

n

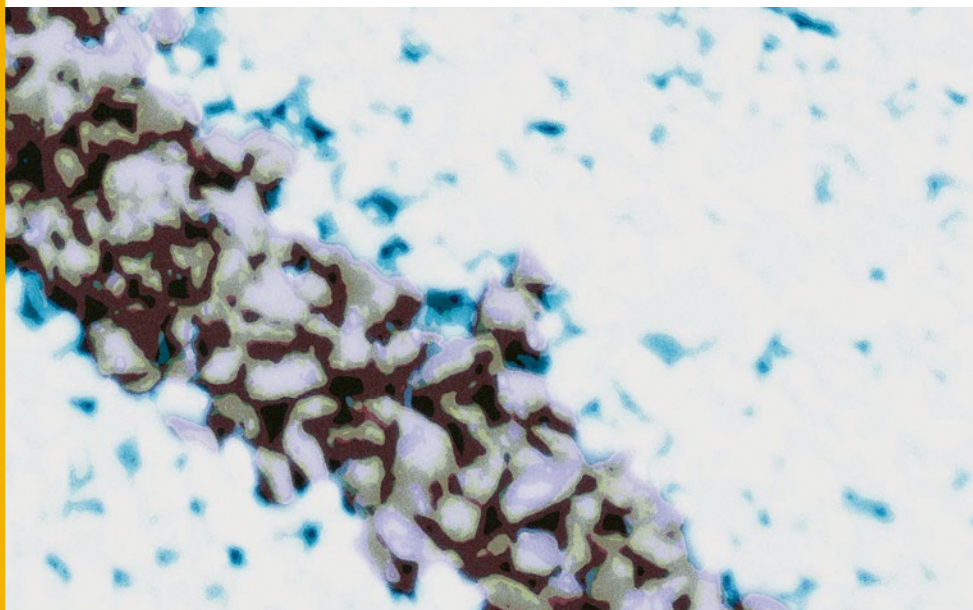
atestačná práca 2007

KAPITOLY MODERNEJ NEUROLÓGIE

MUDr. Katarína SITÁROVÁ

MYASTÉNIA GRAVIS

RECENZENT Prof. MUDr. Ľ. LISÝ, DrSc.



Vydané s podporou spoločnosti Lundbeck



MUDr. Katarína Sitárová
atestačná práca 2007

MYASTÉNIA GRAVIS

recenzent: Prof. MUDr. Ľ. Lisý, DrSc.

Vydané s podporou spoločnosti Lundbeck



PREDHOVOR

Myasténia gravis je ochorenie, s ktorým sa stretáva v klinickej práci každý neurológ. Nie je novinkou, že diagnostika myasténie môže byť neuveriteľne komplikovaná, a že sa nezriedka stretávame s pacientami, u ktorých sa diagnóza stanovila v značne pokročilej fáze – počas myastenickej krízy, ktorá je obávanou komplikáciou a v minulosti aj častou príčinou smrti myastenikov. Liečba tohto ochorenia je multidisciplinárna a riadi ju neurológ. Neprekvapuje, že liečba vyžaduje značné teoretické a klinické vedomosti (a to nielen z oblasti neurológie, ale aj z oblasti intenzívnej starostlivosti, internej medicíny, imunológie, anesteziológie a chirurgie), ako aj praktické skúsenosti a zdravý úsudok pri výbere optimálnej stratégie medikamentózne (inhibitory acetylcholínesterázy, kortikoidy, imunosupresíva, intravenózne imunoglobulíny-IVIg, plazmaferéza) a chirurgickej (tymektómia) liečby.

Autorka atestačnej práce je členkou kolektívu lekárov Neurologickej kliniky SZU FN Ružinov v Bratislave. Má bohaté skúsenosti s diagnostikou a liečbou ochorenia u pacientov prijatých na lôžkové oddelenie kliniky a u pacientov odoslaných z iných pracovísk Slovenska do Neuromuskulárneho centra Neurologickej kliniky SZU na diagnostické doriešenie, resp. konzultáciu ďalšej liečby.

Za predloženú prácu, ktorá bola závršením jej kvalifikačného rastu, si autorka zaslúži vreľé ocenenie. Na rozdiel od učebníc neurológie je predložená atestačná práca veľmi aktuálna a jasne smerovaná. V našich podmienkach je aj prioritná. V hutnej a zrozumiteľnej forme predkladá súčasné poznatky o autoimunitnej patogenéze, klinických formách manifestácie a klasifikáciách ochorenia, pohľad na diferenciálnu diagnostiku, elektrofyziologické a imunologické diagnostické postupy (autoprotílátky anti-AchRs, anti-MuSK, iné) a možnosti medikamentózne resp. chirurgickej liečby. Veľmi cenné je zaradenie špecifických liečebných postupov, ktoré vyžadujú pacienti s tymómami, pacienti v myastenickej kríze, pred tymektómiou a plánovanými chirurgickými výkonmi alebo ženy v gravidite.

Je pre mňa potešením, že som mohol sprevádzať autorku pri hľadaní literárnych zdrojov – ako jej školiteľ atestačnej práce.

MUDr. Ivan Gogolák, PhD.

OBSAH

PREDHOVOR	3
ÚVOD	7
DEFINÍCIA A EPIDEMIOLOGIA	9
Historický prehľad	10
FYZIOLÓGIA NEUROMUSKULÁRNEHO PRENOSU	10
Nikotínový acetylcholínový receptor	10
Presynaptické nervové zakončenie	12
Postsynaptická membrána	13
Nervovosvalová signalizácia	13
Bezpečnostný faktor nervovosvalového spojenia	14
PATOGENÉZA A PATOFYZIOLÓGIA MYASTÉNIE GRAVIS	16
Autoprotilátky	17
Celulárna autoimunita	18
Úloha týmusu v patogeneze MG	20
Prehľad autoprotilátok	20
KLASIFIKÁCIA MYASTÉNIE GRAVIS	23
Klasifikácia kongenitálnych (neimunologických) myastenických syndrómov (CMS) ..	27
KLINICKÝ OBRAZ MYASTÉNIE GRAVIS	27
Myastenická svalová slabosť	28
Vývojové štádiá ochorenia	29
Náhle zhoršenie ochorenia – relaps	30
Séronegatívna MG	31
Okulárna forma MG (OMG)	31
PRIDRUŽENÉ OCHORENIA S MYASTÉNIOU GRAVIS	32
DIAGNOSTIKA	34
DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA MYASTÉNIE GRAVIS	39
LIEČBA MYASTÉNIE GRAVIS	41
A. Inhibítory acetylcholinesterázy (IACHÉ)	41
B. Imunomodulačná liečba	44
C. Imunosupresívna liečba	48
MYASTENICKÁ KRÍZA	53
Hodnotenie stavu pacienta v myastenickej kríze	53
Liečba myastenickej krízy	55
Perioperačná starostlivosť pri tymektómii	57

Cholínergná kríza	58
MYASTÉNIA A GRAVIDITA	59
Liečba MG v tehotenstve	59
ZÁVER	61
LITERATÚRA	63

ÚVOD

Myasténia gravis (MG) je nepochybné najprebádanejším autoimunným ochorením a slúži ako model využívaný na vysvetlenie patofyziologických mechanizmov a efektívnej liečby pre ostatné autoimúne ochorenia. Cieľom ataku je vo väčšine prípadov nikotínový acetylcholínový receptor (AChR) na postsynaptickom neuromuskulárnom spojení. Autoimúnný atak má za následok výrazné zníženie koncentrácie AChRs a poškodenie postsynaptickej membrány nervovosvalového zakončenia. V dôsledku toho vzniká porucha neuromuskulárnej transmisie, ktorá sa manifestuje myastenickou svalovou slabosťou. Na základe distribúcie postihnutých svalov možno MG rozdeliť na okulárnu a generalizovanú formu. Obe formy majú odlišný klinický obraz a prognózu, ale aj stratégiu liečby. U 85% chorých (séropozitívna MG) sú prítomné špecifické protilátky proti AChR. U zvyšných 15% pacientov so séro-negatívnou MG je autodeštrukcia namierená proti ďalším antigénom postsynaptického neuromuskulárneho spojenia, takmer v 1/3 proti svalovošpecifickému receptoru tyrozín kinázy (anti-MuSK protilátky). Séronegatívni pacienti s MuSK protilátkami sa vyznačujú závažnou myastenickou slabosťou orofaciálneho a dýchacieho svalstva, nedostatočnou responzívnosťou a výskytom nežiadúcich účinkov na inhibítory acetylcholíner-esterázy (IACHÉ). Protilátky proti titínu a ryanodínovému receptoru sú dôležité pre ich asociáciu s tymómom a napomáhajú jeho včasnému odhaleniu. Nedávno sa zistili autoprotiľátky proti napätovozávislým káliovým kanálom (anti-Kv1.4 protilátky) u myastenikov so slabosťou bulbárnych svalov, myastenickou krízou, tymómom a konkomitantnou kardiomyopatiou alebo myopatiou. Výsledky liečby myasténie sa výrazne zlepšili vďaka efektívnejšej symptomatickej liečbe a podávaniu IACHÉ, pokrokom v intenzívnej starostlivosti o pacientov v relapse a mystenickej kríze, ale predovšetkým vďaka novým liečebným stratégiám, ktoré priamo redujú autoimúnný atak alebo modifikujú jeho efekt na AChR a okolitú postsynaptickú membránu nervovosvalového spojenia. Liečbu MG takmer vždy začíname inhibítormi acetylcholíner-esterázy. Ak je potrebná imunomodulačná liečba, začneme buď podávaním kortikoidov alebo tymeptomou. Imunomodulačná liečba u MG vychádza zo získaných patofyziologických poznatkov a je zameraná na dosiahnutie imunologickej remisie, a následne na jej dlhodobé udržiavanie. Navodenie remisie obyčajne dosahujeme podávaním vysokých dávok kortikoidov, často v kombinácii s intravenóznym podávaním imunoglobulínov alebo plazmaferézy. Udržiavanie remisie dosahujeme pomalým znižovaním kortikoidov a podávaním liekov umožňujúcich znížiť resp. vysadiť kortikoidy („steroid-sparing“ strategy). Krátkodobá imunomodulačná liečba – IVlg alebo plazmaferéza je terapeuticky účinná tak vo včasných štádiách liečby generalizovanej MG (pri premošťovaní rizika závažného zhoršenia myasténie v čase nasadenia kortikoidov), ako aj neskôr pri relapsoch alebo myastenickej kríze, ktorá aj dnes predstavuje veľmi vážny stav a ohrozuje život chorého. Cieľom atestačnej práce je podať celkový pohľad na patofyziológiu, diagnostiku a liečbu tohto závažného autoimúnného ochorenia, vrátane starostlivosti o pacienta v myastenickej kríze.

DEFINÍCIA A EPIDEMIOLOGIA

Myasténia gravis je autoimúnne ochorenie nervovosvalového spojenia vyvolané protilátkami proti nikotínovým acetylcholínovým receptorom kostrových svalov. Klinicky sa manifestuje chorobnou únavnosťou a svalovou slabosťou, ktorá môže postihovať rôzne svalové skupiny, najčastejšie svaly okohybné, mimické, bulbárne, pletencové a pri generalizácii aj svaly dýchacie. Typická je kolísavosť slabosti v priebehu dňa, zhoršovanie po svalovej záťaži, zlepšenie po oddychu a responzivnosť na liečbu inhibítormi cholinesterázy. Dost často býva svalová slabosť exacerbovaná infekciami, určitými liekmi, emočnými poruchami, alebo v premenštruačnom období. Príznaky, ktorými sa MG u jednotlivých pacientov prezentuje, sú rôzne. U viac než polovice pacientov sú prvými príznakmi diplopia a ptóza, často sa k nim pridružujú problémy s rečou, žuvaním a prehĺtaním alebo slabosť horných a dolných končatín. Svalová slabosť je spravidla obojstranná, ale môže byť značne asymetrická a počas trvania ochorenia u jedného a toho istého pacienta môže postihovať rôzne svalové skupiny. Výrazným oslabením bulbárnych a dýchacích svalov s neschopnosťou prehĺtať a dýchať sa prezentujú pacienti v myastenickej kríze. Vyžadujú urgentnú mechanickú ventiláciu a kŕmenie sondou. Myastenické krízy vznikajú najčastejšie ako dramatické zhoršenia generalizovanej slabosti.

Epidemiologické štúdie vykonané v posledných 50–tich rokoch ukazujú na narastajúcu incidenciu ako aj prevalenciu myasténie gravis. Toto zvýšenie sa vysvetľuje zlepšením diagnostiky MG v dôsledku využívania senzitívnejších elektrofyziologických diagnostických metód, ako aj predĺžením dĺžky života myastenikov v dôsledku zlepšenia liečebných postupov. Prevalencia MG je u žien dvojnásobne vyššia ako u mužov.

Tab. 1 Stručné epidemiologické údaje o myasténii gravis

Incidencia MG:	2 – 4 / 100 000
Prevalencia MG:	15 / 100 000
Postihnutie žien je častejšie ako mužov	
Bimodálna veková distribúcia:	
• prvý vrchol výskytu:	20–30 rokov (ženy:muži=2:1)
• druhý vrchol výskytu:	60–70 rokov (muži:ženy=2:1)
Manifestácia u detí do 10 rokov (detská forma): zriedkavá	
Myastenické krízy	
• v minulosti výskyt asi u 20% MG	
• v súčasnosti u menej ako 2% MG	
• asi u 5% MG s tymómom	

Historický prehľad

Prvý klinický popis myasténie gravis sa datuje viac než pred 300 rokmi a bol podaný Thomasom Willisom (1667). Erb (1879) a Goldflam (1893) podali detailnejší klinický popis obrazu choroby. Jolly (1895) odhalil myastenickú reakciu a pomenoval ochorenie *myasthenia gravis pseudoparalytica*. Súvislosť s týmómom a hyperpláziou týmusu bola známa až začiatkom tohto storočia Weigertom (1901) a Buzzardom (1905). Sauerbruch uskutočnil prvú tymektómiu (1911) a Blalock (1936, 1944) poukázal na jej terapeutickú účinnosť. Inhibítory acetylcholinesterázy sa navrhovali k liečbe už pred Jollym a po oznámení Mary Walkerovej (1934) sa začali liečebne používať (fyzostigmín, neskôr neostigmín). Dnes klasické elektrofyziologické práce o úbytku motorického sumačného potenciálu demonštrovali v roku 1935 Lindsay a 1941 Harvey a Masland. Simpson v roku 1960 pozoroval častú súvislosť s ďalšími autoimúnnymi chorobami a za príčinu myasténie gravis predpokladal imunologicky podmienené poškodenie motorických platničiek. V roku 1973 bol preukázaný defekt acetylcholinového receptora na nervovosvalovej synapse (Fambrough, Drachman a Satyamurti) a v 70. rokoch boli priamo preukázané protilátky proti acetylcholinovým receptorom (Lidstrom 1976 v sére, A.G.Engel 1977 na terminálnej platničke). Zo začiatku boli zlé liečebné skúsenosti s prednisonom, jeho úžitok bol známy až v roku 1970 (Warmolts, W.K.Engel a Whitaker). Ďalšie opatrenia (azatioprin od 1968, plazmaferéza od 1976 a vnútrožilový imunoglobulín od 1989) výrazne rozšírili liečebné možnosti a chorobe ďalekosiahle ubrali na „gravis“ (Hughes, 2005).

