

## DIAGNOSTIKA A LIEČBA PARANEOPLASTICKEJ MYASTÉNIE GRAVIS ASOCIOVANEJ S TYMÓMOM

Peter Špalek<sup>1</sup>, Milan Schnorrer<sup>2</sup>, Tibor Krajč<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centrum pre neuromuskulárne ochorenia, Neurologická klinika SZU, UNsP Bratislava-Ružinov

<sup>2</sup>III. Chirurgická klinika LF UK, UNsP Milosrdní bratia, Bratislava

<sup>3</sup>Klinika hrudníkovej chirurgie SZU, UNsP Bratislava-Ružinov

Pri séropozitívnej MG sú prítomné patogénne autoprotilátky s vysokou afinitou proti acetylcholinovým receptorom (AChR). U 10-15 % pacientov so séropozitívnou MG proti AChR je MG paraneoplastickým prejavom epiteliálnych nádorov týmusu – tymómov. Paraneoplastická MG začína v tymóme vývojom abnormných netolerogénnych T-lymfocytov voči AChR. Ďalším krokom je export netolerogénnych T-buniek do „periférneho“ netymomatózneho imunitného systému (lymfatické uzliny, normálny týmus okolo tymómu, slezina a kostná dreň). V týchto miestach dochádza napokon k produkcii autoprotilátok proti AChR. 2/3 tymómov sú benigne, 1/3 sú invazívne a môžu prenikáť do mediastinálneho tuku, pleury, perikardu, veľkých ciev a pľúc. Hematógénne alebo lymfogénne metastázy sú vzácne. Článok je zameraný na diagnostiku a liečbu MG asociovanej s tymómom. Paraneoplastická MG je typicky generalizovaná, ale inak ťažko odlišiteľná od iných foriem MG u dospelých. Všetci pacienti s MG a tymómom majú protilátky proti AChR. Tymómy sú vysoko suspektné u pacientov so séropozitívnou generalizovanou MG a autoprotilátkami proti titínu a ryanodínovému receptoru. Všetci pacienti s novodiagnostikovanou MG musia absolvovať CT hrudníka za účelom posúdenia prítomnosti tymómu. Chirurgické odstránenie tymómu je indikované u všetkých pacientov s paraneoplastickou MG s cieľom zabrániť progresii tymómu a uľahčiť liečbu MG. Po chirurgickom odstránení tymómu je úplná remisia MG nepravdepodobná. Preto u veľkej väčšiny pacientov s paraneoplastickou MG je rozhodujúcou formou terapia dlhodobá imunosupresívna liečba. Pacienti s benignými tymómami majú prognózu MG podobnú ako pacienti s generalizovanou MG bez tymómu. Maligné tymómy vyžadujú adjuvantnú radiačnú liečbu. Chemoterapia je indikovaná pri metastázujúcich tymómoch.

**Kľúčové slová:** myasténia gravis, tymómy, autoprotilátky, diagnostika, liečba

### DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THYMOMA-ASSOCIATED PARANEOPLASTIC MYASTHENIA GRAVIS

In seropositive myasthenia gravis (MG), the pathogenic, high-affinity autoantibodies are directed against nicotinic acetylcholine receptors (AChR). In about 10-15% of anti-AChR-seropositive cases, MG is a paraneoplastic phenomenon caused by thymomas. The paraneoplastic MG starts with abnormal, non-tolerogenic T-cells selection inside thymomas with specificity for AChR. Next step is the export of intolerant T-cells to the „peripheral“ extrathymomatous immune system, (lymph nodes, normal thymus, spleen and bone marrow). Finally, at these sites the production of AChR autoantibodies occur. Two-thirds of thymomas are benign, one-third are invasive and may extend into mediastinal fat, pleura, pericardium, great vessels and lung. Hematogenous or lymph node metastases occur rarely. This article focuses on diagnosis and treatment of MG associated with thymoma. Paraneoplastic MG is typically generalized but otherwise indistinguishable from other cases of adult-onset MG. All patients with MG and thymoma have antibodies against AChR. Thymomas are highly suggestive in patients who present with seropositive generalised MG and with autoantibodies to titin and ryanodine receptor. All patients with newly diagnosed MG should have chest CT for thymoma evaluation. Surgical resection of thymoma is indicated in all cases to prevent thymoma progression and to facilitate treatment of MG. Complete MG remission after thymomectomy is unlikely. Therefore, most patients with paraneoplastic MG require long-term immunosuppressive therapy. With benign thymoma, the prognosis of paraneoplastic MG is similar to cases of generalised MG without thymoma. Malignant thymomas require adjunctive radiation treatment. Chemotherapy may be used for metastatic thymoma.

**Key words:** myasthenia gravis, thymomas, autoantibodies, diagnosis, treatment

Neurológia 2010; 5 (2): 79-85

### Úvod

Tymómy sa vyskytujú u 10-15 % pacientov s myasténiou gravis<sup>(1,2,3,4)</sup>. Tymómy majú pri vzniku MG priamy patogénny význam, preto sa **myasténia gravis asociovaná s tymómom (MGAT)** označuje aj ako paraneoplastická MG<sup>(1,5,6,7,8)</sup>. V tomto zmysle majú tymómy jedinečné osobitné postavenie, lebo MG ako paraneoplastický prejav nevzniká u žiadneho iného nádorového ochorenia. Imunopatogenéza MGAT je heterogénna, uplatňujú sa v nej „centrálne“ (tymóm a týmus) aj „periférne“ (extratýmusové) imunokompetentné mechanizmy<sup>(1,5,6,8)</sup>. Pacienti s MGAT majú v 100 % prítomné autoprotilátky proti acetylcholinovým receptorom a v 95 % autoprotilátky proti titínu.

V súčasnosti je dobre definovaných 5 samostatných typov MG, ktoré sa odlišujú imunopatogeneticky (autoprotilátky; patológia týmusu), klinickými charakteristikami a rozdielnou reakciou na rôznu liečbu<sup>(1,3,4,7,9)</sup>. Imunopatogenetická klasifikácia jednotlivých foriem MG s ich základným imunologickými a klinickými charakteristikami je v **tabuľke 1**. MGAT má zo všetkých foriem MG najosobitnejšie biologické, imunopatogenetické, klinické a terapeutické špecifiká. V predchádzajúcom čísle *Neurológia* (2010; 5: 7-11) sme poukázali na imunopatogenézu MGAT a na problematiku vzťahu tymómov k ďalším autoimunitným ochoreniam<sup>(1)</sup>. Tento článok je zameraný na diagnostiku a liečbu MGAT.

