

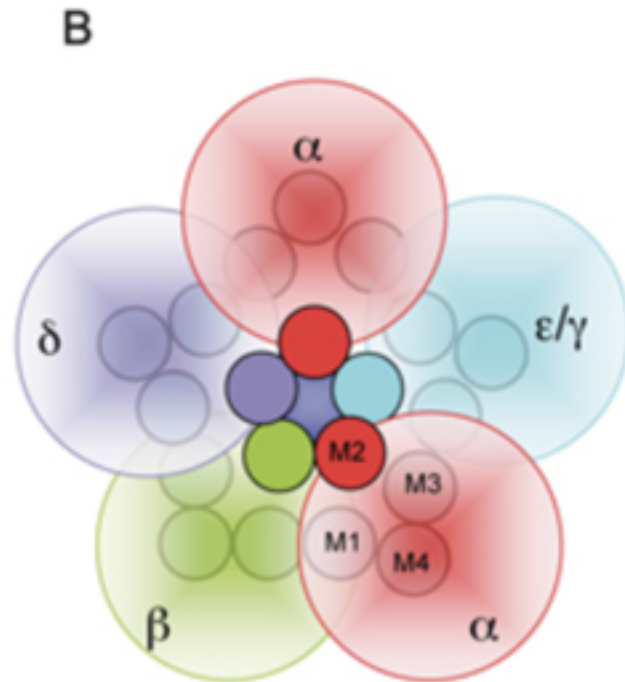
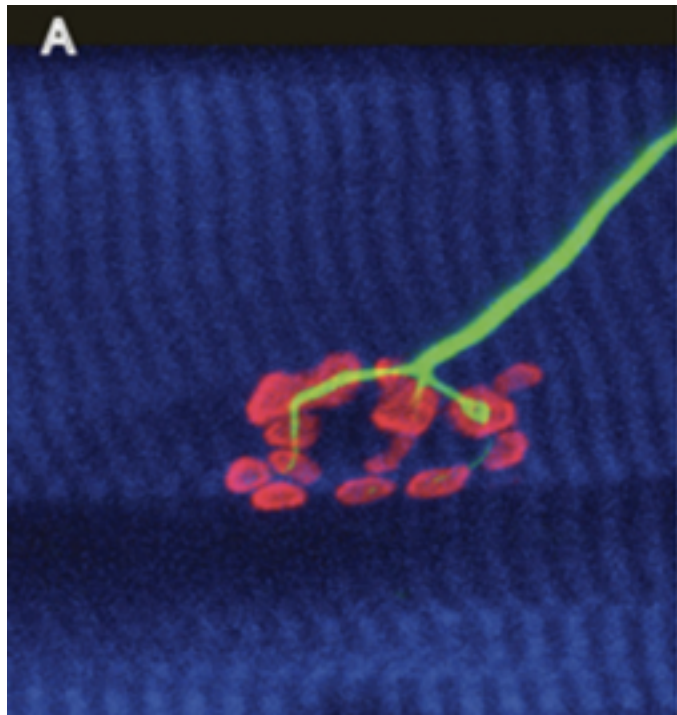
NEUROMUSKULÄRE ERKRANKUNGEN:
MYASTHENIA GRAVIS UND MYASTHENISCHE
SYNDROME

Dr. Csilla Rózsa
Jahn Ferenc Krankenhaus Budapest

Myasthenische Syndrome

autoimmune oder vererbte
Krankheiten

Störung der neuromuskulären
Übertragung

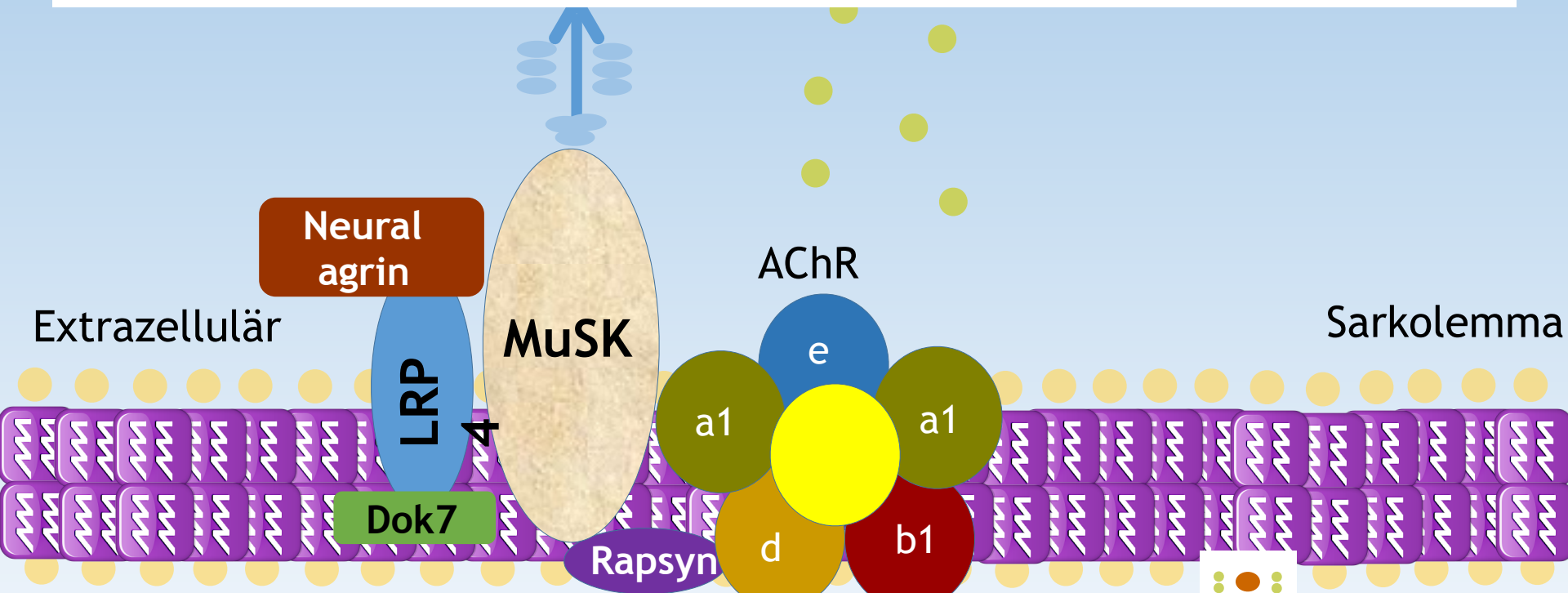


Autoimmun-Krankheiten

- *Myasthenia gravis - postsynaptisch*
- Lambert-Eaton Myasthenisches Syndrom (LEMS) - präsynaptisch

Myasthenia Gravis

Bindung von polyklonalen Autoantikörpern an postsynaptische ACh-Rezeptoren → Abnahme der verfügbaren ACh-Rezeptoren an der neuromuskulären Endplatte

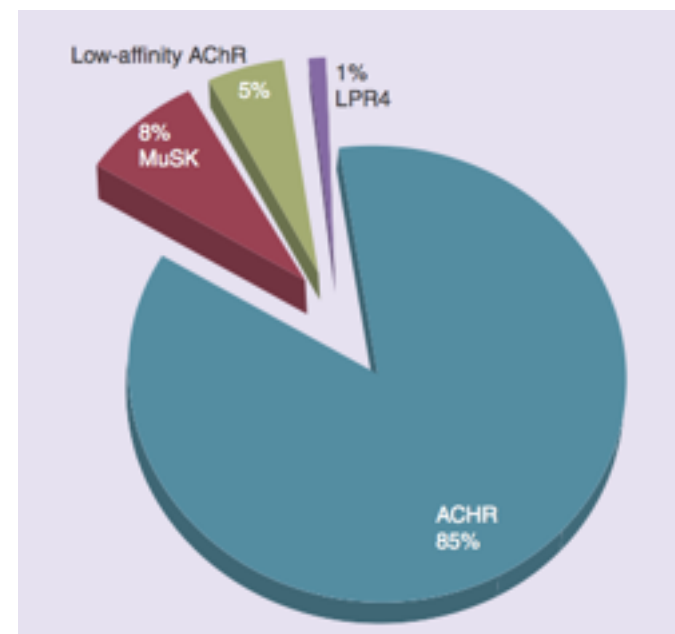


Antikörper gegen muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase: Interferenz mit agrinvermittelter Clusterung von Acetylcholinrezeptoren an der Endplatte

Definition

- -Autoimmunkrankheit (AK gegen AchR, MuSK, LRP4, Agrin...)
- -Störung der neuromuskulären Übertragung
- -wechselnd ausgeprägte, abnorme, asymmetrische Ermüdbarkeit quergestreifter Muskeln
- -die Schwäche nimmt unter Belastung zu
- - Erholung innerhalb von Minuten
- -im Tagesverlauf zunehmend (?)