FYZIOLÓGIA NEUROMUSKULÁRNEHO PRENOSU

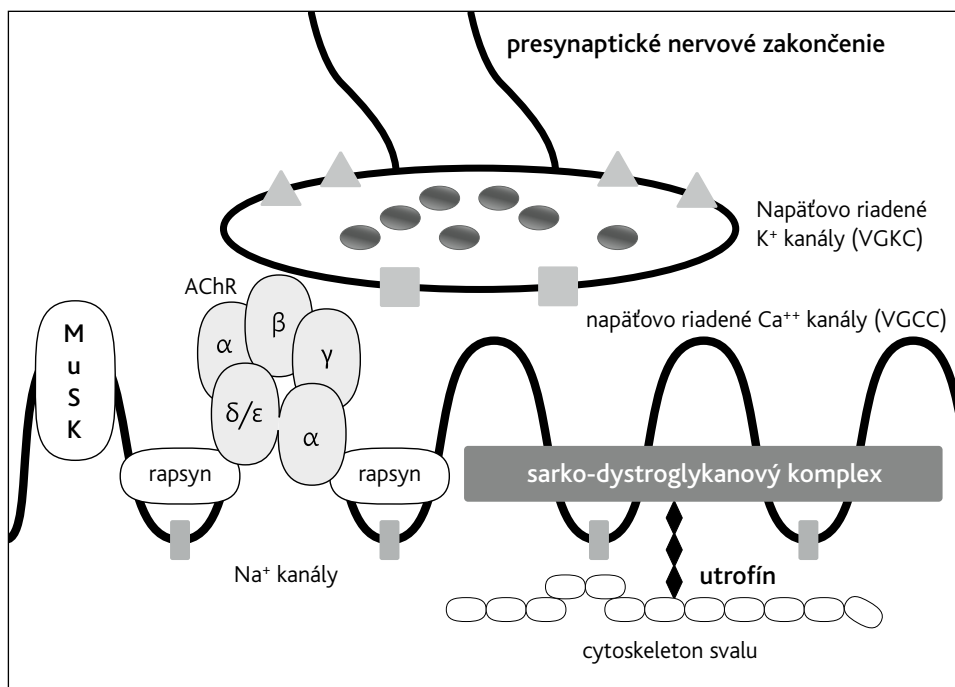
Prenos nervového vzruchu z nervu na sval sa uskutočňuje na nervovosvalovej synapse. Nervový akčný potenciál vedie k vyplaveniu kvánt acetylcholínu, ktoré sú nahromadené vo vezikuloch nervových zakončení, do synaptickej štrbiny. Na postsynaptickej membráne sa molekuly acetylcholínu naväzujú na nikotínové acetylcholinové receptory (AChR), čím sa prechodne otvárajú katiónové kanály receptorov a generuje sa potenciál terminálnej platničky. Pokiaľ tento potenciál dosiahne kritickej veľkosti, vznikne akčný potenciál, ktorý sa pozdĺž svalových vlákien rozšíri do transverzálneho tubulárneho systému, spôsobí uvoľnenie kalcia v sarkoplazme, a interakciou aktínu a myozínu vedie k následnej svalovej kontrakcii (Conti-Fine a spol., 2006).

Nikotínový acetylcholinový receptor

Ide o riadený receptorový iónový (Na^+) kanál (2,5nm, $\varnothing$ v najužšom mieste 0,65 nm). Je tvorený membránovým glykoproteínom o molekulovej hmotnosti 290 000. Má päť podjednotiek: 2α - β - δ - ϵ (**adultný typ**) resp. 2α - β - δ - γ (**fetálny typ AChR**) (Hughes a spol., 2004), viď obr. 1. Každá podjednotka receptora obsahuje štyri α -helixové reťazce – tzv. M1-M4 segmenty uložené v membráne. M2 segment vystiela iónový kanál (Lidstrom, 2003, Hughes a spol., 2004). Fetálna alebo denervovaná forma AChR (2α - β - δ - γ) má 3x vyššiu permeabilitu pre Ca^{++} .

Na jeden AChR sa viažu **dve molekuly ACh** – podmienka pre otvorenie iónového kanála. α -**subjednotka AChR** selektívne viaže nikotínových agonistov a kompetitívnych agonistov vrátane ireverzibilnej väzby α -BuTx. Väzobné miesto je na extracelulárnom N-terminálnom segmente. $\alpha/\gamma(\epsilon)$ **subjednotka AChR** je vysoko afinitné väzbové miesto pre agonistov, α/δ **subjednotka AChR** je nízko afinitné väzbové miesto pre agonistov. To vysvetľuje, prečo niektoré protilátky proti α -subjednotkám sa preferenčne viažu na fetálny, zatiaľ čo iné na dospelý typ AChR.

Obr. 1 Schématické znázornenie nervosvalového spojenia



(adaptované podľa Hughes BH, deCasillas MLM, Kaminski, HJ, 2004, cit. 17)

Obrázok ukazuje hlavné proteíny nervosvalového spojenia – rapsyn, sarko-dystroglykanový komplex a utrofín, lokalizované na postsynaptickej membráne. Presynaptické nervové zakončenie obsahuje synaptické vezikuly (pásikavé ovály), napäťovo riadené K^+ (VGKC, sivé trojuholníky) a Ca^{++} kanály (VGCC, sivé štvorce). Na postsynaptickej membráne je zobrazený Acetylcholínový receptor (AChR) v pentametrickej štruktúre (2 α , β , γ , δ/ϵ subjednotky), napäťovo riadené Na^+ kanály a svalovo špecifická kináza (MuSK). Bližšie detaily sú uvedené v práci.

Presynaptické nervové zakončenie

Acetylcholín (ACh) sa na nervovom zakončení skladuje v tzv. synaptických vezikuloch uložených v blízkosti uvoľňovania mediátora do synaptickej štrbiny. Vezikuly sú aktívom spojené s cytoskeletom nervového zakončenia. Miesto, kde sa ACh uvoľňuje, je presne oproti vrcholu sekundárnych synaptických záhybov postsynaptickej membrány.

Nervový akčný potenciál prichádzajúci na presynaptické zakončenie nervovosvalového spojenia aktivuje na membráne terminálneho nervového zakončenia presynaptické napäťovo závislé Ca kanály P/Q typu. V dôsledku ich aktivácie vstupuje Ca^{++} do nervového zakončenia a následné zvýšenie intracelulárnej koncentrácie Ca^{++} spúšťa uvoľnenie ACh z vezikúl (*Hughes a spol., 2004*). Synaptické vezikuly sú zoradené do paralelných dvojradov (asi 5 kanálov v jednom rade). Vzdialenosť medzi dvoma radmi je 20 nm, medzi dvoma dvojradmi 60 nm v mieste splynutia vezikula s membránou terminálneho nervového zakončenia. Koncentrácia Ca^{++} je 100-1000 μM . Latencia medzi vstupom Ca^{++} do nervového zakončenia a uvoľnenia ACh z vezikulu je iba 100 μs . Normálny akčný potenciál (AP) na zakončeniach úplne neaktivuje Ca-kanály, pretože trvá menej ako 1 ms a časová konštanta pre aktiváciu Ca-kanála je viac ako 1,3 ms (*Stanley, 1993*). Jedno synaptické vezikulum (=jedno kvantum) obsahuje približne 10 000 ACh molekúl, ktoré sa uvoľnia do synaptickej štrbiny spolu s ATP. Jeden AP uvoľní z nervového zakončenia asi 200 kvantových dávok, každá z nich obsahuje 6-10 000 molekúl ACh.

Mechanizmus uvoľňovania ACh zo synaptických vezikúl zahŕňa konformačné zmeny proteínov, ktoré sa nachádzajú v membráne vezikúl ako aj v plazmatickej membráne nervového zakončenia. Proces uvoľňovania ACh začína ako tzv. **docking**, pri ktorom sa vezikuly tesne priblížia k membráne nervového zakončenia, potom sa ich proteíny disociujú, čo im umožňuje reagovať na Ca^{++} signál (*Ruff, 2003*). Munc18 (disociuje zo syntaxínu) a synaptofyzín (disociuje zo synaptobrevínu) vytvárajú synaptický jadrový komplex (*Hughes a spol., 2004*). Tri proteíny – dva z plazmatickej membrány (syntaxín a SNAP 25 = synaptický asociačný proteín 25) a jeden zo synaptického vezikulu (synaptobrevín) vytvárajú tzv. **docking komplex** (*Hughes a spol., 2004, Fon, Edwards, 2001*). Proteín synaptotagmín, ktorý viaže fosfolipidy plazmatickej membrány a syntaxín, má funkciu kalciového senzoru. Jeho cytoplazmatická časť viaže Ca^{++} aj proteínkinázu. Naviazanie sa Ca^{++} na synaptotagmín spôsobuje zmenu väzieb medzi synaptotagmínom, membránovými fosfolipidmi a syntaxínom, čo umožňuje úplné splnutie membrán a vyprázdnenie synaptických vezikulov do synaptickej štrbiny (*Hughes a spol., 2004*). Recykláciu membrány synaptického vezikulu uskutočňuje klatrín, ktorý obalí synaptický vačok a transportuje ho späť do vnútra nervového zakončenia (*Ruff, 2003, Fon, Edwards, 2001*). Uvoľnený ACh rýchlo difunduje cez synaptickú štrbinu a viaže sa na špecifické väzobné miesta (α/γ a α/ε) AChR. Naviazanie ACh na receptor spôsobuje tranzitórne pootvorenie iónového **Na^+ kanála** AChR pre influx Na^+ iónov a vznik depolarizačného potenciálu (*Conti-Fine a spol., 2006*). Čím viac kvánt ACh sa uvoľní do synaptickej štrbiny, tým viac receptorových iónových kanálov na postsynaptickej membráne sa otvorí (*Ruff, 2003*). **Acetylcholinesteráza** (AChE), viazaná

v bazálnej membráne postsynaptickej membrány, inaktivuje prebytočný mediátor (ACh). Koncentrácia AChE je 3000 molekúl/ μm^2 .

Postsynaptická membrána

Rozvetvenia nervových zakončení sú uložené v záhyboch postsynaptickej membrány v tzv. **primárnych synaptických štrbinách**, ktorých šírka je okolo 50 nm. Postsynaptická membrána je poskladaná do **sekundárnych synaptických záhybov**, čím sa výrazne zväčšuje plocha postsynaptickej membrány (Sanes, Lichtman, 2001). **Acetylcholinové receptory** (AChRs) sa grupujú (koncentrujú) na vrcholoch sekundárnych záhybov postsynaptickej membrány, viď obr. 2. Koncentrácia na terminálnej platničke je asi 15–20 000 AChRs/ μm^2 . Mimo terminálnej platničky je koncentrácia receptorov asi 1000x menšia. AChRs sú v oblasti terminálnej platničky upevnené na cytoskelet membrány. Jednotlivé receptory sú pospájané do zväzkov (clusters) pomocou **rapsynu** (43 kDa proteín) (Hughes a spol., 2004). Rapsyn ukotvuje zväzky AChRs k membráne – na bielkovinový komplex DGC = **dystrofín-glykoproteínový komplex** (Vincent, 2001). Tento komplex obsahuje α - a β -dystroglykán, adhalín, agrín $\alpha 1$ - a $\alpha 2$ -syntrofín, a utrofín (tzv. dystrofín-related proteín) (Hughes a spol., 2004). Viazá sa na F-aktín a laminín. Upevniť AChRs na membránu pomáhajú aj β -spektrín a dystrofín (Vincent, 2001).

Enzým **AChE** je v bazálnej lamine a pokrýva sekundárne synaptické štrbiny. Postačuje hydrolyzovať väčšinu acetylcholínu uvoľneného na zakončeníach a zabraňuje opakovanému naviazaniu acetylcholínu na AChRs. To umožňuje, že AChRs sú v normálnych podmienkach aktivované uvoľneným ACh len jedenkrát (Ruff, 2003).

Nátriové kanály na postsynaptickej membráne sú upevnené k membráne bielkovinou **ankyryn** (Vincent, 2001). Ich hustota je v oblasti terminálnej platničky 5-10x vyššia ako v iných oblastiach. Fárické svalové vlákna majú vyššiu denzitu Na^+ kanálov ako tonické svalové vlákna (Wood, Slater, 2001).

Nervovosvalová signalizácia

Uskutočňuje sa v oboch smeroch – anterográdne aj retrográdne. **Neuroregulín** a **kalcitonín-generujúci proteín** (CGP) syntetizované v nervovom vlákne aj v svalu (Vincent, 2001) indukujú transkripciu AChR génu. Enzým syntetáza kyslíčnika dusnatého (NOS) je na povrchu postsynaptickej membrány (Brenmann a spol., 1996). V postsynaptickej membráne produkovaný NO integruje neuronálnu aktivitu na nervovosvalovom spojení – difunduje do svalových buniek k cieľovým enzýmom – guanylát cykláze (Brenmann a spol., 1996, Kusner, Kaminski, 1996). AChRs sú permeabilné pre Ca^{++} . Pri depolarizácii motorickej platničky koncentrácia Ca^{++} stúpa, aktivuje NOS a tým sa zvyšuje syntéza NO (Wang a spol., 1995).

