

Získaná neuromyotonie s nevelkými centrálními příznaky s průkazem protilátek proti napěťově řízeným kaliovým kanálům – kazuistika

Acquired Neuromyotonia with Minor Central Symptoms and Antibodies against Voltage-Gated Potassium Channels – a Case Report

Souhrn

U 52letého, dosud zdravého muže se v průběhu několika týdnů rozvinul myalgický syndrom s únavností, slabostí, brněním a záškuby ve svalech, a to zejména na dolních končetinách (DK). Pro tyto potíže pak už nebyl schopen samostatné chůze. V klinickém nálezu při přijetí byla slabost a tuhost svalů s bolestivou palpací, vegetativní příznaky s pocením, intermitentní tachykardií, zácpou, dále osobnostní a behaviorální změny s nespavostí a noční zmateností. V elektromyografii (EMG) byla patrna klidová trvalá aktivita s výboji, které byly provokovány volní aktivitou a zejména stimulací motorických vláken. Nemocného jsme léčili karbamazepinem a metylprednizolonem. Došlo k ústupu hypertonie, bolesti svalů i centrálních příznaků. V té fázi došel silně pozitivní nález autoprotilátek proti kaliovým kanálům. Pacient však náhle zemřel na maligní arytmií.

Abstract

A 52-year-old still healthy man developed, over several weeks, a myalgic syndrome with fatigue and muscle weakness, tingling and fasciculation, predominantly in the lower limbs. Such disorders caused inability to walk independently. Upon admission, the clinical findings included muscle weakness and muscle stiffness with tenderness, autonomic symptoms with sweating, intermittent tachycardia, constipation, and also personality and behavioral changes with insomnia and late-night confusion. The electromyography showed a persisting activity with discharges, which were provoked by voluntary activity, and in particular by the stimulation of motor fibres. The patient was treated with carbamazepine and methylprednisolone. Hypertonia, myalgia and central symptoms subsided. At that stage, the results came back with highly elevated antibodies against voltage-gated potassium channels in serum. However, the patient suddenly died of malignant arrhythmia.

J. Latta¹, E. Ehler¹, J. Zámečník²

¹ Neurologická klinika, Pardubická krajská nemocnice, a.s.

² Ústav patologie a molekulární medicíny, UK 2. LF a FN Motol, Praha



MUDr. Jan Latta
Neurologická klinika
Pardubická krajská nemocnice, a.s.
Kyjevská 44
532 03 Pardubice
e-mail: janci82@gmail.com

Přijato k recenzi: 6. 10. 2008
Přijato do tisku: 2. 4. 2009

Klíčová slova

neuromyotonie – Morvanův syndrom – centrální příznaky Morvanova syndromu – protilátky proti kaliovým kanálům – maligní arytmie – myokymie – fascikulace

Key words

neuromyotonia – Morvan's disease – voltage-gated potassium channels – arrhythmia – myokymia – fasciculation

Úvod

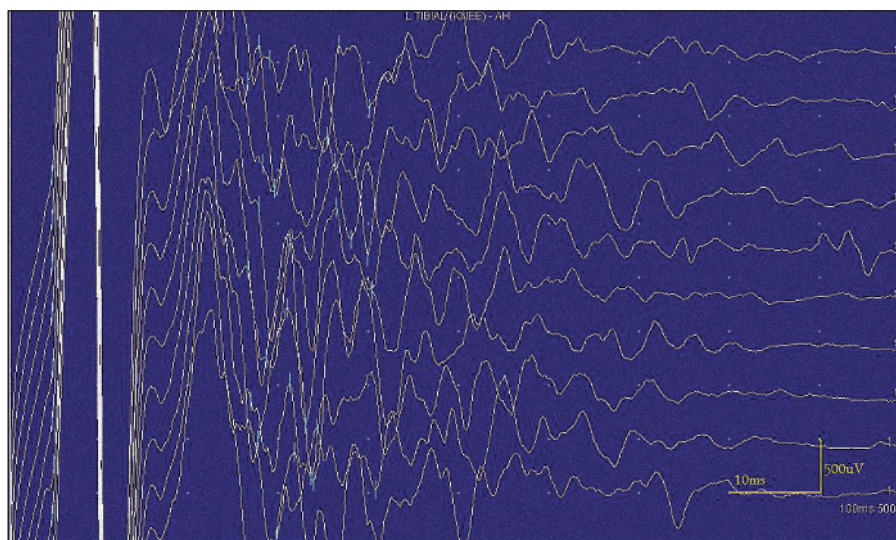
„Stiff-muscles“ (tuhé, neohebné svaly) jsou podmíněny trvalou svalovou aktivitou. Nejedná se o přímé onemocnění svalů a tento stav je nutno odlišit od rigidity či spasticity. Stiff-muscles se nejčastěji vyskytují u syndromu kontinuální svalové aktivity (neuromyotonie), encefalomyelitidy se svalovou hypertonií, stiff-person syndromu a stiff-leg syndromu [1]. Neuromyotonie se vyznačuje pseudomyotonickou poruchou svalové relaxace v kombinaci s myokymii a fascikulacemi. V klinickém nálezu se nachází tuhost svalů a krampy [2].

