

IMUNOPATOGENÉZA PARANEOPLASTICKEJ MYASTÉNIE GRAVIS ASOCIOVANEJ S TYMÓMOM

Peter Špalek¹, Milan Schnorrer², Tibor Krajč³

¹Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, FNsP Bratislava – Ružinov

²III. Chirurgická klinika LF UK, FNsP Milosrdní bratia, Bratislava

³Klinika hrudníkovej chirurgie SZU, FNsP Bratislava – Ružinov

Myasténia gravis (MG) je heterogénne autoimunitné ochorenie sprostredkované autoprotilátkami, ktoré interferujú s funkciami nervosvalového spojenia. Pri séropozitívnej MG sú prítomné patogénne autoprotilátky s vysokou afinitou proti acetylcholíny receptorom (AChR). Pri séropozitívnej MG v mladom veku s lymfo-folikulárnou hyperpláziou (LFH) týmusu sa v týmusoch nachádzajú myoidné bunky exprimujúce AChR a je v nich prítomný aj tzv. autoimunitný regulátor (AIRE). Pri séropozitívnej MG mladého veku s LFH je vznik MG výsledkom intratýmusevej patogenézy, spúšťajúcimi autoantigénmi sú AChR na povrchu myoidných buniek. Asi u 10% pacientov so séropozitívnu MG proti AChR je MG paraneoplastickým prejavom epiteliálnych nádorov týmusu – tymómov. V tymómoch myoidné bunky s AChR a aj AIRE chýbajú. Významnou vlastnosťou tymómov je ich schopnosť intratumorálne produkovať T-lymfocyty. Paraneoplastická MG začína v tymóme vývojom abnormných netolerogénnych T-lymfocytov voči AChR. Ďalším krokom je export netolerogénnych T-buniek do „periférneho“ netymomatózneho imunitného systému (lymfatické uzliny, normálny týmus okolo tymómu, slezina a kostná dreň). V týchto miestach dochádza k aktivácii T-lymfocytov, k interakciám T- a B-lymfocytov, a napokon k produkcii autoprotilátok proti AChR. Význam „periférneho“ imunitného systému v patogeneze paraneoplastickej MG asociovannej s tymómom podčiarkuje skutočnosť, že úplné chirurgické odstránenie tymómu (plus reziduálneho týmusu) často nie je nasledované klinickým zlepšením MG a nedochádza k poklesu titra AChR autoprotilátok. Pre paraneoplastickú MG asociovanú s tymómom je charakteristická súčasná autoimunitná protilátková odpoveď proti 4 nespribuzneným typom autoantigénom – AChR, antigény svalového vlákna (titín, ryanodínový receptor), neuronálne antigény a cytokiníny.

Kľúčové slová: myasténia gravis, tymómy, netolerogénne T-lymfocyty, lymfatické uzliny/slezina, autoprotilátky proti AChR

IMMUNOPATHOGENESIS OF THYMOMA-ASSOCIATED PARANEOPLASTIC MYASTHENIA GRAVIS

Myasthenia gravis (MG) is a heterogeneous autoimmune disease mediated by autoantibodies that interfere with the function of the neuromuscular junction. In seropositive MG, the pathogenic, high-affinity autoantibodies are directed against nicotinic acetylcholine receptor (AChR). In seropositive early-onset MG with thymic lympho-follicular hyperplasia (LFH) all patients have AChR-expressing myoid cells and the autoimmune regulator (AIRE) in the thymus. It is generally accepted that LFH-associated seropositive MG results from an intrathymic pathogenesis with AChR on myoid cells being primarily involved as triggering autoantigens. In about 10% of anti-AChR-seropositive cases, MG is a paraneoplastic phenomenon caused by epithelial neoplasms of the thymus called thymomas. AChR-expressing myoid cells and AIRE are absent in thymomas. The most important thymus-like organoid feature of thymomas is the capacity to promote intratumorous T-cell development. The paraneoplastic MG starts with abnormal, non-tolerogenic T-cells selection inside thymomas with specificity for AChR. Next step is the export of intolerant T-cells to the „peripheral“ extrathymomatous immune system, i.e., to lymph nodes, normal thymus, spleen and bone marrow. At these sites, T-cells activation, interactions of T-cells and B-cells, and, finally, the production of AChR autoantibodies occur. The immunopathogenic significance of peripheral immune system in thymoma-associated paraneoplastic MG is also underlined by the fact that even complete surgical removal of thymoma (plus residual thymus) is often not followed by a clinical improvement and by a decline of autoantibody titers. Concurrent autoimmunity against four apparently unrelated types of autoantigens is highly characteristic for thymoma-associated paraneoplastic MG. These autoantigens are AChR, striational muscle antigens (titin, ryanodine receptor), neuronal antigens and cytokines.

