

Praktické zkušenosti s klinickou diagnostikou myasthenia gravis

MUDr. Jiří Piřha

Centrum myasthenia gravis, Neurologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Myasthenia gravis je klinicky heterogenní onemocnění, které je charakterizováno kolísající svalovou slabostí a unavitelností, která se zhorřuje po fyzické zátěži nebo psychickém stresu. Článek shrnuje nejčastější klinické projevy a speciální vyšetřovací techniky, které mají za cíl stanovit diagnózu v iniciálních fázích rozvoje nemoci.

Klíčová slova: myasthenia gravis, svalová slabost, unavitelnost, fluktuace, diplopie, ptóza, dysfagie, dysartrie, myastenická krize.

Practical experience with the clinical diagnosis of myasthenia gravis

Myasthenia gravis is a clinically heterogeneous disease that is characterized by fluctuating muscle weakness and fatigue, which is worse after physical exertion or mental stress. This article summarizes the most common clinical manifestations and special investigation that aim to establish the diagnosis of initial stages of development of the disease.

Key words: myasthenia gravis, muscle weakness, fatigue, fluctuation, diplopia, ptosis, dysphagia, dysarthria, myasthenic crisis.

Neurol. pro praxi 2010; 11(2): 90–94

Seznam zkratek

Ab antiAChR – protilátky proti acetylcholinovému receptoru
FVC – forsírovaná vitální kapacita
MG – myasthenia gravis
MGCS – myasthenia gravis composite score
MGFA – Myasthenia Gravis Foundation of America
MuSK – svalově specifická tyrozin kináza
RIA – radioimunoanalýza
SFEMG – single fibre eletromyografie

Charakteristika onemocnění

Dominujícím klinickým příznakem myasthenia gravis (MG) je slabost a unavitelnost příčně pruhovaného svalstva. Unavitelnost je objektivně prokazatelná vyčerpanost svalů v závislosti na předchozí fyzické zátěži na rozdíl od únavy, která je subjektivním údajem pacienta. Klinické příznaky se projevují fluktuací subjektivních obtíží, většinou s charakteristickou nykthem-

rální závislostí a dalšími klinickými rysy. Typický je např. fenomén Walkerové, kdy fyzická zátěž může způsobit oslabení i značně odlehle svalové skupiny (tabulka 1).

U MG nejsou přítomné poruchy citlivosti, bolest, poruchy autonomních funkcí nebo jiné symptomy typické pro postižení centrálního či periferního motoneuronu. Pro iniciální projevy MG nejsou rovněž typické svalové atrofie či hypotonie. Predilekčně jsou postiženy svaly extraokulární, mimické, orofaryngeální, šjiové, pletencové a respirační (Piřha, 2001; Piřha, 2005). Oslabení svalů distálních je raritní, stejně tak, jako poruchy sfinkterů či svalů akomodačních. Nejčastější příčiny manifestace či zhoršení choroby jsou patrné z tabulky 2.

U 80 % pacientů se manifestuje generalizovaná MG. V 75 % případů je iniciálním příznakem slabost extraokulárních svalů, v 15 % oslabení svalstva kraniiálního a šjiového, v 10 % svalů pletencových. Během prvního roku one-

mocnění se u 70 % pacientů s generalizovanou formou MG objeví slabost orofaryngeálních nebo šjiových či pletencových svalů, u 67 % pacientů dosahuje v této době onemocnění svého maxima. Až u 20 % nemocných se může projevit myastenická krize. 20 % nemocných trpí fokální formou, nejčastěji tzv. okulární myastenii (Meriggioli a Sanders, 2009).

Časným stanovením diagnózy a specifickými terapeutickými postupy dosáhneme u více než 90 % pacientů klinické remise buď s farmakologickou podporou, či zcela bez terapie. Nejlepší prognózu mají mladí pacienti bez přidružených onemocnění s hyperplazií tymu po tymektomii.

Epidemiologie

MG je onemocněním každého věku, globálně je větší zastoupení žen oproti mužům. Výskyt choroby vrcholí u žen ve 2–3 deцениu, u mužů v 6 deцениu (Grob et al., 2008).