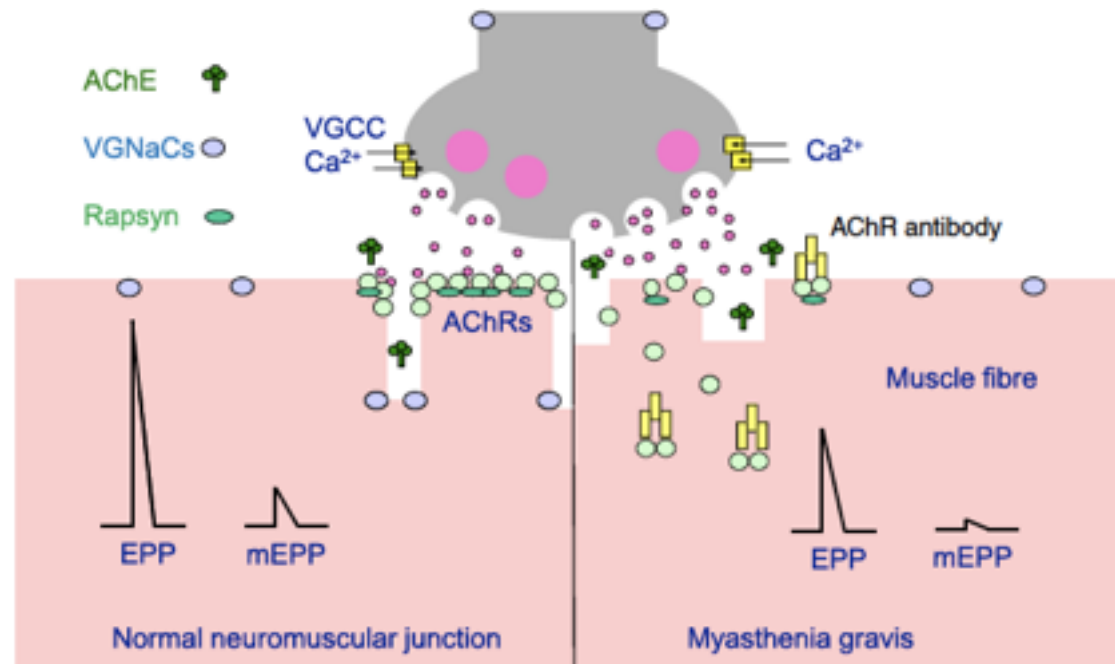
Antikörper



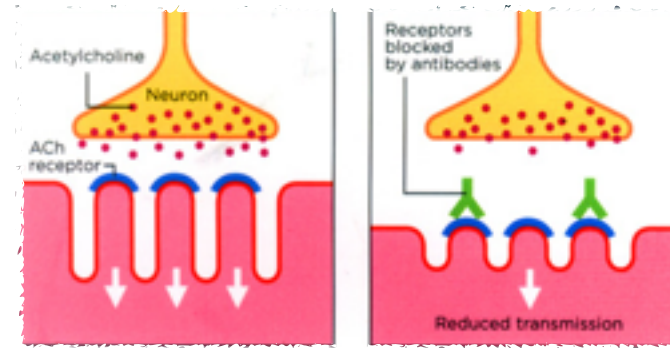
- 85% - Antikörper gegen die nikotinergeren Acetylcholin-Rezeptoren der muskulären Endplatte
- Meisten AK gegen MIR auf der α -Kette
- (Ach-R besteht aus $\alpha_2\beta\delta\varepsilon$)
- 5-8% MuSK AK

Pathophysiologie - AchR AK

- Lyse mit der Hilfe des Komplement-Systems
- Rasche Internalisierung/ Abbau der Rezeptoren
- Inaktivierung der Rezeptoren
- Die Zahl funktionierenden Rezeptoren sinkt



„AChR AK negative” MG



- - 10-15% der Patienten
- - anti-AChR kann man nicht nachweisen
- - IgG Antikörper gegen MuSK
(„muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase”)
in 50%
- MuSK spielt eine Rolle in der postsynaptischen Differenzierung und Organisation der AChR

Epidemiologie



- Prävalenz 1.5-18/100000 - höher als früher
- Inzidanz 1.7-21.3/1000000/Jahr
- Prävalenz steigt in der älteren Population (Dänemark: 4.7-20.8/10000000/Jahr)
- Bei jungen Patienten überwiegt das weibliche Geschlecht
- Bei Altersmyasthenie umgekehrt
- Altersmyasthenie „unterdiagnostiziert“

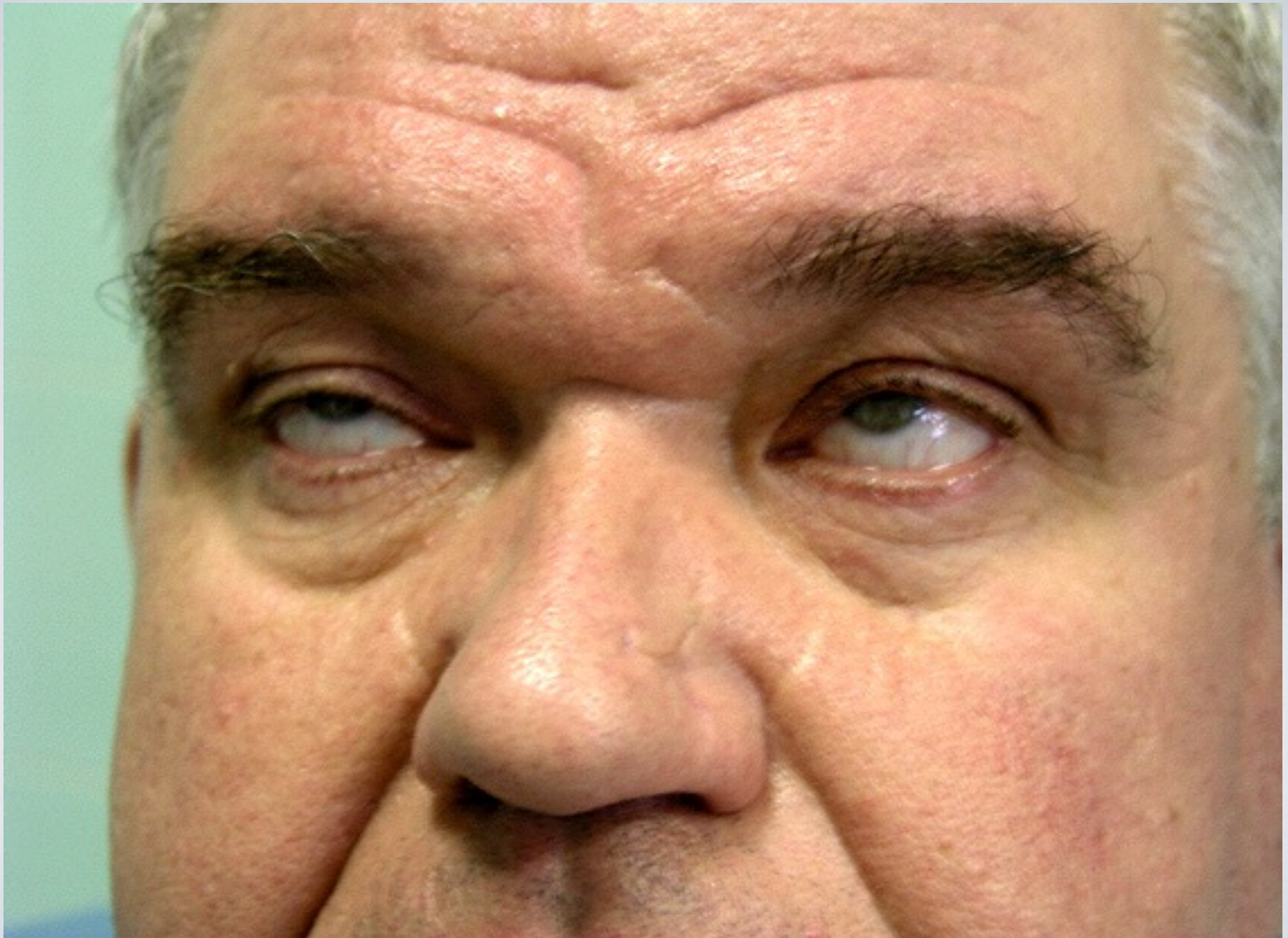
MG - klinische Aspekte

- - Die Muskelschwäche kann im Laufe von Stunden fluktuieren
- - Erholung bei Ruhe
- Verschlechterung durch Infekte, Belastungen, Medikamente usw.
- **WICHTIG:** potenziell lebensbedrohliche, aber beherrschbare Krankheit!

MG Klinische Aspekte

- 50-70% haben initial okuläre Symptome
- Ptosis (einseitig oder asymmetrisch)
- Doppelbildern infolge Lähmung äußerer Augenmuskeln
- -oft Paresen mehrerer Augenmuskeln









- Pharyngeale und hypoglosseale Schwäche
- „Bulbäre“ Symptome: Schluck/
Sprachstörungen (Dysarthrie, nasales Sprechen)
- Schwäche der Kau- Unterkiefermuskeln

MG - klinische Aspekte

- Mimische Muskulatur (Lidschluß vermindert, Lachen, gestörte Artikulation, schlaffe Gesichtszüge, eingeschränkter Mundschluß)
- Schwäche des Kopfhalteapparates
- Extremitäten (obere proximal und distal, untere eher proximal)

MG - klinische Aspekte

- Atemmuskulatur! (Diaphragma)
- - die Generalisation erfolgt bei meisten Patienten in ersten zwei Jahren
- - Schweregrad und Geschwindigkeit der Ausbreitung der Muskelschwäche ist individuell

modifizierte Klassifikation nach Myasthenia Gravis Foundation of America MGFA

Klasse I

rein okuläre Myasthenie, beschränkt auf äußere Augenmuskeln und Lidschluss

Klasse II

leicht- bis mäßiggradige generalisierte Myasthenie mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen, oft einschließlich der Augenmuskeln

