

## KLINICKÁ DIAGNOSTIKA MYASTÉNIA GRAVIS

Peter Špalek

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia

Neurologická klinika SZU a UNB, Bratislava-Ružinov

Myasténia gravis (MG) je autoimunitné ochorenie spôsobené autoprotílátkami proti postsynaptickým acetylcholíovým receptorom (AChR) alebo proti svalovo špecifickej kináze (MuSK) na nervosvalovom spojení. Autoprotílátky vedú k poruche nervosvalového prenosu, ktorá spôsobuje slabosť a unaviteľnosť v priečne pruhovanom svalstve. Pre MG sú klinicky charakteristické zmeny v intenzite svalovej slabosti. Svalová slabosť sa typicky zhoršuje pri prolongovanej záťaži postihnutých svalov a zhoršuje sa v popoludňajších a večerných hodinách. MG zvyčajne začína izolovanými príznakmi a v priebehu niekoľkých týždňov a mesiacov sa rozširuje na ďalšie svaly. Postihnuté môžu byť okulárne, tvárové, bulbárne, pletencové, šijové, trupové, končatinové a respiračné svaly v rôznych kombináciách a v rôznej intenzite. Ptóza a/alebo diplopia sú najčastejšími iniciálnymi príznakmi asi u 50% pacientov s MG. Ťažkosti s hryzením, žuvaním, prehĺtaním alebo s artikuláciou a fonáciou sú prvými príznakmi MG asi u 15-20% pacientov. Slabosť a unaviteľnosť proximálneho končatinového svalstva je prvým príznakom MG cca u 15% pacientov. U 10-15% pacientov je iniciálnym symptómom slabosť niektorej izolovanej svalovej skupiny – extenzory šije, flexory bedrového kĺbu, extenzory prstov na rukách, extenzory nohy a prstov, vzácne sa vyskytuje aj izolované postihnutie respiračného svalstva. Priebeh MG je variabilný, obvykle progredujúci s generalizáciou myastenickej symptomatológie. Včasné stanovenie diagnózy MG a voľba optimálneho terapeutického postupu sú rozhodujúcimi faktormi, ktoré ovplyvňujú prognózu pacientov s MG. S trvaním MG sa rozsah ireverzibilných zmien postsynaptickej platničky a AChR zväčšuje, a súčasne sa obmedzujú ich prirodzené regeneračné schopnosti. Preto pri neskorom určení diagnózy MG, a tým pri oneskorenej liečbe, je nádej na úplné vyličenie alebo podstatné zlepšenie klinického stavu podstatne menšia ako v iniciálnych štádiách ochorenia. Diagnóza MG je vysoko suspektná u pacientov s anamnézou svalovej slabosti kolísavej intenzity a abnormálnej unaviteľnosti, ktoré sa zvyrazňujú v priebehu dňa a pri svalovej záťaži. Objektívne neurologické vyšetrenie, vrátane špecifických testov, musí byť zamerané na detekciu svalovej slabosti v špecifických svalových skupinách. Diagnostické metodiky, ktoré potvrdzujú diagnózu MG, sú reparačný farmakologický test, nález signifikantného dekrementu pri nízkofrekvenčnej repetitívnej stimulácii (3 Hz) a najmä dôkaz protílátok proti AChR alebo proti MuSK.

**Kľúčové slová:** myasténia gravis, svalová slabosť a unaviteľnosť, myastenické príznaky, klinická diagnostika, špecifické testy

### CLINICAL DIAGNOSIS OF MYASTHENIA GRAVIS

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disorder caused by autoantibodies to the postsynaptic acetylcholine receptors (AChR) or to muscle specific kinase (MuSK) at the neuromuscular junction. Autoantibodies are responsible for a defect in neuromuscular transmission, causing the characteristic fluctuating weakness and exhaustibility in voluntary muscles. Characteristic clinical features of MG are changes in severity of weakness over brief periods. The muscle weakness is typically worsening after prolonged use of affected muscles and also as the day goes on. Usually, MG begins with few isolated signs and extends to other muscles within a few weeks to a few months. Ocular, facial, bulbar, shoulder, neck, trunk, limb and respiratory muscles may be involved in varying combinations and degrees of severity. Ptosis and/or diplopia are the most common initial symptoms in about 50% of patients. Difficulty in chewing, swallowing, or talking is the initial symptom in 15-20% of patients. Weakness and exhaustibility of proximal limb muscles is a presenting symptom in 15% of patients. In about 10-15% patients the initial symptoms are due to weakness of single muscle groups, such as neck extensors, hip flexors, finger extensors or ankle dorsiflexors. The course of MG is variable, but commonly progresses over the time. An early diagnosis of MG and early optimal immunotherapy are of crucial importance for prognosis of MG patients. With longer MG duration the extent of irreversible structural changes of postsynaptic end-plate and AChR becomes greater and, at the same time, their natural regenerative abilities are limited. Therefore, in cases of late MG diagnosis and late MG treatment the possibility to achieve remission or marked improvement is significantly lower in comparison to initial MG stages. The diagnosis of MG should be strongly suspected by history of fluctuating muscle weakness and exhaustibility, which are usually increasing as the day goes on and on the muscle exertion. Physical examination of patients with suspected MG must be performed by the means, including specific tests, of detecting varying weakness in specific muscle group. Diagnostic procedures that confirm the diagnosis of MG are intravenous administration of neostigmin, EMG and presence of autoantibodies to AChR or to MuSK.

