

NEJČASTĚJŠÍ CHYBY A OMYLY V DIAGNOSTICE A TERAPII MYASTHENIA GRAVIS

MUDr. Jiří Piřha¹, prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.²

¹Neurologická klinika 3. LF UK a FN KV, Praha

²Neurologická klinika LF UK a FN, Plzeň

Článek pojednává o možnostech diagnostiky a moderní terapie myasthenia gravis. Vychází z dlouholetých zkušeností autorů. Upozorňuje na nejčastější chyby, ke kterým dochází při stanovení diagnózy. Myasthenia gravis je v současné době relativně dobře léčitelným onemocněním, pokud se respektují zásady správně vedené léčby. Řada omylů je spojena s nevhodným dávkováním, nerespektováním nežádoucích účinků farmak a volbou nesprávných léčebných postupů.

Klíčová slova: myasthenia gravis, diagnostika, terapie, nesprávné diagnostické a léčebné postupy.

Úvod

Získaná myasthenia gravis (MG) je nejčastějším onemocněním, které postihuje nervosvalový přenos. Prevalence se pohybuje v naší populaci kolem 130–150 pacientů na 1 mil. obyvatel, incidence má stoupající trend, takže v současné době je každoročně v České republice diagnostikováno minimálně 150 nemocných (12).

MG je typickým autoimunitním onemocněním. Antigenní epitopy acetylcholinového receptoru (AChR), pocházející z myoidních buněk v thymu, jsou chybně rozpoznávány T buněčnými receptory autoreaktivních T lymfocytů, jako tělu cizí. U cca 80% pacientů s generalizovanou formou onemocnění lze prokázat přítomnost protilátek proti nikotinovému acetylcholinovému receptoru (Ab anti-AChR). U ostatních pacientů lze ve více než 40% případů nalézt protilátky proti svalově specifické tyrozin kináze (Ab anti-MuSK), která hraje důležitou roli v inkorporaci AChR do postsynaptické membrány (8). MG je tedy způsobena postsynaptickou poruchou nervosvalového přenosu, na rozdíl od např. Lambertova Eatonova myastenického syndromu, kde jsou protilátky namířené proti vysokonapěťovým kalciovým kanálům v oblasti presynaptické membrány.

Prognóza onemocnění se odvíjí od včasnosti stanovení diagnózy a zavedení adekvátní terapie. Přesto, že jsme svědky významného pokroku, patrně na zvýšeném množství nemocných, u kterých bylo dosaženo buď kompletní remise, či remise farmakologicky podporované, je patrné, že v diagnostických a terapeutických přístupech jsou rezervy ze strany praktických lékařů i neurologů. Průměrná doba od prvních klinických příznaků do stanovení klinické diagnózy přesahuje bohužel stále dva roky. Není výjimkou, že zejména starší pacienti jsou vedeni pod jinou diagnózou, či se chybí v poskytnutí racionální terapie,

takže jsme stále svědky progresu choroby, směřující k manifestaci myastenické krize.

Tak jako u každé, méně frekventované choroby záleží zejména na klinických zkušenostech, které dovolují v rámci diferenciální diagnózy směřovat diagnostický proces správným směrem. Stejně tak tomu je se zvolením optimálních léčebných postupů. Cílem autorů je upozornit na nejčastější problémy, související s úskalími, které komplikují stanovení diagnózy a volbu optimální léčebné strategie.

Diagnostika myasthenia gravis

Diagnóza MG se opírá o klinické vyšetření včetně důkladné anamnézy. Neexistuje žádný příznakový komplex, který by byl charakteristický pro MG, klinický obraz je u každého nemocného poněkud odlišný. Podstatné je, že všechny příznaky (alespoň ty dominantní) je možno vysvětlit slabostí konkrétních svalů nebo svalových skupin. Nejdůležitější je pomyslet na možnost myastenie, když posloucháme při anamnéze jednotlivé příznaky.

Typickými obtížemi je kolísající svalová slabost a unavitelnost predilekčně postižených svalových skupin. Jedná se zejména o svaly extraokulární, faciofaryngeální, šíjové, pletencové, event. i respirační. Z prvotních iniciálních příznaků je významná okohybná symptomatika (průměrně u 62% nemocných) a orofaryngeální (17%), zejména slabost maseťerů. Méně často se již vyskytuje iniciální symptomatika proximální končetinové slabosti, především na HK (10%) nebo projevy celkové generalizované únavy (jen 3%). Svalová slabost se většinou manifestuje po fyzické zátěži a zlepší se po odpočinku. Vzhledem k tomu, že standardní neurologické vyšetření bývá u MG normální, je třeba provést zátěžové testy se zaměřením na nejčastěji postižené svaly. Velmi citlivým se ukazuje např. Simpsonův test, kdy dochází k akcentaci oslabení extraokulárních svalů při usilovném pohledu vzhůru, či

Gorelickův test, u kterého pasivním zdvižením více pokleslého víčka dojde k manifestaci ptózy na druhém oku. Seemanův test je založen na zvýraznění poruchy artikulace při hlasitém počítání.

Při diagnostické nejistotě, zejména u okulární formy MG je možné provést farmakologický, či chladový test. Aplikujeme pomalu i. v. 0,2 ml Syntostigminu (0,1 mg) a vyčkáme 1 min. Pokud nejsou známky intolerance pokračujeme v aplikaci celého 1 ml (0,5 mg). Sledujeme případný vliv na objektivní myastenické příznaky, které je možno kvantifikovat (tj. skutečné zlepšení svalové síly, hybnosti bulbů, zlepšení ptózy apod.). Nespokojíme se jen se subjektivním konstatováním nemocného, že je mu lépe. Pokud nedojde k žádnému efektu do 2 min., aplikujeme ještě další 1 ml. U starších nemocných je třeba zvážit riziko bradykardie. Rychlé podání Syntostigminu může navodit astmatický záchvat. Chladová zkouška je pozitivní, pokud přiložení kostky ledu na pokleslé víčko vede ke zlepšení ptózy.

Podezření na MG lze potvrdit, či zpochybnit laboratorními testy. Jedná se zejména o elektrofyziologické vyšetření a průkaz Ab anti-AChR, event. vyšetření CT mediastina, které může odhalit přítomnost thymomu, který se vyskytuje u 12–15% případů MG.