V roce 1890 Augustin Marie Morvan popsal pacienta s myokymii, bolestmi svalstva, nadměrným pocením a poruchou spánku [3]. Morvanův syndrom je vzácné autoimunitní onemocnění charakterizované nepravidelnými kontrakcemi svalstva, krampy, slabostí, hyperhidrózou, nespavostí a zmateností [4]. V anglicky psané literatuře bylo doposud popsáno jen asi 14 případů Morvanova syndromu a jen několik případů s kompletním spektrem centrálních příznaků [5]. Předkládáme případ dospělého muže, u kterého se vyvinuly typické projevy získané neuromyotonie s centrálními příznaky Morvanova syndromu.

Kazuistika

52letý muž byl přijat pro tři týdny progresující bolesti a brnění chodidel a lýtek s postupným šířením proximálně až do bederní oblasti a třísel. Bolesti byly doprovázeny výraznými fascikulacemi a slabostí při chůzi. Byl schopen jen několika krůčků s pomocí dvou podpažních berlí. Pracoval jako řidič, byl sledován pro syndrom karpálního tunelu profesionálního původu a před čtyřmi lety podstoupil operaci vlevo s výrazným efektem. Pět let se léčil pro hypertenzi (isradipin, perindopril), jinak byl vždy zdrav a křeče či záškuby ve svalectech nemíval.

V klinickém nálezu při přijetí dominovala slabost a tuhost svalů, ve svalectech byly spontánní záškuby charakteru myokymii i rychlé izolované nerytmické záškuby. Při poklepu na svaly – více na dolních končetinách, ale i horních končetinách a jazyku – se akcentovaly myokymie i náhlé záškuby (nejspíše fascikulace). Idiomyaskulární dráždivost byla také zvýšena a vibrační citlivost byla zkrácena na 5/8. Pohyby byly pomalé, mimika ztuhlá, až maskovitá, patrné bylo i „myotonické“ zpoždění víček při pohledu



Obr. 1. Kondukční studie – následné výboje po stimulaci znemožňující vyšetřit F-vlnu.

dolů a mydriáza s omezeným rozsahem foforeakce. Dále hyperhidróza na končetinách, trupu i obličeji a zácpa. Během hospitalizace se postupně vyvinuly i psychické změny. V popředí dominovala noční agitovanost nasedající na krátké stavy zmatenosti při častém buzení ze spánku, naopak během dne stěží udržel pozornost a ospával. Byly přítomny i alterované reakce na některé nepříjemné vyšetřovací a léčebné metody (per rectum vyšetření, zavádění čípků, klyzma).

V laboratorních odběrech jsme zjistili zvýšenou hodnotu kreatinkinázy (CK): 12,82 ukat/l (0,58–3,87) a její izoenzym CK-MB: 0,42 ukat/l (0,00–0,10). Volný myoglobin v séru byl výrazně vyšší: 196,4 ug/l (25–72). Jaterní enzymy byly zvýšeny jen lehce. Z dalších vyšetření byla vyšší hladina imunoglobulinů třídy G: 22,09 g/l (6,81–16,4), gamaglobulinů v séru: 0,236 (0,10–0,19) a C-reaktivní protein: 33,8 mg/l (0–10). Nádorové markery (PSA, AFP, CEA, C19.9, C12.5, C15.3) v séru byly negativní.

