

ΑΝΤΙ-MUSK ΘΕΤΙΚΗ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ – ΑΝΑΦΟΡΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Πλωμαρίτης Π., Σωτηρίου Κ., Κιαμίλη Α., Θωμαΐδης Θ.
Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. Κοργιαλένιο-Μπενάκειο, Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός

Περίληψη

Αναφέρουμε μια περίπτωση οφθαλμικής μυασθένειας με θετικά anti-Musk αντισώματα. Πρόκειται για μια νεαρή γυναίκα 28 ετών που εμφάνιζε διαλείπουσα διπλωπία και ήπια βλεφαρόπτωση χωρίς άλλα γενικευμένα συμπτώματα από τουλάχιστον 3 έτη. Η ασθενής παρουσίασε σημαντική βελτίωση μετά την έναρξη θεραπείας με πρεδνιζολόνη. Η θετική anti-Musk οφθαλμική μυασθένεια με μακρά διάρκεια έχει σπάνια περιγραφεί. Το συμπέρασμά μας είναι ότι η οφθαλμική μυασθένεια μπορεί να σχετίζεται με την παρουσία anti-Musk αντισωμάτων και πρέπει να διερευνάται σε ασθενείς που εκδηλώνουν εξωτερική οφθαλμοπληγία με αρνητικά αντισώματα έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης (οροαρνητική μυασθένεια).

Λέξεις ευρητηρίου: Οφθαλμική μυασθένεια, anti-Musk αντισώματα, μακρά διάρκεια, πρεδνιζολόνη

ANTI-MUSK POSITIVE OCULAR MYASTHENIA – A CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

Plomaritis P., Sotiriou K., Kiamili A., Thomaidis T.
Neurological Clinic, Korgialenio-Benakio, Hellenic Red Cross Hospital

Abstract

In this article we report a case of ocular myasthenia that was positive for anti-muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) antibodies. The patient is a 28 year old woman who exhibited intermittent diplopia and slight bilateral lid ptosis without any generalised symptoms since at least three years. She showed significant improvement after receiving treatment with prednisolone. Ocular MG with anti-MuSK antibodies lasting for a long term has rarely been described. Our conclusion is that ocular MG is a rare presentation of the anti-Musk antibody syndrome and should be investigated in patients presenting with external ophthalmoplegia and a negative result for anti-acetylcholine receptor (AChR) antibodies.

Key words: Ocular myasthenia, anti-Musk antibodies, long-term, prednisolone

Εισαγωγή

Η μυασθένεια είναι μια αυτοάνοση διαταραχή της νευρομυϊκής σύναψης στην οποία η σύνδεση αυτοαντισωμάτων σε πρωτεΐνες, πιο συχνά στους υποδοχείς ακετυλοχολίνης, διακόπτει τη φυσιολογική νευρομυϊκή μετάδοση του ερεθίσματος. Το αποτέλεσμα είναι αδυναμία που κυριαρχεί σε συγκεκριμένες μυϊκές ομάδες και κυμαίνεται ανάλογα με το βαθμό κόπωσης. Ο αυτοάνοσος μηχανισμός της μυασθένειας καθιερώθηκε το 1976 (1). Αντισώματα έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης (AChR) ανευρίσκονται στο 85% των ασθενών με μυασθένεια Gravis και

μέχρι 50% των ασθενών με οφθαλμική μυασθένεια (2). Στις αρχές του 2000 περιγράφηκε η παρουσία αντισωμάτων έναντι της ειδικής μυϊκής τυροσινικής κινάσης (Musk) στο 38-70% των ασθενών με μυασθένεια άνευ αντισωμάτων έναντι AChR (οροαρνητική μυασθένεια) (3-6). Η anti-Musk θετική μυασθένεια έχει διαφορετικό φαινότυπο σε σύγκριση με την AChR μυασθένεια και τείνει να είναι περισσότερο σοβαρή και γενικευμένη. Η παρούσα αναφορά περιγράφει την περίπτωση μιας ασθενούς με anti-Musk θετική οφθαλμική μυασθένεια με έναρξη της νόσου τουλάχιστον 3 χρόνια πριν.

