><u>Ostali antibiotici</u> Tetraciklini Lincomycin Clindamycin Ampicillin</p> <p><u>Lekovi koji deluju na CNS</u> Triciklični antidepresivi Chlorpromazin Barbiturati Morphin</p> <p><u>Lokalni anestetici</u> Lidocain</p>
Sinaptički	<p><u>Organofosfati</u> Insekticidi Bojni otrovi</p>	<p><u>Inhibitori holinesteraze</u> Neostygmine Pirydostigmine</p>	
Postsinaptički	<p><u>Antireumatici</u> d-penicilamine Chloroquin phosphat Tiopronine Pyriothioxin</p> <p><u>Kardiovaskularni lekovi</u> Procainamide</p>	<p><u>Kortikosteroidi</u> Prednison</p> <p><u>Antiepileptici</u> Phenytoin Metphenytoin Trimethadion</p> <p><u>Lekovi sa dejstvom na CNS</u> Lithium</p> <p><u>Beta-blokatori</u> Propranolol Oxprenolol Practolol</p> <p><u>ACE inhibitori</u> Enalapril Captopril</p>	<p><u>Miorelaksansi</u> <u>Depolarizirajući</u> Succinylcholine Suxamethonium Decamethonium</p> <p><u>Blokirajući</u> Atracurium Vecuronium Mivacurium Pancuronium d-tubocurarin</p> <p><u>Antiaritmici</u> Verapamil Procainamide Propaphenon Quinine Quinidine</p>

Tabela 1. Lekovi koji mogu pogoršati miasteničnu slabost mišića

mišićne slabosti, posebno kod primene većih doza leka. Najčešće se opisuje prolazna disfagija kod aplikacije botulinskog toksina za lečenje spazmodične disfonije, koja je evidentirana kod oko trećine bolesnika.

Hipermagnezijemija nastala usled uzimanja veće količine magnezijum sulfata ili drugih lekova koji sadrže magnezijum, npr. antacida ili laksativa, takodje može dovesti do oštećenja neuromišićne transmisije inhibitornim efektom na oslobađanje ACh putem kompetitivne blokade influksa kalcijuma u terminalni nervni završetak [2]. Tako, klinička slika ovako indukovano poremećaja, podseća na Lambert-Eatonov miastenični sindrom. Terapija hipermagnezijemijom indukovane mišićne slabosti se sastoji u obustavi unosa magnezijuma. Pacijenti sa već postojećim oštećenjem neuromišićne transmisije obično slabo reaguju na intravenski primenjen kalcijum i bolji efekat može da se ostvari primenom inhibitora ACh-esteraze (AChE) [3].

Na sličan način i **litijum** utiče na neuromišićnu transmisiju, mada postoje dokazi da litijum dovodi i do smanjenja broja nikotinskih ACh receptora (nAChR) u skeletnim mišićima [4].

Trovanje **Saxitoxinom** i **Tetrodotoxinom** usled konzumiranja određenih vrsta školjki, može da uzokuje presinaptički blok neuromišićne transmisije, tako što blokira jonske kanale za natrijum, čime se onemogućava depolarizacija presinaptičkog nervnog završetka, a samim tim i oslobađanje ACh u sinaptičku pukotinu.

Otrov pauka „crna udovica“ dovodi do masivnog oslobađanja ACh, dovodeći do mišićne kontrakcije i zatim paralize usled nedostatka ACh.

Trovanje teškim metalima (barijum, kadmijum, kobalt, gadolinijum, mangan, nikel, cink), kojima određene populacije ljudi mogu biti profesionalno izložene može dovesti do inhibicije oslobađanja ACh iz presinaptičkog nervnog završetka.

Lekovi i toksini koji deluju na sinaptičkom nivou

Ireverzibilni antiholinesterazni agensi - **organofosfati**, naročito insekticidi (*Malathion* i *Parathion*) i bojni otrovi (*Sarin*, *Soman* i *Tabun*), izazivaju mišićne paralize ireverzibilnim vezivanjem za AChE i blokiranjem hidrolize ACh. Kao rezultat se javlja ekscesivna akumulacija ACh na neuromišićnoj spojnici, usled čega postsinaptička membrana ostaje depolarizovana i refraktarna na stimulus. Tako ovi agensi dovode do sinaptičkog poremećaja neuromišićne transmisije usled stvaranja depolarizacionog bloka. Trovanje ovim otrovima neizbežno dovodi do letalnog ishoda ukoliko se odmah ne primeni antidot Pralidoxim.