## Diagnostika MGAT

### 1. Diagnostika myasténie gravis

#### 1. Klinická diagnostika

Klinická symptomatológia a priebehové charakteristiky MGAT sú podobné ako pri ostatných formách MG<sup>(4,5,8,10)</sup>. Ani detailné neurologicko-myologické vyšetrenie neumožňuje na základe klinického obrazu a priebehových charakteristík oddiferencovať MGAT od ostatných foriem MG. MGAT však má oproti ostatným formám MG určité 3 odlišnosti<sup>(5,8)</sup>:

- Lokalizovaná okulárna forma MG, ktorá sa u séropozitívnej MG s hyperpláziou alebo atrofiou týmusu vyskytuje cca 5-10% pacientov a u séronegatívnej formy až u 40% pacientov, sa v asociácii s tymómom vyskytuje len výnimočne
- Pri prirodzenom priebehu ochorenia má MGAT menšiu tendenciu k výskytu spontánnych zlepšení ako ostatné formy MG
- Podľa niektorých autorov sú intenzita klinických prejavov a prognóza pri MGAT závažnejšie ako pri netymomatózných formách MG

#### 2. Elektrofyziologické vyšetrovacie metódy

Majú pri MGAT rovnaký diagnostický význam ako pri ostatných formách MG:

- *Repetitívna stimulácia periférnych nervov a plexus brachialis elektrickými impulzmi s frekvenciou 2 alebo 3 Hz<sup>(4,7)</sup>*. V pozitívnom prípade sa v príslušnom svalu zisťuje dekrement – pokles amplitúdy evokovanej odpovede o viac ako 10% (posudzuje sa zníženie amplitúdy a arey sumačného svalového potenciálu medzi 1. a 4. alebo 5. odpoveďou). Nález je vysoko špecifický pre poruchu neuromuskulárnej transmisie pri myasténii gravis. Inak môže byť dekrement prítomný pri kongenitálnych myasténiách a hraničné hodnoty dekrementu sa môžu zistiť aj u pacientov s amyotrofickou laterálnou sklerózou.

Diagnostické možnosti repetitívnej stimulácie pri MG sú obmedzené 2 faktormi:

- Nervosvalový prenos možno vyšetriť len v niektorých svaloch, ktoré sú inervované periférnymi nervovými štruktúrami prístupnými povrchovej stimuláciou elektrickými impulzmi
  - Pri známych interindividuálnych rozdieloch v lokalizácii myastenickej symptomatológie nález závisí od toho, či vyšetrený sval je, alebo nie je postihnutý myastenickým procesom
- *Single fibre electromyography (SFEMG) pri vôľovej aktivite a stimulovaná SFEMG* sú vysoko senzitívne, ale, žiaľ, menej špecifické metódy<sup>(4,7)</sup>. Patologické hodnoty hodnotených parametrov (jitter) alebo blokovanie neuromuskulárnej transmisie sa zisťujú u pacientov s MG až v 95%. SFEMG umožňuje kvantitatívne študovať neuromuskulárnu transmisiu v jednotlivých nervosvalových spojeniach. Špeciálna intramuskulárna elektróda umožňuje registrovať akčné potenciály 2 su-

sedných svalových vlákien, ktoré patria tej istej motorickej jednotke. Akčné potenciály svalových vlákien, ktoré vznikajú pri aktivácii motorickej jednotky, nie sú úplne synchronné. Časový interval medzi akčnými potenciálmi (tzv. interpotenciálny interval) z 2 susedných vlákien tej istej motorickej jednotky sa do určitej miery mení pri opakovaných za sebou idúcich impulzoch. Tento fenomén sa nazýva jitter a je spôsobený variabilitou synaptického zdržania pri nervosvalovom prenose. V zdravom svalu sa priemerná hodnota interpotenciálneho intervalu (jitteru) pohybuje od 10 do 50 mikrosek. Pri MG jitter často presahuje 100 mikrosek. Čím výraznejšia je porucha nervosvalového prenosu, tým je jitter dlhší. Pri výraznej poruche sa objavuje blokáda impulzu, resp. určitá časť impulzov nevyvolá akčný potenciál na 1 z 2 vyšetovaných svalových vlákien. Progressívne zvyšovanie jitteru poukazuje na progresívny pokles amplitúdy excitačných postsynaptických potenciálov v dôsledku úbytku ACh receptorov, prinajmenšom v 1 z 2 vyšetovaných svalových vlákien. Vo svaloch postihnutých myastenickým procesom je typickým nálezom, že niektoré svalové vlákna, resp. ich nervosvalové spojenia, majú normálne hodnoty jitteru, iné predĺžené hodnoty jitteru a v ďalších môže byť prítomný aj blok. Za hraničné kritérium pre diagnózu MG sa považuje to, ak z 20 registrovaných hodnôt jitteru sú viac ako 2 patologické, alebo ak priemerná hodnota jitteru je väčšia ako 34 mikrosek.

- *Stapediová reflexometria*. Pri 30 sekundovej kontinuálnej (alebo prerušovanej) aplikácii nadprahového tónu sa u 85% pacientov s MG zisťuje pokles veľkosti reflexnej kontrakcie stapediového svalu o 25 až 80%<sup>(4)</sup>. Po intravenózne aplikácii neostigminu sa tento nález zlepši alebo upraví. Stapediová reflexometria sa v súčasnosti v diagnostike MG používa len zriedkavo. Pred stapediovou reflexometriou treba otoskopické a audiometrické vyšetrenie a aj pri samotnom vyšetrení je potrebná spolupráca s audiológom.

### 3. Reparačný farmakologický test

Inhibítory cholinesterázy aplikované intravenózne (Tensilon – edrophonium chlorid; Syntostigmin – neostig-

Tabuľka 1. Imunopatogenetická klasifikácia myasténie gravis

	SPMG		MG + tymóm	SNMG	SNMG s MuSK protilátkami
	Mladí jedinci	Starší jedinci			
Výskyt v %	20-25%	40-45%	10-15%	8%	7%
Vek pri vzniku	< 45 rokov	> 45 rokov	každý vek, najč. vek 40-60r.	každý vek	každý vek, najčastejšie mladí
Muži : ženy	1 : 3	2 : 1	1 : 1	1 : 1	M < Ž (1 : 4)
Autoprotilátky	proti AChR	proti AChR zriedka proti titínu	proti AChR, titínu, ryanodínovému rec	žiadne	žiadne proti AChR pozit. proti MuSK
Týmus	hyperplázia	atrofia	tymóm	najč. hyperplázia	normálny nález
Reakcia na TE	obvykle dobrá	nedostatočná	variabilná	obvykle dobrá	zlá
Reakcia na IS	obvykle dobrá	veľmi dobrá	dobrá	obvykle dobrá	uspokojivá

#### Legenda:

**SPMG** – séropozitívna myasténia gravis; **SNMG** – séronegatívna myasténia gravis; **AChR** – acetylcholinový receptor; **MuSK** – muscle specific kinase (svalovo špecifická kináza); **TE** – tymektómia; **IS** – imunosupresívna liečba.

minum monomethylsulfuricum) zlepšujú nervosvalový prenos zvýšením počtu interakcií medzi ACh a postsynaptickými ACh receptormi<sup>(4,7,10)</sup>. Efektívnosť testu sa hodnotí najmä klinicky, ale môže sa overovať aj repetitívnou stimuláciou. Test je diagnosticky pozitívny, ak sa klinický nález alebo EMG dekrement pri repetitívnej stimulácii zlepši alebo úplne upraví.

