

Klinické aspekty při léčbě 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 autoimunitní onemocnění, postihující postsynaptickou část nervosvalové ploténky. Onemocnění se může manifestovat v časném nebo pozdním věku. Oslabení svalstva je generalizované, nebo postihuje pouze extraokulární svaly. Patologické změny thymu spočívají v průkazu folikulární hyperplazie nebo atrofie. Paraneoplastická forma je asociovaná s thymomem. V 80 % lze prokázat protilátky proti acetylcholinovému receptoru nebo svalově specifické tyrozin-kináze. I když je ve svém průběhu choroba značně variabilní, lze dle jejího průběhu, zejména v iniciačních fázích, predikovat prognózu choroby u konkrétního pacienta se snahou zavést individualizovanou léčbu, která by vedla k dosažení klinické remise, a co možná nejlepší kvalitu života. Mezi nepříznivé prognostické faktory patří detekce protilátek proti svalově specifické tyrozin-kináze, vyšší věk manifestace, přidružené komorbidity, asociace s thymomem, fulminantní průběh, rozvoj myastenické krize během prvního roku onemocnění a pozdní diagnostika.

Klíčová slova: myasthenia gravis, klinické aspekty, prognóza, strategie léčby, individualizovaná léčba.

Cardiac function in hypertensive patients with metabolic syndrome and microalbuminuria

Myasthenia gravis is an autoimmune disease affecting the postsynaptic part of neuromuscular junction. The disease can manifest in early or late age, weakening of muscles is generalized, or only affects the extraocular muscles. Pathological changes in the thymus consist of follicular hyperplasia or atrophy. Paraneoplastic form is associated with thymoma. The 80% can be demonstrated antibodies against acetylcholine receptor or muscle specific tyrosine kinase. Although in its course highly variable disease, we can, according to its course, particularly in the initial stages and to predict the prognosis of the disease in a particular patient is trying to establish an individualized treatment, which would lead to the achievement of clinical remission and the best possible quality of life. Bad prognostic factors include the detection of antibodies to muscle-specific tyrosine kinase, higher age manifestations, associated comorbidities, association with thymoma, fulminant development myasthenic crisis during the first year of the disease and delayed assessment of diagnosis.

Key words: myasthenia gravis, clinical aspects, prognosis, treatment strategies, individualized therapy.

Úvod

Myasthenia gravis (MG) je heterogenní nervosvalové onemocnění, manifestované kolísající slabostí a unavitelností kosterního svalstva. Predilekčně jsou postiženy svaly extraokulární, orofaryngeální, šjové, pletencové a respirační (Piřha et al., 2010; Piřha, 2012).

Heterogenní není jen klinický průběh, ale i imunopatogeneze. Jde o nejčastější neurologické autoimunitní onemocnění se známým cílovým antigenem. U cca 80 % pacientů lze

prokázat protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR), u 4 % protilátky proti svalově specifické tyrozin-kináze (MuSK) a u méně než 2 % protilátky proti nízkodenzitnímu lipoproteinovému receptoru 4 (LRP4). Protilátky nejen blokují, ale destruuji acetylcholinový receptor na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky. U mladších pacientů je tvorba AChR vázána na thymus, kde může docházet k folikulární hyperplazii. U MG, asociované s thymomem, lze prokázat protilátky proti titinu a některým

dalším svalovým proteinům. U tohoto typu MG (MG asociovaná s thymomem – MGAT) se imunopatogenetická uplatňují extrathymicky mechanismy (Piřha et al., 2012). Různé subtypy MG jsou patrné z tabulky 1.

Tématem článku je analýza klinických faktorů, které je třeba brát v úvahu při zahájení a vedení léčby MG. Rozvoj a charakter klinických příznaků jsou determinujícím faktorem pro léčebnou strategii, která sice vychází z obecných doporučení (Meriggioli et Sanders, 2009), vždy



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jiří Piřha, Piřha.J@seznam.cz
Centrum myasthenia gravis, Neurologická klinika 1. LF UK a VFN,
Centrum klinických neurověd, Kateřinská 30, 128 21 Praha 2, KZ a.s. – Nemocnice Teplice o. z.,
Neurologické oddělení, Duchcovská 53, 415 29 Teplice

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(3): 158–162
Článek přijat redakcí: 21. 2. 2016
Článek přijat k publikaci: 30. 3. 2016

Tab. 1. Subtypy myasthenia gravis (podle Meriggioli et Sanders, 2009)