Nízkofrekvenční repetitivní stimulace 2–3 Hz je standardní technikou pro vyšetření nervosvalového přenosu. Senzitivita u okulární MG je asi ve 40–50%, u generalizované formy v 70–80%. Vyšetření je nutno provádět na proximálních svaích, např. mm. anconeus, trapezius a deltoideus. Patologický je dekrement nad 10%, pokud je konstantní, reprodukovatelný a s charakteristickým vzorcem, kdy pokles amplitudy je již od 2. odpovědi a pokračuje plynule do 4.–5. odpovědi. Pro diagnózu MG by měl být přítomen alespoň na třech různých svaích. Suspektní je dekrement nad 5%. Typickým chováním dekrementu je, že se

přechodně zmenší po krátkodobé (10–20 s) izometrické svalové kontrakci (postaktivacíni facilitace) a po 1–3 minutách se opět vrátí k původní hodnotě (postaktivacíni exhausce). K manifestaci původně normálního nebo suspektního nálezu může dojít po déletrvající izometrické kontrakci (1 min). Senzitivita elektrofyziologického vyšetření se zvyšuje provedením SF EMG (1, 16).

Negativní nález Ab anti AChR diagnózu MG nevylučuje. Může jít o laboratorní chybu, ovlivnění hladiny protilátek léčbou, vazbu protilátek na cirkulující imunokomplexy, či receptory, či detekovatelné protilátky, které jsou namířené na jiné postsynaptické struktury.

V diferenciální diagnostice je třeba při očních a bulbárních příznacích zvážit postižení mozkového kmene, při slabosti a unavitelnosti pletencových svalů je nutné myslet na myopatii apod.

Americká neurologická akademie (AAN) navrhla Diagnostická kritéria získané autoimunitní MG, které zohledňují klinické i laboratorní parametry (tabulka 1). Podle těchto kritérií lze ve většině případů stanovit diagnózu MG jako jistou (13).

Nejčastější chyby v diagnostice myasthenia gravis

Z hlediska úskalí, spojených se stanovením správné diagnózy upozorňujeme zejména na následující skutečnosti:

1. Stále jsme svědky podceňování anamnézy, zejména v případech, kdy nemocní nezdůrazňují svalovou slabost a unavitelnost. Poměrně často zaměňují nemocní svalovou slabost za bolesti, oslabení v oblasti orofaciální vydávají za pocity tuhnutí apod. Ještě v současné době se někteří nemocní dostanou do rukou psychiatrů, protože anamnéza je v rozporu s relativně normálním objektivním neurologickým vyšetřením, zvláště při opomenutí provedení zátěžových provokačních testů.
2. Pokud distribuce svalové slabosti postihuje vícečetné svalové skupiny, stanovení diagnózy generalizované MG není obtížné, zejména v případech objektivizované unavitelnosti typických svalových skupin. Složitější je diagnostika okulární MG, která se vyskytuje u cca 20% případů. Zatímco kolísající blefaroptóza a diplopie je typická, může být překvapující přítomnost okuloparetického nystagmu. Vzácnější jsou jiné atypické formy MG s postižením svalstva pletenců pánevních a pažních, či distální formy onemocnění se slabostí akrálních svalových skupin.
3. V počátečních fázích choroby se může vyskytovat asymetrické, nebo jednostranné postižení. Svalové atrofie bývají patrné

spíše v pokročilejších fázích onemocnění. Snížení, či vyhasnutí šlachookosticových reflexů se vyskytuje u Lambertova Eatonova myastenického syndromu. U postižení svalstva faciobulbárního se můžeme setkat s vyhasnutím dávivého reflexu, či parézou oblouků patrových.

4. Typická akcentace svalové slabosti patrná spíše v odpoledních a večerních hodinách se může v ojedinělých případech objevit i ráno.
5. Zatímco klasické klinické příznaky se u mladších nemocných dají těžko přehlédnout, oslabení očních a faciobulbárních svalů u starších pacientů stále svádí k diagnóze nejčastěji cerebrovaskulárního onemocnění. Naopak nevysvětlitelné parézy očních svalů jsou indikací k provedení MRI mozku.
6. Podstatně častěji se z jiných EMG pracovišť setkáváme s falešně pozitivním dekrementem, nežli normálním nálezem. Repetitivní stimulace vyžaduje naprostou technickou dokonalost, musíme si být jisti, že nejde o artefakty! Nutná je suprama-

ximální stimulace a dobrá fixace stimulačních i registračních elektrod. Jinou chybou je, když se vyšetřují jen distální svaly (např. tenar nebo hypotenar), které jsou pro diagnostiku zcela nedostatečné. Ani normální nález při repetitivní stimulaci nevylučuje možnost MG.

7. Negativní průkaz Ab anti AChR diagnózu MG nezpochybňuje, pokud jsou naplněna ostatní diagnostická kritéria, falešná pozitivita se může vyskytovat i u jiných autoimunitních chorob. Nález antistriálních protilátek bývá častý u MG asociované s thymomem a u starších nemocných. U okulární MG bývá častější asociace s autoimunitní tyreoiditidou, která může klinický nález modifikovat.
8. K průkazu event. thymomu postačuje CT mediastina, MRI zpravidla nepřináší žádné nové informace.

