

## DIAGNOSTIKA A LIEČBA MULTIFOKÁLNEJ MOTORICKEJ NEUROPATIE - ODPORÚČANIA PRE PRAX

Peter Špalek<sup>1,5</sup>, Egon Kurča<sup>2,5</sup>, František Cibulčík<sup>1,5</sup>, Pavol Kučera<sup>3,5</sup>, Juraj Vyletelka<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, UN Bratislava - Ružinov

<sup>2</sup>Neurologická klinika JLF UK a UN Martin

<sup>3</sup>I. Neurologická klinika LFUK a UN Bratislava

<sup>4</sup>Neurologické oddelenie, FNŠP Žilina

<sup>5</sup>Sekcia pre neuromuskulárne ochorenia SNeS

Multifokálna motorická neuropatia (MMN) je získaná, imunitne sprostredkovaná (autoimunitná) neuropatia. Klinicky je charakterizovaná chronickým alebo atakovitým vývojom progresívnej asymetrickej slabosti končatín bez porúch citlivosti. Horné končatiny sú častejšie postihnuté ako dolné, distálne parézy dominujú nad proximálnymi. Elektrofyziologicky je pre MMN typický kondukčný blok, ktorý je pravdepodobne spôsobený fokálnou demyelinizáciou. Najnovšie morfológické a elektrofyziologické nálezy zdôrazňujú aj význam axonálnej degenerácie a narušené interakcie medzi myelínom a axónom. Cieľom článku je podať prehľad o klinickom obraze, diagnostike a liečbe MMN. Uvedené sú kardinálne, podporné a vylučujúce diagnostické kritériá (klinické, elektrofyziologické, laboratórne) pre MMN. Liečbou prvej voľby je intravenózný imunoglobulín (IVIg). Klinický efekt IVIg je obvykle výrazný už v prvých týždňoch liečby, ale chronické parézy a svalové atrofie sa nezlepšujú u väčšiny pacientov s MMN. S trvaním ochorenia sa rozsah ireverzibilnej dysfunkcie myelínu a axónu zväčšuje, preto včasná diagnóza a včasná ordinácia liečby IVIg má rozhodujúci význam pre prognózu pacientov s MMN.

**Kľúčové slová:** multifokálna motorická neuropatia, diagnostické kritériá, liečba, prognóza

### DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MULTIFOCAL MOTOR NEUROPATHY - PRACTICAL ISSUES

Multifocal motor neuropathy (MMN) is an acquired immune-mediated neuropathy characterized by chronic or stepwise progressive asymmetrical limb weakness without sensory deficits. The upper extremities are more often affected than the lower extremities with distal paresis dominating over proximal paresis. MMN is typically characterized by conduction block most likely caused by focal demyelination. Novel morphological and electrophysiological findings highlight the importance of axonal degeneration and impaired axon-myelin interactions. This paper aims at providing a concise overview on clinical picture, diagnosis and treatment of MMN. Cardinal, supportive and exclusion criteria (clinical, electrophysiological, laboratory) for diagnosis of MMN are reviewed. Nowadays, intravenous immunoglobulin (IVIg) is regarded as the first-line therapy. The clinical effect of IVIg is usually impressive within first weeks of treatment, although chronic paresis and muscle atrophy do not recover after IVIg application in most cases. Duration of disease proportionately increases the extent of irreversible myelin and axonal dysfunction, therefore early diagnosis and early IVIg treatment is of crucial importance for the prognosis of MMN.

**Key words:** multifocal motor neuropathy - diagnostic criteria - intravenous immunoglobulin - prognosis

Neurologia 2010; 5 (3): 168-172

#### Úvod

Multifokálna motorická neuropatia (MMN) je autoimunitné ochorenie, ktoré patrí do skupiny imunogénnych neuropatií. Pre svoj zriedkavý výskyt a klinickú manifestáciu, ktorá môže imitovať iné neurologické ochorenia, spôsobuje MMN značné diagnostické ťažkosti. MMN je nepochybne poddiagnostikované ochorenie nielen na Slovensku, ale aj v celej Európe. Za účelom zlepšenia diagnostiky a záchytnosti MMN bola na 14<sup>th</sup> Congress of the European Federation of Neurological Societies v Ženeve dňa 26.9.2010 vytvorená Scientific Focus Group „Improving disease awareness and diagnosis of MMN“, v ktorej má zastúpenie aj Slovenská republika<sup>(1)</sup>.

