

Wrodzone zespoły miasteniczne - aktualny stan wiedzy

Congenital myasthenic syndromes - the current state of knowledge

Monika Nowacka-Gotowiec , Katarzyna Kotulska-Jóźwiak 
 Klinika Neurologii i Epileptologii IP CZD, Al. Dzieci Polskich 20, Warszawa,
 DOI:10.20966/chn.2021-2022.60.480

STRESZCZENIE

Wrodzone zespoły miasteniczne (ang. congenital myasthenic syndromes-CMS) to rzadkie choroby złącza nerwowo-mięśniowego uwarunkowane genetycznie. Objawy mogą występować od okresu prenatalnego do dorosłości, najczęściej pojawiają się w pierwszych dwóch latach życia. Często początkowo podejrzewa się miopatie lub wrodzone dystrofie. Symptomy mogą być różnorodne od łagodnych, takich jak męczliwość, osłabienie mięśni nasilające się przy wysiłku do nasilonych jak epizody bezdechów prowadzące do niewydolności oddechowej zagrażającej życiu. Trudności diagnostyczne często opóźniają postawienie ostatecznego rozpoznania.

W diagnostyce różnicowej chorób nerwowo-mięśniowych u dzieci powinniśmy brać pod uwagę wrodzone zespoły miasteniczne szczególnie, że możliwe jest wdrożenie leczenia i poprawa komfortu życia pacjentów. W pracy prezentujemy aktualny stan wiedzy na temat tych rzadkich chorób oraz przedstawiamy algorytm diagnostyczny. Obecnie znanych jest około 30 mutacji odpowiedzialnych za występowanie wrodzonych zespołów miastenicznych. Na przestrzeni ostatnich 20 lat dokonano znacznego postępu jeśli chodzi o poznanie genetycznych uwarunkowań wrodzonych zespołów miastenicznych, mimo to w ponad 30-50% nadal nie udaje się ustalić podłoża genetycznego.

Słowa kluczowe: wrodzone zespoły miasteniczne, choroby złącza nerwowo-mięśniowego, podłoże genetyczne

ABSTRACT

Congenital myasthenic syndromes (CMS) are rare diseases caused by genetic defect of the neuromuscular junction. Symptoms may occur from prenatal to adulthood, most commonly in the first two years of life. Often, myopathies or congenital dystrophies are initially suspected. Symptoms can range from mild, such as fatigue, muscle weakness that worsens with exercise, to severe episodes, such as apnea leading to life-threatening respiratory failure. Diagnostic difficulties often delay the final diagnosis.

In the differential diagnosis of neuromuscular diseases in children, congenital myasthenic syndromes should be taken into account, especially since it is possible to implement treatment and improve the quality of life of patients. In this work we present the current state of knowledge on these rare diseases and present a diagnostic algorithm. Currently, about 30 mutations responsible for the occurrence of congenital myasthenic syndromes are known. Over the past 20 years, significant progress has been made in understanding the genetic makeup of congenital myasthenic syndromes, yet more than 30-50% of the genetic background still remains unknown.

Key words: congenital myasthenic syndromes, neuromuscular junction diseases, genetic background

WSTĘP

Wrodzone zespoły miasteniczne (ang. congenital myasthenic syndromes -CMS) są chorobami rzadkimi, występującymi z częstością 1,8 na milion w Hiszpanii, 9,2 przypadków na milion w Wielkiej Brytanii, warto jednak zauważyć, że z powodów problemów diagnostycznych liczby te mogą być zaniżone [1, 2].

Zaburzenia transmisji nerwowo-mięśniowej w CMS wynikają z mutacji białek zaangażowanych w strukturę bądź funkcję złącza nerwowo-mięśniowego. Zespoły te dzielimy na presynaptyczne, synaptyczne i postsynaptyczne oraz zaburzenia glikozylacji białek (patrz tab. I).

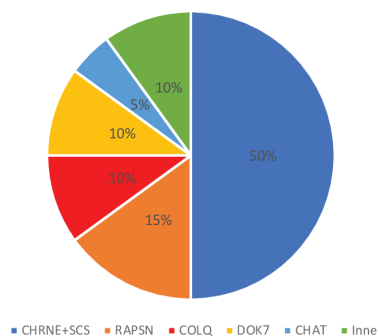
CMS są dziedziczone w sposób autosomalny recesywny z wyjątkiem zespołów wolnego kanału (slow-channel syndrome -SCS) oraz bardzo rzadkich CMS wywołanych mutacjami SYT2 czy SNP25B, które są dziedziczone autosomalnie dominująco.