Tabulka 1. Klinická charakteristika myasthenia gravis

svalová slabost
svalová unavitelnost
predilekční postižení svalových skupin
fluktuace svalové slabosti
cirkadiální rytmus
fenomén Walkerové (přenos svalové slabosti)
zlepšení po ICHE, PE, IVIG
Legenda: ICHE – inhibitory cholinesterázy, PE – plazmaferéza, IVIG – intravenózní imunoglobuliny

Tabulka 2. Provokující vlivy, vedoucí k manifestaci, či zhoršení myasthenia gravis

chronický stres	40 %
infekce (zejména respirační)	25 %
fyzická zátěž	15 %
operace	10 %
náhlé nasazení či rychlé zvyšování dávek steroidů	33 %
podání léků zhorřujících nervosvalový přenos	11–15 %
gravida, poporodní období	33 % žen
menstruace	20 % žen ve fertilním období
vysoká tělesná nebo okolní teplota	5 %
neidentifikovatelné příčiny	30 %

Prevalence myastenie se pohybuje kolem 250/milion, incidence je kolem 18/milion. Je zřejmé, že podobně jako u jiných autoimunitních onemocnění frekvence výskytu MG v populaci stoupá (Gilhus, 2009).

Anamnéza

Ke stanovení diagnózy MG je nezbytný pečlivý rozbor subjektivních příznaků. U pacienta s nevysvětlitelnou unavitelností a slabostí typických svalových skupin je nutné analyzovat, za jakých okolností se objevily první příznaky (maximum obtíží po fyzické zátěži, souvislost s chronickým stresem, s porodem, operací, infekcí, užitím rizikových léčiv apod.) a jak se tyto obtíže projevují v závislosti na cirkadiálním rytmu. Maximum obtíží udávají nemocní v odpoledních a večerních hodinách, někteří naopak ráno.

Klinické vyšetření

Pro stanovení klinické diagnózy je kromě anamnézy a standardního neurologického vyšetření nutné provést zátěžové klinické testy. Pro jednotlivé svalové skupiny jsou k dispozici testy, které mohou manifestovat latentní svalovou slabost. Klinické vyšetření je velmi důležité, oslabení typických svalových skupin může objasnit původ subjektivních obtíží ve více než 80 % případů.

Podezření na MG lze potvrdit vyšetřením protilátek proti acetylcholinovým receptorům (Ab antiAChR), komerčními testy metodou RIA, v případě jejich nepřítomnosti průkazem protilátek proti MuSK (receptor pro svalově specifickou tyrozin kinázu). Absolutní hodnota protilátek nekoreluje s tíží onemocnění. Diagnózu MG můžeme podpořit elektrofyziologickým vyšetřením, nízkofrekvenční repetitivní stimulací nebo SFEMG.

CT mediastina může odhalit tymom, který se u MG vyskytuje v 10–15 % případů (Špalek, 2008).

Užitečnou pomůckou je provedení repačního farmakologického testu (tensilonový

Obrázek 1. Oslabení extraokulárních svalů. A: klidový stav, kompletní ptóza vpravo, částečná vlevo; B: při pohledu doprava udává pacient diagonální diplopii, pravý bulbus se nepatrně stáčí distálně; C: pohled doleva, subjektivní horizontální diplopie, levý bulbus lehce nedotahuje mediálně; D: pohled vzhůru, monokulární vidění pro částečnou ptózu vpravo



test), v našich podmínkách test s podáním neostigminu. Největším přínosem je u postižení extraokulárních svalů. Aplikujeme pomalu Syntostigmin 0,2 ml i. v. (0,1 mg) a vyčkáme 60 sec. Pokud nejsou známky intolerance pokračujeme v aplikaci celého 1 ml (0,5 mg). Myastenické příznaky kvantifikujeme, nespokojíme se se subjektivními údaji pacienta. Pokud nedojde k žádnému efektu do 1 min., aplikujeme ještě další 1 ml. U starších nemocných je třeba zvážit riziko bradykardie. Rychlé podání Syntostigminu může navodit astmatický záchvat (Piřha a Ambler, 2004).