Diagnostická úskalí ilustrují následující kazuistiky

Dvaasedmdesátiletý muž, dva měsíce měl intermitentně poruchy řeči a polykání, které se

Tabulka 1. Diagnostická kritéria získané autoimunitní myasthenia gravis (Ab anti AChR: protilátky proti acetylcholinovému receptoru, anti MuSK: protilátky proti svalově specifické tyrozin kináze, RS: repetitivní stimulace, SF EMG: single fibre eletromyografie, ICHE: inhibitory cholinesterázy, PE: plazmaferéza, IVIG: intravenózní imunoglobuliny, IS: imunosupresiva)

Definitivní MG:

- anamnéza svalové slabosti a unavitelnosti a klinické vyšetření, které je normální, kromě slabosti, která neodpovídá anatomické lokalizaci parézy jednoho, nebo více periferních nervů
- plus alespoň 1 ze dvou následujících kritérií
 - a) pozitivní Ab anti AChR nebo anti MuSK nebo
 - b) dekrement při RS nebo zvýšený jitter při SF EMG bez elektrofyziologických známek neurogení, či myogení léze
- nebo 3 z následujících kritérií:
 - a) anamnéza svalové slabosti a unavitelnosti, která se akcentuje po zátěži a zlepšuje se po odpočinku
 - b) pozorované změny v lokalizaci svalové slabosti v průběhu choroby
 - c) pozorované zlepšení po odpočinku, či v chladu, zhoršení po fyzické zátěži
 - d) zlepšení po podání ICHE parenterálně (edrofonium nebo neostigmin)
 - e) evidentní zlepšení po podání perorálních ICHE
 - f) pozorované zlepšení po PE, IVIG, kortikoidech nebo IS

Pravděpodobná MG:

- anamnéza svalové slabosti a unavitelnosti a klinické vyšetření, které neodpovídá anatomické lokalizaci parézy jednoho, či více periferních nervů a neodpovídá plně kritériím definitivní MG
- plus alespoň 2 z následujících kritérií:
 - a) anamnéza svalové slabosti a unavitelnosti, která se akcentuje po zátěži a zlepšuje se po odpočinku
 - b) pozorované změny v lokalizaci svalové slabosti v průběhu choroby
 - c) pozorované zlepšení po odpočinku, či v chladu, zhoršení po fyzické zátěži
 - d) evidentní zlepšení po podání ICHE parenterálně (edrofonium nebo neostigmin)
 - e) evidentní zlepšení po podání perorálních ICHE
 - f) pozorované zlepšení po PE, IVIG, kortikoidech nebo IS

Možná MG:

- anamnéza svalové slabosti a unavitelnosti, která plně neodpovídá kritériím definitivní nebo pravděpodobné MG
- plus alespoň 1 z následujících kritérií:
 - a) anamnéza svalové slabosti a unavitelnosti, která se akcentuje zátěží a zlepšuje se po odpočinku
 - b) klinické vyšetření neodpovídá anatomické lokalizaci parézy jednoho, či více periferních nervů, s pozorovaným zlepšením po odpočinku, či v chladu a zhoršením po fyzické zátěži
 - c) pozorované změny v lokalizaci slabosti v průběhu choroby
 - d) evidentní zlepšení po podání ICHE parenterálně (edrofonium nebo neostigmin)
 - e) evidentní zlepšení po podání perorálních ICHE
 - f) pozorované zlepšení po PE, IVIG, kortikoidech nebo IS

vždy horšily při aktivitě a zlepšovaly po odpočinku. Na levém oku byla patrná lehká ptóza. Ostatní nález zcela normální. Klinický obraz byl výrazně suspektní z MG (lokalizovaná bulbární, resp. orofaryngeální forma). Repetitivní stimulace 2 Hz (anconeus, trapezius, deltoideus) byla normální, dekrement neprokázán. SFEMG z m. extensor digitorum comm. jen hraniční nález, SFEMG z m. orbicularis oculi jednoznačně abnormní. Diagnózu MG potvrdila i přítomnost Ab anti AChR – 2,8 nmol/l (norma do 0,5). Při klinickém podezření se nikdy nespokojíme s prvním negativním elektrofyzilogickým vyšetřením.

Pěťasedmdesátiletá žena v březnu 2003 prodělala operaci levého kolene. Od té doby se necítila dobře, měla záněty kolene a celého levého bérce. V polovině června začala špatně mluvit a později i hůře polykala. Byla hospitalizovaná na spádové neurologii jako bulbární syndrom vaskulární etiologie. Po propuštění se zhoršovalo polykání, přidala se i slabost v horních končetinách. Bylo proto znovu provedeno EEG a CT mozku s negativními nálezy a až poté uvažováno o možnosti MG. Byl proveden syntostigminový test, který byl pozitivní. Repetitivní stimulace prokázala signifikantní 30% dekrement a diagnózu potvrdila přítomnost Ab anti AChR (64,3 nmol/l). Neakutní rozvoj poruch řeči a polykání by měl vždy spíše signalizovat možnost MG, nežli vaskulární lézi.

Sedmašedesátiletý muž s anamnézou hypertenze, st. p. infarktu myokardu a ischemické choroby srdeční. V březnu 2004 opakovaně pokles levého víčka vždy k večeru, který spontánně odezněl, ale po týdnu pozoroval naopak pokles pravého víčka. Na spádové neurologii byl vyšetřen s dg: intermitentní ptóza bilat., susp. ischemické etiologie. Repetitivní stimulace byla provedena jen na svalstvu hypotenaru. Sonografie a CTAG zjistila stenotické změny na karotidách, vpravo 56–68%, vlevo 53% a bylo uvažováno o endarterektomii. Mezitím vyšetřen na neurologické klinice, repetitivní stimulace byla normální, ale SFEMG prokázala jednoznačně abnormní nález, zvýšený jitter i blokování. Diagnózu okulární MG potvrdila i hladina Ab anti AChR 5,8 nmol/l. Zcela chybně bylo usuzováno na souvislost intermitentní ptózy se stenotickými změnami na karotidách.

Šestapadesátiletý muž udává v posledních třech měsících slabost a unavitelnost v oblasti obou paží, poruchy artikulace. V objektivním nálezu lehká dysartrie, mírné atrofie, ojedinělé fascikulace, oslabení a pozitivní únavové testy v oblasti svalstva pletence pažního. Negativní Ab anti AChR, ale pozitivní dekrement 13% na m. trapezius. Mírné zlepšení po nasazení Mestinonu. Pacient indikován k provedení transsternální tymektomie. V dalším průběhu

zhoršení svalové slabosti v oblasti pletencového svalstva, progresse svalových atrofií a manifestace fascikulací. Klinické podezření na amyotrofickou laterální sklerózu potvrdilo další elektrofyzilogické vyšetření. Chybná diagnóza a zbytečná operace byla provedena na základě pozitivní repetitivní stimulace, bez zohlednění dalších klinických příznaků.

