

ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ GRAVIS ΜΕ ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΑΡΧΟΥΣΑΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Γεώργιος Ευσταθίου¹, Κωνσταντίνος Ντασόπουλος¹, Γεωργία Καραμαντζιάννη¹, Κωνσταντίνος Σωτηρίου¹, Ιωάννης Τζάρτος², Αργυρώ Κιαμίλη¹, Βαρβάρα Αλιμπέρτη¹

¹ Νευρολογική Κλινική, ΓΝΑ «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο», Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός

² Τζάρτος Νευροδιαγνωστική, Αθήνα

Περίληψη

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται ένα σχετικά ασύνηθες περιστατικό συνύπαρξης μυασθένειας gravis με αντισώματα έναντι AchR και οπτικής νευρομυελίτιδας με αντισώματα έναντι ακουαπορίνης-4.

Η οπτική νευρομυελίτιδα (NMO ή νόσος Devic) είναι μία φλεγμονώδης νόσος του ΚΝΣ, η οποία προσβάλλει κατά κύριο λόγο το οπτικό νεύρο και το νωτιαίο μυελό. Πληττει κυρίως το γυναικείο φύλο. Το υπεύθυνο αντίσωμα είναι τάξεως IgG-1 και στρέφεται εναντίον της ακουαπορίνης-4 των αστροκυττάρων. Ο επιπολασμός της νόσου υπολογίζεται σε 5/100.000 πληθυσμού¹.

Η μυασθένεια gravis είναι μία αυτοάνοση νόσος της νευρομυϊκής σύναψης, που στην πλειονότητα των περιπτώσεων προκαλείται από την ύπαρξη αυτοαντισωμάτων τάξεως IgG-1 και IgG-3 έναντι του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης (στο 70-80% των περιπτώσεων). Η νόσος προκαλεί μυϊκή αδυναμία και κόπωση καθώς και διαταραχές της οφθαλμοκινητικότητας. Ο επιπολασμός της νόσου είναι περίπου 15/100.000².

Παρά τη σπανιότητα των δύο νοσημάτων έχουν περιγραφεί μερικά περιστατικά με συνύπαρξη μυασθένειας gravis και NMO και με βάση τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά τους πιθανολογείται αιτιολογική συσχέτιση των δύο νοσημάτων.

Λέξεις ευρητηρίου: Μυασθένεια, οπτική νευρομυελίτιδα, συνύπαρξη

COEXISTENCE OF MYASTHENIA GRAVIS WITH NEUROMYELITIS OPTICA: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Georgios Efstathiou¹, Konstantinos Ntasopoulos¹, Georgia Karamantzianni¹, Konstantinos Sotiriou¹, Ioannis Tzartos², Argyro Kiamili¹, Varvara Alimperti¹

¹ Department of Neurology, Red Cross Hospital «Korgialeneio-Benakeio», Athens

² Tzartos Neurodiagnostics, Athens

Abstract

The present article presents a relatively unusual case of coexistence of myasthenia gravis with AchR antibodies and neuromyelitis optica with AQP-4 antibodies.

Neuromyelitis optica (NMO or Devic's disease) is an inflammatory CNS disease that primarily affects the optic nerve and spinal cord. It mainly affects the female sex. The antibody responsible for the disease is of IgG-1 class and is directed against aquaporin-4 in astrocytes. The prevalence of the disease is estimated at 5/100000¹.

Myasthenia gravis is an autoimmune disease of the neuromuscular junction, which is in most cases caused by the presence of IgG-1 and IgG-3 antibodies directed against the acetylcholine receptor (70-80% of cases). The disease causes muscle weakness and fatigue as well as oculomotor disorders. The prevalence of the disease is 15/100000².

Despite the rarity of the two diseases few cases of coexistence of myasthenia gravis and NMO have been described and according to their clinical and laboratory characteristics, a causal relationship between the two diseases is possible.