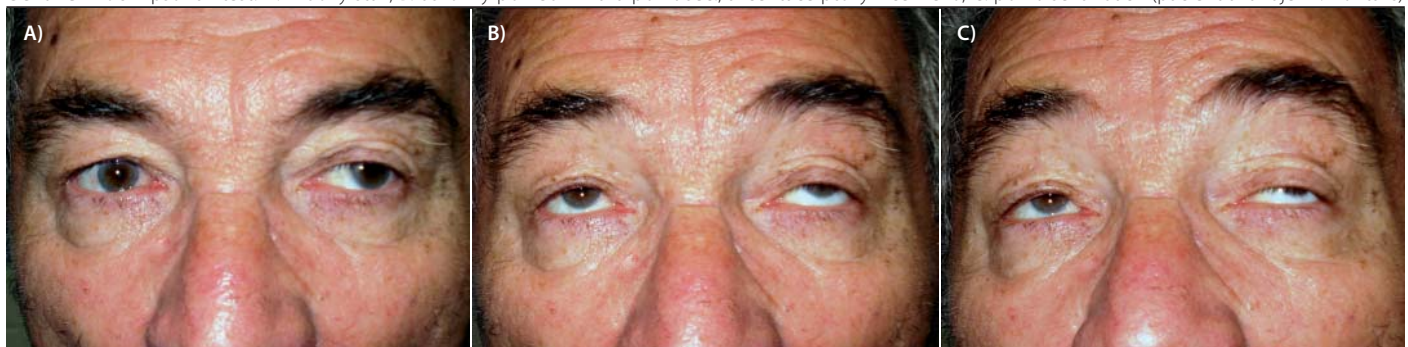
Příznaky slabosti extraokulárních svalů

Postižení extraokulárního svalstva se u MG dostavuje až v 80 % případů. Tyto svaly mají větší množství nervosvalových plotének, s malým

počtem svalových vláken v jedné motorické jednotce, patří do skupiny rychlých fázických svalů se snadnější unavitelností. Extraokulární svaly mají nižší denzitu AChR a nižší bezpečnostní faktor. Již nepatrné oslabení některého z těchto svalů způsobuje diplopii. Další zvažovanou příčinou častého postižení extraokulárních svalů je snížená exprese regulátorů komplementu, která vede ke zvýšené komplementem zprostředkované destrukci AChR (Soltys et al., 2008).

Subjektivně pociťují pacienti diplopii a/nebo ptózu. Výjimečně mohou udávat i mlhavé vidění z oslabení akomodačního svalstva. Kromě výše uvedených provokačních faktorů může být patrná manifestace subjektivních obtíží při oslnění, práce u počítače apod. Iničiálním příznakům nemusí pacient ani lékař věnovat pozornost, zejména

Obrázek 2. Simpsonův test. A: klidový stav; B: usilový pohled vzhůru po 20 sec., akcentace ptózy více vlevo; C: po 40 sekundách (pacient aktivuje m. frontalis)



pokud jsou krátkodobé. U rozvinuté choroby je objektivně patrné asymetrické postižení vícečetných extraokulárních svalů (obrázek 1). Častěji jsou postiženy vnitřní přímé oční svaly, takže nález někdy imituje vnitřní oftalmoplegii včetně nystagmu, který je v tomto případě paretický. Dosti často bývá postižen dolní oční přímý sval, který v případě neurogení léze postižen nebývá. Při postižení horních přímých svalů může klinický nález imitovat parézu pohledu.

Velmi důležité je provedení provokačních testů, které mají poměrně vysokou senzitivitu i specifitu (Kusner et al., 2006; Lerner, 2004):

- Simpsonův test: pacient usilovně fixuje pohled vzhůru, do 60 sekund dochází k akcentaci ptózy (obrázek 2)
- Gorelickův test: víčko, kde je větší ptóza, pacientovi zvedneme, po několika vteřinách

dochází k rychlému poklesu druhého víčka (obrázek 3)

- „ice pack“ test: na zavřené ptotické víčko přiložíme kostku zabaleného ledu nebo mražený gel, po 60 sekundách pozorujeme zlepšení ptózy (obrázek 4)
- „sleep“ test: pacient zavře oči, po 3–5 minutách dojde ke zlepšení ptózy
- Coganův „lid twitch“ test: pacient 20–30 sekund fixuje pohled dolů, následně rychle cílí pohled přímo, dojde ke zlepšení ptózy, která se následně vrací do původního stavu
- farmakologický reparační test (Syntostigminový test)

