

Myastenie gravis/PGS



Tento článek je určen pro postgraduální studium

Prosíme, neprovádějte věcné editace, nemáte-li potřebnou kvalifikaci.
Editujte s rozvahou. Věcné změny nejprve projednejte v diskusi.

Myastenie gravis (MG) je autoimunitní onemocnění charakterizované postsynaptickou poruchou nervosvalového přenosu, při které dochází ke kolísající svalové slabosti a unavitelnosti kosterního svalstva. K akcentaci obtíží dochází v odpoledních a večerních hodinách a po námaze. Zotavení nastává po odpočinku. Vyskytuje se hlavně u mladých žen a starších mužů.

Klinický obraz

Postižení typických svalových skupin izolovaně nebo v kombinaci.

1. Oční příznaky:

- subjektivně dvojité nebo rozostřené vidění;
- objektivně ptóza, okohybná porucha, v extrémních případech deviace bulbu, často oboustranně a asymetricky;
- bývá zhoršení po oslnění, při čtení.

2. Bulbární příznaky:

- subjektivně porucha polykání, řeči;
- objektivně dysartrie, nasolalie nebo dysfonie horšící se při delším rozhovoru, může být snížený polykací reflex a známky parézy měkkého patra;
- horší polykání může být při požití teplých potravin, při dysfagii bývá také přítomné vytékání slin, které je často dif. dg. těžko odlišitelné od cholinergních příznaků.

3. Oslabení žvýkacích svalů (kousání, žvýkání).

4. Postižení mimického svalstva:

- subjektivně je vnímána jako ztuhlost obličeje;
- objektivně někdy imituje parézu n. facialis, někdy se projevuje hypomimií, pacient nesevře víčka, nezapíská.

5. Slabost šíje:

- subjektivně pocit tlaku a bolest za krkem;
- objektivně svalová slabost klidová (užívá se termín „head ptosis“ – hlava visí v hlubokém předklonu) nebo se objevuje až při zvýšené únavě, typické je podpírání brady rukou, většinou již s očními a bulbárními příznaky.

6. Svalstvo končetin:

- horní končetiny (HKK): problémy pověsit prádlo, učesat se, oholit se;
- dolní končetiny (DKK): slabost při chůzi do schodů i po rovině, v některých případech dochází k náhlým pádům. Při izolovaném postižení DKK mluvíme o „limb girdle“ MG.

7. Trupové svaly:

- subjektivně námahová nebo už i klidová dušnost;
- objektivně je snížená dechová kapacita FVC, dušnost při rozhovoru (rizikové jsou hodnoty pod 1000 ml).



Pacient s myastenii gravis.

Onemocnění je v současné době klasifikováno do pěti skupin (I.-V.), původně dle Ossermana I.-V. U 15–20 % se jedná o izolovanou oční formu (I.), při přítomnosti dalších příznaků se jedná o generalizovanou formu myastenie gravis s různým postižením svalových skupin (II.-V.).

Klinické vyšetření u myastenie gravis

Základní neurologické vyšetření

Měla by být vyloučena jiná léze nervového systému – poruchy čítí, pyramidové jevy iritační, nystagmus, hyperreflexie atd.

Zátěžové testy

- Usilovná fixace pohledu vzhůru (Simpson) může vést k ptóze, poté pasivní přidržení zdviženého horšího víčka akcentuje pokles toho dosud zdravějšího (Gorelickův příznak).
- Sevření víček proti odporu, nafouknutí tváří, zapískání.
- Počítání na jeden nádech (Seemanův test), dechová kapacita (FVC).
- Vyšetření šíje v leže na zádech – elevace hlavy proti odporu nebo ve výdrži do 60–100 s.
- Výdrž rozpažených HKK 60 s, dále opakovaná elevace paží do předpažení a rozpažení a ještě stále se používá výdrž v „Mingazzinim“ HKK do 60–100 s.
- Elevace jedné dolní končetiny ve 45° po dobu 60 s, lze použít i Mingazzini DKK do 60° více než 100 s, dřep a

Trendelenburg – stoj se zvednutou jednou DK do trojflexe. U MG postupný pokles pánve na zdvižené končetině, u myopatií je pokles hned, nebo kolísá – stoupá a klesá.

