

Multifokálna motorická neuropatia

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UN Bratislava-Ružinov, Bratislava

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.

Kľúčová slova: multifokálna motorická neuropatia, diagnostické kritériá, liečba, prognóza

Multifocal motor neuropathy

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 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. The 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

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 poddiagnostikované ochorenie na celom svete. Za účelom zlepšenia diagnostiky a záchytnosti pacientov s MMN bola pri EFNS v roku 2010 vytvorená Scientific Focus Group „Improving disease awareness and diagnosis of MMN“ a pri Peripheral Nerve Society „Multifocal motor neuropathy advisory board“, v ktorých má zastúpenie aj slovenská a česká neurológia. V Európe sa na odborných akciách zameraných na zlepšenie diagnostiky a liečby MMN rozhodujúcou mierou podieľa špecializované pracovisko v Utrechte, ktoré priamo v Utrechte každoročne organizuje „Multifocal Motor Neuropathy Master Class“. Členovia výboru Sekcie pre neuromuskulárne ochorenia Slovenskej neurologickej spoločnosti sa v roku 2010 dohodli na vytvorení špecializovaného pracoviska pre diagnostiku a liečbu MMN v rámci Centra pre neuromuskulárne ochorenia,

UN Bratislava-Ružinov (Špalek et al., 2010). Na Slovensku sme realizovali národné „Multifocal Motor Neuropathy Master Class“, ktoré sa uskutočnili v Bratislave (2012), Košiciach (2013) a v Martine (2014). Slovenské centrum spolupracuje so špecializovaným centrom v Utrechte, prof. Leonard van den Berg a doc. Hessel Franssen prednášali na neuromuskulárnych kongresoch v Bratislave (van den Berg, 2011; Franssen, 2015). V júni 2014 sa v Utrechte uskutočnil „1st MMN Master Class Alumni Meeting“, ktorý vyústil do spoločnej publikácie o diagnostike a liečbe MMN zohľadňujúcej všeobecné odporúčania (EFNS/PNS, 2010) v kombinácii s personalizovaným prístupom (van der Pol et al., 2016). Uvedené aktivity viedli k zvýšenému záchytu pacientov s MMN a ku skvalitneniu liečby MMN. V SR boli do roku 2010 evidovaní len 5 pacienti s MMN. V rokoch 2011–2015 bola MMN novodiagnostikovaná u 8 pacientov (Špalek et al., 2015). V spolupráci s Českou neuromuskulárnou sekciou (prof. MUDr. J. Bednařík, CSc.) sme vytvorili spoločnú česko-slovenskú databázu pacientov s multifokálnou motorickou neuropatiou v rámci registra AINSO.

MMN je liečiteľná intravenóznym imunoglobulínom, ktorý u výraznej 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. V článku poukazujeme na základné poznatky o patogenéze MMN, na charakteristiky klinického obrazu, na medzinárodne akceptované diagnostické kritériá podľa EFNS/PNS z roku 2010 a na základné princípy imunoterapie MMN.

Patogenéza

MMN je autoimunitné ochorenie, hoci antigénny cieľ nie je známy. O autoimunitnej patogenéze MMN svedčí viacero indícií (Willison a Mills, 2002; Nobile-Orazio et al., 2010; Yuki et al., 2011; Franssen, 2015; Léger et al., 2015):

- častý nález vysokých titrov IgM autoprotilátok proti gangliozidu GM1
- séra pacientov s MMN vyvolávajú u laboratórnych zvierat experimentálny model

MMN s elektrofyziologickým nálezom bloku vedenia motorickým nervom

- priaznivá terapeutická odpoveď na intravenózný imunoglobulín
- v patogenéze sa významne uplatňujú B-bunky, IgM protilátka 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 elektrofyziologické štúdie poukazujú na demyelinizáciu aj axonálnu degeneráciu.