#### 4. Imunologická diagnostika

- Autoprotilátky proti AChR sú pri MGAT pozitívne u všetkých pacientov<sup>(1,3,5,6,8,9,11)</sup>. Negatívny titer autoprotilátok proti AChR prakticky vylučuje tymóm, resp. MGAT.
- Autoprotilátky proti titinu sú pri MGAT pozitívne u viac ako 95 % pacientov<sup>(1,3,6,9,12,13)</sup>. Ich dôkaz svedčí o asociácii MG s tymómom. Protilátky proti titinu sa však môžu vyskytovať aj u niektorých starších pacientov so séropozitívnou MG asociovanou s atrofiou týmusu. U ostatných foriem MG sa autoprotilátky proti titinu nevyskytujú.
- Autoprotilátky proti interferónu  $\alpha$  a interferónu  $\omega$  sa pri MGAT vyskytujú špecificky u 80-90 % pacientov<sup>(1,5,6,8)</sup>. U pacientov s ostatnými formami MG sa nevyskytujú.
- Dôkaz protilátok proti MuSK býva pozitívny u 7 % pacientov so séronegatívnou MG proti AChR<sup>(3,4,7,9)</sup>. Protilátky proti MuSK nie sú nikdy prítomné u pacientov s MGAT.

## II. Diagnostika tymómov

Tymómy postihujú rovnako mužov a ženy. Môžu sa vyskytovať v každom veku, ale najčastejšie vo veku 40.-60. rokov<sup>(6,11,13,14,15)</sup>. V detstve sa vyskytujú len výnimočne<sup>(16,17)</sup>. V čase diagnostikovania tymómu 1/3 pacientov nemá žiadne klinické príznaky, 1/3 pacientov má lokálne príznaky tymómu a 1/3 chorých má prejavy autoimunitného ochorenia<sup>(1,6,11,13,15)</sup>. Najčastejšou manifestáciou tymómu je myasténia gravis. Podľa rôznych štúdií sa tymóm vyskytuje u 10 až 15 % pacientov s MG. V slovenskom centre pre myasténiu gravis sme v období rokov 1979-2009 zaznamenali výskyt tymómov u 178 (11,7 %) pacientov z celkového počtu 1521 myastenikov<sup>(1,8)</sup>.

**Pacienti bez klinických príznakov** – tymóm sa zisťuje náhodne ako asymptomatická mediastinálna masa na röntgenovej alebo CT snímke hrudníka. V týchto prípadoch ide najčastejšie o včasné štádia tymómov.

**Lokálne príznaky tymómov** súvisia s ich lokalizáciou a veľkosťou v prednom hornom mediastíne, ich prerastaním do okolitých tkanív, alebo vyplývajú z lokalizácie vzdialených metastáz<sup>(8,11,20,22)</sup>. Lokálne príznaky tymómov sa prejavujú najčastejšie bolesťou na hrudníku a kašľom. Tymómy rastú veľmi pomaly počas mnohých rokov a ich ďalšími príznakmi bývajú neskôr dušnosť, hemoptýza, stridor a dysfónia. Vzniknúť môže syndróm hornej dušej žily, Hornerov syndróm a poruchy srdcového rytmu. Pri priamom prerastaní tymómu do ezofágu majú pacienti dysfágiu s odynofágiou. Len ojedinele býva prvým prejavom tymómu vzdialená hematogénna alebo lymfatická metastáza<sup>(8,20)</sup>. Metastázy obvykle postihujú vnútrohrudné

štruktúry – pleuru, perikard, diafragmu, niekedy aj pľúca. Extratorakálne metastázy sú vzácne, môžu postihovať kosti, pečeň, obličky a ojedinele aj mozog<sup>(10,18)</sup>.

Pre klinické potreby sa používa **klinicko-patologická klasifikácia tymómov podľa Masaoku** z roku 1981, ktorá rozlišuje 5 štádií invazivity tymómov – **tabuľka 2**<sup>(19)</sup>. Z klinicko-patologického hľadiska sa tymóm považuje za invazívny alebo malígny, ak infiltruje vnútrohrudné štruktúry, alebo ak tvorí vzdialené metastázy. Benígny tymóm je okapsulovaný a nemá známky infiltratívneho prerastania týmusového puzdra. V čase stanovenia diagnózy je 65-70 % tymómov benígnych (preinvazívnych) a 30-35 % tymómov invazívnych<sup>(5,10)</sup>. Pleurálna diseminácia je častá u WHO typov B2 (9 %), B3 (26 %) a C (15 %) tymómov. Veľmi vzácna je pleurálna diseminácia u typov A a AB tumorov. Vzdialené metastázy sú veľmi vzácne u tymómov WHO typu A, AB, B1-3. Naopak, tymómy typu C (karcinómy týmusu) metastázujú často až u 15-70 % pacientov.

V diagnostike tymómov sa používajú:

### 1. Zobrazovacie metodiky

Diagnózu tymómu možno stanoviť zobrazovacími vyšetreniami podľa typických charakteristík a lokality nádoru<sup>(5,6,8,20,22)</sup>. Na skiagramoch hrudníka v predozadnej a bočnej projekcii sa zobrazuje masa v hornom prednom mediastíne. Počítačová tomografia (CT) a magnetická rezonancia (MR) zobrazí aj menšie tymómy, štruktúru tymómu, jeho vzťah k cievny, nervovým a ďalším štruktúram v mediastíne, vzťah k pleure a k perikardu. Pomocou CT alebo MR môžeme zistiť invazívny rast tymómu do okolitých štruktúr, a tým stanoviť štádium invazivity ochorenia podľa Masaoku<sup>(19)</sup>.