Najczęściej występującymi są CMS postsynaptyczne wynikające z mutacji powodujących niedobór receptora acetylocholiny, dotyczą one 30 do 50% pacjentów w zależności od pochodzenia etnicznego. Wśród mutacji powodu-

jących niedobór receptora acetylocholiny mutacje dotyczące podjednostki epsilon są najliczniejsze (CHRNE -AChR epsilon subunit).

W populacji pacjentów amerykańskich stwierdzono, że mutacje wywołujące niedobór receptora acetylocholiny oraz RAPSN, COLQ i DOK-7 stanowiły 87 % wśród 359 pacjentów z CMS [3]. (Ryc.1.)

Ryc. 1. Częstość typów CSM (na podstawie Engela[31])
Fig.1. The frequency of CMS types (based on Engel[31])



Tab.I. Podział wrodzonych zespołów miasteczniczych**Tab.I.** CBS subtypes

Miejsce defektu Defect site	Mechanizm Mechanism	Gen Gene	Białko Protein	Częstość Frequency
Presynaptyczny Presynaptic	Defekt syntezy Ach	AChT/ChAT	acetylotransferaza choliny (ChAT)	5%
	Defekt transportu ACh	SLC5A7	presynaptyczny, zależny od sodu, transporter choliny o wysokim powinowactwie 1 (ChT)	#
	Defekt ładowania Ach do pęcherzyków synaptycznych	SLC18A3	pęcherzykowy transporter Ach (VACHT)	#
	Zaburzenia egzocytozy (transportu przez błonę)	SNAP25B	Białko synapsy (SNARE)	#
	Zab. transportu pęcherzykowego (SNARE kompleks)	UNC13A	Munc13-1	#
		SYB1/ VAMP1	Synaptobrevin	#
		SYT2	Synptoagmin—2	#
		PREPL	Propylendopeptydaza - podobna	#
		MYO9A	Myosin 9a	#
Synaptyczny Synaptic	niedobór acetylocholin-esterazy	COLQ	Acetylocholinesteraza (AChE)	10%
	Defekt błony synaptycznej	COL13A1	Kolagen typ 13 alfa 1	#
		LAMB2	laminina beta 2	#
		LAMA5	Laminina alfa 5	#
Postynaptyczny Postsynaptic	Niedobór receptorów Ach	CHRNE (CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNG)	Podjednostki receptora nikotynowego acetylocholinyl: Epsilon, alfa-1, beta-1, delta, gamma	30-50%
	Kinetyczne zmiany w funkcji AchR (Zespoły wolnego kanału -slow channel syndrome - SCS)			
	Kinetyczne zmiany w funkcji AchR (Zespoły szybkiego kanału- fast channel syndrome - FSC)			
	Defekt kanału sodowego	SCN4A	kanal sodowy alfa4	#
		PLC	plektyna	#
	Defekt grupowania AChR/ defekty płytki końcowej	DOK7	Kinaza 7	10%
		RAPSN	Rapsyna	15%

		AGRN	Agryna	#
		LRP4		#
		MUSK	Mięśniowo-specyficzna kinaza tyrozynowa	#
Zaburzenia glikozylacji Glycosylation defects	Defekty glikozylacji białek	ALG2	Alfa-1,3-mannosyltransferaza	#
		ALG14	UDP-N-Acetylglikozaaminyltransferaza	#
		DPAGT1	Dolichylfosfataza (UDP-N-acetylglikozamina)	#
		GFPT1	Glutaminofruktozo-6-fosfotransaminaza	3%
		GMPPB	GDP-mannozopyrofosforylaza	#

Oznaczenia w tabeli:

Pogrubienie w tabeli - najczęstsze postacie CMS; # – < 1%

(Częstość występowania CMS w grupie pacjentów ze zdiagnozowanymi CMS -grupa 359 pacjentów - na podstawie Engela [3])

Symbols in the table:

In bold – the most common forms of CMS; # – < 1%

CMS frequency in the group of patients diagnosed with CMS – group of 359 patients - based on Engel [3])