	EOMG	LOMG	MuSK	LPR4	SNMG	MGAT	OMG
Věk	< 40	> 40	obvykle < 40	jákykoliv	variabilní	obvykle 40–60	dospělí (Evropa a USA) dětí (Asie)
Pohlaví	Ž > M	M > Ž	Ž > M	NA	Ž > M	M = Ž	M = Ž
Patologie thymu	Hyperplazie (atrofie)	normální	normální	variabilní	většinou hyperplazie	tumor	?
Protilátky	AChR	AChR, titin, RyR	MuSK	LPR4	AChR nízkofinitní	Titin, RyR	AChR v 50 %
HLA	DR3, B8	DR1, B7	DR14, DQ5	NA	NA	NA	Bw46 (Čína)
Indikace k TE	+	-	-	+	+	+	+-

AChR – acetylcholinový receptor; EOMG – myastenie s časným začátkem (early onset); LOMG – myastenie s pozdním začátkem (late onset); MGAT – myasthenia gravis asociovaná s thymomem; MuSK – muscle specific tyrosin kinase – svalově specifická tyrozin kináza; NA – not aplicable (chybí údaje); OMG – okulární myasthenia gravis; RyR – ryanodinový receptor; SNMG – seronegativní myasthenia gravis; Ž – ženy; M – muži; TE – thymektomie

je však nutné respektovat individualitu konkrétního pacienta. Cílem léčby je dosáhnout klinicky stabilní remise.

Klinický průběh

Onemocnění se manifestuje postižením více svalových skupin (generalizovaná forma) nebo slabostí jen jedné skupiny svalů (fokální forma). Mezi fokální formy patří zejména okulární MG (OMG), která se projevuje asymetrickou ptózou a/nebo diplopií a vyskytuje se ve 20 % všech případů. Oslabení extraokulárních svalů je však nejčastějším iniciálním příznakem choroby. V řadě případů nelze zpočátku rozhodnout, zda jde o OMG, nebo iniciální formu generalizované MG. Ke generalizaci dochází nejčastěji během prvních dvou let onemocnění. Pečlivým klinickým vyšetřením lze detekovat subklinické známky oslabení jiných než extraokulárních svalů (např. pokles páneve při Trendelburgově postoji). Prodloužení jitteru při SFEMG musculus digitorum communis u pacientů s čistě okulárními příznaky, může predikovat následnou generalizaci (Rostedt et al., 2000).

MG může probíhat benigně, může se projevovat řadu let občasným oslabením extraokulárních svalů, nebo svalů pletencových. V těchto případech může snadno uniknout

pozornosti. Tato forma se může i po delší době zvrhnout do náhlé dekompenzace klinického stavu s ohrožením vitálních funkcí. Na druhou stranu existují formy maligní, s fulminantním průběhem, kdy dojde během několika týdnů k oslabení svalstva orofaryngeálního, ale i respiračního. Myastenická krize je život ohrožující stav, vyžadující speciální léčebný management. Hlavní charakteristiky klinického průběhu jsou patrné z tabulky 2.

Ukazatelé, predikující nepříznovou prognózu

Jednou ze zásad stanovení individuálního léčebného plánu je stanovení pravděpodobné prognózy. U nemocných se špatnou prognózou je nutné od počátku nespolehat na symptomatickou terapii, která často selhává. Pacienti s protilátkami proti MuSK (svalově specifické tyrozin kináze – muscle specific tyrosine kinase) bývají dokonce hypersenzitivní vůči pyridostigminu. U těchto pacientů je nutné co nejdříve po stanovení diagnózy zahájit imunosupresivní léčbu, která sníží riziko fulminantního rozvoje choroby a potlačí tendenci k častým klinickým relapsům.

Titration protilátek proti acetylcholinovému receptoru (AChR) nijak nekoreluje s tíží a prognó-

zou onemocnění. Stagnující hodnoty však mohou svědčit o inadekvátní imunoterapii (Sanders et al., 2014). U více než 2/3 pacientů s průkazem protilátek proti MuSK je rozvoj choroby rychlejší s časným rozvojem oslabení orofaryngeálního svalstva a rizikem vývoje myastenické krize. Titr protilátek často koreluje se stupněm klinického postižení. Rovněž u nemocných s přítomností protilátek proti titinu nebo ryanodinovému receptoru bývá průběh onemocnění horší (Romi et al., 2000). Nález těchto protilátek u mladších pacientů může predikovat přítomnost thymomu.