Key words: Myasthenia, neuromyelitis optica, coexistence

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Πρόκειται για γυναίκα 37 ετών που εισήχθη στη Νευρολογική κλινική για διερεύνηση ορθοκυστικών διαταραχών (αδυναμία ούρησης και αφόδευσης) από εβδομάδος. Από το ατομικό της ιστορικό αναφέρεται ότι πάσχει από Μυασθένεια gravis διαγνωσμένη από 20ετίας με διπλωπία, βλεφαρόπτωση και δυσκαταποσία. Από τον παρακλινικό έλεγχο ανευρέθησαν αντισώματα έναντι AchR και υπερπλάσια θύμου. Δεν υπεβλήθη σε θυμεκτομή. Έλαβε αγωγή με πρεδνιζολόνη επί 10 χρόνια που εν συνεχεία λόγω ύφεσης των συμπτωμάτων και σύμφωνα με οδηγίες του θεράποντα ιατρού διεκόπη. Προ 10ετίας (2009) αναφέρεται επεισόδιο με θάμβος όρασης ΔΟ που αποδόθηκε σε οπτική νευρίτιδα και υποχώρησε με λήψη στεροειδών. Δεν έγινε απεικονιστικός έλεγχος. Από το οικογενειακό ιστορικό δεν αναφέρεται αυτοάνοσο νόσημα. Η μητέρα της πάσχει από ψυχρωσική συνδρομή και έχει νοσηλευθεί κατά περιόδους σε ψυχιατρικές κλινικές.

Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκαν ευρήματα μυελικού συνδρόμου: Υπαισθησία κορμού από το Θ4 δερμοτόμιο και κάτω και αμφοτερόπλευρη πυραμιδική συνδρομή με αύξηση τενοντίων αντανάκλαστικών, κλόνιο άκρου ποδός και σ. Babinski. Επίσης διαπιστώθηκε κατάργηση των κοιλιακών αντανάκλαστικών αμφοτερόπλευρα. Η κινητικότητα των κάτω άκρων ήταν φυσιολογική [σ. Mingazzini (-)]. Διαπιστώθηκε επίσης μείωση οπτικής οξύτητας (8/10), ωχρότητα οπτικής θηλής και ατροφία οπτικού νεύρου (RNFL) ΔΟ, προφανώς υπολειμματικά από την προ 10ετίας οπτική νευρίτιδα. Από την λοιπή νευρολογική εξέταση δεν διαπιστώθηκαν παθολογικά ευρήματα. Η βράδιση της ασθενούς ήταν φυσιολογική.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο

Ο συνήθης αιματολογικός έλεγχος (γενική αίματος βιοχημικός, φυλλικό οξύ, βιταμίνη B12, θυρεοειδής) ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Από τον λοιπό αιματολογικό έλεγχο ανευρέθη αυξημένος τίτλος αντιπυρηνικών αντισωμάτων (1/640). Έγινε ΟΝΠ που ανέδειξε 48 λευκά κκx με 75% λεμφοκύτταρα, γλυκόζη 51mg/dl (84mg/dl ορού) και λεύκωμα 93mg/dl. Από τον έλεγχο του ΕΝΥ δε διαπιστώθηκε η παρουσία ολιγοκλωνικών ζωνών (IgG index = 0,352). Ανευρέθη υψηλός τίτλος αντισωμάτων ορού έναντι Ακουαπορίνης-4 (1.8 nM με μέθοδο RIA). Αντισώματα έναντι Ακουαπορίνης-4 ανευρέθησαν και σε δείγμα ορού προ 5 ετών που είχε φυλαχθεί. Έγινε MRI ΘΜ