Klasse III

mäßiggradige generalisierte Myasthenie, oft einschließlich der Augenmuskeln

Klasse IV

schwere generalisierte Myasthenie

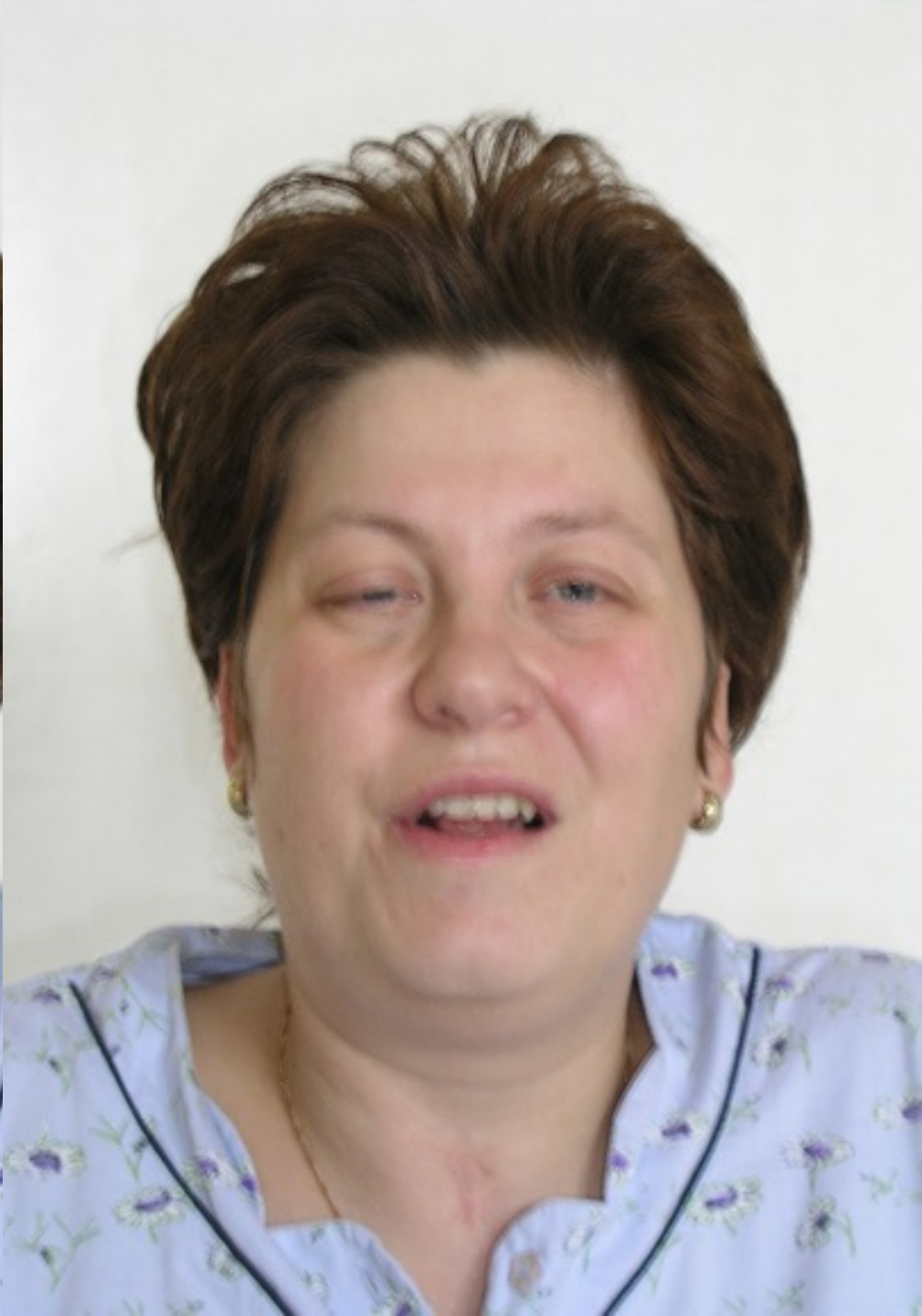
Klasse V

Subgruppen der Klassen II–IV:

A: Betonung der Extremitäten und/oder Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen

B: besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder der Atemmuskulatur, geringere oder gleich starke Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnaher Muskelgruppen

nach Manifestationsalter: früher Beginn < 45 J., später Beginn > 45 J.



MYASTHENISCHE KRISE

- Atmungs-Insuffizienz
- Intubation/Beatmung ist nötig!
- Mortalität 3-6% (vor 1955. 30%)
 - Auslösfaktoren: Infektion, Therapiefehler, inadäquat hohe Cholinesterasehemmer-Medikation, Narkosen, Elektrolytentgleisungen, extreme Belastungen



MGFA Klassifikation

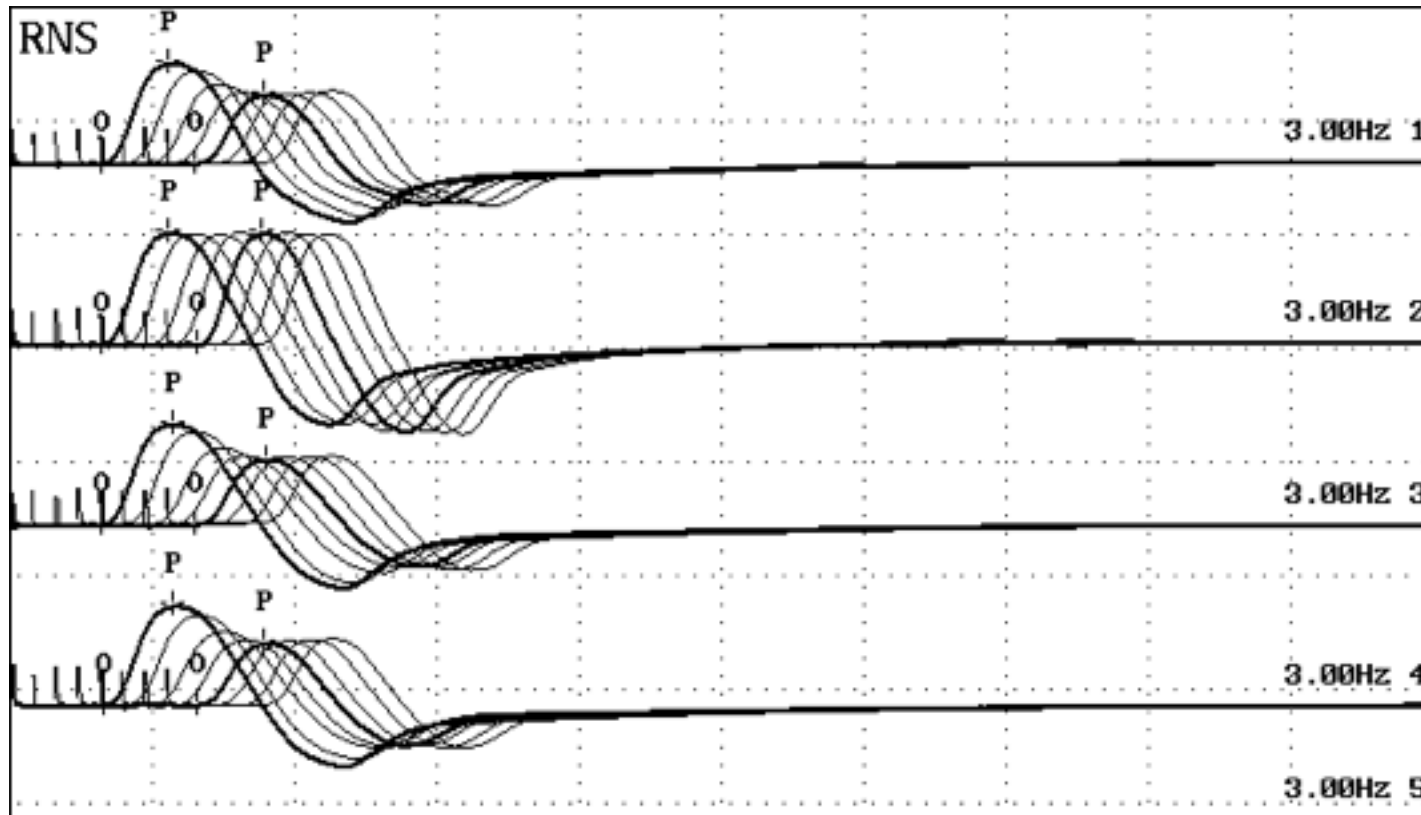
- I: Okuläre Myasthenie;
- II: leichte generalisierte Form
 - a) Gliedergürtel/
Extremitätenmuskulatur
 - b) oropharyngeale/
Atemmuskulatur
- III: mässiggradige generalisierte Form
 - a) Gliedergürtel/
Extremitätenmuskulatur
 - b) oropharyngeale/Atemmuskulatur
- IV: schwere generalisierte Form
 - a) Gliedergürtel/
Extremitätenmuskulatur
 - b) oropharyngeale/Atemmuskulatur
- V: Intubationspflichtigkeit

Diagnostik

- - Anamnese, klinische Untersuchung
- - Tensilon (Edrophonium) Test
- - Antikörper Diagnostik