Lekovi i toksini koji deluju na postsinaptičkom nivou

Administracija **d-penicillamina** može da indukuje pojavu MG i to kod čak 7% bolesnika koji primaju ovaj lek [5] i češće kod produžene terapije. Mišićna slabost je obično blaga i slična je onoj kod stečene autoimune MG, odmor dovodi do poboljšanja snage, kao i *Neostygmine* i *Edrophonium*, a elektrofiziološki nalaz je takodje isti kao kod MG. Kod ovih pacijenata su čak detektovana i antitela na nAChR (anti-AChR antitela) u serumu [6] i smatra se da se *d-penicillamin* vezuje za nAChR čime indukuje sintezu anti-AChR antitela. Bez obzira na sve ovo, ipak se radi o obliku lekom indukovane MG, kod koje se i klinička slika i anti-AChR antitela u serumu gube kod 70% obolelih sa prestankom terapije [7]. Opisani su i slučajevi kod kojih je MG perzistirala i nakon ukidanja leka, implicirajući na postojanje subkliničke forme MG koja je usled primene *d-penicillamina* postala klinički manifestna.

Slično d-penicillaminu i drugi lekovi koji se koriste za lečenje reumatoloških bolesti (*Tiopronine*, *Pyriothioxin* i *Chloroquine*) mogu dovesti do pojave miasteničnih simptoma usled indukcije sinteze anti-AChR antitela, mada *Chloroquine* može da dovede do pojave ovih simptoma i bez povećane sinteze navedenih antitela [8, 9], smanjenjem oslobađanja ACh, posebno ukoliko se u cilju antimalarične ili antireumatske terapije ordinira bolesnicima sa nekom drugom autoimunom bolešću [10]. Osim toga, *Chloroquine* i direktno smanjuje ekscitabilnost membrane mišića.

Registrovano je više slučajeva kod kojih je *Procainamide hydrochloride* indukovao miastenične simptome [11] ili pogoršavao smetnje kod bolesnika sa već postojećom MG [12]. Njegovo dejstvo se sastoji u ometanju vezivanja ACh za nAChR i postsinaptičkom bloku neuromišićne transmisije, mada je opisan i presinaptički efekat u formi smanjene sinteze ili oslobađanja ACh [1].

Terapija maligniteta ili autoimunih oboljenja *interferonom-alfa* može da indukuje pojavu seropozitivne MG nekoliko meseci po započinjanju lečenja [13]. Isto tako, interferon-alfa može da dovede do egzacerbacije slabosti kod obolelih od MG [14].

Transplantacija kostne srži može retko da dovede do pojave MG [15]. Klinička slika MG je manifestacija hronične bolesti „graft protiv domaćina“. Klinička prezentacija je identična kao kod stečene autoimune MG, prisutna su anti-AChR antitela u serumu obolelih, postoji povoljan odgovor na terapiju inhibitorima AChE i imunosupresivnu terapiju.

LEKOVI KOJI MOGU POGORŠATI MG

Lekovi ili agensi koji deluju na presinaptičkom nivou

Medju ovim lekovima, najvažniji su antibiotici. Prvi opis antibiotikom indukovanoj poremećaja neuromišićne transmisije datira iz 1956.god. [16]. Od tada je objavljeno nekoliko stotina prikaza slučajeva sa antibioticima indukovanim oštećenjem neuromišićne transmisije kod prethodno zdravih osoba, kod bolesnika koji su dobijali miorelaksanse ili druge lekove koji deluju toksično na neuromišićnu spojinicu, kao i kod obolelih od MG.

Dobro je poznato da *aminoglikozidni antibiotici* najčešće uzrokuju pojavu mišićne slabosti [17], i to naročito *Neomycin* i *Kanamycin*, a nešto redje *Gentamycin*, *Streptomycin*, *Colistin*, *Polymyxin B*. *Tobramycin* se pokazao kao najmanje toksičan za neuromišićnu spojinicu [18]. Slabost zavisi od doze leka i njegovog serumskog nivoa, reverzibilna je i otklanja se primenom inhibitora AChE, intravenskim infuzijama kalcijuma [19] i *3-4-aminopyridinom* [20], mada ima izveštaja koji ukazuju na pogoršanje neuromišićne transmisije usled primene inhibitora AChE kod ovih bolesnika [21]. Samo *Gentamycin*, *Neomycin*, *Kanamycin*, *Tobramycin* i *Streptomycin* mogu da dovedu do pojave mišićne slabosti kod bolesnika koji ne boluju od MG [22], dok svi aminoglikozidi mogu da dovedu do pogoršanja slabosti obolelih od MG. Aminoglikozidni antibiotici najčešće ometaju neuromišićnu transmisiju inhibirajući oslobađanje ACh iz presinaptičkog nervnog završetka delujući na influks jona kalcijuma u presinaptički nervni završetak. Međutim, određeni aminoglikozidi mogu delovati i na postsinaptičkom nivou. Tako *Tobramycin* ima predominantno opisani presinaptički efekat, dok *Netilmicin* dovodi do postsinaptičkog oštećenja neuromišićne transmisije blokiranjem