Według Natera-de Benito w Hiszpanii najczęstszą mutacją wywołującą CMS jest mutacja CHRNE – dotyczy 27% pacjentów, drugą co do częstości jest mutacja RAPSN. Badania w populacji angielskiej wykazały, że najczęstszymi mutacjami wywołującymi CMS są: RAPSN (30%), COLQ (20%), DOK7(20%), CHRNE (19%) [1]. Wg Parra najczęstsze w Wielkiej Brytanii są mutacje CHRNE, RAPSN i DOK7 i występują z częstością odpowiednio- 3.4, 2.5 i 1.6 na mln dzieci [2]. Nadal nie udaje się ustalić podłoża genetycznego w ponad 30%-50% klinicznie zdiagnozowanych CMS [4, 5].

Obraz kliniczny

Objawy kliniczne mogą występować od okresu prenatalnego do dorosłości, najczęściej pierwsze pojawiają się w pierwszych 2 latach życia. W przypadku symptomów od urodzenia – najczęstszymi u noworodków są: hipotonia, zaburzenia karmienia, ptoza, może także występować niewydolność oddechowa, stridor krtaniowy i przykurcze w stawach [4].

W przypadku objawów w pierwszych dwóch latach życia – najczęściej opisywano męczliwość mięśni, ptozę, opóźnienie rozwoju psychoruchowego oraz incydenty niewydolności oddechowej.

Łatwa męczliwość mięśni i ich osłabienie podobnie jak w miastonii dotyczą różnych grup mięśni. Objawy mogą dotyczyć mięśni oczu i prezentować się jako: opadanie powiek, zaburzenia ruchomości gałek ocznych, zez, opóźniona reakcja źrenic na światło. Przy osłabieniu mięśni twarzy – często widzimy otwartą buzię, „gapowaty” wyraz twarzy, owal twarzy może być wydłużony. W przypadku zajęcia mięśni opuszkowych występują problemy z karmieniem, połykaniem, krztuszenie się, mowa nosowa. Problemy oddechowe – bezdech, wynikające z osłabienia/porażenia mięśni opuszkowych mogą być wywołane wysiłkiem, infekcją, stresem.

U części pacjentów osłabienie mięśni dotyczy głównie mięśni proksymalnych (tj. obręczy barkowej i biodrowej) i jest określane jako podtyp CMS z zajęciem mięśni obręczy (limb-girdle CMS tj. LG-CMS) w tych przypadkach zajęcie mięśni twarzy czy mięśni opuszki może być słabo wyrażone lub nie występować. Wówczas w obrazie choroby dominują problemy z chodzeniem i częste upadki [6]. Rzadko opisywano późny początek objawów w 2 lub 3 dekadzie życia pod postacią trudności w codziennym życiu takich jak chodzenie po schodach czy bieganie w przypadkach mutacji: GMPPB, GFPT1, MUSK i SCS.

Osłabienie mięśni osiowych pod postacią zespołu opadania głowy opisano w przypadkach CMS wywołanych mutacjami - SCS, DOK7, RAPSN i COLQ [1, 7].

Ostre objawy oddechowe – epizody bezdechów mogą być związane z mutacją RAPSN i ChAT, ale opisywano je także w mutacji COLQ z fenotypem o ciężkim przebiegu.

W rzadko występujących mutacjach opisano także zaburzenia funkcji poznawczych czy niepełnosprawność intelektualną [8].

W przypadku mutacji DOK7 często stwierdzano po urodzeniu - stridor krtaniowy i zaburzenia karmienia, niektórzy pacjenci wymagali wsparcia oddechowego w pierwszych tygodniach życia lub tracheotomii. U starszych dzieci spożywanie posiłków było wydłużone (powyżej 30 minut) i obserwowano problemy z przeżuwaniami pokarmów (preferowanie miękkich pokarmów), kilkoro dzieci miało gastrostomię. Męczliwość mięśni stwierdzano między 2 a 5 rokiem życia – co prawdopodobnie wynikało z trudności w wykonaniu powtarzalnych ćwiczeń celem oceny klinicznej dziecka. Klasyczny fenotyp wg Rodriguez Cruz to dziecko z zaburzeniami chodzenia, osłabieniem mięśni obręczy i osiaganiem kamieni milowych o czasie w wywiadzie, często stwierdza się także ptozę ale bez oftalmoparezy [6, 8-9].