**Key words:** myasthenia gravis, muscle weakness and exhaustibility, myasthenic signs and symptoms, clinical diagnosis, specific tests

Neurológia 2011; 6 (3): 110-116

## Úvod

Pre prognózu pacientov s myasténiou gravis (MG) má rozhodujúci význam včasné určenie správnej diagnózy a včasná ordinácia optimálnej dostatočne účinnej imunoterapie. MG má veľmi variabilnú symptomatológiu, môže napodobňovať rôzne neurologické a iné ochorenia, a spôsobovať značné diferenciálne diagnostické problémy. Relatívne veľká časť pacientov je odosielaná na naše pracovisko s pomerne dlhým časovým intervalom od vzniku prvých myastenických príznakov. Pri dlhodobjšom trvaní nediagnostikovanej a neliečenej MG autoimunitné mechanizmy spôsobujú závažné štrukturálne zmeny na postsynaptických acetylcholinových receptoroch, postsynaptickej platničke a obmedzujú prirodzené schopnosti regenerácie acetylcholinových receptorov<sup>(1,2,3,4)</sup>. Preto je pochopiteľné, že pri neskorom určení správnej diagnózy a pri neskorej ordinácii optimálnej imunoterapie sú prognostické vyhliadky týchto pacientov horšie ako u pacientov so včasne diagnostikovanou a adekvátne liečenou MG.

Určenie diagnózy u pacientov s rozvinutou generalizovanou symptomatológiou je pomerne jednoduché. V ostatných prípadoch správne určenie diagnózy MG spôsobuje často značné problémy. Autoimunitný proces môže postihnúť akýkoľvek sval a svaly v najrôznejšej kombinácii, a tak myasténiou gravis pri kolísavjej intenzite svojich príznakov môže imitovať rôzne neurologické a iné ochorenia. Z katamnestickej štúdií v Holandsku, Anglicku, Dánsku, USA a na Slovensku vyplýva, že až u 45-80 % pacientov býva MG najprv chybné diagnostikovaná<sup>(1,4,5)</sup>. Z chybných diagnóz pripadá 1/3 na nesprávne neurologické diagnózy, 1/3 na psychiatrické diagnózy a 1/3 na ostatné diagnózy.

EMG metodiky majú v diagnostike MG limitovaný význam<sup>(1,3,5)</sup>. Signifikantný dekrement pri nízkofrekvenčnej repetitívnej stimulácii sice špecificky svedčí pre MG, ale vyšetrenie má relatívne nízku senzitivitu vyplývajúcu z faktu, že vyšetrované končatinové svaly nemusia byť, najmä v iníciaľných štádiách MG, postihnuté myastenickým procesom a preto sa v nich zisťujú normálne nálezy bez dekrementu. Single fiber electromyografia je pri MG diagnosticky preceňovaná metodika. Má sice vysokú senzitivitu, ale súčasne nízku špecificitu, čo významne obmedzuje jej diagnostický prínos.

Cieľom tohto článku je poukázať na možnosti klinickej diagnostiky myasténiou gravis v podmienkach ambulantnej neurologickej praxe. Myasténiou gravis má určité anamnestické charakteristiky a formy klinickej manifestácie, ktoré umožňujú s vysokou pravdepodobnosťou predpokladať diagnózu myasténiou gravis. K určení diagnózy významne napomáhajú špecifické klinické testy na myasténiou a repa-

račný farmakologický test. Diagnózu MG potvrdzuje nález pozitívneho titra autoprotilátok proti AChR alebo proti MuSK.

## Myasténiou gravis - epidemiologické charakteristiky

Myasténiou gravis postihuje jedincov oboch pohlaví, v ktoromkoľvek veku, bez rasovej, etnickej a socioprofesionnej predilekcie. Podľa literárnych údajov sa prevalencia myasténiou pohybuje od 80 do 140 na 1 milión populácie a ročná incidencia 7-15 nových prípadov na 1 milión obyvateľov<sup>(1,2,3,5,6)</sup>. V slovenskom Centre pre myasténiou gravis evidujeme od r. 1979 k 31. 12. 2011 1697 pacientov s MG. Priemerná ročná incidencia myasténiou gravis na Slovensku za obdobie posledných 10 rokov (2001-2010) je 14,9 nových prípadov na 1 milión obyvateľov. Údaje o incidencii a prevalencii MG majú stúpajúcu tendenciu, sú podmienené významným zlepšením diagnostiky a liečby MG, a tiež narastajúcim výskytom autoimunitných ochorení.

MG vzniká častejšie u žien ako u mužov v pomere 3:2<sup>(2,3,5,6,7)</sup>. V minulosti sa MG považovala za ochorenie mladého veku, najmä u žien. V posledných 2-3 desaťročiach sa vek pri vzniku MG posunul u mužov aj u žien do vyšších vekových skupín. Vek pri vzniku MG u žien má 2 vrcholy. MG u žien najčastejšie vzniká vo veku 10-30 rokov a vo veku 50-70 rokov. U mužov sa MG až v 70 % manifestuje vo veku nad 50 rokov. V detskom veku, pred 15. rokom života, vznikala MG ešte v nedávnej minulosti asi u 10 % pacientov<sup>(1,8)</sup>. V posledných rokoch podiel detí na celkovom počte pacientov s myasténiou klesol pod 5 %.

## Myasténiou gravis - klinický obraz

Klinické prejavy MG sú veľmi variabilné v dôsledku značných interindividuálnych rozdielov v distribúcii, intenzite a vývoji myastenickej symptomatológie. Tieto rozdiely sú podmienené rôznou intenzitou a rôznym časovým uplatňovaním heterogénnych autoimunitných mechanizmov v imunopatogenéze a patofyziológii MG. Správne určenie diagnózy MG je pre neurológa vždy veľkou výzvou. Všeobecne možno konštatovať, že MG sa manifestuje svalovou slabosťou, ktorá je združená s abnormálnou unaviteľnosťou pri fyzickej záťaži. Tieto ťažkosti sa upravujú, často len čiastočne, v pokoji a po podaní inhibítorov cholinesterázy. V **tabuľke 1** je prehľad klinických charakteristík MG a v **tabuľke 2** prehľad faktorov, ktoré môžu provokovať manifestáciu alebo zhoršenie myastenickej symptomatológie. V iníciaľnom štádiu MG môže byť postihnutý ktorýkoľvek sval, ale určité svalové skupiny bývajú predilekčne postihnuté.