Key words: myasthenia gravis, thymoma, intolerant T-cells, lymph nodes/spleen, AChR autoantibodies

Neurologia 2010; 5 (1): 7-11

Úvod

Myasténia gravis (MG) je heterogénne ochorenie autoimunitné ochorenie spôsobené protilátkami, ktoré interferujú so štruktúrami a funkciami nervosvalového spojenia. V súčasnosti je dobre definovaných 5 samostatných typov MG, ktoré sa odlišujú imunopatogeneticky (autoprotilátky; patológia týmusu), klinickými charakteristikami

a rozdielnou reakciou na rôznu liečbu^(1,2,3,4). Imunopatogenetická klasifikácia jednotlivých foriem MG s ich základným imunologickými a klinickými charakteristikami je v **tabuľke 1**.

Myasténia gravis asociovaná s tymómom (MGAT) má zo všetkých foriem MG najosobitnejšie biologické, imunopatogenetické, klinické a terapeutické špecifiká.

Tymómy sa vyskytujú u 10-15 % pacientov s myasténiou gravis^(5,6,7,8,9,10). Tymómy majú pri vzniku MG priamy patogénny význam, preto sa MGAT označuje aj ako paraneoplastická MG^(4,11,12). V tomto zmysle majú tymómy jedinečné osobitné postavenie, lebo MG ako paraneoplastický prejav nevzniká u žiadneho iného nádorového ochorenia. Imunopatogenéza MGAT je heterogénna, uplatňujú sa v nej „centrálne“ (tymóm a týmus) aj „periférne“ (extratýmusové) imunokompetentné mechanizmy^(7,11,12). Pacienti s MGAT majú v 100 % prítomné autoprotílátky proti acetylcholínovým receptorom a v 95 % autoprotílátky proti titínu. Obligátne majú prítomné protílátky proti IFN- α a IFN- ω , ktoré sa nevyskytujú u séropozitívnej myasténiou gravis s hyperpláziou týmusu a ani u séropozitívnej myasténiou gravis s atrofickým týmusom.

Tymómy a karcinómy týmusu sú epiteliálne nádory týmusu. Patria medzi zriedkavé nádorové ochorenia, hoci predstavujú najčastejšie mediastinálne tumory. Tymómy sú nádory vznikajúce zo stromálnych epiteliálnych buniek týmusu a vždy je v nich prímes nenádorových lymfocytov. Z klinicko-patologického hľadiska sa tymóm považuje za invazívny alebo malígny, ak infiltruje vnútrohrudné štruktúry alebo tvorí vzdialené metastázy. Benígny tymóm je okapsulovaný a nemá známky infiltratívneho pretrastania týmusového puzdra. V čase stanovenia diagnózy je 65-70 % tymómov benigných (preinvazívnych) a 30-35 % tymómov malígnych (invazívnych)^(5,7,8,10,11,12,13).

Tymómy majú dve dôležité biologické charakteristiky^(6,7,9,11,13):

- **Výrazná morfológická variabilita.** WHO histologická klasifikácia týmusových epiteliálnych nádorov bola publikovaná v r.1999 a s určitou modifikáciou v r.2004^(6,14,15,16). Tymómy sú definované ako útvary s organotypickými morfológickými charakteristikami týmusového charakteru. V súčasnosti sú tymómy klasifikované do 5 skupín – A, AB, B1, B2, B3 – na základe morfológie a atypii nádorových epiteliálnych buniek a na základe stupňa prítomnosti nenádorových lymfocytov. Tymómy typu C (karcinómy týmusu) vykazujú morfológické znaky podobné iným malígnym nádorom v iných orgánoch. Preto sa pojem tymóm typu C pri revízii v r.2004 z WHO klasifikácie vynechal.
- **Častá asociácia s rôznymi autoimunitnými ochoreniami** je druhou pozoruhodnou biologickou charakteristikou

tymómov^(7,12,13,17,18,19). Z autoimunitných ochorení sa najčastejšie vyskytuje myasténiou gravis. Biologické, imunokompetentné funkcie tymómov, ktoré vyúsťujú do vzniku autoimunitných ochorení, nie sú ešte plne objasnené, hoci v posledných rokoch sa v tejto oblasti dosiahli významné pokroky. Na rozdiel od tymómov, karcinómy týmusu nie sú imunologicky aktívne v zmysle asociácie s autoimunitnými ochoreniami.