Bezpečnostný faktor nervovosvalového spojenia

Za normálnych podmienok acetylcholín uvoľnený nervovým impulzom vytvára s receptormi 3 až 4-násobne vyšší počet interakcií než je potrebné k vzniku akčného potenciálu svalového vlákna. Koncentrácia AChRs na postsynaptickej membráne je mnohonásobne vyššia, ako je potrebné aby sa pri repetitívnej aktivácii nervovosvalového spojenia opakovane generovali akčné potenciály svalového vlákna. Tento prebytok AChRs sa označuje ako „**bezpečnostný faktor**“ nervovosvalového spojenia (*safety factor, SF*) (Wood, Slater, 2001). Bezpečnostný faktor dovoľuje vysokofrekvenčnú stimuláciu až do 40 Hz, čo presahuje fyziologické požiadavky. Je definovaný pomerom:

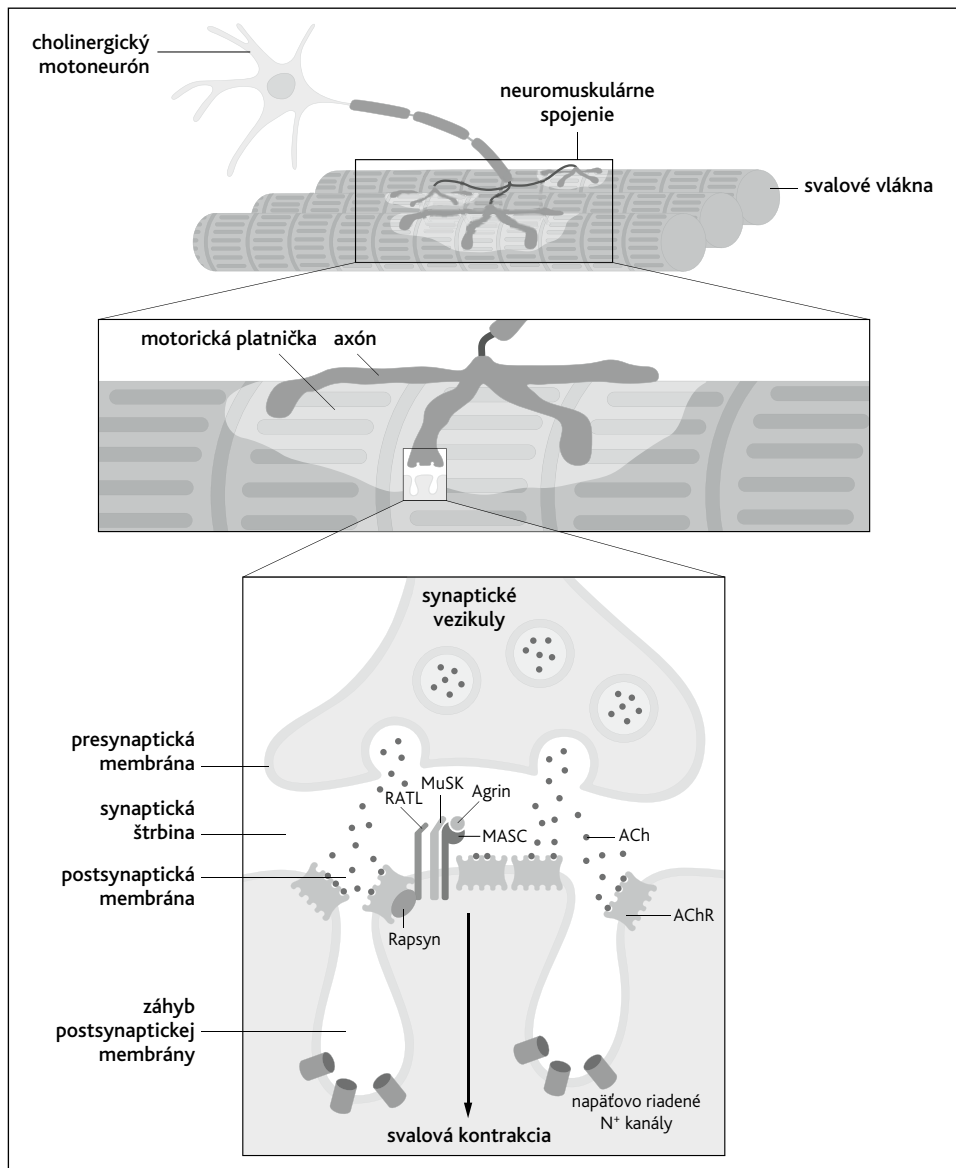
$$SF = \frac{\text{Platničkový potenciál}}{\text{Prah pre AP – membránový potenciál}}$$

SF pre fáziké svalové vlákna posilňujú niektoré ďalšie faktory:

1. nervové zakončenia pre fáziké svaly sú hrubšie ako pre svaly tonické
2. kvantový obsah ACh je u fázikých motorických jednotiek vyšší ako u tonických
3. vyššia postsynaptická senzitivita u fázikých vlákien. Preto ACh vyvoláva u nich väčšiu postsynaptickú depolarizáciu
4. AChRs na fázikých a tonických svalových vláknach sa líšia senzitivitou voči kompetitívnym blokátorom N-receptorov
5. terminálne platničky fázikých vlákien obsahujú vyššiu koncentráciu Na⁺ kanálov. Prah pre AP na terminálnom zakončení je asi o 10 mV nižší než na extrajunkčnej membráne. Koncentrácia Na⁺ kanálov na motorickej platničke zabezpečuje asi 25% podiel SF fázikých svalových vlákien (Wood, Slater, 2001).

Rozdiely synaptickej transmisie u fázikých a tonických svalových vlákien vyplývajú z rozličných vlastností fázikých a tonických motorických jednotiek (MJ). **Tonické motorické jednotky** sú aktívne pri $f = 10$ Hz. Za týchto podmienok nepotrebujú mať veľký SF. Efektívny SF pri tonickej aktivite okolo 10 Hz je 1,8. **Fázické motorické jednotky** sú aktívne pri $f \geq 40$ Hz. Sú vnímavé na poruchu nervovosvalového prevodu pre depléciu zásob ACh v synaptických vezikuloch. Navyše pri vysokých frekvenciách vzruchov fázikých MJ dochádza ku hromadeniu extracelulárneho K⁺ okolo svalových vlákien a tým ku depolarizácii membrány vedúcej k inaktivácii Na⁺ kanálov. Svalové vlákna fázikých MJ sú vnímavejšie na hromadenie extracelulárneho K⁺, pretože v membránach nemajú dobre vyvinuté kapiлярne siete. Bezpečnostný faktor (SF) fázikých MJ poklesne po 200 stimuloch o frekvencii 40 Hz z 3,7 na 2,0.

Obr. 2 Nervovosvalové spojenie – umiestnenie AChR



(podľa Conti-Fine BM, Milami M, Kaminski HJ, in: J.Clin. Invest 2006, cit. 6)

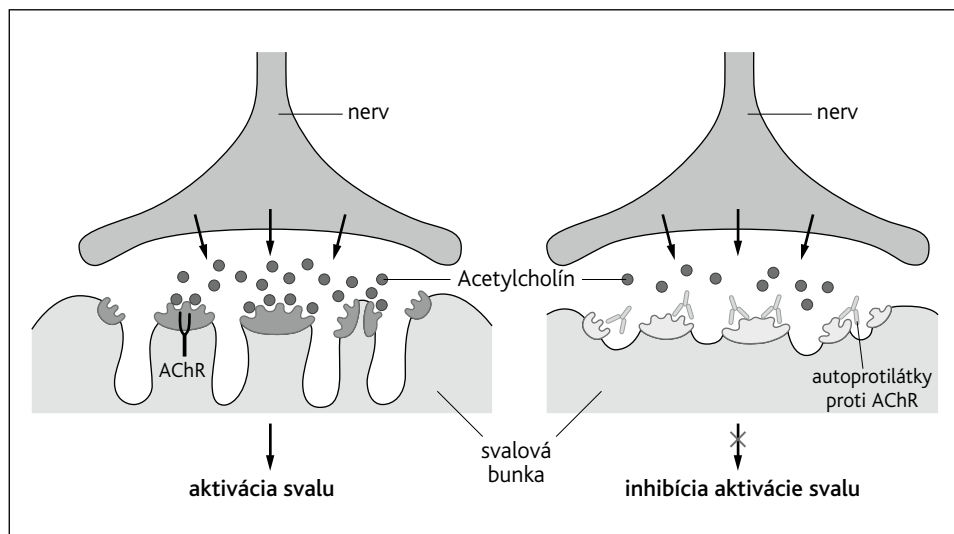
ACh – Acetylcholin, AChR – acetylcholínový receptor, MuSK – svalovo špecifická kináza,

RATL – rapsyn-associated transmembraner linker, MASC – myotube-associated specificity component.

PATOGENÉZA A PATOFYZIOLÓGIA MYASTÉNIE GRAVIS

Príčinou vzniku myasténie gravis je získaná porucha nervovosvalového spojenia a nervovosvalového prenosu spôsobená deštrukciou postsynaptickej membrány nervovosvalového spojenia autoprotiľátkami. V dôsledku toho je pri MG značne znížený počet acetylcholínových receptorov (*Fambrough a spol., 1973*), čo je možno dokázať zníženou väzbovou kapacitou pre α -bungarotoxín (*Lee, 1972*), a tiež priamo biopicky. Synaptická vzdialenosť medzi nervovým zakončením a postsynaptickou membránou je zväčšená a záhyby postsynaptickej membrány, kde sú lokalizované receptory sú znížené a vyhladené (*Engel, 1994*). Znížený počet acetylcholínových receptorov vedie ku zníženiu potenciálu terminálnej platničky, čo ďalej znemožňuje vyvolať akčný potenciál v každom svalovom vlákne. Redukcia kvantovej odpovede je hlavným fyziologickým defektom u myasténie gravis (*Hughes a spol., 2004*).

Obr. 3 Blokovanie acetylcholínových receptorov autoprotiľátkami



(podľa Duane N. Sears: Myasthenia gravis, fig. 20-05 in: <http://tutor.lscf.ucsf.edu>).

Autoimúnnu deštrukciu ACh receptorov a následný pokles postsynaptickej senzitivity na ACh v dôsledku úbytku AChRs znázorňuje obr. 3. Deštrukcia postsynaptických záhybov má za následok stratu napäťovo-závislých (*voltage-gated*) Na⁺ kanálov, v dôsledku čoho sa na motorickej platničke zvyšuje prah pre vznik akčných potenciálov (AP) a pre neuromuskulárnu transmisiiu (*Conti-Fine a spol., 2006*). K poruche nervovosvalového prevodu prispieva úbytok napäťovo-závislých Na⁺ kanálov na nervovosvalovom spojení tým, že sa znižuje bezpečnostný faktor (SF) neuromuskulárnej transmisie (*Thanvi, Lo, 2004, Conti-Fine a spol., 2006*).

To, že myasténia gravis vzniká na základe autoimunitných mechanizmov, preukázali experimentálne (tab. 2) ako aj klinické (tab. 3) pozorovania. MG spĺňa kritériá definície protilátkového autoimunitného ochorenia. Aktivácia komplementu sa považuje za hlavný mechanizmus v patogenéze MG (*Nakano, Engel, 1993*).

Tab. 2 Experimentálne pozorovania podporujúce autoimunitnú etiológiu myasténie gravis.

1. Injekčné podávanie IgG od pacientov s myasténiou gravis reprodukuje u experimentálnych zvierat charakteristické príznaky myasténie (=pasívny prenos protilátok) (<i>Toyka a spol., 1977</i>).
2. Prítomnosť depozitov IgG-komplementu C3 na postsynaptickej membráne v mieste deštrukcie AChRs (<i>Engel a spol., 1977</i>).
3. Vyvolanie experimentálnej myasténie u zvierat imunizáciou proti acetylcholínovému receptoru (<i>Patrick, Lindstrom, 1973</i>).
4. Zmiernenie myastenickej slabosti liečbou, ktorá redukuje v krvnom sére koncentráciu autoprotilátok proti AChR (<i>Pinching a spol., 1976</i>).

Tab. 3 Klinické pozorovania podporujúce autoimunitnú etiológiu myasténie gravis.

1. Autoprotilátky proti AChR v sére možno zistiť u 80-90 % pacientov s myasténiou gravis (<i>Lindstrom a spol., 1976</i>).
2. Terapeutický účinok imunomodulačnej liečby (plazmaferéza, kortikosteroidy, intravenózna aplikácia IgG, tymektómia).
3. Častý súčasný výskyt iných autoimunitných ochorení (autoimúnnu tyreoiditída, systémový lupus erythematosus, reumatoidná artritída) u pacientov s myasténiou gravis a ich rodinných príslušníkov.
4. U detí narodených myastenickým matkám sa môže prechodne objaviť myasténia gravis.

Autoprotilátky

IgG autoprotilátky proti AChR sú u 80% pacientov s generalizovanou MG a u 55% pacientov s okulárnou MG. Majú polyklonálny a heterogénny charakter (*Lindstrom, 2003*). Väčšina autoprotilátok sa viaže na antigénové epitopy, ktoré tvorí α -podjednotka AChR v oblasti označovanej ako „hlavná imunogénna oblasť“ (*main immunologic region, MIR*). Hlavná imunogénna oblasť sa rozprestiera medzi aminokyselinami 67–76 α -podjednotky AChR (*Tzartos a spol., 1998, Hughes a spol., 2004*). Pomocou monoklonálnych protilátok proti AChR získaných z myší s experimentálnou formou MG a pacientov s MG sa podarilo

identifikovať viaceré antigénové epitopy AChR (*Conti-Fine, Kaminski, 2001*). Doteraz sa zistilo 25 epitopov AChR. Ich najčastejší výskyt je v transmembránovej časti M3-M4 všetkých podjednotiek AChR.

Autoprotilátky spôsobujú poruchu nervovosvalového prenosu tromi možnými mechanizmami: (1) naviazaním na AChR blokujú jeho funkciu; (2) zreťazujú dokopy (*cross-linking*) AChRs, čo spôsobuje ich funkčnú blokádu a zároveň urýchľuje ich degradáciu endocytózou; (3) aktivujú kaskádu komplementu, ktorá deštruuje postsynaptickú membránu.