Εικόνα 1

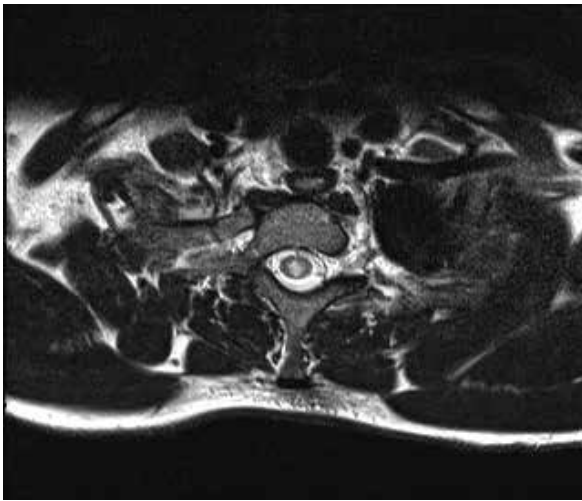


Εικόνα 2

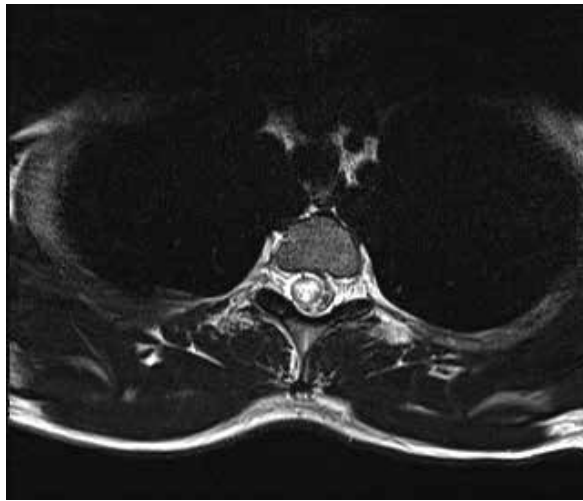


NM και διαπιστώθηκε παθολογική απεικόνιση του μυελού που αφορούσε όλη την ΘΜ (από το ύψος του Θ1 μέχρι το Θ12) με διάχυτο οίδημα και ήπια διαπλάτυνση με αυξημένη κατά τόπους ενίσχυση ιδίως από το ύψος του Θ4 και περιφερικότερα. Οι MRI εγκεφάλου-ΑΜΣΣ-ΟΜΣΣ δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα.

Εικόνα 3



Εικόνα 4



Θεραπευτικά, η ασθενής έλαβε 7ήμερη αγωγή με 1g μεθυλπρεδνιζολόνη ενδοφλέβια και εν συνεχεία τέθηκε σε per os αγωγή επίσης με μεθυλπρεδνιζολόνη. Τέθηκε ουροκαθετήρας για αντιμετώπιση της επίσχεσης. Έγινε ουροδυναμικός έλεγχος και διαπιστώθηκε άτονη κύστη. Κατά την διάρκεια της νοσηλείας της δεν παρουσίασε σημαντική βελτίωση των ορθοκυστικών διαταραχών και εξήλθε με σύσταση για διαλείποντες καθετηριασμούς ουροδόχου κύστεως και χρήση υπακτικής αγωγής. Συστήθηκε επίσης εναρξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής με αζαθειοπρίνη, την οποία η ασθενής δεν εδέχθη.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Είναι γνωστό ότι ασθενείς με μυασθένεια gravis έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης και άλλων αυτοανόσων νοσημάτων^{3,4} όπως ΣΕΛ, ρευματοειδή αρθρίτιδα, αυτόνοση θυρεοειδίτιδα και σύνδρομο Sjogren. Στους ανωτέρω ασθενείς διαπιστώνεται υψηλός τίτλος αυτοαντισωμάτων όπως αντιπυρηνικά αντισώματα, anti-dsDNA και αντικαρδιολιπινικά αντισώματα. Στην δική μας ασθενή διαπιστώθηκε ιδιαίτερα αυξημένος τίτλος αντιπυρηνικών αντισωμάτων (>1:640).

Η συνυπαρξη όμως μυασθένειας gravis και οπτικής νευρομυελίτιδας (NMO) είναι σχετικά σπάνια στη βιβλιογραφία. Ενώ η συχνότητα της μυασθένειας είναι 0.02% στον γενικό πληθυσμό, στους ασθενείς με NMO είναι πολύ μεγαλύτερη (2-3%)³.