Postižení mimických svalů

Nejčastěji oslabeným svaem bývá m. orbicularis oculi. Subjektivně dělá pacientům obtíže zatékání mýdla a šamponů do očí. V pokro-

čilejších případech pozorujeme lagoftalmus. Testujeme sílu m. orbicularis oculi proti odporu. Oslabení bývá oboustranné. Pacienti nejsou schopni zapískat pro oslabení m. orbicularis oris. Facies myasthenica, popisovaná jako charakteristický symptom myastenie, je relativně vzácným příznakem, kdy pozorujeme hypomimii s asymetrickou pseudoparézou n. facialis (Meriggioli and Sanders, 2009). Pacienti udávají vytékání slin nebo tekutin koutkem úst (obrázek 5).

Postižení orofaryngeálních svalů

Typické pro postižení této svalové skupiny je porucha artikulace a porucha zpracování potravy. Poruchy artikulace mají typický znak kolísání, zhoršují se během mluvení, či žvýkání. Řeč má charakter rinolálie, bývá porušena výslovnost retnic, oslabení svalů jazyka způsobuje „šišlání“. Seemanův test (počítání od 1) odhalí latentní poruchu artikulace.

Zpracování potravy probíhá automatickou souhrou svalů v dutině ústní a hltanu. Zbytky potravy mohou zůstat mezi dásněmi a bukalní sliznicí, takže si pacienti pomáhají prsty. Vážné polykání, zejména potravy, která se snadno „nalepí“ na sliznici nosohltanu (pečivo apod.), určité typy jídel (rýže, luštěniny) mohou zaskakovat do hrtanu, v pokročilejších případech hrozí aspirace. Tekutiny mohou regurgitovat nosem. V chronických případech může být vyhaslý dávivý reflex, který bývá běžně přítomen. Atrofie jazyka bývá u pacientů s protilátkami proti MuSK (Llabres et al., 2005; Oh, 2009).

Postižení svalů šíjových

V naprosté většině případů se jedná o postižení flexorů oproti extenzorům, které je ale nápadnější, protože pacientům „přepadává hlava“ (dropped head syndrom). Pacienti si pomáhají podpíráním brady. Nasazení snímatelného límce obvykle nemocní netolerují. Klinické testování flexorů šíje se provádí vleže elevací hlavy 30 stupňů nad podložkou, sleduje se, za jak dlouho dojde k poklesu hlavy. Toto testování se používá i při ověření možnosti extubace u nemocných na umělé plicní ventilaci.

Oslabení pletencových svalů a svalů akrálních

Nejčastěji jsou oslabeny svaly pletence pažní, méně často pletence pánevního. Akrální slabost na horních končetinách není častá. Pacienti mají obtíže s činností ve vzpažení (holení, česání, sprchování apod.). Slabost v DK se projevuje poklesáváním nohou při chůzi, zejména do schodů,

Obrázek 3. Gorelickův příznak, pasivní zvednutí víčka s větší ptózou, téměř ihned dochází k poklesu víčka kontralaterálně



Obrázek 4. „Ice pack test“, přiložením kostky ledu, obaleného v gáze, původní výrazná ptóza vlevo téměř ustoupí



Obrázek 5. Lagoftalmus a hypomimie



či v náročnějším terénu. Někdy pacienti udávají náhlé pády. Svaly pletence pažního testujeme na výdrž v abdukci, u zdravého člověka je možné udržet paže v této pozici více než 180 sekund. Velmi citlivým testem ke zjištění slabosti pletencového svalstva (musculus gluteus medius a minimus) je vyšetření v Trendelendburgově postavení s pokrčenou jednou a pak i druhou končetinou v koleni, kdy pozorujeme postupný pokles pánve na straně flektované končetiny. Vzácně se můžeme setkat s tzv. „limb girdle“ myastenii (Rodolico et al., 2002). Projevem oslabení akrálních svalů (distální myastenii) je slabost prstů s vypadáváním předmětů z rukou. Slabost můžeme objektivizovat ručním dynamometrem (De Carvalho et al., 2006).