vezivanja ACh za receptor [18]. *Colistin* i *Polymyxin B* mogu uzrokovati mišićnu slabost, naročito kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom ili kada se koriste u kombinaciji sa drugim antibioticima ili miorelaksansima [23]. Efekat ovih lekova se ostvaruje inhibicijom oslobađanja ACh i, u manjoj meri, postsinaptičkom blokadom nAChR [24].

Pored ovih antibiotika, na neuromišićnu transmisiju mogu uticati i određeni tetraciklini (naročito *Doxicyclin*), *Clindamycin* [25], *Linkomycin* [21] i *Ciprofloxacin* [26].

Tetraciklini mogu da dovedu do egzacerbacije MG nejasnim mehanizmom dejstva. Moguće je da svoj efekat na neuromišićnu transmisiju ostvaruju usled prisustva magnezijuma u rastvaraču, dovodeći na taj način do inhibicije oslobađanja ACh iz presinaptičkog nervnog završetka [27].

Clindamycin i **Linkomycin** mogu da dovedu do bloka neuromišićne transmisije koji ne može odmah da se prevaziđe upotrebom inhibitora AChE. Oba leka ostvaruju svoj efekat i na pre- i na postsinaptičkom nivou. Efekat *Linkomycina* se može neutralisati infuzijama kalcijuma ili primenom aminopyridina [21]. *Clindamycin* najverovatnije ometa mišićnu kontrakciju direktno i lokalnim anestetiskim dejstvom.

Fluorokinoloni (*Ciprofloxacin*, *Norfloxacin*, *Oxfloxacin*, *Pefloxacin*) mogu da pogoršaju snagu obolelih od MG [28]. Pretpostavlja se da ostvaruju svoj efekat direktno na nAChR.

Opisana su pogoršanja miasteničnih simptoma kod bolesnika koji su primali *Ampicillin*, *Erythromycine*, *Bacitracin*, *Penicillin*, sulfonamide i tetracikline, ali bez jasnih dokaza da su ovi lekovi bili uzrok pogoršanja bolesti [22, 29].

Kod obolelih od MG se bez opasnosti mogu ordinirati *Penicillin*, *Vancomycin*, cefalosporini i većina tetraciklina.

Triciklični antidepresivi i **Chlorpromazine** kod obolelih od MG mogu dovesti do potenciranja tegoba [30], dok su **barbiturati** i **Morphium** kontraindikovani, naročito kod bolesnika sa respiratornom insuficijencijom jer dovode do dodatne depresije disanja. Ukoliko je respiratorna funkcija bolesnika očuvana, *Morphium* se može dati obolelima od MG i pokazalo se da ne utiče na pogoršanje neuromišićne transmisije [31], pa se stoga često koristi za analgeziju kod obolelih od MG posle timektomije [1].

Malo je verovatno da **lokalni anestetici** mogu da uzrokuju miasteničnu slabost kod prethodno zdravih osoba. Međutim, dokazano je da ovi lekovi, naročito *Lidocain*, mogu dovesti do prolaznog pogoršanja MG oštećenjem propagacije akcionog potencijala nerva u predelu terminalnog nervnog završetka i posledičnim smanjenjem oslobađanja ACh [32], kao i smanjenjem senzitivnosti postsinaptičke membrane na ACh [33].

Jodni kontrasti koji se koriste za različita radiološka ispitivanja mogu pogoršati mišićnu slabost obolelih od MG [34]. Mehanizam dejstva je nepoznat, ali se pretpostavlja da bi kontrastna sredstva vezivanjem za ekstracelularni kalcijum mogla dovesti do hipokalcemije i samim tim inhibicije oslobađanja ACh iz presinaptičkog nervnog završetka.