Η μεγαλύτερη σειρά ασθενών με τον συνδυασμό μυασθένειας gravis και NMO έχει περιγραφεί το 2012 από τον Leite et al.³ με 16 συνολικά ασθενείς. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η μυασθένεια προηγείται σχεδόν πάντοτε της εκδήλωσης της NMO συνήθως 10-20 χρόνια. Τα χαρακτηριστικά της μυασθένειας σε αυτές τις περιπτώσεις είναι ότι ανευρίσκονται αντισώματα έναντι AchR, η πορεία της νόσου είναι σχετικά

καλοήθης, συνυπάρχει υπερπλάσσια θύμου ή θύμωμα και στην πλειοψηφία έχει γίνει θυμεκτομή^{3,5}. Αν και έχουν περιγραφεί και περιστατικά χωρίς θυμεκτομή^{2,6} θεωρείται σημαντικός ο ρόλος της θυμεκτομής για την εκδήλωση της NMO. Ένα άλλο ενδιαφέρον σημείο της ανωτέρω μελέτης είναι ότι οι ασθενείς παρουσίαζαν αυξημένο τίτλο anti-AqP4 στον ορό πολλά χρόνια πριν την εκδήλωση της NMO. Στην δική μας περίπτωση η NMO διαγνώστηκε 20 χρόνια μετά την εμφάνιση της μυασθένειας, η μυασθένεια ήταν ιδιαίτερα καλοήθους πορείας με διακοπή της αγωγής από 10ετίας, με ανεύρεση υπερπλάσσιας θύμου και με θετικά αντισώματα έναντι AchR. Η διαφορά από την πλειοψηφία των περισσότερων περιπτώσεων, είναι ότι δεν είχε γίνει θυμεκτομή.

Όσον αφορά την αιτιολογική συσχέτιση της μυασθένειας και της NMO, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι τα ρυθμιστικά T-κύτταρα (T reg) του θύμου αδένος είναι αναγκαία για την ρύθμιση των αυτοαντιδρώντων κυττάρων και την καταστολή της παραγωγής αυτοαντισωμάτων. Η θυμεκτομή έχει συσχετιστεί με αύξηση της συνολικής IgM ανοσοσφαιρίνης, των αντισωμάτων έναντι καρδιολιπίνης και έναντι ds-DNA καθώς και των αντιπυρηνικών αντισωμάτων⁵. Ασθενείς με μυασθένεια παράγουν αυτοαντιδρώντα T-κύτταρα έναντι της ακουαπορίνης-4 στο θύμο αδένος². Σύμφωνα με μία θεωρία⁷, η NMO σε ασθενείς με μυασθένεια μπορεί να αποτελεί παρανεοπλασματικό φαινόμενο σχετιζόμενο με θύμωμα και η ανοσολογική απόκριση έναντι της ακουαπορίνης-4 να ξεκινά από το θύμο αδένος. Στα πλαίσια αυτής της υπόθεσης η εμφάνιση της NMO χρόνια μετά τη θυμεκτομή εξηγείται από τη μετανάστευση των αυτοαντιδρώντων T-κυττάρων έναντι της ακουαπορίνης-4 σε άλλα λεμφικά όργανα και με αυτόν τον τρόπο η NMO εκδηλώνεται τόσο αργά. Αξίζει ακόμη να αναφέρουμε τη μελέτη των Wakayama et al.⁸, όπου διαπιστώνεται η παρουσία ακουαπορίνης-4 στη νευρομυϊκή σύναψη παρέχοντας