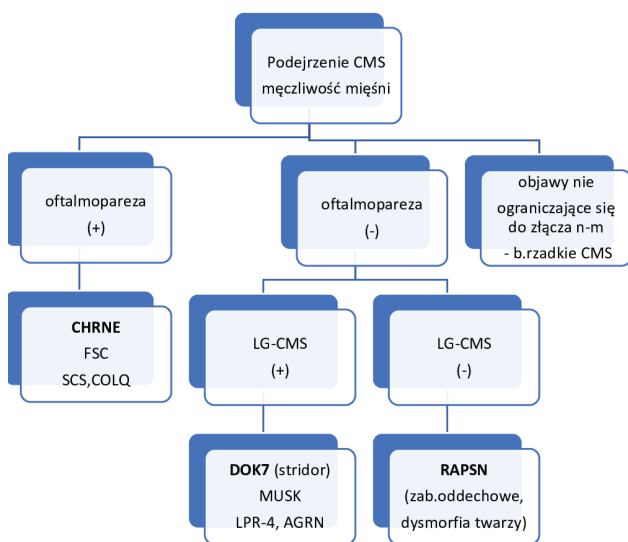
W przypadku mutacji COLQ klasyczny fenotyp to początek objawów w okresie noworodkowym lub wczesnodziecięcym pod postacią ptozy, oftalmoparezy, uogólnionej męczliwości oraz zaburzeń oddechowych [8].

Opisano także przypadki o początku prenatalnym w zespole Escobar z artrogrypozą, płodową akinezą związane z mutacją CHRNG kodującą podjednostkę gamma płodowej formy receptora acetylocholinyl. Artrogrypozę i płodową akinezę opisano także w mutacjach DOK7, RAPSN, CHRNA1 i CHRND. Należy zwrócić uwagę na wywiad rodzinny – niewyjaśnione zgony dzieci w rodzinie.

Rodriguez Cruz w swojej pracy przedstawił propozycję algorytmu diagnostycznego w oparciu o obecność niedowładu mięśni gałkoruchowych oraz osłabienia mięśni obręczy - jako główne czynniki różnicujące w diagnostyce CMS, w oparciu o tą pracę przedstawiamy schemat diagnostyczny [8]. (Ryc. 2)

Ryc. 2. Uproszczony algorytm diagnostyczny (na podstawie Rodrigueza Cruz[8])

Fig.2. Simplified diagnostic algorithm (based on Rodriguez Cruz[8])



Diagnoza

W przypadkach hipotonii od urodzenia lub nawracających zaburzeń oddechowych (epizodów niewydolności oddechowej), objawów ocznych – takich jak opadanie powiek, niedowład mm. gałkoruchowych - zwykle bez objawów podwójnego widzenia oraz w przypadkach występowania w pierwszej dekadzie życia objawów osłabienia mięśni: twarzy, mięśni opuszkowych czy mięśni kończyn w diagnostyce różnicowej powinny zostać uwzględnione CMS. Rutyną powinno być podejrzewanie CMS u pacjenta z klinicznymi objawami miopatii przy prawidłowym lub niespecyficznym wyniku biopsji mięśnia i przy obecności znacznego osłabienia mięśni [7].

Rozpoznanie CMS stawiamy w przypadku objawów klinicznych, przy braku przeciwciał przeciw receptorom acetylocholinyl (anty-AchR) i przeciwciał przeciw mięśniowej swoistej kinazie tyrozyny (muscle-specific kinase-MuSK- anyt-MuSK) oraz przy stwierdzeniu jednego

