



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Autoimmune myasthenia gravis : the impact of heterogeneous patterns of muscle weakness on outcome measures and diagnosis**

Meel, R.H.P. de

### **Citation**

Meel, R. H. P. de. (2020, January 30). *Autoimmune myasthenia gravis : the impact of heterogeneous patterns of muscle weakness on outcome measures and diagnosis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/83489>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/83489>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/83489> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Meel, R.H.P. de

**Title:** Autoimmune myasthenia gravis the impact of heterogeneous patterns of muscle weakness on outcome measures and diagnosis

**Issue Date:** 2020-01-30

## SAMENVATTING

De laatste jaren is in myasthenie-onderzoek op verscheidene terreinen vooruitgang geboekt. Nieuwe antistoffen tegen onder andere MuSK, LRP4 en agrin zijn ontdekt, nieuwe uitkomstmaten zijn ontwikkeld en nieuwe therapieën zijn getest. Er is echter minder aandacht geweest voor het verklaren van de heterogeniteit in spierzwakte die we observeren in myasthenie en de manier waarop deze heterogeniteit impact heeft op uitkomstmaten en therapeutische effecten. Dit proefschrift richtte zich op het vergaren van meer inzicht in de fenomenologie van myasthenie en de wijze waarop deze uiting vindt in uitkomstmaten en diagnostische onderzoeken.

In een cohort van 225 AChR MG-patiënten vonden we een hoge heterogeniteit in de distributie van spierzwakte en kwamen veranderingen van fenotype binnen individuele patiënten frequent voor. In 12 patiënten (5%) was de myasthene zwakte beperkt tot de oogspieren, terwijl 15 andere patiënten (7%) nooit enige vorm van oculaire zwakte hadden gedurende hun ziektebeloop. Deze fenotypische extremen suggereren dat andere factoren naast de AChR antistof gemedieerde immuunrespons, zoals eigenschappen van individuele spieren en hun resistentie tegen door antistof gemedieerde schade, van belang zijn in het bepalen van de ziekte-uiting in MG. Oculaire en bulbair zwakte gingen vaker in remissie dan nek/ledemaat/respiratoire (NLR) zwakte, wat suggereert dat de laatste vorm van zwakte slechter reageert op therapie en/of dat oculobulbair spieren beter in staat zijn om zich aan te passen aan de auto-immuunziekte. Klinische remissie werd vaker geconstateerd in patiënten zonder enige vorm van NLR-zwakte in de eerste 6 maanden van ziekte. Dit suggereert dat het initiële fenotype in AChR MG-patiënten van prognostische waarde is. **(HOOFDSTUK 2)**

Veranderingen in de kant van ptosis of aangedane extra-oculaire spieren (EOMs) komen vaak voor in MG. In 83% van de MG-patiënten was ten minste één andere EOM betrokken tijdens de tweede visite. Meestal waren EOMs van beide ogen aangedaan (75%) en dubbelzien had in de meeste gevallen zowel een verticale als een horizontale component (95%). In diagnostisch uitdagende casus raden we aan om ptosis en diplopie in alle blikrichtingen gedurende 60 seconden te testen bij ten minste twee opeenvolgende visites om de kans te vergroten diplopie en veranderingen in het patroon van diplopie te observeren. **(HOOFDSTUK 3)**

Het pas op hoge leeftijd ontwikkelen van symptomen en de aanwezigheid van andere auto-immuunziekten zijn prognostische factoren voor exacerbaties en de noodzaak voor noodbehandelingen in MG. Het vaker voorkomen van exacerbaties in deze subgroepen zou een weerspiegeling kunnen zijn van verschillende onderliggende pathofysiologische mechanismen. Toekomstig immunologisch onderzoek naar individuele verschillen in complement-activiteit en antistof-specificiteit zou nieuwe aanknopingspunten kunnen bieden voor het begrijpen van de ziektefluctuaties die geobserveerd worden in MG. Naast

remissie zouden ook exacerbaties en de noodzaak voor noodbehandelingen overwogen worden als uitkomstmaten in toekomstige studies. **(HOOFDSTUK 4)**

