

Asociácia myasténie gravis a chronickej inflamatórnej demyelinizačnej polyneuropatie (CIDP) – kazuistika

Ivan Martinka, Andrea Hergottová, Katarína Sitárová, Miriam Sosková, Peter Špalek
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UN Bratislava – Ružinov

Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie nervovo-svalového spojenia vyvolané cirkulujúcimi protilátkami, ktoré interferujú so štruktúrami a funkciami neuromuskulárnej platničky. Chronická inflamatórna demyelinizačná polyneuropatia (CIDP) je imunitne sprostredkovaná polyradikuloneuropatia, pri ktorej dochádza k primárnemu poškodeniu myelínovej pošvy periférnych nervov bunkovými a humorálnymi autoimunitnými mechanizmami. Pri dlhšom priebehu neliečeného ochorenia vzniká sekundárna axonálna degenerácia.

V našej práci prezentujeme vzácnu asociáciu troch autoimunitných ochorení u jedného pacienta: MG, CIDP a autoimunitnej tyreoiditídy. Pre túto kombináciu ochorení sme ordinovali do liečby prednizón, ktorý je liekom prvej voľby u MG aj CIDP. Zároveň sme pre generalizovanú MG ordinovali inhibitor acetylcholinesterázy a azatioprín. Touto liečbou sme dosiahli dlhodobú farmakologickú remisiu MG. Zlepšila sa aj CIDP, ale pri znižovaní dávok prednizónu došlo k exacerbácii a progresii CIDP. Preto sme ordinovali chronicko-intermitentnú liečbu intravenóznym imunoglobulínom, ktorou sme dosiahli zlepšenie a stabilizáciu klinického obrazu CIDP.

Kľúčové slová: myasténia gravis, CIDP, diagnostika, imunosupresívna liečba, intravenózne imunoglobulín

Association of myasthenia and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) – Case Report

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease of the neuromuscular junction caused by circulating antibodies that interfere with the structures and functions of neuromuscular junction. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is an immune-mediated polyradiculoneuropathy. In CIDP, the autoimmune cellular and humoral mechanisms cause primary damage of the myelin sheath of peripheral nerves. In prolonged course of untreated CIDP secondary axonal degeneration occurs.

In our work we present rare association of three autoimmune diseases in one patient: MG, CIDP, and autoimmune thyroiditis. Because of combination of these diseases we have administered prednisone, which is the first line treatment both for CIDP and MG. At the same time we have administered acetylcholinesterase inhibitor and azathioprine as treatment for generalized MG. We have achieved long – term pharmacological remission of MG with this treatment. CIDP had also improved in the first months of therapy. But after lowering of prednisone doses the exacerbation and progression of CIDP had occurred. Therefore we have started with chronic – intermittent therapy with intravenous immunoglobulin. With this treatment we have achieved stabilization and improvement of clinical picture of CIDP.

Keywords: myasthenia gravis, CIDP: diagnosis, immunosuppressive therapy, intravenous immunoglobulin

Neurológia 2016; 11 (2): 91-93

Úvod

Myasténia gravis (MG) je autoimunitne podmienené ochorenie nervovo-svalového spojenia. Manifestuje sa svalovou slabosťou a chorobnou únavnosťou, ktorá môže postihovať rôzne svalové skupiny^(1,2,3). Typické pre MG je kolísanie intenzity slabosti počas dňa, zvýraznenie slabosti po svalovej záťaži, zlepšenie po oddychu^(2,3). MG môže postihnúť akúkoľvek svalovú skupinu, preto je klinický obraz MG veľmi variabilný.

Chronická inflamatórna demyelinizačná polyneuropatia (CIDP) je autoimunitná polyradikuloneuropatia^(4,5,6). V typických prípadoch nájdeme symetrické motorické a senzitivne postihnutie všetkých štyroch končatín^(5,6,7). Základným kritériom CIDP je progresia ťažkostí a klinického obrazu minimálne počas dvoch mesiacov (osem týždňov). Progresia môže byť chronická s pozvoľným alebo atakovitým zhoršovaním, zriedka sa vyskytuje relaps – remitujúca forma^(5,6,7).