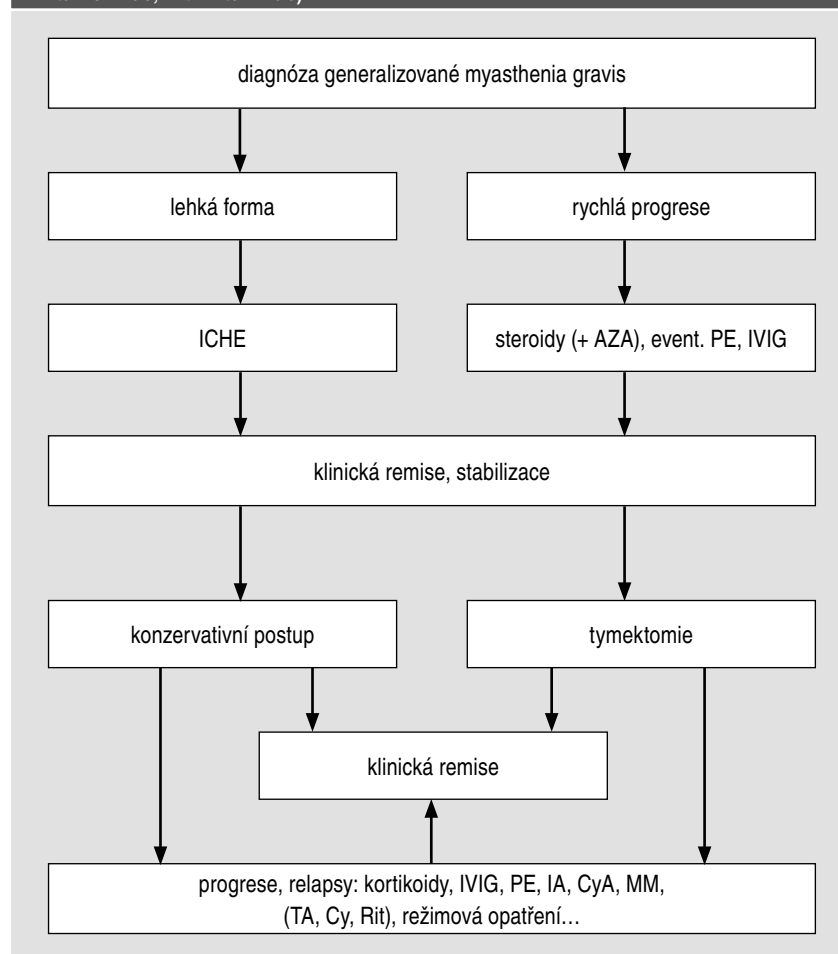
Optimální léčba myasthenia gravis

Terapie MG je symptomatická a imunosupresivní. Léčba je jednak dlouhodobá, směřující k navození klinické remise a akutní, která má za účel ovlivnit fulminantní průběh onemocnění či dokonce myastenickou krizi. Někteří pacienti jsou indikováni k provedení tymektomie. Léčebné algoritmy u různých forem onemocnění jsou uvedeny na obrázcích 1, 2, 3.

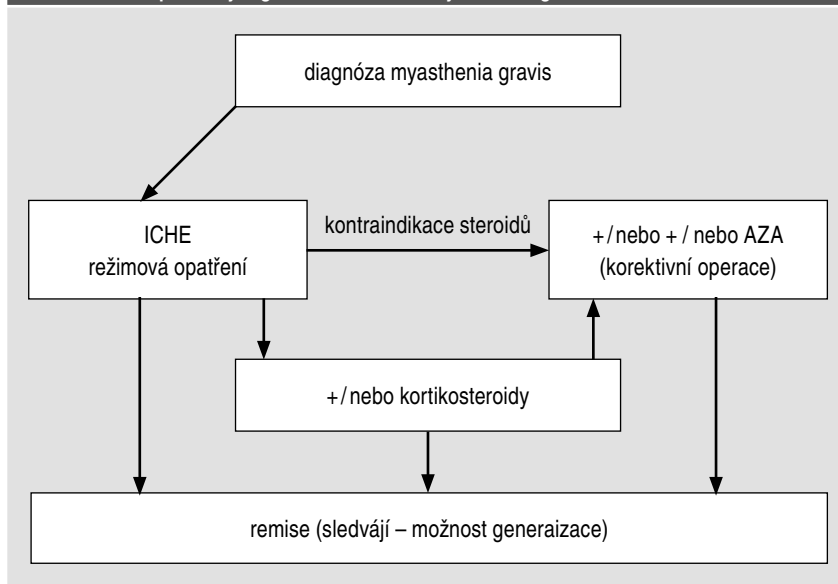
Inhibitory acetylcholinesterázy (ICHE) zvyšují nabídku acetylcholinu (ACh) v oblasti nervosvalové ploténky. Patří mezi symptomatická farmaka, která nijak neovlivňují autoimunitní mechanismy. Lékem první volby je pyridostigmin bromid (Mestinon). Jeho efekt lze pozorovat cca do 0,5 hodiny, maximální

účinnost je patrná za 1–2 hodiny po požití, účinný je nejdéle 3–5 hodin. Doporučuje se podávání zpočátku 30 mg v několika denních dávkách. Během 1–3 dnů je možné dávku optimalizovat. Dávkování je velmi individuální, vázané na denní aktivity pacienta, např. 3×1 v 6.00–12.00–18.00 nebo 4×1 v 7.00–11.00–15.00–19.00 hod. V případě exacerbace onemocnění, např. vlivem infekce, při větší fyzické zátěži, stresu apod. je možné opatrně dávku zvýšit. Ambenonium chlorid (Mytelase) je indikován u MG méně často než Mestinon, většinou u pacientů rezistentních na Mestinon, či velmi vzácnou alergií na bromid. Jeho účinnost je o něco málo delší, než u Mestinonu. Distigmin bromid (Ubretid) má dlouhodobý účinek (až 24–36 hod. s vrcholem cca po 12 hod.). Je využíván méně často v monoterapii, spíše v kombinaci s předchozími preparáty. Dobře se osvědčil např. u pacientů s paradoxní slabostí v ranních hodinách, pokud je podán večer předchozího dne. Neostigmin (Syntostigmin) je v současnosti ICHE s nejrychlejším nástupem účinku s razantnějším, ale velmi krátkodobým efektem (2–3 hodiny). Je využíván velmi sporadicky jako monoterapie, někdy s efektem u okulární MG. Častěji se krátkodobě podává