- Používá se i kvantifikované myastenické skóre (QMGS) v rozmezí 0–39 bodů, který vychází z hodnocení předchozích testů (hodnocení diplopie při laterálním pohledu, ptózu při pohledu vzhůru, mimické svalstvo, polykání vody, Seemanův test, abdukci paží, FVC, sevření ruky, elevaci hlavy vleže, šikmé bérce atd.).

Specifické testy

- *Chladový test* – do mulu zabalený led přiložený na postižené víčko vede ke zlepšení ptózy.
- *Syntostigminový test* – parenterální podání Syntostigminu – přechodné zlepšení do 15–30 minut. U zdravých osob se zkouší 1 amp i.m. nebo s.c., u starších a rizikových pacientů lze podat s.c. 0,2 ml a čekat minutu, při dobré toleranci aplikovat celý 1 ml, po 2 minutách event. 1 ml přidat.

Pomocná vyšetření

EMG vyšetření

- Vyšetřuje se repetitivní nízkofrekvenční stimulace. Pozitivní je dekrement (pokles amplitudy) o více jak 10–15 %.
- U nejasných případů se doplňuje single fiber EMG (SF EMG), kde při pozitivním výsledku bývá zvýšený jitter bez známek neurogenní nebo myogenní léze.

Autoprotilátky

- IgG proti acetylcholinovým receptorům (Anti Achr) metodou radioimunoanalýzy.
- MuSK – existuje forma, která je Achr negativní, anti MuSK pozitivní.
- AntiScMAb (antistriatiní) – bývá pozitivní u pacientů s thymomem.

CT nebo MRI mediastina k vyloučení thymomu

- Kontrastní látka může být pro pacienty s MG riziková, ale v současné době se podává, premedikací je Zyrtec® 1 tbl.

Dif. dg. vyšetření

- Doppler karotid, hormony štítné žlázy, tumorózní markery, EMG vyšetření (myopatie, motoneuron disease), svalové enzymy, mitochondriální a metabolické vyšetření, oční vyšetření, svalová biopsie.

Diferenciální diagnostika: základní myastenické syndromy

1. *Autoimunitní* – Lambertův-Eatonův myastenický syndrom.
 - Lambert-Eatonův sy – presynaptická porucha, v 60 % paraneoplastický, nejčastěji u malobuněčného bronchogenního karcinomu, dominuje oslabení pletencových svalů DKK, nikdy nezačíná očními příznaky.
2. *Exogenní noxa* – botulismus, léky, intoxikace organofosfáty.
3. *Kongenitální myastenické syndromy*.

Diferenciální diagnostika: další onemocnění

- *Okulární forma* – thyreoidní ophtalmopatie, mitochondriální myopatie, okulofaryngeální muskulární dystrofie, blefarospasmus, konverzní spasmus, senilní ptóza, Miller-Fischerův syndrom, léze n. III a VI., retroorbitální proces, afekce v oblasti kmene, Horneův syndrom.
- *Bulbární sy* – motoneuron disease, polymyositis, thyreopatie, okulofaryngeální dystrofie.
- *Generalizovaná forma* – myopatie, dystrofie, amyotrofická laterální skleróza, roztroušená skleróza, polyneuropatie.

Léčba chronická

Symptomatická léčba inhibitory cholinesterázy (ICHE)

Nasazujeme je jako první. Navyšovat postupně, reagovat na rozvoj nežádoucích účinků (slinění, slzení, průjmy, záškuby svalů). Podání nalačno může vést k bolestivým křečím a nevolnosti.