V kazuistike prezentujeme pacienta, u ktorého sme zaznamenali vzácnu asociáciu troch autoimunitných ochorení: MG, CIDP a au-

toimunitnej tyreoiditídy. Cieľom práce je poukázať na ich diagnostiku, a najmä na nutnosť kombinovanej imunoterapie, ktorá bola potrebná k zvládnutiu myasténie gravis a závažnej formy CIDP.

Kazuistika

64-ročný muž liečený na artériovú hypertenziu a nodóznou strumu na podklade autoimunitnej tyreoiditídy. Autoimunitná tyreoiditída bola diagnostikovaná v roku 2008, prejavovala sa hypofunkciou štítnej žľazy. Pacient dlhodobo užíva substitučnú liečbu L-thyroxínom v dávke 50 µg denne.

Od roku 2009 pacient pociťoval postupne sa zväzňujúce parastézie plosiek nôh, pocit stuhnutia prstov nôh, slabosť dolných končatín a nestabilitu pri chôdzi. Lekára pre tieto ťažkosti nevyhľadal. V decembri 2011 sa objavila nová symptomatika: sťaženie žuvanie a hryzenie tuhej potravy, poruchy artikulácie a fonácie pri dlhšom hovorení. Na jar 2012 sa pridali intermitentný pokles oboch očných viečok a diplopia, pocit patologickej únavy, intolerancie fyzickej námahy.

V júni 2012 bol pacient odoslaný na hospitalizáciu na naše pracovisko. Neurologickým vyšetrením sme zistili nielen príznaky typické pre MG (dysfónia a dysartria zhoršujúca sa pri dlhšom rozhovore, semiptóza viečok, diplopia pri pohľade doprava, chabosť mimického svalstva, abnormálna unaviteľnosť končatinového svalstva), ale aj príznaky typické pre polyneuropatiu (chabá kvadruparéza akcentovaná distálne, globálna šlachovo-okosticová areflexia, mierna hypotrofia m. quadriceps bilaterálne, taktilná hypestézia od polovice lýtok nadol, porucha vibračnej citlivosti na všetkých končatinách, porucha polohocitu a pohybcitu na dolných končatinách). Pri farmakologickom reparačnom teste sme po podaní neostigmínu intravenózne zaznamenali výrazné subjektívne a objektívne zlepšenie stavu pacienta: upravila sa porucha reči, semiptóza viečok a diplopia. Nízko-frekvenčnou repetitívnou stimuláciou (3 Hz) n. axillaris sme pri snímaní z m. deltoideus zistili signifikantný dekrement amplitúdy a arey CMAP vo 4. odpovedi o 18 %, čo potvrdilo diagnózu MG. Definitívne sme MG potvrdili vyšetrením titra protilátok proti acetylcholínovému receptorom (AChR), ktorý bol vyšší ako 32 nmol/l (norma do 0,3 nmol/l). CT mediastína s kontrastnou látkou bolo v norme, bez známkov tymómu. Kondukčnými štúdiami sme zistili známky senzomotorickej prevažne demyelinizačnej polyneuropatie spĺňajúcej elektrodiagnostické kritériá EFNS/PNS z roku 2010 pre istú CIDP. V natívnej EMG boli prítomné aj známky sekundárneho axonálneho poškodenia. Pri likvorologickom vyšetrení bola dominantným nálezom výrazná hyperproteinorachia (2147 mg/l), ostatné výsledky vyšetrenia cerebrospinálneho likvoru boli v norme. V laboratórnom skríningu sme v sére zistili normálne hladiny hormónov štítnej žľazy, kreatínkinázy, myoglobínu, pokojového a pozáťažového laktátu, vitamínu B₁₂ a folátov. Titre protilátok pri gluténovej senzitivite (protilátky proti gliadínu, endomýziu, transglutamináze) boli negatívne. Elektroforézou bielkovín séra sme nezistili M – gradient. Negatívne boli aj sérologické vyšetrenia (HIV, vírusy hepatitídy, borélie).

U pacienta sme podľa klinických príznakov, priebehu a výsledkov laboratórnych a elektrofyziologických vyšetrení stanovili diagnózu séropozitívnej generalizovanej MG a CIDP. Vznik CIDP predchádzal o dva roky vznik myasténie gravis.