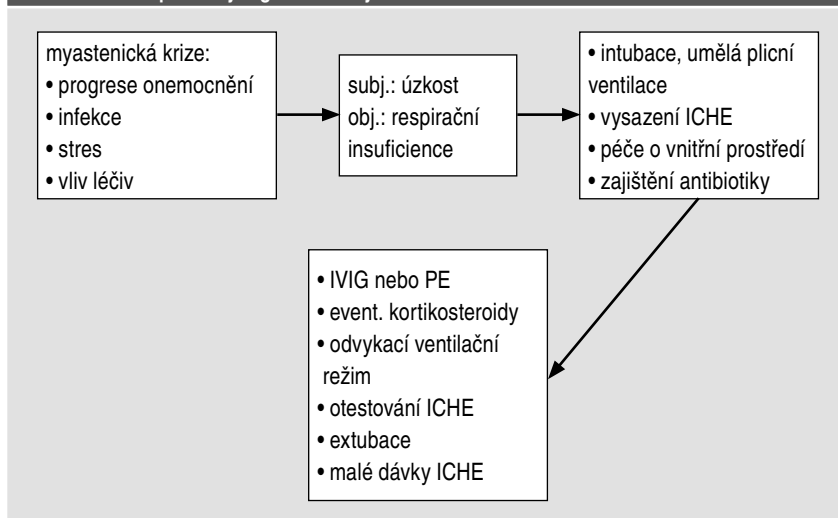
Obrázek 1. Terapeutický algoritmus generalizované myasthenia gravis (ICHE: inhibitory acetylcholinesterázy, PE: plazmaferéza, IA: imunoabsorbce, IVIG: intravenózní imunoglobuliny, AZA: azathioprin, CyA: Cyclosporin, MM: mycophenolate mofetil, Cy: cyclofosfamid, TA: takrolimus, Rit: Rituximab)



Obrázek 2. Terapeutický algoritmus okulární myasthenia gravis



Obrázek 3. Terapeutický algoritmus myastenické krize



v kombinaci s Mestinonem či Mytelase u pacientů s bulbárními příznaky v dávce 0,5–1 tableta cca půl hodiny před jídlem. Pokud pacient není schopen polykat, je možné jej podat velmi opatrně parenterálně. Všechny ICHE se mohou projevit, zejména při vyšším dávkování nežádoucími, převážně muskarinovými účinky (salivace, zvýšená bronchiální sekrece, slzení, průjmy apod.). Mohou se objevit ale i svalové fascikulace (9).

Preparáty první volby ze skupiny léků zasahujících do imunopatogeneze MG jsou kortikosteroidy, prednison nebo metylprednison (Prednison, Medrol). Nežádoucí účinky kortikosteroidů jsou obecně známy (myopatie, osteoporóza, kožní atrofie, vředová choroba, ulcerózní kolitis, deprese, podrážděnost, nespavost, glaukom, katarakta, hypokalemie, hyperglykemie, retence tekutin, centrální obezita, amenorea, hypertenze, zvýšená vnímavost k infekcím, fragilita kapilár apod.). Z výše uvedeného vyplývá, že pacient léčený

kortikosteroidy musí být pravidelně klinicky i laboratorně sledován! Preventivně podáváme blokátory H₂ receptorů a Kalium chloratum. Je bezpečnější zvyšovat dávky kortikosteroidů postupně, pokud se nasadí nově, nebo se zvyšují u relapsu onemocnění. Osvědčeným schématem je týdenní podávání dávky 5 mg, 2. týden 15 mg, 3. týden 30 mg a dále cca 6–8 týdnů 60 mg/den, při vyšší hmotnosti pacienta i 70–80 mg. Při jednoznačném efektu léčby je pak možné dávky zvolna snižovat, cca o 10 mg za týden, 20 mg denně ponechat cca 3 týdny a pak opět velmi pomalu, tentokrát po 5 mg snižovat na dávku 5–10 mg/den. Po 6–8 týdnech je možné přejít na dlouhodobé podávání alternujících dávek, např. 5 mg obden. Kortikosteroidy je vhodné podávat v ranní, či ranní a polední dávce, při podávání dávek vyšších než 50–60 mg je vhodnější dávkování 3×1, vždy po jídle. Tak je možné při zvýšené pozornosti a pravidelném kontaktu s pacientem dosáhnout klinického efektu i ambulantně,

především na kvalifikovanějších pracovištích, které má s léčbou MG zkušenosti (11). U rizikovějších nemocných a při parenterálním podávání kortikoidů (metylprednison) je pro nebezpečí akutního zhoršení možné realizovat léčbu pouze během hospitalizace.

V řadě případů je výhodná kombinace kortikosteroidů s azatioprinem (Imuran), zejména pro komplementární efekt obou typů medikamentů, což umožňuje nižší dávkování při větším terapeutickém účinku (10). Samotné podávání azatioprinu je málokdy efektivní. Relativní nevýhodou je velmi pozvolný nástup účinku, minimálně po 2–3 měsících. Mezi časné nežádoucí účinky patří gastrointestinální obtíže, někdy společně s hyperpyrexii, proto dávky zvyšujeme z 50 mg/den až na 3×50 mg/den během 1–2 týdnů, pak dávku po 6–8 týdnech snižujeme na 2×50 mg/den a dle klinického stavu po několika měsících event. na 50 mg denně, či posléze obden. Azatioprin má při dlouhodobém podávání lymfotoxický a hepatotoxický efekt, proto je třeba pravidelně kontrolovat krevní obraz včetně hodnot lymfocytů a jaterní funkce. Mezi další nežádoucí účinky patří alopecie, při relativně nízkém dávkování je kancerogenní riziko relativně nízké. Pro jeho teratogenní a mutagenní účinky se doporučuje jeho vysazení během gravidity. Klinické zkušenosti svědčí o tom, že po jeho vysazení je málo pravděpodobné, že bude účinný při jeho opětovném nasazení (7).