Následně byla provedena lumbální punkce s normálním cytologickým nálezem s proteiny 0,59 g/l (0,20–0,40). Při vyšetření proteinových frakcí byl prokázán zvýšený orosomukoid 17,8 mg/l (1,5–4,5) a při izoelektrické fokuzaci nebyly nalezeny žádné oligoklonální pásy.

Při motorické neurografii byla nalezena jen delší distální latence pro n. medianus vpravo (8,70 ms) a repetitivní následné výboje po stimulaci motorických vláken. Pro tyto následné a bezprostředně nastupu-

jící výboje nebylo možno vyšetřit F-vlnu (obr. 1) a ani H-reflex (obr. 2). Senzitivní nervové akční potenciály byly nižší amplitudy, rychlost vedení senzitivním nervem byla lehce snížena. Při vyšetření svalů koncentrickou jehlovou elektrodou byly v popředí spontánní a často repetitivní až rytmické výboje charakteru dupletů, tripletů i multipletů a někdy i vysokofrekvenčního krátce trvajících výboje, fascikulace a myokymie (obr. 3, 4). Patologická aktivita (multiplety, výboje) se provokovala jak pohybem jehly, poklepem na sval, tak v menší míře i volní kontrakcí. Při analýze potenciálů motorických jednotek byl jen zvýšený podíl polyfázických potenciálů, jinak trvání, amplituda i frekvence pálení motoneuronů byly v mezích normy.

EEG neprokázala patologickou aktivitu a brain mapping zobrazil dominanci alfa aktivity 10 Hz nad zadními kvadranty. EKG ukázalo klidovou sinusovou tachykardii, QTc (Bazettův index) byl v normě. Bez průkazu změn QT úseku (do 400 ms).

Pro vyloučení paraneoplastické etiologie jsme provedli vyšetření paraneoplastických protilátek (anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo, anti-myelin), UZ břicha, CT hrudníku, biopsii uzliny v levé nadklíčkové jamce a kožní biopsii s negativním nálezem.

Biopsie levého m. vastus medialis neprokázala žádné myopatické ani neurogení změny. Standardní enzymově histochemické vyšetření i imunohistologie s průkazem sarkolemálních proteinů byly v normě. Patologické změny nebyly pozorovány ani při elektronmikroskopickém vyšetření.

Vzhledem k možnému autoimunitnímu charakteru postižení jsme nechali vyšetřit protilátky proti gangliosidům a anti-GAD (protilátky proti glutamátdekarboxyláze), které byly rovněž s negativním výsledkem.

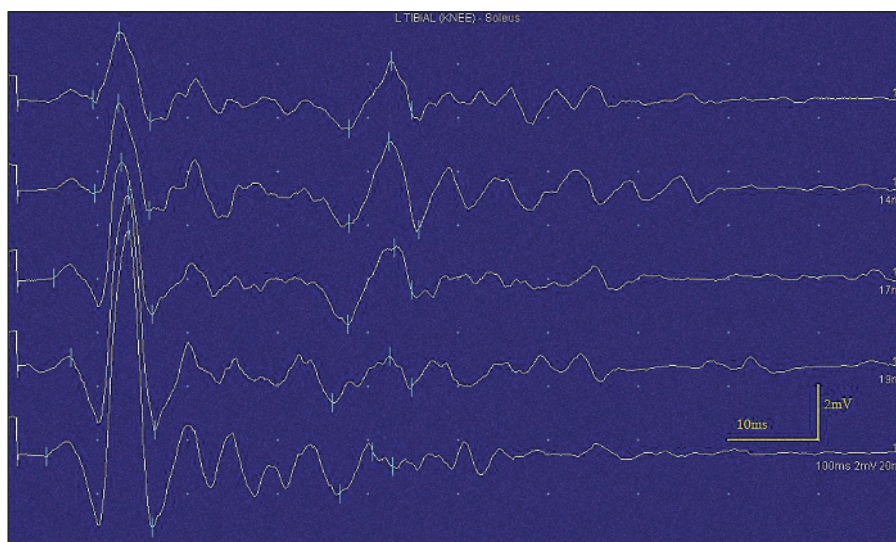
EMG nález svědčil pro neuromyotonii a byl v souladu s klinickým obrazem i laboratorním nálezem. Nemocného jsme začali léčit karbamazepinem (až 2 × 400 mg) v kombinaci se slabými opioidy (tramadol a pak dihydrokodein 2 × 90 mg) a zahájili jsme imunosupresivní léčbu metylprednizolonem i. v. (250 mg denně). Následně jsme obdrželi výsledek vyšetření protilátek proti napěťově řízeným kaliovým kanálům (anti-VGKC), které bylo silně pozitivní: 1 439 pM/I (Oxford Radcliff Hospital – radio immunoassay, norma 0–100). Nemocný se postupně zlepšoval a byl schopen již samostatné chůze, bylo menší pocení, zácpa i tuhost svalstva. Přechodně ustoupily i fascikulace a myokymie. Z centrálních příznaků přetrvávala již jen porucha usínání.