Horší klinický průběh mívají pacienti se zvyšujícím se věkem manifestace prvních příznaků, přičemž těchto nemocných přibývá. De Meel a spol. prokázali vyšší riziko exacerbací, které se zvyšovalo přidruženými autoimunitními chorobami u pacientů s manifestací MG již po 50. roce věku (de Meel et al., 2015). Špalek a spol. prioritně prezentovali epidemiologickou studii, analyzující skupinu slovenských myasteniků s manifestací nad 70. let (VLO MG – very late onset MG). Incidence se zvýšila ve sledovaném období (1978–2014) z 0,32 na 4,29! Mezi pacienty převažovali AChR pozitivní (v 93,6 %). Nejčastějším iniciálním příznakem byla bulbární symptomatologie (v 55 %). Řada na věku závislých komorbidit komplikovala dosažení klinické remise (Špalek et al., 2015).

Ze skupiny pozdě diagnostikovaných pacientů (stanovení diagnózy před více než 2 roky) se rekrutuje více než 50 % nemocných, kteří jsou refrakterní na standardní terapii včetně thymektomie (Mao et al., 2010). Počet acetylcholinových receptorů na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky je výrazně snížen oproti funkční rezervě.

Dalším nepříznivým faktorem je přítomnost thymomu. Jeho operativní odstranění včetně

Tab. 2. Klinický průběh

Predilekční postižení	Svaly extraokulární, mimické, orofaryngeální, šjiové, pletencové svaly horních i dolních končetin a svaly respirační ■ 20 % nemocných trpí fokální formou, nejčastěji tzv. okulární myastenii
Iniciální příznaky	MG obvykle začíná fokálními příznaky z postižení jedné svalové skupiny. Během několika týdnů, měsíců či dokonce několika let se svalová slabost šíří do dalších svalových skupin ■ v 75 % případů je iniciálním příznakem slabost extraokulárních svalů ■ v 15 % oslabení svalstva kraniálního a šjiového ■ v 10 % slabost svalů pletencových
Průběh během 1. roku	■ u 70 % pacientů s generalizovanou formou MG se 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

Tab. 3. Nepříznivé prognostické faktory

■ Fulminantní vývoj
■ Myastenická krize během prvního roku onemocnění
■ Významné komorbidity
■ Iničiální klinické příznaky v pozdějším věku
■ Thymom
■ Protilátky proti MuSK nebo titinu či ryanodinovému receptoru
■ Špatná reakce na inhibitory cholinesterázy
■ Podání nevhodné medikace
■ Pozdní diagnostika

provedení thymektomie většinou nevede ke klinickému zlepšení. Pacienti mají signifikantně větší frekvenci relapsů a vyžadují agresivnější léčbu (de Perrot et al., 2002). Ukazatelé, predikující nepříznovou prognózu, jsou shrnuti v tabulce 3.

Strategie léčby na základě klinických parametrů

Inhibitory cholinesterázy (ICHs) jsou léky první volby, které mohou podpořit svým klinickým efektem diagnózu. Léčbou volby je pyridostigmin v dávce 180–300 mg, při vyšší dávce se mohou objevit hypercholinergní příznaky (Maggi et Mantegazza, 2011).

Jeho podávání je individuální, v době fyzické aktivity, např. po 5 nebo 4 hodinách, lépe po jídle (např. 7,00–12,00–17,00 nebo 7,00–11,00–15,00–19,00). Chybou je podání medikace na noc. Pro dlouhodobou léčbu není doporučen neostigmin, ambenonium je indikováno zcela výjimečně buď při intoleranci pyridostigminu