Εικόνα 1. Αμφοτερόπλευρη αδυναμία απαγωγής εντονότερη στην ΑΡ βλεμματική θέση**Πίνακας 1.** Περίληψη περιστατικών με anti-Musk θετική οφθαλμική μυασθένεια

	Caress, 2005	Bennett, 2006	Hanisch, 2006	Chan, 2007	Ai Hosaka, 2012	Το δικό μας περιστατικό
Ηλικία ασθενούς	18	21	55	37	33	28
Φύλο	Γ	Α	Γ	Α	Γ	Γ
Τίτλος anti-Musk αντισωμάτων	31,435 pg/mL	θετικός	θετικός 1:13	32,693 pg/mL	106.0 nM	37.0 nM
Πυριδοσιγγμίνη	διακοπή λόγω παρενεργειών	μη αποτελεσματική	χρησιμοποιήθηκε	χρησιμοποιήθηκε	αποτελεσματική	δεν χρησιμοποιήθηκε
Πρεδνιζολόνη (αρχική δόση)	40 mg/day	10 mg/day	δεν χρησιμοποιήθηκε	χρησιμοποιήθηκε	30 mg/day	25 mg/day
Ανοσοκατασταλτική αγωγή	δεν χρησιμοποιήθηκε		αζαθειοπρίνη	δεν χρησιμοποιήθηκε	tacrolimus	δεν έχει χρησιμοποιηθεί ακόμα
Θυμεκτομή	δεν έγινε	δεν έγινε	δεν έγινε	έγινε	δεν έγινε	δεν έγινε

Αναφορά περιστατικού

Μια γυναίκα 28 ετών, δεξιόχειρας, από μνός εγκατέστησε διπλωπία με ημερήσια διακύμανση και αίσθημα βάρους βλεφάρων αμφοτερόπλευρα. Από το ιστορικό ανέφερε τουλάχιστον άλλα δύο παρόμοια επεισόδια την προηγούμενη τριετία, διάρκειας ημερών με αυτόματη ύφεση, που δεν διερευνήθηκαν. Από το υπόλοιπο ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται αυτόματη αποβολή κυήματος προ τριμήνου, κατάλυση δεματίου για σύνδρομο Wolff Parkinson White προ τετραετίας. Η αντικειμενική εξέταση αποκάλυψε ήπια βλεφαρόπτωση και πάρεση έξω ορθών αμφοτερόπλευρα (εικόνα 1). Δεν διαπιστώθηκε αδυναμία του προσώπου ή πάρεση άλλων εγκεφαλικών συζυγίων. Η μυϊκή ισχύς ήταν φυσιολογική στον αυχένα, τον κορμό και όλα τα άκρα. Τα εν τω βάθει τενόντια αντανakλαστικά εκλυόταν φυσιολογικά και ομότιμα σε άνω και κάτω άκρα. Δεν παρατηρήθηκαν διαταραχές αισθητικότητας. Η μαγνητική τομογραφία και η μαγνητική αγγειογραφία εγκεφάλου δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα. Ακολούθησε οσφυονωτιαία παρακέντηση με φυσιολογικά ευρήματα από την μέτρηση πίεσης, την μικροσκοπική και βιοχημική εξέταση του ENY. Η γενική αίματος, ο βιοχημικός (συμπεριλαμβανομένης και της CPK) και θυρεοειδικός έλεγχος ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Η ανοσοηλεκτροφόρηση ανέδειξε φυσιολογικό πρωτεϊνόγραμμα και ο

