

Myastenická kríza – základné princípy imunoterapie a intenzivistického manažmentu

Peter Špalek¹, Egon Kurča²

¹Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU a UNB, Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov

²Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika JLF UK a UNM, Martin

Myastenická kríza je život ohrozujúca manifestácia myasténie gravis, ktorá je definovaná respiračnou insuficienciou vyžadujúcou použitie invazívnej alebo neinvazívnej ventilácie. Myastenická kríza je dôsledkom slabosti respiračného svalstva, ale môže byť zapríčinená aj bulbárnou slabosťou s kolapsom horných dýchacích ciest. V súčasnosti myastenická kríza vzniká približne u 5% pacientov. V minulosti v ére pred imunosupresívnou liečbou a intervenčnou imunoterapiou vznikala u 50–60% pacientov. Myastenická kríza vzniká obvykle v prvých 2–3 rokoch priebehu ochorenia. Neskoré určenie správnej diagnózy myasténie gravis a neskorá ordinácia imunosupresívnej liečby patria k častým príčinám vzniku myastenických kríz. Na vzniku myastenických kríz sa ako špecifické trigery spolupodieľajú respiračné infekty. Vyššie riziko pre vznik myastenickej krízy majú pacienti s anamnézou prekonanej myastenickej krízy, s výraznou myastenickou symptomatológiou, orofaryngeálnou slabosťou, pacienti s nedostatočnou imunosupresívnou liečbou. Väčšina myastenických kríz nevzniká akútne, čo poskytuje možnosť preventívnych terapeutických zásahov. Hroziaca myastenická kríza sa prejavuje bulbárnymi príznakmi a zhoršovaním respiračných funkcií. Nutná je hospitalizácia na JIS, sledovanie myastenickej symptomatológie a stavu vitálnych funkcií. V liečbe preferujeme pred plazmaferézou (PE) intervenčnú imunoterapiu IVIG-om pre jeho priamy účinok do autoimunitných mechanizmov myasténie a pre priaznivý bezpečnostný profil. Základom liečby hroziacej myastenickej krízy je súčasná ordinácia kombinovanej imunosupresívnej liečby v účinných dávkach.

Rozvinutá myastenická kríza. Pri jej vzniku je rozhodujúci stupeň postihnutia diafragmy a ostatných respiračných svalov. Spolupodieľa sa aj mechanické obmedzovanie ventilácie v dôsledku slabosti orofaryngeálneho svalstva, v dôsledku stridoru pri slabosti hlasiviek a z nedostatočného klírensu bronchiálnej sekrécie.

Liečba myastenickej krízy vyžaduje úzku spoluprácu neurológa (riadi intervenčnú imunoterapiu a imunosupresívnu liečbu) a lekára intenzívnej medicíny. Liečba respiračného zlyhávania u pacientov, ktorí nemajú výraznú hyperkapniu, môže byť dostačujúca podporná ventilácia (BiPAP). Súčasne je ordinovaná intenzívna imunoterapia – IVIg a kombinovaná imunosupresia s cieľom predísť intubácii a nutnosti riadenej ventilácie. U pacientov s výraznou hyperkapniou a nedostatočne účinnou podpornou ventiláciou je indikovaná mechanická ventilácia. Ak sa očakáva krátkodobé trvanie mechanickej ventilácie, môže sa preferovať orotracheálna intubácia. Pri predpoklade dlhodobiejšieho trvania UPV je indikovaná tracheostómia, ktorá zabezpečuje pre dýchacie cesty lepší komfort. Ak je prítomná aj výrazná bulbárna symptomatológia, intubácia a nazogastrická sonda zabráňujú vzniku aspiračnej pneumónii. Pri krízovom zvládaní rozvinutej myastenickej krízy preferujeme IVIg pred PE. Terapeutický efekt IVIG-u je časovo obmedzený na 3–6 týždňov, preto zásadný terapeutický význam má súčasná ordinácia kombinovanej imunosupresívnej liečby (prednizón a azatioprín/cylosporín) v dostatočne účinných dávkach. Letalita pacientov s myastenickou krízou vďaka účinnej imunoterapii a intenzivistickej liečbe klesla pod 5%, pričom je významne ovplyvňovaná vysokým vekom a komorbiditou. Myastenické krízy neovplyvňujú dlhodobú prognózu, mnohí pacienti majú myasténiu gravis v dobrom klinickom stave – klinická remisia, farmakologická remisia, výrazné dlhodobé zlepšenie na udržiavacej imunosupresívnej liečbe (zvyčajne azatioprín).

Prevenčia myastenických kríz. Efektívna udržiavacia imunosupresívna liečba je z dlhodobého hľadiska najúčinnnejšou prevenciou vzniku myastenických kríz, aj akútnych exacerbácií myasténie gravis. U jednotlivých pacientov je dôležitá identifikácia a eliminácia faktorov, ktoré sú schopné vyvolať akútne zhoršenia myastenickej symptomatológie.