Oslabení svalů respiračních

Na dechové exkurzi se podílejí svaly brániční a interkostální. Subjektivně pociťovaná dušnost bývá námahová, či vázaná na polohu vleže. Selhávání respiračních svalů často vrcholí myastenickou krizí s nutností zavedení umělé plicní ventilace. Klesá-li FVC (forsírovaná vitální kapacita) pod 1 000 ml, je vývoj myastenické krize pravděpodobný, zejména v situaci, kdy vážne možnost odkašlání hlenů. U každého pacienta s MG je nezbytně nutné měřit FVC zejména v případě progresu orofaryngeální slabosti. V naprosté většině případů je krize vyvrcholením progresu generalizované svalové slabosti, respirační selhání ale může být i prvním příznakem onemocnění (Alshekhlee et al., 2009).

Kvantifikace myastenické slabosti, klinická klasifikace

Vzhledem ke klinické heterogenitě a většímu množství alterovaných svalů v různé míře postižení je klinická klasifikace nesmírně obtížná. Pro účely klinických studií bylo vypracováno MGFA kvantifikované myastenické skóre. Tato škála byla mnohými kritizována, protože neodlišuje klinickou závažnost oslabení různých svalových skupin, takže Sanders vypracoval MGCS (myasthenia gravis composite score), který se tento nedostatek snaží odstranit (tabulka 3) (Burns et al., 2008). Dříve používaná klinická klasifikace podle Ossermana bývá nahrazována modernější klasifikací dle MGFA (tabulka 4).

Diferenciální diagnóza

MG patří mezi choroby, které bývají zejména v případě oligosymptomatické fáze, či formy poddiagnostikované. V diferenciální diagnóze musíme u okulární myastenii

Tabulka 3. MG Composite

ptóza při pohledu vzhůru	> 60 sekund = 0	11–60 sekund = 1	1–10 sekund = 2	spontánní = 3
diplopie při laterálním pohledu	> 60 sekund = 0	11–60 sekund = 1	1–10 sekund = 3	spontánní = 4
uzávěr víčka	norm = 0	lehké oslabení = 0	střední oslabení = 1	těžké oslabení = 2
artikulace	norm = 0	občasná rinolálie = 2	klidová rinolálie = 4	obtížná srozumitelnost = 6
žvýkání	norm = 0	slabost při kousání tuhých soust = 2	slabost při kousání měkkých soust = 5	NGS = 6
polykání	norm = 0	občasné zakuckání = 2	časté zakuckání = 5	NGS = 6
dýchání	norm = 0	námahová dušnost = 2	klidová dušnost = 4	UPV = 9
flexe šíje	norm = 0	lehká slabost = 1	střední slabost = 3	těžká slabost = 4
abdukce v rameni	norm = 0	lehká slabost = 2	střední slabost = 4	těžká slabost = 5
flexe kyčle	norm = 0	lehká slabost = 2	střední slabost = 4	těžká slabost = 5
celkové skóre	50			

Legenda: NGS – nazogastrická sonda, UPV – umělá plicní ventilace

Tabulka 4. Klasifikace dle MGFA

stupeň			
I	oslabení očních svalů, možná ptóza, nevyskytuje se oslabení jiných svalů		
II	oslabení očních svalů jakékoliv intenzity, lehké oslabení ostatních svalů	Ila	převaha oslabení svalů končetin a axiálních
		IIb	převaha oslabení bulbárních a/nebo respiračních svalů
III	oslabení očních svalů jakékoliv intenzity, střední oslabení ostatních svalů	IIIa	převaha oslabení svalů končetin a axiálních
		IIIb	převaha oslabení bulbárních a/nebo respiračních svalů
IV	oslabení očních svalů jakékoliv intenzity, těžké oslabení ostatních svalů	IVa	převaha oslabení svalů končetin a axiálních
		IVb	převaha oslabení bulbárních a/nebo respiračních svalů
V	intubace pro myastenickou krizi		