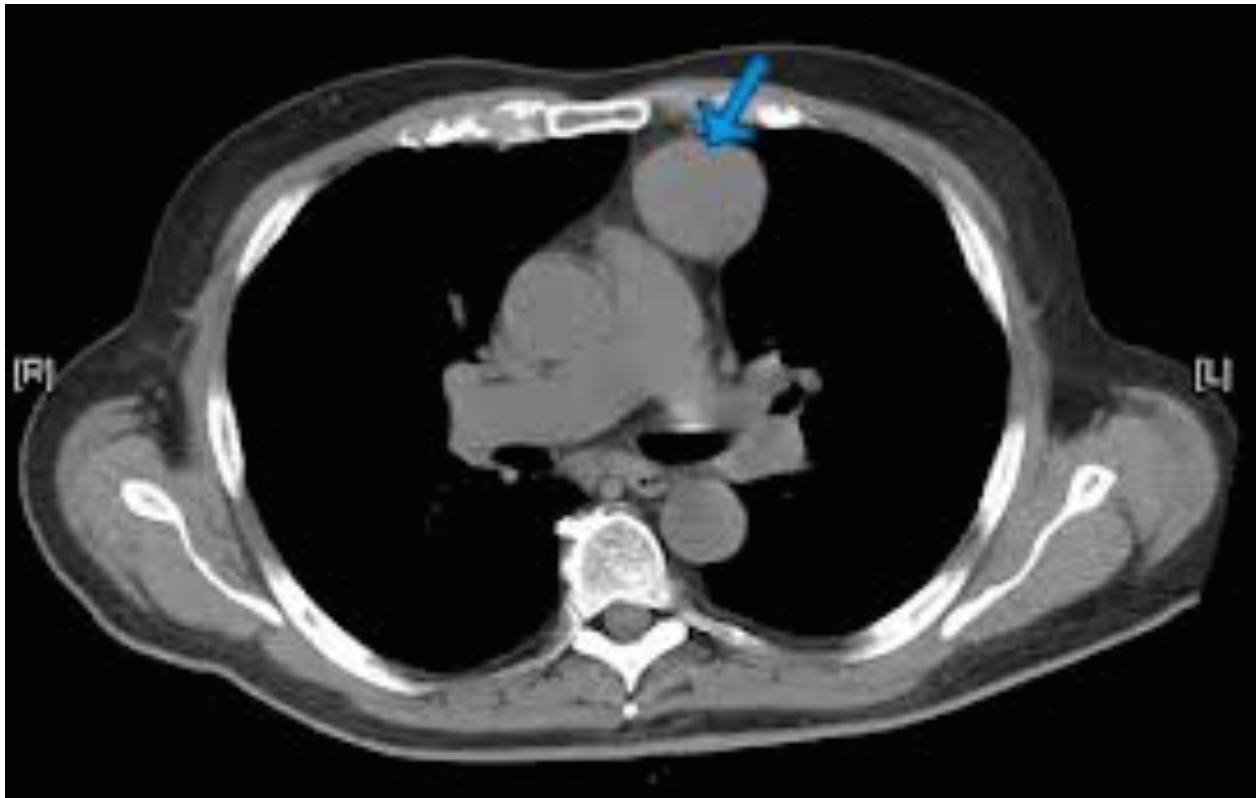


- EMG (3 Hz repetitive Stimulation, pathologisches Dekrement $>10\%$)
- - Einzelfaser-Elektromyographie (wenn nötig)



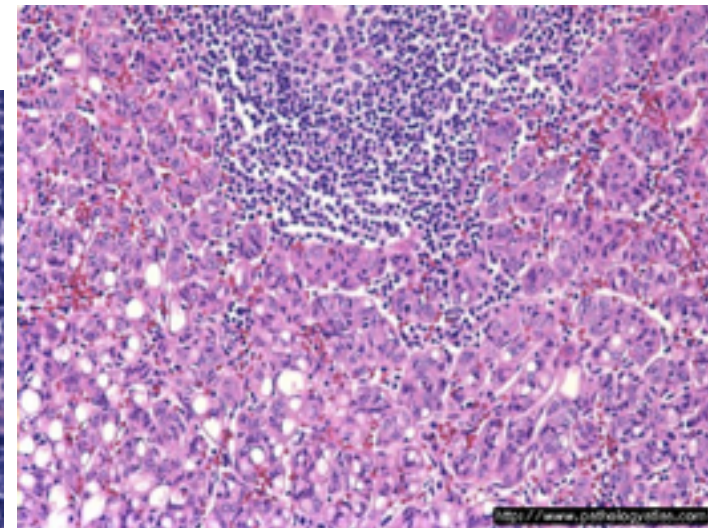
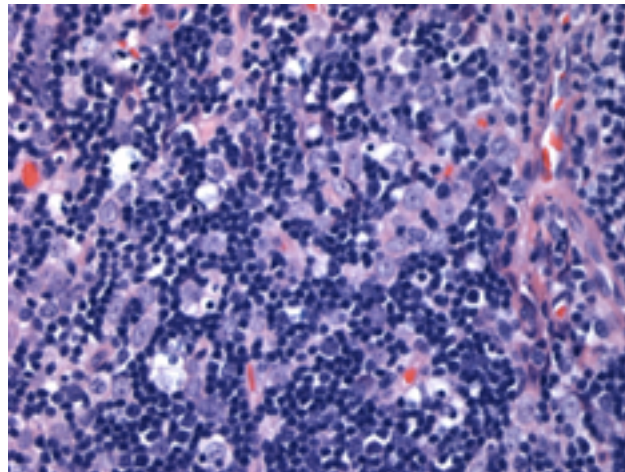
Diagnostik

- - Radiologische Diagnostik des Thymus -
CT und MRI



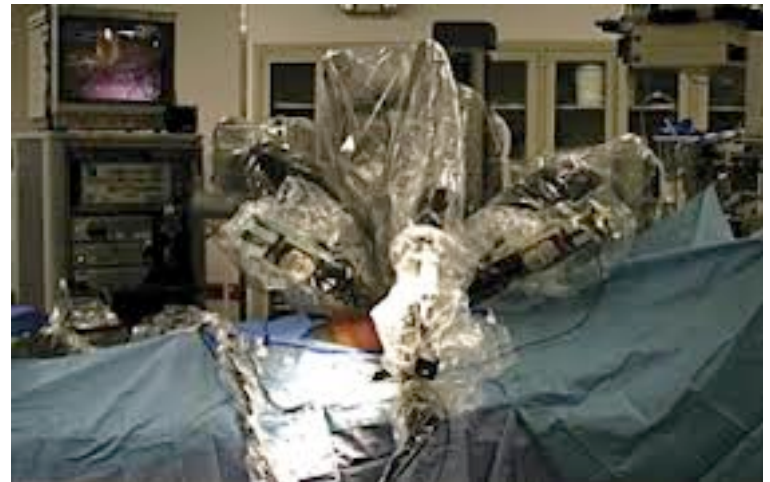
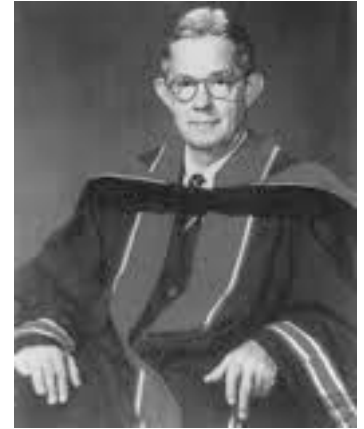
Thymuspathologie in MG

- - bei über 80% der Patienten
- meistens lymphofollikuläre Hyperplasie (bei jungen Patienten)
- epitheliale Thymustumoren - Thymomen (bei 10% der MG Patienten)



Thymektomie

- Seit 1939 (Blalock)
- Bei AchR AK pos. jungen Patienten
- Thymomen - onkologisch nötig! - Myasthenie wird NICHT geheilt
- VAT



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 11, 2016

VOL. 375 NO. 6

Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis

G.I. Wolfe, H.J. Kaminski, I.B. Aban, G. Minisman, H.-C. Kuo, A. Marx, P. Ströbel, C. Mazia, J. Oger, J.G. Cea, J.M. Heckmann, A. Evoli, W. Nix, E. Cialfoni, G. Antonini, R. Witoonpanich, J.O. King, S.R. Beydoun, C.H. Chalk, A.C. Barboi, A.A. Amato, A.I. Shaibani, B. Katirji, B.R.F. Lecky, C. Buckley, A. Vincent, E. Dias-Tosta, H. Yoshikawa, M. Waddington-Cruz, M.T. Pulley, M.H. Rivner, A. Kostera-Pruszczyk, R.M. Pascuzzi, C.E. Jackson, G.S. Garcia Ramos, J.J.G.M. Verschuuren, J.M. Massey, J.T. Kissel, L.C. Werneck, M. Benatar, R.J. Barohn, R. Tandan, T. Mozaffar, R. Conwit, J. Odenkirchen, J.R. Sonett, A. Jaretzki, III, J. Newsom-Davis, and G.R. Cutter, for the MGTX Study Group*

Multizentrische randomisierte Studie: **Thymectomie** +
Prednizolone

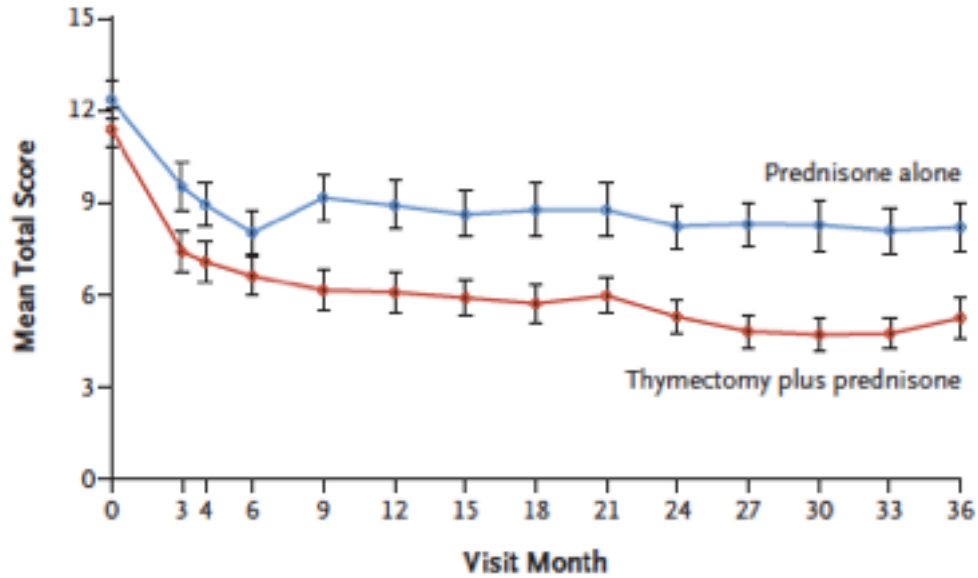
Transsternale Thymectomie
Patienten: 18-65, AchR EA pos.
MGFA II-IV

Endpunkt:

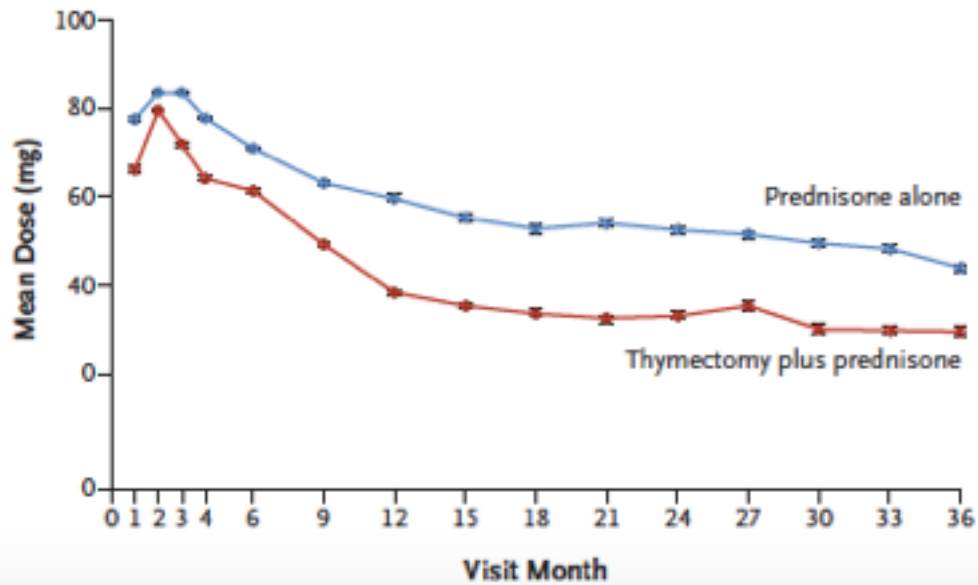
QMG nach 3 Jahren

Durchschnittliche Prednisolone Dose in 3 Jahren

A Quantitative Myasthenia Gravis Score



B Prednisone Dose



Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines

2015

Jon Sussman,¹ Maria E Farrugia,² Paul Maddison,³ Marguerite Hill,⁴
M Isabel Leite,⁵ David Hilton-Jones⁵

European Journal of Neurology 2010, **17**: 893–902

doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x

EFNS GUIDELINES/CME ARTICLE

2010

Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders

G. O. Skeie^a, S. Apostolski^b, A. Evoli^c, N. E. Gilhus^d, I. Illa^e, L. Harms^f, D. Hilton-Jones^g,
A. Melms^h, J. Verschuurenⁱ and H. W. Horge^j

^aDepartment of Neurology, University of Bergen, Norway; ^bInstitute of Neurology, School of Medicine, University of Belgrade, Serbia and Montenegro; ^cNeuroscience Department, Catholic University, Rome, Italy; ^dDepartment of Neurology, University of Bergen, Norway; ^eServei Neurologia, Hospital Sta. Creu i Sant Pau, Barcelona, Ciberned, Spain; ^fUniversitätsmedizin Berlin Charité, Neurologische Klinik Berlin, Germany; ^gRadcliffe Infirmary, Oxford, UK; ^hNeurologische Klinik, Universität Tübingen, Germany; ⁱDepartment of Neurology, LUMC, Leiden, The Netherlands; and ^jThe Norwegian Muscular Disorders Association, Norway

**Klinikai irányelvek a neuromuscularis transzmisszió zavarral járó
autoimmun betegségek diagnózisára és kezelésére
2013**

Therapie



- - Thymektomie
(Thymom, MG vor 45)
- - Cholinesterase-
hemmer
- Plasmapherese, IVIG
(Exazerbationen,
Krisen, vor
Operationen) =
Elimination/Reduktion
der AchR-AK
- Immunsuppressive
Therapie

Cholinesterase Hemmer

- Mestinon (pyridostigmin)
 - 3-5x30-60 mg
 - höhere Dosen - Nebenwirkungen, keine Wirkung
 - IS Therapie nötig

Kortikosteroide

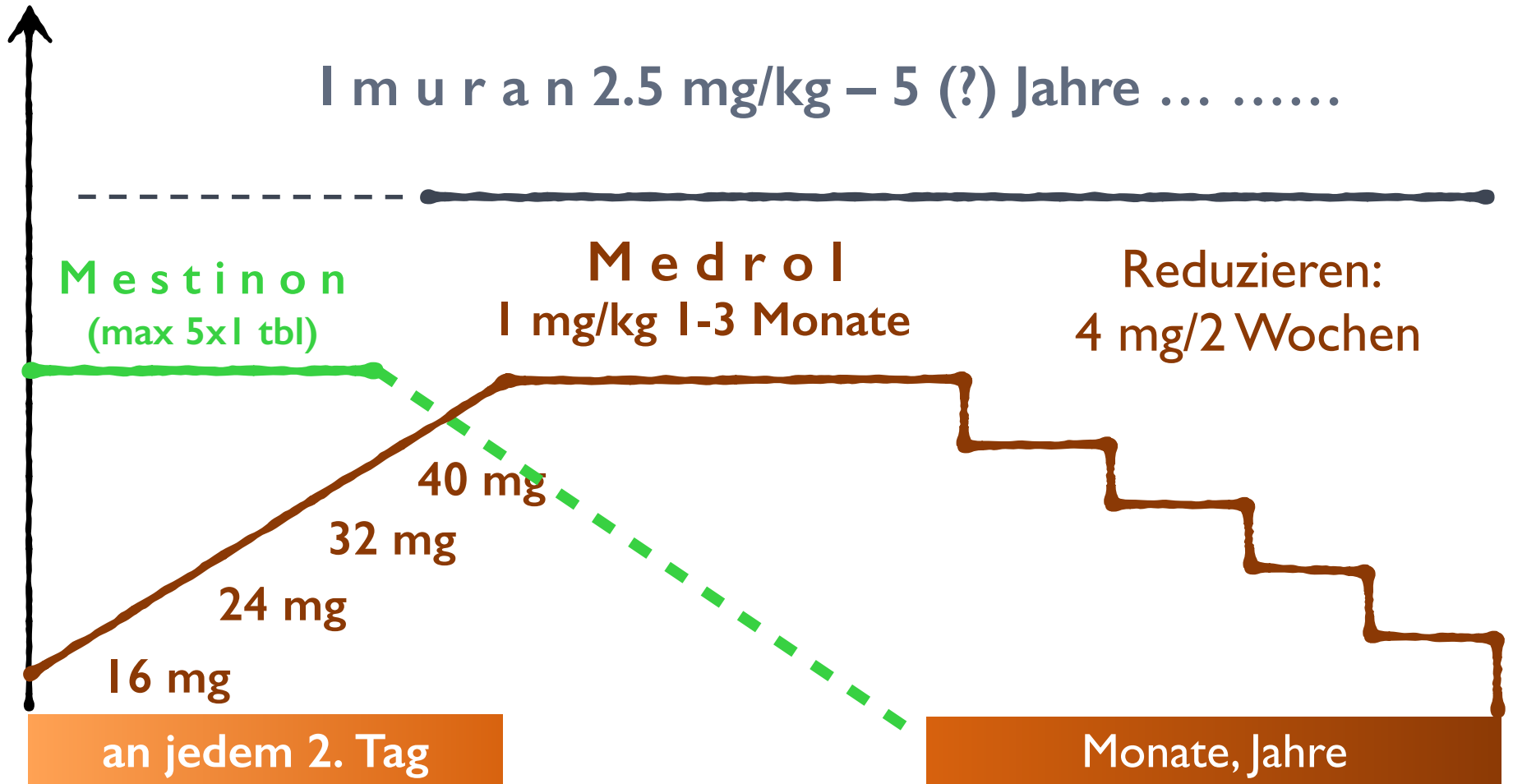
- Mit kleinen Dosen anfangen (4/4-8/10 mg)
- Langsam steigern
- Kurzfristig - jeden Tag
- Langfristig - am jeden zweiten Tag (Ausnahme: DM)
- Pharmakologische Remission - 2 Monate - langsam reduzieren

Immunosuppressive Therapie

- Prospektive randomisierte Doppelblindstudie zeigte die Wirkung von
- Prednisolon/Methylprednisolon
- + Azathioprin im Vergleich zu Methylprednisolon alleine
- (Palace et al. 1998)