**Tabuľka 1.** Myasténiou gravis - klinická charakteristika

• svalová slabosť
• svalová unaviteľnosť
• predilekčné postihnutie určitých svalových skupín
• kolísanie intenzity svalovej slabosti, myastenických príznakov
• zhoršovanie slabosti svalovou záťažou
• zlepšovanie v kľude
• pozitívny reparačný farmakologický test

**Tabuľka 2.** Faktory provokujúce manifestáciu alebo zhoršenie myasténiou gravis

• fyzická námaha
• febrilné stavy, najmä akútne infekty horných dýchacích ciest
• aplikácia liekov zhoršujúcich nervosvalový prenos (magnézium i.v. !)
• operácie v celkovej anestéze
• hormonálne vplyvy (menštruácia, šesťonedelie, hyperprolaktinémia)
• teplo, horúčavy
• emočná záťaž, psychický stres

### Okulárne príznaky

Myasténia gravis sa v iníciaľnom štádiu manifestuje asi u 50 % pacientov s okulárnymi príznakmi<sup>(1,2,3,5,6,7)</sup>. Vonkajšie okohybné svaly majú určité vlastnosti, ktoré predstavujú predispozíciu k ich častému manifestnému postihnutiu pri MG<sup>(3,6,9)</sup>. Patrí k nim:

- Už mierna slabosť niektorého z okohybných svalov spôsobuje diplopiu vychýlením vizuálnych osí.
- Okohybné svaly majú v porovnaní s ostatnými svalmi menšie motorické jednotky, resp. malý počet svalových vlákien v jednej motorickej jednotke.
- Okohybné svaly majú na postsynaptických platničkách nižšiu denzitu ACh receptorov, a tým aj nižšiu funkčnú rezervu („safety factor“) neuromuskulárnej transmisie.

Pacienti s postihnutím vonkajšieho okohybného svalstva sa subjektívne sťažujú na dvojité videnie a/alebo na pokles jedného alebo oboch horných viečok. Intenzita diplopie a ptózy v priebehu dňa kolíše, najvýraznejšia je zväčša vo večerných hodinách. V úvode sa diplopia a pokles viečka môžu manifestovať len v krátkodobých epizódach provokovaných vizuálnou záťažou (práca s počítačom, sledovanie televízie, čítanie, šoférovanie), alebo oslnením, náhlym osvitom<sup>(3,5,6,7)</sup>. Zriedkavo pacienti udávajú rozmazané videnie, ktoré je prejavom oslabenia akomodačného svalstva. Prolongovaná vizuálna záťaž a oslnenie zhoršujú aj trvalo prítomnú diplopiu a ptózu. Viacerí pacienti pozorujú, že v prítomnosti alebo pri nosení tmavých okuliarov sa diplopia a pokles viečok zmierňujú.

Objektívne je prítomná unilaterálna alebo bilaterálna ptóza. Intenzita poklesu viečok často kolíše aj počas samotného neurologického vyšetrenia. Obojstranný pokles horných viečok je zvyčajne asymetrický (**obrázok 1**).

U myastenikov s diplopiou zisťujeme poruchy pohyblivosti očných bulbov rôznej intenzity a charakteru. Myastenickým procesom môže byť postihnutý jeden sval alebo viaceré okohybné svaly s rôznou kombináciou a intenzitou<sup>(2,3,5,6,7)</sup>. Preto poruchy okulomotoriky pri MG majú veľmi variabilnú klinickú manifestáciu. Môžu imitovať infranukleárne lézie okohybných nervoch, rôzne supranukleárne poruchy okulomotoriky, aj internukleárnu oftalmoplégii. Diplopia pri MG môže byť horizontálna, vertikálna alebo diagonálna. Charakter a intenzita diplopie sa v priebehu dňa môžu meniť.

Asi u 10 % pacientov s okohybnou symptomatológiou nedôjde ku generalizácii myastenických symptómov ani po 3-4 rokoch trvania, ide o lokalizovanú okulárnu formu MG. Vo vzácných prípadoch môže dôjsť ku generalizácii okulárnej formy MG aj po viacročnom trvaní ochorenia.

Pri podozrení na myastenickú etiológiu okohybných ťažkostí sa diagnosticky používajú *špecifické záťažové testy*, ktoré umožnia demaskovať latentnú svalovú slabosť alebo zvýrazniť už prítomnú svalovú slabosť.

- **Gorelickov príznak** sa vyšetruje pri bilaterálnej asymetrickej ptóze (**obrázok 2**). Pacienta vyzveme, aby sa pozeral nahor a prstom pasívne dvíhame viečko na strane výraznejšej ptózy (**obrázok 3**). Pri MG dochádza na kon-

tralaterálnej strane v priebehu niekoľkých sekúnd k zvýrazneniu poklesu horného viečka, resp. až k uzavretiu očnej štrbiny (**obrázok 3**). Gorelickov fenomén je špecificky pozitívny len pre asymetrickú ptózu pri MG<sup>(3,11)</sup>. Pri asymetrickej ptóze inej etiológie (endokrinné oftalmopatie, oftalmoplégia plus syndróm, okulárna myozitída, Millerov-Fisherov syndróm, atď.) Gorelickov príznak nie je nikdy prítomný. Patofyziologická podstata Gorelickovho príznaku pri myasténii gravis nie je úplne jasná.