V dlouhodobé terapii farmakorezistentní MG se v posledních letech využívá několik nových farmak, např. cyklosporin (Sandimun, Consupren, Equoral) a mycofenolát mofetyl (CellCept). Tyto preparáty by měla indikovat specializovaná pracoviště. Ve stadiu klinických zkoušek jsou další léky, např. takrolimus, rituximab apod. (15).

Vysoké dávky intravenózních imunoglobulinů (IVIG), izolované z plazmy zdravých dárců, se ukázaly jako efektivní u MG na základě ověření randomizovanými kontrolovanými studiemi i četnými otevřenými nekontrolovanými studiemi. Obvyklá dávka je 2 g/kg váhy, rozdělená během 3–5 dnů. Účinek je většinou krátkodobý, koreluje s biologickým poločasem IVIG (cca 3–4 týdny). Nežádoucí účinky jsou většinou nezávažné (teploty, erytém, bolesti hlavy, myalgie, artralgie), vzácně může dojít k anafylaktické reakci, či aseptické meningitidě (17).

Rovněž plazmaferéza (PE), při které dochází k separaci erytrocytů z plazmy a jejich reinfuzi společně s koloidním roztokem, většinou albuminem zpět do krevního řečiště, příznivě ovlivní průběh MG. Její efekt spočívá v eliminaci patologických autoprotilátek. Režim PE spočívá v aplikaci 3–5 kúr obden. Adverzní efekt může spočívat v komplikacích,

spojených se zavedením centrálního žilního katétru (sepe, trombóza, pneumothorax apod.), nebo hypotenzi (18).

Imunoabsorbce je alternativou PE, zdá se, že je ale efektivnější než PE, což prokázalo několik nekontrolovaných studií. Po její aplikaci dochází k poklesu hladiny protilátek proti AChR, které se adsorbují na imunoabsorbčních kolonách. Očištěná plazma se vrací zpět. Oproti PE je popisováno mnohem méně nežádoucích účinků, hladina paralelně podávaných medikamentů, vázaných na transportní proteiny se udržuje na stabilní úrovni (13).

Jako u jediné autoimunitní choroby je používána tymektomie jako standardní metoda k navození dlouhodobé klinické remise. Ve většině literárních studií se ukázalo, že efekt tymektomie u pacientů s generalizovanou MG bez tymomu, s průkazem protilátek Ab anti AChR ve věku do 60 let převyšuje 60%. Preferuje se provedení transsternální maximální tymektomie (6).

Jaká je optimální strategie léčby MG? Po nasazení ICHE je možné jednak ověřit diagnózu, ale i vyčkat dalšího vývoje choroby. U přibližně 15–20% pacientů lze na této monoterapii navodit klinickou remisi, v ostatních případech buď velmi zvolna, či fulminantně dochází k progresi onemocnění. Varujícím příznakem je zejména rychlý rozvoj slabosti svalstva faciobulbárního. Při pomalé progresi je nutné nasadit kortikosteroidy, pokud nejsou kontraindikovány, většinou v ambulantním režimu, výše popsaném. Při riziku další progresi, či očekávaného dlouhodobého podávání kortikosteroidů je vhodné již od počátku přidat azatioprin.

Naši snahou je dosáhnout klinické remise, která je podmínkou u pacientů, indikovaných k tymektomii, u starších, polymorbidních nemocných postupujeme dále konzervativně. Tymektomii doporučujeme provést u mladších pacientů vždy, vzhledem k nepředvídatelnému průběhu a omezení imunosupresivní terapie. Absolutní indikací k provedení tymektomie i u starších nemocných je nález thymomu.

Při fulminantním rozvoji choroby je třeba využít rychle působící terapeutické postupy, buď PE, nebo IVIG. Vzhledem ke krátkodobému efektu této léčby je nutné předpokládat v dalším průběhu možnost časně reaktivace onemocnění. Proto je nutné současně nasadit kortikoidy, event. v kombinaci s azathioprinem již od počátku léčby PE, či IVIG. V tomto případě je třeba zvláště pečlivě monitorovat laboratorní parametry (KO + diferenciální rozpočet, renální, jaterní funkce, krevní bílkoviny, minerály apod., event. imunologické laboratorní parametry). Náhlé nasazení kortikosteroidů je rizikové pro akceleraci destabilizace onemocnění blokadou AChR. U pacientů

s rizikem rozvoje myastenické krize podání SoluMedrolu často vede k akceleraci respirační insuficience.

Největší šanci k navození klinické remise mají mladší pacienti do 30 let věku po provedené tymektomii, kdy je možné v pooperačním období postupně snižovat dávky ICHE event. i kortikosteroidů a azatioprinu. Vysazení veškeré medikace v pooperačním období je možné očekávat spíše u pacientů s mírnějším průběhem onemocnění, na monoterapii ICHE. Pokud se to nepodaří do 2 let od operace, dle našich zkušeností dochází k „biologickému“ i psychickému návyku a závislosti na ICHE.

U každého pacienta s diagnózou myasthenia gravis hrozí i v období dlouhodobé remise exacerbace onemocnění, nejčastěji při interkurentních, či chronických infekcích, stresových situacích, operacích, dekompenzacích přidružených onemocnění, či podáním léků, blokujících nervosvalový přenos. V těchto případech je třeba eliminovat potenciálně provokující faktory, infekce přeléčit antibiotiky, vysadit rizikové medikamenty, stabilizovat paralelně probíhající choroby. Pokud přetrvávají známky zhoršení MG a stav není příznivě ovlivněn zvýšením dávek ICHE, je třeba někdy sáhnout k přechodnému zvýšení dávek kortikosteroidů (15).

U cca 5–7% pacientů se žádnými konvenčními terapeutickými postupy nedaří dosáhnout klinické remise, či klasické terapeutické postupy jsou spojené s nežádoucími účinky léčby. V těchto případech využíváme ostatní výše popsané terapeutické možnosti. Je možné využít efektu cyclosporinu, mykofenolát mofetyl, opakovaného podání IVIG v měsíčních intervalech, či v kombinaci s PE, či v poslední době využívané imunoabsorbce.

