

Myasthenia gravis

MUDr. Jiří Piřha

Centrum myasthenia gravis, Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, centrum klinických neurověd,
Neurologické oddělení KZ a.s. – Nemocnice Teplice o. z., Teplice

Myasthenia gravis je chronické autoimunitní onemocnění, v jehož důsledku dochází k zániku funkčních acetylcholinových receptorů na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky. Tím je negativně ovlivněn nervosvalový přenos. Jde o vzácnější onemocnění s prevalencí 200/100 000. Projevuje se kolísající svalovou slabostí a unavitelností. Jsou postiženy zejména svaly extraokulární, orofaryngeální, šíjové, pletencové a respirační. Diagnostika je založena na klinickém vyšetření, průkazu patologických protilátek a elektrofyziologickém vyšetření. Léčbou první volby jsou inhibitory cholinesterázy, často se používá terapie kortikoidy a imunosupresiva. Thymektomie je rezervována pro malou část pacientů. Jde o závažné onemocnění, u kterého se ale daří ve většině případů dosáhnout farmakologicky podporované klinické remise, s relativně dobrou kvalitou života.

Klíčová slova: myasthenia gravis, nervosvalový přenos, diagnostika, léčba, rizikové léky.

Myasthenia gravis

Myasthenia gravis is a chronic autoimmune disease that results in the destruction of functional acetylcholine receptors on the postsynaptic membrane of the neuromuscular junction. Thus, neuromuscular transmission is affected negatively. It is a relatively rare disease with a prevalence of 200/100,000. It is manifested by fluctuating muscle weakness and fatigability. Particularly affected are the extraocular, oropharyngeal, nuchal, girdle, and respiratory muscles. The diagnosis is based on clinical examination, demonstration of pathological antibodies, and electrophysiological testing. Cholinesterase inhibitors are the first-choice therapy; treatment with corticosteroids and immunosuppressants is often used. Thymectomy is reserved for only a small portion of patients. Myasthenia gravis is a serious condition; in most cases, however, pharmacologically supported clinical remission can be achieved, with a relatively good quality of life.

Key words: myasthenia gravis, neuromuscular transmission, diagnosis, treatment, risk medications.

Med. praxi 2015; 12(3): 121–125

Úvod

Myasthenia gravis (MG) je chronické autoimunitní onemocnění, projevující se nadměrnou svalovou slabostí a unavitelností kosterního svalstva. Onemocnění patří mezi vzácné, nikoliv však raritní, prevalence je kolem 200/100 000, takže se s touto nemocí může setkat praktický lékař i opakovaně. Choroba postihuje častěji mladé ženy a starší muže. V poslední době narůstá incidence u starších lidí.

Klíčovým místem nervosvalového přenosu je acetylcholinový receptor (AChR) na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky, který funguje jako ionofor. Jeho správná funkce a struktura je podmínkou normální neuromuskulární transmise (1). V posledních letech byly detekovány další strukturální proteiny, např. svalově specifická tyrozinkináza (muscle specific kinase – MuSK), které jsou nutné pro shlukování a fosforylaci AChR (2).

Hlavním imunogenním regionem, který je cílovým antigenem protilátek proti AChR jsou extracelulární domény alfa podjednotek. Protilátky proti AChR jsou přítomné u 80 % pacientů s MG. Blokují 2 sousední receptory, a tím snižují funkční rezervu nervosvalového přenosu. Hlavním mechanismem blokády nervosvalového přenosu je však aktivace komplementu, zejména jeho složky C5. Dochází k internalizaci AChR, destrukci postsynaptické membrány, a tím znemožnění

nervosvalové transmise. U mladých pacientů (cca do 45 let věku) má v patogenezi MG rozhodující význam thymus, kde dochází k folikulární hyperplazii. V thymu se nacházejí tzv. myoidní buňky, exprimující na svém povrchu antigenní epitopy AChR, které jsou rozpoznávány T buněčnými receptory jako cizorodé. Dochází k rozvoji autoimunitního zánětu s aktivací T a B lymfocytů, dysfunkcí T regulujících buněk a produkci autoprotilátek. Byly objeveny protilátky i proti MuSK a některým dalším proteinům na postsynaptické membráně. U 13 % pacientů se vyskytuje paraneoplastická MG, asociovaná s thymomem v oblasti mediastinu (3). MG se často vyskytuje s jinými autoimunitními chorobami, nejčastěji s thyreoiditidou.