Přes zlepšení klinického nálezu i subjektivních potíží však pacient po 30 dnech hospitalizace náhle umírá. Kromě známek akutního srdečního selhání při maligní arytmií nebyly pitevním vyšetřením prokázány žádné další změny na vnitřních orgánech, včetně mozku a míchy.

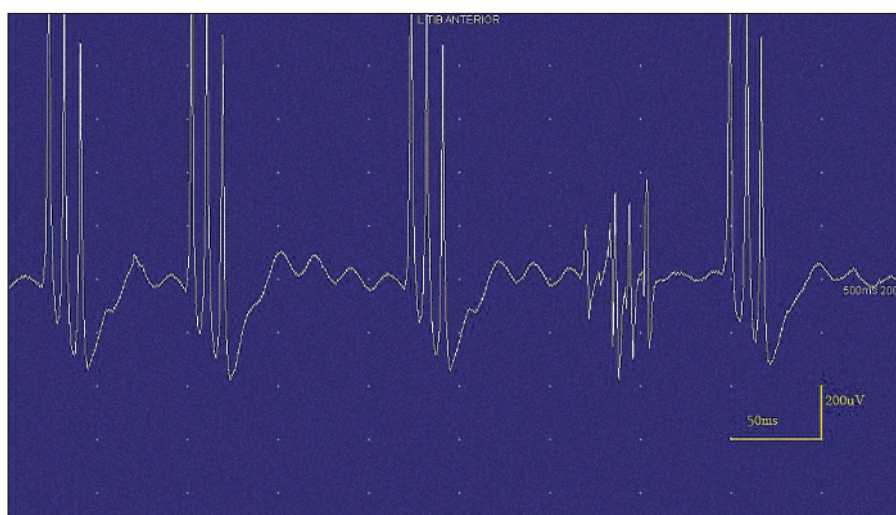
Diskuze

Existuje celá řada poruch periferního neurogenního původu, která může produkovat kontinuální svalovou aktivitu a je pak podkladem svalové tuhosti a křečí. (tab. 1). Tato porucha byla popsána jako kontinuální aktivita svalového vlákna či Isaacsův syndrom (Isaacs 1961). Pro svalovou hypertonií s poruchou relaxace připomínající myotonii ji Mertens a Zschocke v roce 1965 pojmenovali neuromyotonii. Další názvy vždy obsahovaly popis jak hypertonie, tak i záškubů svalových snopců – myokymie s poruchou svalové relaxace či pseudomyotonie s myokymii (tab. 2) [1,3].

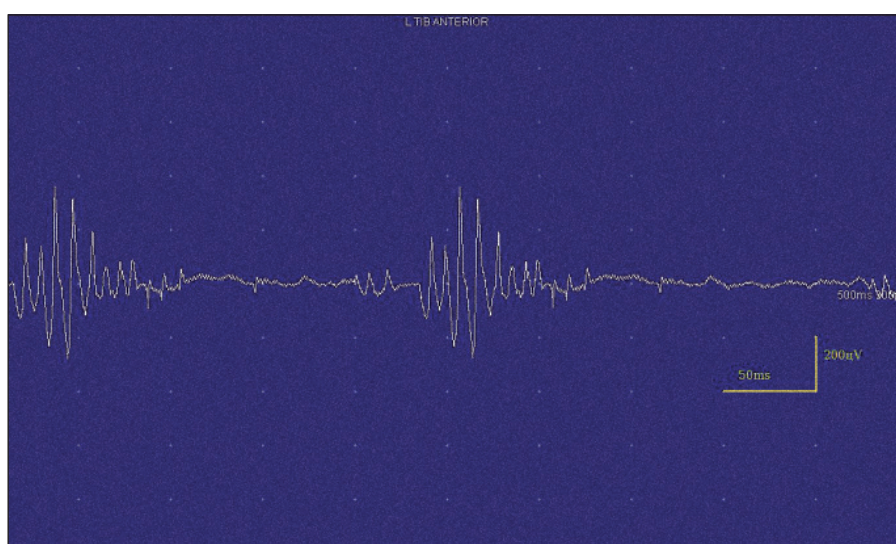
Nemoc se vyvíjí postupně a je klinicky charakterizována nárůstem svalové tuhosti v klidu, trvalými záškuby ve svalectech – twitching (fascikulace) a kontrakcemi svalů šířícími se ve vlnách – rippling (myokymie), často sval připomíná pohybující se červy („sack of worms“) [6]. Křeče, mnohdy bolestivé, navazují na volní svalovou kontrakci a jsou důsledkem opožděné relaxace