Speciální léčebnou strategii vyžadují některé formy onemocnění. Okulární MG (OMG) je fokální formou onemocnění, která nemá během prvních 2–3 let tendenci ke generalizaci. Tito pacienti, na rozdíl od generalizované formy onemocnění sice nejsou ohroženi na životě, závažnost jejich postižení je však výrazně hendikepuje. Pacienti s OMG daleko méně častěji odpovídají na terapii ICHE. Efekt tymektomie není srovnatelný s pooperačními výsledky u generalizované formy onemocnění. Většina pacientů však příznivě reaguje na kortikosteroidy buď v monoterapii (při nasazení někdy postačuje maximální dávka 30–40 mg), nebo v kombinaci s azathioprinem (14). Při riziku dlouhodobého podávání kortikosteroidů je možné, podle našich zkušeností, podávání SoluMedrolu, v dávce 500–1 000 mg intravenózně zpočátku jednou měsíčně s postupným prodloužováním intervalu podávání event. snižováním dávek. Odezva na PE, či IVIG je většinou dobrá, problém je v tomto případě „cost benefit“.

U starších, rizikových pacientů nezbyvá než pokusit se využít ortoptické pomůcky (speciální brýle), či v indikovaných případech provést plastickou operaci blefaroptózy.

U pacientů s rychle progredujícím oslabením faciobulbárního svalstva a počínající respirační insuficíencí nelze otálet s endotracheální intubací a umělou plicní ventilací. Myastenická krize se nejčastěji manifestuje během 2–3 let od počátku onemocnění. Je třeba vysadit všechny ICHE (je překročena funkční rezerva daná zánikem zbývajících AChR), pátrat po příčině destabilizace (nejčastěji respirační infekce, operace apod.) a zavést racionální ověřené léčebné postupy (IVIG nebo PE). Stabilizace vnitřního prostředí, nasazení antibiotik, dostačující nutrice je samozřejmostí. Již v tomto období je třeba stanovit terapeutický plán směřující k navození klinické remise v dalším průběhu onemocnění (výměna imunosupresiv, apod.). Je výhodné pokusit se vyvést pacienta z krize před tím, nežli dospěje do období, kdy je nutné provést tracheotomii. Dlouhodobější ventilační podpora znesnadňuje je možnost odvykání od ventilátoru a zvyšuje riziko infekčních komplikací (4).

Specifickým problémem je léčení pacientů s pozdní manifestací choroby (po 60. roce věku). Jsou to většinou pacienti polymorbidní, s riziky dlouhodobé imunosupresivní terapie, která značně omezuje léčebné možnosti. U těchto nemocných je třeba se vyhnout potenciálně rizikovým lékům, indikovaným při kardiovaskulárních chorobách (blokátory kalciových kanálů, beta blokátory apod.). Tymektomie nebývá tak efektivní jako u pacientů mladších (3).

Dětské formy MG, včetně tranzitorní neonatální MG, většinou velmi dobře odpovídají na symptomatickou léčbu. V některých případech zejména v pubertálním období však může onemocnění probíhat fulminantně. Indikace k tymektomii není zcela jednoznačná. Terapii steroidy se snažíme omezit na nezbytně nutnou dobu (2).

Celá řada léků může MG manifestovat nebo onemocnění zhoršit. Mezi nejrizikovější farmaka patří nedepolarizující periferní myorelaxantia, botulotoxin, benzodiazepiny, antiepileptika, některá antibiotika (aminoglykosidy, chloramfenikol, tetracykliny, chinolony apod.), již zmíněné blokátory kalciových kanálů, beta blokátory aj.

Nejčastější problémy v terapii myasthenia gravis

K nejčastějším terapeutickým problémům dochází v následujících případech:

1. ICHE je třeba podávat individuálně v optimálních dávkách, které jsou odvozeny od denních aktivit. Zásadní chybou je podává-

- ní léků na noc, či v pravidelných dávkách, jako je tomu u antibiotik, tedy i v noci.
2. Při progresi choroby neuvážené zvyšování dávek ICHE může vést k cholinergní krizi. Při destrukci většího množství AChR nelze od symptomatické léčby ICHE očekávat razantnější efekt, projeví se spíše ve větší míře nežádoucí účinky léčby.
 3. Při náhlém zhoršení choroby je třeba počítat s tím, že rychlé nasazení kortikoidů může vést k destabilizaci onemocnění, které povede k myastenické krizi. Proto raději využíváme bezpečnějších léčebných postupů (PE, IVIG apod.). Pokud již kortikoidy potřebujeme rychle zvýšit, raději pacienta hospitalizujeme.
 4. Při pomalejší progresi onemocnění se osvědčila léčebná schémata s postupným nasazením a pomalým snižováním kortikoidů, výše popsaná. Tuto léčbu je možné provést ambulantně za předpokladu dobré spolupráce s pacientem a záruce monitorování klinického a laboratorního obrazu.
 5. Při léčbě kortikoidy a imunosupresivy je třeba znát jejich nežádoucí účinky a profylaktickými opatřeními jim předcházet.
 6. Pacienty je třeba chránit před provokujícími vlivy, které mohou průběh choroby zhoršit. Všechny chronické infekce je třeba sanovat, akutní infekce přeléčit antibiotiky. Deprese je nutné léčit moderními, běžně dostupnými farmaky.
 7. Tymektomii indikujeme u pacientů, u kterých bylo dosaženo klinické remise. Operace provádíme na pracovištích, kde mají zkušenosti s myastenickými pacienty.
 8. Léčba těžkých, refrakterních forem onemocnění patří do rukou odborníků, kteří mají zkušenosti s nestandardními způsoby léčby.

Některé chybné léčebné postupy dokumentují následující kazuistiky

U 23leté ženy se objevila půl roku po porodu přechodná ptóza, po dalším půl roku diplopie a lehké kolísající poruchy kousání a dysartrie. Diagnóza MG se opírala o klinické vyšetření, podpořené pozitivní repetitivní stimulací s dekrementem 13% a pozitivními Ab anti AChR 6,6 nmol/l. Byl nasazen Mestinon v dávce 3×1 s velmi dobrým efektem, takže pacientka byla zcela bez obtíží. Po roce došlo k výraznému zhoršení, které vedlo k myastenické krizi. Byla provedena kúra plazmaferéz, nasazený kortikoidy a Imuran. Za další 3 měsíce došlo k navození klinické remise a byla provedena tymektomie. Pokud by se tymektomie provedla dříve, nemuselo zřejmě dojít k fulminantnímu vývoji onemocnění s potřebou zavedení imunosupresivní terapie.