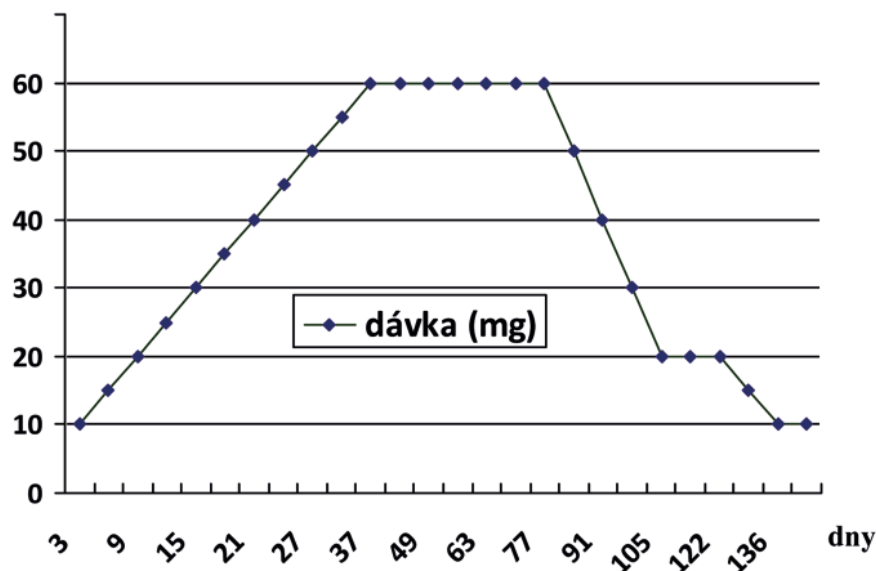
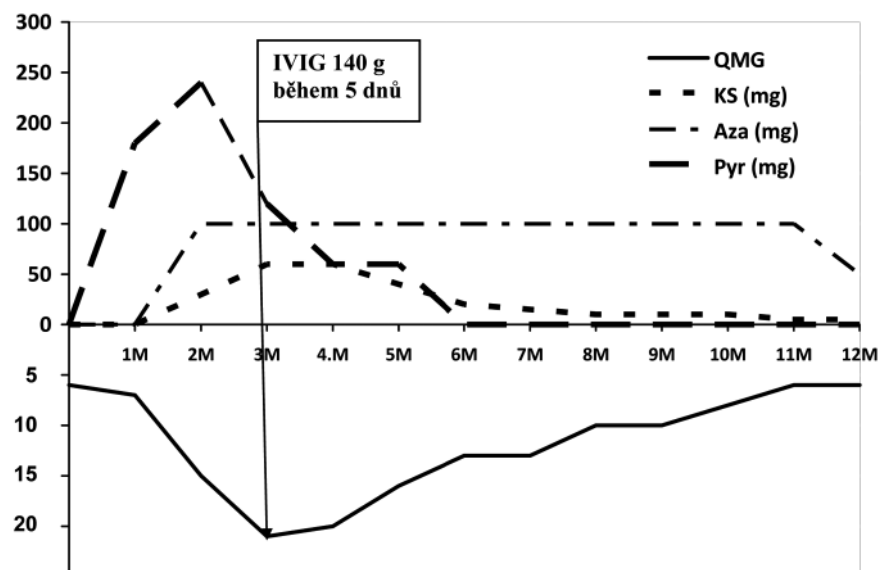
nebo alergii na bróm, který obsahuje. Od terapie distigminem se upouští.

Pokud dojde přes podávání ICHE k další klinické progresi (zejména progresi slabosti orofaryngeálních svalů) je bezpodmínečně nutné neotálet s nasazením **kortikosteroidů** (KS) (Hoffmann et al., 2014). Nebyl pozorován rozdíl mezi účinkem event. nežádoucími účinky prednisonu nebo metylprednisolonu. Vzhledem k riziku náhlého zhoršení při nasazení maximální dávky KS se při současném trendu ambulantní léčby doporučuje postupné zvyšování dávky na dávku maximální, kterou nelze předčasně snižovat nebo dokonce vysadit! Dávka KS minimálně během prvního roku by neměla klesnout pod 5–10 mg prednisonu za den. Jedno z možných schémata podávání KS je patrné z grafu 1. Iničiální dávka je 10 mg, zvyšuje se po 3 (5) dnech o 5 mg do dosažení 60 mg/den. Tuto dávku je třeba ponechat cca 6 týdnů, teprve pak je možné klesat o 10 mg/týden na dávku udržovací. U mladých a méně rizikových pacientů lze dávky akcelarovat, např. 1. týden 15 mg, 2. týden 30 mg a od 3. týdne pak 6 týdnů 60 mg. Podání metylprednisolonu v dávce vyšší než 100 mg parenterálně lze pouze během hospitalizace s vědomím možného náhlého zhoršení!

Včasná kombinace KS s **imunosupresivou** (IS) potencuje účinek a umožňuje snížit udržovací dávky KS na dávky co nejmenší. IS první volby je azathioprin (Palace et al., 1998). Před zahájením léčby je doporučeno vyšetření enzymu thiopurinmetyltrasyferázy (TPMT). Střední metabolizéři jsou ohroženi manifestací nežádoucích účinků, např. pancytopenií, proto je nutné zvolit jinou alternativu IS (Gilhus et Verschuuren, 2015).