Klinický obraz

Ochorenie ako samostatnú nozologickú jednotku opísali prvýkrát v roku 1988 (Pestronk et al., 1988). Do roku 1988 bola MMN najčastejšie diagnostikovaná ako amyotrofická laterálna skleróza (ALS) s prekvapujúco priaznivým priebehom (Willison et Mills, 2002; Špalek et al., 2010; Léger et al., 2012). MMN je zriedkavé ochorenie s prevalenciou 0,5 –1/100 000 obyvateľov (Meuth et Kleinschnitz, 2010; Franssen, 2015; van der Pol et al., 2016). Častejšie postihuje mužov ako ženy, v pomere 3 : 1. Prvé príznaky ochorenia sa najčastejšie manifestujú vo veku 20 až 50 rokov. Priemerný vek pri vzniku MMN je 40 rokov. MMN má pomaly progresívny alebo atakovito progresívny vývoj s asymetrickou svalovou slabosťou. Neliečená MMN môže vyústiť do závažných funkčných obmedzení so stratou sebestačnosti a samostatnej lokomócie. Spontánne remisie sa pri MMN vyskytujú zväčša (Bulens et al., 2007). Klinicky je MMN charakterizovaná asymetrickými a distálne akcentovanými parézami. Len u 5–10% pacientov sa MMN v úvode manifestuje slabosťou v proximálnom svalstve (Mäurer et al., 2004).

Termín „multifokálna motorická neuropatia“ vystihuje základné klinické charakteristiky ochorenia (Špalek et al., 2010; Léger et Gavriliuc, 2012; Franssen, 2015; van der Pol et al., 2016):

- **Multifokálna** – viacložisková svalová slabosť v distribúcii rôznych periférnych nervov. Na horných končatinách bývajú najčastejšie postihnuté n. ulnaris, n. radialis, n. medianus a n. musculocutaneus, na dolných končatinách n. fibularis, n. tibialis. Jednotliví pacienti majú rozdielne asymetrické kom-

binácie postihnutia rôznych periférnych nervov.

- **Motorická** – obligátne sú prítomné chabé parézy, časté sú svalové atrofie a fascikulácie.
 - **Svalová slabosť** je obligátny, vždy prítomný úvodný príznak MMN. Častejšie a výraznejšie je postihnuté svalstvo na horných končatinách než na dolných končatinách. Predilekčne sú postihnuté distálne svaly, postihnutie svalov je charakteristicky asymetrické. Najčastejšími úvodnými príznakmi na horných končatinách sú pokles ruky v zápästí – „wrist drop“ (obrázok 1), oslabenie stisku ruky, poruchy jemnej motoriky prstov. Na dolných končatinách je najčastejším prejavom unilaterálne oslabenie dorzálnej flexie nohy, prepádavanie nohy v členku – „foot drop“ (obrázok 2). Typickou charakteristikou klinického obrazu MMN je asymetrické postihnutie periférnych nervov (obrázok 3, obrázok 4).
 - **Svalové atrofie** v úvodných štádiách MMN nie sú prítomné. Pri progresii ochorenia, najčastejšie pri neliečených MMN, dochádza k vývoju svalových atrofií. V rozvinutých štádiách MMN sú svalové atrofie evidentné (obrázok 5).
 - **Svalové fascikulácie** sú pomerne časté. Vyskytujú sa u 30–60% pacientov s MMN.
 - **Svalové kŕče** sa vyskytujú u niektorých pacientov s MMN. Obvykle ide o pacientov, ktorí majú aj svalové fascikulácie.
 - **Šlachovo-okosticové reflexy** – môžu byť výbavné, znížené alebo nevýbavné v závislosti od asymetrického viacložiskového postihnutia periférnych nervov.

Svalová slabosť a atrofie sa vyvíjajú postupne, zriedkavo v určitých atakoch. Bulbárne a respiračné svalstvo nebýva postihnuté ani pri dlhoročnom priebehu MMN.