Kľúčové slová: hroziaca a rozvinutá myastenická kríza, intervenčná imunoterapia (IVIg), kombinovaná imunosupresívna liečba, intenzivistický manažment, podporná ventilácia, tracheostómia, UPV

Myasthenic crisis – basic principles of immunotherapy and intensive care management

Myasthenic crisis is a life-threatening manifestation of myasthenia gravis defined by respiratory insufficiency that requires the use of invasive or non-invasive ventilation. This is often the result of respiratory muscle weakness but can also be due to bulbar weakness with upper airway collapse. Nowadays, myasthenic crisis occurs in approximately 5% of patients. In the past, before the era of immunosuppressive treatment and interventional immunotherapy the occurrence of myasthenic crisis was high up to 50-60% of patients. Myasthenic crisis occurs usually within the first 2 to 3 y of the disease course. Late appraisal of correct myasthenia gravis diagnosis and late application of immunosuppressive treatment are often causes of myasthenic crises onset. Many crises have a specific trigger with respiratory infections being most common. MG patients with history of myasthenic crisis, severe disease, oropharyngeal weakness and thymoma appear to be at higher risk. Most episodes of myasthenic crisis do not occur suddenly, providing a window of opportunity for prevention. The main symptom of imminent myasthenic crisis is a rapidly progressive weakness of the respiratory and bulbar muscles. The detection of red flags and the dynamic deterioration of symptoms entail admission to the intensive care unit. Due to bulbar symptoma with aspiration and/or respiratory insufficiency, early intubation to

secure the airway is essential. Interventional immunotherapy (IVIg) is an acute causal treatment. At the same time, immunosuppression with corticosteroids and azathioprine/cyclosporine should be initiated or optimized. Lethality in myasthenic crisis is at present less than 5% due to highly effective immunotherapy and intensive care management. Myasthenic crisis does not appear to affect long-term prognosis as many patients are able to eventually achieve good myasthenia gravis control. From long-term aspect efficient maintenance immunosuppressive treatment is the most effective prevention of myasthenic crisis. In patients it is very important to identify and eliminate the factors, which are able to cause acute deterioration of myasthenia gravis symptomatology.

Keywords: imminent and developed myasthenic crisis, interventional immunotherapy (IVIg), combined immunosuppressive treatment, intensive care management, supportive ventilation, tracheostomy, mechanical ventilation

Neurologia 2024; 19 (1): 5-10

Úvod

Myastenická kríza je najzávažnejšia život ohrozujúca manifestácia myasténie gravis, ktorá je definovaná respiračnou insuficienciou vyžadujúcou použitie invazívnej alebo neinvazívnej pľúcnej ventilácie. Okrem slabosti respiračného svalstva môže byť myastenická kríza zapríčinená aj bulbárnou slabosťou s kolapsom horných dýchacích ciest. V článku predstavujeme prehľad najčastejších príčin vzniku myastenickej krízy, klinické symptómy vývoja hroziacej myastenickej krízy a klinické príznaky rozvinutej myastenickej krízy. Poukazujeme na základné princípy intervenčnej imunoterapie, kombinovanej imunopresívnej liečby a intenzivistického manažmentu myastenickej krízy, nevyhnutnosť úzkej spolupráce špecializovaného neurológa a lekára intenzívnej medicíny.

Myastenická kríza – príčiny vzniku

1. Akútna fulminantná myasténia gravis s rýchlym vývojom do myastenickej krízy v priebehu niekoľkých dní, prípadne 2–3 týždňov^(1,2,3,4,5,6,7). Vyskytuje sa vzácné. Jej príčinou je akútny vznik intenzívneho komplexného autoimunitného procesu, ktorý v priebehu niekoľkých dní, prípadne 2–3 týždňoch, spôsobí masívnu štrukturálnu a funkčnú alternáciu kritického počtu (cca 70%) acetylcholínových receptorov na postsynaptickej platničke s generalizovanou myastenickou symptomatológiou, vrátane postihnutia bulbárneho a respiračného svalstva. Pri AChR pozitívnej myasténie gravis autoprotilátky spôsobujú priamo štrukturálnu a funkčnú deštrukciu AChR na postsynaptickej platničke – **obrázok 1B**^(1,2,8,9,10).

Pri MuSK pozitívnej MG nedochádza k štrukturálnej deštrukcii AChR a ani postsynaptickej platničky. MuSK hrá zásadnú úlohu v správnom vývoji neuromuskulárneho spojenia. Autoprotilátky proti MuSK narušujú dôležitú signálnu cestu, jej súčasťou je tiež low density-related protein 4^(1,4,8,9,11,12,13,14). Táto signálna cesta je potrebná k normálnemu vývoju a syntéze AChR na postsynaptickej platničke. Autoprotilátky proti MuSK nespôsobujú štrukturálnu degradáciu AChR a postsynaptickej platničky^(2,4,8,9,11,12,13,14). Dôsledkom MuSK autoprotilátok dochádza k poruche syntézy AChR, po kritickom znížení ich počtu na postsynaptickej platničke vzniká porucha neuromuskulárnej transmisie. Klinicky sa manifestuje MG, pri hyperakútnom vývoji vzniká myastenická kríza⁽¹⁴⁾.