Incidencia tymómov je cca 0,15 na 100 000 osobo-rokov⁽⁷⁾. Tymómy sa vyskytujú v dospelosti, najčastejšie vo veku medzi 40.-60. rokom života. Výskyt tymómov u detí je extrémne vzácny^(7,20). Tymómy postihujú rovnako mužov a ženy. V čase diagnostikovania tymómu 1/3 pacientov nemá žiadne klinické príznaky, 1/3 pacientov má lokálne príznaky tymómu a 1/3 chorých má prejavy autoimunitného ochorenia^(7,13,21). Najčastejšou manifestáciou tymómu je myasténiou gravis. Podľa rôznych štúdií sa tymóm vyskytuje u 10 až 15 % pacientov s MG^(1,2,5,7,10,21). V slovenskom centre pre myasténiou gravis sme v období rokov 1979-2009 zaznamenali výskyt tymómov u 178 (11,7%) pacientov z celkového počtu 1521 myastenikov⁽⁷⁾. Priama patogénna úloha tymómov pri vzniku MG je nepochybná, preto sa MGAT označuje aj ako paraneoplastická MG^(7,11,12). Karcinómy týmusu, na rozdiel od tymómov, nie sú asociované s MG. U všetkých pacientov s tymómom ide o séropozitívnu MG (SPMG) s autoprotílátkami proti AChR. Pacienti s MGAT nikdy nemajú autoprotílátky proti svalovo-špecifickej kináze (MuSK).

Cieľom článku je poukázať na imunopatogenézu MGAT, na problematiku vzťahu tymómov k myasténii gravis a k ďalším autoimunitným ochoreniam. V ďalšom čísle časopisu *Neurologia* poukážeme na problematiku klinickej manifestácie, diagnostiky a liečby MGAT.

Imunopatogenéza MGAT

Imunopatogenéza MGAT sa významne líši od patogenézy SPMG s folikulárnou hyperpláziou týmusu a tiež od patogenézy SPMG s atrofiou týmusu a vznikom po 45. roku života. Charakteristické imunologické, klinické, genetické nálezy a patológia týmusu u týchto 3 rozdielnych foriem SPMG sú uvedené v **tabuľke 2**.

Patogenéza SPMG asociovej s hyperplastickým týmusom je dobre objasnená a všeobecne známa^(1,2,3,4,22,23). V hy-

Tabuľka 1. Myasténiou gravis – imunopatogenetická klasifikácia

	SPMG		MGAT	SNMG	SNMG s MuSK protílátkami
	Mladí jedinci	Starší jedinci			
Výskyt v %	20-25 %	40-45 %	10-15 %	8 %	7 %
Vek pri vzniku	< 45 rokov	> 45 rokov	každý vek, najč. vek 40-60 r.	každý vek	každý vek, ale najčastejšie mladí
Muži : ženy	1 : 3	2 : 1	1 : 1	1 : 1	M < Ž (1 : 4)
Autoprotílátky	proti AChR	proti AChR občas proti titínu	proti AChR, titínu	žiadne	žiadne proti AChR pozit. proti MuSK
Týmus	hyperplázia	atrofia	tymóm	najč. hyperplázia	normálny nález
Reakcia na TE	obvykle dobrá	nedostatočná	variabilná	obvykle dobrá	nedostatočná
Reakcia na IS	dobrá	veľmi dobrá	dobrá	obvykle dobrá	uspokojivá

Legenda:

SPMG – séropozitívna myasténiou gravis; **SNMG** – séronegatívna myasténiou gravis; **MGAT** – myasténiou gravis asociovaná s tymómom; **AChR** – acetylcholínový receptor; **MuSK** – muscle specific kinase (svalovo špecifická kináza); **TE** – tymeektómia; **IS** – imunosupresívna liečba.

perplastickom týmuse sú prítomné myoidné bunky exprimujúce AChR, ktoré sa významným spôsobom uplatňujú pri vzniku MG. Pri SPMG s hyperplastickým týmusom dochádza priamo v týmuse k poruche imunotolerancie a k iniciácii autoimunitného procesu proti AChR. Tento fakt vysvetľuje veľmi dobrú terapeutickú efektívnosť tymektómie u pacientov s touto formou séropozitívnej MG^(1,3,7).

