

Pacient s onemocněním nervosvalové ploténky v ordinaci praktického lékaře

MUDr. Jana Junkerová^{1,2}, MUDr. Eva Kovalová¹

¹Neurologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava

²Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

Myastenie gravis je nejvýznamnější choroba způsobená selháním přenosu signálu z nervového vlákna na sval. Nejčastějším cílem patologické protilátkové reakce je acetylcholinový receptor na postsynaptické straně nervosvalové ploténky. Prevalence myastenie gravis je 8–15/100 000, nejedná se tedy o raritní onemocnění. Článek stručně popisuje zvláštnosti klinických projevů, doporučení k účelné diagnostice, její úskalí a možnosti léčby této choroby. Chceme poukázat na rozdíly myastenické patologické únavnosti a slabosti oproti nespecifické únavě, která je často pacienty popisována. Erudice praktických lékařů může významně zvýšit a zrychlit záchyt myastenie gravis i zmírnit riziko akutní dekompenzace u léčených myasteniků. Ve zkratce uvádíme klinické jednotky vznikající poruchou presynaptické části nervosvalové ploténky.

Práce doplňuje komplexní informaci o poruchách periferních nervů a myopatiích, které byly uveřejněny v předchozích číslech časopisu.

Klíčová slova: myastenie gravis, nervosvalová ploténka, acetylcholinový receptor, acetylcholinesteráza, patologická únava, Lambert-Eatonův myastenický syndrom, botulismus.

Patient with neuromuscular junction disease in a general practitioner's office

Myasthenia gravis is the most important disease caused by a failure of signal transmission from the nerve fiber to the muscle. The most common target of the pathological antibody response is the acetylcholine receptor on the postsynaptic side of the neuromuscular disc. The prevalence of myasthenia gravis is 8-15/100 000, so it is not a rare disease. The article briefly describes the peculiarities of clinical manifestations, recommendations for effective diagnosis, its difficulties and treatment options for this disease. We want to point out the differences between myasthenic pathological fatigue and weakness, as opposed to non-specific fatigue, which is often described by patients. The practice of general practitioners can significantly increase and accelerate the detection of myasthenia gravis and reduce the risk of acute decompensation in treated myasthenics. In short, we present clinical units arising from a disorder of the presynaptic part of the neuromuscular disc.

The work complements the comprehensive information on peripheral nerve disorders and myopathies, which were published in previous issues of the journal.

Key words: myasthenia gravis, neuromuscular disc, acetylcholine receptor, acetylcholinesterase, pathological fatigue, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, botulism.

Obecný úvod k chorobám nervosvalové ploténky

Nervosvalová ploténka (junkce) má presynaptickou a postsynaptickou část, mezi nimiž je synaptická štěrbina. Presynaptickou část tvoří axonová terminála zanořená do sar-

kolemy (membrány svalového vlákna) s vezikulami acetylcholinu. Nervový impuls dorazí do terminálního axonu a způsobí uvolnění acetylcholinu do synaptické štěrbiny (zapojeny jsou napětově řízené vápníkové kanály, což je důležité v patofyziologii klinické jednotky

LEMS, viz dále). Sarkolema v postsynaptické části junkce je výrazně zřasená a obsahuje nikotinové acetylcholinové receptory (ACHR). Vazba dvou acetylcholinových molekul na ACHR otvírá kanál pro influx iontů, což vede sumaci ke vzniku akčního potenciálu svalového vlákna



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Jana Junkerová, jana.junkerova@fno.cz
Neurologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790, 708 00 Ostrava-Poruba

Cit. zkr.: Med. praxi. 2022;19(5):320-323
Článek přijat redakcí: 30. 3. 2022
Článek přijat k publikaci: 5. 5. 2022

a spouští kaskádu dějů k odkrytí vazebných můstků mezi aktinem a myosinem a realizací kontrakce. K dekontrakci (relaxaci) svalového vlákna jsou nezbytné funkční iontové kanály. Obnovu poměrů na nervosvalové ploténce zajišťuje enzym acetylcholinesteráza, přítomný v synaptické štěrbině, který má schopnost vyvézt acetylcholin a vrátit jej znovu do vezikul v presynaptické části (1). Tzv. bezpečnostní faktor je fyziologická pojistka na nervosvalové ploténce, která zaručuje, že se při opakované/dlouhodobé nervové stimulaci vždy vygeneruje nadprahový akční potenciál (1, 2). Úbytkem počtu ACHR při myastenii gravis je bezpečnostní faktor snížen, což znamená, že na některých ploténkách se přenos neuskuteční, impulsy se nepředvedou a sval vykazuje patologickou únavu a slabost. Na vyčerpání rezerv nervosvalového přenosu se podílí i zabránění přirozené obměny ACHR vlivem protilátkové reakce (3). I jiné struktury nervosvalové ploténky mohou být terčem protilátkové reakce – svalově specifická thyrozinináza Ab-MuSK, protein RLP4, titin a další (4). Obecně lze uzavřít, že ploténka obsahuje více výrazně imunogenních struktur a není chráněna zvláštní bariérou jako centrální nervový systém (3).