Klinický obraz

Charakteristickými příznaky MG je kolísající svalová slabost a únavnost, akcentovaná po zátěži a zlepšující se po odpočinku. Samotná únava není projevem onemocnění. Je postiženo více svalových skupin, i když pozorujeme i monofokální formy. Ve více než 50 % jsou iniciálními příznaky diplopie a/nebo ptóza horního víčka, většinou asymetrická. U 20 % nemocných se onemocnění dále nevyvíjí, je trvale omezeno na extraokulární svaly a označuje se jako okulární MG. Onemocnění však

může progredovat a postihovat i svaly orofaryngeální, šíjové, pletencové, ale i respirační. Velmi typickým příznakem je porucha artikulace (dysarthrie, rinolalie, event. dysfonie) kolísajícího charakteru. V praxi se projevuje šišláním nebo huhňáním, které se po odpočinku zlepší, ale fyzickou zátěží nebo verbálním projevem se zhorší. Postižení svalstva orofaryngeálního se může projevit oslabováním kousání a polykání včetně regurgitace tekutin nosem. Riziková je tichá aspirace. Je oslabena mimika. Rychlá progresie slabosti orofaryngeálních a respiračních svalů může vyústit do myastenické krize (respirační insuficience). Slabost šíjových svalů je charakteristická vůči neovlivnitelným poklesům hlavy, u slabosti svalů pletencových jsou obtížné pohyby ve vzpažení, podklesávání dolních končetin.

Tabulka 1. Klinická charakteristika myasthenia gravis

- Nadměrná svalová slabost konkrétních svalů (predilekce postižení: svaly extraokulární, orofaryngeální, šíjové, pletencové, respirační)
- Unavitelnost, nižší tolerance fyzické zátěže
- Fluktuace, nyktemerální závislost
- Zhoršení po fyzické zátěži, infekce, rizikové léky, psychický stres
- Zlepšení po odpočinku
- Přenos svalové slabosti z jedné svalové skupiny na jiné
- Není bolest, porucha čítí, jsou normální reflexy šlachookosticové, není ložisková nebo víceložisková centrální symptomatika

Obrázek 1. Akcentace ptózy při pohledu vzhůru (Simpsonův test) A – počátek testu, B – po 20 sec, C – po 40 sec, D – po 60 sec



tin. Zajímavostí je přenos svalové slabosti při zatížení svalové skupiny, mnohdy značně vzdálené (4). Klinická charakteristika MG je uvedena v tabulce 1.

Diagnostika

Diagnostika je založena na klinickém vyšetření, vyšetření protilátek a elektromyografickým vyšetření. Důležitá je pečlivá anamnéza s cíleným pátráním po typických projevech choroby. Kromě klasického neurologického vyšetření je při podezření na MG nutné provést zátěžové testy, zaměřené na typicky postižené svaly. Např. při postižení svalů extraokulárních lze zvýraznit ptózu usilovným minutovým pohledem vzhůru, kdy dojde k ak-

centaci nálezu (obrázek 1). Diplopie je způsobena oslabením vícečetných okohybných svalů, nález nezapadá do klasického neurogenního postižení (paréza III., IV nebo VI. nervu). Během artikulace dochází ke zhoršení výslovnosti, při zkoušce pití může docházet k zakuckávání. Postižení polykacího svalstva lze objektivizovat videofluorografií. Postižení svalstva šjového lze testovat při elevaci hlavy 45 stupňů nad podložkou na výdrž. Slabost paží vyšetřujeme abdukci na výdrž, dolní končetiny v poloze šikmých bérků. Respirační svalstvo orientačně vyšetřujeme ručním spirometrem, spirometrické vyšetření ukazuje na restriktivní poruchu.