Lekovi ili agensi koji deluju na sinaptičkom nivou

U grupu reverzibilnih inhibitora AChE spadaju lekovi koji se primenjuju u lečenju obolelih od MG (*Pirydostigmine*, *Neostygmine*...), koji u prekomernim dozama mogu

uzrokovati pojavu depolarizacionog bloka i oštećenje neuromišićne transmisije sa razvojem holinergičke krize.

Sličnim mehanizmom dejstva, do pojave mišićne slabosti, može dovesti i primena *Echothiophata*, dugo delujućeg inhibitora AChE koji se koristi u terapiji glaukoma.

Lekovi ili agensi koji deluju na postsinaptičkom nivou

Odredjeni imunosupresivni lekovi, u prvom redu **kortikosteroidi**, privremeno pogoršavaju miastenične smetnje, obično na početku terapije, blokadom jonskog kretanja kroz nAChR [35], ali verovatno i smanjenjem oslobađanja ACh i indirektno putem indukcije hipokalijemije. Obzirom da se ovo inicijalno pogoršanje javlja kod čak 50% obolelih od MG, preporučuje se da se kortikosteroidna terapija, naročito kod bolesnika sa težom kliničkom slikom, započinje u hospitalnim uslovima i to malim dozama leka sa postepenim povećanjem doze.

Opisano je, da do pojave tranzitorne miastenične slabosti, dovode i **antiepileptici** *Phenytoin* [36], *Metphenytoin* i *Trimethadion* [37] povećanjem koncentracije anti-AChR antitela, a *Phenytoin* i direktnim dejstvom na neuromišićnu spojnicu, kao i smanjenjem oslobađanja ACh iz presinaptičkog nervnog završetka. Eksperimentalno je pokazano da barbiturati i *Ethosuximide* dovode do postsinaptičkog bloka neuromišićne transmisije, dok *Carbamazepine* deluje uglavnom na presinaptičkom nivou [38]. Međutim, postoji samo jedan klinički prikaz slučaja oštećene neuromišićne transmisije kod deteta koje je bilo predozirano *Carbamazepinom*, a ni jedan klinički izveštaj o nepovoljnom efektu *Ethosuximida* do sada nije objavljen. U literaturi je prikazan i jedan bolesnik sa bolnom neuropatijom koji je razvio mišićnu slabost usled terapije *Gabapentinom* i kod koga su detektovana anti-AChR antitela u serumu. Simptomi su se povukli, ali su antitela i dalje bila prisutna u povišenom titru [39]. Mehanizam kojim je *Gabapentin* doveo do kliničke ekspresije MG je nepoznat. *Trimethadion* može da indukuje autoimuni poremećaj usmeren ka neuromišićnoj spojnicu jer je opisana indukcija drugih autoimunih bolesti (sistemski eritemski lupus, nefrotski sindrom) ovim lekom. Mišićna slabost se može održavati i nakon ukidanja leka [40].

Od **kardioloških lekova**, mišićnu slabost i zamorljivost najčešće indukuju beta-adrenergički blokatori (*Propranolol*, *Oxprenolol*, *Practolol*) [41, 42] i antiaritmici (*Verapamil*, *Procainamide*, *Propaphenon*, *Quinine*, *Quinidine*). U okviru grupe beta-blokatora, *Propranolol* ima najjači potencijal za oštećenje neuromišićne transmisije, dok najslabiji efekat na neuromišićnu spojnicu ostvaruje *Atenolol*. Ne zna se pouzdano kojim mehanizmom beta-blokatori ostvaruju svoj efekat na nivou neuromišićne spojnice, ali se pretpostavlja da je u pitanju više različitih mehanizama delovanja. Ovi lekovi blokiraju beta-adrenergičke receptore čija je aktivacija značajna za neuromišićnu transmisiju. Adrenalin utiče na funkciju natrijum-kalijumove pumpe, a ovaj efekat se blokira *Propranololom*. Ova pumpa utiče na depolarizaciju postsinaptičke membrane izazvanu ACh putem kontrole senzitivnosti AChR kroz regulaciju fosforilacije AChR [43]. Opisuje se i izvesni presinaptički poremećaj koga indukuju beta-blokatori sa posledičnim smanjenjem oslobađanja ACh iz presinaptičkog nervnog završetka. Mogući mehanizam dejstva ovih lekova, koji se ne odnosi na specifičnu

blokadu beta receptora, obuhvata kurareu sličnu aktivnost, blokadu jonskih kanala i anestetički efekat. Efekat ovih lekova je doznno zavistan. Povoljan terapijski odgovor se dobija na primenu *Neostygmina*, a po prestanku terapije dolazi do potpune restitucije. Od značaja je znati da beta-blokatori primenjeni i u vidu kapi za oči mogu pogoršati miastenične slabosti [44].