V týmóchoch myoidné bunky exprimujúce AChR chýbajú. S týmto morfológickým rozdielom súvisí aj hlavný funkčný rozdiel, ktorým je neprítomnosť intratýmómovej produkcie AChR protilátok^(3,22,23).

V hyperplastickom týmuse sa vždy nachádza aj tzv. autoimunitný regulátor (AIRE), ktorý spravidla v týmóchoch úplne chýba. AIRE ako významný transkripčný aktivátor reguluje expresiu niektorých periférnych antigénov v epiteliálnych bunkách týmusu, má vplyv na ko-stimulačné molekuly na dendritických bunkách a ovplyvňuje ich interakcie so zrelými T-bunkami na periférii^(22,23).

Napriek chýbaniu myoidných buniek a AIRE v týmóchoch, je spektrum autoprotilátok a autoimunitných ochorení u myastenikov s týmómami a u myastenikov s hyperpláziou týmusu podobné. Dôležitým rozdielom je výskyt autoprotilátok proti antigénom svalového vlákna (titín, ryanodín, myozín) a autoprotilátok proti IFN- α a proti IFN- ω u pacientov s týmómom, u pacientov s hyperpláziou týmusu sa tieto protilátky nevyskytujú^(1,7,11,12,24,25,26). Prítomnosť autoprotilátok proti IFN- α a IFN- ω je markerom týmómu a deficitu AIRE. Tieto nálezy súčasne svedčia o tom, že AIRE nemá žiadnu významnú úlohu v patogenéze myasténie gravis asociovanej s týmómom^(11,12).

Imunopatogenéza MGAT je heterogénna. Uplatňujú sa v nej jednak „centrálne“ (týmómové, týmusové) procesy a jednak „periférne“ (extratýmusové) imunopatologické mechanizmy. Pri MGAT sa až v 95 % vyskytujú týmómy typu AB a B, ktoré majú určité biologické charakteristiky spoločné s normálnym týmusom^(6,7,11,12,15). V týchto týmóchoch dochádza k maturácii hemopoetických prekurzorov k zrelým T-lymfocytom. V týmóchoch pacientov s MG sú prítomné autoreaktívne T-lymfocyty reagujúce proti AChR (alfa a delta podjednotke). V patogenéze MGAT sa významne uplatňujú najmä autoreaktívne CD4+ T-lym-

focyty. Týmómy typu AB a B iniciujú autoimunitný proces MG netolerantnou tymopoézou a vyplavovaním naivných T-lymfocytov do periférie. Tieto potenciálne autoreaktívne T-bunky môžu postupne vytesniť normálne tolerantné T-lymfocyty.

Aby sa iniciovala tvorba autoprotilátok proti AChR, musia byť B-lymfocyty aktivované naivnými T-bunkami na miestach mimo týmómu. Predpokladá sa, že reziduálny týmus v okolí týmómu by mohol byť miestom tejto aktivácie. Pravdepodobnejšie je, že väčšiu úlohu v aktivácii B-lymfocytov naivnými T-bunkami zohráva imunokompetentné prostredie mimo týmómu a týmusu, napr. lymfatické uzliny, slezina, kostná dreň^(1,7,11,12).