czynnika z wymienionych: dodatniej próbie nużliwości (repetitive nerve stimulation - RNS) lub genetycznie potwierdzonej mutacji wywołującej CMS i /lub poprawy po leczeniu pirydostygminą. U pacjentów z podejrzeniem miastonii przy ujemnej serologii anty-AChR oraz anty-MuSK powinno się oznaczyć także przeciwciała przeciwko- receptorowi drobnocząsteczkowej lipoproteiny 4 (low-density lipoprotein receptor-related protein 4 -LRP-4, anty-LRP-4), które są dodatnie w ponad 18 % .[10] Obecność przeciwciał anty-MuSK czy anty-LRP-4 u dzieci to według Parra przypadki bardzo rzadkie - na przestrzeni 5 lat u 5 dziewczynek stwierdzono przeciwciała anty-MuSK (co stanowi 5% dzieci z miastenią) przy obecności miastonii z dodatnimi przeciwciałami anty-AchR u 1,1- 2 dzieci na milion na rok [2]. W przypadku, gdy wyniki próby nużliwości nie wykazują zaburzeń przewodzenia nerwowo-mięśniowego, zalecana jest próba terapeutyczna z pirydostygminą w warunkach szpitalnych. Powinno się unikać podawania pirydostygminy w przypadku podejrzenia mutacji COLQ, DOK7, MUSK AGRN, LRP4 lub zespołów wolnego kanału (SCS), gdyż obserwowano pogorszenie stanu klinicznego, nasilenie objawów. W tych przypadkach podajemy salbutamol (DOK7, COLQ) lub fluoksetynę (SCS) [4, 9]. Badanie przeciwciał anty-AChR, anty-MuSK powinny być wykonywane u pacjentów powyżej 1 roku życia (nie opisano miastonii poniżej 12 miesiąca życia) oraz u niemowląt z artrogrypozą nawet, jeśli u matki nie ma objawów miastonii [4, 7].

Badanie EMG

W przypadku podejrzenia zaburzeń złącza nerwowo-mięśniowego powinniśmy wykonać elektrostymulacyjną próbę nużliwości (RNS) z mięśnia wykazującego osłabienie, w przypadku ujemnej próby konieczne jest badanie EMG pojedynczego włókna mięśniowego – (ang. Single Fiber EMG – SFEMG). Obecnie w renomowanych ośrodkach pediatrycznych wykonuje się stymulowane SFEMG (określane także jako SPACE- stimulated potential analysis with concentric needle electrodes) [11].

Badanie polega na ocenie potencjałów mięśniowych w mięśniu okrężnym oka po stymulacji nerwu twarzowego bodźcem poniżej 1 mA przy pomocy elektrody igłowej monopolarnej, badanie wykonywane jest w znieczuleniu miejscowym - a jeżeli jest taka potrzeba w znieczuleniu ogólnym. Elektrode stymulacyjną umieszcza się w okolicy gałzki jarzmowej nerwu twarzowego a odpowiedzi odbiera przy pomocy igły koncentrycznej umieszczonej w mięśniu okrężnym oka. Według dostępnej literatury niemowlęta w 6 tygodniu życia były badane tą techniką. Normy wynoszą: od urodzenia do 1 roku życia - 45 μ s , między 1 a 2 rokiem życia 32-33 μ s oraz powyżej 2 roku życia – 26 μ s. Czulość badania wynosi 84%, jest niższa niż SFEMG co wynika prawdopodobnie z tego, że w przypadku mutacji GMPPB wykazano, że mięsień okrężny oka nie jest zajęty. W przypadku podejrzenia mutacji GMPPB czułym mięśniem jest mięsień zginacz palców [11].

W przypadku ujemnej próby nużliwości z mięśnia zajętego klinicznie wykonanie SF-EMG lub SPACE powinno

być rutyną według wytycznych włoskich. Maggi uważa, że w przypadku dzieci badanie powinniśmy rozpoczynać od SF-EMG [7].

W przypadku stwierdzenia dekrementu (różnica pomiędzy IV-V a I odpowiedzią powyżej 10%) w próbie nużliwości powinniśmy wykonać standardowe badanie neurograficzne oraz EMG, aby wykluczyć inne przyczyny dodatniej próby RNS. Próba ta może być dodatnia w innych chorobach nerwowo-mięśniowych - patrz tab. II.

Tab.II. Dodatnia próba RNS - konieczne wykluczenie

Tab.II. Decrement on RNS - rule out other diseases

Dodatnia próba RNS –diagnostyka różnicowa /konieczne wykluczenie/:
Miastenia - przeciwciała anti- AChR /MuSK/LRP-4
Miopatia – biopsja mięśnia/MRI mięśni*
Neuropatia w NCS/EMG – SMA I-III, ALS, CMS – LEMS podobne
Botulizm – neurotoksyna botulinowa w kale
*uwaga: niektóre wrodzone miopatie – poprawiają się po zastosowaniu pirydostygminy, salbutamolu

W niektórych zespołach miastenicznych obserwujemy podwójną odpowiedź na stymulację (repetitive CMAP) – opisywano ją w SCS, COLQ co może ukierunkować diagnostykę genetyczną, ale może także wynikać z przedawkowania leków (pirydostygminy) [7].