- Nejčastěji užívaný je *Mestinon* (pyridostigmin). Ve 3–4 dávkách (účinek je 4–5 hodin) po ½–1 tabletě. Začínáme většinou 2–3 × ½ tablety a postupně navyšujeme dle efektu.
- *Mytelase* (ambenonium) – lék první volby u oční formy nebo se zkouší u pacientů, kteří nesnášeli Mestinon, ve 3 dávkách (někdy ale i ve 4), a to z důvodu delšího účinku (5–6 hodin).
- *Syntostigmin* (neostigmin) působí 2–3 hodiny, účinek nastupuje od 15–30 minut (i.v., i.m., rozpuštěný na lžičce vody). Užívá se před jídlem nebo při respirační insuficienci, dle stavu p.o., i.m. nebo i.v. Někdy se podává na začátku nemoci před EMG a u očních forem MG.
- *Ubretid* (distigmin) podáváme pro zlepšení ranních „pesim“, standardně ½–1 tbl. večer, někdy ještě v ranní dávce. Výjimečně i jako jediný lék při nesnášenlivosti ostatních ICHE.

Imunosupresivní léčba

Přidává se, pokud není efekt inhibitorů cholinesterázy dostatečný.

- *Kortikosteroidy* (Prednison, Medrol) se užívají dlouhodobě (5–10 mg denně). Jako **léčba při zhoršení stavu** se podává kúra (stoupá se o 5 mg Prednisonu za 2 dny na dávku 40–60 mg, ponechat 4–8 týdnů, a pak klesat o 5 mg za týden). U interně polymorbidních pacientů se většinou redukuje dávky na 40 mg, v poslední době se podává prednison ve vysokých dávkách obden (druhý den 0). Méně často je aplikován SoluMedrol v dávce 62,5 g nebo 80 mg denně i.v., ale efekt není tak výrazný, někteří pacienti se mohou i zhoršit.
- *Imunosupresiva* (Azathioprin jako lék první volby, Mycophenolate mofetil, Cyclosporin, Cyclophosphamide) jsou nezastupitelná při posílení terapie nebo při nemožnosti podat kortikoidy.

K léčbě, která není běžná, ale je možné ji použít v rámci experimentální terapie, patří Tacrolimus, Rituximab, vysoké dávky CPA.

Další léčba

- IVIG (většinou 15–20 g) 1× za měsíc, chronické plazmaferézy, imunoabsorpce.
- Thymektomie – po stabilizaci stavu se zvažuje tento výkon u pacientů s thymomem téměř vždy a dále u většiny pacientů s dg. myastenie mezi 8.–60. rokem věku, rozhodování již ale probíhá ve specializované poradně.

Léčba akutní

Plazmaferéza 3–7× nebo IVIG 2/g/kg 2–5 dní, v této léčbě lze pokračovat v jedné dávce à 4 týdny. Dále opět kúra kortikoidů, nastavení imunosupresivní léčby včetně cytostatik, úprava dávkování inhibitorů.

POZOR: Při myastenické krizi a UPV se inhibitory acetylcholinesterázy vysazují!

Základní otázky při akutním zhoršení stavu

1. Urgentní první pomoc při akutní svalové slabosti, dušnosti – podání Syntostigminu i.v.
 - **POZOR: při známkách cholinergních příznaků v kombinaci se svalovou slabostí je větší ohrožení rozvojem krize!**
2. Nejčastější důvody zhoršení.
 - Infekt, psychický stres, paraneoplasie, očkování, změna medikace, cholinergní příznaky u pacientů předávkovaných nebo hůře tolerujících léčbu.
3. Indikace k hospitalizaci.
 - Rozhodování je individuální dle věku, fyzické a psychické zdatnosti, předchozí anamnézy.
 - *Ambulantní léčba.*
 - Oční příznaky, lehčí bulbární symptomatika, narůstající únava a další příznaky, které pacienta nevyčerpávají fyzicky a psychicky.
 - Léčba: kúra kortikoidů, navýšení dávek inhibitorů, přidání nebo změna cytostatika.
 - *Hospitalizace.*
 - Bulbární symptomatika, která pacienta výrazně obtěžuje (omezený příjem potravy, rychlá progresse stavu) nebo dušnost (anamnesticky, klidová akutní, nebo známky zadýchávání během rozhovoru), u dalších dle celkového stavu.
 - Při FVC pod 1000 ml je většinou indikovaná hospitalizace na JIP, hodnoty mezi 1000–2000 FVC jsou varující, ale velice individuální (vhodné porovnat s předchozími hodnotami, někteří pacienti standardně mají FVC v tomto pásmu bez subjektivních obtíží).
 - Vždy se vyptat, jestli může pacient spát vleže, je dušný v klidu, jestli měl akutní záchvat dušnosti, hospitalizace na JIP v minulosti!