Na Slovensku je v súčasnosti diagnostikovaných 8 pacientov s MMN<sup>(2)</sup>. Podľa prevalencie v krajinách západnej Európy (1–2/100 000) mala by MMN v SR postihovať 50 až 100 pacientov. MMN je liečiteľná intravenóznym imunoglobulínom, ktorý u značnej väčšiny pacientov vedie k významnému klinickému zlepšeniu. Prognóza závisí najmä od včasného určenia diagnózy MMN a včasnej ordinácie liečby intravenóznym imunoglobulínom. S trvaním ochorenia sa rozsah ireverzibilnej dysfunkcie myelínu a axónu zväčšuje a zhoršujú sa prognostické vyhliadky pacientov. Cieľom Sekcie pre neuromuskulárne ochorenia SNeS je zlepšiť diagnostiku, liečbu a prognózu pacientov s MMN v SR. Preto v článku poukazujeme na klinický obraz, medzinárodné akceptované diagnostické kritériá a základné princípy imunoterapie MMN.

Obrázok 1. MMN - pokles ruky v zápästí (wrist drop)



Obrázok 2. MMN - „drápvitá“ ruka, atrofické interoseálne svaly



### Patogenéza

MMN je autoimunitné ochorenie, hoci antigénny cieľ nie je známy. O autoimunitnej patogenéze MMN svedčí viacero indícií<sup>(3-9)</sup>:

- častý nález vysokých titrov IgM autoprotilátok proti GM1 gangliozidom
- séra pacientov s MMN vyvolávajú u laboratórnych zvierat experimentálny model MMN s elektrofyziológickým nálezom bloku vedenia motorickým nervom
- priaznivá terapeutická odpoveď na intravenózne imunoglobulín
- v patogenéze sa významne uplatňujú B-bunky, IgM protilátky a komplementový systém

Nejasnou otázkou pri MMN je skutočnosť, prečo sú postihnuté len motorické fascikuly nervov. Hypoteticky sa predpokladá, že potenciálny cieľový antigén môže byť odlišný pre myelín motorických a senzitivných vlákien. Presné mechanizmy vzniku dysfunkcie nervov, najmä vzniku kondukčného bloku, nie sú detailne objasnené. Kondukčný blok môže byť zapríčinený dysfunkciou myelínu a/alebo dysfunkciou axónu. Histopatologické nálezy a elektrofyziológické štúdie poukazujú na demyelinizáciu aj axonálnu degeneráciu.

### Klinický obraz

Ochorenie ako samostatnú nozologickú jednotku prvýkrát popísali v r. 1988 Pestronk a kol.<sup>(3)</sup>. Do roku 1988 bola MMN najčastejšie diagnostikovaná ako ALS s pre-

kvapujúco priaznivým priebehom<sup>(4,8,9)</sup>. MMN je zriedkavé ochorenie s prevalenciou 1-2/100 000 obyvateľov<sup>(1,6,9)</sup>. Častejšie, v pomere 3:1, postihuje mužov ako ženy. Priemerný vek pri vzniku MMN je 40 rokov. MMN má pomaly progresívny alebo atakovite progresívny vývoj. Spontánne remisie sa pri MMN vyskytujú zväčša. Klinicky je MMN charakterizovaná asymetrickými a distálne akcentovanými parézami. Len u 5-10 % pacientov s MMN sa svalová slabosť manifestuje v proximálnom svalstve<sup>(10)</sup>.

Termín „multifokálna motorická neuropatia“ vystihuje základné klinické charakteristiky ochorenia<sup>(3-9)</sup>:

- **Multifokálna** – viacložisková svalová slabosť v distribúcii periférnych nervov, najčastejšie na HK n. ulnaris, n. radialis, n. medianus a n. musculocutaneus, menej často na DK n. fibularis, n. tibialis
- **Motorická** – obligátne sú prítomné chabé parézy, časté sú svalové atrofie a fascikulácie

*Svalová slabosť* je obligátny, vždy prítomný, príznak. Častejšie a výraznejšie sú postihnuté horné končatiny ako dolné končatiny. Predilekčne sú postihnuté distálne svaly a postihnutie je obvykle asymetrické. Najčastejšími úvodnými príznakmi sú pokles ruky v zápästí – „wrist drop“ (**obrázok 1**), oslabenie stisku ruky, poruchy jemnej motoriky a na DK prepadávanie nohy v členku – „foot drop“<sup>(5-9)</sup>.