**Obrázok 1.** Ptóza vľavo, semiptóza vpravo, slabosť mimického svalstva



**Obrázok 2.** Asymetrická ptóza - pred vyšetrením Gorelickovho príznaku



**Obrázok 3.** Pozitívny Gorelickov príznak - na strane výraznejšej ptózy (vľavo) pasívna elevácia viečka prstom spôsobila kontralaterálne (vpravo) zvýraznenie poklesu viečka



- **Simpsonov test** sa vyšetruje pri unilaterálnej alebo bilaterálnej ptóze miernej intenzity<sup>(5,6)</sup>. Pacient fixuje pohľad nahor a do 1 minúty dochádza k zvýrazneniu ptózy.
- **„Sleep“ test** sa vyšetruje pri unilaterálnej aj bilaterálnej ptóze<sup>(6)</sup>. Pacient zatvára na 3-5 minút oči, po otvorení očí je evidentné zlepšenie ptózy.
- **„Ice pack“ test** - na zavreté ptotické viečko priložíme kocku zabaleného ľadu<sup>(12)</sup>. Po 1 minúte pozorujeme zlepšenie ptózy. Chlad má facilitujúci vplyv na nervosvalový prenos. Naopak, teplo má inhibičný vplyv a je dobre známe, že pacienti s generalizovanou MG zle tolerujú horúčavy<sup>(1,12)</sup>.

#### Príznaky postihnutia mimického svalstva

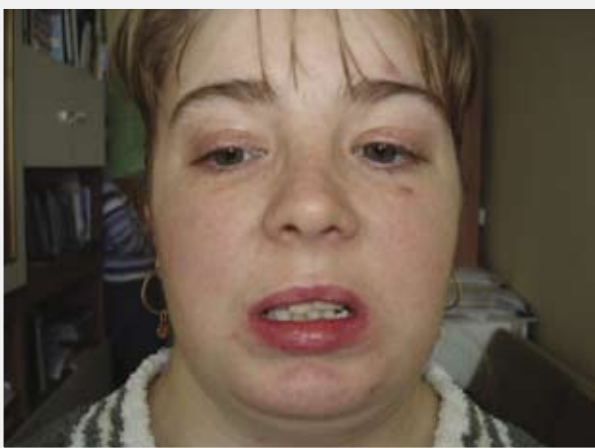
Slabosť mimického svalstva sa ako iniciálny príznak myastenie vyskytuje u 5 až 10 % pacientov<sup>(5,6,7)</sup>. Prejavuje sa hypomímiou, „ospalým (smutným)“ výrazom tváre, čo niektorí autori označujú ako facies myasthenica. Pri cerení obojstranne zaostávajú ústne kútiky (**obrázok 4**). Pacienti nie sú schopní našpúlť pery, nedokážu zapísať. Majú ťažkosti s artikuláciou, zle vyslovujú perové hlásky „b, p, m“. Slabosť mimického svalstva sa môže prejavovať aj neschopnosťou pevne zovrieť pery. Pri pití z pohára môžu pacientom z ústnych kútikov vytekať tekutiny. U niektorých pacientov s protilátkami proti MuSK býva prítomná slabosť mimického svalstva a atrofia jazyka<sup>(4,13)</sup>.

Prejavom postihnutia mimického svalstva je aj slabosť musculus orbicularis oculi, ktorá spôsobuje neschopnosť dovrieť očné štrbinu a zníženú frekvenciu žmurkania (**obrázok 5**)<sup>(3,5,6,7)</sup>. Izolovaná slabosť m. orbicularis oculi býva u niektorých pacientov prvým príznakom MG<sup>(14)</sup>. Subjektívne robí pri umývaní vlasov, tváre pacientom problém zatekanie mydla a šampónu do očí.

#### Príznaky z postihnutia žuvacieho svalstva

Slabosť žuvacieho svalstva, ktorá sa prejavuje ťažkosťami pri hryzení a žuvaní potravy, býva zriedkavo prvým príznakom MG. Pacienti charakteristicky udávajú, že pri prvých sústach potravy je hryzenie a žuvanie primerané. Slabosť a abnormálna unaviteľnosť žuvacieho svalstva sa

**Obrázok 4.** Slabosť tvárového svalstva - pri cerení obojstranne zaostávajú ústne kútiky



objavuje v priebehu jedenia, niekedy pacienti nie sú schopní jedlo dohryzť a požiť<sup>(3,5,6,7)</sup>. Zbytky potravy môžu ostávať medzi ďasnami a bukálnou sliznicou a pri súčasnej slabosti jazyka si pacienti pomáhajú prstami. Slabosť žuvacích svalov sa prejavuje aj poklesom dolnej čeľuste, ktorú si pacienti počas jedenia charakteristicky pritlačajú rukou.

#### Bulbárne príznaky

Slabosť svalstva inervovaného bulbárnymi nervami býva iniciálnym príznakom myastenie v 15-20 %<sup>(1,2,3,5,6,7,15)</sup>. Prejavuje sa poruchami artikulácie (dysartria), fonácie (dysfónia, rhinolalia), slabosťou mäkkého podnebia (pri pití regurgitácia tekutín nosom, rhinolalia), slabosťou jazyka (dysartria, ťažkosti s posúvaním potravy v ústnej dutine). Pacienti majú ťažkosti s vyslovovaním jazykových podnebných hlások („r, l, d, t, n, ž, č, š“). Pri výraznejšom postihnutí jazyka pacienti nedokážu ním posúvať jedlo v ústnej dutine. Slabosť jazyka sa testuje plazením jazyka. Pri postihnutí myastenickým procesom pacient nedokáže jazyk dlhšie plaziť, preto sa jazyk postupne vsúva dnu do ústnej dutiny. Špecifickým dynamickým záťažovým testom pre demaskovanie porúch artikulácie a fonácie je Seemanova skúška. Počítanie od 1 do 100, alebo čítanie textu, demaskuje latentnú poruchu artikulácie a/alebo fonácie.

