

Bölüm 30

NÖROMÜSKÜLER BİLEŞKE BOZUKLUKLARI VE MİYASTENİA GRAVİS

Mustafa ÇETİNER¹

GİRİŞ

Nöromusküler kavşak hastalıklarını kazanılmış nöromusküler hastalıklar ve kalıtsal nöromusküler hastalıklar olarak iki sınıfa ayırabiliriz (Tablo 1). Bunlar, İmmun aracılı miyastenia gravis (MG), Lambert Eaton miyastenik sendrom (LEMS) ile anaerob clostridium botulinum tarafından üretilen nörotoksinlere maruz kalma sonucu ortaya çıkan botulizm ve genetik kökenli konjenital miyastenik sendromlardır (KMS) (1,2). Bu bozuklukların ortak özelliği kas güçsüzlüğü olsa da klinik bulgular, laboratuvar bulguları, tanısal testler ve tedavi açısından farklılıklar gösterirler (3).

Tablo 1: Nöromusküler kavşak hastalıklarının sınıflaması

A-Edinsel nöromusküler hastalıklar
1.Presinaptik
a. Lambert Eaton miyastenik sendrom
b. Botulizm
2.Post-sinaptik
a. Miyastenia gravis
B-Kalıtsal nöromusküler hastalıklar (Konjenital miyastenik sendromlar)
a. Presinaptik
b. Sinaptik
c. Postsinaptik

Nöromusküler ileti

Nöromusküler kavşak (NMK), motor nöronların kas hücreleri ile iletişim kurdukları alandır. Presinaptik bölge, sinaptik aralık ve postsinaptik kas membranı olarak üç bölümden oluşur.

Nöromusküler kavşağının çalışma mekanizması: Aksiyon potansiyeli akson terminaline ulaşır (1), akson terminalinin uç kısmındaki presinaptik zar da bulunan voltaj kapılı kalsiyum kanalları açılır ve hücre içine kalsiyum girer (2). İçeri giren kalsiyum çeşitli proteinler yardımıyla akson terminalinde presinaptik alanda içinde asetilkolin (ACh) bulunan salgı keseciklerinin sinaptik aralığa boşalmasını sağlar (3). Salınan Ach, Postsinaptik bölgede kas hücresinin zarında sodyum kanallarının üzerinde bulunan ACh reseptörlerine tutunur ve postsinaptik zar da potansiyel değişikliğine neden olur. Son Plak Potansiyeli (SPP) olarak adlandırılan bu potansiyel değişikliği kritik bir değeri aşarsa bir aksiyon potansiyelinin gelişip yayılmasına neden olur. Voltaj kapılı sodyum kanalları SPP'ye yanıt olarak açılarak kas aksiyon potansiyelini tetikler, bu da sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonlarının salınmasına yol açar. Kalsiyum iyonları kas kasılmasına yol açan troponin C'ye bağlanır (1,4,5).

Bozulmuş iletim koşulları altında, yetersiz presinaptik ACh salınımı nedeniyle veya alternatif

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD. Kütahya/ Türkiye, mustafa.cetiner@ksbu.edu.tr

ze zayıflık, yaygın solunum güçlüğünün görüldüğü ilerleyici seyirli ciddi hastalıktır. Piridostigmin ve 3,4-DAP kontrendikedir ancak bazı hastaların Beta2-adrenerjik agonistlere cevabı iyidir (77).

Sonuç

Nöromusküler ileti mekanizmasındaki bozukluklar nöromusküler kavşağın edinilmiş veya kalıtsal hastalıkların oluşmasına neden olur. İleti mekanizmasındaki patofizyolojik değişikliklerin ortaya konulması bize tanı aşamasında büyük katkı sağlamaktadır. Tedavide semptomatik ve immün-süpresan ajanların kullanılması ile birlikte patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılması bu hastalıkların tedavisinde daha spesifik tedavi uygulama seçenekleri sunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Nöromusküler kavşak, Miyastenia gravis, Lambert Eaton miyastenik sendromu, Botulizm