Obr. 2. Kondukční studie – následné výboje po stimulaci znemožňující vyšetřit H-reflex.



Obr. 3. Jehlová EMG – vysokofrekvenční, krátce trvající neuromyotonický výboj.



Obr. 4. Jehlová EMG – myokymie.

Tab. 1. Charakteristiky neuromyotonie [1,9].

Klinický nález	postupný rozvoj tuhosti svalů kontinuální aktivita svalových vláken (fascikulace a myokymie) krampy a opožděná relaxace svalů (pseudomyotonie) převážně postiženy distální svaly (karpo-pedální distribuce) zvýšené pocení možnost periferní neuropatie
EMG nález	kontinuální aktivita motorických jednotek přetrvává ve spánku i po blokadě periferního nervu pascikulace vysoká frekvence MUP následné potenciály přítomnost fibrilace, pozitivních vln, neurogenní změny MUP abnormní neurografické nálezy
Terapie	symptomatická: karbamazepin, fenytoin patogenetická: imunosupresivní léčba, plazmaferéza, IVIG

Tab. 2. Klasifikace neuromyotonie [16].

Získané formy	Hereditární formy
Idiopatické:	Hereditární formy bez zjevné neuropatie
• izolované	Hereditární neuropatie
• asociované s jinými autoimunitními chorobami:	Hereditární formy bez zjevné neuropatie
– tymom	Schwarz-Jampelův syndrom
– bronchiální tumory	Distální spinální atrofie
– myastenie gravis	
– zánětlivé neuropatie	
– penicilamin-indukované	
– jiné získané neuropatie	
– jiné autoimunitní nemoci	
Toxické neuropatie:	
– insekticidy, herbicidy, alkohol, toluen	
Terapie zlatem	

svalu (pseudomyotonie). Spontánní bolesti jsou vzácné, ale téměř pravidelně jsou přítomny bolesti svalů při křečích a je palpační bolestivost svalů. Nejprve bývají postiženy distální svaly dolních končetin (DK) a postupně se nemoc šíří proximálně, na horní končetiny (HK), trup i bulbární svaly. Touto distribucí se neuromyotonie odlišuje od stiff-person syndromu (nejprve bývá postiženo svalstvo trupu a proximálních segmentů končetin) a naopak se blíží až obrazu tetanických křečí (karpo-pedální) [1,7]. U našeho nemocného se objevila tuhost svalů a křeče zpočátku na akrech DK a postupně se šířily na HK i proximálně na trup. Ihned od počátku byly provázeny akroparesteziemi. Fascikulace i myokymie se objevily asi s týdenním zpožděním po ztuhlosti svalů.

Sérové hladiny svalových proteinů (volný myoglobin, CK, aldoláza, laktát dehydrogenáza) mohou být u neuromyotonie zvýšeny. Je to pravděpodobně známka svalového poškození při nadměrné svalové zátěži [8].

Výboje při myokymii jsou krátké pršky jednotlivých motorických jednotek, které pálí frekvencí 5–150 Hz. Tyto výboje se projevují ve formě dupletů, tripletů či multipletů a jsou následovány krátkou periodou elektrického ticha. Mohou být pravidelné i nepravidelné a jejich frekvence často závisí na délce myokymických výbojů – delší pršky se objevují méně často. Generátor myokymických výbojů může být umístěn na periferním motoneuronu velmi proximálně (např. u roztroušené sklerózy či gliomu pontu) i velmi

distálně (např. u akutní polyradikuloneuritidy) [1,7]. Výboje se nejčastěji objevují spontánně. Méně často jsou indukovány volní aktivitou, kdy volně spuštěný akční potenciál prochází přes generátor – tedy oblast axonu, ve které je iniciováno repetitivní pálení potenciálu motorické jednotky. Dysfunkce VGKC v axonální membráně vede k výraznému zvýšení supernormality a ke spontánním repetitivním výbojům na podkladě hyperexcitabilní axolemy. Role efaptické transmise je v místě generátoru nejistá [9].