Nikdy nie sú prítomné príznaky lézie centrálného motoneurónu a chýbajú aj poruchy citlivosti (Meuth a Kleinschnitz, 2010; Špalek et al., 2010; Léger et Gavriliuc, 2012; van der Pol et al., 2016). Ak sú poruchy citlivosti prítomné, je nutné uvažovať o inej diagnóze alebo o asociácii MMN s ochorením spôsobujúcim poruchy citlivosti.

Diagnostika MMN

V diagnostike MMN sa používajú medzinárodné diagnostické kritériá, ktoré v roku 2010 vypracovali European Federation of Neurological Societies a Peripheral Nerve Society – „Guideline

Obr. 1. „Wrist drop“ – labutia ruka – lézia n. radialis



Obr. 2. „Foot drop“, oslabená dorzálna flexia nohy, prepádavanie špičky nohy – lézia n. fibularis



Obr. 3. Asymetrické postihnutie periférnych nervov na rukách – pokročilé štádium MMN



Obr. 4. Asymetrické postihnutie n. fibularis – vľavo výpad dorzálnej flexie nohy



Tab. 1. Diagnostika multifokálnej motorickej neuropatie – klinické kritériá (European Federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society, 2010)

Základné (jadrové) kritériá
<ul style="list-style-type: none"> ■ 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. ■ Žiadne objektívne poruchy citlivosti, s výnimkou ľahkej hypestézy pre vibračnú citlivosť na dolných končatinách
Podporné klinické kritériá
<ul style="list-style-type: none"> ■ Predominantné postihnutie horných končatín ■ Znížené alebo nevybavné šlachovookosticové reflexy na postihnutých končatinách ■ Nepriťomnosť postihnutia mozgových nervov ■ Fascikulácie a krampy v postihnutých končatinách
Vylučujúce klinické kritériá
<ul style="list-style-type: none"> ■ Príznaky lézie centrálného motoneurónu ■ Výraznejšia bulbárna symptomatológia ■ Poruchy citlivosti ■ Difúzna symetrická slabosť v úvodných týždňoch ochorenia ■ Zvýšené bielkoviny v likvore (> 1 g/l)

Tab. 2. Elektrofyziológické kritériá kondukčného bloku (KB) (European Federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society, 2010)

1. Istý motorický KB*
<p>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 %</p>
2. Pravdepodobný motorický KB
<p>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.</p>
3. Normálne vedenie senzitivnými nervami v úsekoch s kondukčným blokom a normálne hodnoty amplitúdy SNAP (pozri vylučujúce kritériá).
<p>CMAP (compound muscle action potential) – sumačný akčný svalový potenciál; SNAP (sensory nerve action potential) – sumačný akčný potenciál senzitivných vlákien; * KB musia byť umiestnené mimo lokalizácie štandardných kompresívnych úžinových syndrómov.</p>

on management of multifocal motor neuropathy“ (EFNS/PNS, 2010). Rozhodujúci význam pri diagnostike MMN majú tzv. core (jadrové, základné) klinické a elektromyografické kritériá. Podporný diagnostický význam majú pozitívne výsledky vyšetrení autoprotilátok typu IgM proti GM1 gangliozidom, nález hyperproteinorhachie v likvore (< 1 g/l), MRI nález hyperintenzít v T2 vážení v oblasti plexus brachialis a pozitívny efekt liečby intravenóznym imunoglobulínom (IVIg).

Kardinálne diagnostické kritériá

Klinické kritériá (tabuľka 1) a viď vyššie – klinický obraz;

Elektromyografické kritériá (tabuľka 2) – (EFNS/PNS, 2010; Franssen et van den Berg, 2012; Bromberg et Franssen, 2015; van der Pol et al., 2016):