Poruchy prehĺtania predstavujú najzávažnejšiu bulbárnu symptomatológiu<sup>(2,3,5,6,7,15,16)</sup>. Môžu byť znamením hroziacej alebo už vyvíjajúcej sa myastenickej krízy. Deglutinačné poruchy sú spojené s významným rizikom aspirácie častí potravy s následným vývojom aspiračnej pneumónie. Myastenici s bulbárnou symptomatológiou vyžadujú neodkladnú hospitalizáciu a okamžitú liečbu v špecializovanom centre pre myasténiu gravis.

#### Príznaky postihnutia končatinového svalstva

Slabosť a abnormálna unaviteľnosť v proximálnom končatinovom svalstve bývajú iniciálnym prejavom MG asi u 5-10 % pacientov<sup>(1,2,3,5,6,7)</sup>. Pri progresii a generalizácii MG sú končatinové svaly postihnuté až u 80-90 % pacientov. Proximálne svalstvo na dolných končatinách býva častejšie postihnuté ako na horných. Z charakteru používania končatín však vyplýva, že pacienti si viac uvedomujú po-

**Obrázok 5.** Obojstranná slabosť m. orbicularis oculi



stihnutie svalov HK ako DK. Majú problémy pri dvíhaní HK. Ženy typicky udávajú ťažkosti pri česaní, umývaní vlasov, pri vešaní prádla, muži pri holení. Slabosť v proximálnom svalstve DK sa prejavuje ťažkosťami pri chôdzi, najmä pri chôdzi do schodov a do kopca. Pacienti majú ťažkosti pri nastupovaní do dopravných prostriedkov (vlak, autobus), pri vstávaní z podrepu alebo z nízkeho sedu, pri dlhšej chôdzi sa im podlamujú nohy a mávajú pády.

**Trendelenburgov príznak** je *statický záťažový test*, ktorým sa testuje svalstvo panvového pletenca postojom na jednej nohe<sup>(5,6)</sup>. U zdravých jedincov pri postoji na jednej nohe je panva na kontralaterálnej strane zdvihnutá v dôsledku aktívacie lumbopelvickeho svalstva. Pri myastenickej slabosti v oblasti lumbopelvickeho svalstva dochádza na kontralaterálnej strane k postupnému poklesu panvy. Trendelenburgov príznak je pozitívny aj pri pletencových formách svalových dystrofií, pokles panvy je však pri nich okamžitý, pri MG je obvykle postupný.

**Dynamické záťažové testy** – nimi sa testujú rôzne končatinové svaly – opakovaná elevácia HK nad hlavu, opakovaná flexia a extenzia v lakťoch, opakované drepy, chôdza po päťach a špičkách nôh a šijové svaly - v ľahu opakované dvíhanie hlavy od podložky<sup>(5,6,7)</sup>.

#### Iné izolované svalové príznaky

Slabosť niektorej izolovanej svalovej skupiny býva iniciálnym príznakom myasténie asi u 10 % pacientov<sup>(1,2,3,5,7,17,18)</sup>. Slabosť extenzorov šije sa prejavuje poklesom, prepadávaním hlavy do anteflexie a pacienti si hlavu typicky podopierajú rukou. MG sa môže iniciálne manifestovať aj izolovaným postihnutím flexorov bedrového kĺbu alebo extenzorov nohy. MG sa môže manifestovať aj postihnutím distálneho končatinového svalstva<sup>(17,18)</sup>. Na rukách bývajú postihnuté extenzory prstov, čo sa prejavuje flekčným držaním prstov a neschopnosťou vystríeť prsty

**Postihnutie diafragmy, interkostálnych svalov a akcesórnych respiračných svalov** zapríčiňuje dyspnoické ťažkosti a môže pacienta vitálne ohroziť. Pri prevažnom postihnutí diafragmy má dyspnoe inspiračný charakter, pri oslabení interkostálnych a abdominálnych svalov viac expiračný charakter. Výraznejšie respiračné ťažkosti sa vyskytujú predovšetkým v rámci progresívnej generalizovanej myastenickej symptomatológie. V ojedinelých prípadoch sa MG iniciálne manifestuje pod obrazom selektívneho postihnutia dýchacieho svalstva, čo môže spôsobovať značné diagnostické ťažkosti<sup>(3,5,6,7,16)</sup>. Respiračná insuficiencia pri MG vyžaduje neodkladnú hospitalizáciu, okamžitú intervenčnú imunoterapiu (plazmaferéza a/alebo IVIg), kombinovanú imunosupresívnu liečbu a intenzivistickú liečbu.