Kombinierte IS Therapie- AZA- STEROID

Imuran 2.5 mg/kg – 5 (?) Jahre



MG Immunosuppressive Therapie- alternative Möglichkeiten

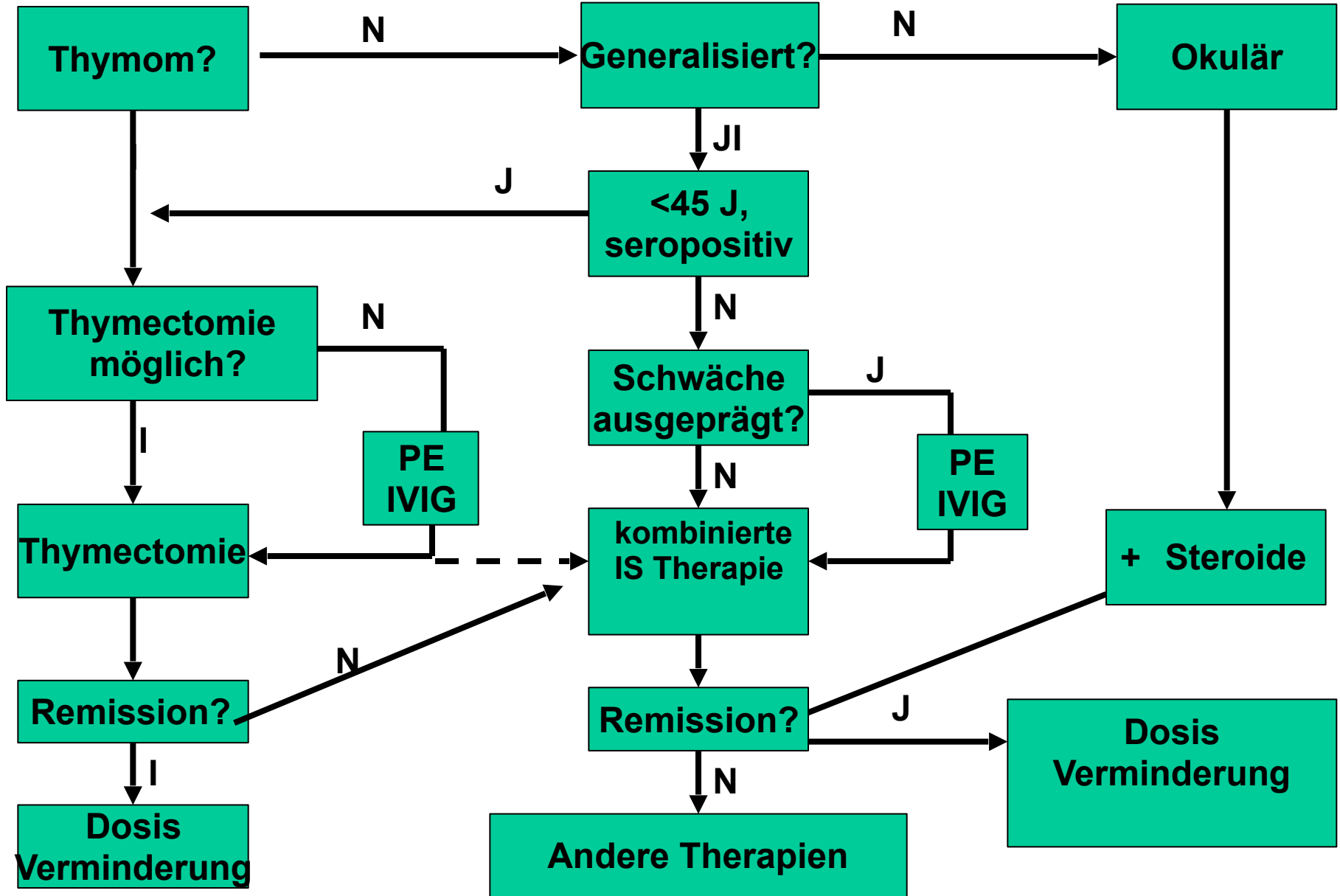
- Mycophenolat mofetil (1,0-2,0 g/Tag)
- Cyclosporin (2-5mg/kg/Tag in zwei Teilen)
- Rituximab (besonders bei MuSK Myasthenie)
- Cyclophosphamide 1,5-5mg/kg/Tag per os, oder „Pulstherapie“ iv/Monat)
- Tacrolimus (3mg/Tag)

Plasmapherese und IVIG

- - Prospektive randomisierte Studie zum Vergleich von IVIG mit der Plasmapherese (Gajdos et al.1997)
- 41 Patienten PE
- 0,4g/kg IVIG 23 für 3 Tage, 23 für 5 Tage
- Kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapieregimen

Based on the evidence available and our personal experience, IVIg and PLEX are equally effective for treatment of severe MG or MG exacerbations, but PLEX seems superior in true crisis requiring ventilator support.

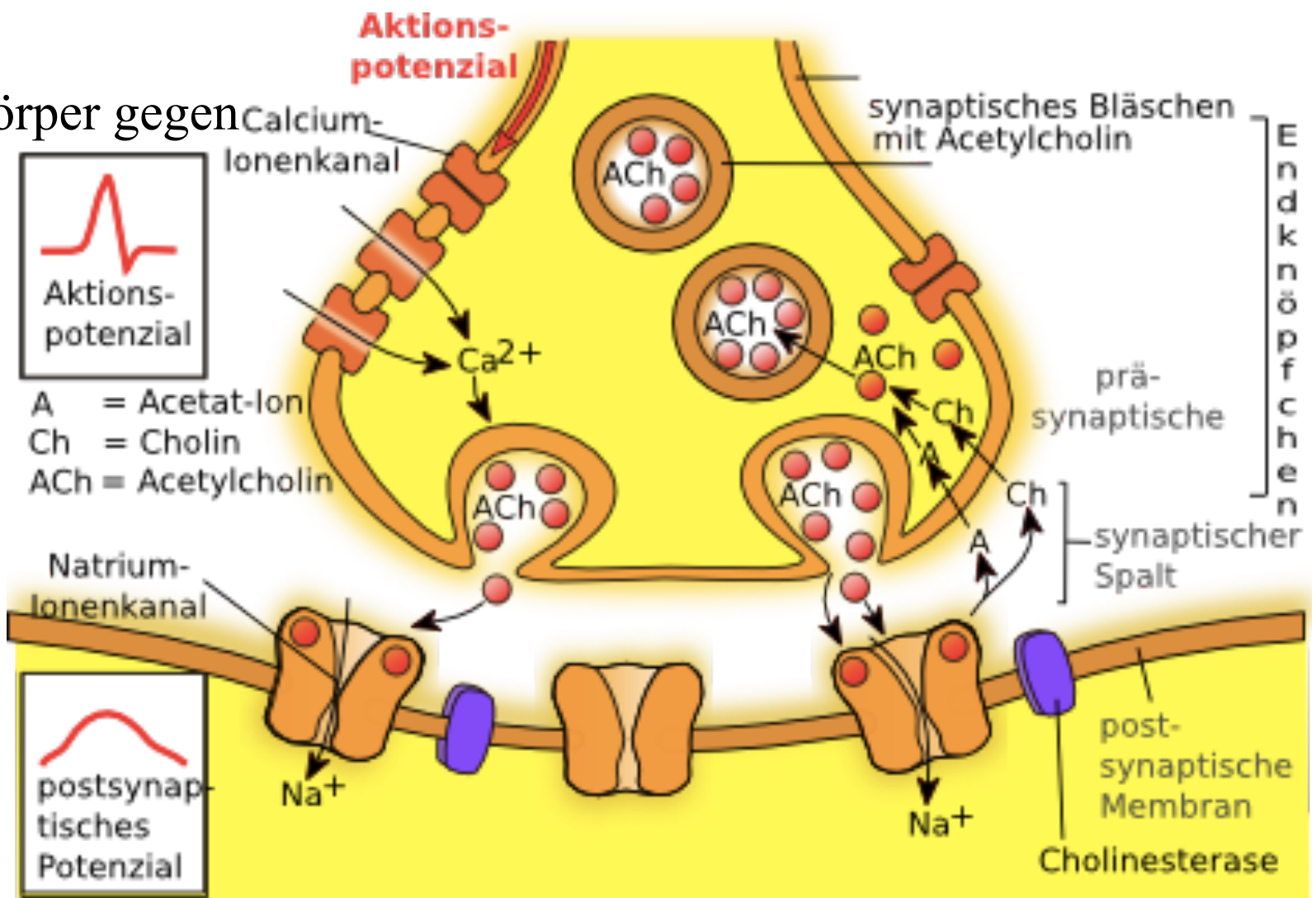
IS Therapie Myasthenie



MYASTHENIA GRAVIS - VERSTÄRKENDE MEDIKAMENTE

- **ANTIBIOTIKA**
- Aminoglykoside
- Fluorokinolone
- **β -Blocker**
- **Kalziumantagonisten**
- **Antiarrhythmie Med.**
- Mg (iv)
- **Jodierte Kontrastmittel**
- **Muskelrelaxantien**
- **Statine**
- Lithium
- Chloroquin
- Antidepressiva - Trizyklika
- **Antiepileptika**
 - Phenytoin, carbamazepin

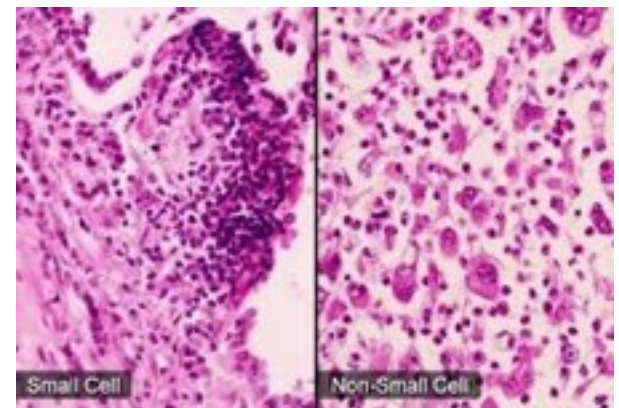
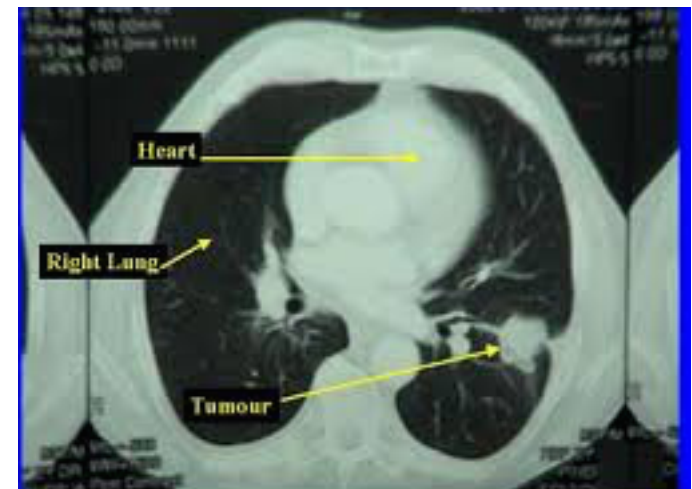
Antikörper gegen



Lambert-Eaton Myastenie Syndrom

Lambert-Eaton Syndrom

- AK gegen die „VG-Ca-channel“ auf der Nervendingung (90%)
- Präsynaptische Störung
- Prävalenz: 3.42/1 000 000