έτσι ένα σημείο σύγκλησης για την πιθανή κοινή παθογένεια των δύο νόσων (εδώ αξίζει να αναφερθεί ότι ο ανοσολογικός μηχανισμός της διασποράς επιτόπου αποτελεί ένα ενδιαφέρον σημείο σύγκλησης της παθογένεσης των δύο νοσημάτων)⁹. Έχει βρεθεί επίσης τα τελευταία χρόνια, ότι η NMO έχει συσχετιστεί και με πρόκληση μυοπάθειας¹⁰, γεγονός που δείχνει έναν ακόμα τρόπο έκθεσης αντιγόνων της νευρομυϊκής σύναψης στο ανοσοποιητικό σύστημα. Επίσης αξίζει να αναφερθεί η μελέτη των Mizrahi et al.¹⁰, όπου έγινε έγχυση αντισώματος έναντι ακουαπορίνης-4 ή του πεπτιδίου της ακουαπορίνης-4 σε πειραματικά ποντίκια με μυασθένεια. Και στις δύο περιπτώσεις τα ποντίκια παρουσίασαν επιδείνωση της μυϊκής αδυναμίας και αύξηση προφλεγμονώδων παραγόντων όπως ή IL-6. Τέλος όσον αφορά την κλινική εικόνα, θεωρείται ότι ενώ η μυασθένεια είναι σχετικά καλοήθης, η NMO τείνει να αποτελεί την κύρια αιτία αναπηρίας^{3,11} γεγονός που εν μέρει ισχύει και για την δική μας ασθενή.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Παρ' ότι η συνύπαρξη μυασθένειας gravis και NMO είναι σχετικά σπάνια, με τα μέχρι τώρα δεδομένα πιθανολογείται ότι υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση των δύο νόσων, γεγονός που μένει να αποδειχθεί στο μέλλον.

Βιβλιογραφία

1. Mealy M.A., Wingerchuk D.M., Greenberg B.M. et al. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis. *Arch Neurol* 2012;69:1176-80.
2. Balarabe S.A., Adamu M.D., Wtila M.M., Jiya N. Neuromyelitis optica and myasthenia gravis in a young Nigerian girl. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2014207362.
3. Leite M.I., Coutinho E., Lana-Peixoto M., Apostolos S., Waters P., Sato D et al. Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients. *Neurology*. 2012 May 15;78(20):1601-7.
4. Tamer S., GokceGunes H.N., Gokcal E., Yoldas T.K. Coexistence of autoimmune diseases and autoantibodies in patients with myasthenia gravis. *Neurol India* 2016;64:45-9.
5. Kister, I., Gulati, S., Boz, C., Bergamaschi, R., Piccolo, G., Oger, J., &Swerdlow, M. L. (2006). Neuromyelitis optica in patients with myasthenia gravis who underwent thymectomy. *Archives of Neurology*, 63(6), 851-856.
6. Cláudia S.K. Kay, Rosana H. Scola, Paulo J. Lorenzoni, Sven Jarius, Walter O. Arruda, Lineu C. Werneck, NMO-IgG positive neuromyelitis optica in a patient with myasthenia gravis but no thymectomy, *Journal of the Neurological Sciences*, volume 275, issues 1-2, 2008, pages 148-150.
7. Chan K.H., Kwan J.S.C., Ho P.W.L. et al. Aquaporin-4 water channel expression by thymoma of patients with and without myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2010;227:178-84.
8. Wakayama Y. Aquaporin expression in normal and pathological skeletal muscles: a brief review with focus on AQP4. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:731569.
9. Didona D., Di Zenzo G. Humoral Epitope Spreading in Autoimmune Bullous Diseases. *Front Immunol*. 2018;9:779. Published 2018 Apr 17.
10. Tehila Mizrahi, Livnat Brill, Malcolm Rabie et al., "NMO-IgG and AQP4 Peptide Can Induce Aggravation of EAMG and Immune-Mediated Muscle Weakness". *Journal of Immunology Research*, vol. 2018, Article ID 5389282, 10 pages, 2018.
11. Košta V., Bilić I., Matijaca M., Filipović Grčić P., Džamonja G. et al. Must we Treat Neuromyelitis Optica in Patients with Myasthenia Gravis More Aggressively? – A Case Report. *Austin J Clin Neurol* 2015;2(8): 1068.