έλεγχος αντισωμάτων ANA, C-ANCA, P-ANCA ήταν αρνητικός. Ο τίτλος αντισωμάτων έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης (AChR Ab) ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Ακολούθησε μέτρηση του τίτλου αντισωμάτων κατά της ειδικής μυϊκής τυροσινικής κινάσης (anti-Musk Ab) με μέθοδο ραδιοανοσολογικού προσδιορισμού (RIA) που ήταν υψηλά θετικός (37nM με όριο το 0.015nM). Η ασθενής διαγνώστηκε με οφθαλμική μυασθένεια με θετικά anti-Musk αντισώματα. Ο έλεγχος με επαναλαμβανόμενες νευροδιεγέρσεις (εξέταση Desmedt) του αριστερού σφιγκτήρα του βλεφάρου και του δεξιού δελτοειδή ήταν αρνητικός. Ο απεικονιστικός έλεγχος μεσοθωρακίου με μαγνητική τομογραφία ανέδειξε μόλις υποσημαινόμενο υπολειμματικό θύμο αδένα. Οι τιμές των καρκινικών δεικτών (CA15.3, CA125, CA19.9, AFP, CEA) ήταν φυσιολογικές. Στην ασθενή έγινε έναρξη αγωγής με πρεδνιζολόνη σε δόση 25mg/ημέρα με σημαντική βελτίωση της διπλωπίας.

Συζήτηση

Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί μόνο πέντε περιπτώσεις anti-Musk θετικής οφθαλμικής μυασθένειας (7-11). Οι τρεις από τις πέντε αφορούν ασθενή γυναίκα όπως και στην δική μας περίπτωση. Το πρώτο περιστατικό περιγράφηκε το 2005 από τους

Caress et al. και αφορούσε γυναίκα 18 ετών με βλεφαρόπτωση και διπλωπία χωρίς άλλα εξωοφθαλμικά συμπτώματα (7). Η συγκεκριμένη ασθενής διαγνώστηκε με anti-Musk θετική μυασθένεια ένα μήνα μετά την έναρξη θεραπείας με πυριδοστιγμίνη που δεν ανέχτηκε και διέκοψε και πρεδνιζολόνη που βελτίωσε τη συμπτωματολογία και συνέχισε να λαμβάνει. Το 2006 οι Bennet et al. ανέφεραν άλλη μια περίπτωση ενός άνδρα 21 ετών που παρουσιάστηκε μόνο με διαλείπουσα βλεφαρόπτωση και διπλωπία με περιορισμό όλων των οφθαλμικών κινήσεων και κυρίως της απαγωγής αμφοτερόπλευρα (8). Αφού ετέθη η διάγνωση οροαρνητικής μυασθένειας ο ασθενής έλαβε αγωγή με πυριδοστιγμίνη και 3,4-διαμινοπυριδίνη χωρίς ανταπόκριση. Ακολούθως έγινε ανίχνευση παρουσίας anti-Musk αντισωμάτων και ο ασθενής ετέθη σε θεραπεία με πρεδνιζολόνη με σημαντική βελτίωση της κλινικής του εικόνας. Το 2006 οι Hanisch et al. ανέφεραν ένα ασθενή με μόνο οφθαλμικά συμπτώματα που διαγνώστηκε με anti-Musk μυασθένεια δύο χρόνια μετά την έναρξη της νόσου και συνέχισε να έχει μόνο οφθαλμικά συμπτώματα για 20 μήνες μετά την έναρξη θεραπείας με πυριδοστιγμίνη και αζαθειοπρίνη (9). Οι Chan et al., το 2006, περιέγραψαν την περίπτωση ενός άνδρα ασθενή με μόνο οφθαλμικά συμπτώματα που διαγνώστηκε 12 χρόνια μετά την έναρξη της νόσου και παρέμεινε με αυτά τα συμπτώματα για δυομισιά χρόνια μετά θεραπεία με θυμεκτομή, πρεδνιζολόνη και πυριδοστιγμίνη χωρίς ουσιαστική βελτίωση (10). Η πιο πρόσφατη αναφορά έγινε από τους Ai Hosaka et al. το 2012 και αφορούσε μια γυναίκα 33 ετών που παρουσιάστηκε μόνο με βλεφαρόπτωση και διπλωπία και διαγνώστηκε με anti-Musk θετική μυασθένεια ενάμισι χρόνο μετά (11). Η ασθενής έλαβε αρχικά θεραπεία με πυριδοστιγμίνη την οποία διέκοψε νωρίς λόγω εκδήλωσης δεσμιδώσεων και διαρροιών. Στη συνέχεια ετέθη σε αγωγή με πρεδνιζολόνη με πλήρη βελτίωση των συμπτωμάτων ενώ τρία χρόνια με την έναρξη της νόσου προστέθηκε στην αγωγή και tacrolimus με ταυτόχρονη μείωση της δόσης της πρεδνιζολόνης.