- **Blok vedenia motorickým nervom (kondukčný blok)** – mimo miest obvyklých úžinových kompresíí je patognomickým nálezom pri MMN. Kondukčný blok umožňuje odlišiť MMN od ALS a iných ochorení s podobným klinickým fenotypom. Kondukčný blok je definovaný ako neschopnosť motoric-

kých 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 akútnej kompresívnej neuropatii alebo hereditárnej neuropatii so sklonom ku tlakovým parézam, pri ktorých býva lokalizovaný v anatomických úžinových oblastiach ako sulcus nervi ulnaris alebo caput fibulae. Kondukčný blok sa môže vyskytnúť aj u pacientov s Guillain-Barrého syndrómom a CIDP, pri ktorých však bývajú prítomné ďalšie elektrofyziológické príznaky ťažkej demyelinizácie ako výrazne predĺžené distálne motorické latencie alebo predĺženia latencie F-vln (Franssen et van den Berg, 2012; Bromberg et Franssen, 2015). V odbornej literatúre sa pripúšťa aj existencia variantu MMN bez perzistujúceho kondukčného bloku (Muley et Parry, 2010). Elektrofyziológicky 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 náročné a spojené s technickými úskaliami, ktoré súvisia najmä so stupňom a s lokalizáciou bloku.

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

Podporné diagnostické kritériá

Vysoké titre IgM autoprotilátok proti gangliozidom GM1

Zisťujú sa u 70–80 % chorých s MMN (Willison et Mills, 2002; Nobile-Orazio et al., 2010; Špalek et al., 2015; van der Pool et al., 2016). Protilátky sa môžu vyskytovať, hoci vzácné, aj pri akútnej axonálnych motorických neuropatiách. Diferenciálne diagnosticky je významné, že pri ALS protilátky proti GM1 gangliozidom nebývajú prítomné.

Zvýšené bielkoviny

v cerebrospinálnom likvore

U väčšiny pacientov s MMN sa zisťuje nález hyperproteinorhachie, u niektorých pacientov sú všetky nálezy v likvore v norme. Zvýšenie bielkovín je mierneho stupňa, nepresahuje viac ako 1 g/l. Hodnota bielkovín v likvore nad 1 g/l vylučuje diagnózu MMN (Slee et al., 2007; Špalek et al., 2010; Léger et Gavrilic, 2012).

MRI nález T2 signálových hyperintenzít a zhrubnutí štruktúr v oblasti plexus brachialis (obrázok 6)

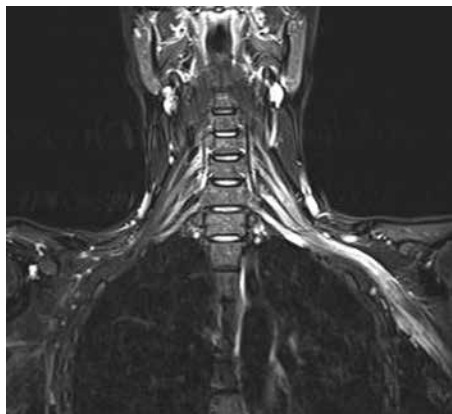
Posudzovanie diagnózy MMN podľa diagnostických kritérií (tabuľka 4)

- **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 4).
- Ak chýba EMG dôkaz kondukčného bloku, **diagnóza MMN je pravdepodobná** u týchto pacientov:

Obr. 5. „Drápovitá“ ruka, atrofické interoseálne svaly – pokročilé štádium MMN



Obr. 6. Asymetricky nepravidelne zhrubnuté koreňové štruktúry brachiálnych plexov s predomnanciou vľavo s difúzne zvýšeným signálom (v TIR sekvencii)



Obr. 7. Lézia n. radialis „labutia ruka“ – pred kúrou IVlg – 24. 6. 2014



Obr. 8. Lézia n. radialis – upravený nálezh po kúre IVlg – 1. 7. 2014



- 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 otázne, či je jeho prítomnosť nevyhnutná pre diagnózu MMN. V odbornej literatúre je opísaných viac ako 30 prípadov MMN s typickou klinickou manifestáciou a veľmi dobrou reakciou na IVlg, ale bez kondukčného bloku (Muley et Parry, 2010; Léger et al., 2015).