V tabulce jsou v prvním sloupci rizikové léky, v druhém nabídka relativně neškodné varianty léčby. Není-li jiná možnost, pak nutno podávat opatrně. Reakce na ně jsou u pacientů s MG velice individuální.

Myasthenia gravis - rizika léčby

	Rizikové	Možné podat
ATB a chemoterapeutika	téměř všechna – aminoglykosidy, ciprofloxacín, imipen, makrolidy, chinolony (Ofloxin), amoxicilin, tetracykliny, trimethoprim (Biseptol), ampicilin (Unasyn)	cefalosporiny, acyklovir (Herpesin), z rizikových je nejčastěji používán ampicilin (Augmentin), azithromycin (Summamed), imipenem (Tienam)
Analgetika	paracetamol s psycholeptiky (Atargalin), guajacuran v H směsi, myorelaxancia	téměř všechna analgetika – NSA, paracetamol + codein (Korylan), tramadol, paracetamol
Na spaní	midazolam (Dormicum – bývá ale občas používán v analgosedaci), diazepam	zolpidem (Stilnox, Hypnogen), Imovane
Anxiolytika	téměř všechna – bromazepam (Lexaurin), alprazolam (Neurol), Nandrolon (Defobin), ...	tofisopam (Grandaxin), hydroxyzin, chlorprothixen
Psychofarmaka	lithium, risperidon (Rispen), chlorpromazin (Plegmazin), perfernazin, thioridazin, dogmatil, ...	na neklid opatrně haloperidol, i nízká dávka tiapridu
Antidepresiva	benzodiazepiny, barbituráty, tricyklická antidepresiva, inhibitory MAO	SSRI – fluoxetin (Deprex), Tianeptin (Coaxil), sertralin (Zoloft), citalopram a další
Ionty	magnesium	kalcium (např. Caltrate plus), kalium
Oční	timolol (Timoptol), betaxolol (Betoptic)	
GIT (žaludeční obtíže, průjem a zvracení)	carbo adsorbens, metoklopramid (Degan), thietylperazin (Torecan) – zhoršení ale výjimečně	antipropulsiva (Reasec), loperamid (Imodium), ondasetron (Ondemet), ranitidin (Ranisan), omeprazol a další léky této skupiny
Na dýchací cesty	guaifenesin (Coldrex broncho), pozor u astmatiků – může dojít k náhlému zhoršení dýchání, vhodné podání dávky β_2 mimetika fenoterol (Berodual), ipratropium bromid (Atrovent) před nástupem účinku ICHE	ambroxol (Mucosolvan)
Interní onemocnění	antirevmatika (penicilamin, chlorochin), blokátory kalciových kanálů, betablokátory, antiarytmika, statiny	
Antiepileptika	fenytoin, fenobarbital, diazepam, karbamazepin, ethosuximid	gabapentin a pregabalin jsou rizikové, ale občas se používají při neuropatické bolesti, zmiňován není Depakine, Keppra, Lamictal
Imunologické	Immodin, Imudon, Luivac, BronchoVaxon	Viregyt K – někdy brán také jako rizikový, ale běžně se užívá
Anticholinergika	biperiden (Akineton), oxybutinin (Uroxal, Ditropan), propiverin (Mictonorm), ...	
Anestetika	prokain	mesokain
Další	nikotinové náplasti, žvýkácké gumy, kontrastní látky (vzácně), riluzol (Rilutek), antihistaminika (Dithiaden), codein	cetirizin (Zyrtec®) a další novější antihistaminika
Očkování	obecně až na výjimky nedoporučujeme	při dobré stabilizaci stavu – očkování u rizikové populace, hl. proti tetanu
Rehabilitace	teplé procedury, některá elektrolyčba a magnet	