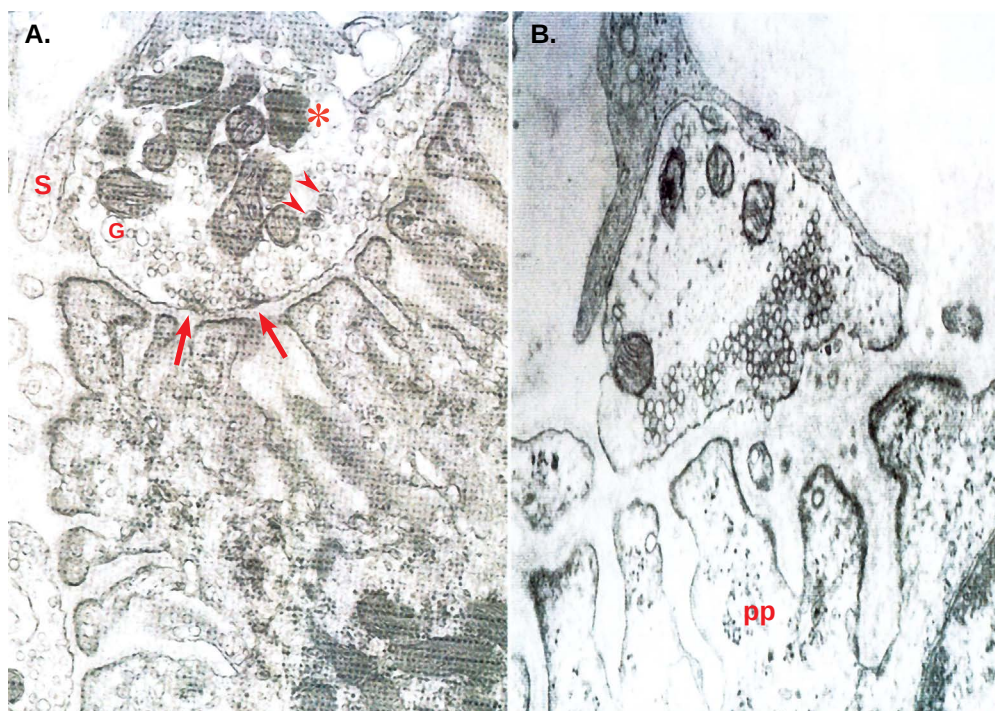
2. Dlhé trvanie od vzniku myasténie gravis do určenia správnej diagnózy a začatia liečby predstavujú významný rizikový faktor pre vznik myastenických kríz^(2,13,15). Zdraví jedinci majú na jednej postsynaptickej platničke 30 miliónov acetylcholínových receptorov – **obrázok 1A**^(1,2,10,16). S trvaním

nediagnostikovanej a neliečenej myasténie gravis sa zväčšuje rozsah ireverzibilných štrukturálnych zmien postsynaptickej platničky a klesá počet funkčných acetylcholínových receptorov (**obrázok 1B**). Súčasne sa obmedzujú prirodzené regeneračné schopnosti postsynaptických acetylcholínových receptorov, ktorými disponujú zdraví jedinci. Pri poklese acetylcholínových receptorov pod kritickú hranicu 70 % ich počtu, je obmedzená aj prirodzená regeneračná schopnosť AChR^(2,9,10,16). Výsledkom je znížená funkčná rezerva (tzv. safety factor) neuromuskulárnej transmisie, preto ľahko dochádza k zhoršeniu myastenickej symptomatológie, k akútnym exacerbáciám myasténie a v najťažších prípadoch ku vzniku myastenickej krízy^(2,3,9,10,17). Pacienti, ktorí sú liečení účinnými dávkami imunopresívnej liečby, majú funkčnú rezervu neuromuskulárnej transmisie len nevýznamne zníženú, prirodzené regeneračné schopnosti AChR sú dobre zachované, preto pacienti nemajú manifestné myastenické príznaky^(2,9,10,11,17,18).

3. Pacienti dlhodobo nedostatočne liečení nízkymi dávkami imunopresívnych prípravkov. Objektívne mávajú chronickú myastenickú symptomatológiu rôznej intenzity^(2,8,11,12). Rôzne spúšťače – infekty, najčastejšie respiračné, hypokaliémia, hormonálne vplyvy (puerpérium, hyperprolaktémia), farmaká s inhibičným vplyvom na neuromuskulárnu transmisiu spôsobujú zhoršovanie myastenickej symptomatológie^(2,11,19,20,21,22,23,24,25). U závažných stavoch môžu viesť k vývoju myastenickej krízy. Rekurentné infekty sa vyskytujú u významne starších pacientov. Pneumónia je najčastejšou infekciou a *Klebsiella pneumoniae* najčastejším patogénom. U starších jedincov sú prítomnosť hlbokkej venóznei trombózy, diabetes mellitus, malígnym tymóm, anémia, hypokaliémia a hypoalbuminémia významne asociované s rizikom reinfekcií^(20,23,26).