O heterogenite patogenézy MGAT a významnom uplatňovaní „periférnych“ extratýmusových mechanizmov svedčia tri dobre známe klinické fakty:

- Vznik myasténie gravis po tymektómii pre týmóm^(7,27,28,29). K tejto situácii dochádza pri operačnom zákroku z torakotómie, keď sa môže odstrániť aj celý týmóm, ale nepodarí sa odstrániť celý týmus. Patogenetická aktivácia týmusu potom môže viesť ku vzniku MG^(7,28). Vznik MG je však popísaný po niekoľkých rokoch aj po parciálnej alebo totálnej sternotómii, teda po totálnom chirurgickom odstránení týmómu a týmusu^(27,29). Hypoteticky je možné, že autoreaktívne T-lymfocyty exportované z neoplastického týmusu môžu dlhodobo perzistovať na periférii a byť aspoň spoluzodpovedné za vznik MG po chirurgickom odstránení týmómu⁽³⁰⁾.
- V ére pred imunosupresívnou liečbou samotná tymektómia (odstránenie týmómu a zvyškového týmusu) viedla k zlepšeniu MG len u časti pacientov, u väčšiny MG progredovala aj po chirurgickom zákroku^(2,7,9). U týchto pacientov býva pre dosiahnutie významného klinického zlepšenia potrebná dlhodobá imunosupresívna liečba.
- Chirurgické odstránenie týmómu a reziduálneho tkaniva týmusu nevedie pri MGAT k poklesu titru autoprotilátok proti AChR^(11,12).

Týmómy u pacientov s MG síce neobsahujú myoidné bunky a neexprimujú AChR, ale exprimujú iné antigény, najmä titín a ryanodínový receptor. Autoprotilátky proti titínu sú obligátnym nálezom u pacientov s myasténiou a týmómom, veľmi častá je aj prítomnosť autoprotilátok proti ryanodínovému receptoru^(7,8,13,24,25,26). Protilátky proti titínu alebo ryanodínovému receptoru sa zriedkavo zisťujú aj u starších jedincov so závažnými formami netymomatózne SPMG^(13,26,29). Napriek tomu, má vyšetrenie autoprotilátok proti titínu určitý diagnostický význam. Pri ich pozitívite treba realizovať ďalšie vyšetrenia na potvrdenie, prípadne vylúčenie týmómu a MGAT^(4,13,21,24,26). Po chirurgickom odstránení týmómu dochádza k zreteľnému poklesu autoprotilátok proti titínu a aj proti ryanodínovému receptoru^(8,26). Nejasné zostáva, prečo intratumorová tymopoéza je netolerantná len k obmedzenému počtu autoantigénov, a prečo práve myasténia gravis je najčastejšie asociovaným prejavom paraneoplastickej autoimunity u pacientov s týmómom.

Tabuľka 2. Imunopatologické a klinické charakteristiky podtypov séropozitívnej myasténie gravis

	Hyperplázia týmusu	Týmóm	Atrofia týmusu
Vek pri vzniku	10-45r.	15-80r.	po 45r.
Pohlavie M:Ž	1:3	1:1	2:1
HLA asociácia	B8; DR3	(A 24?)	B7; DR2
Myoidné bunky	prítomné	neprítomné	prítomné
Intratýmusová produkcia protilátok	prítomná	neprítomná	neprítomná
Expresia AIRE	normálna	chýba	normálna
Autoprotilátky proti			
AChR	80%	100%	90%
Titín	<5%	>95%	30%
Ryanodínový rec.	<5%	>60%	20%
IFN- α , IFN- ω	vzácné	80-90%	vzácné

Podnety, etiologické trigery, ktoré spôsobujú zlyhanie tolerancie v tymómoch, nie sú známe. V niektorých prípadoch to môžu byť nešpecifické noxy, napr. trauma alebo infekcia^(11,12,15,16). Ku vzniku MGAT môže prispievať imunogenetická predispozícia. Pacienti s MGAT však nevyskytujú žiadnu významnejšiu asociáciu s HLA, na rozdiel od SPMG s hyperpláziou týmusu, pri ktorej je významná väzba s HLA B8 a DR3^(15,16).

Pri tymómoch typu A a C (karcinómy týmusu) nedochádza k poruche imunotolerogénnych štruktúr, intratumorálna tymopoéza v nich chýba, alebo je veľmi nízka^(11,12,15,16). Tieto zistenia vysvetľujú, prečo sa pri tymómoch typu A a C myasténia gravis nevyskytuje, alebo sa vyskytuje len mimoriadne vzácne.