Onemocnění z postsynaptické části nervosvalové ploténky: Myastenii gravis (MG)

Hlavní škodu u MG způsobují patologické protilátky, jen okrajově se spolupodílí buněčná složka autoimunitní reakce. Terčem jsou struktury postsynaptické části ploténky, nejčastěji acetylcholinové receptory. Prevalence MG je 14–20/100 000 a vykazuje nárůst, jako všechny autoimunitní choroby. Je to díky zlepšení zachytu nových případů, ale i stárnutím populace. V imunopatogenezi se uplatňují genetické, hormonální a enviromentální vlivy (3). Literární údaje i naše zkušenost potvrzují dva vrcholy výskytu v dospělé populaci, a to u mladších žen a starších mužů (1, 3).

Hlavním klinickým příznakem MG je patologická unavitelnost a slabost příčně pruhovaných svalů. Několik zvláštních atributů odlišuje potíže myasteniků od často popisované nespecifické únavy.

1. Únava a objektivní slabost postihují svalové skupiny, které u zdravého člověka nepodléhají fyziologické únavě, nebo jen v extrémních případech. Například zvedací víčka, svaly zajišťující souosý pohyb bulbů, žvýkací a polykací svaly, jazyk, artikulační svaly atd.
2. Únava a slabost nejsou konstantní, ale zhoršují se zátěží, denní dobou, nedostačným odpočinkem, fyzickým i psychickým stresem. Naopak odpočinek mírní klinické projevy slabosti a patologické únavy.
3. Horko zhoršuje příznaky myasteniků. I ostré sluneční světlo zvýrazňuje patologickou slabost zvedací víček a extraokulárních svalů. Naopak vliv chladu dokáže přechodně příznaky zmírnit.
4. Vyčerpání jedné svalové skupiny může vést k příznakům slabosti a únavy v jiných svalových skupinách. Pacient se unaví zátěží končetin, ale symptomatika vznikne v oblasti obličeje a hrdla.
5. Myastenické slabosti podléhají i axiální svaly, šíje a trupové a dýchací svaly. Bolest krku může být způsobena přepětím při volném úsilí korigovat pokles hlavy.

Samozřejmě, že tato pravidla neplatí univerzálně, mohla by ale pomoci odlišit nespecifickou únavu a subjektivně vnímanou (neobjektivní) slabost pacientů.

Oční svaly jsou symptomatické u 90 % myasteniků, přičemž jde často o úvodní příznak. Jedná se o kombinaci **ptózy** jednoho, či

obou víček, **diplopie** s různým typem posunu obrazů vůči sobě při měnlivé slabosti různých extraokulárních svalů a **nemožnosti silou sevřít víčka** slabostí svěrače oka. Izolovanou klinickou symptomatiku v oblasti očí označujeme okulární MG.

Postup choroby z oblasti očí postihne **obličejové, žvýkací, polykací svaly a svaly šíje**. Tento obraz označujeme jako okulobulbární MG, ale vyskytují se i formy, kdy je oblast obličeje a hrdla úvodním projevem bez postižení očí. Klinicky jde o unavený výraz tváře, nosovou řeč nebo dysartrii při delším mluvení, neschopnost dožvýkat tuhé sousto, dysfagii, neschopnost dovřít ústa, pokles brady a hlavy, líný jazyk. Vše se horší s trváním zátěže, a mnohdy i lokálně vlivem horkých polykaných soust. Symptomy z oblasti hrdla jsou život ohrožující a mohou vyústit do potřeby intenzivní péče s nutností zavedení nazogastriční sondy.

Další rozšíření myastenické patologické slabosti a únavy může postihnout **dýchací svaly** (mezižeberní svaly, bránice, auxiliární dýchací svaly). Tyto svalové skupiny nebývají u MG izolovaně symptomatické, pokud už dojde k jejich postižení, je vidět i slabost svalů šíje, hrdla a pletenců končetin. Dýchací potíže bývají patrnější v horizontální poloze těla. Jde o příznaky ohrožující vitální funkce a při rychlém zhoršení vyžadují intenzivní péči, ventilační podporu.