Blokatori kalcijumovih kanala mogu dovesti do egzacerbacije mišićne slabosti kod obolelih od MG [45], dok kod zdravih osoba nije zapaženo da utiču na neuromišićnu transmisiju. Mehanizam dejstva ovih lekova na neuromišićnu spojnicu obuhvata postsinaptički kurareu sličan efekat, presinaptičku inhibiciju oslobađanja ACh, kao i njihovu kombinaciju.

Quinine i *Quinidine* mogu dovesti do pogoršanja slabosti obolelih od MG ili do kliničke ekspresije subkliničke forme MG [46]. Efekat ostvaruju uglavnom na presinaptičkom nivou, smanjenjem sinteze ili oslobađanja ACh, a u većim dozama na postsinaptičkom nivou, blokadom jonskog kanala AChR.

ACE inhibitori (*Enalapril*, *Captopril*) su kontraindikovani kod obolelih od MG koji su na terapiji *Azathioprinom* zbog toga što je kod istovremene primene ova dva leka značajno povećan rizik za supresiju kostne srži.

Slično ograničenje važi i za *Allopurinol*, koji je takodje kontraindikovan kod obolelih od MG koji su na terapiji *Azathioprinom*.

Na postsinaptičkom nivou, na neuromišićnu transmisiju utiču **depolarizirajući** i **blokirajući miorelaksansi**. Predstavnik prve grupe lekova je *Succinylcholine* koji se vezuje za nAChR i uzrokuje produženu depolarizaciju postsinaptičke membrane. Stoga se mišićna relaksacija postiže većim dozama nego kod zdravih osoba, mišićne paralize duže traju i teže ih je otkoniti. Iz grupe blokirajućih miorelaksanasa najčešće se koriste: *Atracurium*, *Vecuronium*, *Mivacurium* i *Pancuronium*. Ovi anestetici se kompetitivno vezuju za nAChR i na taj način sprečavaju vezivanje ACh i depolarizaciju postsinaptičke membrane. Efekat ovih lekova se uklanja primenom inhibitora AChE [47]. Kompetitivni blokatori se u manjim dozama, mogu primeniti kod obolelih od MG prilikom hirurških intervencija, prvenstveno zbog mogućnosti prekidanja njihovog delovanja inhibitorima AChE. Efekat miorelaksanasa na neuromišićnu transmisiju modifikuju brojni faktori: stepen miastenične slabosti kod obolelih od MG, acido-bazni status, elektrolitni poremećaji, simultana primena drugih lekova koji utiču na neuromišićnu transmisiju itd.

Na kraju, možemo sumirati da u najčešće lekove koji mogu da indukuju pojavu miasteničnih slabosti spadaju: *d-penicilamine*, *Procainamide*, *Chloroquin*, *Tiopronine*, *Pyrimethoxin*, antiholinergici, botulinski toksin, magnezijum i litijum. Lekovi koji mogu biti uzrok egzacerbacije MG obuhvataju: aminoglikozidne i redje druge antibiotike, triciklične antidepressive, kortikosteroide, određene antiepileptike u prvom redu Phenytoin, beta-blokatore, antiaritmike, miorelaksanse itd.

Važno je napomenuti da ne postoje apsolutne kontraindikacije za primenu navedenih lekova kod obolelih od MG. Naime, svi navedeni lekovi koji dovode do poremećaja neuromišićne transmisije se mogu veoma oprezno dati obojelima od MG ukoliko postoje jasne indikacije za njihovu primenu i ukoliko nema terapijske alternative.

LITERATURA:

1. Howard J, Jr. Neurotoxicology of Neuromuscular Transmission. In: Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC, Ruff RL, Shapiro BE, eds. Neuromuscular disorders in clinical practice Butterworth-Heinemann 2002, p. 964-978.
2. Krendel DA. Hypermagnesemia and neuromuscular transmission. In: Pascuzzi R, ed. *Sem Neurol* 1990; 10: 42-5.
3. Cohen BA, London RS, Goldstein PJ. Myasthenia gravis and preeclampsia. *Ob Gyn* 1976; 48: 35S-37S.
4. Pestronk A, Drachman DB. Lithium reduces the number of acetylcholine receptors in skeletal muscle. *Science* 1980; 210:342.
5. Andonopoulos AP, Terzis E, Tsibri E, et al. D-penicillamine induced myasthenia gravis in rheumatoid arthritis: an unpredictable common occurrence? *Clin Rheumatol* 1994; 13: 586-8.
6. Vincent A, Newsom-Davies J, Martin V. Antiacetylcholine receptor antibodies in d-penicillamine associated myasthenia gravis. *Lancet* 1978; 1: 1254.
7. Lavrnić D. Novine u lečenju miastenije gravis. U: Kostić V, Apostolski S, ed. *Terapijske novine u neurologiji*. Medicinski fakultet u Beogradu 2002, 223-5.
8. Bonnet M, Angibaud G, Cantagrel A. Myasthenie induite par la tiopronine au cours du traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Neurol* 1995; 151: 67-8.
9. Robberecht W, Bednarik J, Bourgeois P. Myasthenic syndrome caused by direct effect of chloroquine on neuromuscular junction. *Arch Neurol* 1989; 46: 464-8.
10. Sghilanzoni A, Mantegazza R, Mora M, et al. Chloroquine myopathy and myasthenia-like syndrome. *Musc Nerve* 1988; 11: 114-9.
11. Niakan E, Bertorii TE, Acchiardo SR, Werner MF. Procainamide-induced myasthenia-like weakness in a patient with peripheral neuropathy. *Arch Neurol* 1981; 38: 378-9.
12. Miller CD, Oleshansky MA, Gibson KF, Cantilena LR. Procainamide-induced myasthenia-like weakness and dysphagia. *Ther Drug Monit* 1993; 15: 251-4.
13. Perez A, Perella M, Pastor E, et al. Myasthenia gravis induced by alpha-interferon therapy. *Am J Hematol* 1995; 49: 365-6.
14. Uyama E, Fujiki N, Uchino M. Exacerbation of myasthenia gravis during interferon-alpha treatment [letter]. *J Neurol Sci* 1996; 144: 221-2.
15. Smith CI, Aarli JA, Biberfeld P, et al. Myasthenia gravis after bone marrow transplantation: evidence for a donor origin. *N Engl J Med* 1983; 309: 1565-8.
16. Pridgen JE. Respiratory arrest thought due to intraperitoneal neomycin. *Surgery* 1956; 40: 571-4.
17. McQuillen MP, Cantor HE, O'Rourke JR. Myasthenic syndrome associated with antibiotics. *Arch Neurol* 1968; 18: 402-15.
18. Caputy AJ, Kim YI, Sanders DB. The neuromuscular blocking effects of therapeutic concentrations of various antibiotics on normal rat skeletal muscle: a quantitative comparison. *J Pharmacol Exp Therapeut* 1981; 217: 369-78.
19. Pichler M, Wang Z, Grabner-Weiss C. Block of P/Q type calcium channels by therapeutic concentrations of aminoglycoside antibiotics. *Biochemistry* 1996; 35: 14650-64.

20. Singh YN, Marshall IG, Harvey AL. Reversal of antibiotic-induced muscle paralysis by 3,4-diaminopyrimidine. *J Pharm Pharmacol* 1978; 30: 249.
21. Booji LHD, Miller RD, Crul JF. Neostigmine and 4-aminopyridine antagonism of lincomycin-pancuronium neuromuscular block in man. *Anesth Analg* 1978; 57: 316-21.
22. Kaeser H. Drug-induced myasthenic syndromes. *Acta Neurol Scand* 1984; 70: 39-47.
23. McQuillen MP, Engbaek L. Mechanism of colistin-induced neuromuscular depression. *Arch Neurol* 1975; 32: 235.
24. Durant NN, Lambert JJ. The action of polymyxin B at the frog neuromuscular junction. *Br J Pharmacol* 1981; 72: 41-7.
25. Pittinger C, Adamson R. Antibiotic blockade on neuromuscular function. *Ann Rev Pharmacol* 1972; 12: 109-84.
26. Mumgford CJ, Ginsberg L. Ciprofloxacin and myasthenia gravis. *Brit Med J* 1990; 310: 818.
27. Wullen F, Kast G, Bruck A. Uber Nebenwirkungen bei Tetracyclin-Verabreichung an Myastheniker. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1967; 92: 667-9.
28. Azevedo E, Riberio JA, Polonia J, Pontes C. Probable exacerbation of myasthenia gravis by ofloacin. *J Neurol* 1993; 240: 508.
29. Howard JF. Adverse drug effects on neuromuscular transmission. *Semin Neurol* 1990; 10: 89-102.
30. McQuillen MP, Gross M, Johns RJ. Chlorpromazine-induced weakness in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1963; 8: 286-90.
31. Kim YI, Howard JF, Sanders DB. Depressant effects of morphine and meperidine on neuromuscular transmission in rat and human myasthenic muscles [abstract]. *Soc Neurosci* 1979; 5: 482.
32. Matthews EK, Quilliam JP. Effects of central depressant drugs upon acetylcholine release. *Br J Pharmacol* 2000; 22: 415-40.
33. Hirst GDS, Wood DR. On the neuromuscular paralysis produced by procaine. *Br J Pharmacol* 1971; 41: 94-104.
34. Frank J, Cooper G, Black W. Iodinated contrasts agents in myasthenia gravis *Neurology* 1987; 37: 1400-2.
35. Apostolski S. Manje poželjni i kontraindikovani lekovi kod miastenije gravis. U: Apostolski S, Lavrnjčić D, Djukić P, ed. *Myasthenia gravis*. Vizartis 1998, 183-9.
36. Norris FH, Colella JAB, McFarlin D. Effect of diphenylhydantoin on neuromuscular synapse. *Neurology* 1964; 14: 869-76.
37. Peterson H. Association of trimethadione therapy and myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1966; 74: 506-7.
38. Alderdice MT, Trommer BA. Differential effects of the anticonvulsants phenobarbital, ethosuximide and carbamazepine on neuromuscular transmission. *J Pharmacol Exp Therapeut* 1980; 215: 92-6.
39. Boneva N, Brenner T, Argov Z. Gabapentin may be hazardous in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1204-8.