Neuromyotonické výboje mají stejnou patofyziologii i lokalizaci generátoru, avšak mají vyšší frekvence (150–300 Hz). Pršky výbojů jsou prodloužené, mají náhlý začátek i náhlý konec a dochází ke snižování amplitudy jednotlivých potenciálů v průběhu výboje. Výboje bývají spontánní i spouštěné volní aktivitou, pohyby jehly, hypoxií či poklepem na sval. Od myokymii se liší pouze delším trváním a klesající amplitudou [9,10].

Neuromyotonické i myokymické výboje přetrvávají i po proximálních blokádách nervu lokálními anestetiky a mizí u blokády nervosvalové ploténky (kurare, botulotoxin). Jsou přítomny při celkové anestezii i ve spánku [9,11]. U autoimunitně podmíněných neuromyotonických syndromů se obvykle nachází generátor výbojů distálně od terminálního větvení axonu, a přitom však nepostihuje presynaptickou část nervosvalové ploténky (rozdíl mezi spontánními a volně spouštěnými motorickými akčními potenciály při metodě stanovení velikosti motorických jednotek) [12]. My jsme klinicky i v EMG nacházeli myokymie i neuromyotonické fenomény, také však fascikulace, ojediněle i rytmické fibrilace. Tyto fenomény byly přítomny spontánně, jejich četnost se mírně zvýšila při volní aktivitě (s delší latencí), výrazně se zvýšila po poklepu na sval (s rychlým nástupem) i při mechanické iritaci EMG jehlou. Rovněž při motorické neurografii a zejména při vyšetření F-vln vždy bezprostředně následovala série následných výbojů. Na rozdíl od literárních údajů jsme latenci repetitivních výbojů neprokázali [2,11]. Docházelo však ke snižování amplitudy motorických odpovědí.

Neuromyotonické syndromy jsou poruchy periferních nervů. Jsou to léze lokalizované – fokální či spíše multifokální, porucha je v axonální membráně, a to na podkladě dysfunkce (upregulace) po-

malých kaliových kanálů v nodální oblasti [1,9,13]. Se získanou neuromyotonií a Morvanovým syndromem jsou vázány „Shaker-type“ kaliové kanály (Kv1) [14]. Nejsou však postiženy pouze motorické axony, ale také vegetativní nervy, někdy i převodní systém v srdci, rovněž i senzitivní vlákna. Kromě motorických projevů jsme prokázali i výrazné poruchy autonomních nervů – mydriázu s omezeným rozsahem fotoreakce, výrazné pocení, slzení, tachykardii a zácpu. Již od počátku se objevilo brnění na akrech HK i DK, což bylo podkladem pro úvahu o akutní polyradikuloneuritidě. Po zahájení léčby karbamazepinem se zmírnila nejen tuhost svalstva a omezil se i výskyt fascikulací a myokymii, ale ustoupilo i pocení, mydriáza a zčásti tachykardie i úporná zácpa. Ustoupila nespavost a noční zmatenost.

Potřeba spánku je u Morvanova syndromu výrazně redukována až na 2–4 hodiny za den. Klinické projevy spojené s insomnií jsou denní ospalost, narušená struktura REM spánku a porucha usínání spojená s halucinatorními projevy [5]. Obdobné příznaky jsme pozorovali i u našeho nemocného.

V roce 1890 popsal Morvan myokymie s bolestmi svalů, excesivním pocením a poruchou spánku. Tento stav nazval „fibrilární choreou“. Jeho nemocný zemřel pět týdnů po vzniku potíží. Jako Morvanův syndrom se označuje neuromyotonie jak s periferními projevy, tak i projevy centrálními – nespavost, deprese, psychické změny, halucinace. U tohoto syndromu bývají obzvláště výrazné změny autonomních funkcí a zejména srdeční arytmie. Popisují se frekventní supraventrikulární extrasystoly až „syndrom pomalého Q-T“.