Končetinová patologická slabost a únava zachovává myopatickou distribuci

Obr. 1. Asymetrie očních štěrbin a nesouosost pohledu při myastenii gravis



s maximem v pletencových svaích. Pacienti popisují tíhu paží a stehén, nevydrží zátěž ve vzpažení, neudrží vleže nohy flektované v kyčli, nevládají schody bez opory o zábradlí, obtížné vstávají z nižšího sedu.

Myastenie gravis s projevy ve více nebo ve všech těchto lokalizacích se označuje **generalizovaná MG**.

Choroba má různý rozsah klinicky postižených svalů a různý průběh v čase. Izolované oční nebo bulbární formy se mohou, ale nemusí pozvolna nebo rychlým způsobem generalizovat. Není klinický prediktor nebo para-klinický nále, který určuje riziko generalizace. Pokud se oční forma nerozšíří na další svalové skupiny do dvou let, je empiricky toto riziko nižší. **Izolovaných okulárních forem** MG je 15 % (1). 85 % případů s **generalizovanou** symptomatikou vykazuje relabující-remitující průběh, relapsy označujeme jako **exacerbace MG**. Ke skokovému zhoršení myastenických příznaků může dojít u všech forem onemocnění jakýmkoli stresem organismu: fyzickým přetížením, nedostatkem odpočinku, horečnatým stavem, operací a jinými faktory. Stav, kdy patologická myastenická slabost a únava ohrožuje poruchou polykání a dýchání, tedy základní životní funkce, se nazývá **myastenická krize**. Je třeba mít jistotu, že dysfagie a dyspnoe nemá jinou, infekční, obstrukční etiologii. Nástrojem k posouzení tíže stavu je spirometrie, hlavně usilovná dechová kapacita (forced vital capacity, FVC), kde pokles na 50 % optimální hodnoty (nižší než 30 ml/kg) je vysoce varovný (1, 3). Tato situace vyžaduje posouzení na specializovaném pracovišti, eventuálně hospitalizaci na standardním nebo intenzivně monitorovaném lůžku. I přes tato rizika je v současné době myastenie léčitelnou nemocí a u více než 20 % pacientů dosáhne kompletní stabilní remise (bezpříznakové období), další dosáhnou remise s rizikem občasných exacerbací. Refrakterních forem s častými exacerbacemi a rizikem myastenické krize je 10–15 %. Faktory, které jednoznačně zlepšují prognózu pacientů jsou časný záchyt choroby, časné započetí léčby a režimová opatření v životě pacientů. Po zavedení imunomodulační léčby se mortalita MG snížila z původních 30–70 % na 2–5 % (1).

Diagnostika MG přísluší neurologům. Kvalitu přenosu signálu na nervosvalové

ploténce lze otestovat **EMG vyšetřením** s použitím vícečetných stimulů, pozorujeme patologické snížení amplitud akčních potenciálů. Negativní nále z EMG nevylučuje přítomnost choroby, buď ve svalových skupinách, kam se stimulační a snímací technikou nedostaneme (okohybné svaly a zvedač víčka), nebo v čase, kdy svaly mají ještě rezervy. K falešnému překrytí patologie v EMG nálezu může vést i požití symptomatických léků před vyšetřením. Další metodou jak podložit MG je nále **specifických patologických protilátek v séru**. Jde hlavně o protilátky proti acetylcholinovému receptoru Ab-ACHR, přítomné v séru 85 % myasteniků (3). U části ze zbylých 15 % „seronegativních“ myasteniků najdeme protilátky proti svalové specifické thyrozináze Ab-MuSK. Jiné typy protilátek proti struktrám postsynaptické části ploténky nejsou v současné době pro klinická pracoviště k dispozici. Pozitivní nále Ab-ACHR nebo Ab-MuSK je pro MG specifický a určuje typ onemocnění i odezvu na různé typy imunomodulační léčby. Výška titru protilátek nekoreluje s klinickým stavem a kompenzací choroby a není ji třeba často vyšetřovat.

Z uvedeného vyplývá, že **hlavní význam při stanovení diagnózy MG má klinický obraz**. Pacientům musíme věřit, popisují-li ve večerních hodinách a s únavou zvláštní slabost v oblasti očí, obličeje a hrdla. Zátěž lze tyto příznaky demaskovat i v rámci ambulantního vyšetření: pokles víčka a rozosení očí při delším pohledu vzhůru nebo laterálně, zhoršení artikulace při delším monologu pacienta, slabost končetin v nastavených polohách nebo proti delšímu odporu.