Diferenciálna diagnostika

MMN musí byť diferenciálne diagnosticky odlišená od ochorení, ktoré majú podobný klinický fenotyp. Najväčšie diagnostické ťažkosti môžu spôsobovať dve ďalšie imunogénne neuropatie – Lewis-Sumnerov syndróm (LSS) a čisto motorický variant CIDP (Meuth et Kleinschnitz, 2010; Léger et Gavriluc, 2012; Bromberg et Franssen, 2015, van der Pol et al., 2016). LSS je demyelinizačná senzomotorická a motorická neuropatia s výrazným multifokálnym postihnutím. LSS, na rozdiel od MMN, postihuje aj senzitivné nervy a môže spôsobovať aj neuropatické bolesti. V týchto prípadoch odlišenie MMN od LSS nespôsobuje problémy. Diagnostické ťažkosti spôsobujú formy LSS s ľahkým postihnutím senzitivných nervov. Problematické môže odlišenie MMN od čisto motorického variantu CIDP. Pri čisto motorickom variante CIDP býva klinické postihnutie symetrické a hyperproteinorhachia v likvore môže byť vyššia ako 1 g/l. Na rozdiel od CIDP aj iných demyelinizačných neuropatií je časová disperzia CMAP pri MMN vzácnosťou.

Diagnostickou výzvou z prognostického hľadiska je odlišiť MMN od ALS, čo pri súčasných možnostiach elektrofyziologickej a laboratórnej diagnostiky nespôsobuje významnejšie problémy. Z ďalších ochorení môžu klinický fenotyp MMN imitovať bulbospinálna amyotrofia (Kennedyho choroba), hereditárne neuropatie so sklonom k tlakovým parézam, úžinovú neuropatie a myozitída s inklúznymi telieskami. Tieto ochorenia je možné spoľahlivo oddiferencovať na základe klinického vyšetrenia, výsledkov elektrofyziologických a laboratórnych vyšetrení. Prehľad diferenciálnej diagnostiky MMN je uvedený v tabuľke 5.

Liečba

MMN, na rozdiel od CIDP, nereaguje na kortikoterapiu, perorálne imunosupresívne preparáty ani na plazmaferézu (Špalek et al., 2010; van den Berg, 2012; Léger et al., 2015). Pri kortikoterapii dochádza asi u 1/3 pacientov dokonca k zhoršeniu stavu. Mechanizmy zhoršenia MMN pri kortikoterapii nie sú objasnené, ale kortikoterapia sa pri MMN považuje za kontraindikovanú.

Intravenóznym imunoglobulín je u pacientov s MMN **jedinou liečbou prvej voľby** (van den Berg, 2011; Bednařík et al., 2010; Špalek, 2011; Léger

et al., 2015). Účinnosť IVlg pri MMN bola potvrdená viacerými randomizovanými, kontrolovanými, dvojito zaslepenými štúdiami (Cats et al., 2010; van der Pol et al., 2010, van den Berg, 2012). Celková úvodná dávka je 2,0 g/kg, ktorú možno podať buď frakcionovane v priebehu 5 dní, tzn. 0,4 g/kg denne, alebo je možné podať celkovú dávku 2,0 g/kg počas dvoch dní, tzn. 1,0 g/kg/deň. Efekt liečby sa obvykle dosahuje pomerne rýchlo (obrázky 7 a 8), prejavuje sa v prvých dňoch a týždňoch liečby a trvá niekoľko týždňov.

Vo veľkej retrospektívnej štúdii boli priaznivými prognostickými ukazovateľmi terapie IVlg pozitívne protilátky proti gangliozidu GM1 a definitívny kondukčný blok (Van den Berg-Vos et al., 2000). Nevýrazná terapeutická odpoveď býva u pacientov s dlhým trvaním MMN a výraznejšími svalovými atrofiami, ktoré sú indikátorom už rozvinutej axonopatie (Van den Berg-Vos et al., 2000; Asbury, 2010; van der Pol et al., 2012; Špalek et al., 2015).