Vyšetření protilátek proti AChR je pozitivní u 80% pacientů. V ČR lze v případě normálního nálezu též vyšetřit protilátky proti MuSK. Nálezy jsou vysoce specifické pro MG. Diagnózu je možné ověřit elektrofyzikologickým vyšetřením (nízkofrekvenční repetitivní stimulací). Reprodukovatelný pokles amplitudy akčního potenciálu po 4. stimulu periferního nervu o více než 8–10% je suspekt ní s postsynaptické nervosvalové poruchy. K vyloučení event. thymomu je u prokázané MG indikováno CT vyšetření hrudníku (5).

Terapie

Terapie MG je symptomatická nebo patogeneticky orientovaná. Rozlišuje se léčba dlouhodobá, se snahou udržet klinickou remisi, a akutní, ke zvládnutí kritických stavů.

Symptomatická léčba

Inhibitory cholinesterázy (ICHE) reverzibilně blokují cholinesterázu, která enzymaticky hydrolyzuje acetylcholin na nervosvalové ploténce. Tím dochází k prodloužení účinku uvolněných kvant acetylcholinu. Jako samostatná léčba se používají jen u malé části pacientů. Dávkování ICHE je velmi individuální. Častou chybou je podávání těchto léků bez ohledu na fyzickou zátěž či klidový režim v noci. Hlavní nežádoucí účinky vyplývají z cholinergního efektu: akumulace acetylcholinu na muskarinových receptorech hladkých svalů a žláz se zevní sekrecí (průjmy, nauzea, zvracení, slinění, slzení, někdy i bronchospasmus) a aktivace svalových nikotinových receptorů (svalové křeče, fascikulace). Kumulace vysokých dávek inhibitorů může vést ve vzácných případech k tzv. cholinergní krizi. Jde o depolarizační blokádu v oblasti nervosvalové ploténky se svalovou slabostí, která může vyústit až v respirační insuficienci (ta je způsobená jak slabostí dýchacího svalstva, tak bronchospazmem). Od myastenické krize se liší především přítomností dalších nežádoucích účinků na muskarinových receptorech (bronchospasmus, slinění, mióza, bradykardie).

Pyridostigmin je v současnosti základní preparát, který je indikován k symptomatické léčbě. Standardní dávkou je podání 30–60 mg po 4–5 hodinách 3–5× denně. Standardní perorální dávkou **neostigminu** je 15 mg, lék účinkuje kratší dobu (3–4 hodiny) a používá se spíše jako doplňková terapie pro zvládání zátěžových situací (jídlo apod.). Injekční forma se používá jako diagnostický test a k zvládání akutních potíží zvl. tam, kde má pacient problémy s polykáním. **Ambenonium** je alternativa pro nemocné, kteří špatně snášejí standardní terapii pyridostigminem nebo mají alergii na brom (ambenonium jako jediné je vázané na chloridový aniont) (6).

Imunomodulační léčba

Tento typ léčby přímo, nebo zprostředkovaně ovlivňuje buněčné pochody, spojené s autoimunitním zánětem. Používá se jako dlouhodobá léčba k dosažení a udržení klinické remise.

Podávání **kortikoidů** vede k remisi nebo významnému ústupu symptomů u 75% nemocných. Zlepšení nastává během prvních 6–8 týdnů léčby. Jsou-li před zahájením léčby přítomny závažné symptomy (bulbární slabost, respirační insuficience), jejichž zhoršení by vedlo k ohrožení života (umělá plicní ventilace), je vhodné zvyšovat steroidy pomalu a opatrně. Zpravidla zahajujeme léčbu prednisonem, event. metyprednisolonem dávkou 5–10 g denně s následným zvyšováním na dávku cca 1 mg/kg tělesné až do dosažení remise. Délka podávání je cca 6 týdnů. Následuje sestupná titrace až do nejnižší účinné dávky, což bývá asi 5–20 mg denně. U části pacientů je možné nakonec úplné vysazení kortikoidů, někteří naopak vyžadují trvale vyšší dávku, při snižování dávky relabují. Alternativní podávání obden snižuje frekvenci nežádoucích účinků u starších pacientů a stimuluje tvorbu vlastních hormonů nadledvinek. Bolusové podání intravenózního metyprednisolonu (5 × 500 mg nebo 2–3 × 1 g), následované sestupnou dávkou prednisonu volíme zpravidla u nemocných se závažnou slabostí na umělé plicní ventilaci, kde očekáváme rychlý efekt. Při léčbě steroidy se vyskytuje řada obecně známých nežádoucích účinků, které významně limitují léčbu a snižují compliance (7).