Bij zowel oculobulbaire als gegeneraliseerde MG-patiënten werden veranderingen in activiteit-beperkingen aangetoond die het meest duidelijk geassocieerd waren met veranderingen in de gegeneraliseerde onderdelen van de QMG-score. Deze bevinding suggereert dat we het effect van subklinische gegeneraliseerde spierzwakte zouden kunnen onderschatten in patiënten die gediagnosticeerd zijn met geïsoleerde oculobulbaire MG. Dit is in lijn met een eerdere studie die subklinische gegeneraliseerde zwakte aantoonde in oculaire MG-patiënten. Toekomstige studies naar oculaire myasthenie zouden rekening moeten houden met mogelijke subklinische gegeneraliseerde zwakte die studiebevindingen zou kunnen vertroebelen. **(HOOFDSTUK 5)**

In de eculizumab-studie is een discrepantie gevonden tussen de primaire (MG-ADL) en secundaire (QMG) uitkomstmaten. De eerste liet geen significant therapeutisch effect zien, terwijl de laatste dat wél liet zien. We suggereerden dat het verschil in kwantitatieve representatie van verschillende spiergroepen in de QMG en de MG-ADL een verklaring zou kunnen bieden voor het gebrek aan overeenkomst tussen de uitkomstmaten. De discrepantie tussen de QMG en de MG-ADL in de eculizumab-studie zou veroorzaakt kunnen worden door een sterker effect van eculizumab op gegeneraliseerde zwakte, wat het betere effect op de QMG ten opzichte van de MG-ADL zou verklaren. Om onze hypothese te testen, adviseren we om de subscores van de oculobulbaire en gegeneraliseerde onderdelen van de QMG en de MG-ADL te rapporteren.

Vervolgens hebben we de MG-ADL verder onderzocht en vonden we dat deze een lagere sensitiviteit had voor gegeneraliseerde zwakte dan voor oculobulbaire zwakte. ACTIVLIM had een significant aanvullende waarde bovenop de MG-ADL in het voorspellen van de gegeneraliseerde onderdelen van de QMG, wat suggereert dat het toevoegen van vragen over gegeneraliseerde zwakte de sensitiviteit van de MG-ADL zou verhogen voor gegeneraliseerde zwakte. Deze aanvullende waarde was zelfs hoger voor veranderingen in gegeneraliseerde zwakte gedurende het ziektebeloop. **(HOOFDSTUK 6)**

De MGII-score is gevalideerd in een Nederlands cohort van MG-patiënten. Ten opzichte van de MG-ADL heeft de MGII veel lagere vloereffecten. Conform de hypothese uit het vorige hoofdstuk, leidt het verhogen van het aantal gegeneraliseerde items tot een hogere sensitiviteit voor gegeneraliseerde zwakte: MGII (met 10 gegeneraliseerde onderdelen) had een uitgesproken hogere sensitiviteit voor gegeneraliseerde zwakte dan MG-ADL (met 3 gegeneraliseerde onderdelen). **(HOOFDSTUK 7)**

Het RoVEMP-onderzoek is een nieuw neurofysiologisch onderzoek dat, in tegenstelling tot RNS en single-fiber EMG, direct de neuromusculaire transmissie van extra-oculaire spieren meet. We toonden aan dat RoVEMP decrement geen algemene maat is voor extra-oculaire spierzwakte of ongedifferentieerde diplopie, aangezien decrement zelden gevonden werd in de neuromusculaire controlegroep, ondanks de vergelijkbare aanwezigheid van diplopie in

neuromusculaire controles en MG-patiënten. Daarnaast vonden we een significante correlatie tussen de hoogte van decrement en de verstreken tijd sinds de laatste inname van pyridostigmine. Deze bevindingen onderbouwen dat het RoVEMP-decrement reversibel neuromusculair transmissiefalen reflecteert, waarschijnlijk analoog aan RNS-decrement. In het bijzonder in diagnostisch uitdagende patiënten met geïsoleerde oogspierzwakte, negatieve antistofonderzoeken en negatieve RNS-resultaten, zou het RoVEMP-onderzoek erg nuttig kunnen zijn in het stellen van de diagnose MG. **(HOOFDSTUK 8)**