4. Medicínsky neadekvátne, nesprávne zásahy do imunopresívnej liečby. Ide o pacientov, u ktorých sa imunopresiou a/alebo tymeptomíou rýchlo dosiahlo výrazné zlepšenie klinického stavu alebo dokonca farmakologická remisia. Ak neurológ považuje v týchto situáciách myasténiu gravis chybné za úplne vyliečenú a ordinuje rýchle znížovanie dávok imunopresívnej liečby, pacienta vystavuje riziku akútnych exacerbácií myasténie gravis, pri náhlom vysadení liečby aj vzniku myastenickej krízy^(2,11,13,18,27). Pri znížení dávok imunopresívnych prípravkov je nutná dispenzarizácia pacientov, pravidelné kontroly klinického stavu po každom znížení dávky imunopresívneho prípravku a/alebo prednizónu. Rýchle znížovanie dávok imunopresívnych preparátov vedie k aktivácii komplexných autoimunitných mechanizmov, dôsledkom je zhoršenie myasténie, akútne exacerbácie myasténie gravis s rizikom vývoja do myastenickej krízy.

Obrázok 1. Neuromuskulárne spojenie – elektrónmikroskopický pohľad (Podľa A.G.Engel: The neuromuscular junction. In: Neuromuscular junction disorders. Handbook of Clinical Neurology. Vol. 91. Elsevier, New York 2008: 103-147)



A. NORMÁLNE NEUROMUSKULÁRNE SPOJENIE (NMS)

a) Normálne tvarované štruktúry presynaptického zakončenia motoneurónu.

* – mitochondrie; S – výbežok Schwannovej pošvy; G – Golgiho aparát; \\\ vezikuly s molekulami acetylcholínu

b) Normálna synaptická štrbina (††) medzi presynaptickou a postsynaptickou časťou NMS

c) Normálna postsynaptická časť so sekundárnymi záhybmi (junkčné záhyby), na vrchole záhybov a v ich ústiach sú čiernou líniou (chrenová peroxidáza) znázornené postsynaptické acetylcholinové receptory (AChR), na 1 postsynaptickej platničke sa nachádzca 30 miliónov AChE

B. ŤAŽKO DEŠTRUOVANÁ NMS autoprotiátkami proti AChR

V náleze dominujú výrazné štrukturálne zmeny postsynaptickej časti NMS:

1. Výrazne deformovaná postsynaptická platnička (pp)
2. Výrazne deštruované sekundárne synaptické záhyby (junkčné záhyby)
3. Výrazná redukcia počtu postsynaptických AChR v oblasti záhybov a postsynaptickej platničky

5. Zlá kompliance pacientov s myasténiou gravis

- Niektorí pacienti, ak pri výraznom klinickom zlepšení alebo po dosiahnutí farmakologickej remisie zaznamenali, že nemajú žiadne subjektívne myastenické ťažkosti, sa považovali/považujú za vyliečených. Ordinovanú imunosupresívnu liečbu napriek poučeniu, že musí byť vysadzovaná postupne v nízkych dávkach, vysadili náhle^(2,23,24). Závažné myastenické krízy s rýchlou generalizáciou a progresiou sme u týchto pacientov zaznamenávali v 20. storočí⁽²⁶⁾. Spolupráca pacientov sa postupne zlepšovala. V 21. storočí sme myastenické krízy v dôsledku náhleho vysadenia imunosupresívnej liečby pacientmi už nezaznamenali^(29,30).
- Odmietanie imunosupresívnej liečby^(19,20). Dôsledkom sú postupné zhoršovania myasténií alebo ťažké exacerbácie myasténie gravis. V roku 2022 sme diagnostikovali AChR séropozitívnu myasténiu gravis u mladej ženy, ktorá aj na nátlak matky azatioprín nezačala užívať. Pacientka odmietala kontroly. Matka jej podávala homeopatiká. Asi po 6 mesiacoch bola hospitalizovaná s akútnym vznikom myastenickej krízy s proťahovaným priebehom, ktorá sa zvládla kombináciou intervenčnej imunoterapie (IVIg) a kombinovanej imunosupresívnej liečby.

Myasténia kríza – príznaky klinického vývoja

Hroziacia myastenická kríza

Prejavuje sa bulbárnymi príznakmi a zhoršovaním respiračných funkcií.

Varovné príznaky (*red flags*) hroziacej myastenickej krízy sú^(4,5,6,7,12):

- zvýraznenie slabosti faciobulbárnych svalov,
- neschopnosť prehĺtať,
- nemožnosť odkašľať,
- nepokoj pacienta,
- nástup dušnosti,
- rýchle plytké dýchanie.

Pri vývoji hroziacej myastenickej krízy sú vitálne funkcie pacienta ohrozené^(2,5,6,26):

1. Slabosťou respiračných svalov. Postihnutie diafragmy a interkostálnych svalov spôsobujú neschopnosť expanzie pľúc, hypoventiláciu a slabý kašeľ.
2. Slabosťou orofaryngeálneho svalstva, ktorá môže viesť k aspirácii sekrécie a neschopnosti klírensu bronchiálnej sekrécie.

Hroziaca myastenická kríza vyžaduje^(5,6,17,26,30,31):

1. monitorovanie respiračných funkcií:

- vitálna kapacita pľúc (VKP),
- sledovanie krvných plynov je nepostačujúce. Hypoxia a hyperkapnia sa pri myasténii gravis vyvíjajú v neskorom štádiu respiračnej dekompenzácie, keď je VKP výrazne znížená a pacientom spôsobuje nielen námahové, ale už aj pokojové dyspnoe,
- kritériom pre intubáciu je vitálna kapacita < 15 ml/kg; VKP < 700 ml.