Celulárna autoimunita

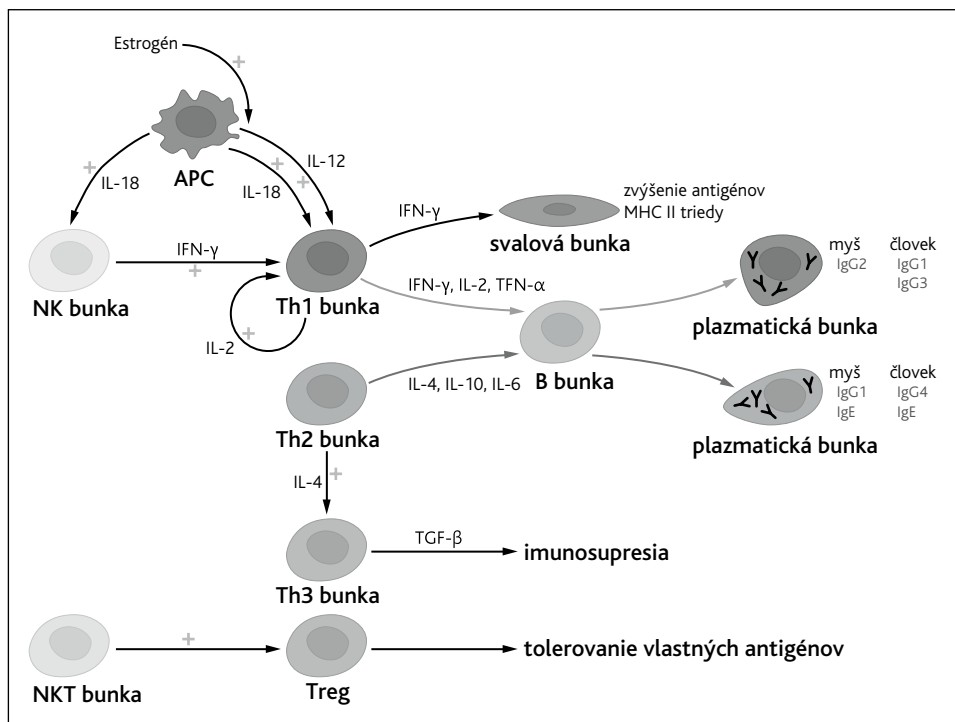
Primárnou imunitnou abnormitou u MG je strata tolerancie voči vlastným antigénom. To vedie k tomu, že CD4⁺ T-helperické bunky sa stávajú špecificky reaktívne voči AChR prítomným v membránach myocytov týmusu. CD4⁺ Th1 bunky majú rozhodujúci význam pre aktiváciu B-buniek, ktoré produkujú IgG autoprotilátky proti AChR. Supresorické Th2 bunky produkciu protilátok znižujú.

Pre pochopenie patogenézy MG je dôležité pochopiť niekoľko vlastností CD4⁺ T-helperických buniek. Receptory T-helperických buniek reagujú na antigény, ktoré sú opracované a naviazané na antigén prezentujúce bunky (APC) s asociovanými MHC II molekulami. Reaktívne T lymfocyty voči AChR sa preukázali až u 90% pacientov s MG (*Hughes a spol., 2004*). Tvorba protilátok pri MG závisí od interakcie medzi T-helperickými (CD4⁺ Th) bunkami (*Conti-Fine, Kaminski, 2001*) a B-bunkami produkujúcimi protilátky. Závisí od špecifického vzorca produkcie cytokínov Th bunkami. Helperické Th bunky možno rozdeliť na dve subpopulácie (*Yi, Lefvert, 1994, Conti-Fine a spol., 2006*) podľa toho, aké produkujú cytokíny (viď obr. 4):

- **Th1** bunky secerňujúce proinflamačné cytokíny: interferón gama (INF γ), interleukíny IL-2 a IL-18 (stimuluje produkciu INF γ), a tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF α)
- **Th2** bunky secerňujúce protizápalové cytokíny: interleukín IL-4 a IL-10

Oba typy T-helperických buniek stimulujú proliferáciu a diferenciáciu B-buniek. Th1 bunky sa zúčastňujú na spustení protilátkovej imunitnej reakcie. Interleukín IL-4, secerňovaný Th2 helperickými bunkami má anti-inflamačné účinky, a to tak na Th1 helperické bunky ako aj na APC a pôsobí ako rastový faktor pre bunky secerňujúce transformačný rastový faktor TGF-beta. TGF- β inhibuje tak celulárne ako humorálne imunitné reakcie.

Obr. 4 Cytokíny a bunky zapojené do patogenézy a imunoregulácie MG



(podľa Conti-Fine BM, Milami M, Kaminski HJ, in: J. Clin. Invest 2006, cit. 6)

Th1 – helperický lymfocit typu 1, Th2 – helperický lymfocit typu 2, NK – bunka (natural killer cells = prirodzené zabíjačská bunka), APC – bunka prezentujúca antigén, IFN γ – interferón γ , IL – interleukín, TNF α – tumor necrosis factor α , TGF β – transformačný rastový faktor β . Cytokíny Th1 buniek (IFN- γ , IL-2, TNF- α) stimulujú B bunky k produkcii autoprotilátok IgG subtried (IgG1 a IgG3), ktoré viažu a efektívne aktivujú komplement a komplex atakujúci membrány – MAC (membrane attack complex), kdežto cytokíny Th2 buniek (IL-4, IL-10 a IL-6) stimulujú produkciu protilátok Ig tried a IgG subtried (IgG4, IgE), ktoré komplement neaktivujú. IL- (cytokín Th2 buniek) je aj diferenciálnym faktorom pre Th3bunky (imunosupresívne bunky), ktoré secerujú TGF- β . IFN- γ (cytokín Th1 buniek) stimuluje expresiu molekúl MHC II triedy na membráne svalovej bunky a tým facilituje prezentáciu svalových AChR. Interleukín IL-18 produkovaný APC bunkou podporuje diferenciáciu Th1 buniek a to jednak priamo ako aj nepriamo cez NK bunky a ich produkciu IFN γ . NKT lymfocyty aktivujú regulačné T bunky (Tregs) a tým inhibujú autoimúnne procesy.

Úloha týmusu v patogenéze MG

Predpokladá sa, že pri iniciácii a udržiavaní autoimúnneho procesu proti AChR má významnú úlohu týmus. Tento predpoklad podporuje priaznivý terapeutický účinok tymektómie, zistenie výskytu AChR špecifických reaktívnych T-lymfocytov a prítomnosť myoidných buniek produkujúcich AChR v týmusovej žľaze (Wekerle, 1993, Gronseth, Barohn, 2000). U pacientov s MG prítomnosť nikotínového AChR v týmuse môže pri strate imunologickej tolerancie viesť k indukcií AChR špecifických autoreaktívnych T-pomocných buniek stimulujúcich B-lymfocyty k produkcii autoprotilátok proti AChR.

Hypotéza molekulárnej mimikry sa opiera o molekulovú podobnosť AChR s určitými vírusovými alebo enviromentálnymi antigénmi. Aby došlo k indukcií reaktívnych T buniek, postačuje sekvencia 5 aminokyselín. Čiastočná sekvenčná identita s AChR sa zistila aj v štruktúre proteínového reťazca vírusu herpes simplex typ 1 (Tsuchida a spol., 1992). Taktiež genetické faktory, podobne ako u iných autoimúnnych chorôb, môžu hrať u myasténie gravis určitú rolu. I keď nie je zistená žiadna dedičnosť, predsa len určité familiárne nakopenie a taktiež častejšie sa objavujúce určité HLA-antigénne halotypy pri MG a iných autoimúnnych ochoreniach sú dokázané (Aarli a spol., 1990, Williams, Lennon, 1990).

Hayashi a spol. našli určitú asociáciu medzi klinickou formou myasténie a HLA systémom. Pacienti s HLA-DRw9 inklinujú k okulárnym formám MG a nízkym titrom protilátok, zatiaľ čo generalizované formy a vysoké titry protilátok bývajú u pacientov s antigénom HLA-DRw8, HLA-A1, B8 a DR3 (Hughes a spol., 2004).

Graus a DeBaets (1993) rozdeľujú pacientov s myasténiou gravis do troch skupín na základe porovnania patológie týmusu s vekom, HLA-asociácie a pomeru výskytu ochorenia u oboch pohlaví (tab. 4).

Tab. 4 Skupiny MG (podľa: Graus, DeBaets, 1993)

Pacienti s MG	Skupina 1	Skupina 2	Skupina 3
Patológia týmusu	hyperplázia	tymóm	atrofia
Začiatok (roky)	40	30-60	40
Asociácia s HLA	B8, DR3	–	B7, DR2
Muži : Ženy	1:3	1:1	2:1

Prehľad autoprotilátok

V patogenéze myasténie gravis sa uplatňujú protilátky proti nikotínovým AChR (séropozitívna MG) a rôznym proteínom postsynaptickej membrány nervovosvalového spojenia. U polovice pacientov so séronegatívnou MG sa detekujú protilátky proti svalovo špecifickej tyrozín-kináze – tzv. anti-MuSK protilátky. Protilátky proti titínu (anti-titínové) a ryanidínovému receptoru (anti-RyR) vykazujú skríženú reakciu voči priečne pruhovaným kostrovým svalom a myokardu, a preto sa označujú ako „anti-striatické protilátky“ (*antistriational antibodies*). Sú asociované s výskytom tymómu. Protilátky proti kostrovým

svalom – anti-CA a anti-SH protilátky (*anti-striated muscle antibodies, SM-antibodies*) nie sú absolútne špecifické pre MG s tymómom, ale sú heterogénne a viažu sa na viaceré autoantigény vrátane myozínu, tropomyozínu, troponínu, α -aktínu, RyR, konektínu alebo titínu (Aarli a spol., 1990, Williams a spol., 1990, Skeie a spol., 2006). Vyskytujú sa u 83% skorej MG (vek < 40r) s tymómom, u 30% neskej MG (vek > 40r) bez tymómu a u 24% tymómov bez MG (Conti-Fine a spol., 2006).

Tab. 5 Prehľad typov autoprotilátok u pacientov s MG

• proti acetylcholinovým receptorom (anti-AChR autoprotilátky) – séropozitívna MG ◦ u 75-94% (80%) generalizovanej MG (Conti-Fine a spol., 2006) ◦ u 29-79% (50%) okulárnej MG (Conti-Fine a spol., 2006) ◦ u 20% MG neprítomné anti-AChR protilátky = séronegatívna MG – u 15-25% generalizovanej MG – u 21-71% okulárnej MG – u 40% MG u detí do 10 rokov
• proti svalovo-špecifickej tyrozín-kináze (anti-MuSK autoprotilátky) ◦ u 40-70% séronegatívnej MG – s neprítomnými AChR autoprotilátkami (Romi a spol., 2005) ◦ u 1/3 pacientov so séronegatívnou generalizovanou MG
• proti titínu (anti-titínové autoprotilátky) ◦ u 68-100% MG s tymómom ◦ u 80-90% MG manifestujúcej vo veku nad 40r (neskorá MG, late onset MG)
• proti ryanodínovým receptorom (anti-RyR autoprotilátky) ◦ u 80%-90% MG s tymómom ◦ u < 10%(vzácné) MG bez tymómu ◦ sú prítomné u MG asociovaných s myozitídou
• proti rapsynu (Anti-RAP protilátky) ◦ u 15% MG (u séropozitívnej aj séronegatívnej MG)
• proti napätovozávislým káliovým kanálom (Kv1.4) na neuromuskulárnom spojení ◦ u pacientov s ťažkou MG – slabosť bulbárnych svalov a myastenické krízy
• proti CA (citric acid) extraktu priečne pruhovaných svalov • proti SH (skeletal or heart muscle) – kostrovým striatálnym alebo srdcovému svalu

Anti-RyR protilátky sa vyskytujú u pacientov s ťažšími prejavmi myastenického postihnutia. Často (asi u 70%) sú asociované s tymómom, ale tiež sú prítomné u 14% pacientov s neskorou formou MG (*late-onset myasthenia gravis, LOMG*) (Palace a spol., 2001).

Anti-titínové protilátky sú prítomné u 68-100% (v priemere asi u 95%) myastenikov s tymómom a u 80-90% neskej MG (LOMG, vek > 40r). Sú častejšie u MG manifestujúcej sa po 60-tom roku života a u epiteliálneho tymómu. Ich špecifita pre tymóm je najvyššia u mladých pacientov do 40 rokov a je vyššia ako je špecifita nálezů CT mediastína. Titre

anti-titínových protilátok korelujú so stupňom závažnosti príznakov MG. Po tymektómii dochádza k poklesu ich titrov. Anti-titínové protilátky sú zriedkavé u 40-60 ročných MG pacientov bez tymómu, pri hyperplázii týmusu, séronegatívnej MG a u iných autoimúnnych ochorení. Ich výskyt (0,4%) u zdravých dospelých je zanedbateľný.

Tab. 6 Frekvencia výskytu protilátok proti ryanodínovým receptorom a proti titínu (*Palace a spol., 2001*)

Pacienti s MG	Výskyt protilátok (%)		
	Anti-RyR protilátky (% výskytu)	Anti-titínové protilátky (% výskytu)	Anti-MuSK protilátky (% výskytu)
tymóm	70	95	?
neskorá MG	14	58	?
skorá MG	0	10	?
okulárna	0	0	?
séronegatívna	0	0	70

Závažnosť myastenického postihnutia koreluje s výškou hladiny titrov protilátok proti titínu a proti ryanodínovým receptorom (*Palace a spol., 2001*). U pacientov so skorou formou MG je výskyt týchto protilátok vysoko suspektný z prítomnosti tymómu (*Skeie a spol., 2006*). Tymektómia je indikovaná v každom prípade. U neskej formy MG neprítomnosť týchto protilátok pomáha vylúčiť tymóm (*Palace a spol., 2001*). Izolovaná prítomnosť antistriálnych protilátok nie je indikáciou pre tymektómiu, ak zobrazovacie vyšetrenia mediastína (CT) sú negatívne.

Najnovšie sa aj u MG zistili protilátky proti iónovým kanálom na postsynaptickej membráne nervovosvalového spojenia. Suzuki a spol. z Keio univerzity v Japonsku prezentovali pacientov s MG, u ktorých boli prítomné autoprotilátky proti napäťovo závislým káliovým kanálom (anti-Kv1.4 protilátky). Výskyt anti-Kv1.4 protilátok bol asociovaný s výraznou slabosťou bulbárnych svalov, myastenickou krízou, tymómom a konkomitantnou kardio-myopatiou alebo myopatiou (*Suzuki a spol., 2007*).