*Svalové atrofie* sa vyskytujú často. V úvodných štádiách ochorenia môžu chýbať, alebo môžu byť mierne, v rozvinutých štádiách sú evidentné (**obrázok 2**).

*Svalové fascikulácie* sú pomerne časté. Vyskytujú sa u 30-60 % pacientov. U týchto pacientov sa niekedy vyskytujú aj svalové kŕče.

*Šlachovo-okosticové reflexy* môžu byť výbavné, často sú znížené alebo nevýbavné.

Svalová slabosť a atrofie sa vyvíjajú postupne, zriedkavo v určitých atakoch. Pacienti bývajú obvykle schopní chôdze aj po 10. rokoch trvania ochorenia. Bulbárne a respiračné svalstvo nebýva postihnuté ani pri dlhoročnom priebehu MMN.

Nikdy nie sú prítomné príznaky lézie centrálného motoneurónu. Typicky chýbajú poruchy citlivosti, alebo sú vyjadrené len veľmi mierne<sup>(4-9)</sup>.

### Diagnostika MMN

Klinické a elektromyografické kritériá majú rozhodujúci význam pri diagnostike MMN<sup>(6-13)</sup>. Podporný diagnostický význam majú pozitívne výsledky vyšetrovaní autoprotilátok typu IgM proti GM1 gangliozidom, nález hyperproteinorhacie v likvore a MRI nález hyperintenzít v T2 vážení v oblasti plexus brachialis<sup>(4-8,11,12)</sup>:

#### A. Kardinalne diagnostické kritériá:

1. **Klinické kritériá (tabuľka 1)** a pozri vyššie-klinický obraz.
2. **Elektromyografické kritériá (tabuľka 2).**

- **Blok vedenia motorickým nervom (kondukčný blok)** – mimo miest obvyklých kompresii je patognomickým nálezom pri MMN<sup>(5-9)</sup>. Kondukčný blok umožňuje odlišiť MMN od ALS a iných ochorení s podobným klinic-

**Tabuľka 1.** Diagnostika multifokálnej motorickej neuropatie - klinické kritéria (podľa European Federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society)

Kardinálne (jadrové) kritéria
1. Pomaly progresívna alebo atakovite progresívna asymetrická končatinová slabosť alebo motorické postihnutie v distribúcii najmenej dvoch nervov, trvajúce obvykle viac ako 6 mesiacov a minimálne 1 mesiac
2. Žiadne objektívne poruchy citlivosti, s výnimkou ľahkej hypestézy pre vibračnú citlivosť na dolných končatinách
Podporné klinické kritéria
3. Predominantné postihnutie horných končatín
4. Znížené alebo nevýbavné šľachovookosticové reflexy na postihnutých končatinách
5. Neprítomnosť postihnutia mozgových nervov
6. Fascikulácie a krampy v postihnutých končatinách
Vylučujúce kritéria
7. Príznaky lézie centrálného motoneurónu
8. Výraznejšia bulbárna symptomatológia
9. Poruchy citlivosti
10. Difúzna symetrická slabosť v úvodných týždňoch ochorenia
11. Zvýšené bielkoviny v likvore (> 1 g/l)

kým fenotypom. Kondukčný blok je definovaný ako neschopnosť motorických nervov šíriť akčné potenciály počas kondukčných vyšetrení. Hoci kondukčný blok je veľmi dôležitý v diagnostike, nie je špecifický len pre MMN. Príležitostne sa zisťuje pri niektorých iných neuropatiách. Môže sa vyskytovať pri akútnych kompresívnych neuropatiách alebo pri hereditárnej neuropatii so sklonom k tlakovým parézam, kde býva lokalizovaný v anatomických úžinových oblastiach, ako sulcus nervi ulnaris alebo caput fibulae<sup>(6-8)</sup>. Kondukčný blok sa môže vyskytnúť aj u pacientov s Guillanovým-Barrého syndrómom a CIDP, u nich bývajú prítomné ďalšie elektrofyziologické príznaky ťažkej demyelinizácie, ako výrazne predĺžené distálne motorické latencie alebo predĺženia latencie F-vln<sup>(6,7)</sup>. V odbornej literatúre