V souvislosti s Ab-ACHR séropozitivní MG je třeba provést **CT** (s podáním kontrastní látky) nebo **NMR vyšetření mediastina**, kde hledáme folikulární hyperplazii thymu nebo thymom. Tyto nálezy jsou indikovány k thymektomii i z neurologické indikace. Thymektomie je paradoxně indikována i v případech negativního nálezu na zobrazovacích metodách, a to u generalizované, séropozitivní (Ab-ACHR pozitivní) formy MG. Operativně je redukována tkáň zodpovědná z produkce patologických protilátek: ostrůvky aktivovaných thymických buněk, které unikají rozlišovací schopnosti zobrazení. Provedení

thymektomie, zejména mladším pacientům, zvyšuje pravděpodobnost navození remise a snižuje riziko myastenické krize.

Léčba MG je jak symptomatická, tak kauzální. Rychle, ale přechodně efektivní jsou inhibitory acetylcholinesterázy, které v nervosvalové junkci prodlouží nabídku acetylcholinu, čímž zmírní míru selhání přenosu, ale neovlivňují patogenezu choroby. Nejčastěji užívanými léky z této skupiny je Mestinon a Mytelase. Dávkování je individuální, během aktivní fáze dne a mělo by zohlednit aktuální míru potíží a potřebu následné svalové práce. Vysoká dávka nebo situace, že se farmakem navozené zlepšení svalové výkonnosti nemá jak uplatnit (během odpočinku), způsobí převahu nežádoucích účinků: nevyžádané kontrakce/křeče svalů, nadprodukcí žláz (slinných, slzných, potních), a průjemy.

CAVE: Jako potřebu svalové práce musíme chápat i statické situace, stoj, držení těla bez opěry zad, držení hlavy. Nejde jen o fyzickou aktivitu s vykonáváním určitých činností končetinami.

Striktně doporučená schémata užívání symptomatických léků (jako rozpisy antibiotik) nevedou k dobré kompenzaci choroby. Lepší je obeznámit pacienta s účinky a nežádoucími účinky léků a nechat mu určité volné pole k vybalancování denní dávky.

Kauzální léčbou ovlivňující patogenezu MG je imunomodulace, konkrétně imunosuprese, s cílem zmírnit produkci patologických protilátek. Používáme kortikoidy, imunosupresiva a v indikovaných případech intravenózní imunoglobuliny (IVIg) nebo aferetické metody (výměnná plazmaferéza nebo imunoabsorpce). Nově je pro MG ověřována účinnost více typů biologické léčby. Medikamenty této kategorie jsou pro dlouhodobou kompenzaci choroby často nezbytné, přestože jejich efekt pacient nevnímá tak jasně, jako u symptomatických léků. Indikace patří do kompetence neurologů ve specializovaných Centrech pro diagnostiku a léčbu nervosvalových chorob, většinou při fakultních nemocnicích.

Při navození stabilní remise lze symptomatické i kauzální léky postupně redukovat až vysadit. Všichni myastenici by měli dodržovat **léčebná režimová opatření**. K tomu patří nepřetěžovat se fyzicky, dopřát si od-

počinek i během dne, nevystavovat se horku, stresu, infekci. Povinnou vakcinaci (proti tetanu, infekční žloutence) doporučujeme podstoupit ve fázi co nejlepší kompenzace MG. Nepovinnou vakcinaci je vhodné individuálně zkontrolovat. Rizikové pro MG mohou být i medikamenty používané v jiných indikacích, z častěji užívaných jsou to především aminoglykosidová antibiotika, myorelaxancia, nitrožilně podané magnezium (1, 3). Výčet nevhodných/nebezpečných léků, ale i doporučení k perioperační péči a vedení celkové anestezie, a další užitečné rady pro odbornou veřejnost i laiky, jsou k dispozici na stránkách www.myasthenia.gravis.cz.

MG je asociována s jinými autoimunitními chorobami – autoimunitní dysfunkcí štítné žlázy, psoriázou, celiakií, revmatologickými chorobami, vitiligem.

Praktický lékař by měl o diagnóze myastenie gravis vědět, soustředit se na popis a příznaky specifické svalové slabosti a doporučit pacienta k došetření na neurologii. Diagnostika choroby sérologicky, EMG vyšetřením, určení typu MG, indikace k thymektomii i strategie medikamentózní léčby je v rukou neurologů.