Mozkové a kardiální změny jsou v souvislosti s poruchou kaliových kanálů, a tedy s výskytem protilátek proti VGKC [3,15]. Mírní se s podáním imunosupresivní léčby či zejména po plazmaferéze [15]. Náš nemocný se vyznačoval výraznými vegetativními příznaky i výraznými psychickými problémy (nespavost, fixace k jednotlivým příznakům – i vegetativním, noční agitace, behaviorální a osobnostní změny). Po karbamazepinu a po zahájení imunosupresivní léčby se zmírnila hypertonie svalů, psychické projevy i vegetativní příznaky (pocení, zácpa, méně arytmií). Pátrali jsme po převodní poruše i po změnách v repolarizační fázi komor (ekg, Bazettův index), avšak žádnou z těchto kardiálních poruch jsme neprokázali. Nemocný však zemřel náhle, na maligní arytmií. Bylo to sedm týdnů od začátku onemocnění. Klinický obraz a průběh nemoci našeho pacienta do značné míry odpovídal Morvanovu syndromu.

Závěr

Neuromyotonické syndromy se vyznačují zvýšeným svalovým napětím, pseudomyotonickými fenomény, přítomností myokymii a fascikulací ve svalech, počátečním postižením akrálních svalů a postupným šířením na trup a HK, akroparesteziemi, poruchami autonomního systému, charakteristickým neurofyziologickým nálezem a dysfunkcí axonální membrány periferních nervů s poruchou kaliových kanálů. I když se může projevit dosti různorodým obrazem, přesto jsou základní neurofyziologické charakteristiky jasně přítomny a nemoc má autoimunitní charakter, s průkazem protilátek a je dobře ovlivnitelná léčbou.

Literatura

1. Fahn S, Jankovic J. Principles and practice of movement disorders. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier 2007.
2. Kadaňka Z, Bednařík J. Neuromyotonie – nová kanálopatie. *Cesk Slov Neurol N* 2000; 63/96(3): 128–133.
3. Liguori R, Vincent A, Clover L, Avoni P, Plazzi G, Cortelli P et al. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 2001; 124(12): 2417–2426.
4. Lee EK, Maselli RA, Ellis WG, Agius MA. Morvan's fibrillary chorea: a paraneoplastic manifestation of thymoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(6): 857–862.
5. Bajaj BK, Shrestha S. An interesting case report of Morvan's syndrome from the Indian subcontinent. *Neurol India* 2007; 55(1): 67–69.
6. Oh SJ. Principles of clinical electromyography. Case studies. Baltimore: Williams & Wilkins 1993.
7. Valls-Solé J, Montero J. Role of EMG evaluation in muscle hyperactivity syndromes. *J Neurol* 2004; 251(3): 251–260.
8. Han IK, Newsom-Davis J. Neuromyotonia (Isaacs' Syndrome). In: Lane RJM (ed). *Handbook of Muscle Disease*. 1st ed. New York: Informa Healthcare 1996: 355–363.
9. Gutmann L, Gutmann L. Myokymia and neuromyotonia. *J Neurol* 2004; 251(2): 138–142.
10. Maddison P. Neuromyotonia. *Clin Neurophysiol* 2006; 117(10): 2118–2127.
11. Bednarik J, Kadaňka Z. Volitional and stimulation induced neuromyotonic discharges: unusual electrophysiological pattern in acquired neuromyotonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(3): 406–407.
12. Arimura K, Arimura Y, Ng A, Uehara A, Nakae M, Osame M et al. The origin of spontaneous discharges in acquired neuromyotonia. A Macro EMG study. *Clin Neurophysiol* 2005; 116(8): 1835–1839.
13. Nodera H, Kaji R. Nerve excitability testing and its clinical application to neuromuscular diseases. *Clin Neurophysiol* 2006; 117(9): 1902–1916.
14. Kleopa KA, Elman LB, Lang B, Vincent A, Scherer SS. Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K⁺ channels: subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain* 2006; 129(6): 1570–1584.
15. Irani S, Lang B. Autoantibody-mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmunity* 2008; 41(1): 55–65.
16. Hart I, Vincent A, Willison H. Neuromyotonia. In: Engel A. *Myasthenia Gravis and Myasthenic Disorders*. Oxford: Oxford University Press US 1999: 230.

www.kardiologickarevue.cz