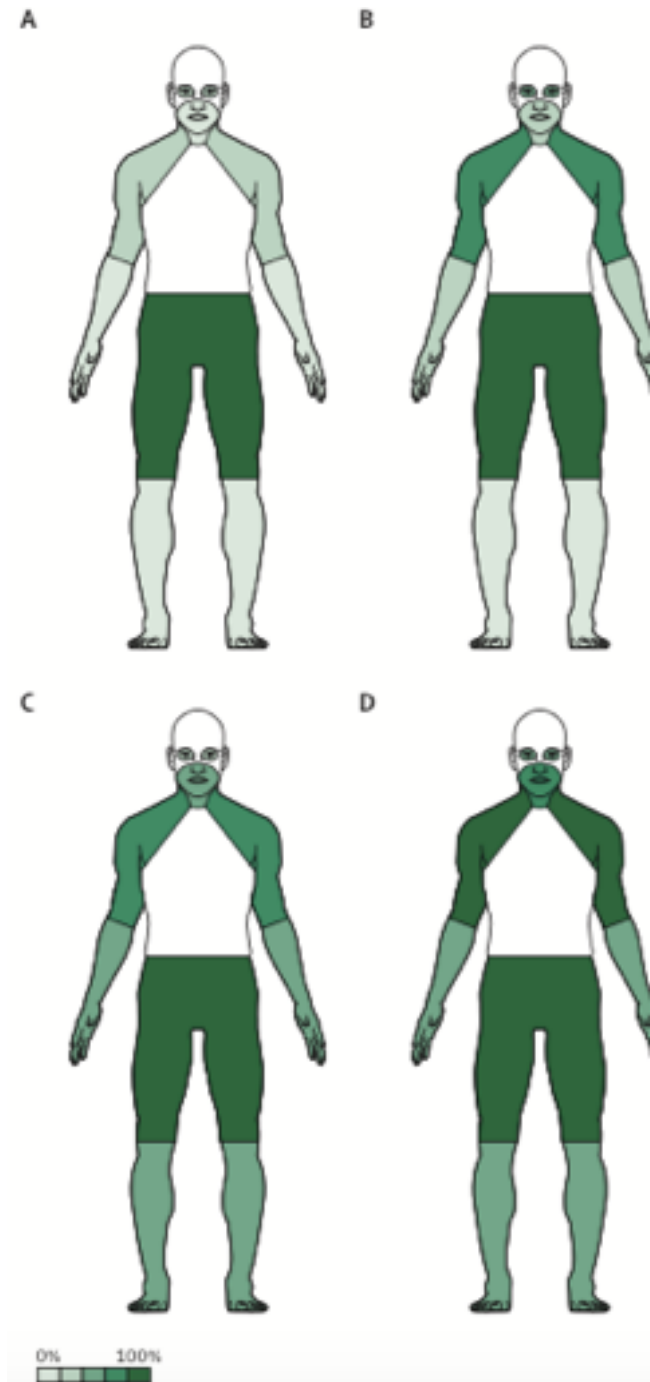


LEMS

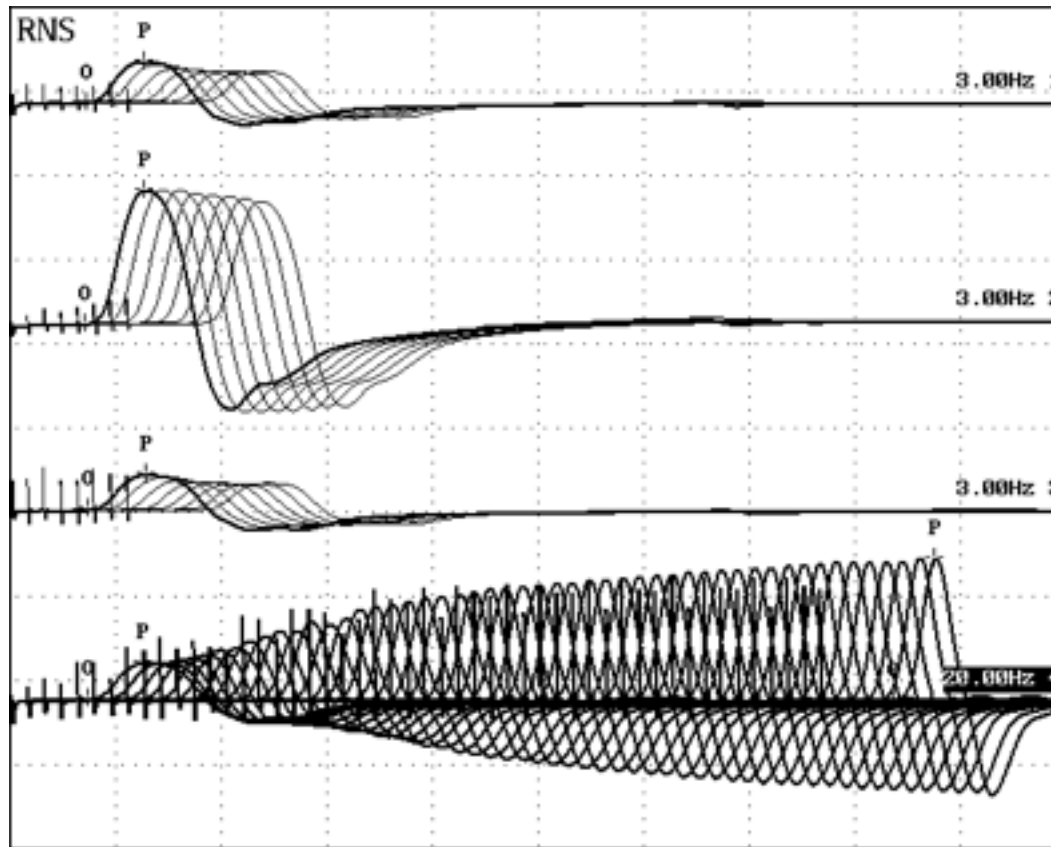
- SCLC - LEMS - ♂ über 65
- NT- LEMS 52% ♀
- 60% der Patienten PARANEOPLASTISCH – kleinzelliges Bronchialkarzinom (c-LEMS)
- Neurologische Symptome können einige Jahre früher auftreten
- Tumorsuche!!!
- 40% ncLEMS – ohne Malignität
- Zehnmal seltener als MG

LEMS

- Schwäche der proxymalen Muskulatur der unteren, später oberen Extremitäten
- Vegetative Symptome (Mundtrockenheit, Obstipation, Erektile Dysfunktion)
- Respiratorische Schwäche
- Eigenreflexe schwach/nicht auslösbar

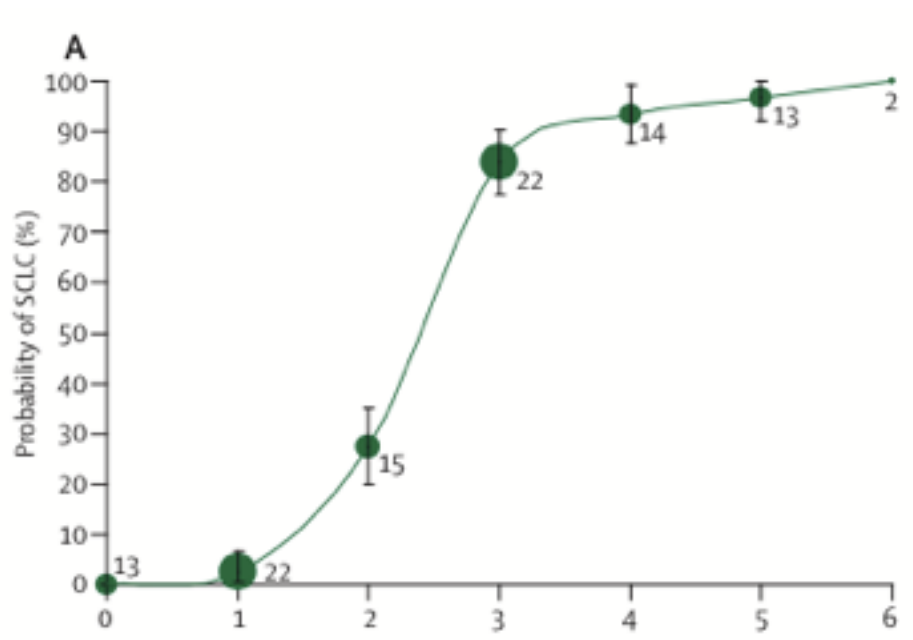


- EMG: verminderte Muskel-AP, $>50\%$ Vermehrung durch maximale willkürliche Muskelkontraktion



Clinical Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS) Tumor Association Prediction Score Accurately Predicts Small-Cell Lung Cancer in the LEMS