Na **obrázku 1** je CT nález dobre opuzdreného tymómu, AB typ podľa WHO klasifikácie, štádium I podľa Masaoka systému. Tymóm bol chirurgicky kompletne excidovaný. Na **obrázku 2** je kombinovaný invazívny tymóm, podľa WHO klasifikácie B2 (cca 80 %)/B3 (cca 20 %), štádium II podľa Masaoka. Nádor bol kompletne excidovaný, následne bola ordinovaná rádioterapia. Na **obrázku 3** je rozsiahly tymóm predného mediastína, ktorý bol odstránený cestou kompletnej sternotómie, štádium I podľa Masaoku<sup>(19)</sup>.

### 2. Histopatologická diagnostika

Definitívnu diagnózu tymómu stanoví histologické vyšetrenie nádoru, obvykle po jeho chirurgickom odstránení<sup>(5,8,20,21)</sup>. Bioptické získavanie materiálu k histopatologickej diagnostike sa realizuje zriedka, obvykle

**Tabuľka 2.** Klinicko-patologická klasifikácia štádií invazivity tymómov podľa Masaoku

Štádium	Charakteristika	Výskyt
I	Makroskopicky kompletne opuzdrený tymóm; Mikroskopicky bez invázie do puzdra tymómu;	35-50 %
II	Makroskopická alebo mikroskopická invázia do kapsuly, mediastinálnej pleury a okolitého tukového tkaniva	15-25 %
III	Invázia do okolitých orgánov (perikard, pľúca, cievy)	10 %
IV A	Diseminácia nádorového procesu v hrudnej dutine (pleurálna a perikardiálna diseminácia)	5-10 %
IV B	Lymfogénne alebo hematogénne metastázy	5 %

u inoperabilných nádoroch (atypické, veľké, invazívne nádory) alebo pri kontraindikáciách k operácii<sup>(8,20,22)</sup>. Bioptický materiál sa najlepšie získava limitovanou prednou mediastinotómiou. Mediastinoskopia a transtorakálne biopsie pod CT sú menej úspešné.

### 3. Somatostatínová receptorová scintigrafia

Tymómy majú tendenciu recidivovať. Diferenciácia medzi recidívou tymómu oproti tkanivovej jazve po predchádzajúcom operačnom zákroku môže byť niekedy zložitá aj pri zobrazovacích CT a MRI vyšetreniach. Diferenciálnu diagnostiku uľahčuje somatostatínová receptorová scintigrafia, pri ktorej sa využíva k diagnostike recidívy tymómu somatostatínový analóg Inoctreotide<sup>111(11,20)</sup>.

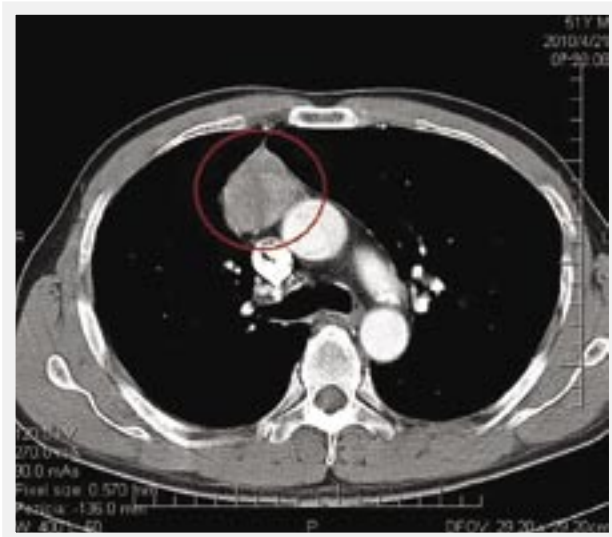
### Liečba MGAT

Spôsob liečby MGAT riadi špecializovaný neurológ v myastenickom centre. Rozhoduje o optimálnom liečebnom postupe v imunoterapii MGAT (kortikoidy, imunosupresíva, plazmaferéza, intravenózný imunoglobulín), o tom, či a kedy je indikovaná operácia vzhľadom na závažnosť myasténie. Po stanovení indikácie k operačnému zákroku, špecializovaný hrudný chirurg rozhodne o chirurgickom prístupe k operácii. Tymómy by mali byť vždy indikované k operácii, okrem pacientov vo vysokom veku a pacientov so závažnými pridruženými ochoreniami. Liečbu malígnych tymómov v rozhodujúcej miere riadi onkológ.

### Liečba myasténie gravis

Liečba MGAT vyžaduje individuálny prístup ku každému pacientovi. U každého pacienta treba osobitne zohľadňovať závažnosť, distribúciu a rýchlosť progresie myastenickej symptomatológie, vek a prítomnosť pridružených ochorení. Pacienta treba informovať o prognóze, o bezprostredných a dlhodobých cieľoch liečby. Cieľom liečby je navodiť klinickú alebo farmakologickú remisiu, prípadne stabilizovať ochorenie tak, aby sa dosiahla maximálne

**Obrázok 1.** CT hrudníka – opúzdrený tymóm, AB typ podľa WHO klasifikácie, štádium I podľa Masaoka. Tymóm bol chirurgicky kompletne excidovaný.



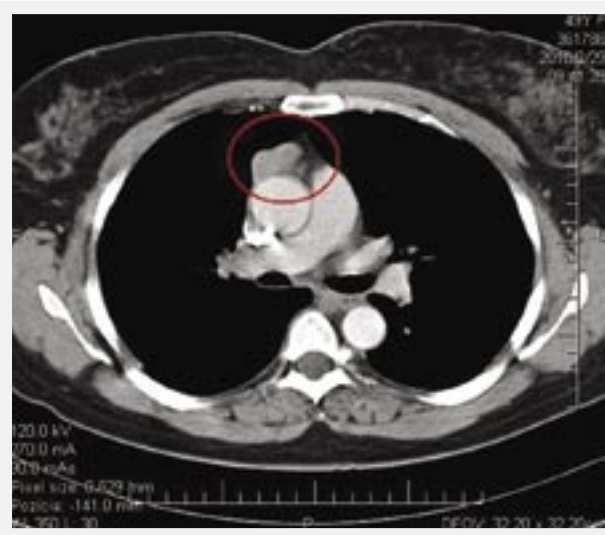
uspokojivá kvalita života, pokiaľ možno čo najrýchlejšie a s minimom vedľajších prejavov.