Είναι αξιοσημείωτο ότι και στις πέντε περιπτώσεις όπως και στη δική μας οι ασθενείς παρουσιάζουν θεαματική βελτίωση μετά την έναρξη θεραπείας με πρεδνιζολόνη ενώ δεν ανταποκρίνονται ή δεν ανέχονται καλά τη χορήγηση πυριδοστιγμίνης. Σε όλες τις περιπτώσεις συμπεριλαμβανομένης και της δικής μας δεν διαπιστώθηκε θύμωμα ενώ στον ένα ασθενή που πραγματοποιήθηκε θυμεκτομή δεν συνέβαλε στη βελτίωση των συμπτωμάτων.

Συμπέρασμα

Η Musk μυασθένεια θεωρείται ότι έχει τρεις κλινικές εκδηλώσεις: α) δυσδιάκριτη από τη γενικευμένη μυασθένεια Gravis, β) σοβαρή οφθαλμοπρομκική αδυναμία και γ) αδυναμία του αυχένα, των ώμων και των αναπνευστικών μυών με καθυστερημένη

οφθαλμική συμμετοχή (4). Η οφθαλμική μορφή είναι μια σπάνια εκδήλωση της musk μυασθένειας και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τον κίνδυνο εμφάνισης μιας επακόλουθης γενίκευσης της νόσου. Συνεπώς συνιστάται όλοι οι ασθενείς που παρουσιάζονται με εξωτερική οφθαλμοπληγία να εξετάζονται και για την παρουσία anti-Musk αντισωμάτων καθώς η έγκαιρη έναρξη θεραπείας μπορεί να προφυλάξει από τον κίνδυνο αιφνίδιας επιδείνωσης της νόσου.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 26: 1054-1059, 1976.
2. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 8: 475-490, 2009.
3. Jeffrey T. Guptill, Donald B. Sanders and Amelia Evoli. Anti-musk antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 44: 36-40, 2011.
4. McConville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol* 55: 580-584, 2004.
5. Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 60: 1978-1980, 2003.
6. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 7: 365-368, 2001.
7. Caress JB, Hunt CH, Batish SD. Anti-MuSK myasthenia gravis presenting with purely ocular findings. *Arch Neurol* 62: 1002-1003, 2005.
8. Bennett DL, Mills KR, Riordan-Eva P, Barnes PR, Rose MR. Anti-MuSK antibodies in a case of ocular myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 564-565, 2006.
9. Hanisch F, Eger K, Zierz S. MuSK-antibody positive pure ocular myasthenia gravis. *J Neurol* 253: 659-660, 2006.
10. Chan JW, Orrison WW. Ocular myasthenia: a rare presentation with MuSK antibody and bilateral extraocular muscle atrophy. *Br J Ophthalmol* 91: 842-843, 2007.
11. Ai Hosaka, Hiroshi Takuma, Kiyoe Ohta and Akira Tamaoka. An Ocular Form of Myasthenia Gravis with a High Titer of Anti-MuSK Antibodies during a Long-term Follow-up. *Intern Med* 51: 3077-3079, 2012.