KAYNAKLAR

- Liang CL, Han S. Neuromuscular junction disorders. *PM R*, 5 (5), 81-88. Doi: 10.1016/j.pmrj.2013.03.016
- 2018). *Tanı ve Tedavi Rehberi*. (<https://www.noroloji.org.tr/menu/34/tani-ve-tedavi-rehberi>).
- Jacob S, Viegas S, Lashley D, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis and other neuromuscular junction disorders. *Pract Neurol*, 9 (6), 364-371. doi:10.1136/jnnp.2009.193912
- Spillane J, Beeson DJ, Kullmann DM. Myasthenia and related disorders of the neuromuscular junction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81 (8), 850-857. doi: 10.1136/jnnp.2008.169367
- Huang K, Luo YB, Yang H. Autoimmune Channelopathies at Neuromuscular Junction. *Front Neurol*, 17 (10), 516. doi:10.3389/fneur.2019.00516
- Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*, 14 (10), 1023-1036. doi:10.1016/S1474-4422(15)00145-3
- Lee JI, Jander S. Myasthenia gravis: recent advances in immunopathology and therapy. *Expert Rev Neurother*, 17 (3), 287-299. doi: 10.1080/14737175.2017.1241144
- Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol*, 175 (3), 408-18. doi: 10.1111/cei.12217
- Alkhwajah NM, Oger J. Late-onset myasthenia gravis: a review when incidence in older adults keeps increasing. *Muscle Nerve*, 48 (5), 705-710. doi: 10.1002/mus.23964
- Gregersen PK, Kosoy R, Lee AT, et al. Risk for myasthenia gravis maps to a (151) pro-ala change in TNIP1 and human leukocyte antigen-B*08. *Ann Neurol*, 72 (6), 927-935. Doi: 10.1002/ana.23691
- Marx A, Pfister P, Schalke B, et al. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev*, 12: 875-884.
- Guptill JT, Yi JS, Sanders DB, et al. Characterization of B cells in muscle-specific kinase antibody myasthenia gravis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2 (2), e77. doi: 10.1212/NXI.0000000000000077
- Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest*, 116 (11), 2843-2854. Doi: 10.1172/JCI29894
- Lefvert AK, Bergstrom K. Acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: purification and characterization. *Scand J Immunol*, 8 (6), 525-533. Doi: 10.1111/j.1365-3083.1978.tb00552.x
- Meriglioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev Clin Immunol*, 8 (5), 427-438. Doi: 10.1586/eci.12.34
- Eymard B. Antibodies in myasthenia gravis. *Rev Neurol*, 165 (2), 137-143. Doi: 10.1016/j.neurol.2008.11.020
- Kerty E, Elsaï A, Argov Z, et al. EFNS/ENS guidelines for the treatment of ocular myasthenia gravis. *Eur J Neurol*, 21 (5), 687-693. Doi: 10.1111/ene.12359
- Şirin NG Tanrıdağ T, (Ed), *Nöromusküler Kavşak Hastalıkları* (44). Ankara: Türkiye Klinikleri
- Heldal AT, Owe JF, Gilhus NE, et al. Seropositive myasthenia gravis: a nationwide epidemiologic study. *Neurology*, 73 (2), 150-151. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ad53c2
- Grob D, Brunner N, Namba T, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 37 (2), 141-149. Doi: 10.1002/mus.20950
- Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurol Clin*, 36 (2), 253-260. doi: 10.1016/j.ncl.2018.01.002.
- Oh SJ, Morgan MB, Lu L, et al. Racial differences in myasthenia gravis in Alabama. *Muscle Nerve*, 39 (3), 328-332. Doi: 10.1002/mus.21191.
- Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yılmaz V, et al. Clinical comparison of anti-MuSKvs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology*, 68 (8), 609-611. Doi: 10.1212/01.wnl.0000254620.45529.97
- Zisimopoulou P, Brenner T, Trakas N, et al. Serological diagnostics in myasthenia gravis based on Novel assays and recently identified antigens. *Autoimmun Rev*, 12 (9), 924-930. Doi: 10.1016/j.autrev.2013.03.002
- Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve*, 44 (1), 36-40. Doi: 10.1002/mus.22006
- Grob D, Arsura EL, Brunner NG, et al. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann New York Acad Sci*, 505, 472-499. Doi: 10.1111/j.1749-6632.1987.tb51317.x
- Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. *QJM*, 102 (2):97-107. Doi: 10.1093/qjmed/hcn152
- Hantai D, Richard P, Koenig J, Eymard B. Congenital myasthenic syndromes. *Curr Opin Neurol*, 17 (5): 539-551. Doi: 10.1097/00019052-200410000-00004
- Massey JM, De Jesus-Acosta C. Pregnancy and myasthenia gravis. *Continuum (Minneapolis)*, 20 (1), 115-127.