40. Booker HE, Chun RWM, Sanguino M. Myasthenia gravis syndrome associated with trimethadione. *JAMA* 1970; 212: 2262-3.
41. Herishanu Y, Rosenberg P. β -blockers and myasthenia gravis. *Ann Intern Med* 1975; 83: 834-5.
42. Confabreux C, Charles N, Aimard G. Fulminant myasthenia gravis soon after initiation of acebutolol therapy. *Eur Neurol* 1990; 30: 279-81.
43. Creese R, Head SD, Jenkinson DF. The role of the sodium pump during prolonged end-plate currents in guinea-pig diaphragm. *J Physiol* 1987; 384: 377-403.
44. Shaivitz SA. Timolol and myasthenia gravis. *JAMA* 1979; 242: 1611-2.
45. Pina Latorre MA, Cobeta JC, Rodilla F, et al. Influence of calcium antagonist drugs in myasthenia gravis in the elderly. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23: 399-401.
46. Weisman SJ. Masked myasthenia gravis. *JAMA* 1949; 141: 917-8.
47. Baraka A, Taha S, Yazbeck V, Rizkallah P. Vecuronium block in the myasthenic patient. *Anaesth* 1993; 48: 588-90.

UPUTSTVO AUTORIMA

Uredništvo časopisa „Acta Clinica“ moli autore da se prilikom pripreme i obrade tekstova pridržavaju sledećih uputstava.

Časopis je namenjen lekarima opšte medicine, specijalistima pojedinih medicinskih grana i stručnjacima iz drugih biomedicinskih oblasti. Časopis objavljuje stručne i naučne radove po pozivu gosta urednika za svaki tematski broj. Radovi treba da budu pripremljeni u formi preglednih radova. Gost urednik kontaktira saradnike tematske sveske tokom procesa pripreme tekstova, vrši stilsko i tehničko usklađivanje tekstova prema zahtevima u uputstvu časopisa, a zatim ih dostavlja uredništvu. Gost urednik dostavlja uredništvu časopisa i korigovane verzije radova prema zahtevima recenzentskog tima.

Radovi se dostavljaju u dva primerka, odštampani na laserskom štampaču, samo na jednoj strani bele hartije formata A4, dvostrukim proredom sa najviše 30 redova po strani i sa marginom od najmanje 3 cm. Dozvoljeni obim rukopisa koji uključuje sažetak, sve priloge i spisak literature treba da iznosi do 15 stranica. Pored štampane verzije, tekstualna verzija rada se šalje u obliku elektronske forme, na disketi od 3,5“ (inča) za PC kompatibilne računare uz korišćenje Word for Windows programa za obradu teksta.