Počas hospitalizácie v júni 2012 sme ordinovali inhibitor acetylcholinesterázy (Mestinon 60 mg 4-krát denne) a kombinovanú perorálnu imunosupresívnu liečbu (Prednison 100 mg denne, Imuran 100 mg denne). Po mesiaci liečby došlo u pacienta k navodeniu remisie MG. Počas prvých mesiacov liečby sme dosiahli aj stabilizáciu a mierne zlepšenie CIDP. Preto sme od augusta 2012 pristúpili k postupnému znižovaniu dávok prednizónu. Pri znížení dávky na 60 mg denne v januári 2013 sme zaznamenali exacerbáciu CIDP. Subjektívne sa pacient sťažoval na bolesti stehien, parestézie rúk, kĺče v svalstve dolných i horných končatin. Objektívne sme zistili prehĺbenie chabej kvadruparézy – zvýraznila sa slabosť dolných končatin distálne aj proximálne, prehĺbila sa porucha jemnej motoriky rúk. EMG vyšetrením sme potvrdili progresiu nálezu, najmä vo vodivostných štúdiách. Zaznamenali sme výraznejšie spomalenie rýchlosti vedenia a predĺženie latencií F vln v nervoch horných končatin. Vzhľadom na exacerbáciu CIDP po znížení dávky prednizónu sme v apríli 2013 ordinovali intravenóznym imunoglobulín (IVIg) v dávke 0,4 g/kg/deň počas 5 dní (celková dávka 200 g) s prechodom na chronickú udržiavaciu liečbu v dávke 30 g v 4–5 týždňových intervaloch. Dávky prednizónu sme postupne znižovali, aktuálne pacient užíva 20 mg denne. V indikácii pre MG je dlhodobo ordinovaná udr-

žiavacia imunosupresívna liečba azatioprínom v dávke 100 mg denne. Všeobecne je známe, že imunosupresívny účinok azatioprínu nemá na CIDP žiadny efekt⁸.

Pri liečbe IVIg-om sa zastavila progresia CIDP a neskôr došlo k miernemu zlepšeniu – zlepšila sa najmä jemná motorika rúk, slabosť dolných končatin sa zlepšila len mierne. Ustúpili kĺče, zmiernili sa parestézie končatin.

MG je v trvalej farmakologickej remisii na uvedených dávkach azatioprínu (100 mg/deň) a prednizónu (20 mg/deň).

Diskusia

Asociácia MG a CIDP je vzácna, v odbornej literatúre je popísaných len niekoľko prípadov⁽⁹⁻¹⁵⁾. U nášho pacienta sa ako prvé autoimunitné ochorenie manifestovala autoimunitná tyreoiditída v roku 2008. Od roku 2009 sa u pacienta vyvíjali príznaky CIDP, v roku 2011 sa pridružila myasténia gravis.

Pre diagnostiku MG je veľmi významná správna interpretácia anamnézy a klinického obrazu. Typická je svalová slabosť rôznych svalových skupín menlivej intenzity zhoršujúca sa opakovanou alebo prolongovanou záťažou konkrétnej svalovej skupiny^(2,3,16). Diagnostický význam má nález patognomického dekrementu amplitúdy a arey CMAP pri nízko-frekvenčnej repetitívnej stimulácii (3 Hz) a nález signifikantne predĺženého jitra a/alebo blokovania pri single fibre EMG – SFEMG^(2,3,16). Diagnosticky významný je aj nález pozitívneho titra protilátok proti AChR alebo svalovo špecifickej kináze (MuSK) v sére pacienta^(2,3,16,17). U nášho pacienta sme diagnózu MG potvrdili na základe typickej anamnézy a klinického obrazu (fluktuujúca slabosť deglutinačného, mastikátorného, okohybného, artikuláčného a fonačného svalstva), na základe signifikantného poklesu arey a amplitúdy CMAP vo 4. odpovedi pri repetitívnej stimulácii, jednoznačne pozitívneho farmakologického reparačného testu a vysoko pozitívneho titra protilátok proti AChR v sére (> 32 nmol/l).