**Tabuľka 2.** Elektrofyziologické kritéria kondukčného bloku (KB)

1. Definitívny motorický KB*
Úbytok plochy negatívneho vrcholu CMAP pri porovnaní CMAP vyvolaného proximálnou vs. distálnou stimuláciou o 50% a viac bez ohľadu na dĺžku vyšetreného úseku nervu (n. medianus, n. ulnaris, n. fibularis). Amplitúda negatívneho vrcholu CMAP pri distálnej stimulácii v úseku s KB musí byť najmenej o 20% vyššia v porovnaní s jej minimálnou normálnou hodnotou a musí byť viac ako 1 mV. Zároveň nesmie byť trvanie negatívneho vrcholu CMAP pri porovnaní CMAP vyvolaného proximálnou vs. distálnou stimuláciou dlhšie o viac ako 30%.
2. Pravdepodobný motorický KB
Úbytok plochy negatívneho vrcholu CMAP o viac ako 30% a súčasne trvanie negatívneho vrcholu CMAP nie je dlhšie o viac ako 30% pri vyšetrení dlhého úseku nervu hornej končatiny.
Úbytok plochy negatívneho vrcholu CMAP o viac ako 50% (rovnako ako pri istom KB) a súčasne trvanie negatívneho vrcholu CMAP prevyšuje 30% pri vyšetrení dlhého úseku nervu hornej končatiny.
3. Normálne vedenie senzitivnými nervami v úsekoch s kondukčným blokom a normálne hodnoty amplitúdy SNAP (pozri vylučujúce kritéria).
CMAP (compound muscle action potential) - sumačný akčný svalový potenciál
SNAP (sensory nerve action potential) - sumačný akčný potenciál senzitivných vlákien

\* KB musia byť umiestnené mimo lokalizáciu štandardných kompresívnych úžinových syndrómov.

sa pripúšťa aj existencia variantu MMN bez perzistujúceho kondukčného bloku.

Elektrofyziologicky musia byť vyšetrené viaceré nervy v celom dostupnom priebehu, inak môže byť blok vedenia prehliadnutý. Blok sa veľmi ťažko zisťuje vo veľmi proximálnych a veľmi distálnych častiach nervu. Stanovenie kondukčného bloku je často zložité a spojené s technickými úskaliami, ktoré súvisia najmä so stupňom a lokalizáciou bloku.

- **Ďalšie prejavy demyelinizačnej neuropatie** – bývajú tiež prítomné, obvykle v oblastiach postihnutých blokom<sup>(5-9)</sup>:
  - spomalenie rýchlosti vedenia motorickým a senzitivným nervom segmentálne cez oblasť bloku
  - chýbanie F vln alebo predĺženie ich latencie
  - predĺženie distálnych motorických latencií
  - známky demyelinizačnej lézie mimo oblasť bloku sa vyskytujú vzácne
- **Ďalšie elektromyografické charakteristiky**<sup>(5-9)</sup>:
  - senzitivný neurogram je normálny
  - známky disperznej axonálnej lézie nie sú prítomné. Fokálne sa v oblasti nervu postihnutom primárne blokom rozvíja akútna, neskôr chronická axonopatia, vedúca k poklesu amplitúdy CMAP

## B. Podporné diagnostické kritéria<sup>(3-9)</sup>:

### 1. Vysoké titry IgM autoprotilátok proti gangliozidom GM1

Zisťujú sa u 70-80% chorých s MMN. Ich prítomnosť však nie je špecifická pre MMN. Môžu sa vyskytovať, hoci zriedkavo, aj pri iných motorických neuropatiách – distálnych syndrómoch motorického neurónu a pri akútnych axonálnych motorických neuropatiách. Diferenciálne diagnosticky je významné, že pri ALS nie sú prítomné protilátky proti GM1 gangliozidom.