2. monitorovanie bulbárnej insuficiencie. Dysfágia sa testuje lyžičkou vody. Ak sa pacient rozkašle, svedčí to o aspirácii. Indikované je zavedenie nazogastrickej sondy.

Hroziaca myastenická kríza vyžaduje hospitalizáciu pacienta na JIS, optimálne na KAIM, ARO. Nevyhnutné je starostlivé sledovanie závažnosti myastenickej symptomatológie, sledovanie stavu vitálnych funkcií a pravidelné monitorovanie VKP.

Rozvinutá myastenická kríza

Pri vzniku respiračného zlyhania sa spoluuplatňujú^(3,4,5,6,7,30):

- stupeň postihnutia diafragmy a ostatných respiračných svalov,
- mechanické obmedzovanie ventilácie v dôsledku slabosti orofaryngeálneho svalstva,
- stridor pri slabosti hlasiviek,
- nedostatočný klírens bronchiálnej sekrécie,
- bulbárna insuficiencia, dysfágia,
- aspirácia.

Myastenická kríza – terapeutický manažment

Úspešné zvládnutie myastenickej krízy vyžaduje úzku spoluprácu špecializovaného neurológa a špecializovaného lekára intenzivistickej medicíny.

Liečba respiračného zlyhávania

1. *Pacienti, ktorí nemajú výraznú hyperkapniu*^(32,4,5,6,7,30,32):

- podporná ventilácia (BiPAP) môže byť dostačujúca,
- súčasne je indikovaná intervenčná imunoterapia IVIG-om a kombinovaná imunosupresívna liečba (prednizón a azathioprin/cyklosporín) v účinných dávkach s cieľom predísť intubácii a nutnosti riadenej pľúcnej ventilácie.

2. *Pacienti s respiračnou insuficienciou, výraznou hyperkapniou a nedostatočne účinnou podpornou ventiláciou*^(3,4,5,6,7,32):

- indikovaná je mechanická ventilácia,
- orotracheálna intubácia je preferovaná, ak sa očakáva krátke trvanie mechanickej ventilácie,
- tracheostómia je indikovaná pri predpoklade dlhodobiejšieho trvania umelej pľúcnej ventilácie (UPV), tracheostómia zabezpečuje lepší komfort pre dýchacie cesty.

3. *Indikácia pre intubáciu*^(2,3,4,5,6,32):

- pokles vitálnej kapacity < 15 ml/kg = VKP pokles pod 700–800 ml ešte pred vznikom signifikantnej hypoxie a hyperkapnie,
- ak je prítomná výrazná bulbárna symptomatológia, intubácia a nazogastrická sonda zabráňujú vzniku aspiračnej pneumónie.

Farmakologická liečba myastenickej krízy

A. Symptomatická liečba

- *Inhibítory acetylcholinesterázy (ICHE)*

Väčšina pracovísk ICHE vysadzuje počas trvania mechanickej ventilácie, lebo môžu zvýrazňovať bronchiálnu sekréciu, čo môže mať negatívny vplyv na pulmonálne funkcie. Pri predávkovaní ICHE môže dôjsť až k cholínergnej kríze, ktoré sa v súčasnosti vyskytujú len zriedka.

B. Patogenetická liečba – imunoterapia

- *Intervenčná imunoterapia – intravenózne imunoglobulín, plazmaferéza.*
- *Kombinovaná imunosupresívna liečba – prednizón a azathioprin alebo cyklosporín.*

Imunoterapia rozvinutej myastenickej krízy

Intervenčná imunoterapia

• *Intravenózne imunoglobulín* jednoznačne preferujeme pred plazmaferézou. IVIg predstavuje kauzálnu patogenetickú intervenčnú imunoterapiu, má priamy účinok na autoimunitný proces, znižuje produkciu autoprotílátok proti AChR alebo MuSK^(2,4,6,11,13,27,29,31,32,44). IVIg pôsobí na všetkých úrovniach imunitného systému. Táto vlastnosť IVIG-u vysvetľuje, prečo je účinný pri autoimunitných neuromuskulárnych ochoreniach s veľmi rozdielnym uplatňovaním celulárnych, humorálnych mechanizmov a komplementového systému v ich imunopatogenéze. Heterogénne pleiotropné účinky IVIG-u sa uplatňujú na rôznych úrovniach imunitného systému (tabuľka 1). IVIg ako intervenčná imunoterapia je liečbou 1. voľby pri rozvinutej myastenickej kríze a aj pri hroziacej myastenickej kríze. V týchto život ohrozujúcich stavoch podávame IVIg v dávke 0,4/kg/deň počas 5 dní. Hlavnými prednosťami IVIG-u v liečbe myastenickej krízy sú rýchly nástup intenzívneho imunosupresívneho efektu a priaznivý bezpečnostný profil. IVIG môže byť ordinovaný v gravidite, aj u detí. Jedinou kontraindikáciou pre IVIG je akútna renálna insuficiencia.