Priaznivý efekt IVlg pri MMN trvá niekoľko týždňov, preto na zabezpečenie trvalého priaznivého terapeutického efektu je nutná dlhodobá udržiavacia liečba IVlg-om. Dlhodobá liečba IVlg-om znižuje počet kondukčných blokov, zabraňuje axonálnej degenerácii a podporuje reinerváciu (Vucic et al., 2004; van der Pol et al., 2012; van den Berg, 2012). Všeobecne sa odporúča opakované podávanie IVlg v dávke 0,4–1 g/kg v 2 – až 4-týždňových intervaloch alebo v dávke 2 g/kg v 4 – až 8 týždňových intervaloch. Dávka a frekvencia opakovaných aplikácií IVlg je individuálna. Veľkosť udržiavacej dávky IVlg-u a dĺžka intervalu medzi jeho aplikáciami sa posudzuje na základe intenzity terapeuticko reakcie, na základe trvania a stálosti dosiahnutého klinického zlepšenia. Pri hodnotení efektívnosti liečby intravenóznym imunoglobulínom sa posudzuje subjektívny stav, objektívny

Tab. 3. Diagnostika MMN – podporné diagnostické kritériá (European Federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society, 2010)

- Pozitívne IgM protilátky proti gangliozidu GM1
- MRI plexus brachialis – hyperintenzívne lézie v T2 vážení
- Klinické zlepšenie po liečbe IVlg

Tab. 4. MMN – diagnostické kategórie (European Federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society, 2010)

Definitívna MMN

- Klinické kritériá 1, 2 a 7–11 a EMG kritériá 1 a 3 v jednom nerve

Pravdepodobná MMN

- Klinické kritériá 1, 2 a 7–11 a EMG kritériá 2 a 3 v dvoch nervoch
- Klinické kritériá 1, 2 a 7–11 a EMG kritériá 2 a 3 v jednom nerve + najmenej 1 podporné kritérium 1–3

Tab. 5. Multifokálna motorická neuropatia – diferenciálna diagnostika

	MMN	ALS	CIDP	LSS	Kennedyho ch
Klin. príznaky	asymetrické	sym. > asym.	symetrické	asymetrické	symetrické
Senzitívne príznaky	chýbajú	chýbajú	prítomné	prítomné, bolesť	chýbajú
RŠO	znižené	hyperreflexia	areflexia	znižené	↓ areflexia
Priebeh och.	pomaly progresívny	rýchlo progredujúci	progredujúci / relapsujúci	progresívny / relapsujúci	pomaly progredujúci
CSL proteíny	<1 g/l	<1 g/l	často >1 g/l	<1 g/l zriedka >1 g/l	v norme
IgM anti-GM1 protilátky	40–80 %	pod 10 %	vzácne	chýbajú	chýbajú
Reakcia na kortikoidy	Žiadna, zhoršenie	žiadna	dobrá	dobrá	žiadna
Reakcia na IVlg	dobrá	žiadna	dobrá	dobrá	žiadna

MMN – multifokálna motorická neuropatia; ALS – amyotofická laterálna skleróza; CIDP – chronická inflamatórna demyelinizačná polyneuropatia; LSS – Lewis-Sumnerov syndróm (multifokálna získaná demyelinizačná senzorická a motorická neuropatia); Kennedyho choroba – bulbospinálna amyotrofia

neurologický nález a svalový test. Prolongovaná remisia (>12 mesiacov) sa dosahuje u 1/3 pacientov, zlepšenie stavu približne u 40–50 % pacientov a u ostatných stabilizácia stavu (Cats et al., 2010; van den Berg, 2012; Špalek et al., 2015). U niektorých pacientov dochádza aj pri včasnej liečbe IVlg-om k pozvoľnej progresii motorického deficitu, na ktorú možno reagovať terapeuticky zvýšením udržiavacej dávky IVlg-u a/alebo skrátením intervalu medzi aplikáciami IVlg (Cats et al., 2010; Špalek et al., 2015).