W przypadku presynaptycznych postaci CMS w badaniu RNS obserwujemy obraz jak w zespole Lamberta-Eatona (LEMS).

W trakcie diagnostyki różnicowej u pacjentów z podejrzeniem CMS wykonuje się często biopsję mięśnia, która może wykazywać niespecyficzne zmiany miogenne- najczęściej stwierdzano przewagę włókien typu 1[4]

Przy podejrzeniu ocznej postaci miastonii możemy także przeprowadzić próby kliniczne. Objaw Cogana (objaw drgania powieki) to drganie górnej powieki po spojrzeniu

prosto z pozycji ciągłego patrzenia w dół, często stwierdzany w miastonii. Test z użyciem lodu (ice pack test) - polega na zmierzeniu szerokości szpary powiekowej w przypadku opadania powieki, następnie umieszczamy na powiece woreczek z lodem na 2 minuty, po usunięciu lodu - ponownie mierzymy szerokość szpary powiekowej. Poszerzenie szpary powiekowej o 2 mm świadczy o wyniku dodatnim (w przypadku dziecka można także wykonać zdjęcie przed i po położeniu lodu i dokonać pomiaru ze

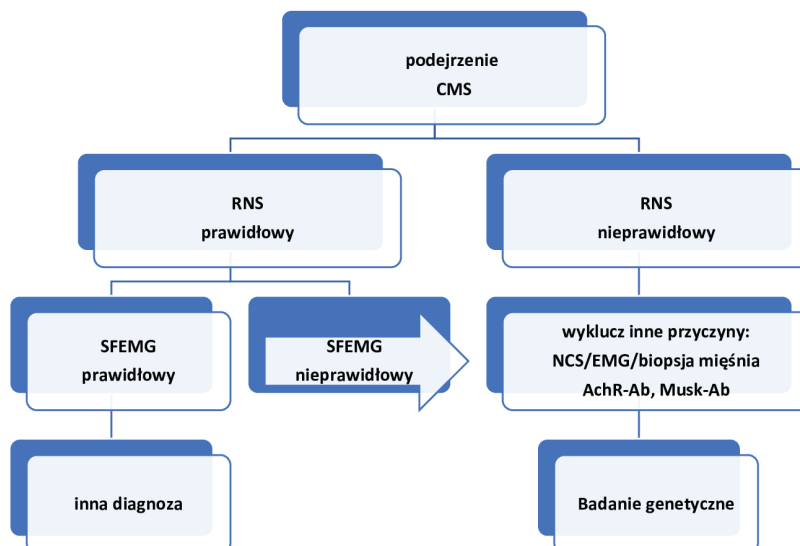
zdjęcia). Alternatywną metodą jest test wypoczynku (rest test/sleep test). Po zbadaniu pacjent jest proszony o odpoczynek (zamknięcie powiek) przez 30 minut, następnie powtarza się pomiary szerokości szpary powiekowej. Test wypoczynku jest mniej czuły niż test z użyciem lodu oraz trudny do przeprowadzenia u mniejszych dzieci [12].

Próba z edrofonium (Tensilon) – jest obecnie rzadko stosowana ze względu na ryzyko bradykardii i asystolii, jeśli jest przeprowadzana powinno się ją wykonywać w warunkach intensywnego nadzoru.

W przypadkach, gdy próba nużliwości jest negatywna, a podejrzenie kliniczne wysokie możemy rozważyć podanie pirydostygminy lub salbutamolu (podejrzenie mutacji DOK 7, COLQ) w trakcie hospitalizacji jako próbę kliniczną [7]. (Ryc. 3)

Ryc. 3. Schemat badań diagnostycznych przy podejrzeniu CMS (wg Maggi[7])

Fig.3. Diagnostic flow chart (based on Maggi[7])



Zespoły miasteniczne towarzyszące miopatiom

Powinniśmy pamiętać, że zaburzenia transmisji nerwo-mięśniowej (dodatnia próba nużliwości oraz korzystny efekt stosowania pirydostygminy może wystąpić także w przypadkach miopatii z centralnie ułożonymi jądrami (centronuclear myopathy) w przypadku mutacji BIN1 (amfifizyna), DNMT2 (dynamina 2), w miopatii miotubularnej (MTM1), TPM3 (tropomiozyna3) oraz mutacji RYR i desminopatiach [3]. Opisano także korzystne działanie salbutamolu w niektórych miopatiach.