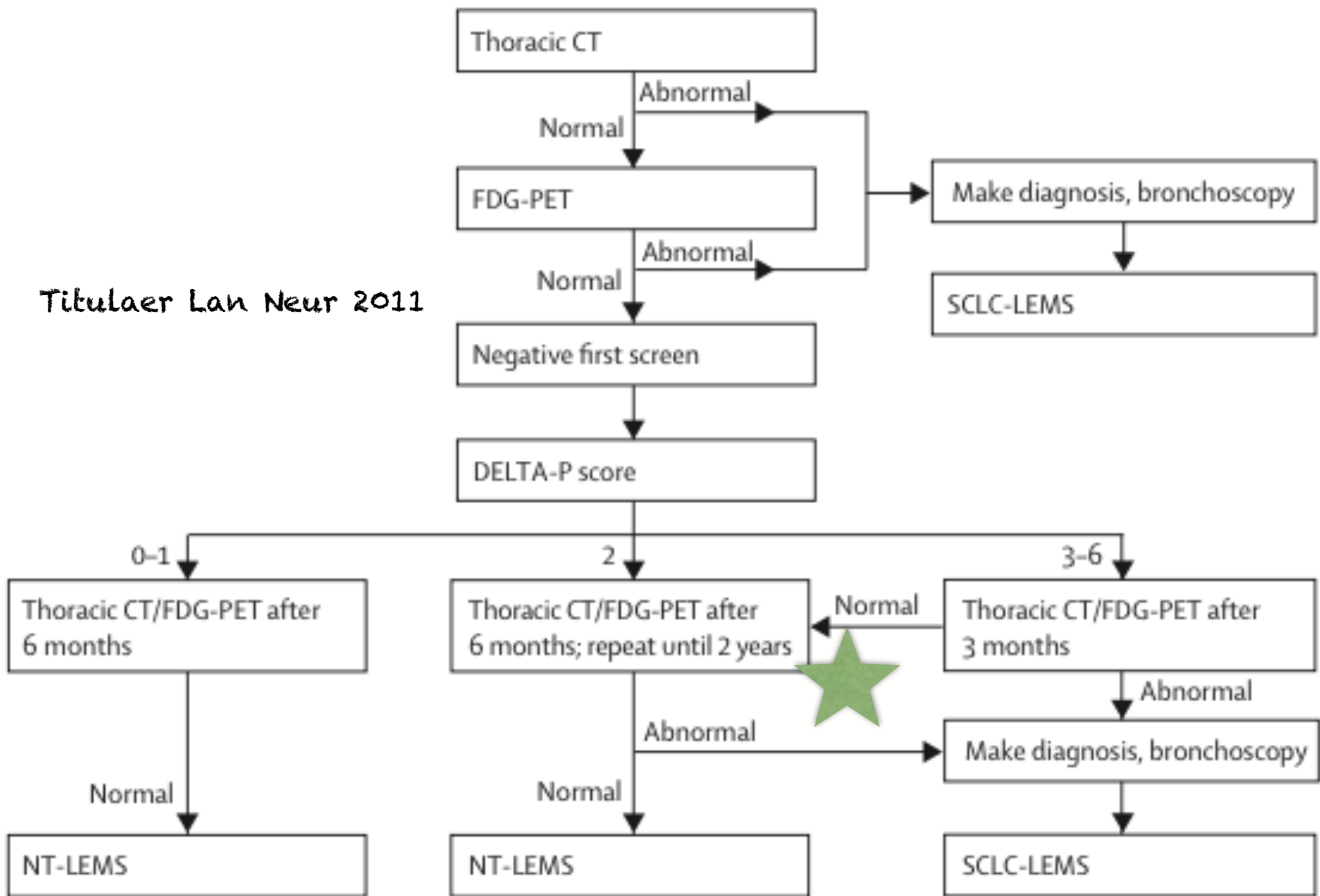
Maarten J. Titulaer, Paul Maddison, Jacob K. Sont, Paul W. Wirtz, David Hilton-Jones, Rinse Klooster, Nick Willcox, Marko Potman, Peter A.E. Sillevs Smitt, Jan B.M. Kuks, Bart O. Roep, Angela Vincent, Silvère M. van der Maarel, J. Gert van Dijk, Bethan Lang, and Jan J.G.M. Verschuuren



Delta-P
score

	Kategorie	< 3 Monate nach Beginn	Punkte
D	Dysarthrie, Dysphagie, Kauen-, Bulbar-, Nacken- Schwäche	-	0
		+	1
E	Erektile Dysfunktion	-	0
		+	1
L	loss of weight	-	0
		+	1
T	Tobacco	-	0
		+	1
A	Alter beim Anfang	<50	0
		≥50	1
P	Karnofsky (performance) score	70-100	0
		0-60	1

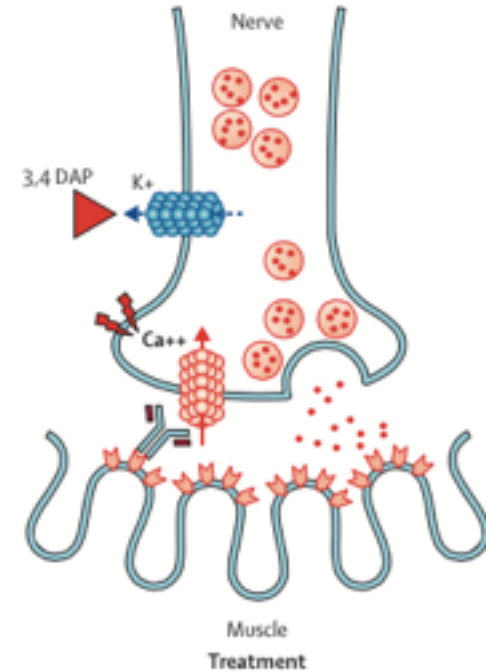
Titulaer Lan Neur 2011



LEMS Therapie



- 3,4-diaminopyridine (blockt den Nerv-VGKC, deshalb prolongierte AP der motorischen Nervendingung) 2-4x10-20mg/Tag
- Pyridostigmin hat geringes Effekt
- Guanidin
- Tumortherapie
- PE, IS Therapie



„Congenitale Myasthenie“

Postsynaptisch

- AchR Mangel (60%)
- „Slow-channel“ Syndrom (> 10 Fälle)
- „Fast-channel“ Syndrom (5 Fälle)
- Rapsyn Mutationen (3 Fälle)
- Plectin Mutation (1 Fall)

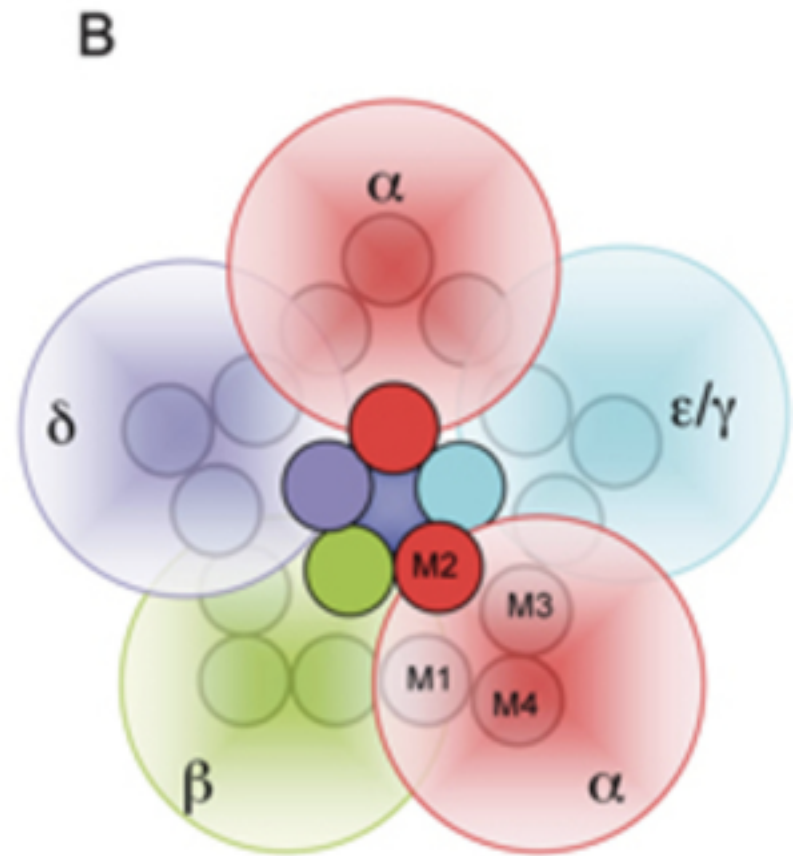
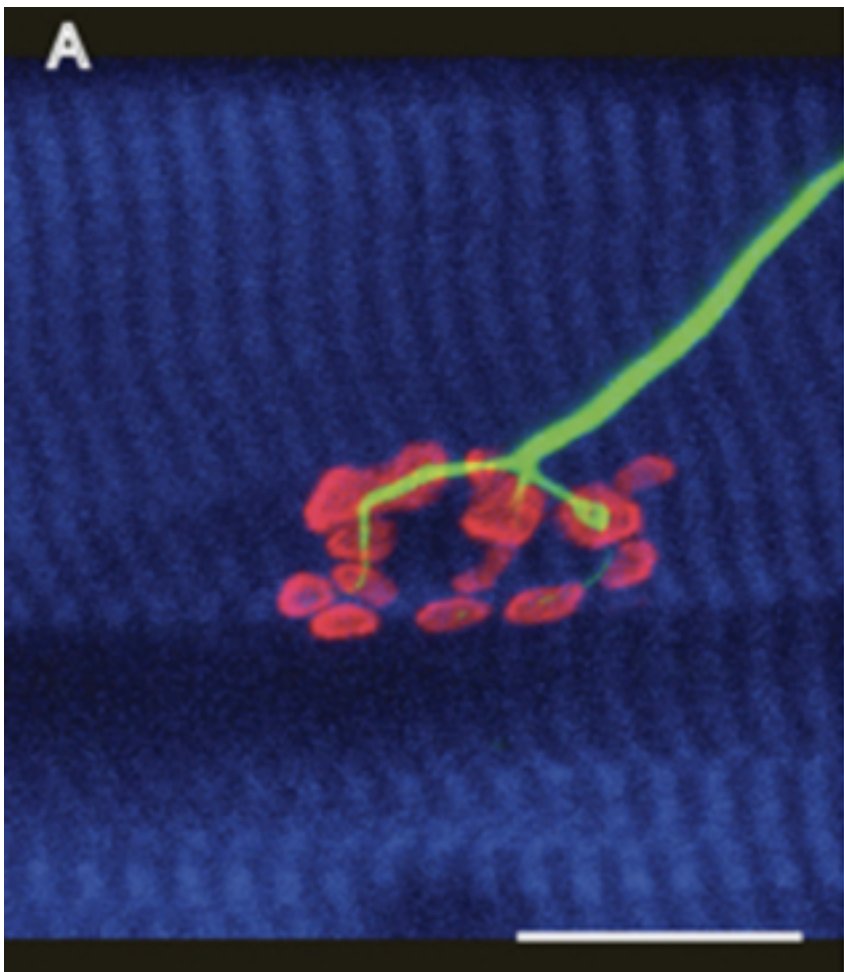
CMS

- Synaptisch

- AchE Mangel mit CollagenQ (ColQ) Mutationen (15 Patienten)

Praesynaptisch

CMS mit Apnoe Episoden, Mutationen - Cholineacetyltransferase (CHAT) Gen (5 Patienten)



Fragen?