Thymektomie (TE), t. č. převážně endoskopická, je velmi efektivní metoda léčby generalizované MG, bez průkazu protilátek proti MuSK. Další indikací thymektomie je nález thymomu. Metaanalýza 16 studií prokázala 54% ($p < 0,01$) pooperační zlepšení zejména u pacientů s těžkou generalizovanou ($p = 0,007$). Některé studie prokázaly navození časně remise do 6 měsíců po operaci (ve 44 % případů), u 38–72 % pacientů byla navozena klinická remise do 10 let (16). Prognóza TE se zlepšuje:

- operací v mladším věku
- včasnou indikací
- maximální kompenzací, klinickou stabilizací
- nepřítomností thymomu

Graf 1. Schéma podávání kortikosteroidů u generalizované myasthenia gravis**Graf 2.** Klinický průběh v závislosti na terapii

QMG – kvantifikované myastenické skóre (x10); KS – kortikosteroidy; Aza – azathioprin; Pyr – pyridostigmin; mg – miligram; M – měsíc

Riziko **generalizace původní okulární MG (OMG)** se snižuje nasazením KS (Evoli et al., 2001). Izolovaná ptóza daleko ochotněji reaguje na ICHE. Dávky kortikoidů, potřebné ke zlepšení, jsou cca 50 % proti formě generalizované. Indikace k TE je u OMG kontroverzním tématem, na našem pracovišti pacienty k operaci neindikujeme.

U **myastenické krize** je léčbou volby výměnná plazmaferéza (VPF) nebo intravenózní imunoglobulin (IVIG). Léčba IVIG má relativně málo nežádoucích účinků a je bezpečnější u starších nemocných (Alabdali et al., 2014). U pacientů s refrakterní formou onemocnění nebo s kontraindikací IS je v některých případech používána jako léčba dlouhodobá. Riziko myastenické krize se zvyšuje:

- v 1. roce onemocnění
- ve vyšším věku
- po infekci, zejména respirační
- po celkové anestezii
- podáním léků blokujících nervosvalový přenos
- nedůslednou a málo razantní léčbou rizikových pacientů

Na **klinickou exacerbaci** je nutné reagovat co nejdříve. Je nutné pátrat po příčině exacerbace (infekce apod.) a tu řešit. Na méně závažné zhoršení lze reagovat navýšením ICHE, u zhoršení se slabostí orofaryngeálního, event. i respiračního svalstva je třeba při pomalejším rozvoji klinických příznaků zvýšit dávky KS, vyš-

ší dávky předčasně nesnižovat. U exacerbace s rychlým rozvojem klinických příznaků je nutné podat VPF nebo IVIG.

Kazuistika

Muž, 71 let, je léčen pro arteriální hypertenzi, ischemickou chorobu srdeční a benigní hyperplazii prostaty, si začal stěžovat na diplopii, současně pozoroval kolísající pokles levého víčka. Během čtyř týdnů se manifestovala i dysartrie a několik dnů i dysfagie regurgitací tekutin nosem s generalizovanou svalovou slabostí. V séru byl nález zvýšený titr protilátek proti AChR (5,12 nmol/l), nízkofrekvenční repetitivní stimulace n. accessorius (m. trapezius) a n. radialis (m. anconeus) vykazovala konstantní a reprodukovatelný dekrement amplitudy sumačního akčního potenciálu 19–21 %. Kvantifikované myastenické skóre QMG (hodnotící svalovou slabost v 13 parametrech od 0 do 39) bylo hodnoceno 6. stupněm. Šest týdnů po manifestaci iniciálních příznaků byla stanovena diagnóza MG a zahájena terapie (graf 1). Po iniciální dávce pyridostigminu 180 mg byla jeho dávka navýšena až na 240 mg, ve 4hodinových intervalech. Vzhledem k progresi klinického nálezu byla po měsíci zahájena léčba prednisonem a azathioprinem. Počáteční dávka prednisonu 10 mg byla po 5 dnech navýšována až na dávku 60 mg, azathioprin byl podáván týden v dávce 50 mg a dále 100 mg denně. Pátý týden od zahájení imunosupresivní terapie došlo ke zhoršení, QMG se zvýšilo až na stupeň 20. Vzhledem