V zriedkavých prípadoch, keď je IVlg neúčinný, sa odporúča zvážiť perorálnu imunosupresívnu liečbu (cyklofosamid, azatioprin, cyklosporín, mykofenolát mofetil) alebo rituximab (Stieglbauer et al., 2009; Meuth et Kleinschnitz, 2010; Chaudhry et Cornblath, 2010; van den Berg, 2011). Pri perorálnych imunosupresívnych preparátoch sa však nezistila žiadna významnejšia terapeutická efektívnosť. V minulosti niektoré práce poukazovali na priaznivý efekt cyklofosfamidu v intravenózne aplikácii v dávke 1 g/m² v opakovaných kúrach v 1-mesačných intervaloch (Hughes, 2000). Od medzinárodného workshopu o MMN v Hilversume roku 2000 sa i. v. terapia cyklofosfamidom považuje za kontraindikovanú pre jeho toxicitu a nedostatočne dokumentovanú účinnosť (Hughes, 2000).

V posledných rokoch sa objavili kazuistické práce, ktoré poukazujú na zlepšenie MMN pri liečbe rituximabom (Stieglbauer et al., 2009; Chaudhry et Cornblath, 2010). Rituximab je monoklonálna protilátka proti CD20+ 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.

Záver

MMN je zriedkavé autoimunitné ochorenie, ktoré patrí do skupiny imunogénnych neuropatií. Ochorenie má tieto 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; senzitivné príznaky obvykle chýbajú
- demyelinizačná: kondukčný blok v motorických nervoch je pri MMN charakteristickým EMG nálezom

MMN spôsobuje značné diagnostické ťaž-

kosti 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 IVlg. Pacienti s MMN vyžadujú dlhoročnú dispenzarizáciu špecializovanými odborníkmi. Vo vyspelých krajinách s vysokou úrovňou poskytovania zdravotníckej starostlivosti je problematika diagnostiky a liečby MMN riešená v špecializovaných centrách.

Literatúra

1. Asbury AK. Multifocal motor neuropathy: recovery after 107 six-weekly infusions of high dose immunoglobulin. In: Dyck PJ, ed. Companion to peripheral neuropathy: illustrated cases and new developments. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010: 193–195.
2. Bednářik J, Vohánka S, Ehler E, Ambler Z, Pítha J, Vencovský J, Litzman J, Kořístek Z, Suchý M, Pátá M, Kožený P. Klinický standard pro léčbu pacientů s autoimunitními nervosvalovými onemocněními intravenózním lidským imunoglobulinem a plazmaferézou. *Cesk Slov Neurol Neurochir.* 2010; 73(106): 579–589.
3. Bromberg MB, Franssen H. Practical rules for electrodiagnosis in suspected multifocal motor neuropathy. *J Clin Neuromusc Dis.* 2015; 16: 141–152.
4. Bulens C, Vermeij FH, van Doorn PA. Multifocal motor neuropathy with abrupt onset and spontaneous recovery. *J Neurol.* 2007; 254: 966–967.

5. Cats EA, van der Pol WL, Piepers S, Franssen H, Jacobs BC, van den Berg-Vos RM, Kuks JB, van Doorn PA, van Engelen BG, Verschuuren JJ, Wokke JH, Veldink JH, van den Berg LH. Correlates of outcome and response to IVlg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology.* 2010; 75: 818–825.

6. Chaudhry V, Cornblath DR. An open-label trial of rituximab (Rituxan) in multifocal motor neuropathy. *J Periph Nerv Syst.* 2010; 15: 196–201.

7. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Periph Nerv Syst.* 2010; 15: 295–301.

8. Franssen H, van den Berg LH. Practical electrophysiology for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Eur Neurol Rev.* 2012; 7: 118–123.

9. Franssen H. Multifocal motor neuropathy: pathophysiology and neurophysiological diagnosis. *Neurol pract.* 2015; 16(5): 28–30.

10. Hughes RA. 79th ENCN International Workshop: multifocal motor neuropathy 14–15 April, 2000, Hilversum, Netherlands. *Neuromusc Disord.* 2000; 11: 309–314.