U 57letého muže došlo během 2 měsíců k rychlému rozvoji kolísající dysartrie a poruše příjmu potravy s obtížnějším kousáním a polykáním. Občas udával slabost pravé paže při holení. Diagnóza MG byla evidentní s pozitivním nálezem Ab anti AChR a 36% dekrementem při repetitivní stimulaci. Na CT mediastina susp. thymom. Pacient zlepšen po nasazení Mestinonu v dávce 4×1 a indikován k provedení tymektomie s nálezem thymomu v oblasti horního předního mediastina. V časném pooperačním období pacient zhoršen, s protrahovanou umělou plicní ventilací a tracheostomií. Po provedení série plazmaferéz, nasazení kortikoidů se postupně podařilo pacienta odvyknout od ventilátoru. Rychlý rozvoj zejména slabosti faciobulbárních svalů, susp. na thymom predikuje maligní průběh onemocnění. Pacient měl být stabilizován a operován ve fázi klinické remise nasazením kortikoidů v kombinaci s azathioprinem.

U osmašedesátileté ženy s anamnézou ICHS a hypertenzní choroby byla diagnostikována MG, nasazený ICHE a kortikoidy. Nebyla indikována k provedení tymektomie. Vzhledem k rozvoji osteoporózy byly kortikoidy vysazeny, navíc ordinovány blokátory kalciových kanálů. Po šesti týdnech došlo k výraznému zhoršení s oslabením faciobulbárních svalů a gene-

ralizované svalové slabosti, s vyústěním do myastenické krize. Průběh komplikován bronchopneumonií, poruchou vnitřního prostředí, po dvou měsících exitus letalis po předchozích oběhových komplikacích. U pacientky nebylo vhodné kortikoidy vysazovat, měla být nasazena preventivní antiresorpční terapie. Kortikoidy měly být kombinovány s azathioprinem. Místo blokátorů kalciových kanálů mohla být zvolena jiná léčebná alternativa.

Závěr

V posledních letech bylo dosaženo poměrně velkých úspěchů ve včasném záchytu a terapii MG, která vychází z tradic, které byly v našich podmínkách zavedeny již na přelomu 70. a 80. let minulého století snahou o centralizovanou péči, poskytovanou našim nemocným. Poměrně méně častý výskyt onemocnění klade velké nároky na osvojení si zásad racionální diagnostiky a optimální terapie zejména u ambulantních neurologů. MG se není třeba obávat, je třeba na ní pomýšlet a správně ji léčit. V péči o nemocné se nejvíce osvědčila spolupráce praktického lékaře, ambulantního neurologa ve spolupráci s lékařem specializovaného centra. Pokud tato publikace alespoň částečně přispěje k dalšímu zkvalitnění péče o nemocné, splní svůj účel.

Literatura

1. Ambler Z. Význam elektromyografie v neurologii. In: kolektiv autorů. Neurologie 2003. 1. vydání. Praha: Triton; 2003: 134–159.
2. Andrews PL. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. Ann N Y Acad Sci 1998; 841: 789–802.
3. Antonini G, Morino S, Gagnani F, et al. Myasthenia gravis in the elderly: a hospital based study. Acta neurol Scand 1996; 93: 260–262.
4. Berrouschot J, Baumann I, Kalischewski P, et al. Therapy of myasthenic crisis. Crit care Med 1997; 25 (7): 1228–1235.
5. Grob D, Simpson D, Mitsumoto H, et al. Treatment of myasthenia gravis by immunoadsorption of plasma. Neurology 1995; 45: 338–344.
6. Gronseth GS, Barohn RJ. Thymectomy for non – thymomatous autoimmune myasthenia gravis (an evidence – based review). Neurology 2000; 55: 7–15.
7. Hohlfeld R, Toyka K, Besinger UA, et al. Myasthenia gravis: reactivation of clinical disease and of autoimmune factors after discontinuation of long – term azathioprine. Ann Neurol 1985; 17: 238–242.
8. Hohlfeld R, Wekerle H. The immunopathogenesis of myasthenia gravis. In: Engel AG. Myasthenia gravis and myasthenic disorders. Oxford University Press; 1999: 87–110.
9. Oosterhuis HJGH. Treatment of myasthenia gravis In: Oosterhuis HJGH: Myasthenia gravis, Groningen, Neurological Press, 1997: 68–99.
10. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B, et al. A randomised double – blind trial of prednisone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Neurology 1980; 50: 1778–1783.
11. Pascuzzi RM, Duane DD, Lambert EH, et al. Long – term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. Ann Neurol 1984; 15: 291–298.
12. Piňha J, Ambler Z. Myasthenia gravis. In: kolektiv autorů. Neurologie 2003. 1. vydání. Praha: Triton; 2003: 188–202.
13. Sanders DB. Generalised myasthenia gravis: Clinical presentation and diagnosis. In: Kaminski HJ. Myasthenia gravis: Diagnosis and Treatment. Education program syllabus American Academy of Neurology. 56th Annual Meeting. San Francisco: 2004: 10–17.
14. Somner N, Sigg B, Melms A, et al. Ocular myasthenia gravis: response to long term immunosuppressive treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 156–62.
15. Spring PJ, Spies JM. Myasthenia gravis. Options and timing of immunomodulatory treatment. Bio Drugs 2001; 15 (3): 173–183.
16. Trontelj JV, Sanders DB, Stålberg EV. Electrophysiological methods for assessing neuromuscular transmission. In: Brown WF, Bolton CF, Aminoff MJ, editors. Neuromuscular Function and Disease. Philadelphia: W.B. Saunders, 2002: 414–432.
17. Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Muscle Nerve 2002; 26 (4): 549–52.
18. Yeh JH, Chiu HC. Plasmapheresis in myasthenia gravis: a comparative study of daily versus alternately daily schedule. Acta Neurol Scand 1999; 99 (3): 147–151.