Výskyt iných autoprotilátok a imunologických markerov u pacientov s MG

MG môže byť spojená s mnohými inými autoimunitnými poruchami, a preto je možné zistiť u pacientov s MG rôzne protilátky (Biesecker, 1993):

- Anti-nukleárne protilátky: 20-40% – častejšie u MG s tymómom
- Anti-thyroidálne protilátky (mikrozomálne a tyreoglobulín): 5-40% a anti-parietálne bunky. Nie sú jednoznačne asociované s tymómom. Častejšie sú u okulárnej formy.
- Proti hladkému svalu: 5-10%
- Anti-lymfocytárne: 40-80%
- Anti-trombocytárne: 5-50%
- Rheumatoidný faktor: 10-40%
- Coombs: 10%
- Interferón α :
 - ° MG + Tymóm: 74% . Vyššie hladiny sú pri tymóme.
 - ° Neskorá MG bez tymómu: 33%
 - ° Včasná MG: 0%
- Interleukín IL-12:
 - ° MG s tymómom: 47%. Vyššie hladiny sú pri recidíve tymómu.
 - ° Neskorá MG bez tymómu: 8%
 - ° Včasná MG: 2%

KLASIFIKÁCIA MYASTÉNIE GRAVIS

Na základe klinickej prezentácie a prognostických faktorov boli navrhnuté viaceré klasifikácie myasténie.

Tab. 7 Klasifikácia MG podľa etiológie a veku manifestácie (Thanvi, Lo, 2004)

1. Získaná autoimúnna MG
a. Juvenilná MG – začne vo veku do 18 rokov
b. Skorá (early-onset) MG – začne vo veku od 18 do 40 rokov
c. Neskorá (late-onset) MG – začne po 40.r., má vyšší výskyt tymómu (u 30%)
d. MG asociovaná s tymómom – nezávisle od veku
e. Séronegatívna MG – bez AChR protilátok
2. Tranzitná neonatálna MG – transplacentárny prestup anti-AchR protilátok
3. Liekovo indukovaná MG – napr. penicilamín, ale i kurare, aminoglykozidy, chinín atď.
4. Kongenitálna – defektné proteíny na neuromuskulárnom spojení
a. presynaptické (napr. cholinacetyltransferáza)
b. synaptické (napr. acetylcholinesteráza)
c. postsynaptické (napr. rapsýn)

Tab. 8 Klinická klasifikácia MG podľa Ossermana a Genkinsa (1971)

skupina	forma	distribúcia svalového oslabenia	priebeh a prognóza	odpoveď na farmakoterapiu
I	okulárna	len okohybné svaly	dobrá prognóza, ak sa do 2r. negeneralizuje	dobrá, často stačí ICHE
II A	mierna generalizovaná	ako forma I + pletencové svaly	mierna generalizácia počas niekoľkých rokov	ako forma I
II B	stredne ťažko generalizovaná	ako forma II A + ťažšie postihnutie šijových svalov + ľahšie bulbárne	podstatne znížená fyzická aktivita chorého, horšia prognóza	horšia odpoveď na ICHE
III	akútna fulminantná	ako forma II B + dýchacie ťažkosti + ťažké bulbárne	od začiatku ochorenia do rozvoja myastenickej krízy (progresia do 6 m)	zlá odpoveď na ICHE
IV	neskorá	ako forma III buď náhlou dekompenzáciou alebo postupnou progresiou	vývoj z predchádzajúcich foriem	ako forma III

Skupina I. Okulárna myasténia

Klinické prejavy ochorenia sú obmedzené na vonkajšie okohybné svaly a najčastejšie sa prejavujú ptózou a diplopiou. Pri detailnom vyšetrení sa však u mnohých pacientov zisťujú diskkrétne príznaky postihnutia aj iných svalových skupín. U týchto pacientov dochádza ku generalizácii ochorenia a vývoju ťažších foriem myasténie, obvykle v prvých dvoch rokoch od iniciálnej manifestácie okulárnych príznakov.

Ak sa prejavy generalizácie v tomto období neobjavia, ochorenie ostáva lokalizované a má dobrú prognózu. Veľká väčšina pacientov priaznivo reaguje na inhibítory cholinesterázy. V opačnom prípade, najmä ak okohybné poruchy obmedzujú profesionálne uplatnenie pacientov, sa na niektorých pracoviskách pristupuje k imunosupresívnej terapii.

Skupina II A. Mierna generalizovaná myasténia

Táto forma myasténie je charakterizovaná pomalým a kolísavým vývojom myastenickej symptomatológie. Často začína ako okulárna, ktorá sa postupne rozširuje na svaly inervované ďalšími motorickými mozgovými nervami, na svalstvo šije, končatín a trupu. Respiračné svaly nebývajú postihnuté. V ére pred imunosupresívnou liečbou a rezervovaného prístupu k indikáciám tymektómie sa prognóza tejto formy myasténie, najmä pri porovnaní s ťažšími skupinami myasténie, hodnotila ako priaznivá s veľmi nízkou mortalitou.

U niektorých pacientov môžu byť prejavy tejto formy myasténie trvalo stabilizované. Väčšinou však progredujú, i keď veľmi pozvoľne a prípadne aj s obdobiami spontánnych remisí. Pri dlhodobom trvaní myasténie však tento trend vyžaduje zvyšovanie dávok inhibítorov cholinesterázy, na čom sa mimo progresie základného procesu nie zriedka zúčastňoval aj pokles terapeutической efektívnosti IACHÉ. Prevratné poznatky o patogenéze myasténie zo 70. rokov modifikovali postoj k liečbe tejto formy myasténie. Ak sú pri miernej generalizovanej forme myasténie vyjadrené príznaky progresívnej aktivity myastenického

procesu, je podľa individuálnej situácie (vek, pohlavie, patológia týmusu, pridružené autoimúnne ochorenia, atď.) indikovaná tymektómia alebo imunosupresívna liečba.

Skupina II B. Stredne ťažká generalizovaná myasténia

Iniciálne prejavy tejto skupiny chorenia sú variabilné, i keď najčastejšie okulárne. Ochorenie má zreteľnú tendenciu ku generalizácii a progresii myastenickej symptomatológie. Pravidelne býva prítomná dysfágia, dysartria, oslabené žuvacie a mimické svaly, postihnuté šijové a končatinové svalstvo. Respiračné svaly nebývajú postihnuté, alebo v malej intenzite. Reakcia na IACHÉ je horšia ako v predchádzajúcej skupine. Aktivita pacientov je limitovaná výraznou unaviteľnosťou pri telesnej záťaži. Pri symptomatickej liečbe inhibítormi cholinesterázy má myasténia progresívny charakter, celková mortalita je však relatívne nízka.

Skupina III. Akútna fulminantná myasténia

Pri tejto forme ochorenia sa myastenická symptomatológia manifestuje náhle, s rýchlym progresívnym vývojom. Ochorenie dosahuje vrchol v priebehu 6 mesiacov. Veľmi skoro sa objavujú prejavy slabosti dýchacieho svalstva, prítomné sú ťažké príznaky postihnutia bulbárneho, trupového a končatinového svalstva. Reakcia na liečbu inhibítormi cholinesterázy je neuspokojivá. Bez tymektómie a/alebo imunosupresívnej liečby je prognóza veľmi vážna, s častými krízami a vysokou mortalitou. V tejto skupine sa relatívne často vyskytujú tymómy.

Skupina IV. Neskorá ťažká generalizovaná myasténia

Vzniká akútnou exacerbáciou z miernych foriem myasténie (skupina I, IIA, IIB) po dvoj- a viacročnom trvaní. Terapeutická účinnosť inhibítorov cholinesterázy je nedostačujúca a prognóza, bez tymektómie a imunosupresívnej liečby, zlá. Výskyt tymómov je druhý najvyšší po akútnej fulminantnej forme myasténie.

Tab. 9 Modifikovaná Ossermanova škála (Ossermann, 1971)

1. Okulárna forma s ptózou a/alebo diplopiou.
2. Mierna generalizovaná slabosť s ptózou a/alebo diplopiou, bez postihnutia bulbárnych svalov a bez postihnutia dýchacích svalov.
3. Pacienti s miernou generalizovanou slabosťou a miernym bulbárnym postihnutím s dysartriou, dysfágiou a slabosťou žuvacích svalov; bez postihnutia dýchacích svalov.
4. Pacienti so stredne výraznou generalizovanou svalovou slabosťou a miernym postihnutím bulbárnych a dýchacích svalov.
5. Pacienti s ťažkým generalizovaným postihnutím svalov vrátane svalov bulbárnych a dýchacích.

Tab. 10 Klinická klasifikácia myasténie gravis podľa MGFA (*Ann. Thorac. Surg.* 2000, 70: 327-334)

I. skupina	Okulárna MG Slabosť hociktorého okohybného svalu, bez postihnutia iných svalov
II. skupina	Mierna slabosť svalov trupu a/alebo svalov končatín s rôznym stupňom slabosti okohybných svalov
II. a	Predominantne oslabené končatinové, axiálne svaly alebo oboje. Môže byť aj mierne oslabenie orofaryngeálnych svalov.
II. b	Predominantne oslabenie orofaryngeálnych, dýchacích svalov alebo oboch. Môže mierne alebo rovnakou mierou postihovať aj svaly končatín a axiálne svaly.
III. skupina	Stredne ťažká slabosť svalov trupu a/alebo končatín s rôznym stupňom slabosti očných svalov
III. a	Predominantne oslabené končatinové, axiálne svaly alebo oboje. Môže byť aj mierne oslabenie orofaryngeálnych svalov.
III. b	Predominantne oslabenie orofaryngeálnych, dýchacích svalov alebo oboch. Môže mierne alebo rovnakou mierou postihovať aj svaly končatín a axiálne svaly.
IV. skupina	Veľmi ťažká slabosť svalov trupu a/alebo končatín s rôznym stupňom slabosti očných svalov
IV. a	Predominantne oslabené končatinové, axiálne svaly alebo oboje. Môže byť aj mierne oslabenie orofaryngeálnych svalov.
IV. b	Predominantne oslabené orofaryngeálne, dýchacie svaly alebo oboje. Menšou alebo rovnakou mierou môže postihovať aj svaly končatín a axiálne svaly.
V. skupina	Intubovaní pacienti s/bez mechanickej ventilácie Do tejto skupiny nepatria MG pacienti, u ktorých ide o rutinnú pooperačnú starostlivosť. Pacienti vyžadujúci kŕmenie nazogastrickou sondou patria do skupiny IV.b.

Stupeň závažnosti myasténie gravis

ADL (*Activity of Daily Living*) škála podľa Tyndallovej kvantitatívnej škály MG (*QMG scoring system scale*) hodnotí a kvantifikuje 8 parametrov, na základe ktorých určujeme I.-III. stupeň závažnosti (I.- mierny, II.- stredný, III.- ťažký) (*Wolfe a spol., 1999*).

Klasifikácia kongenitálnych (neimunologických) myastenických syndrómov (CMS)

- **Presynaptické defekty**
 - Kongenitálna myasténia s epizodickou apneou (familiárna infantilná myasthénia) = defekt ACh-resyntézy (cholínacetyltransferázy), resp. packingu ACh
- **Synaptické defekty**
 - Deficiencia AChE na motorickej platničke (mutácia ColQ, ktorý upevňuje AChE v synaptickej štrbine)
- **Postsynaptické defekty**
 - Kinetické defekty AChR s AChR deficienciou
 - Syndrómy pomalých kanálov
 - Syndróm oneskoreného otvárania kanálov
 - Syndróm opakovaného otvárania kanálov
 - AChR deficiencia a krátke trvanie otvorenia kanálov
 - Kinetické defekty AChR bez AChR deficiencie
 - Syndróm rýchlych kanálov s nízkou afinitou
 - Syndróm vysoko kondukčných rýchlych kanálov
 - Ťažká AChR deficiencia s primárnou abnormitou kinetiky AChR

KLINICKÝ OBRAZ MYASTÉNIE GRAVIS

Typickým iniciálnym príznakom je diplopia a myastenická facies s ptózou, poklesom kútikov úst, neprítomnosťou emocionálnych prejavov a typickou chorobnou únavou. Progresa slabosti postupuje v smere extraokulárne → faciálne → bulbárne svaly → potom svaly trupu a končatín (*Thanvi, Lo, 2004*). Funkcia hladkého svalstva GIT, mechúra a myokardu zostáva nepoušená. Svalové atrofie sa vyskytujú iba v 10-20% prípadov a šlachovo-okostnicové reflexy pri miernych formách nemusia byť alterované; pri pokročilých stavoch obvykle bývajú nevýbavné. Nie sú poruchy citlivosti.

Plná symptomatológia sa rozvinie u 83% pacientov do menej ako 36 mesiacov. Väčšina remisí sa dostaví pri liečbe v prvých troch rokoch MG. Spontánne remisie sú vzácne. Dlhodobá a úplná remisia je ešte vzácnejšia.

Myastenická svalová slabosť

Lokalizácia postihnutia svalov a progresia slabosti je individuálne rôzna. Charakteristické je, že slabosť výrazne kolíše v priebehu dňa, zhoršuje sa námahou a v teple a zlepšuje sa po oddychu alebo lokálnom ochladení. Najčastejšie postihnuté svaly sú svaly extraokulárne (iniciálne u 50%, v priebehu ochorenia u 90% pacientov), svaly bulbárne a šijové (slabosť flexorov a extenzorov šije).

Slabosť **extraokulárnych svalov** – najčastejšia manifestácia MG

- ptóza a/alebo diplopia
- napodobňuje hociktorý typ oftalmoplégie – napr. léziu n.III. s ušetrenou fotoreakciou, internukleárnu oftalmoplégiu alebo léziu n.VI.
- jednostranná, častejšie obojstranná ptóza
- obrny vonkajších okohybných svalov sú spravidla asymetrické a častejšie postihujú svaly pre konvergenciu a vertikálne pohyby očí

Slabosť **mimických svalov**

- bezvýrazná mimika, ústa ostávajú často otvorené (myastenická facies)
- smiech môže vyvolať grimasu, pretože sa nemôžu zdvihnúť ústne kútiky – príznak „*snarling*“ (vrčania) – ukázanie predných zubov namiesto úsmevu (*Thanvi, Lo, 2004*)

Slabosť orofaciálnych **bulbárnych svalov** – pomerne častá

- dysfágia (u 15-40% pacientov s generalizovanou MG, zriedkavo solitárny prejav)
- zabiehanie tekutín do nosa/vytekание tekutín nosom, slín z úst
- dysartria – sťažené pohyby jazyka, nevypláží jazyk; rhinolália
- dysfónia z parézy hlasiviek (zriedkavo solitárny príznak)
- slabosť žuvacích svalov a svalov sánky (sťažené hryzenie, žuvanie, padanie sánky, podopieranie rukou)
- postupná progresia bulbárneho postihnutia – u okulárne začínajúcej MG je po dvoch rokoch u 90% pacientov aj slabosť bulbárnych svalov a symetrická proximálna slabosť končatín

Slabosť **končatinových svalov**

- slabosť svalov HK je častejšia ako svalov DK
- slabosť proximálnych > distálnych svalov
- HK: deltoideus > extenzory ruky a prstov > ostatné
- DK: iliopsoas, hamstringy a quadriceps > extenzory nohy/prstov, ostatné
- môže byť občas veľmi asymetrická
- slabosť svalov nôh je neskorou manifestáciou MG – u liečených kortikoidmi vylučuje steroidovú myopatiu

Slabosť **šijových svalov**

- slabosť flexorov šije – v ľahu nevládku zdvihnúť hlavu

Slabosť svalov trupu

- oslabenie paravertebrálnych svalov – flexory a extenzory trupu
- oslabenie brušných svalov

Slabosť dýchacích svalov

- u generalizovanej formy MG, pri myastenickej kríze
- oslabenie interkostálnych svalov a bránice – dušnosť, najmä v noci, ortopnoe. Je nutné sledovať VKP, NIF (negatívny inspiračný tlak), Sat O₂ a Pa CO₂ – oxymetrické monitorovanie nepostačuje! Pred nástupom respiračného zlyhania býva úzkosť a tachykardia (Juel, 2004).