- Doi: 10.1212/01.CON.0000443840.33310.bd
30. Plauche WC. Myasthenia gravis. *Clin Obstet Gynecol*, 26 (3), 592–604.
 31. Tellez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L, Salinas V, et al. Myasthenia gravis and pregnancy: clinical implications and neonatal outcome. *BMC Musculoskeletal Disord*, 5, 42. Doi: 10.1186/1471-2474-5-42
 32. Thompson PA, Awuku YA, Masiowski P, et al. Anti-musk Myasthenic Crisis in the Puerperium: The Management Dilemma. *BJMMR*, 10 (7), 1-5. Doi: 10.9734/BJMMR/2015/20381
 33. Neves AR, Monteiro P, Matos A, et al. Anti-MuSK-positive myasthenia gravis diagnosed during pregnancy: new challenges for an old disease? *BMJ Case Rep*, 2015. doi: 10.1136/bcr-2014-207708.
 34. Mahadeva B, Phillips LH, Juev VC. Autoimmune Disorders of Neuromuscular Transmission. *Semin Neurol*, 28 (2), 212-227. Doi: 10.1055/s-2008-1062260
 35. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *The Lancet Neurol*, 8 (5), 475-490. Doi: 10.1016/S1474-4422(09)70063-8
 36. AAEM Quality Assurance Committee. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Practice parameter for repetitive nerve stimulation and single fiber EMG evaluation of adults with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Summary statement. *Muscle Nerve*, 24 (9):1236-1238. Doi: 10.1002/mus.1139
 37. Nalbantoğlu M, Uzun Adatepe, N. (2015). Miyastenia Gravis ve Diğer Nöromusküler İleti Bozukluğu Hastalıkları. Akın Eraslan BALCI (Ed). *Mediyasten Hastalıkları ve Cerrahisi* (229-246) (Online)
 38. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*, 16 (7), 459-467. Doi: 10.1016/j.nmd.2006.05.006
 39. Serdaroğlu P, Deeymeer F. 2019. İstanbul tıp. Kas ve Nöromusküler kavşak hastalıkları. Emre Öge, Betül Baykan, Başar Bilgiç. *Nöroloji e- ders kitabı*.
 40. Yamamoto D, Imai T, Tsuda E, et al. Effect of local cooling on excitation-contraction coupling in myasthenic muscle: another mechanism of ice-pack test in myasthenia gravis. *Clin. Neurophysiol*, 128 (11), 2309–2317. Doi: 10.1016/j.clinph.2017.08.030
 41. Drachman DB. Myasthenia Gravis. *Semin Neurol*, 36 (5), 419-424. DOI: 10.1055/s-0036-1586265
 42. Tsinzerling N, Lefvert A-K, Matell G, et al. Myasthenia gravis: a long term follow-up study of Swedish patients with specific reference to thymic histology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78 (10), 1109-1112. DOI: 10.1136/jnnp.2006.109488
 43. Grob D, Brunner N, Namba T, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 37 (2), 141–149.
 44. Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, et al. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology*, 64 (3), 536–538. Doi: 10.1212/01.WNL.0000150587.71497.B6
 45. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, et al. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers*, 5 (1), 30. Doi: 10.1038/s41572-019-0079-y
 46. Tung CI, Chao D, Al-Zubidi N, et al. Invasive thymoma in ocular myasthenia gravis: diagnostic and prognostic implications. *J Neuroophthalmol*, 33 (3), 307–308. Doi: 10.1097/WNO.0b013e31828bb50c
 47. Verschuuren J, Strijbos E, Vincent A. Neuromuscular junction disorders. *Handb Clin Neurol*, 133, 447-466. Doi: 10.1016/B978-0-444-63432-0.00024-4
 48. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*, 17 (7):893–902. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x
 49. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol*, 263 (8), 1473-1794. Doi: 10.1007/s00415-016-8045-z
 50. Evoli A, Bianchi MR, Riso R, et al. Response to therapy in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies. *Ann N Y Acad Sci*, 1132, 76-83. Doi: 10.1196/annals.1405.012
 51. Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve*, 41 (3), 370-374. Doi: 10.1002/mus.21533
 52. Wolfe GI, Trivedi JR, Oh SJ. Clinical review of Muscle-Specific Tyrosine Kinase-Antibody positive myasthenia gravis. *Jr Clin Neuromuscular Dis*, 8 (4), 217-224.
 53. Lavrnic D, Losen M, Vujic A, et al. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. *J.Neurol. Neurosurg Psychiatry*, 76 (8):1099–1102. Doi: 10.1136/jnnp.2004.052415
 54. Godoy DA, Mello LJ, Masotti L, et al. The myasthenic patient in crisis: an update of the management in Neurointensive Care Unit. *Arq Neuropsiquiatr*, 71 (9A), 627-639. Doi: 10.1590/0004-282X20130108
 55. Lacomis D. Myasthenic crisis. *Neurocrit Care*, 3 (3), 189-194. Doi: 10.1385/NCC:3:3:189
 56. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology*, 48 (5), 1253-1260. Doi: 10.1212/wnl.48.5.1253
 57. Ivanovski T, Miralles F. Lambert-Eaton Myasthenic syndrome: early diagnosis is key. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*, 9, 27-37. Doi: 10.2147/DNND.S192588
 58. Jayarangaiah A, Theetha Kariyanna P. (2019). Lambert Eaton Myasthenic Syndrome. StatPearls Publishing (Internet).
 59. Gable KL, Massey JM. Presynaptic Disorders: Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome and Botulism. *Semin Neurol*, 35 (4), 340-346. Doi: 10.1055/s-0035-1558976
 60. Maddison P, Gozzard P, Grainge MJ, et al. Long-term survival in paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*, 88 (14), 1334–1339. Doi: 10.1212/WNL.0000000000003794
 61. Kesner VG, Oh SJ, Dimachkie MM, et al. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Neurol Clin*, 36 (2), 379-394. Doi: 10.1016/j.ncl.2018.01.008
 62. Lorenzoni PJ, Kay CSK, Werneck LC, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: the 60th anniversary of Eaton and Lambert's pioneering article. *Arq Neuropsiquiatr*, 76 (2) 124-126. Doi: 10.1590/0004-282X20170194
 63. Oh SJ, Claussen GG, Hatanaka Y, et al. 3,4-Diaminopyridine is more effective than placebo in a randomized,