#### Reparačný farmakologický test

Inhibítory acetylcholinesterázy zabraňujú rozkladaniu acetylcholínu na postsynaptickej platničke, čo vedie k zvýšeniu počtu interakcií medzi molekulami acetylcholínu a postsynaptickými acetylcholínovými receptormi, a tým k zlepšeniu nervosvalového prenosu. Inhibítor cholinesterázy (syntostigmin – neostigminum monomethylsulfuricum

1 ml/0,5 mg) sa v intravenózne aplikácii používa ako reparačný farmakologický test<sup>(1,3,6,7)</sup>. Efektívnosť testu sa hodnotí klinicky porovnávaním stavu pred a po intravenóznom podaní neostigminu (syntostigminu). Hodnotia sa:

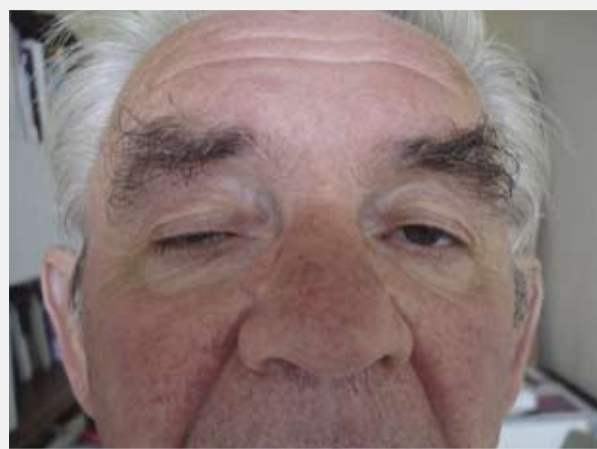
- subjektívne myastenické ťažkosti – diplopia, poruchy prehĺtania, regurgitácia tekutín nosom pri pití, ťažkosti pri hryzení, žuvaní;
- objektívna myastenická symptomatológia – ptóza, poruchy okulomotoriky, slabosť mimického svalstva, poruchy artikulácie a fonácie, sila v rôznych svalových skupinách;
- statické záťažové testy – Trendelenburgov príznak, Simpsonov test;
- dynamické záťažové testy – Seemanova skúška, opakované drepy, v ľahu opakované dvíhanie hlavy od podložky a pod.

Reparačný farmakologický test je diagnosticky pozitívny, ak sa klinické nálezy po podaní syntostigminu i.v. zreteľne zlepšia alebo úplne upravia (**obrázok 6 a 7; obrázok 8 a 9**).

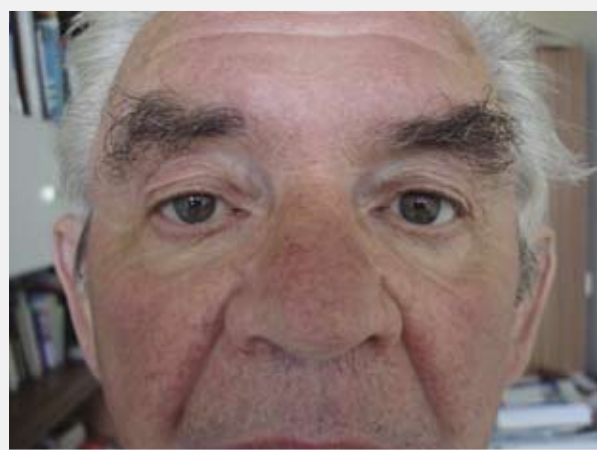
#### Priebeh myasténie gravis

U väčšiny pacientov sa MG manifestuje plazivo s kolísajúcou intenzitou príznakov. Iniciálne príznaky bývajú ohraňované na určité svalové skupiny, prípadne len na jeden sval.

**Obrázok 6.** Obojstranná ptóza - pred reparačným farmakologickým testom



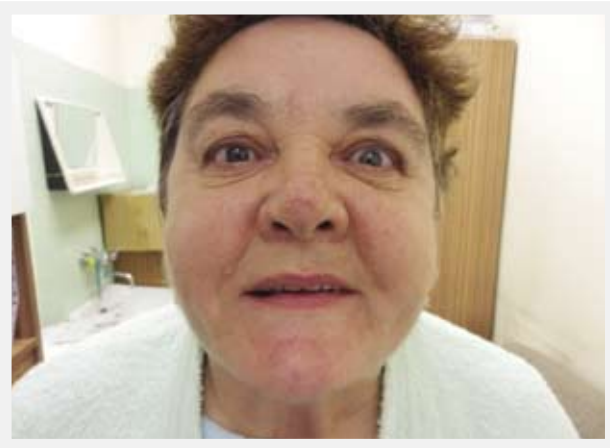
**Obrázok 7.** Pozitívny reparačný farmakologický test (Syntostigmin 1 amp. á 0,5 mg i.v.) - vymiznutie obojstrannej ptózy



**Obrázok 8.** Obojstranná ptóza a slabosť tvárového svalstva - pred reparačným farmakologickým testom



**Obrázok 9.** Pozitívny reparačný farmakologický test (Syntostigmin 1 amp. á 0,5 mg i.v.) - obojstranne výrazné zlepšenie ptózy a sily v tvárovom svalstve



Po rôznom časovom odstupe dochádza k progresii a ku generalizácii myastenickej symptomatológie.

Z prognostického hľadiska je rozhodujúca včasná diagnostika myasténie a ordinácia optimálneho terapeutického postupu. Ak je myasténia včas diagnostikovaná a adekvátne liečená, k progresii a generalizácii myasténie dochádza veľmi zriedkavo (cca 5 % pacientov).

**Myasténia gravis a exogénne noxy.** Vznik myastenickej ťažkosti alebo ich zvýraznenie môžu indukovať viaceré exogénne noxy. Najčastejšie ide o febrilné ochorenia, najmä infekty horných dýchacích ciest, operácie v celkovej anestéze, lieky s inhibičným vplyvom na neuromuskulárnu transmisiu (aminoglyzidové a polypeptidové antibiotiká, tetracyklíny, beta-blokátory, antiarytmiká, neuroleptiká) a tiež psychický stres<sup>(1,2,3,5,6,7,16)</sup>. K závažným zhoršeniam MG, niekedy až s vitálnym ohrozením pacientov útlmom respiračného svalstva, môže dôjsť najmä po kurariformných myorelaxanciách, celkových anestetikách a po intravenóznom podaní magnézia. Pacienti s MG majú absolútnu kontraindikáciu k užívaniu d-penicilamínu<sup>(3)</sup>. Je všeobecne známe, že užívanie d-penicilamínu, najmä u pacientov s reumatoidnou artritídou, môže indukovať myasténiu. Aktivačný vplyv na autoimunitné mechanizmy s klinickým zhoršovaním MG môže mať gluténová senzitivita<sup>(16,21)</sup>.