## **VISIE OP DE TOEKOMST**

Nieuwe assays die individuele verschillen opsporen op het niveau van epitoot-specificiteit, complementfunctie en genen die van belang zijn voor spierfunctie en het immuunsysteem, zullen een dieper begrip kunnen geven van de geobserveerde heterogeniteit in de distributie van spierzwakte in MG. Vergelijking van de fenotypische extremen beschreven in hoofdstuk 2 (geïsoleerde oculaire zwakte versus louter non-oculaire zwakte gedurende het gehele ziektebeloop) zou een vruchtbare methode kunnen zijn om de onderliggende pathofysiologische verschillen te exploreren die leiden tot deze verschillende patronen van spierzwakte.

De grote heterogeniteit van spierzwaktepatronen beschreven in dit proefschrift en de verschillende respons van oculaire en gegeneraliseerde zwakte op verscheidene vormen van therapie suggereren dat zowel inclusiecriteria en uitkomstmaten rekening zouden moeten houden met de verschillende spiergroepen die aangedaan kunnen zijn (bijv. oculair, bulbaire en ledemaat-romp). Nieuwe uitkomstmaten, zoals de MGII, zouden een meer gedetailleerde analyse van therapierespons op verschillende spiergroepen kunnen geven. Daarnaast zou het includeren van fenotypische inclusiecriteria in toekomstige studies de succeskans van deze studies kunnen verhogen. Indien een therapie een sterker effect heeft op ledemaat-rompspieren, zou het adequater zijn om patiënten te includeren met uitgesproken ledemaat-rompspierzwakte dan patiënten met een zekere totale QMG-score of MGFA-klasse. De eerste maakt geen onderscheid tussen oculaire, bulbaire en ledemaat-rompzwakte en de laatste geeft slechts een grove indicatie of ledemaat-rompzwakte ('a') of bulbaire zwakte ('b') dominant is.

Het RoVEMP-onderzoek zou een routinematig neurofysiologisch onderzoek kunnen worden in patiënten met de verdenking van MG. Het is snel, non-invasief en heeft een goede diagnostische opbrengst. Met name in diagnostisch uitdagende subgroepen van geïsoleerd oculaire en seronegatieve MG-patiënten, bleek de RoVEMP een hogere diagnostische waarde te hebben dan de huidige neurofysiologische standaard (repetitieve zenuwstimulatie). Onze studie suggereert dat het RoVEMP-onderzoek ook van waarde zou kunnen zijn in LEMS- en CMS-patiënten. Toekomstige studies naar de RoVEMP-test zullen verder

inzicht geven in de diagnostische en prognostische waarde van deze test in MG-, LEMS- en CMS-patiënten.

Toekomstig onderzoek zou de heterogeniteit van ziekte-expressie in meer detail moeten analyseren, omdat de pathofysiologie van MG zo beter kan worden begrepen. Het beperken van de categorisering van MG-patiënten door antistof status, QMG-score, MGFA-klasse of ambigue termen zoals 'gegeneraliseerde ziekte' leidt de aandacht af van een van de meest intrigerende kwesties in het veld van MG en vele andere neuromusculaire ziekten: de verschillen binnen en tussen neuromusculaire stoornissen in patronen van spierzwakte. Een investering in het oplossen van de puzzel waarom systemische (auto-immuun) spierziekten sommige spieren meer aantasten dan andere, kan leiden tot subgroep-specifieke behandelingen, betere diagnostische strategieën en hogere succesansen in klinische studies.