Veľmi priaznivý obrat v liečbe a prognóze chorých aj s veľmi ťažkými formami MGAT nastal po zavedení moderných metód imunologickej liečby v 70. a 80. rokoch 20. storočia – dlhodobé podávanie prednizónu v jednorazových alternujúcich dávkach, imunosupresia azatiopriinom, cyklofosfamidom a neskôr ďalšími preparátmi, racionálne indikácie na tymecktómiu, plazmaferéza, vysoké dávky vnútrožilne podávaného imunoglobulínu a rôzne kombinácie týchto liečebných foriem.

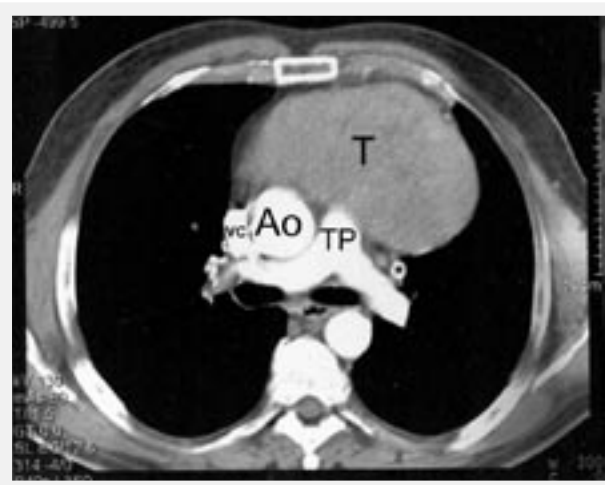
### 1. Inhibítory acetylcholinesterázy

Inhibítory cholinesterázy (ICHE) sú síce liekmi prvej línie, ale predstavujú len symptomatickú formu liečby MGAT. Najčastejšie používaný preparát je pyridostigmin bromid obvykle v dávke 4x 1 drg á 60 mg. ICHE zlepšujú

**Obrázok 2.** CT hrudníka – kombinovaný invazívny tymóm, podľa WHO klasifikácie B2 (cca 80%) a B3 (cca 20%), štádium II, podľa Masaoka. Nádor bol kompletne excidovaný, následne bola ordinovaná rádioterapia.



**Obrázok 3.** CT hrudníka – rozsiahly tymóm (T) predného mediastína v kontakte s vena cava superior (VC), ascendentnou aortou (Ao), truncus pulmonalis (TP) a v blízkosti ľavej hornej pľúcnej žily (\*), odstránený kompletnou sternotómiou, štádium I podľa Masaoka.



nervosvalový prenos, ale nemajú žiadny vplyv na imunosupresiu, progresiu a generalizáciu MG<sup>(4,8,14,23)</sup>. Liečiť pacientov s MG len ICHE je závažnou chybou s ďalekosiahlymi dôsledkami pre pacienta a z forenzných dôvodov aj pre lekára. Základnou terapiou MGAT je imunosupresívna liečba (kortikoterapia, imunosupresívne preparáty) a chirurgická liečba.

## 2. Chirurgická liečba

Samotné chirurgické odstránenie tymómu u pacientov s MGAT má často nedostatočný efekt na ovplyvnenie závažnosti myastenickej symptomatológie. V ére pred imunosupresívnou liečbou dosahovala po tymektómii letalita pacientov s tymómom a myasténiou gravis až 50%, obvykle sa v dôsledku zlyhania respiračného svalstva<sup>(5,8,14)</sup>. Polovica týchto pacientov zomierala v pooperačnom období a ostatní zomierali do 2 rokov po tymektómii. Významnou príčinou nepriaznivých výsledkov bol aj konzervatívny prístup k operáciám. Operácie sa zvyčajne indikovali až u pacientov so závažnou myastenickou symptomatológiou<sup>(8,14,21)</sup>. Od 70.-80. rokov 20. storočia je rozhodujúcim kritériom k časovej indikácii operácie závažnosť MG. U veľkej väčšiny pacientov s MGAT je najprv indikovaná imunosupresívna liečba (spravidla kombinované podávanie prednizónu a azathioprínu), v prípade potreby aj plazmaferéza a/alebo intravenózný imunoglobulín<sup>(4,5,6,8,14,23,24)</sup>. Operačný zákrok je časovo indikovaný až po dosiahnutí optimálneho zlepšenia, ktorého cieľom je farmakologická remisia alebo výrazné zlepšenie stavu. V upravenom alebo výrazne zlepšenom klinickom stave pacienti dobre tolerujú celkovú anestézu, operačný zákrok a po operácii nedochádza k deteriorácii MG. Pri včasnej diagnostike MG asociovanej s tymómom a pri optimálnom individualizovanom terapeutickom postupe poklesla 50% úmrtnosť pacientov s MGAT z obdobia pred érou imunosupresívnej liečby v súčasnosti na 2,0%<sup>(8,14,21)</sup>.

## 3. Kortikoterapia

Zavedenie kortikoidov do liečby myasténiou gravis v 70. rokoch 20. storočia znamenalo zásadný terapeutický pokrok a významný prelom v prognóze pacientov. Napriek nepochybne výraznej efektívnosti, kortikoterapia zostáva prevažne empirickou, neselektívnou liečbou, ktorá zasahuje do mnohých častí imunitného systému, ale pôsobí aj na iné orgány, čo sa môže prejavovať nežiaducimi účinkami<sup>(4,8,14,23,24)</sup>. Najčastejšie používaným preparátom je prednizón. V minulosti sa používal metylprednizolón v intravenózne aplikácii bolusových dávok. Indikáciou bývali exacerbácie myasténiou. U viacerých pacientov po i.v. aplikácii metylprednizolónu dochádzalo k zhoršeniu (aj závažnému) myastenickej symptomatológie, ktoré vyvolávalo zvýšenie sérových autoprotilátok proti AChR po štruktúrálnej eliminácii aktivovaných B-lymfocytov. V súčasnosti sa i.v. aplikácia metylprednizolónu považuje za nesprávny liečebný postup.

Pacienti s MGAT majú výbornú terapeutickú odpoveď na prednizón. Prednizón je indikovaný u pacientov s MGAT pred operáciou, cieľom je dosiahnuť farmakolo-

gickú remisiu alebo výrazné klinické zlepšenie. Prednizón je dobre účinný aj u pacientov, u ktorých MG po chirurgikom odstránení tymómu progreduje<sup>(4,6,8,14,21,25)</sup>. Prednizón má priaznivý účinok aj na inoperabilné maligne tymómy. Pri vysokých dávkach prednizónu boli popísané zmenšenia maligného tymómu a aj redukcie jeho metastáz<sup>(8,26)</sup>.