V klinickej praxi sa pri diagnostike CIDP používajú EFNS/PNS diagnostické kritériá. Pozostávajú zo systému klinických, elektrodiagnostických, podporných a vylučujúcich kritérií⁽¹⁸⁾. U nášho pacienta boli splnené klinické kritériá pre typickú CIDP (proximálna a distálna svalová slabosť a senzitivná porucha na všetkých končatinách, šlachovo-okosticová areflexia na všetkých končatinách, progresia stavu trvajúca dlhšie ako osem týždňov) a elektrodiagnostické kritériá pre istú CIDP (znížená rýchlosť vedenia v kmeni troch nervov, predĺžená DML v troch nervoch, predĺžená latencia F vlny v dvoch nervoch, nevybavná F vlna v troch nervoch).

V liečbe generalizovanej séropozitívnej MG je indikovaný inhibitor acetylcholinesterázy a kombinovaná imunosupresívna liečba: prednizón v dávke ≥ 1 mg/kg s postupným znižovaním dávok po dosiahnutí klinického zlepšenia a azatioprin v dávke 2-3 mg/kg^(2,3,19). Veľkoobjemové plazmaferézy a IVIg sú akútnou intervenčnou liečbou, ktorá nenahrádza základnú dlhodobú imunosupresívnu liečbu^(2,3,20). U nášho pacienta sme kombinovanou imunosupresívnu liečbu (Prednison 100 mg/deň, Imuran 100 mg/deň) navodili po mesiaci liečby trvalú farmakologickú remisiu MG. Po dvoch mesiacoch liečby sme pristúpili k postupnému znižovaniu dávok prednizónu pri pravidelných kontrolách klinického stavu pacienta. Azatioprin je dlhodobo indikovaný v dávke 100 mg ako udržiavacia liečba séropozitívnej MG.

Liečba CIDP sa riadi závažnosťou klinického obrazu a terapeutickou reakciou na liečbu prvej voľby. U klinicky ľahších a stredne ťažkých foriem CIDP je indikovaná dlhodobá perorálna kortikote-

rapia. Úvodná dávka prednizónu je 1-1,5 mg/kg s postupným znižovaním po dosiahnutí klinického zlepšenia^(18,19,21,22,23). IVIg je ako liečba prvej voľby indikovaný pri klinicky ťažkých formách CIDP (s obrazom ťažkej chabej kvadruparézy) a čisto motorických formách CIDP. IVIg ako liečba druhej voľby je indikovaný u pacientov refraktérnych na kortikoterapiu alebo so závažnými nežiaducimi účinkami kortikoterapie. IVIg sa v úvode liečby podáva počas 5 dní v dávke 0,4 g/kg/deň. Ak sa dosiahne zlepšenie stavu, pristupujeme k chronickej intermitentnej liečbe v dávke 0,4 g/kg počas jedného dňa v intervale 3–5 týždňov. Určenie časového intervalu medzi jednotlivými dávkami závisí od individuálneho posúdenia^(18,19,20,21,23,24). U nášho pacienta sme ordinovali po stanovení diagnózy CIDP prednizón v dávke 100 mg denne (zároveň užíval aj azatioprin indikovaný pre MG, ktorý je však v liečbe CIDP neúčinný). Po počiatočnom miernom zlepšení príznakov CIDP došlo v januári 2013 po znížení dávok prednizónu na 60 mg/deň ku klinickým a elektrofyziologickým prejavom exacerbácie CIDP. Preto sme ordinovali liečbu IVIg-om. Touto liečbou sme dosiahli zastavenie progresie a neskôr aj mierne zlepšenie CIDP. Skutočnosť, že sme pri liečbe CIDP dosiahli len parciálny efekt, je spôsobená pomerne dlhým časovým intervalom bez liečby (od vzniku CIDP v roku 2009 po diagnostikovanie CIDP v júni 2012). Počas tohto obdobia okrem demyelinizačných zmien vznikli aj ireverzibilné zmeny periférnych nervov – sekundárna axonálna degenerácia.