Tymómy a paraneoplastické autoimunitné ochorenia

Pacienti s tymómom sa okrem myasténie gravis môžu manifestovať širokým spektrom viacerých autoimunitných ochorení, hoci výskyt jednotlivých ochorení je vzácny (**tabuľka 3**). Najčastejšie ide o autoimunitné ochorenia štítnej žľazy, rôzne hematologické ochorenia, reumatoidnú artritídu, neurologické, kožné a črevné ochorenia^(5,7,17,18,21,25). Z autoimunitných neurologických ochorení sa v asociácii s tymómami vyskytujú polmyozitída, dermatomyozitída, akvirovaná neuromyotónia, Morvanov syndróm, LEMS, chorea, limbická encefalitída, stiff-person's syndróm, senzomotorická polyneuropatia^(5,7,13,17,21,25,31,32,33,34).

Niektoré paraneoplastické ochorenia sa vyskytujú najmä v asociácii s tymómami, iné sa manifestujú aj v asociácii s inými nádorovými ochoreniami. Niekedy je problematické odlišiť, či ide o pravý paraneoplastický syndróm, alebo náhodnú koincidenciu dvoch ochorení. Výskyt tymómu a klasických onkoneurálnych autoprotilátok svedčí o paraneoplastickej etiológii^(37,38).

Tabuľka 3. Autoimunitné ochorenia asociované s tymómom

Neurologické	Endokrinologické
Myasténia gravis	Thyreoiditída
Lambertov-Eatonov myastenický syn.	Addisonova choroba
Akvirovaná neuromyotónia	Panhypopituitarizmus
Morvanov syndróm	Cushingov syndróm
Stiff-person's syndróm	
Senzo-motorická polyneuropatia	Hematologické
Polymyozitída	Aplastická anémia
Dermatomyozitída	Hemolytická anémia
Limbická encefalitída	Perniciózna anémia
Kortikálna encefalitída	Pancytopenia
Chorea	Hypogamaglobulinémia
Rippling muscle disease	
Autoimunitná vegetatívna neuropatia	Kožné
Intestinálna pseudo-obštrukcia	Pemphigus
	Alopecia areata
	Vitiligo
Reumatologické	
Systémový lupus erythematosus	Psorióza
Reumatoidná artritída	
Sklerodermia	Rôzne
Sjögrenov syndróm	Myokarditída
	Ulcerózna kolitída

Asi 40-50% pacientov s tymómom má jedno alebo viac autoimunitných ochorení^(5,7,13,18,21,25). MG je najčastejším autoimunitným ochorením, vyskytuje sa u 30-35% pacientov s tymómom. Ostatné autoimunitné ochorenia sa vyskytujú asi u 10-15% pacientov s tymómom. U niektorých pacientov s tymómom sa vyskytuje kombinácia dvoch alebo viacerých autoimunitných ochorení^(7,13,17,18,21,25). Asi u 4-7% pacientov ide o kombinovaný výskyt myasténie gravis s jedným alebo viacerými autoimunitnými ochoreniami^(7,13,18,19,21,31,33,36). V tejto kombinácii najčastejšie ide o autoimunitné ochorenia štítnej žľazy, hematologické ochorenia a z neurologických ochorení o polmyozitídu a akvirovanú neuromyotóniu.

Paraneoplastické autoimunitné ochorenia sa väčšinou manifestujú ako prvé a vedú k určeniu diagnózy tymómu. MG vedie k diagnostikovaniu tymómu až u 90-95% pacientov s MGAT, ostatné paraneoplastické autoimunitné ochorenia vedú k diagnostikovaniu tymómu v 60-65%^(7,11,13,18,21). Hlavným dôvodom tohto faktu je pomalý rast tymómov, ktoré ani pri väčších rozmeroch nespôsobujú klinicky manifestné lokálne príznaky. Toto zistenie sa významne odlišuje od výskytu paraneoplastických ochorení v asociácii s inými nádorovými ochoreniami (napr. malobunkový karcinóm pľúc), u ktorých sa obvykle ako prvá zisťuje diagnóza nádoru^(18,21).

Paraneoplastické autoimunitné ochorenia, podobne ako MGAT, sa vyskytujú v asociácii s tymómami všetkých typov, s výnimkou typu C, resp. karcinómu týmusu^(7,11,13,18,21). V patogenéze autoimunitných ochorení asociovaných s tymómami sa uplatňujú mechanizmy tymopoézy a export T-lymfocytov na „perifériu“ imunitného systému. V porovnaní s MGAT je však imunopatogenéza ostatných autoimunitných ochorení menej objasnená.