Ze skupiny **imunosupresiv** jsou používány preparáty, jejich volba spíše než medicínu založenou na důkazech odráží tradice jednotlivých regionů a zkušenosti a zvyky lékařů. Terapii imunosupresiv má řídit lékař s dostatečnými zkušenostmi s touto terapií a pacient musí být schopen dobré spolupráce. Označují se za léky šetřící kortikoidy.

Tabulka 2 Rizikové léky (podle 13)

	Léky s rizikem	Příklady adekvátní náhrady
Periferní myorelaxancia	nedepolarizující: Obecně volíme preparáty s krátkým poločasem a rychlou eliminací: atrakurium, vecuronium, mivacurium. CAVE: u nemocných léčených ICHE může být ovlivněna degradace mivacuria cholinesterázami	depolarizující: succinylcholinjodid (SCHJ): je lépe tolerován, jeho účinek může být dokonce menší než u zdravých jedinců. Přesto se většinou doporučuje jeho dávku redukovat. Opakované podání hrozí protrahovanou II. fází blokády. CAVE: u nemocných léčených inhibitory cholinesterázy může být ovlivněna degradace SCHJ cholinesterázami
Centrální myorelaxancia	guaifenesin, baclofen ...	
Antibiotika, chemoterapeutika, antivirotika	zejména aminoglykosidy, ciprofloxacin, imipen, makrolidy, chinolony, amoxicilin, tetracykliny (telitromycin je absolutně kontraindikován), trimethoprim	cefalosporiny, z rizikovějších možné podat ampicilin, azithromycin, imipenem, acyklovir
Analgetika	paracetamol s psycholeptiky guajacuran, centrální myorelaxancia	téměř všechna analgetika – NSA, paracetamol + kodein, tramadol, paracetamol
Hypnotika	midazolam, diazepam	zolpidem
Anxiolytika	téměř všechna – bromazepam, alprazolam, nandrolon apod.	tofisopam, hydroxyzin, chlorprothixen
Psychofarmaka	lithium, risperidon, chlorpromazin, perfernazin, thioridazin, dogmatil	na neklid opatrně haloperidol, nízká dávka tiapridu
Antidepresiva	benzodiazepiny, barbituráty, tricycklická antidepresiva, inhibitory MAO	SSRI – fluoxetin, tianeptin, sertralín, citalopram a další, SARI, SNRI, NRI
lonty	magnezium v dávce vyšší než 1 gr	kalcium, kalium
Oční léky	timolol, betaxolol	
Dispepsie	carbo adsorbens, metoklopramid, thietylperazin – zhoršení, ale výjimečně	antipropulsiva, loperamid, ondasetron, ranitidin, omeprazol a další léky této skupiny
Na dýchací cesty	guaifenesin, pozor u astmatiků – může dojít k náhlému zhoršení dýchání, vhodné podání dávky β_2 mimetika fenoterol, ipratropium bromid před nástupem účinku ICHE	ambroxoli hydrochloridum
Interní léky	antirevmatika (penicilamin, chlorochin), procainamid, blokátory kalciových kanálů, betablokátory, antiarytmika, statiny	ACE inhibitory, fibráty
Antiepileptika	fenytoin, fenobarbital, diazepam, karbamazepin, ethosuximid	gabapentin a pregabalin jsou rizikovější, ale občas se používají při neuropatické bolesti
Anticholinergika	Biperiden, oxybutinin, propiverin	
Anestetika	prokain	mesokain, novokain
Očkování	obecně až na výjimky nedoporučeno, zejména živými vakcínami	při dobré stabilizaci stavu – očkování u rizikové populace proti tetanu