Literatúra

1. Simpson, JA. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. In *Walton, JN. Disorders of voluntary muscles*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1981, 585-624
2. Špalek P. Myasténia gravis (minimonografia). *Ces Slov Neurol Neurochir* 2008; 71/104(1): 7-23
3. Piřha J. Myasthenia gravis. *Med Praxi* 2015;12(3):121-125
4. Dyck PJ, Prineas J, Pollard J. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In *Dyck PJ, Thomas PK. Peripheral neuropathy*, 3rd edn. Philadelphia: WB Saunders; 1993, 1498–1517
5. Bednařik J. Chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie. *Neurol praxi* 2016; 17(1): 16-21
6. Ambler Z. Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (CIDP). In *Ambler Z. Poruchy periferních nervů*. Praha: Triton, 2013, 291-300
7. Kurča E, Špalek P. Diagnostika CIDP. *Ces Slov Neurol Neurochir* 2010; 73/106(4): 458
8. Špalek P, Kurča E. Imunoterapia CIDP. *Ces Slov Neurol Neurochir* 2010; 73/106(4):468-469
9. Mori M, Kuwabara S, Nemoto Z, Tamura N, Hattori T. Concomitant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and myasthenia gravis following cytomegalovirus infection. *J Neurol Sci* 2006; 240(1-2):103-106
10. Weinreb H, Klein J, Kupersmith M. Ocular myasthenia gravis and chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *NY State J Med* 1986;86:439–42.
11. Inatsu A, Ohi T, Shioya K, Matsukura S. A case of myasthenia gravis occurring in the period of remission of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Rinsho Shinkeigaku* 1992;32(8): 878–889 [Japanese].
12. Patwa HS, Fecko JF, Goldstein JM. Concurrent myasthenia gravis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1996;19:1059–1060
13. Kimura K, Nezu A, Kimura S, Otsuki N, Kobayashi T, Nomura Y et al. A case of myasthenia gravis in childhood associated with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neuropediatrics* 1998;29(2):108–112

Záver

U nášho pacienta sa vyskytla vzácna kombinácia troch autoimunitne podmienených ochorení: MG, CIDP, autoimunitná tyreoiditída. Diagnózu MG a CIDP sme potvrdili na základe splnenia špecifických diagnostických kritérií pre obe ochorenia. V úvode liečby sme ordinovali kombinovanú imunosupresívnu liečbu (Prednison, Imuran), ktorou sme dosiahli farmakologickú remisiu MG. Pri znižovaní dávok prednizónu došlo k exacerbácii CIDP, preto sme ordinovali liečbu IVIg-om. Z prognostického hľadiska je u oboch ochorení zásadná včasná diagnostika a následne správna ordinácia adekvátnej imunoterapie v dostatočne účinných dávkach, ktorou sa zamedzí ireverzibilnému poškodeniu nervovo-svalovej platničky (MG) a periférnych nervov (CIDP).

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Ivan Martinka
 Centrum pre neuromuskulárne ochorenia
 Neurologická klinika SZU a UN Bratislava – Ružinov
 Ružinovská 6
 826 06 Bratislava
 e-mail: ivan.martinka@gmail.com

14. Tam DA, Chalmers A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and myasthenia gravis. *J Child Neurol* 1999; 14:478–479
15. Shankar V, Sayeed ZA. Myasthenia gravis with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy—a case report. *Neurol India* 1999;47: 78–79
16. Špalek P. Klinická diagnostika myasténie gravis. *Neurológia* 2011;6(3):1-7
17. Špalek P. Myasténia gravis – autoimunitné spektrum a imunopatogenetická klasifikácia. *Neurológia* 2009;4(1):10-14
18. Van den Bergh PYK, Hadden RMD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society – First Revision. *European Journal of Neurology* 2010; 17: 356–363
19. Špalek P. Základné princípy terapie kortikosteroidmi pri autoimunitných neuromuskulárnych ochoreniach. *Neurol praxi* 2011;12(6):384-388.
20. Špalek P. Intravenózne imunoglobulín v liečbe autoimunitných neurologických ochorení. *Neurol praxi* 2011;12(6):398-402
21. Yun MS, Chan A, Gold R. Standard and escalating treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011; 4(3): 193–200
22. Ambler Z. Liečba prvej voľby u CIDP. Kortikoidy alebo IVIg? Kortikoidy jako léčba 1. voľby u CIDP. *Neurol praxi* 2013; 14(4):220-221
23. Bright RJ, Wilkinson J, Coventry BJ. Therapeutic option for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *BMS Neurology* 2014; 14: 26–33
24. Bednařik J, Voháňka S, Ehler E, Ambler Z, Piřha J, Vencovský J, et al. Standard pro léčbu pacientů s autoimunitními nervosvalovými onemocněními intravenózním lidským imunoglobulinem a plazmaferézou. *Ces Slov Neurol N* 2010; 73: 579–586.