11. Léger JM, Gavriluc E. Clinical differential diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Eur Neurol Rev.* 2012; 7: 124–127.

12. Léger JM, Guimarães-Costa R, Ferfoglia RI. The pathogenesis of multifocal motor neuropathy and an update on current management options. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015; 8: 109–122.

13. Mäurer M, Stoll G, Toyka KV. Multifocal motor neuropathy presenting as chronic progressive proximal leg weakness. *Neuromusc Disord.* 2004; 14: 380–382.

14. Meuth SG, Kleinschnitz C. Multifocal motor neuropathy: Update on clinical characteristics, pathophysiological concepts and therapeutic options. *Eur Neurol.* 2010; 63: 193–204.

15. Muley SA, Parry GJ. Multifocal motor neuropathy without overt conduction block. In: Companion to peripheral neuropathy: illustrated cases and new developments. Dyck PJ, ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010: 209–211.

16. Nobile-Orazio E, Giannotta C, Briani C. Anti-ganglioside complex IgM antibodies in multifocal motor neuropathy and chronic-mediated neuropathies. *J Neuroimmunol.* 2010; 219: 119–122.

17. Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, Baba H, Quarles RH, Griffin JW, Aldreson K, Adams RN. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol.* 1988; 24: 73–78.

18. Slee M, Selvan A, Donaghy M. Multifocal motor neuropathy: the diagnostic spectrum and response to treatment. *Neurology.* 2007; 69: 1680–1687.

19. Stieglbauer K, Topkian R, Hinterberger G, Aichner FT. Beneficial effect of rituximab monotherapy in multifocal motor neuropathy. *Neuromusc Disord.* 2009; 19: 473–475.

20. Špalek P, Kuřča E, Cibulčík F, Vyletelka J, Kuřča P. Multifokálna motorická neuropatia – diagnostické kritériá a princípy liečby. *Neurológia.* 2010; 5: 168–172

21. Špalek P. Princípy liečby multifokálnej motorickej neuropatie intravenóznym imunoglobulínom. In: Pružinec P, et al., eds. Terapeutické využitie intravenózných imunoglobulínov – príklady z praxe. Bratislava: Bonus; 2011: 67–71.
22. Špalek P, Cibulčík F, Kurča E, Kučera P, Gurčík L, Vyletelka J, Hajaš G. Multifocal motor neuropathy in Slovak Republic. *Neurol. prax.* 2015; 16(S1): 30–31.
23. van den Berg L. Long-term treatment of MMN with IVIg. *Neurol. prax.* 2011; 12(S2): 54–56.
24. van den Berg L. The long-term treatment of multifocal motor neuropathy with intravenous immunoglobulin. *Eur Neurol Rev.* 2012; 7: 128–133.
25. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, Van Es HW, van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. *Ann Neurol.* 2000; 48: 919–926.
26. van der Pol WL, Cats EA, van den Berg L. Intravenous immunoglobulin treatment in multifocal motor neuropathy. *J Clin Immunol.* 2010; 30(S2): 79–83.
27. van der Pol L, Franssen H, Spalek P, Siciliano G, van den Berg L. Challenges in diagnosis and treatment of multifocal motor neuropathy (MMN): practical insights from series of cases from the first MMN master class alumni meeting. *Pract Neurol.* 2016 (v tlačí).
28. 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.
29. Willison H, Mills K. Multifocal motor neuropathy. *Pract Neurol.* 2002; 2: 298–301.
30. Yuki N, Watanabe H, Nakajima T, Späth PJ. IVIG blocks complement deposition mediated by anti-GM1 antibodies in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011; 82: 87–91.

Článok je prevzatý z
Neurol. praxi 2016; 17(1): 22–27

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.,
peter.spalek@seznam.cz
Centrum pre neuromuskulárne
ochorenia, Neurologická klinika SZU
a UN Bratislava-Ružinov, Ružinovská 6,
826 06 Bratislava