Záver

Približne 10-15% pacientov s MG má súčasne tymóm. Paraneoplastická MG asociovaná s tymómom predstavuje samostatnú formu MG. V jej imunopatogenéze sa uplatňujú „centrálne“ (tymómové, týmusové) procesy a „periférne“ (extratýmusové) imunitné štruktúry. Tymómy WHO typu AB a B iniciujú autoimunitný proces MG netolerantnou tymopoézou a vyplavovaním naivných T-lymfocytov do periférie – lymfatické uzliny, slezina, kostná dreň. V týchto miestach dochádza k aktivácii T-lymfocytov, k interakciám T- a B-lymfocytov, a napokon k produkcii autoprotilátok proti AChR. O významnom uplatňovaní „periférneho“ imunitného systému v imunopatogenéze paraneoplastickej MGAT svedčí aj skutočnosť, že úplné chirurgické odstránenie tymómu (plus reziduálneho týmusu) často nie je u pacientov nasledované klinickým zlepšením MG a poklesom titrov AChR autoprotilátok.

MG je najčastejším autoimunitným ochorením, vyskytuje sa u 30-35% pacientov s tymómom. U ďalších 10-15% pacientov s tymómom sa vyskytujú ďalšie autoimunitné ochorenia. U niektorých pacientov ide o kombinovaný výskyt myasténie gravis s jedným alebo viacerými autoimunitnými ochoreniami.

Z prognostického hľadiska je u všetkých pacientov s MGAT, prípadne ďalším autoimunitným paraneoplastickým ochorením, rozhodujúce včasné určenie správnej diagnózy myasténie a týmómu a následné zvolenie optimálneho liečebného postupu. V terapii MGAT sú rozhodujúce imunoterapia (kortikoterapia, imunosupresívne preparáty, podľa potreby plazmaferéza a/alebo IVIg) a chirurgická liečba týmómov, podľa potreby doplnená rádioterapiou a niekedy aj chemoterapiou. Klinickým prejavom, diagnostikou a liečbou MGAT bude venovaný v najbližšom čísle *Neurológie* samostatný článok.