Vývojové štádiá ochorenia

V dlhodobom priebehu myasténie rozlišujeme tri vývojové štádiá (podľa Simpsona):

I. Aktívne štádium („active stage“)

Klinické prejavy myasténie sa časom zvyrazňujú a generalizujú. Progresia ochorenia je spravidla kolísavá a len zriedka býva plynulá. Určitá časť myastenikov (20-40%) zažije v tomto období krátkodobé remisie (niekoľko týždňov), dlhšie remisie sú vzácné. Prvé štádium trvá 5-10 rokov. V jeho priebehu nastávajú téměř všetky úmrtia priamo súvisiace s myasténiou. Úmrtnosť má dva vrcholy. Prvý v prvom roku ochorenia (akútna fulminantná forma MG), druhý v období medzi 4. až 7. rokom (neskorá ťažká generalizovaná myasténia).

V tomto aktívnom štádiu ochorenia autoagresívne mechanizmy spôsobujú funkčnú a štrukturálnu alteráciu postsynaptických ACh receptorov. Klinické prejavy porušeného nervovosvalového prenosu možno spravidla dobre kompenzovať inhibítormi cholinesterázy. Tymektómia alebo imunosupresívna liečba zásahmi do patogenetických mechanizmov ochorenia výrazne zlepšujú alebo úplne upravujú klinické príznaky myasténie. Dlhodobé prognostické vyhliadky pacientov sú tým lepšie, čím skôr sa k uvedeným terapeutickým opatreniam pristupuje.

II. Neaktívne štádium („inactive stage“)

Intenzita myastenických príznakov môže ešte mierne kolísať, ale remisie sú nesmierne vzácné. Porucha nervovosvalového prenosu môže byť kompenzovaná inhibítormi cholinesterázy len do určitej miery. Terapeutická efektívnosť tymektómie a imunosupresívnej liečby klesá s dĺžkou trvania myasténie. V tomto štádiu vyššie uvedené liečebné stratégie len zriedka výraznejšie ovplyvnia intenzitu myastenickej symptomatológie a ďalší vývoj ochorenia.

III. Vyhasnuté štádium („burned-out stage“)

Objavuje sa po viac ako 14 až 20 rokoch trvania myasténie. Intenzita myastenických príznakov je stabilná, nekolíše ani neprogreduje. Imunosupresívne preparáty a tymektómia už nemajú žiadnu terapeutickú efektívnosť. Vytráca sa aj účinnosť symptomatického ovplyvnenia poruchy nervovosvalového prenosu inhibítormi cholinesterázy. Môžu sa objavovať atrofie svalov ako prejav denervácie.

Pred érou imunosupresívnej liečby a pri rezervovaných postojoch k indikáciám tymektómie dosahovala letalita pri myasténii 30%. Prognostické vyhliadky myastenikov sa výrazne zlepšili v 70-tych rokoch, kedy sa do liečby myasténie zaviedli moderné metódy imunosupresívnej liečby. Úmrtnosť poklesla na 3-10%. V značnej miere sa na nej podieľajú formy myasténie združené s malígnym tymómom. Najväčším nebezpečenstvom sú tzv. myastenické krízy so zlyhávaním bulbárneho a respiračného svalstva.

Náhle zhoršenie ochorenia – relaps

U pacienta s dobre kontrolovanou MG môže dôjsť k náhlemu zhoršeniu myastenických príznakov a vzniknúť slabosť aj dýchacích svalov. Tieto akútne zhoršenia stavu sa označujú ako relapsy. Môžu byť vyvolané:

1. znížením alebo vysadením predtým účinnej liečby
2. spontánne (veľmi zriedkavé, spôsobené spontánnou fluktuáciou autoimúnneho ochorenia)
3. infekciou / systémovým ochorením
4. zvýšenou telesnou teplotou / horúčkou

Lokálna aplikácia tepla zhoršuje myastenické príznaky a aplikácia chladu myastenické príznaky zlepšuje. To sa využíva v tzv. orbitálnom chladovom (ľadovom) teste – vid' diagnostika.

5. stresom emočným / telesným / operáciou
6. hormonálnymi faktormi – menštruačný cyklus

K tranzitórnym zhoršeniam dochádza v premenštruačnom období alebo počas menštruácie. Tehotenstvo a pôrod nemajú jednoznačný vplyv na myasténiu.

7. nasadením liekov blokujúcich neuromuskulárnu transmisiu

Inhibičný vplyv liekov na nervovosvalový prenos

Priebeh a liečbu myasténie môžu nepriaznivo ovplyvniť niektoré lieky, ktoré pôsobia inhibične na neuromuskulárny prenos. Preto sa treba vyvarovať ich podávaniu, alebo ich používať s veľkou opatrnosťou. U zdravých jedincov je liekovo navodená blokáda neuromuskulárnej transmisie dosť vzácna pre vysokú funkčnú rezervu (*safety factor*). Polieková svalová slabosť však môže vzniknúť vtedy, keď je funkčná rezerva redukovaná napr. hypokalciémiou, zmeneným pomerom Ca/Mg, alebo inou elektrolytovou dysbalanciou alebo pri súčasnom podávaní niekoľkých farmák, ktoré inhibujú nervovosvalový prenos, najmä v dôsledku podávania myorelaxancií (depolarizujúcich aj nedepolarizujúcich). Funkčná rezerva neuromuskulárnej transmisie nie je stála, klesá alebo môže byť prekročená pri vysokých hladinách liekov, k čomu môže dôjsť pri renálnej insuficiencii alebo hepatopatii. Funkčná rezerva taktiež klesá s vekom. U pacientov s MG je funkčná rezerva neuromuskulárnej transmisie znížená. Základný autoimúnny proces pri myasténii prebieha určitú dobu latentne a funkčná rezerva neuromuskulárnej transmisie sa postupne znižuje. Myasténia sa stáva klinicky manifestnou až po prekonaní určitej kritickej hranice, ktorú predstavuje funkčná a štrukturálna alterácia asi 70% postsynaptických receptorov.

Tab. 11 Lieky blokujúce neuromuskulárnu transmisiu

• Antiarytmiká	° chinidín ° prokaínamid ° lokálne anestetiká (prokaín, lidokaín, mezokaín)
• Antibiotiká	° aminoglykozidy (erytromycín, gentamycín) ° tetracyklíny ° polymyxíny (polymyxin B, kolistín) ° chinolóny (ciprofloxacín, levofloxacín)
• Antihypertenzíva	° beta-blokátory (aj Timolol-kv. na liečbu glaukómu) ° kalciové blokátory (verapamil) ° ACE-inhibítory
• Psychofarmaká	° chlórpromazín ° lítium ° sedatíva (benzodiazepíny)
• Magnéziové liečivá	° magnesium sulfát i.v.
• Antiepileptiká	° fenytoín
• Anticholinergiká	° butylskopolamín, atropín
• Blokátory neuromuskulárneho prevodu	° sukcinylcholín ° deriváty kurare (vecuronium, pancuronium, atracurium)

Séronegatívna MG

U 20% MG pacientov nie sú prítomné anti-AChR protilátky, čo sa označuje ako tzv. séronegatívna MG (*Thanvi, Lo, 2004*). U 40-70% séronegatívnych MG pacientov sú prítomné anti-MuSK protilátky (*Vincent a spol., 2004, Romi a spol., 2005*). Anti-MuSK pozitívne séronegatívne MG majú iný fenotyp ako anti-MuSK negatívne séronegatívne MG (*Vincent a spol., 2004*). K charakteristickým znakom patrí výrazná prevaha postihnutia žien (7,5 : 1), výraznejšie, predominantne faciobulbárne postihnutie (82,4%) a častejší výskyt atrofie faciálnych svalov a svalov jazyka (17,6%) (*Vincent a spol., 2003*). Často (29,4%) sa u nich vyvinie hypersenzitivita na IChE (výrazné fascikulácie, neostré videnie, hypersalivácia a brušné kŕče). Hoci sú v tejto skupine patologické zmeny v týme menej časté, môže byť u nich tymecktómia terapeuticky účinná. Diagnostický prínos repetitívnej stimulácie je nízky, diagnózu umožňuje single fibre EMG.

Závažnosť myastenického postihnutia je u séronegatívnych pacientov s pozitívnymi anti-MuSK protilátkami **výraznejšia** ako u séronegatívnych pacientov bez anti-MuSK protilátok a u séropozitívnych (anti-AChR) pacientov (*Vincent a spol., 2004, Romi a spol., 2005*).

Okulárna forma MG (OMG)

Označuje ochorenie dlhodobo obmedzené len na postihnutie vonkajších okulárnych svalov. Chorý má ptózu a diplopiu, ktoré prekážajú jeho denným činnostiam. Očné príznaky

patria k najčastejším prvým príznakom MG, obyčajne sú úvodom do generalizovaného postihnutia. Sekundárna generalizácia sa vo väčšine prípadov dostavuje v prvých 2 rokoch ochorenia. Asi u 15% chorých nedôjde ku generalizácii ochorenia a zostávajú len samotné očné príznaky; táto forma sa potom označuje ako okulárna myasthénia gravis (OMG).

Anti-AChR protilátky sú prítomné len u 55% OMG, periférne EMG môže byť v norme. Diagnostika sa potom opiera o pozitívny nález SFEMG z m.orbicularis oculi resp. m.frontalis. Vyšetrenie má 100% senzitivitu a 15% falošne pozitívnych nálezov.

Pri vyberaní terapeutického plánu vychádzame zo závažnosti príznakov a rizika sekundárnej generalizácie. Inhibítory AChE sú u tejto formy myasténie nedostatočne účinné a značná časť pacientov vyžaduje prídavnú liečbu. Veľmi účinné je pridanie kortikoidov (prednizónu) v alternujúcej dávke každý druhý deň, ale ich dlhodobé podávanie je spojené so zvýšením rizika vzniku závažných komplikácií (steroidný diabetes, osteoporóza). U pacientov neresponzívnych na prednizón, resp. responzívnych len na vysoké dávky prednizónu sa musia podávať imunosupresíva, ako azathioprin za rovnakých kritérií ako pri generalizovanej MG. Keďže kortikoidy a imunosupresíva znižujú riziko generalizácie ochorenia, možno ich podávať už od objavenia sa výrazných klinických príznakov. U pacientov s dlhodobou stacionárnymi očnými príznakmi je riziko sekundárnej generalizácie malé, a preto sa terapia koncentruje len na úľavu symptómov ochorenia, pričom sa farmakoterapia redukuje na minimálnu dávku, ktorá je u nich účinná. Názory na indikáciu tymektómie u okulárnej MG sú značne kontroverzné, zhodujú sa v tom, že ju možno vykonať len u ťažko postihnutých pacientov, a to vo včasných štádiách ochorenia (*Schwendimann a spol., 2005*).

PRIDRUŽENÉ OCHORENIA S MYASTÉNIOU GRAVIS

Autoimúnne ochorenia sú spravidla spojené s abnormitami týmusu a relatívne často sa vyskytujú vo vzájomnej kombinácii. Táto charakteristika platí aj pre myasténiu (*Biesecker, 1993*). Podľa viacerých štúdií je u myastenikov podstatne vyšší výskyt imunopatologických ochorení a fenoménov ako v bežnej populácii (*Jerusalem, Zierz, 2001*). Okrem iných indícií viedol tento dôležitý fakt v roku 1960 Simpsona k formulovaniu autoimúnnej hypotézy vzniku myasténie.

Postihnutie týmusu: hyperplázia týmusu alebo tymóm

Abnormity týmusu sú prítomné u **80%** pacientov s myasténiou gravis. Predpokladá sa, že týmus je miestom expozície AChR (lokalizovaných na povrchovej membráne týmusových myoidných buniek) autoreaktívnym B a T-lymfocytom (viď str. 20). 65% pacientov so včasnou formou generalizovanej myasténie má prítomnú hyperpláziu týmusu (hyperpláziu týmusu nevidno v CT obraze, je viditeľná až v optickom mikroskope). Až 30% pacientov s neskorou formou MG (manifestácia ochorenia po 40 r. života) má tymóm. U včasnej MG (manifestácia do 40 rokov života) a u okulárnej formy MG sú tymómy málo časté. U séronegatívnej MG je nález tymómu raritný (ak vôbec!). Závažnosť tymómu je nielen v tom, že v ňom prítomné AChRs predstavujú zdroj stálej antigénovej stimulácie pre reaktívne imunokompetentné bunky, ale že 1/3 z nich je malígna. Malígne tymómy môžu invazívne

prerastať do iných štruktúr v prednom mediastíne. Metastázy tymomu sú relatívne vzácne. Prítomnosť tymómu zhoršuje prognózu chorých, ktorí horšie reagujú na tymektómiu ako aj na imunosupresívnu liečbu, a býva asociovaná s paraneoplastickými syndrómami (tab. 12).

Tab. 12 Asociované paraneoplastické syndrómy pri tymóme.

• Neuromuskulárne
– myasthenia gravis: u 30% tymómov, protilátky anti-AChR (100%)
– Isaacov syndróm: protilátky proti K-voltage gated channels
– granulomatózna myozitída
– vegetatívna neuropatia: ganglionické AChR protilátky
– inflamačná myopatia: anti-ryanodínové protilátky
• CNS
• Hematologické
• Kožné
• GIT
• Endokrinné

Asi u 30 až 35% myastenikov je choroba asociovaná s rôznymi autoimúnnymi ochoreniami a imunologickými poruchami (tab. 13).

Tab. 13 Asociované autoimúnné ochorenia a imunologické abnormality u pacientov s MG (podľa Thanvi, Lo, 2004).