**Základné princípy kortikoterapie pri MGAT** sú<sup>(4,8,23)</sup>:

- Dostatočne vysoká dávka prednizónu (1-1,5 mg/kg telesnej hmotnosti/deň) v úvode liečby. Pri ťažších formách MGAT sa odporúča postupné zvyšovanie dávok prednizónu, lebo pri okamžitom nasadení maximálnej dávky, podobne ako pri i.v. aplikácii metylprednizolónu, môže dôjsť k zhoršeniu myastenickej symptomatológie.
- Liečba prednizónom musí byť dlhodobá. Preto je obvykle potrebné prejsť na režim jednorazových alternujúcich dávok. Táto schéma podávania prednizónu zabezpečuje optimálny terapeutický efekt pri významnej redukcii rizika vzniku vedľajších prejavov.
- Profylaktickými opatreniami treba znižovať riziko nežiaducich komplikácií (strava s nízkym obsahom sodíka; blokátory H<sub>2</sub> receptorov alebo inhibitory protónovej pumpy; preparáty vápníka a vitamín D; podľa potreby substitúcia draslíka; vhodné je sledovanie kostnej denzitometrie).
- Dlhodobu liečených pacientov treba dispenzarizovať, kontrolovať objektívny stav, monitorovať výsledky laboratórnych vyšetrení a výskyt nežiaducich prejavov.

Ku klinickému zlepšeniu MGAT zvyčajne dochádza už v prvých týždňoch liečby, ale u niektorých pacientoch až po mesiacoch. Doba podávania prednizónu na zabezpečenie trvalého liečebného efektu je individuálna. Základnou podmienkou na postupné znižovanie prednizónu je stálosť optimálneho klinického zlepšenia myasténiou. Farmakologická remisia sa pri MGAT dosahuje u viac ako 70% pacientov, u ostatných významné zlepšenie klinického stavu.

Najčastejšie príčiny zlyhania kortikoterapie pri MGAT, ale aj pri iných formách MG, sú v nesprávne realizovanej liečbe – nedostatočná úvodná dávka prednizónu, nedostatočné trvanie kortikoterapie, predčasný začiatok znižovania prednizónu a rýchla redukcia dávok prednizónu<sup>(4,8)</sup>. Nesprávna liečba pomerne často vedie k závažným exacerbáciám MGAT, ktoré môžu pacientov vitálne ohroziť vznikom myastenickej krízy. U mnohých pacientov s MGAT je potrebná niekoľkoročná kortikoterapia na trvalé zabezpečenie optimálneho liečebného efektu. V týchto prípadoch je indikovaná súčasná imunosupresia prednizónom a azathioprínom alebo iným preparátom<sup>(4,8,23,27)</sup>. Azathioprín je pre dlhodobú udržiavaciu imunosupresívnu liečbu oveľa výhodnejší ako prednizón.

## 4. Imunosupresívne preparáty

Doba podávania prednizónu na zabezpečenie trvalého liečebného efektu je individuálne rôzne dlhá. U väčšiny pacientov s MGAT presahuje dva roky. V týchto prípadoch, najmä pri relatívne vysokej udržiavacej dávke prednizónu,

je vždy indikovaná aj imunosupresia azatioprínom alebo iným imunosupresívnym preparátom<sup>(4,8,23,27)</sup>. Táto skutočnosť sa v úvode liečby MGAT nedá predvídať. Preto je u väčšiny pacientov s MG hneď v úvode indikovaná kombinovaná imunosupresívna liečba prednizónom a azatioprínom. Pri komplementárnom efekte oboch medikamentov sa dosahujú lepšie výsledky ako len pri samotnej liečbe prednizónom<sup>(4,8,23,27)</sup>. Prednizón umožňuje rýchly nástup terapeutického efektu a azatioprín je veľmi výhodný u všetkých pacientov, ktorí vyžadujú dlhodobú alebo trvalú udržiavaciu imunosupresívnu liečbu. V úvode kombinovanej liečby s prednizónom je azatioprín indikovaný v dávke 2-4 mg/kg telesnej váhy denne<sup>(4,7,8,23,27)</sup>. Azatioprín je purínový analóg, ktorý sa v organizme konvertuje na merkaptopurín. Imunosupresívny účinok je dôsledkom jeho interferencie s metabolizmom nukleových kyselín počas proliferácie T-buniek po antigénnej stimulácii. Výsledkom je imunosupresia humorálnych aj celulárne sprostredkovaných autoimúnných reakcií. Samotné podávanie azatioprínu má značnú nevýhodu v neskorom časovom nastupe jeho imunosupresívneho účinku, ktorý sa môže prejaviť u niektorých pacientov až po 3-6 mesiacoch liečby<sup>(4,23,27)</sup>. Azatioprín je však liek s výborným bezpečnostným profilom pre dlhodobú udržiavaciu imunosupresívnu liečbu. Udržovacia imunosupresívna dávka azatioprínu je 1-2 mg/kg telesnej hmotnosti a pacienti ju aj dlhé roky veľmi dobre tolerovali.

Nežiaduce príznaky azatioprínu sú zriedkavé (leukopénia a/alebo trombocytopénia, hepatotoxicita, intrahepatálna cholestáza) alebo vzácne (alopécia, hypersenzitívna reakcia). Pri kontraindikáciách k dlhodobej imunosupresii azatioprínom sa používajú iné imunosupresívne preparáty - mykofenolát mofetil, cyklosporín, cyklofosfamid a takrolimus<sup>(3,4,7,23)</sup>.

### 5. Plazmaferéza

Hlavným cieľom plazmaferézy (PE) pri MGAT je odstrániť cirkulujúce autoprotilátky proti AChR z plazmy, a tým doceliť zlepšenie stavu. PE vôbec neovplyvňuje produkciu autoprotilátok, predstavuje len symptomatickú formu liečby MG. PE je indikovaná ako intervenčná liečba na krátkodobé riešenia krízových stavov - akútne formy MGAT, exacerbácie MGAT a myastenické krízy<sup>(3,4,7,8,23)</sup>. V zriedkavých prípadoch sa PE indikuje pred tymektómiou u pacientov s výraznou myastenickou symptomatológiou s cieľom redukovať perioperačnú morbiditu. Režim PE pozostáva z 2 až 6 výmien plazmy, čo je určované klinickým stavom pacienta. Účinok PE je v krízových situáciách spravidla veľmi dobrý, ale jeho trvanie je krátke (do 2 týždňov). Základom úspešnej liečby MGAT, rovnako ako u ostatných foriem MG, je účinná imunosupresívna liečba<sup>(4,6,7,8,23)</sup>.