Badania genetyczne

Obecnie badania genetyczne w kierunku CMS przeprowadza się metodą sekwencjonowania nowej generacji (new generation sequencing - NGS) wykorzystując testy poszukujące znane mutacje wywołujące CMS lub w przypadku poszukiwania nowej mutacji stosujemy metodę sekwencjonowania całego eksomu (whole-exome sequencing-WES). Badanie WES może pominąć duże delecje lub duplikacje, które identyfikuje się metodą hybrydyzacji in situ. W przypadku stwierdzenia nowych mutacji podejrzanych o wywołanie CMS konieczne są badania in-vitro potwierdzające patogenność.

Leczenie

Obecnie jedynie leczenie objawowe jest dostępne w przypadku wrodzonych zespołów miastenicznych. Należy pamiętać, że leki powinny być dostosowane do rodzaju mutacji wywołującej CMS. Stosuje się agonistów cholinergicznym (pirydostygmina, 3,4-diaminopyridyna- 3,4-DAP), agonistów adrenergicznych (salbutamol (albuterol) i efedryna) i blokery receptorów acetylocholino (fluoksetyna, chinidyna). Najczęściej stosowana jest pirydostygmina (Mestinon), która jest zalecana w CMS związanych z mutacjami receptora acetylocholino, natomiast może powodować pogorszenie objawów w CMS związanych z mutacjami: COLQ, DOK7 czy w zespołach wolnego kanału (SCS). Pirydostygmina jest nieskuteczna w przypadku CMS wywołanych mutacjami: COL13A1, SNAP25.

CMS z zajęciem mięśni obręczy (LG-CMS) spowodowane przez mutację genów (takich jak - DOK7, AGRN, LRP4, MUSK i COLQ) wykazują brak odpowiedzi lub pogorszenie objawów po pirydostygminie, natomiast LG-CMS spowodowane przez geny zaangażowane w procesy glikozylacji (takie jak- GFPT1, DPAGT1, ALG2, ALG14 i GMPPB) odnoszą korzyść z takiego leczenia [13].

Powinniśmy także zwrócić uwagę, że agoniści cholinergiczni (pirydostygmina,3,4-DAP) są skuteczni w ciągu 1-2 godzin od podania, natomiast w przypadku fluoksetyny, chinidyny, efedryny czy salbutamolu efekt leczenia uzyskujemy powoli w ciągu dni, tygodni czy miesięcy. W przypadku CMS związanego z kanałem sodowym (mutacja SCN4A)– zarówno pirydostygmina jak i acetazolamid mogą być skuteczne. (Tab. III)

Podsumowanie

Wrodzone zespoły miasteniczne stanowią wyzwanie dla neurologów dziecięcych zarówno w zakresie diagno-