Onemocnění z presynaptické části nervosvalové ploténky: Lambert-Eatonův myastenický syndrom (LEMS)

Onemocnění je raritní, podle literárních údajů s prevalencí kolem 2–9/1 000 000 obyvatel (5). Autoimunitní proces je u většiny nemocných spušten růstem nádoru exprimujícího antigeny napěťově řízených kalciových kanálů.

Tyto kanály, nutné k uvolnění acetylcholinu do synaptické štěrbině, jsou terčem patologických protilátek (3). Nejčastější malignitou je malobuněčný karcinom plic, přičemž LEMS, jako paraneoplazie, často předchází plicní příznaky. Vyskytují se i idiopatické formy bez vztahu k malignitě. Klinický obraz se hodně podobá myastenii gravis, výrazněji a časněji ale postihuje končetinové pletencové svaly. Krom patologické slabosti a únavy jsou přítomny i projevy autonomní dysfunkce (xerotomie, změny pocení, ortostáza, urogenitální a střevní dysfunkce) a příznaky polyneuropatie. LEMS je možno doložit speciálním EMG testem. Zjištění LEMS je vždy podnětem k intenzivnímu pátrání po malignitě. Protinádorová léčba, je-li úspěšná, zmírní projevy LEMS, léky používané k léčbě MG jsou efektivní částečně.

Botulotoxin, produkt anaerobní sporulující bakterie *Clostridium botulinum*, je považován za nejúčinnější biologický jed. Toxický účinek spočívá v ireverzibilní blokádě uvolňování acetylcholinu. Postiženy jsou všechny cholinergní synapse, tedy nervosvalová ploténka, parasympatická zakončení a autonomní ganglia. Klinicky se projevuje prudkým (během 2–36 hodin) nástupem okulobulární končetinové slabosti a dechovým selháváním. Přítomny jsou výrazné projevy autonomní dysfunkce, průběh je afebrilní. Zdrojem toxinu je nedostatečně tepelně upravené jídlo, většinou doma vařené a konzervované potraviny. I při moderní resuscitační péči je mortalita při otravách 9 % (1).

Organofosfáty, používané jako insekticidy v zemědělství, a **bojové chemické**

plyny působí ireverzibilní blokádou acetylcholinesterázy v synaptické štěrbině. Různým způsobem se v presynaptické i postsynaptické části nervosvalové ploténky uplatňují i **biologické toxiny** (rostlinné, hadí, pavoučí).

Kongenitální myastenické syndromy, jsou velmi vzácná onemocnění dána mutací genů kódujících různé struktury obou stran ploténky i synaptické štěrbině. Myastenická symptomatika je patrná už v dětském věku, většinou u více pokrevních příbuzných, v séru nejsou specifické protilátky a efekt symptomatických léků je minimální.

Závěr

Slabost a únava jsou jistě častými steskami pacientů v ordinacích praktických lékařů. Je nezbytné, aby praktický lékař znal atributy, které odlišují patologickou slabost z poruchy nervosvalové ploténky od nespecifické povšechné únavy nebo sekundární únavy provázející mnohé somatické i psychické choroby. Alespoň s diagnózou myastenie gravis by měl být praktický lékař obeznámen, aby suspektní pacienty doporučil k neurologickému vyšetření. Praktický lékař dlouhodobě dohlíží i nad léčenými myasteniky s různou mírou kompenzace. Měl by znát rizika zhoršení stavu a ve svých doporučeních se shodnout s neurologem.

Stejně jako vzácnější typy neuropatií a myopatie je i onemocnění nervosvalové jednotky důvodem k péči na specializovaném pracovišti. V České republice je to síť Center pro diagnostiku a léčbu nervosvalových chorob při fakultních nemocnicích.

LITERATURA

1. Ambler Z, Bednařík J, Růžička E, et al. Klinická neurologie, část speciální II. Praha: Triton; 2010.
2. Keller O. Obecná elektromyografie. Praha: Triton; 1999.
3. Pišha et al. Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového přenosu. Praha: Maxdorf; 2010.

lového přenosu. Praha: Maxdorf; 2010.

4. Jakubíková M, Pišha J. Současný pohled na imunopatogenezi myasthenia gravis. *Cesk Slov Neurol N*. 2015;78/111(6): 649–654.
5. Abenroth DC, Smith AG, Greenlee JE, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Epidemiology and therapeutic response in the national veterans affairs population. *Muscle Nerve*. 2017;56(3):421–426.