### 2. Zvýšené bielkoviny v cerebrospinálnom likvore

U cca 50% pacientov sa zisťuje nález hyperproteinorhachie, u ostatných pacientov sú všetky nálezy v likvore v norme. Zvýšenie bielkovín je mierne, nepresahuje viac ako 1 g/l.

Hodnota bielkovín nad 1 g/l vylučuje diagnózu MMN.

### 3. MRI nález T2 signálových hyperintenzít a/alebo zhrubnutí v oblasti plexus brachialis

Diagnóza MMN je definitívna, ak pacienti spĺňajú klinické kritériá 1, 3 a 7 až 11 a EMG kritériá 1 a 3 aspoň v 1 nerve (**tabuľka 3**). Ak chýba EMG dôkaz kondukčného bloku, je diagnóza MMN pravdepodobná u týchto pacientov (**tabuľka 4**):

- splnené klinické kritériá 1, 2 a 7-11 a EMG kritériá 2 a 3 aspoň v dvoch nervoch
- splnené klinické kritériá 1, 2 a 7-11 a EMG kritériá 2 a 3 v jednom nerve a prítomnosť aspoň jedného podporného kritéria

Hoci kondukčný blok je dôležitou známkou MMN, je otáznou, či jeho prítomnosť je nevyhnutná pre diagnózu



**Tabuľka 3.** Diagnostika MMN - podporné diagnostické kritéria

1. Pozitívne IgM protilátky proti gangliozidu GM1
2. MRI plexus brachialis - hyperintenzitné lézie v T2 vážení
3. Klinické zlepšenie po liečbe IVIg

**Tabuľka 4.** MMN - diagnostické kategórie

<b>Definitívna MMN</b>
Klinické kritéria 1, 2 a 7-11 a EMG kritéria 1 a 3 v jednom nerve
<b>Pravdepodobná MMN</b>
Klinické kritéria 1, 2 a 7-11 a EMG kritéria 2 a 3 v dvoch nervoch
Klinické kritéria 1, 2 a 7-11 a EMG kritéria 2 a 3 v jednom nerve + najmenej 1 podporné kritérium 1-3

MMN<sup>(6,7)</sup>. V odbornej literatúre je popísaných viac ako 30 prípadov MMN s typickou klinickou manifestáciou a dobrou reakciou na IVIg, ale bez kondukčného bloku.

### Diferenciálna diagnostika

MMN musí byť diferenciálne diagnosticky odlišená od ochorení, ktoré majú podobný klinický fenotyp. Najväčšie diagnostické ťažkosti môžu spôsobovať amyotrofická laterálna skleróza, bulbospinálna amyotrofia (Kennedyho choroba), hereditárne neuropatie so sklonom k tlakovým parézam, úžinové neuropatie, Lewisov-Sumnerov syndróm (LSS) a čisto motorický variant CIDP<sup>(6-8,14)</sup>.

Najväčšiu diagnostickú výzvu predstavuje oddiferencovanie MMN od amyotrofickej laterálnej sklerózy a od LSS<sup>(6,14)</sup>. Lewisov-Sumnerov syndróm alebo multifokálna získaná demyelinizačná senzoričná a motorická neuropatia sa líši od klasickej CIDP výrazným multifokálnym postihnutím<sup>(14)</sup>. LSS, na rozdiel od MMN, významne postihuje senzitivné nervy a často spôsobuje neuropatickú bolesť. Diferenciálna diagnostika MMN je uvedená v **tabuľke 5**.

### Liečba

MMN, na rozdiel od CIDP, nereaguje na kortikoterapiu, ani na plazmaferézu<sup>(6,7,15)</sup>. Po prednizóne dochádza asi u 1/3 pacientov dokonca k zhoršeniu stavu.