zvažovat mitochondriální encefalomyopatii, zejména progresivní zevní oftalmoplegii, dystyreoidní oftalmoplegii, kraniální neuritidu, mezencefalické léze, blefarospasmus a senilní ptózu. Při kombinaci slabosti extraokulárního a bulbárního svalstva pomýšlíme na okulofaryngeální dystrofii. U amyotrofické laterální sklerózy není postižení extraokulárního svalstva. Lambert-Eatonův myastenický syndrom se projevuje oslabením proximálních svalů, šlachookosticovou areflexií a poruchami vegetativních funkcí. Pletencovou slabostí se manifestují zánětlivé myopatie, event. svalové dystrofie (Vincent et al., 2003). Z klinické praxe je zřejmé, že u mladších pacientů se podceňuje kolísající slabost končetin, u starších pacientů s přechodnou slabostí extraokulárního a orofaryngeálního svalstva může dojít k chybně stanovené diagnóze tranzitorní ischemické ataky ve VB povodí.

Kongenitální myastenické syndromy, zejména s postsynaptickým postižením, se mohou klinicky projevat podobně jako MG dětského

věku, nejsou přítomné protilátky proti AChR, dominuje oslabení extraokulárního svalstva.

Na rozdíl od MG s protilátkami proti AChR má tzv. anti MuSK myastenii těžší průběh. Je častější postižení orofaryngeálních svalů s větší tendencí k výskytu myastenické krize. Bývají atrofie svalstva jazyka a žvýkacího svalstva. U této formy onemocnění je patrná nižší senzitivita elektrodiagnostických testů (Oh, 2009).

Literatura

1. Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, Preston DC, Kaminski HJ. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology* 2009; 72(18): 1548–1554.
2. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB and muscle study group. Construction of an efficient evaluation instrument for myasthenia gravis: The MG composite. *Muscle Nerve* 2008; 38: 1553–1562.
3. De Carvalho M, Galdes R. Longstanding right-hand weakness in a patient with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2006; 34(5): 670–671.
4. Gilhus NE. Autoimmune myasthenia gravis. *Expert Rev Neurother* 2009; 9(3): 351–358.
5. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; 37: 141–149.

6. Kusner LL, Puwanant A, Kaminski HJ. Ocular myasthenia: diagnosis, treatment, and pathogenesis. *Neurologist* 2006; 12(5): 231–239.
7. Larner AJ. The place of the ice pack test in the diagnosis of myasthenia gravis. *Int J Clin Pract* 2004; 58(9): 887–888.
8. Llabrés M, Molina-Martinez FJ, Miralles F. Dysphagia as the sole manifestation of myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(9): 1297–1300.
9. Meriggioli M, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009; 8(5): 475–490.
10. Oh SJ. Muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis current status. *J Clin Neurol* 2009; 5: 53–64.
11. Piřha J. Imunitně podmíněné poruchy nervosvalového přenosu. In Havrdová E. *Neuroimunologie*, Praha, Maxdorf, 2001: 279–295.
12. Piřha J, Ambler Z. Nejčastější chyby a omyly v diagnostice a terapii myasthenia gravis, *Neurol. pro praxi* 2004; 5: 285–290.
13. Piřha J. Imunopatogeneze a klinický obraz myasthenia gravis In: Schützner J, Šmat V. *Myasthenia gravis – komplexní pojetí a chirurgická léčba*. Praha: Galén 2005: 19–30.
14. Rodolico C, Toscano M, Autunno S. Limb-girdle myasthenia: clinical, electrophysiological and morphological features in familiar and autoimmune cases. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 964–969.
15. Scherer K, Bedlack RS, Simel DL. Does this patient have myasthenia gravis? *JAMA* 2005; 293(15): 1906–1914.
16. Soltys J, Gong B, Kaminski HJ, Zhou Y, Kusner L. Extraocular muscle susceptibility to myasthenia. Unique immunological environment. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1132: 220–224.
17. Špalek P. Myasténia gravis. *Ces Slov Neurol N* 2008; 71/104: 7–24.
18. Vincent A, Clover L, Buckley C, Grimley JE, Rothwell PM. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1105–1108.

MUDr. Jiří Piřha

Neurologická klinika VFN a 1. LF UK,
Centrum myasthenia gravis
Kateřinská 30, 120 00 Praha 2
pithaj@seznam.cz