### 6. Intravenózne imunoglobulín (IVIg)

Účinok IVIg (podobne ako PE) je veľmi dobrý v krízových situáciách<sup>(3,4,7,8,23)</sup>. IVIg sa aplikuje v dávke 0,4 g/kg/deň 5 dní po sebe. IVIg má v porovnaní s PE výhodu, že zlepšenia trvajú dlhšie, od 3-4 týždňov až do niekoľko

mesiacov. IVIg je indikovaný ako intervenčná liečba v krízových situáciách - akútne, fulminantné generalizované formy MGAT, akútne exacerbácie MGAT, hroziace myastenické krízy, myastenické krízy. IVIg možno podať následne po PE. Opačná následnosť je nevhodná, lebo pri PE po IVIg sa časť imunoglobulínu z obehu odstráni<sup>(28)</sup>.

## Liečba tymómom

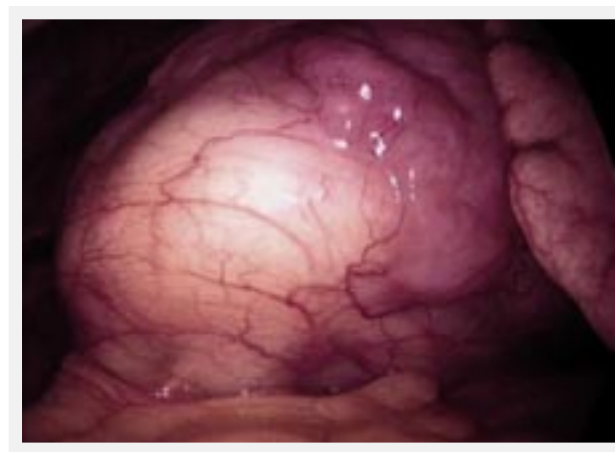
### 1. Chirurgická liečba

Z chirurgického a onkologického hľadiska je tymóm absolútnou indikáciou na chirurgickú liečbu. Výnimkou sú len pacienti s významnými kontraindikáciami operácie pre vysoký vek a závažné pridružené ochorenia. Na obrázku 4 je tymóm 77-ročnej pacientky, ktorý pre ďalšiu závažnú komorbiditu nemohol byť indikovaný pre radikálny výkon.

Kurabilnou liečbou je radikálna tymómektómia s odstránením okolitého tukového tkaniva, v ktorom môže byť zbytkový týmus<sup>(6,8,14,21,22,23,24,25,30,31)</sup>. Radikalnosť operačného zákroku je podľa mnohých štúdií najvýznamnejší prediktívny ukazovateľ na dlhodobé prežívanie pacientov s TAMG. Mediálna sternotómia je najčastejšie používaný prístup k tymómu v prednom mediastíne. Podľa veľkosti tymómu sa hrudný chirurg rozhoduje medzi parciálnou sternotómiou a totálnou sternotómiou. U väčšiny tymómov postačuje parciálna sternotómia, lebo je spojená s menšou bolesťivosťou a nižším percentom komplikácií. Z parciálnej sternotómie možno resekovať infiltrované pľúca, pleuru a perikard. Totálnu sternotómiu si vyžadujú veľké tymómy so šírením do pľúcneho hilu.

Chirurgický postup spočíva nielen v odstránení tymómu, ale aj celého týmusu s exenteráciou mediastinálneho tuku. U pacientov s MGAT sú nevhodné operácie tymómov z torakotómie. Z tohto operačného prístupu síce možno tymóm odstrániť, ale nie je možné doceliť úplné odstránenie týmusu. Ponechanie týmusu po odstránení tymómu z torakotómie je závažnou chybou. U týchto pacientov môže dôjsť k závažným recidívam myastenie gravis, aj niekoľko rokov po torakotómii<sup>(22,32,33)</sup>.

**Obrázok 4.** Tymóm u 77-ročnej pacientky (torakoskopia vľavo), ktorý pre ďalšiu závažnú komorbiditu nemohol byť indikovaný pre radikálny výkon. Tymóm v strede, vpravo časť horného laloka ľavých pľúc dotýkajúca sa tymómu. Dole pod tymómom parakardiálny tuk s prebiehajúcim ľavým nervom phrenicus. Tymóm bol len bioptovaný.



Operácia má dôležitý význam aj u pokročilých malígnych tymómov (štádiá invazivity 3, 4 podľa Masaoku). Význam opakovaných chirurgických zákrokov je nenahraditeľný aj pri opakovane recidivujúcich tymómoch<sup>(20,21,22,25,34,35)</sup>. Chirurgický zákrok má priaznivý efekt nielen na samotný tymóm, ale máva priaznivý vplyv aj na myasténiu gravis, prípadne iné pridružené paraneoplastické autoimunitné ochorenie.

V ére pred imunosupresívnou liečbou samotná tymektómia (odstránenie tymómu a zbytkového týmsu) viedla k zlepšeniu MG len u časti pacientov, u väčšiny MG progredovala aj po chirurgickom zákroku<sup>(8,13,21,36)</sup>. U týchto pacientov je pre dosiahnutie významného a trvalého klinického zlepšenia myasténiu potrebná dlhodobá pooperačná imunosupresívna liečba<sup>(4,6,7,11,14,23)</sup>.

## 2. Rádioterapia

Rádioterapia ako samotná metóda liečby tymómov je nedostatočná. Indikovaná je v pooperačnom období, po chirurgickom zákroku v štádiách 2 a 4 podľa klinicko-patologickej klasifikácie tymómov<sup>(8,20,34,35,37)</sup>. Tymómy sú stredne a vysoko rádiosenzitívne nádory, preto rádioterapia býva účinná. Najhoršiu prognózu majú pacienti s inoperabilnými tymómami.

## 3. Chemoterapia

Chemoterapia je metódou voľby pri metastázujúcom tymóme a v kombinácii s rádioterapiou aj u pacientov s lokálne pokročilým nádorom<sup>(8,20,34,35,37)</sup>. Potrebná je len u malého počtu pacientov s MGAT. Hlavným dôvodom je vysoká efektívnosť chirurgickej liečby a rádioterapie. Chemoterapiu riadi onkológ, základným liekom sú preparáty cisplatinu<sup>(20,35,37)</sup>. Účinné sú aj ifosfamid, doxorubicín, paklitaxel, etopozid. Veľmi dobré výsledky sa dosahujú oktreotidom v kombinácii s prednizónom. CT sledovaním sa zistilo, že pri liečbe prednizónom dochádza k zmenšeniu tymómov v porovnaní s CT nálezmi pred začatím liečby<sup>(11,26)</sup>. Najčastejšou používanou kombináciou cytostatík je cisplatin s doxorubicínom a cyklofosfamidom. Len zriedka sa stáva, že maligne tymómy sú rezistentné na chirurgickú liečbu, rádioterapiu a aj chemoterapiu.

### Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Peter Špalek, PhD.  
Centrum pre neuromuskulárne ochorenia  
Neurologická klinika SZU, FNŠP Bratislava Ružinov  
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava  
e-mail: peter.spalek@centrum.cz

### Literatúra

- Špalek P, Schnorrer M, Krajč T. Imunopatogenéza paraneoplastickej myasténiu gravis asociovanej s tymómom. *Neurológia* 2010; 5: 7-11.
- Levi N, Abramsky O, Lossos A, et al. Extrathymic malignancies in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2005.
- Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurology* 2009; 8: 475-490.
- Špalek P. Myasténia gravis (minimonografia). *Čes Slov Neurol Neurochir* 2008; 71/104: 7-23.
- Ströbel P, Chuang WY, Marx A. Thymoma-associated paraneoplastic myasthenia gravis. In: *Myasthenia gravis and related disorders*. Ed. Kaminski HJ. Humana Press, New York 2009: 105-117.
- Vernino S. Paraneoplastic disorders affecting the neuromuscular junction or anterior horn cell. In: *Myasthenia gravis and ALS*. Continuum 2009; 15: 132-146.
- Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenia gravis. *Curr Treatment Options Neurol* 2010; 12: 231-243.
- Špalek P. Tymómy, myasténia gravis a autoimunitné ochorenia-pohľad klinika. V: *Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového prenosu*. Ed. Piňha J. Praha, Maxdorf 2010: (v tlači).
- Špalek P. Myasténia gravis-autoimunitné spektrum a imunopatogenetická klasifikácia. *Neurológia* 2009; 4: 25-30.
- Špalek P. Myasténia gravis v ambulancii praktického lekára. *Via pract* 2008; 5: 256-261.
- Špalek P. Tymómy a paraneoplastická autoimunita. *Ces Slov Neurol Neurochir* 2002; 65/98: 367-373.
- Aarfi JA, Gilhus NE, Romi F, et al. Titin and ryanodin receptor antibodies and neuromuscular involvement in myasthenia gravis. *Future Neurol* 2008; 3: 87-92.
- Romi F, Gilhus NE, Varhaug JE, et al. Disease severity and outcome in thymoma myasthenia gravis: a long-term observation study. *Eur J Neurol* 2003; 10: 701-706.
- Špalek P. Myasténia gravis a týmus. V: *Princípy chirurgie*. Eds. Haruštiak S, Kothaj P, Pechan J, et al. Bratislava, Slovak Academic Press 2010: 386-392.
- Evoli A, Minicuci GM, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic diseases associated with thymoma. *J Neurol* 2007; 254: 756-762.
- Rothstein DH, Voss SD, Puder MIM. Thymoma in a child: case report and review of the literature. *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 548-551.
- Špalek P, Šmat V, Benko J, et al. Thymectomy in juvenile myasthenia gravis. Abstracts: 6<sup>th</sup> Prague International Symposium of Child Neurology. Prague 1985: 77.
- Kac F, Yerdele D, Sarica Y. Myasthenia gravis and invasive thymoma with multiple intracranial metastases. *J Clin Neuromusc Dis* 2003; 4: 171-173.
- Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48: 2485-2492.
- Vochyanová I. Nádory týmsu. V: *Onkológia*. Eds. Kaušitz J, Altaner Č a kol. Veda SAV. Bratislava 2003: 383-385.
- Kondo Y, Monden Y. Thymoma and myasthenia gravis: a clinical study of 1089 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 219-224.
- Schützner J, Tvrdoň J. Chirurgická liečba thymomů. V: *Myasthenia gravis - komplexní pojetí a chirurgická léčba*. Eds. Schützner J, Šmat V, et al. Galen; Praha 2005: 63-71.
- Kaminski HJ. Treatment of myasthenia gravis. In: *Myasthenia gravis and related disorders*. Ed. Kaminski HJ. Humana Press, New York 2009: 157-174.
- Bedlack RS, Sanders DB. Steroid treatment for myasthenia gravis: steroids have an important role. *Muscle Nerve* 2002; 25: 117-121.
- Schnorrer M Jr, Špalek P, Belacek J, et al. Thymom und Myasthenia gravis. *Viszeralchirurgie* 1998; 33: 171-174.
- Tandan R, Taylor R, DiCostanzo DP, et al. Metastasizing thymoma and myasthenia gravis. Favorable response to glucocorticoids after failed chemotherapy and radiotherapy. *Cancer* 1990; 65: 1286-1290.
- Palace J, Newsom Davis J, Lecky B, the Myasthenia Gravis Study Group. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998; 50: 1778-1883.
- Špalek P. Intravenózný imunoglobulín v liečbe autoimunitných neuromuskulárnych ochorení: prehľad a doporučenia pre prax. *Neurológia* 2008; 3: 165-171.
- Schnorrer M Jr, Hraška V, Špalek P, et al. Stanovenie významu prognostických faktorov pri chirurgickej liečbe myasténie gravis. *Rozhl Chir* 1999; 78: 223-227.
- Yano M, Sasaki H, Yukiue H, et al. Thymoma with dissemination: efficacy of macroscopic total resection of disseminated nodules. *World J Surg* 2009; 23: 1425-1431.
- Kim HK, Park MD, Choi YS, et al. Neurologic outcomes of thymectomy in myasthenia gravis: comparative analysis of the effect of thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 601-607.
- Špalek P. Vznik myasthenia gravis po tymektómii pre tymóm. *Rozhl Chir* 1995; 76: 100-102.
- Kondo K, Monden Y. Myasthenia gravis appearing after thymectomy for thymoma. *J Cardio-thor Surg* 2005; 28: 22-25.
- Lucchi M, Ambrogio MC, Duranti L, et al. Advanced stage thymomas and thymic carcinomas: results of multimodality treatments. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1840-1844.
- Sousa B, Araújo A, Amaro T, et al. Malignant thymoma - the experience of the Portuguese oncological Institute, Porto, and literature review. *Rev Port Pneumol* 2007; 13: 553-585.
- Špalek P. Myasthenia gravis - analýza faktorov ovplyvňujúcich terapeutickú efektívnosť tymektómie. *Čs Neurol Neurochir* 1986; 49/64: 33-34.
- Falkson CB, Bezjak A, Darling G, et al. The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 911-919.