Literatúra

- Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurology* 2009; 8: 475-490.
- Špalek P. Myasténia gravis (minimonografia). *Čes Slov Neurol Neurochir* 2008; 71/104: 7-23.
- Špalek P. Myasténia gravis – autoimunitné spektrum a imunopatogenetická klasifikácia. *Neurológia* 2009; 4: 25-30.
- Gilhus NE. Autoimmune myasthenia gravis. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 351-358.
- Schnorrer M Jr, Špalek P, Belacek J, et al. Thymom und Myasthenia gravis. *Viszeralchirurgie* 1998; 33: 171-174.
- Zámečník J. Klasifikace a biologie thymomů ve vztahu k myasthenia gravis. V: *Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového přenosu*. Ed. Piřha J. Praha, Maxdorf 2010: v tlači.
- Špalek P. Týmómy, myasténia gravis a autoimunitné ochorenia – pohľad klinika. V: *Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového přenosu*. Ed. Piřha J. Praha, Maxdorf 2010: v tlači.
- Romi F, Gilhus NE, Varhaug JE, et al. Disease severity and outcome in thymoma myasthenia gravis: a long-term observation study. *Eur J Neurol* 2003; 10: 701-706.
- Špalek P. Myasténia gravis a týmus. V: *Principy chirurgie*. Eds. Haruštiak S, Kothaj P, Pechan J, Vajó J, Šiman J.S. Bratislava, Slovak Academic Press 2010: 386-392.
- Vochyanová I. Nádory týmusu. V: *Onkológia*. Eds. Kaušitz J, Altaner Č a kol. Veda SAV. Bratislava 2003: 383-385.
- Okumura M, Fujii Y, Shiono H, et al. Immunological function of thymoma and pathogenesis of paraneoplastic myasthenia gravis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56: 143-150.
- Ströbel P, Chuang WY, Marx A. Thymoma-associated paraneoplastic myasthenia gravis. In: *Myasthenia gravis and related disorders*. Ed. Kaminski H.J. Humana Press, New York 2009: 105-117.
- Špalek P. Týmómy a paraneoplastická autoimunita. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2002; 65/98: 367-373.
- Špalek P, Schnorrer M. Týmómy: nové poznatky a ich nová WHO-klasifikácia. *Lek. Obzor* 2002; 51: 249-351.
- Marx A, Müller-Hermeling HK, Ströbel P. The role of thymomas in the development of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 2003; 998: 223-236.
- Ströbel P, Marx A, Zettl A, et al. Thymoma and thymic carcinoma: an update of the WHO classification 2004. *Surg Today* 2005; 35: 805-811.
- Evoli A, Lo Monaco M, Marra R, et al. Multiple paraneoplastic diseases associated with thymoma. *Neuromusc Dis* 1999; 9: 601-603.
- Tormoehlen LM, Pascuzzi RM. Thymoma, myasthenia gravis, and other paraneoplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22: 509-526.
- Špalek P, Schnorrer M, Cibulčík F. Kombinovaný výskyt akútnej myasténie gravis a akútnej polymyozitídy u troch pacientov, u dvoch v asociácii s týmómom. *Rozhl Chir* 2000; 79: 468-470.
- Špalek P, Sosková M. Juvenilná myasténia gravis – výsledky liečby u 79 pacientov v 24-ročnej longitudinálnej štúdií. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2002; 65/98: 288-289.
- Evoli A, Minicuci GM, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic diseases associated with thymoma. *J Neurol* 2007; 254: 756-762.
- Sommer N, Tackenberg N, Hohfeld R. The immunopathogenesis of myasthenia gravis. In: *Neuromuscular junction disorders. Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 93 (3rd series). Ed. AG Engel. Elsevier, Amsterdam 2008: 169-212.
- Conti-Fine BM, Diethelm-Okita B, Ostlie N, et al. Immunopathogenesis of myasthenia gravis. In: *Kaminski H.J. Myasthenia gravis and related disorders*. New York, Humana Press 2009; 43-70.
- Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. Titin and ryanodine receptor antibodies in myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 19-23.
- Špalek P, Hancinova V, Schnorrer M, et al. Thymomas, myasthenia gravis, associated autoimmune diseases and antibodies against antigens at neuromuscular junction. *Eur J Neurol* 2006; 13 (Suppl. 2): 255.
- Aarli JA, Gilhus NE, Romi F, et al. Titin and ryanodine receptor antibodies and neuromuscular involvement in myasthenia gravis. *Future Neurol* 2008; 3: 87-92.
- Špalek P. Vznik myasthenia gravis po tymektómii pre týmóm. *Rozhl Chir* 1995; 76: 100-102.
- Piřha J, Schützner J, Šmat V. Manifestace myasthenia gravis po extirpaci thymomu thorakotomií. *Rozhl Chir* 1998; 77: 241-244.
- Kondo K, Monden Y. Myasthenia gravis appearing after thymectomy for thymoma. *J Cardio Thor Surg* 2005; 28: 22-25.
- Vincent A, Willcox N. The role of T-cells in the initiation of autoantibody response in thymoma patients. *Pathol Res Pract* 1999; 195: 535-540.
- Lee BW, Ihm SH, Shin HS, et al. Malignant thymoma associated with myasthenia gravis, Graves' disease, and SIADH. *Intern Med* 2008; 47: 1009-1012.
- Jordan B, Eger K, Zierz S. Thymomaassoziierte Polymyositis. *Nervenarzt* 2009; 80: 708-711.
- Špalek P, Vincent A. Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome associated in two patients. *Neuromusc Dis* 2003; 13: 662-663.
- Lee EK, Maselli RA, Ellis WG, et al. Morvan's fibrillary chorea: a paraneoplastic manifestation of thymoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998; 65: 857-862.
- D'Avaino C, Lucchi M, Ceravolo R, et al. Limbic encephalitis associated with thymic cancer: a case report. *J Neurol* 2001; 248: 1000-1002.
- Nicholas AP, Chatterjee A, Arnold MM, et al. Stiff-person's syndrome associated with thymoma and subsequent myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1997; 20: 493-498.
- Vermino S, Lennon VA. Muscle and neuronal autoantibody markers of thymoma: neurological correlations. *Ann NY Acad Sci* 2003; 998: 359-361.
- Graus F, Dellatre JYS, Antoine JY, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135-1140.

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