**Myasténia gravis a hormonálne vplyvy.** U žien dochádza niekedy k zvýrazneniu myastenickej symptomatológie počas menštruácie<sup>(1,6)</sup>. Počas tehotenstva máva MG tendenciu k spontánnemu zlepšovaniu a vznik myasténie v tehotenstve je vzácny<sup>(1,19,20)</sup>. V puerpériu sa popisujú zhoršenia myastenickej symptomatológie a môže tiež dochádzať k prvomanifestáciám MG. Rozdiely medzi tehotenstvom a puerpériom sa vysvetľujú hormonálnymi vplyvmi a imunosupresívnym pôsobením alfa-fetoproteínu plodu na matku<sup>(19,20)</sup>. Po pôrode dochádza k rýchlemu poklesu alfa-fetoproteínu v sére matiek, čím sa vysvetľujú zhoršenia myasténie v puerpériu. V posledných rokoch sa zistilo, že na autoimunitné mechanizmy pri myasténii má aktivačný vplyv hyperprolaktinémia, ktorá môže spôsobovať exacerbácie myasténie<sup>(16,22)</sup>.

**Myastenickej kríza.** V dôsledku prirodzeného vývoja MG, pôsobenia exogénnych nox a v dôsledku nedostatočnej imunosupresívnej liečby (oneskorený začiatok liečby; nízke dávky imunosupresív) môže prísť relatívne náhle ku vzniku myastenickej krízy<sup>(3,6,16)</sup>. Varovným signálom hroziacej myastenickej krízy je zvýraznenie slabosti faciobulbárnych svalov, neschopnosť prehĺtať, nemožnosť odkašľať, nepokoj pacienta a nástup dýchavičnosti<sup>(16)</sup>. Liečba myastenickej krízy vyžaduje úzku spoluprácu neurológa, ktorý riadi imunopatogenetickú liečbu (intervenčná imunoterapia – plazmaferéza a/alebo IVIg; a kombinovaná imunosupresívna liečba), a lekára intenzívnej medicíny.

#### Myasténia gravis a pridružené ochorenia

**MG a týmus.** MG je obligátne spojená s abnormitami týmusu<sup>(3,4,23)</sup>. U mladých jedincov asi do veku 45-50 rokov býva prítomná hyperplázia týmusu, nad touto vekovou hranicou je obligátnym nálezom involúcia, resp. atfia týmusu. 10-15 % pacientov má MG asociovaná s tymómom. Tymómy sa najčastejšie vyskytujú vo veku 40-60 rokov. 2/3 tymómov majú benígny charakter. 1/3 tvoria malígne tymómy, ktoré majú invazívny rast, ale vzdialené metastázy sú veľmi vzácne. Pacienti s tymómom majú v 100 % pozitívne autoprotilátky proti ACh receptorom a nemajú nikdy autoprotilátky proti MuSK<sup>(23)</sup>. Obligátnym markerom asociácie MG s tymómom sú autoprotilátky proti titínu. Za účelom potvrdenia alebo vylúčenia tymómu musia všetci pacienti s MG absolvovať CT alebo MR vyšetrenie hrudníka<sup>(3,6,23)</sup>. Tymóm je absolútnou indikáciou k tymektómii, jediné kontraindikácie sú vysoký vek a závažné pridružené ochorenia. Operácia je časovo indikovaná až vtedy, keď sa imunosupresívnou liečbou docieli farmakologická remisia alebo výrazné zlepšenie MG.

**MG a autoimunitné ochorenia.** 15-20 % pacientov s MG má pridružené jedno alebo aj viac autoimunitných ochorení<sup>(1,2,3,5,23,24)</sup>. Najčastejšie ide o autoimunitné ochorenia štítnej žľazy, autoimunitné hematologické ochorenia, reumatoidnú artritídu a Sjögrenov syndróm. Z autoimunitných neurologických ochorení býva s MG asociovaná polymyozitída, Lambertov-Eatonov myastenickej syndróm, neuromyotónia a skleróza multiplex<sup>(24)</sup>. Asociácie MG s týmito ochoreniami môžu spôsobovať značné diagnostické prob-

lémy a zvyčajne vyžadujú intenzívny a dôsledný terapeutický manažment.

### Záver

V slovenskom Centre pre myasténiu gravis evidujeme k 31.12.2011 1697 pacientov s MG. Údaje o incidencii a prevalencii MG majú stúpajúcu tendenciu, sú podmienené významným zlepšením diagnostiky a liečby MG, a tiež narastajúcim výskytom autoimunitných ochorení.

V minulosti sa MG považovala, najmä u žien, za ochorenie mladého veku. V posledných 2-3 desaťročiach sa vek pri vzniku MG u oboch pohlaví presunul do vyšších vekových skupín.