Prilozi u obliku tabela, crteža, grafikona i sl. trebalo bi da budu izrađeni u nekom od PC kompatibilnih programa, snimljeni u nekom od uobičajenih grafičkih formata i odštampani na laserskom štampaču ili nacrtani tušem na paus papiru. Svaki prilog treba da bude pripremljen na posebnom listu papira, odnosno snimljen u posebnom dokumentu na disketi koja sadrži tekstualnu verziju rada. Na poledini svakog odštampanog priloga treba ispisati broj koji će prilog nositi u radu kao i naziv rada uz koji se prilaže. Na posebnoj strani se navode naslovi i legende uz svaki prilog, otkucani dvostrukim proredom. Svaka tabela se priprema na posebnoj strani, dvostrukim proredom, uključujući i naslov kome prethodi redni broj tabele. U rukopisu treba označiti mesto na kome bi trebalo da se nalazi prilog. Uz rad se dostavljaju originali slika (fotografije, slajdovi, rentgenski, CT i MR snimci, itd). Troškove štampanja kolor slika u radu snosi sam autor teksta.

Prva strana rukopisa sadrži **Naslov** rada na srpskom jeziku koji treba da bude kratak, jasan i bez skraćenica. Zatim slede puna imena i prezimena autora, bez titula ili akademskih zvanja. U sledećem redu se navode ustanove u kojima pojedini autori rade uz njihovo povezivanje sa odgovarajućim imenima autora brojevima u superskriptu. Na ovoj stranici se naznačava i kratki naslov rada do 40 karaktera. U dnu stranice se navodi „Adresa autora“ uz navođenje imena i prezimena prvog autora, titule, pune poštanske adrese i eventualno e-mail adrese.

Sažetak na srpskom jeziku i **Abstract** na engleskom jeziku dužine do 250 reči predstavljaju sledeće dve strane rukopisa. U vrhu strana se navodi pun naziv rada na srpskom, odnosno engleskom jeziku bez imena autora i naziva njihovih institucija. Na kraju ovih stranica se navodi do pet ključnih reči (Key words).

Predlaže se da sadržaj rukopisa bude podeljen odgovarajućim podnaslovima na manje celine. Ukoliko se u tekstu rada koriste skraćenice, potrebno je da se pri prvom njihovom pominjanju u tekstu ispišu punim nazivom. Predlaže se korišćenje generičkih naziva lekova, a ukoliko je neophodno, zaštićena imena lekova u tekstu navoditi velikim slovima. Predlaže se korišćenje SI mernih jedinica ukoliko nije međunarodno drugačije prihvaćeno.

Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u srednjoj zagradi prema redosledu pojavljivanja. U popisu literature na kraju teksta, citirane literature podatke poredati po redosledu po kojem se prvi put pojavljuju u tekstu. Nazivi časopisa se skraćuju kao u Index Medicusu. Koristiti Vankuverski stil citiranja (za detalje videti N Engl J Med 1997; 336 (4): 309-15). Ukoliko je preko šest autora, navesti prvih šest i dodati „et al“.

Članci u časopisima:

Originalni rad:

Williams CL, Nishihara M, Thalabard J-C, Grosser PM, Hotchkiss J, Knobil E. Corticotropin-releasing factor (CRF) inhibits gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey. *Neuroendocrinology* 1990; 52: 133-7.

Editorial:

Tomkin GH. Diabetic vascular disease and the rising star of Protein Kinase C (editorial). *Diabetologia* 2001; 44: 657-8

Volumen sa suplementom:

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988; 20 Suppl 5: 75-8.

Sveska sa suplementom:

Myers BD. Pathophysiology of proteinuria in diabetic glomerular disease. *J Hypertens* 1990; 8 (1 Suppl): 41S-46S

Sažetak u časopisu:

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by Toxoplasma gondii (abstract). *Clin Res* 1987; 35: 475A.

Knjige i druge monografije:

Jedan ili više autora:

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974: 406.

Poglavlje u knjizi:

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. U: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders,1974: 457-72.

Rad u zborniku radova:

Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk models. U: Gammage RB, Knye SV, eds. Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium: 1984 Oct 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis,1985: 69-78.

Disertacije i teze:

Cairns RB. Infrared spectroscopis studies of solid oxygen. Disertacija. Berkley, California: University of California,1965.

Rukopisi koji uključuju sve priloge u papirnoj formi i elektronskoj formi na disketi, kao i originale slika, šalju se na adresu:

**Uredništvo ACTA CLINICA
Klinički centar Srbije
Pasterova 2
11000 Beograd**

Rukopisi i ostali priloženi materijali se ne vraćaju autorima.

Klinički centar Srbije, Beograd

ACTA CLINICA
Volumen 6, Broj 2
Jul 2006.

ISSN 1451-1134

Tiraž: 1000 primeraka

Štampa: PRIZMA, Kragujevac

Štampano u Srbiji