styki jak i leczenia. Powinniśmy pamiętać o tych chorobach rzadkich w przypadku podejrzenia choroby nerwo-mięśniowej ze względu na możliwość poprawy jakości życia u tych pacjentów po włączeniu leczenia.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Natera-de Benito D., Töpf A., Vilchez JJ., et al.: Molecular characterization of congenital myasthenic syndromes in Spain. *Neuromuscul Disord.* 2017 Dec; 27: 1087-1098.
- [2] Parr J.R., Andrew M.J., Finnis M., et al.: How common is childhood myasthenia? The UK incidence and prevalence of autoimmune and congenital myasthenia. *Arch Dis Child* 2014; 99: 539–542.
- [3] Engel AG.: Congenital Myasthenic Syndromes in 2018. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018 Jun 12; 18: 46.
- [4] Kinali M., Beeson D., Pitt MC., et al.: Congenital myasthenic syndromes in childhood: diagnostic and management challenges. *J Neuroimmunol.* 2008 Sep 15; 201-202: 6-12.
- [5] Abicht A., Dusl M., Gallenmüller C., et al.: Congenital myasthenic syndromes: achievements and limitations of phenotype-guided gene after- gene sequencing in diagnostic practice: a study of 680 patients. *Hum Mutat.* 2012; 33: 1474-1484.
- [6] Lorenzoni P.J., Kay CSK., Arndt RC., et al.: Congenital myasthenic syndrome due to DOK7 mutation in a cohort of patients with 'unexplained' limb-girdle muscular weakness. *J Clin Neurosci.* 2020 May; 7 5: 195-198.
- [7] Maggi L., Bernasconi P., D'Amico A., et al.: Italian recommendations for diagnosis and management of congenital myasthenic syndromes. *Neurol Sci.* 2019 Mar; 40: 457-468.
- [8] Rodríguez Cruz PM., Palace J., Beeson D.: The Neuromuscular Junction and Wide Heterogeneity of Congenital Myasthenic Syndromes. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 5; 19: 1677.
- [9] Klein A., Pitt MC., McHugh JC., et al.: DOK7 congenital myasthenic syndrome in childhood: early diagnostic clues in 23 children. *Neuromuscul Disord.* 2013 Nov; 23: 883-891.
- [10] Zisimopoulou P., Evangelakou P., Tzartos J., et al.: A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun.* 2014 Aug; 52: 139-145.
- [11] Pitt MC.: Use of stimulated electromyography in the analysis of the neuromuscular junction in children. *Muscle Nerve.* 2017 Nov; 56: 841-847.
- [12] Peragallo JH.: Pediatric Myasthenia Gravis. *Semin Pediatr Neurol.* 2017 May; 24: 116-121.
- [13] O'Connor E., Topf A., Zahedi R.P., et al.: Clinical and research strategies for limb-girdle congenital myasthenic syndromes *Ann N Y Acad Sci,* 1412 (2018), pp. 102-112.

Tab.III. Leki stosowane w CMS - (na podstawie Maggi [7])

Tab.III. Drags used for CMS- (based on Maggi [7])

Lek Drug	Dawka Dose	Wskaźania Indications	Przeciwwskazany- unikać/uwagi Contraindicated/limitation to use
Mestinon (Pirydostygmina)	Dzieci: 4-6 mg/kg/d (początkowo: 1 mg/kg /d) Dorośli:240-480 mg/d w 4-6 dawkach (pocz.120 mg/d)	CHRNE, RAPSN, CHAT, GFPT1, DPAGT1,ALG2, ALG14	COLQ, SCS, DOK7,MUSK, AGRN, LRP4,
Firdapse* (amifamprydyna, , 3,4-diaminopyridine-3,4-DAP)	Dzieci:1 mg/kg/d w 3-4 dawkach (pocz.0,25-0,5 mg/kg/d Dorośli:10 mg 3-4 x dz max. 1 mg/kg/d	AchR, RAPSN,DOK7	COLQ,SCS,
Salbutamol (albuterol)	Dzieci: 2-6 r.ż. 0,1 mg/kg/d 7-11 r.ż 4-6 mg/d Dorośli i > 12 r.ż: 4-12 mg/dz w 2-3 dawkach	COLQ,SCS, DOK7, MUSK, AGRN, AchR	Kontrola RR i EKG przed i w trakcie leczenia ryzyko: bezsenność, HT,
Ephedrine*	Dzieci: pocz.0,5-1 mg/kg/d do 3 mg/kg/d w 3 dawkach dorośli: 45-90 mg/d w 2-3 dawkach	DOK7, COLQ	Kontrola RR i EKG przed i w trakcie leczenia ryzyko: bezsenność, HT, rozdrażnienie
Seronil (Fluoksetyna)	Dorośli: 80-100 mg/d Dzieci – maks. dawka nie ustalona	SCS	EKG przed włączeniem leku (ryzyko wydłużenia QT) Odstawić – przy myślach samobójczych
Quinidine* (chinidinum)	15-60 mg/kg/d w 4-6 dawkach Dorośli: 600 mg/d w 3 dawkach	SCS	EKG i poziom leku - kontrola zalecana

*- leki niedostępne w Polsce

Adres do korespondencji:

Monika Nowacka-Gotowiec, Klinika Neurologii i Epileptologii IP CZD Pracownia PW i EMG, Al. Dzieci Polskich 20, Warszawa;
e-mail: m.nowacka-gotowiec@ipczd.pl