Tabuľka 1. Hlavné mechanizmy účinkov IVIG-u pri autoimunitných neuromuskulárnych ochoreniach^(32,44)

Blokáda a modulácia FC receptorov na makrofágoch
Neutralizácia antiidiotypových protílátok
Inhibícia tvorby autoprotílátok
Modulácia cytokinínov
Redukcia komplementom sprostredkovaného poškodenia
Modulácia T-celulárnych funkcií

• *Plazmaferéza* je len symptomatická liečba, ktorá eliminuje z krvného obehu autoprotílátky proti AChR a MuSK, ale nemá žiadny vplyv na autoimunitný proces, ktorý produkuje autoprotílátky proti AChR a MuSK^(9,32). Plazmaferéza eliminuje zo séra aj ďalšie cirkulujúce substancie. Napr. eliminuje albumín, spôsobuje hypalbuminémiu, ktorá musí byť kontinuálne substituovaná. PE má riziko vzniku viacerých komplikácií. Absolútne je kontraindikovaná v gravidite. Riziková je u detí a vo vyššom

veku. Vysoko riziková je pri myasténii a myastenických krízach so zápalovými komplikáciami. Absolútnou kontraindikáciou pre PE je myasténia gravis komplikovaná sepsou^(30,32,33). PE pôsobí negatívne aj elimináciou liekov zo séra, vrátane antibiotík, vtedy zhoršuje klinický stav pacientov aktiváciou zápalových infekčných ochorení.

Kombinovaná imunosupresívna liečba

IVIG predstavuje veľmi účinnú intervenčnú imunoterapiu, ale pre biologický polčas eliminácie 3–5 týždňov je jeho intenzívny terapeutický účinok relatívne krátky. Preto súčasne s IVIGom je vždy ordinovaná kombinovaná imunosupresívna (prednizón a azatioprín alebo cyklosporín) v účinných dávkach, ktoré majú z dlhodobého hľadiska rozhodujúci význam pre priaznivú prognózu pacientov s myastenickou krízou^(2,8,10,11,13,17,33).

Myastenická kríza vzniká zvyčajne v prvých 2–3 rokoch priebehu ochorenia. Myasténia gravis býva správne diagnostikovaná, ale pre ordináciu nízkych dávok imunosupresívnych prípravkov máva pretrvávajúcu manifestnú myastenickú symptomatológiu. U týchto pacientov môže dôjsť k vývoju myastenickej krízy vyvolanej identifikovateľnými spúšťačmi, ale aj bez zjavnej príčiny. Pri klinickom obraze hrozacej alebo rozvinutej myastenickej krízy je nutné okamžite ordinovať kúru IVIG-om a súčasne upraviť liečbu imunosupresívnymi prípravkami^(10,11,17,22,31,32,34). Treba zvýšiť dennú dávku azatioprínu na 3 mg/kg telesnej hmotnosti^(8,9,10,17,33). Prednizón býva zvyčajne po 1–2 rokoch liečby vysadený, preto je potrebná jeho ordinácia podľa hmotnosti pacienta^(2,8,10,18,33). Ak po kúre IVIGu a úprave ordinácie kombinovanej imunosupresívnej liečby pacient ešte aj po 2 týždňoch vyžaduje UPV, indikovaná je druhá 5 dňová kúra IVIGom^(30,32). Následne sa prejaví synergický účinok kombinovanej imunosupresívnej liečby s účinkom IVIG-u, klinický stav sa zlepší a pacienta možno postupne odpojiť od UPV^(6,7,13,32).

Pri akútnej fulminantnej myasténii gravis s rýchlym vývojom do myastenickej krízy sa urgentne ordinuje kúra IVIGom a kombinovaná imunosupresívna liečba prednizón s cyklosporínom^(10,35). Prednizón sa ordinuje v dávke 1,2 mg/kg telesnej hmotnosti a cyklosporín v dávke 3–5 mg/kg telesnej hmotnosti^(10,18,34,35). Cyklosporín dokáže zabezpečiť zo všetkých imunosupresívnych farmák najrýchlejší nástup intenzívneho imunosupresívneho účinku^(10,17,35). Azatioprín má výborný imunosupresívny efekt, ale jeho nástup môže byť pomalý, niekedy sa uplatní až po niekoľko týždňov a myastenická kríza môže mať protiahované trvanie. Cyklosporín má rovnako intenzívny imunosupresívny účinok ako azatioprín, jeho veľkou výhodou je, že sa uplatňuje hneď v prvých dňoch po nasadení. Pri liečbe kúrou IVIGu a kombinovanej imunosupresii prednizón a cyklosporín dochádza k rýchlemu synergickému nástupu imunosupresívnych účinkov s potlačením autoimunitných mechanizmov, nástupom rýchlejšieho klinického zlepšovania a odpojením pacienta od UPV^(4,7,10,32,35).

K terapeutickému manažmentu myastenickej krízy patrí^(4,5,6,7,23,32):

- liečba sekundárnych, najmä zápalových komplikácií (pneumónia),

- vyvarovať sa ordinácii farnák s inhibičným vplyvom na nervovosvalový prenos a farmakám s provokačným vplyvom na bronchiálnu sekréciu,
- počas myastenickej krízy podávať farmaká cez nazogastrickú sondu.