Lékem první volby je purinový analog **azathioprin**, který užívá více než 90 % pacientů, užívajících imunosupresiva. Prospektivní randomizovanou studií bylo prokázáno, že azathioprin signifikantně redukuje dávku kortikoidu potřebnou k udržení remise a redukuje počet relapsů. Obvyklá dávka je 2 mg/kg tělesné hmotnosti (výjimečně 3 mg). Terapeutický účinek začíná zpravidla až po 3 měsících, někdy i déle. **Cyklosporin A** je kalcineurinový inhibitor. Retrospektivní studie prokázaly efekt u většiny pacientů léčených cyklosporinem, ať už byl podáván samostatně nebo v kombinaci s kortikoidy. Počáteční dávka je 4–6 mg/kg tělesné hmotnosti a den, po dosažení remise stačí dávka 1–2 mg, rozdělujeme do dvou denních dávek. **Mykofenolát mofetil** je v organismu metabolizován na mykofenolovou kyselinu, která inhibuje inosin monofosfát dehydrogenázu, čímž dochází k inhibici de novo syntézy guanozinových nukleotidů. Podává se standardně v dávce 2 × 1 g, eventuálně 2 × 1,5 g. Účinek můžeme pozorovat již po 2 týdnech, nejpozději nastává do 2 měsíců. V roce 2008 byly

publikovány dvě prospektivní randomizované placebo kontrolované studie. Obě probíhaly 6 měsíců a bohužel neprokázaly efekt mykofenolátu proti placebo ani úsporu kortikoidů a zanechaly řadu otázek, které budou muset být zodpovězeny dalšími studiemi. **Tacrolimus (FK-506)** patří do stejné skupiny makrolidových imunosupresiv jako cyklosporin, které inhibují proliferaci aktivovaných T buněk cestou kalcium – kalcineurinové cesty. Je však 10–100× účinnější. Používá se v dávce 0,025–0,1 mg/kg hmotnosti/den ve dvou dávkách. Jde o záložní terapii, používanou ojedinele (8).

Léčba akutních stavů

Intravenózní imunoglobulin (IVIG) je lékem volby u myastenické krize či farmakologicky refrakterní myastenie. Podávají se zpravidla 2 g/kg tělesné hmotnosti rozděleně do 5 dnů (0,4 g/kg hmotnosti každý den). Zlepšení se objevuje během 1 týdne (nejpozději do 3 týdnů) u 50–100 % léčených a trvá týdny až měsíce (9). Výměnná terapeutická plazmaferéza (VPF)

je extrakorporální eliminační metoda. Na léčbu reaguje většina pacientů. Nevýhodou je většinou nutnost cetrální kanylace a neselektivní odstranění některých krevních bílkovin. Efekt nastupuje velmi rychle (během 24 hodin) a přetrvává 4–10 týdnů (10). Plazmaferéza je stejně účinná jako podání IVIG.

Thymektomie

Operační léčba je indikována u pacientů do 50–55 let věku, zejména u pacientů s přítomností protilátek proti AChR, která zvyšuje pravděpodobnost navození klinické remise. U pacientů s thymomem je indikace absolutní. Provádí se ve specializovaných centrech hrudní chirurgie. Transternální thymektomie je nahrazována endoskopickými operacemi. Pacient musí být před operací stabilizovaný, v některých případech připravený VPF k zamezení pooperačních komplikací (11).

Experimentální léčba

Rituximab je chimérická anti CD20 monoklonální protilátka, která vede k depleci B lymfocytů.

Jeden léčebný cyklus vede k 99% depleci B buněk po dobu 6–9 měsíců. Dosud byly publikovány jen malé soubory a jednotlivé případy zpravidla s dobrým efektem. V nedávné době byly ukončeny 2 klinické studie fáze II. K nežádoucím účinkům této infuzní terapie patří horečka, třesavka, nauzea, zvracení a bronchospasmus. Další látkou ze skupiny biologických léků, které se v léčbě myastenie zkouší, je monoklonální protilátka proti C5 složce komplementu **eculizumab**, s níž proběhla klinická studie fáze II. U těchto studií se zahajuje III. fáze zkoušení. Další experimentální léky jsou ve fázi klinických zkoušek.