k riziku rozvoje myastenické krize (intermitentní dušnost a progresse slabosti orofaryngeálních svalů) byl podán intravenózní imunoglobulin v dávce 140 g během 5 dnů (2 g/kg hmotnosti). Během zvyšování dávek prednisonu se objevila snížená tolerance pyridostigminu (průjmy, salivace a svalové křeče), takže byly jeho dávky snižovány, po 6 měsících byl lék vysazen. Po 14 dnech došlo k výraznému a rychlému zlepšování klinického stavu, takže po 6 týdnech podávání prednisonu byly jeho dávky snižovány zprvu 10 mg týdně a dále po 5 mg tak, že udržovací dávka byla zprvu 10 a dále 5 mg denně se stabilní dávkou azathioprinu 100 mg (k jeho snížení došlo po 12 měsících). Od počátku podávané blokátory protonové pumpy, kalium chlorátům bylo vysazeno po roce léčby. QMG postupně klesalo tak, že po 11. měsících léčby dosáhlo 6. stupně, což pacienta nijak neomezovalo. Kinický průběh a léčba jsou zřejmé z grafu 2.

Závěr

Stanovení prognózy včetně nepříznivých ukazatelů je rozhodující pro stanovení léčebné strategie. Pacienti s mírnějším postižením, bez známek rychlé progresse, bez přítomnosti protilátek proti MuSK a bez thymomu mohou profitovat jen ze symptomatické terapie. V opačném případě je nezbytné urychlené zahájení léčby KS, nejlépe od počátku v kombinaci s IS. Včasná razantní léčba spolu s dodržováním zásad farmakovigilance významně ovlivňuje další průběh onemocnění.

LITERATURA

1. Alabdali M, Barnett C, Katzberg H, Breiner A, Bril V. Intravenous immunoglobulin as treatment for myasthenia gravis: current evidence and outcomes. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014; 10(12): 1659–1665.
2. de Meel RH, Lipka AF, van Zwet EW, Niks EH, Verschuuren JJ. Prognostic factors for exacerbations and emergency treatments in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2015; 282: 123–125.
3. de Perrot M, Liu J, Bril V, McRae K. Prognostic significance of thymomas in patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74(5): 1658–1662.
4. 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.
5. Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, Di Schino C, Tonali P. Therapeutic options in ocular myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*. 2001; 11(2): 208–216.
6. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2015; 14(10): 1023–1036.

7. Hoffmann S, Kohler S, Ziegler A, Meisel A. Glucocorticoids in myasthenia gravis – if, when, how, and how much? *Acta Neurol Scand*. 2014; 130(4): 211–221.
8. Maggi L, Mantegazza R. Treatment of myasthenia gravis: focus on pyridostigmine. *Clin Drug Investig*. 2011; 31(10): 691–701.
9. Mao ZF, Mo XA, Qin C, Lai YR, Olde Hartman TC. Course and prognosis of myasthenia gravis: a systematic review. *Eur J Neurol*. 2010; 17(7): 913–921.
10. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*. 2009; 8(5): 475–490.
11. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis Study Group*. *Neurology*. 1998 Jun; 50(6): 1778–1783.
12. Piňha J. Myasthenia gravis na prahu 3. tisíciletí. *Postgrad Med*. 2012; 14(2): 189–200.
13. Piňha J, Bednařík J, Zapletalová O, Schützner J, Zámečník J, Ambler Z, Pátá M, Suchý M. Klinický standard pro diagnostiku a léčbu myasthenia gravis. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(2): 242–252.

14. Piňha J, a kol. Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového přenosu. Maxdorf, Praha 2010: 366.
15. Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies. *Arch Neurol*. 2000 Nov; 57(11): 1596–1600.
16. Rostedt A, Sadlers LL, Edards LJ, Massey JM, Sanders DB, Stålberg EV. Predictive value of single-fiber electromyography in the extensor digitorum communis muscle of patients with ocular myasthenia gravis: a retrospective study. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2000; 2(1): 6–9.
17. Sanders DB, Burns TM, Cutter GR, Massey JM, Juel VC, Hobson-Webb L, Muscle Study Group. Muscle Study Group. Does change in acetylcholine receptor antibody level correlate with clinical change in myasthenia gravis? *Muscle Nerve*. 2014; 49(4): 483–486.
18. Spalek P, Fulova M, Martinka I, Spalekova M, Soskova M, Urmínska I. Very late-onset myasthenia gravis in Slovakia: Epidemiology and clinical characteristics. *Neuromuscular Disorders* 2015; 25(Suppl 2): 208–209.