V článku poukazujeme na možnosti klinickej diagnostiky MG v podmienkach ambulancie neurologickej praxe. MG má určité anamnestické charakteristiky a formy klinickej manifestácie, ktoré umožňujú s vysokou pravdepodobnosťou predpokladať diagnózu MG. Všeobecne možno konštatovať, že MG sa manifestuje svalovou slabosťou kolísavej intenzity a abnormnou unavitelnosťou pri fyzickej záťaži. V iniciálnom štádiu môže byť myastenickým procesom postihnutý ktorýkoľvek sval, ale určité svalové skupiny bývajú predilekčne postihnuté. Najčastejšími iniciálnymi príznakmi asi u 50 % pacientov s MG sú diplopia a/alebo ptóza. Ťažkosti s hryzením, žuvaním, prehĺtaním alebo s artikuláciou a fonáciou sú prvými príznakmi MG

asi u 15-20 % pacientov. Slabosť a unavitelnosť proximálneho končatinového svalstva býva prvým príznakom MG cca u 15 % pacientov. U 10-15 % pacientov je iniciálnym symptómom slabosť niektorej izolovanej svalovej skupiny (distálne končatinové svalstvo, šijové svalstvo, respiračné svalstvo). Pribeh MG je variabilný, obvykle progredujúci s generalizáciou myastenickej symptomatológie. Postihnuté môžu byť okulárne, tvárové, bulbárne, pletencové, šijové, trupové, končatinové a respiračné svaly v rôznych kombináciách a intenzite. Včasné stanovenie diagnózy MG a voľba optimálneho terapeutického postupu sú rozhodujúcimi faktormi, ktoré ovplyvňujú prognózu pacientov s MG. K stanoveniu diagnózy významne napomáhajú špecifické klinické testy na myasténiu a reparačný farmakologický test. Diagnózu potvrdzuje dôkaz autoprotílátok proti AChR alebo proti MuSK. V súčasnosti pri včasnej diagnostike a adekvátnej imunoterapii sa prognóza pacientov s MG významne zlepšila. V posledných 15 rokoch v SR nezomrel ani jeden pacient v kauzálnej súvislosti s MG.

### Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia

Neurologická klinika SZU a UNB Bratislava - Ružinov

Ružinovská 6, 826 06 Bratislava

e-mail: peter.spalek@seznam.cz

### Literatúra

1. Špalek P. Myasthenia gravis - register a epidemiológia na Slovensku. Diagnostický význam stapediovej reflexometrie. Analýza účinnosti imunologických foriem liečby. Kandidátska dizertačná práca. Bratislava, Univerzita Komenského 1983: 1-147.
2. Grob D. Natural history of myasthenia gravis. In: Engel AG. Myasthenia gravis and myasthenic disorders. Oxford: University Press 1999: 131-145.
3. Špalek P. Myasténia gravis (minimograpia). Ces Slov Neurol Neurochir 2008; 71/104: 7-24.
4. Špalek P. Myasténia gravis - autoimunitné spektrum a imunopatogenetická klasifikácia. Neurológia 2009; 4: 25-30.
5. Kuks JBM. Clinical presentation and epidemiology of myasthenia gravis. In: Myasthenia gravis and related disorders. Ed. Kaminski HJ. New York, Humana Press 2009: 79-94.
6. Piřha J. Klinická diagnostika. V: Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového přenosu. Piřha J a kol. Praha, Maxdorf 2010: 115-131.
7. Špalek P. Myasténia gravis v ambulancii praktického lekára. Via pract 2008; 5: 256-261.
8. Špalek P, Sosková M. Juvenilná myasténia gravis - výsledky liečby u 79 pacientov v 24 ročnej longitudinálnej štúdiu. Ces Slov Neurol Neurochir 2002; 65/98: 288.
9. Kaminski HJ, Spiegel P, Ruff RL. Why are eye muscles frequently involved in myasthenia gravis? Neurology 1990; 40: 1663-1669.
10. Špalek P, Cibulčík F. Okulárna myasténia gravis - diagnostika, liečba a prognóza. Neurol pre prax 2009; 10 (Supl 1): 14.
11. Gorelick PB, Rosenberg M, Pagano RJ. Enhanced ptosis in myasthenia gravis. Arch Neurol 1981; 38: 531.
12. Browning J, Wallace M, Chana J, et al. Bedside testing for myasthenia gravis: the ice-test. Emerg Med J 2011; 28: 709-711.
13. Wolfe GI, Trivedi JR, Oh SJ. Clinical review of muscle-specific tyrosine kinase-antibody positive myasthenia gravis. J Clin Neuromusc Dis 2007; 8: 217-224.
14. Gangadhar DV, Johnson LN, Borchert M. Isolated weakness of the orbicularis oculi muscle from myasthenia gravis. Neuro-ophthalmology 1989; 9: 327-329.
15. Llabrés M, Molina-Martinez FJ, Miralles F. Dysphagia as the sole manifestation of myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiat 2005; 76: 1297-1300.
16. Špalek P, Yaghi A, Piřha J, et al. Základné princípy manažmentu myastenickej krízy. Neurol pre prax 2011; 12 (S2): 48-50.
17. Nicolle MW. Wrist and finger drop in myasthenia gravis. J Clin Neuromusc Dis 2006; 8: 65-69.
18. Renard D, Castelnovo G, Labauge P. Distal myasthenia gravis. Acta Neurol Belg 2008; 108: 107-108.
19. Špalek P. Myasthenia gravis, tehotnosť a tranzitórna neonatálna myasténia. Prakt Gynekol 1996; 3: 129-132.
20. Špalek P, Sosková M, Oros M. Myasthenia gravis, pregnancy and transient neonatal myasthenia. Neuromusc Dis 2002; 8: 735.
21. Špalek P, Martinka I. Gluténová senzitivita a neuromuskulárne ochorenia. Ces Slov Neurol Neurochir 2010; 73/106 (4): S 465-466.
22. 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): S466.
23. Špalek P. Thymomy, myasthenia gravis a autoimunitní onemocnění - pohled klinika. V: Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového přenosu. Ed. J. Piřha a kol. Maxdorf Jesenius 2010: 236-254.
24. Špalek P, Cibulčík F, Vincent A. Myasthenia gravis and associated neurologic autoimmune disorders. Neuromusc Dis 2004; 14: 618.