**Intravenózne imunoglobulín** je u pacientov s MMN jednoznačne *liečbou prvej voľby*. Účinnosť IVIg pri MMN bola potvrdená viacerými randomizovanými, kontrolovanými, dvojito zaslepenými štúdiami<sup>(6,15-17)</sup>. V úvode liečby sa podáva IVIg v dávke 0,4-1 g/kg telesnej hmotnosti počas 5 dní alebo 2,0 g/kg počas 2 dní. IVIg signifikantne zlep-

šuje svalovú silu u pacientov s MMN. Prolongovaná remisia (> 12 mesiacov) sa dosahuje u 1/3 pacientov, významné zlepšenie cca u 60 % pacientov a u ostatných minimálne stabilizácia stavu<sup>(6,7,16,17)</sup>. Efekt liečby sa zvyčajne dosahuje pomerne rýchlo, prejavuje sa v prvých dňoch a týždňoch liečby a trvá niekoľko týždňov až mesiacov. Rýchlosť účinku IVIg, podobne ako jeho mechanizmus, nie sú pri MMN bližšie objasnené.

Vo veľkej retrospektívnej štúdii boli priaznivými prognostickými ukazovateľmi terapie IVIg zvýšené protilátky proti gangliozidu GM1 a definitívny kondukčný blok<sup>(18)</sup>. Nevýrazná terapeutická odpoveď býva u pacientov s dlhým trvaním MMN a výraznejšími svalovými atrofiami, ktoré sú indikátorom už rozvinutej axonopatie<sup>(6,7)</sup>. Väčšina pacientov s MMN si na zabezpečenie priaznivého terapeutického efektu vyžaduje opakované podávanie IVIg.

Ak je úvodná kúra IVIg efektívna, treba zväziť opakované podávanie IVIg v dávke 0,4-1 g/kg v 2-4 týždňových intervaloch alebo v dávke 2 g/kg v 4-8 týždňových intervaloch. Dávka a frekvencia opakovaných aplikácií IVIg je individuálna. U pacientov s nutnosťou dlhodobej liečby sa zvyčajne podáva dávka 0,4 g/kg v intervaloch 4-6 týždňov. Dlhodobá liečba IVIg znižuje počet kondukčných blokov, zabraňuje axonálnej degenerácii a podporuje reinerváciu<sup>(17,19)</sup>.

V pomerne zriedkavých prípadoch, keď je IVIg neúčinný, odporúča sa zväziť imunosupresívnu liečbu (cyklofosfamid, azatioprín, cyklosporín, mykofenolát mofetil) alebo rituximab<sup>(6,7,20,21)</sup>. Pri perorálnych imunosupresívnych preparátoch sa však nezistila významnejšia terapeutická efektívnosť. Niektoré nekontrolované štúdie poukazujú na priaznivý efekt cyklofosfamidu v intravenózne aplikácii v dávke 1 g/m<sup>2</sup> v opakovaných kúrach v 1-mesačných intervaloch<sup>(5,6,22,23)</sup>. Skupina britských expertov i.v. terapiu cyklofosfamidom neodporúča pre jeho toxicitu a nedostatočne dokumentovanú účinnosť<sup>(24)</sup>.

Nedávno sa objavili práce, ktoré poukazujú na zlepšenie MMN pri liečbe rituximabom u pacientov, ktorí boli refraktérni na terapiu IVIg<sup>(21)</sup>. Rituximab je monoklónová protilátka proti CD20<sup>+</sup> molekule na povrchu B lymfocytov, čím môže redukovať tvorbu patologických autoprotilátok pri MMN. Dôkazy o efektívnosti rituximabu v liečbe MMN sú zatiaľ nedostatočné a musia byť overené v randomizovaných kontrolovaných štúdiách.

**Tabuľka 5.** Multifokálna motorická neuropatia - diferenciálna diagnostika

	MMN	ALS	CIDP	LSS	Kennedyho choroba
<b>Klin.príznamy</b>	asymetrické	symetrické > asymetrické	symetrické	asymetrické	symetrické
<b>Senzitívne príznaky</b>	chýbajú	chýbajú	prítomné	prítomné + bolesť	chýbajú
<b>RŠO</b>	znižené	hyperreflexia	areflexia	znižené	↓ areflexia
<b>Priebeh ochorenia</b>	pomaly progresívny	rýchlo progredujúci	progredujúci/relapsujúci	progresívny/relapsujúci	pomaly progredujúci
<b>CSL proteíny</b>	< 1 g/l	< 1 g/l	> 1 g/l	< 1 g/l zriedka > 1 g/l	v norme
<b>IgM anti-GM1 protilátky</b>	40-80 %	pod 10 %	vzácné	chýbajú	chýbajú
<b>Reakcia na kortikoidy</b>	žiadna (zhoršenie)	žiadna	dobrá	dobrá	žiadna
<b>Reakcia na IVIg</b>	dobrá	žiadna	dobrá	dobrá	žiadna