Intenzivistická liečba myastenických kríz

Každý pacient, ktorý je v myastenickej kríze na UPV viac ako 48–72 hodín, dostane infekciu dýchacích ciest. Často sa vyvinie VAP – ventilator-associated pneumónia. Nevyhnutná je antibiotická liečba. Lekári našich KAIM postupujú podľa odporúčaní Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Inf Dis 2016; 63: 61-111⁽³⁶⁾.

Kritériá pre odpájanie pacienta od mechanickej ventilácie po zlepšení stavu v myastenickej kríze^(3,4,5,6,7,32):

- zlepšovanie svalovej sily,
- vitálna kapacita presahuje 10 ml/kg telesnej hmotnosti,
- negatívna inspiračná sila presahuje – 20 cm H₂O,
- saturácia O₂ je v norme,
- pacient nemá žiadnu infekciu, ani iné závažnejšie medicínske komplikácie.

Myastenické krízy – prognóza

Letalita pri myastenických krízach v ére pred imunosupresívnou terapiou a intervenčnou imunoterapiou (IVIG, PE) dosahovala 60–70 %. V súčasnosti pri dodržiavaní základných princípov imunoterapie a intenzivistického manažmentu letalita pri myastenických krízach klesla na 4–5%, rozhodujúco ju ovplyvňuje vyšší vek a komorbidita.

Z historického hľadiska bolo rozhodujúce zavedenie kortikosteroidov a imunosupresívnych prípravkov do liečby myasténie gravis koncom 70. a začiatkom 80. rokov 20. storočia^(37,38,39,40,41,42,43). Dosiahlo sa zlepšovanie klinických stavov myastenikov, znížil sa výskyt myastenických kríz, letalita pri myastenických krízach klesala pozvoľne. Situáciu nepriaznivo ovplyvňovali problémy s obmedzenou dostupnosťou IVIG-u. Zásadná zmena nastala v trvalom zlepšení dostupnosti IVIG-u v prvej dekáde 21. storočia^(29,30,32). Pri dodržiavaní základných princípov intervenčnej imunoterapie, kombinovanej imunosupresívnej liečby a vysoko odbornej intenzivitickej starostlivosti letalita klesla pod < 5 %, významne ju ovplyvňuje komorbidita a vyšší vek.

Vyhlásenie o bezkonfliktnosti: nemáme potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia
Národné expertízne centrum pre zriedkavé
neuromuskulárne ochorenia
Neurologická klinika UNB a SZU,
Univerzitná nemocnica Bratislava – Ružinov
Ružinovská 6, 826 01 Bratislava
e-mail: peter.spalek@seznam.cz

