

PAPER OF THE MONTH 03/2020

Centrum für Schlaganfallforschung Berlin
und Klinik für Neurologie der Charité

Complement deposition at the neuromuscular junction in seronegative myasthenia gravis.

Hoffmann S, Harms L, Schuelke M, Rückert JC, Goebel HH, Stenzel W, Meisel A
Acta Neuropathol. 2020 Mar 10. doi: 10.1007/s00401-020-02147-5. [Epub ahead of print]
PMID: 32157386

Die pathogenetische Beteiligung des Komplementsystems bei der Myasthenia gravis (MG) hängt vom IgG-Subtyp ab. Der Acetylcholinrezeptor-Autoantikörper (AChR-Ak, nachweisbar bei ca. 80 % aller MG-Patientinnen und MG-Patienten) gehört zum IgG1-Subtyp und kann daher den klassischen Komplementweg aktivieren. Hingegen gehören Autoantikörper gegen die muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK-Ak, ca. 3 %) zum IgG4-Subtyp, die das Komplementsystem nicht aktivieren können. Weitere bislang identifizierte Serum-Autoantikörper sind gegen das Lipoproteinrezeptor-related Protein 4 gerichtet (LRP4-Ak, ca. 2 %) Ungefähr 15 % der MG-Patientinnen und MG-Patienten sind „seronegativ“, bleiben also mit den aktuell in der Routinediagnostik verfügbaren Nachweisverfahren ohne Nachweis von Serum-Autoantikörpern (SNMG). Die klinisch-serologische Diagnose allein birgt das Risiko einer Fehldiagnose, die SNMG-Patientinnen und SNMG-Patienten auch von modernen Therapien ausschließen kann. Eculizumab als monoklonaler Antikörper gegen C5 wurde kürzlich zur Behandlung der therapierefraktären, generalisierten, AChR-Ak-positiven Myasthenie zugelassen. Ziel dieser Studie war es zu prüfen, ob therapierefraktäre SNMG-Patientinnen und SNMG-Patienten genauso wie klassische AChR-Ak-positive MG-Patientinnen und MG-Patienten die charakteristischen und für die Myasthenie beweisenden Komplementablagerungen an der neuromuskulären Endplatte haben.

In der vorliegenden Arbeit wurden 11 Patientinnen und Patienten mit therapierefraktärer SNMG prospektiv einer Interkostalmuskelbiopsie zugeführt, bei weiteren 2 Patientinnen und Patienten wurden retrospektiv zuvor durchgeführte Biopsien des M. deltoideus untersucht. Bei allen SNMG-Patientinnen und SNMG-Patienten konnte C5b-9 (Membranangriffskomplex), der terminale lytische Komplex der Komplementkaskade, an der neuromuskulären Endplatte nachgewiesen werden. Die Kolo-kalisation von C5b-9 und IgG1 zeigte ferner eine direkte Beteiligung von G1-Immunglobulinen. Die Ergebnisse waren vergleichbar mit denen der AChR-Ak-positiven Kontrollpatientinnen und Kontrollpatienten (n=3). Alle Negativkontrollen mit

unspezifischen Muskelbeschwerden (n=3) waren negativ für C5b-9 und IgG1 an der neuromuskulären Endplatte.

Der histopathologische Nachweis einer Beteiligung des Komplementsystems bei der SNMG ist von diagnostischer und therapeutischer Relevanz. Einerseits bietet diese Methode eine Erweiterung der Zusatzdiagnostik bei differentialdiagnostisch herausfordernden Fällen. Andererseits könnten individualisierte Therapien eine gezielte Komplementinhibition bei therapierefraktären SNMG-Verläufen umfassen.



Dr. med. Sarah Hoffmann

Sarah Hoffmann ist Fachärztin für Neurologie an der Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie, Campus Mitte. Sie ist ferner wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Arbeitsgruppe von Prof. Meisel, NeuroCure Clinical Research Center (NCRC) und derzeit Rahel-Hirsch-Stipendiatin.



Prof. Dr. med. Werner Stenzel

Werner Stenzel ist Oberarzt am Institut für Neuropathologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin.



Prof. Dr. med. Andreas Meisel

Andreas Meisel ist Direktor des Centriums für Schlaganfallforschung Berlin, Oberarzt der Klinik für Neurologie und Leiter des Integrierten Myasthenie-Zentrums der Charité sowie Leiter einer Arbeitsgruppe der Experimentellen Neurologie und des NeuroCure Clinical Research Centers. Er ist Vorsitzender der Berliner Schlaganfall-Allianz e. V.