- double-blind, cross-over drug study in LEMS. *Muscle Nerve*, 40 (5), 795–800. Doi: 10.1002/mus.21422
64. Oh SJ, Shcherbakova N, Kostera-Pruszczyk A, et al. Amifampridine phosphate (Firdapse®) is effective and safe in a phase 3 clinical trial in nLEMS. *Muscle Nerve*, 53 (5), 717–725. Doi: 10.1002/mus.25070
 65. Tim RW, Massey JM, Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: electrodiagnostic findings and response to treatment. *Neurology*, 54 (11), 2176–2178. Doi: 10.1212/wnl.54.11.2176
 66. Maddison P, McConville J, Farrugia ME, et al. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82 (6), 671–673. Doi: 10.1136/jnnp.2009.197632
 67. Rao AK, Lin NH, Jackson KA, et al. Clinical Characteristics and Ancillary Test Results Among Patients With Botulism-United States, 2002-2015. *Clin Infect Dis*, 66 (suppl_1), 4-10. Doi: 10.1093/cid/cix935
 68. Karsen H, Ceylan MR, Bayındır H, et al. Foodborne botulism in Turkey, 1983 to 2017. *Infect Dis (Lond)*, 51 (2), 91-96. Doi: 10.1080/23744235.2018.1524582
 69. Jeffery LA, Karim S. (2020). Botulism. 2019-.2014. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
 70. Kongsangdao S, Samintarapanya K, Rasmeechan S, et al. Electrophysiological diagnosis and patterns of response to treatment of botulism with neuromuscular respiratory failure. *Muscle Nerve*, 40 (2), 271-278. doi: 10.1002/mus.21256
 71. Sobel J, Rao AK. Making the Best of the Evidence: Toward National Clinical Guidelines for Botulism. *Clin. Infect. Dis*, 66 (suppl_1), 1-3. Doi: 10.1093/cid/cix829
 72. Rodríguez Cruz PM, Palace J, Beeson D. The Neuromuscular Junction and Wide Heterogeneity of Congenital Myasthenic Syndromes. *Int J Mol Sci*, 19 (6), 1677. Doi: 10.3390/ijms19061677
 73. Palace, J. Beeson, D. The congenital myasthenic syndromes. *J. Neuroimmunol*, 201, 2-5. Doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.05.030
 74. Rodríguez Cruz PM, Palace J, Beeson D. Inherited disorders of the neuromuscular junction: an update. *J Neurol*, 261 (61), 2234-2243. Doi: 10.1007/s00415-014-7520-7.
 75. Ohno K, Tsujino A, Brengman JM, et al. Choline acetyltransferase mutations cause myasthenic syndrome associated with episodic apnea in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98 (4) 2017–2022. Doi: 10.1073/pnas.98.4.2017
 76. Schara U, Christen H-J, Durmus H, et al. Long-term follow-up in patients with congenital myasthenic syndrome due to CHAT mutations. *Eur J Paediatr Neurol*, 14 (4), 326–333. Doi: 10.1016/j.ejpn.2009.09.009
 77. Vanhaesebrouck AE, Beeson D. The congenital myasthenic syndromes: expanding genetic and phenotypic spectrums and refining treatment strategies. *Curr Opin Neurol*, 32 (5), 696-703. Doi: 10.1097/WCO.0000000000000736