Rizikové léky

Celá řada léků a toxinů může způsobit exacerbaci MG, nebo dokonce provokovat její manifestaci, např. penicilamin. Jedná se o myorelaxantia, některá antibiotika, interní léky, psychofarmaka a další (13). Přehled rizikových léků je v tabulce 2.

Režimová opatření

U více než 60% pacientů lze dosáhnout klinické remise, u některých dokonce bez farmakologické podpory. U některých nemocných dochází k občasné exacerbaci, která vyžaduje pracovní neschopnost. Každé, i banální infekci je třeba věnovat pozornost, protože může být spouštěčem aktivity onemocnění.

V některých případech je nutné posoudit dosavadní pracovní zařazení. Nevhodná je těžší fyzická práce, směnný provoz a povolání spojená se stresem.

Doporučení pro praxi

- MG je závažné, někdy život ohrožující onemocnění
- MG patří mezi vzácnější, nikoliv raritní choroby
- Každá jinak nevysvětlená svalová slabost, zejména postihující více svalových skupin je podezřelá z rozvoje MG
- Rychlá diagnostika a včasné zahájení léčby je rozhodující pro další prognózu
- Onemocnění může imitovat jiná onemocnění (např. u starších lidí cévní onemocnění mozku)
- Při podezření na MG je nutná včasná konzultace s praktickým neurologem, nebo se specializovanými pracovišti (Centrum myasthenia gravis Praha, nebo Nervosvalová centra) (14)
- Léčbu kortikoidy a imunosupresivy je nutné monitorovat
- Řada léků může u MG její příznaky výrazně zhoršit
- U pacientů s MG s plánovanou operací či diagnostickým výkonem vyžadujících anestezii je nutné konzultovat ošetřujícího neurologa
- Centralizovaná péče urychluje diagnostiku, optimalizuje terapii a zlepšuje kvalitu života

Literatura

1. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest.* 2006; 116(11): 2843–2854.
2. Huijbers MG, Lipka AF, Plomp JJ, et al. Pathogenic immune mechanisms at the neuromuscular synapse: the role of specific antibody-binding epitopes in myasthenia gravis. *J Intern Med.* 2014; 275(1): 12–26.

3. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol.* 2014; 175(3): 408–418.
4. Piřha J. Myasthenia gravis na prahu 3. tisíciletí. *Postgrad Med.* 2012; 14(2): 189–200.
5. Piřha J, a kol. Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového přenosu. Maxdorf, Praha 2010: 366.
6. Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 10: CD006986.
7. Díaz-Manera J, Rojas García R et al. Treatment strategies for myasthenia gravis: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2012; 13(13): 1873–1883.
8. Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity.* 2010; 43(5–6): 428–435.
9. Wang J, McQuillen ZK, Wood EM et al. Intravenous immunoglobulin in critically ill adults: When and what is the evidence? *J Crit Care.* 2015 Feb.
10. Cortese I, Chaudhry V, So YT, et al. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011; 76(3): 294–300.
11. Diaz A, Black E, Dunning J. Is thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis of any benefit? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014; 18(3): 381–389.
12. Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment refractory myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2014; 15(4): 167–178.
13. Piřha J. Farmakologické ovlivnění nervosvalového přenosu u myasthenia gravis. *Remedia* 2004, 14(6): 485–494.
14. <https://www.myastheniagravis.cz>

Článek přijat redakcí: 15. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 15. 5. 2015

MUDr. Jiří Piřha

Centrum myasthenia gravis,
Neurologická klinika 1. LF UK a VFN,
centrum klinických neurověd,
Neurologické oddělení KZ a.s. –
Nemocnice Teplice o. z., Teplice
Duchcovská 962/53, 415 01 Teplice
myadis@seznam.cz