1. Ochorenia štítnej žľazy – asi u 15% MG pacientov
• hypertyreóza (5,7%)
• hypotyreóza (5,3%)
• obe môžu exacerbovať MG
• vyšetrenie funkcie štítnej žľazy je indikované u všetkých pacientov s MG
2. Polymyozitída
3. Perniciózna anémia
4. Reumatoidná artritída
5. Systémový lupus erythematoses
6. Sarkoidóza
7. Sjögrenov syndróm, colitis ulcerosa, pemphigus, Lamber-Eatonov syndróm, Sneddonov syndróm

DIAGNOSTIKA

Diagnostikovanie myasténie u pacientov s rozvinutou generalizovanou svalovou slabosťou je pomerne jednoduché. Mierne formy ochorenia, najmä v iničiálnom štádiu, a prípady s atypickou distribúciou myastenickej slabosti spravidla spôsobujú značné diagnostické problémy. V takýchto situáciách je niekedy k potvrdeniu diagnózy myasténie potrebné vykonať celý rad vyšetrení.

1. Anamnéza

2. Klinický obraz – Neurologické vyšetrenie

- zrenice: normálny nález (tvar aj reakcia)

- ptóza:

- zhoršenie po 60-90 sekundovom pozeraní nahor
- zlepšenie po 1-2 min. ochladení očí (ľad na oči)

Diagnostický „ice-test“ možno vykonať už v rámci bežného neurologického vyšetrenia: na oko s ptózou priložíme na 2 minúty ľadové vrečko. Test hodnotíme ako pozitívny, ak sa po ňom očná štrbina zväčší o $\geq 2\text{mm}$. Špecifita ľadového testu je 90%, zlepší sa aj nemyastenická ptóza. Výhodou ľadového testu je jeho krátke trvanie, bezpečnosť, ľahké a neinvazívne vykonanie. Pri diplopii testujeme úpravu okulomotoriky po obojstrannej aplikácii ľadu na obe orbity súčasne (Thanvi, Lo, 2004).

- vrásky čela („ustarostený, prekvapený“výzor) z kontrakcie m.frontalis, ktorou pacient kompenzuje ptózu
- Gorelickov príznak – manuálne nadvihnutie viečka na strane výraznejšej ptózy vyvolá na druhom oku zvýraznenie ptózy
- Coganov príznak – *lid twitch sign* = rýchle nadmerné nadvihnutie viečka, ku ktorému dôjde po návrate očí do neutrálnej polohy z udržiavaného pohľadu nahor alebo nadol (t.j. po dlhšom sa pozeraní nahor, resp. nadol) (Thanvi, Lo, 2004).
- diplopia z parézy vonkajších okohybných svalov:
 - akýkoľvek typ diplopie: vertikálna, horizontálna, šikmá
 - zhoršuje sa udržiavaním pohľadu (napr. nahor, nadol)
 - často asymetrická slabosť okohybných svalov
 - menlivá distribúcia slabosti – často znemožňuje ju zmapovať
- slabosť faciálnych svalov:
 - pokles ústnych kútikov
 - pokus o úsmev môže pripomínať psie zavrčanie (snarl)
 - neschopnosť prížmúriť mihalnice
- slabosť po záťaži – demonštrácia testom svalovej sily
 - 5x po sebe opakovať silový test proti konštatnému odporu
- neporušené napínacie reflexy
- neprítomnosť porúch citlivosti

3. Protilátky proti nikotínovým AChR

- vysoko špecifický nález, pozitívny potvrdzuje diagnózu MG
- senzitívny pre generalizovanú MG (u 75-95% sú anti-AChR protilátky)
- málo senzitívny pre okulárnu MG

4. Farmakologické testy

A. Reparačné testy

A1. *Edrofoniový / Tensilonový test*

- preparát: Edrophonium chlorid amp. á 10 mg
- injekčný krátkoúčinný inhibítor AChE, účinok trvá cca 3 minúty
- podáva sa intravenózne, najprv 2 mg a ak do 30 sek. nenastane žiadna reakcia, aplikuje sa zvyšných 8 mg
- pozitívny test: ptóza takmer okamžite behom 1-2 minút zmizne

A2. *Neostigminový test*

- preparát: Syntostigmín / Neostigminum monomethylsulfuricum amp á 0,5 mg
- inj. krátkoúčinný inhibítor AChE, účinok je menej intenzívny, trvá 2 až 4 hod.
- 1,5 mg intramuskulárne, účinok za 10-15 minút
- po perorálnom podaní účinok za 2-3 hodiny
- pri intravenóznom podávaní je možnosť vzniku komorovej fibrilácie alebo až zástavy srdca (!), preventívne sa vopred podáva atropín-sulfát
- pozitívny test: subjektívne aj objektívne zlepšenie svalovej funkcie

B. Provoakačné testy

Pri myasténii je počet postsynaptických AChRs, a tým aj funkčná rezerva nervovosvalového prenosu výrazne redukovaná. Preto je pochopiteľné, že v porovnaní so zdravými jedincami sú myastenici 10 až 100-násobne citlivejší na kurariformné preparáty, ktoré majú inhibičný účinok na ACh receptory. V minulosti sa robili dva testy, dnes sa od používania týchto testov prakticky upustilo.

B1. *Systémový kurariformný test*

- i.v. podanie d-tubokurarínu, vysoko rizikový pre možnosť zlyhania respiračného svalstva

B2. *Regionálny kurariformný test*

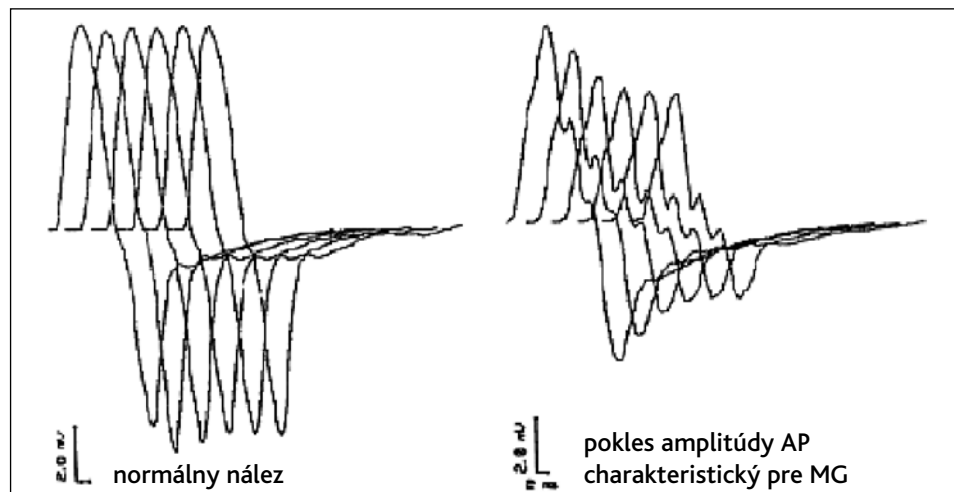
- bezpečnejší: po stlačení proximálneho úseku hornej končatiny manžetou tlakomera nad hodnotu systolického TK sa aplikuje 0,2 mg d-tubokurarínu v 20 ml fyziologického roztoku. Po 6 minútach sa tlak manžety uvoľní. Výsledok sa hodnotí klinicky alebo STEMG.
- pozitívny test: pokles amplitúdy evokovaných svalových potenciálov resp. zhoršenie klinických príznakov

5. Repetitívna stimulácia nervu (RNS)

Repetitívna stimulácia nervu o frekvencii 3 Hz (supramaximálna stimulácia nervu):

- pozitívny test: progresívny pokles amplitúdy motorickej odpovede >10%
- pokles > 20% je špecifickejší pre MG
- RNS proximálnych svalov je senzitívnejšia (90%) ako distálnych svalov
- výber svalov k testovaniu repetitívnu stimuláciou:
 - ° m. abductor digiti V. – repetitívnou stimuláciou n. ulnaris, pozit. nález v 35%
 - ° m. deltoideus – stimuláciou v Erbovom bode (plexus brachialis), pozitívny nález v 65-70%
 - ° m. biceps – stimuláciou v axille
 - ° m. quadriceps – stimuláciou n. femoralis v inguíne
- nešpecifické pozitívne nálezy: pokles s 10-20% dekrementom

Obr. 5 Repetitívna stimulácia nervu (RNS)



6. Single fiber EMG (SFEMG)

Veľmi jemnou elektródou registrujeme akčné potenciály z dvoch svalových vlákien, ktoré patria k rovnakej motorickej jednotke. Keď je motorická jednotka aktivovaná, je interval medzi obidvoma potenciálmi menej než 55 μ s (=jitter), viď obr. 6. Pri MG je tento interval predĺžený často na viac ako 100 μ s a jednotlivé impulzy umožňujú, ak nedosiahne potenciál terminálnej platničky kritickú hodnotu, nevyvolať vôbec žiadny potenciál (= blokovanie), viď obr. 7. Pri myasténii gravis nachádzame následkom toho zvýšený jitter a zmnosené blokovanie. SFEMG je pre diagnózu MG vysoko senzitivne (100% senzitivita), ale nešpecifické (85% špecificita). Dáva falošne pozitívne nálezy u mitochondriálnych myopatií a spinálnej atrofie (SMA).

7. Kvantitatívne EMG (QEMG)

Kvantitatívne metódy boli vyvinuté pre analýzu potenciálu motorickej jednotky (MUP) a analýzu EMG pri silnej svalovej kontrakcii, a v súčasnosti sú v repertoári rutinných EMG vyšetrení. Kvantitatívna EMG (QEMG) sníma MUP zo svalu koncentrickou ihlovou elektródou, a to počas svalovej relaxácie, miernej aktivácie svalu a silnej kontrakcie svalu (*Stalberg a spol., 2003*). Vykonáva sa len v prípadoch, kde je podozrenie na súčasný výskyt myopatie.

8. Iné neurofyziologické techniky

Synaptické potenciály: Ide o intracelulárne snímanie membránového potenciálu a jeho zmeny dvoma mikroelektrodami insertovanými do jednotlivých svalových vlákien (*patch-clamp configuration*) (*Slater a spol., 1992*).

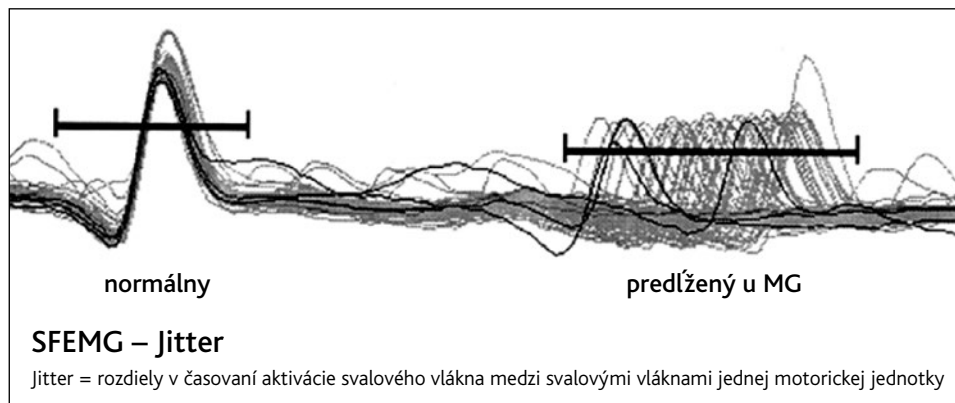
Okulografia (Infrared reflection oculography): je občas využívaná na vyšetovanie očných pohybov a sakád pri podozrení na okulárnu MG (*Oey a spol., 1993*).

Stapediový reflex: vyhasínanie reflexnej odpovede na jednominútový zvukový podnet o frekvencii 500Hz. Je analogický dekrementálnej odpovedi svalových akčných potenciálov pri rýchlej stimulácii motorického nervu (*Warren a spol., 1977*).

9. Svalová biopsia

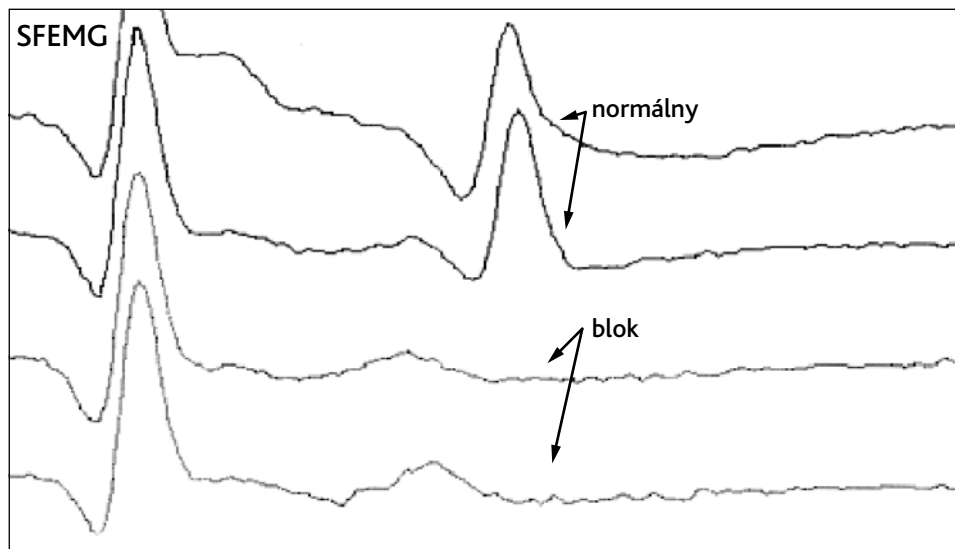
Robí sa len zriedka, a to v prípadoch, kedy potrebujeme vylúčiť mitochondriálne alebo zápalové myopatie. U MG možno v optickom mikroskope pozorovať niekoľko špecifických zmien ako je atrofia svalových vlákien (II.typ) a malé lymfocytárne infiltráty spôsobené imunologickou reakciou (*Stalberg a spol., 2003*). Na nervovosvalových spojeniach je signifikantná redukcia počtu AChR. Elektrónovým mikroskopom možno vizualizovať depozity MAC (membránový atakový komplex) na postsynaptických membránach neuromuskulárneho spojenia (*Engel a spol., 1977*).

Obr. 6 Single-fiber EMG (SFEMG) – jitter



(podľa Nicolle M.: Myasthenia gravis. The Neurologist 2002, 8: 8-21.)

Obr. 7 Single-fiber EMG (SFEMG) – blok



(podľa Nicolle M.: Myasthenia gravis. The Neurologist 2002, 8: 8-21.)