MMN - multifokálna motorická neuropatia; ALS - amyotrofická laterálna skleróza; CIDP - chronická inflamatórna demyelinizačná polyneuropatia;

LSS - Lewis-Sumnerov syndróm (multifokálna získaná demyelinizačná senzoričná a motorická neuropatia), Kennedyho choroba - bulbospinálna amyotrofia

## Diagnostika a liečba – odporúčania pre prax

### A. Diagnostika MMN

V diagnostickom procese treba zhodnotiť:

- Klinické kritériá (hlavné klinické kritériá; podporné klinické kritériá; vylučujúce klinické kritériá – **tabuľka 1**)
- Elektrofyziologické kritériá (definitívny blok vedenia motorickým nervom; pravdepodobný motorický blok vedenia; normálne vedenie senzitívnymi nervami – **tabuľka 2**).
- Podporné diagnostické kritériá (zvýšené titre IgM autoprotilátok proti gangliozidom GM1; v oblasti plexus brachialis MRI nález signálových hyperintenzít v T2 vážení; klinické zlepšenie po IVIg – **tabuľka 3**).

Na základe uvedených diagnostických kritérií možno stanoviť definitívnu a pravdepodobnú diagnózu MMN, alebo diagnózu MMN možno vylúčiť (**tabuľka 4**).

### B. Liečba MMN

- IVIG je liečbou prvej voľby – 0,4-2 g/kg/v priebehu 2-5 dní.
- Kortikoidy a plazmaferéza – nie sú indikované (sú neuúčinné).
- Ak je IVIg pri MMN účinný, treba zvážiť jeho opakované podávanie.
- Frekvencia podávania a dávka IVIg sa musia posudzovať individuálne. Obvykle sa podáva dávka 0,4-1 g/kg v 2-4 týždňových intervaloch alebo dávka 2 g/kg v 4-8 týždňových intervaloch.
- Pri opakovanom podávaní IVIg možno pri kontrole stavu pacientov postupne znižovať dávku a predlžovať interval podávania.
- Ak je IVIg pri MMN neuúčinný, treba zvážiť liečbu imunosupresívnym preparátom alebo rituximabom.

## Záver

MMN je zriedkavé autoimunitné ochorenie, ktoré patrí do skupiny imunogénnych neuropatií. Názov ochorenia vystihuje jeho základné charakteristiky:

- **Multifokálna:** MMN sa prejavuje ako viacložisková, obvykle asymetrická, svalová slabosť v distribúcii periférnych nervov. Horné končatiny sú viac postihnuté ako dolné, distálne parézy dominujú nad proximálnymi.
- **Motorická:** Dominujú motorické príznaky – chabé parézy, v neskoršom vývoji ochorenia sú často prítomné atrofie a fascikulácie. Senzitívne príznaky obvykle chýbajú.
- **Demyelinizačná:** Kondukčný blok v motorických nervoch je pri MMN charakteristickým EMG nálezom.

MMN spôsobuje značné diagnostické ťažkosti pre svoj zriedkavý výskyt a klinickú manifestáciu, ktorá môže imitovať iné neurologické ochorenia. MMN je dobre liečiteľná intravenóznym imunoglobulínom, ktorý u väčšiny pacientov vedie k významnému zlepšeniu. Prognóza pacientov s MMN závisí najmä od včasného určenia diagnózy a od včasnej ordinácie liečby IVIg. Pacienti s MMN vyžadujú dlhoročnú dispenzarizáciu špecializovanými odborníkmi. Vo vyspelých krajinách s vysokou úrovňou poskytovania zdravotníckej starostlivosti sa problematika diagnostiky a liečby MMN rieši v špecializovaných centrách. Zámerom Sekcie pre neuromuskulárne ochorenia SNeS je vytvoriť v SR podobné špecializované centrum s cieľom zlepšiť záchytnosť, diagnostiku, liečbu a prognózu pacientov s MMN.

### Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.  
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia  
Neurologická klinika SZU., FNsP Bratislava Ružinov  
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava  
e-mail: peter.spalek@centrum.cz

### Literatúra

1. Scientific Focus Group „Improving disease awareness and diagnosis of MMN“. 14<sup>th</sup> Congress of the European Federation of Neurological Societies. Geneva, 2010 Sep; 25-28.
2. Špalek P, Kurča E, Cibulčík F, et al. Multifokálna motorická neuropatia - diagnostické kritériá a princípy liečby. *Neurologia* 2011; (Supl. 1): 19.
3. Léger JM, Salachas F. Diagnosis of motor neuropathy. *Eur J Neurol* 2001; 8: 201-208.
4. Willison H, Mills K. Multifocal motor neuropathy. *Pract Neurol* 2002; 2: 298-301.
5. Kaji R. Diagnosis and treatment of multifocal motor neuropathy. *Curr Opin Opt Neurol* 2008; 10: 103-107.
6. Meuth SG, Kleinschnitz C. Multifocal motor neuropathy: Update on clinical characteristics, pathophysiological concepts and therapeutic options. *Eur Neurol* 2010; 63: 193-204.
7. Slee M, Selvan A, Donaghy M. Multifocal motor neuropathy: the diagnostic spectrum and response to treatment. *Neurology* 2007; 69: 1680-1687.
8. Van Asseldonk, Fransse H, Van den Berg-Vos RM, et al. Multifocal motor neuropathy. *Lancet Neurology* 2005; 4: 309-319.
9. Caliendo P, Pazzaglia C, Tonali P, Padua L. Diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Lancet Neurology* 2005; 4: 393.
10. Mäurer M, Stoll G, Toyka KV. Multifocal motor neuropathy presenting as chronic progressive proximal leg weakness. *Neuromusc Disord* 2004; 14: 380-382.
11. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Periph Nerv Syst* 2006; 11: 1-8.
12. van Schaik IN, Bouche P, Illa I, Léger JM, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol* 2006; 13: 802-808.
13. Bednařík J, Vohánka S, Ehler E, et al. Standard pro léčbu pacientů s autoimunitními nervosvalovými onemocněními intravenózním lidským imunoglobulinem a plazmaferézou. *Cesk Slov Neurol Neurochir* 2010; 73/106: 579-589.
14. Ramchandren S, Lewis RA. Chronic inflammatory demyelinating neuropathy and its variants. In: *Immune-mediated neuromuscular diseases*. Ed. Pourmand R. Front Neurol Neurosci. Basel, Karger 2009; 26: 12-25.
15. Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe autoimunitných neuromuskulárnych ochorení: prehľad a doporučenia pre prax. *Neurologia* 2008; 3: 165-171.
16. Leger JM, Vargas S, Lievens I. Efficacy of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1110: 248-255.
17. van der Pol WL, Cats EA, van den Berg L. Intravenous immunoglobulin treatment in multifocal motor neuropathy. *J Clin Immunol* 2010; 30 (Suppl 2): 79-83.
18. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, et al. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. *Ann Neurol* 2000; 48: 919-926.
19. Vucic S, Black KR, Chong PS, Cros D. Multifocal motor neuropathy: decrease in conduction blocks and reinnervation with long-term IVIg. *Neurology* 2004; 63: 1264-1269.
20. Piepers S, Van den Berg-Vos R, Van der Pol WL, et al. Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy for MMN patients: a randomized, controlled trial. *Brain* 2007; 130: 2004-2010.
21. Stieglbauer K, Topakian R, Hinterberger G, Aicher FT. Beneficial effect of rituximab monotherapy in multifocal motor neuropathy. *Neuromusc Dis* 2009; 19: 473-475.
22. Kurča E, Drobný M, Vyletelka J, Voško M, Michalík J. Naše skúsenosti s imunomodulačnou liečbou multifokálnej motorickej neuropatie. *Čes Slov Neurol Neurochir* 1999; 62/95: 104-107.
23. Cibulčík F, Sosková M, Špalek P, Lisý L. Multifokálna motorická neuropatia. *Neurologia* 2007; 2 (Supl. 1): 9.
24. Hughes RA. 79th ENCMC International Workshop: multifocal motor neuropathy 14-15 April 2000, Hilversum, The Netherlands. *Neuromusc Disord* 11: 309-314.