Literatúra

1. Engel AG. The neuromuscular junction. In: *Neuromuscular junction disorders*, Ed, A.G.Engel. *Handbook of clinical Neurology*. Vol 91, Elsevier, Endinburg, London, New York 2008: 103-148. Rabinstein AA. Acute neuromuscular respiratory failure. *Continnum (Minneapolis)* 2015; 21: 1324-1345.
2. Špalek P. Myasténia gravis (minimonografia). *Ces Slov Neurol Neurochir* 2008; 71/104: 7-23.
3. Türk M, Weber I, Vogt-Ladner G, Schröder R, Winterholler M. Diaphragmatic dysfunction as the presenting symptom in neuromuscular disorders: A retrospective longitudinal study of etiology and outcome in 30 German patients. *Neuromuscular Disorders* 2018; 28: 484-490.
4. Neumann B, Stetefelds HR, German Myasthenic Crisis Study Group. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: a multicentric analysis of 250 cases. *Neurology* 2020; 94: e299-313.
5. Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. *Neurohospitalist*. 2011; 1: 16-22.
6. Stetefeld H, Schroeter M. Myasthenic crisis. *Neurological Research and Practice* 2019; 1: 1-19.
7. Claytor B, Cho S-M, Li Y. Myasthenic crisis. *Muscle Nerve* 2023; 68: 8-19.
8. Melzer N, Ruck T, Fuhr P et al. Clinical features, pathogenesis and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol* 2016; 283: 1473-1494.
9. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015; 14: 1023-1036.
10. Špalek P. Imunosupresívna liečba myastenie gravis – update 2022. *Neurológia* 2023; 18(1): 14-20.
11. Schneider-Gold Ch, Gilhus NE. Advances and challenges in the treatment of myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Dis* 2021; 14: 1-12.
12. Špalek P, Bobek R, Kečkeš Š, Martinka I. Dvojito séropozitívna myasténia gravis s autoprotilátkami proti AChR a proti MuSK – double trouble. *Neurológia* 2023; 18 (1): 46-50.
13. Špalek P, Kečkeš Š, Martinka I, Otrubová V. Naše skúsenosti s diagnostikou a liečbou MuSK pozitívnej myasténie gravis v SR – súbor 55 pacientov. *Neurológia* 2023; 18 (3): 133-139.
14. König N, Stetefeld HR, Dohmen C, Mergenthaler Ph, Kohler S, Schönerberger S. MuSK-antibodies are associated with worse outcome in myasthenic crisis requiring mechanical ventilation. *J Neurol* 2021; 268: 4824-4833.
15. Mevius A, Jöres L, Biskup J et al. Epidemiology and treatment of myasthenia gravis: a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany. *Neuromusc Dis* 2023; 33: 324-333.
16. Slater CR. Reliability of neuromuscular transmission and how it is maintained. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 91. *Neuromuscular junction disorders*. Ed. A.G.Engel, Elsevier. Edinburgh 2008: 27-102.
17. Lascano AM, Lalive PH. Update in immunosuppressive therapy of myasthenia gravis. *Autoimmunity Reviews* 2021; 20; <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102712>.
18. Kaminski HJ. Treatment of Myasthenia Gravis. In: *Myasthenia gravis and related disorders*. Humana Press, Ed. H.J. Kaminski New York 2019: 157-183.
19. Piňha J, a kol. Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového prenosu. Maxdorf, Jesenius, Praha 2010: 1-377.
20. Chien CY, Chang CW, Liao MF et al. Myasthenia gravis and independent risk factors for recurrent infection: a retrospective cohort study. *BMC Neurol* 2023; 23 (1).doi: 10.1186/s12883.023-03305-3.
21. Špalek P, Sosková M, Podaný P et al. Myasténia gravis, diabetes insipidus a hyperprolaktinémia u 27-ročnej ženy. *Ces Slov Neurol Neurochir* 2010; 73/106 (4): S 466-467.
22. Martinka I, Špalek P. Ťažké exacerbácie myastenie gravis v tehotenstve a puerpériu. *Neurológia* 2017; 12 (1): 20-22.
23. Gummi RR, Kukulka NA, Deroche CB, Govindarajan R. Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2019; 60: 693-699.
24. Sali I, Rodhouse HB, Barst S. Myasthenic crises in setting of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *J Clin Anesth* 2020; 67: 110001.
25. Špalek P, Martinka I, Otrubová V et al. Myasténia gravis a pandémia COVID-19 v Slovenskej republike. *Neurológia* 2021; 16: 66-72.
26. Wang Y, Huan X, Thu X et al.: Independent risk factors for in-hospital outcome of myasthenic crisis. *Therap Adv Neurol Dis* 2024, February 9.
27. Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe myasténie gravis – kazuistika a odporúčania pre prax. V: *Terapeutické využitie intravenózných imunoglobulínov – príklady z praxe*. Ed. P. Pružinec a kol. Bonus Bratislava 2011: 67-71.
28. Špalek P. Management of acute life-threatening forms of myasthenia gravis. Abstracts: Second Congress of Paneuropean Society of Neurology, and Congress in the Decade of the Brain. Vienna 1991: 48.
29. Špalek P. Myasténia gravis a týmus. V: *Princípy chirurgie*. Eds. Siman J, Kothaj P, Haruštiak S et al. Bratislava, Slovak Academic Press 2010: 679-686.
30. Špalek P, Yaghi A, Martinka I, Veverka J. Základné princípy manažmentu myastenických kríz v Centre pre NMO a KAIM UN Bratislava (2007-2019) – výsledky a prognóza. *Via practica* 2020; 17 (S1): 9-11.
31. Arsura, Bick A, Brunner NG. High-dose intravenous immunoglobulin in management of myasthenia gravis. *Arch Int Med* 1986; 146: 1365-1368.
32. Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe myasténie gravis. *Neurológia* 2018; 13: 53-58.
33. Wiendl H, Meisel A et al. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k. Leitlinie, 2022, DGD, in: *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Online: www.dgn.org/leitlinien.
34. Alhaidar, Abumurad S, Soliven K et al. Current treatment of myasthenia gravis. *J Clin Med* 2022; 11, 1597. <https://doi.org/10.3390/jcm11061597>
35. Bonifati DM, Angelini C. Long-term cyclosporine treatment in a group of severe myasthenia gravis patients. *J Neurol* 1997; 224: 542-547.
36. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M et al. Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia 2016: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Inf Dis* 2016; 63: 61-111.
37. Warmolts R, Engel NK: Benefit from alternate-day Prednisone in myasthenia gravis. *N Engl J. Med* 1972; 285: 17-19.
38. Oosterhuis HJGH. Erfahrungen mit Glukokortikoiden. In: *Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse*. George Thieme Verlag. Stuttgart 1977: 103-108.
39. Špalek P, Lisý L. Myasthenia gravis – liečba Prednizonom. *Čs Neurol Neurochir* 1982; 45/60: 418-424.
40. Balzereit F. Erfahrungen mit Azathioprintherapie. In: *Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse*. George Thieme Verlag. Stuttgart 1977: 103-108.
41. Mertens HG, Hertel G, Reuther O et al. The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive drugs (azathioprine). *Ann NY Acad Sci* 1981; 377: 691-699.
42. Špalek P, Lisý L. Long-term immunosuppressive therapy in 134 myasthenia gravis patients. *J Neurol Sci* 1990; 98 (Suppl. 4): 415-416.
43. Kuks JB, Djojoatmodjo S, Oosterhuis HJ. Azathioprine in myasthenia gravis. Observation in 41 patients and a review of literature. *Neuromusc Disord*. 1991; 1: 423-431.
44. Tavee J, Brannagan TH, Lenihan MW, Muppidi S, Kellermeyer L, Donofriou PD AANEM. Updated consensus statement: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders report of the AANEM ad hoc committee. *Muscle Nerve* 2023 June 5. DOI: 10.1002/mus.27922.