Tab. 14 Pomocné a laboratórne vyšetrenia u pacientov s MG

• RTG a CT hrudníka (vylúčiť tymóm)
• vyšetrovanie vitálnej kapacity pľúc a bedside spirometra
• vyšetrenie schopnosti prehĺtať – modifikovaný báriový test prehĺtania (ezofageálna fluoroskopia)
• ezofageálna manometria
• stanovenie protilátok proti priečne pruhovaným svalom: ◦ anti-titínové protilátky (tymóm) ◦ anti-ryanodínové protilátky (anti-RyR) ◦ anti-MuSK (u 70% séronegatívna MG)
• HLA-typizácia ◦ asociácia s HLA-B8 a DRw3 ◦ kontroverzné: HLA-DQ-w2
• antinukleárne protilátky
• reumatický faktor
• TSH/volný T4, protilátky proti hormónom štítnej žľazy, protilátky proti štítnej žľaze (autoimúnne tyreopatie)
• CK, LD, myoglobín, kľudový a pozáťažový laktát (polymyozitída, mitochondriálne myopatie, ...)
• onkomarkery (paraneoplastické myopatie)
• hladina vitamínu B12 (perniciózna anémia)
• hladina glukózy v sére (svalová slabosť pri hypoglykémii)

DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA MYASTÉNIE GRAVIS

Po stanovení diagnózy MG nasleduje u chorého dlhodobá medikamentózna (symptomatická, imunomodulačná a/alebo imunosupresívna) liečba, tymektómia alebo oboje. Liečebné postupy nie sú bez rizika. Je preto veľmi dôležité, aby sa pred začatím liečby vylúčili všetky ochorenia s podobným klinickým obrazom a vyhľadávali asociované chorobné stavy, ktoré môžu mať vplyv na výber liečby. Diagnózu MG môžu zahŕňať neurologické ochorenia postihujúce pohybové funkcie ako napr. pri cievnych, nádorových alebo demyelinizačných léziách mozgového kmeňa a miechy, pri ochoreniach motorického neurónu a.i. V niektorých prípadoch je diagnostikovanie MG obzvlášť sťažené, najmä v urgentných situáciách, kde nie je čas na overovanie klinickej diagnózy, ako je tomu napr. u pacienta s akútnym vznikom slabosti extraokulárnych a orofaciálnych svalov, kde je podozrenie z vývoja trombózy a. basilaris, a je nutnosť vykonania trombolytickej liečby v krátkom terapeutickom okne (boli referované prípady omylom vykonanej trombolýzy u myastenikov) (*Libman a spol., 2002*). U pacientov, kde sa ich ochorenie manifestuje svalovou slabosťou, je veľmi dôležité nezabúdať na možnosť MG (tab. 15).

Tab. 15 Diferenciálna diagnostika autoimúnnej myasténie gravis**1. Lézie mozgového kmeňa**

- expanzívne procesy (napr. gliom pontu, mezencefala)
- kmeňové formy sclerosis multiplex
- ischemické CMP
- AVM

2. Lézie predného rohu miechy

- ochorenia motorického neurónu / ALS

3. Periférne neurogénne lézie (nervové korene / periférne nervy)

- Guillain – Barrého syndróm / Fisherov variant
- Chronická inflamačná demyelinizačná polyneuropatia (CIDP)
- Lymfská neuroborelióza
- Diftéria

4. Poruchy funkcie neuromuskulárneho spojenia:

- Lambert – Eatonov myastenický syndróm (LEMS)

Autoimunitne podmienený syndróm s tvorbou protilátok proti napäťovo závislým Ca-kanálom a synaptotagmínu v presynaptickej časti neuromuskulárneho spojenia. Prejavuje sa svalovou slabosťou lokalizovanou prevažne v pletencových svaloch, zníženou vybaviteľnosťou šlachových reflexov a poruchou iniciácie pohybov. Na rozdiel od MG bývajú hlavové svaly postihnuté vzácne a svalová slabosť sa pri telesnej záťaži nezvýrazňuje. Vyskytuje sa často ako paraneoplastický, najmä pri malobunkovom karcinóme bronchov. Diagnostika: Anamnéza, STEMG: pri supramaximálnej elektrickej stimulácii motorického nervu s vyššou frekvenciou (väčšinou 20-30 Hz) nastáva už v prvej sekunde stimulácie nárast amplitúdy evokovaných odpovedí z príslušného svalu o viac ako 40% (zvyčajne o 300 až 1000%). Vyšetrenie protilátok proti Ca-kanálom a synaptotagmínu nie je v súčasnosti u nás možné. Lab. vyšetrenie nádorových markerov, RTG, CT pľúc. Terapia je najmä imunosupresívna a postupuje sa podobne ako pri MG. Pri zistení neoplazmy sa postupuje podľa návrhu onkológa. Lieky zlepšujúce uvoľňovanie ACh zo zakončení motorických nervov vo svalu nie sú u nás registrované. IACHÉ sú neúčinné.

- kongenitálne myastenické syndrómy (CMS)
- neurotoxíny (botulizmus, jedy)
- liekové (farmakogénne) myasténie (penicilamín, kurare, chinín, prokaínamid)

5. Svalové ochorenia:

- Kearn-Sayre progresívna externá oftalmoplégia PEO, (mitochondriálna myopatia)
- zápalové myopatie (IBM)
- metabolické myopatie
- steroidná myopatia
- hypertyreoidizmus / Gravesova choroba
- svalová dystrofia – napr. okulofaryngeálna

6. Psychiatrické diagnózy:

- exhaustívna neuróza /depresívna porucha
Asi 30% myastenikov býva v iniciálnych fázach ochorenia mylne vedených pod psychiatrickou diagnózou. Vzhľadom na charakter subjektívnych ťažkostí sa myasténia často omylom považuje za exhaustívnu neurózu alebo depresívnu poruchu.
- hystéria
U žien bývajú ľahšie formy mysténie a formy s poruchami reči v popredí niekedy považované za hystériu.
- pseudomyasténia gravis
Tento syndróm sa vyskytuje u žien s dlhoročnou anamnézou konverznej hystérie. Pacientky mávajú neurčité príznaky myasténie a sú schopné tolerovať obrovské dávky inhibitorov cholinesterázy bez akýchkoľvek vedľajších prejavov. Pri náhlom vysadení liekov sa však nikdy neobjaví myastenická kríza.

LIEČBA MYASTÉNIE GRAVIS

Liečbu myasténie gravis možno rozdeliť na symptomatickú, ktorá zmierňuje mystenické príznaky (IACHe), ale neovplyvňuje priebeh ochorenia, a na liečbu zameranú na potlačenie autoimunitnej deštrukcie neuromuskulárneho spojenia – t.j. imunomodulačnú a imunosupresívnu. Liečba pacientov s MG – nezávisle od toho, či ide o okulárnu alebo generalizovanú formu ochorenia – vyžaduje individuálny prístup založený na rozdieloch vo veku, životnom štýle, výskyte sprievodných ochorení a na emočnom stave. Je potrebné pacientovi vysvetliť pravdepodobný vývoj jeho choroby, možnosti liečby a potenciálne komplikácie.

Tab. 16 Stručné zhrnutie liečebných postupov u pacienta s MG

A. Symptomatická liečba – Inhibítory acetylcholinesterázy (IACHe)
B. Imunomodulačná liečba
1. Intravenózne podávané imunoglobulíny (IVIg)
2. Plazmaferéza (PLEX)
3. Tymektómia
C. Imunosupresívna liečba
1. Prednizón, Metyl-Prednizolon
2. Azathioprín (Imuran)
3. Cyklosporín (Sandimmune, Neoral)
4. Mycofenolát – Mefetil (MyM alebo MMF)
5. Metotrexát
6. Cyklofosfamid (Cytoxan)

A. Inhibítory acetylcholinesterázy (IACHe)

Sú pre myasténiu liekmi prvej línie. Spomaľujú enzymatickú hydrolyzu acetylcholínu na cholínergných synapsách, takže na neuromuskulárnom spojení zvyšujú dostupnosť acetylcholínu a jeho účinok trvá dlhšie (*Schwendimann a spol., 2005*). Terapeutická odpoveď myastenikov na IACHe nie je jednotná, niektorí sa zlepšia len minimálne. Len zriedka dochádza k úplnej úprave svalovej sily. Potreba acetylcholínu nie je každý deň rovnaká, závisí nielen od fyzickej aktivity, námahy, ale aj od reakcie organizmu na infekciu, menštruáciu, emočný stres a teplotu vonkajšieho prostredia (horúce počasie). Rôzne svaly reagujú na liečbu rozdielne. IACHe neovplyvňujú imunologický proces deštrukcie AChRs na neuromuskulárnych spojeniach, a preto liečba neovplyvňuje priebeh ochorenia. Ich terapeutický účinok môže maskovať progresiu ochorenia.

V posledných rokoch sa zo skupiny IACHe používa prakticky len **pyridostigmín bromid**. Je dostupný v tabletkách (Mestinon á 60mg, Timespan á 180mg) a najnovšie aj v injekčnej forme. Veľká terapeutická šírka dávkovania a dobrá tolerancia pyridostigmínu spôsobila, že mnohí nevidia dôvod pre liečbu inými IACHe.

Dávku pyridostigminu musíme titrovať podľa klinického zlepšenia stavu. Optimálna dávka je pre jednotlivého pacienta rôzna. Účinok pyridostigminu nastupuje po 30-45 min., vrchol účinku je v 1-2 hod., trvanie účinku 3-6 hodín. Na pyridostigmin dobre reaguje slabosť končatinových a bulbárnych svalov. Očné príznaky (ptóza a najmä diplopia) reagujú na liečbu nedostatočne. U pacientov so slabosťou orofaryngeálnych svalov možno podávať rozdrvené tabletky 30-60 min. pred jedlom, aby sa zlepšila dysfágia a deglutinačné poruchy. Mestinon podávame v 4 alebo v 6 denných dávkach. Tabletky (60mg) sú deliteľné na ¼, čo dovoľuje dávky postupne zvyšovať o 15 mg resp. o 30 mg. Iniciálna dávka je nízka, 4x15mg, po 2 dňoch (ak nie je signifikantné zlepšenie) zvyšujeme po 30 mg (na 4x30 mg, potom na 4x60 mg). Hoci je maximálna denná dávka pyridostigminu 480 mg (4x120 mg) bezpečná, na väčšine pracovísk (vrátane nášho) sa nepodávajú vyššie dávky ako 360 mg denne (spravidla 4x90 mg). U niektorých pacientov je zreteľné zlepšenie pri dávke 6x60 mg. Pri štandardnej liečbe pyridostigminom sa môžu vyskytovať fascikulácie, brušné kŕče a hnačky, nadmerné slinenie, potenie, slzenie a poruchy akomodácie. Tieto nežiadúce účinky môžeme zmierniť znížením dávky pyridostigminu, alebo anticholinergikami. Pred každou dávkou môžeme profylakticky podať 0,125 mg hyoscyamín sulfátu. Nežiadúce GIT účinky možno zmierniť propantelínom (15 mg pred každou dávkou pyridostigminu, alebo len jedenkrát denne) (Thanvi, Lo, 2004).

V súčasnosti sa podávajú aj „retardované“ prípravky pyridostigminu (*Timespan, 180mg*), ktoré sa pomalšie rezorbujú a majú preto predĺžené trvanie účinku. Nie je vhodný pre užívanie počas dňa, nakoľko jeho rezorpcia kolíše a sú problémy aj s kontrolou celkovej dennej dávky. Niektorí pacienti užívajú Timespan na noc, aby sa vyhlí výraznej slabosti po zobudení sa ráno. Doteraz neboli vykonané nijaké porovnávacie štúdie, ktoré by ukázali ich výhody v porovnaní so štandardnými prípravkami. Sú určité obavy (skôr teoretické než klinické), či dlhšie trvanie účinku a nahromadenie acetylcholínu nespustí cholinergnú krízu. Vo vysokej dávke pyridostigmin môže vyvolať zníženie svalovej sily pôsobením na N-AChRs. Ak pri dávke 4x 60-90 mg naďalej pretrvávajú signifikantné myastenické príznaky, nie je MG dobre kontrolovaná a je potrebné pridať imunomodulačnú liečbu.

Pyridostigmin i.v. možno podať v prípadoch, že pacient nie je schopný užiť liek orálne. K tejto situácii dochádza pri myastenickej kríze. Dávka i.v. pyridostigminu je ekvivalentná 1/3 dávky orálnej, frekvencia i.v. podávania zostáva rovnaká ako per os. Aj keď pyridostigmin i.v. môže zlepšiť stav pacienta v myastenickej kríze, v klinickej praxi sa pridriavame zásady nepodávať inhibitory acetylcholinesterázy a agresívne myastenickú krízu liečime imunomodulačnými stratégiami. Po zvládnutí myastenickej krízy a po odpojení od ventilátora, keď je stav podstatne zlepšený, IACH znova nasadíme per os. Pyridostigmin nie je rozhodujúci faktor pre zvládnutie myastenickej krízy. Navyiac jeho podávanie v čase riadeného dýchania môže zvýšiť bronchiálnu sekréciu a vyvolať kardiálne arytmie.

Tab. 17 Prehľad inhibítorov acetylcholínesterázy: dávky a farmakokinetika

• Pyridostigmin bromid ◦ Mestinon (tbl á 60mg) – iniciálna dávka: 4x15mg per os – titrovanie optimálnej dávky: zvyšovať po 30 mg každé 2 dni do 360 mg/d (4x90mg, 6x60mg) – nástup účinku: 30-45 minút – trvanie účinku: 3-6 hodín (u niektorých dlhšie) – maximálna dávka: 480 mg denne – nežiadúce GIT účinky: propantelín (15mg pred každou dávkou pyridostigmínu) ◦ Mestinon Timespan (tbl á 180mg) – indikácia: u pacientov s rannou slabosťou po zobudení – 1 tbl pred spaním ◦ Pyridostigmin inj. (i.v.) – indikácia: pokus o ovplyvnenie myastenickej krízy – kde orálny príjem nie je možný – i.v. dávka = 1/3 orálnej dávky
• Neostigmin bromid ◦ Syntostigmin (tbl á 15 mg, inj 1 ml/0,5 mg) ◦ Prostigmin (tbl á 15 mg) – rýchly nástup účinku: tbl. forma 15 min., inj. forma 2-3 min, razantný účinok – trvanie účinku: tbl. forma 2 hod., inj. forma 10-15 min, rýchle odoznenie účinku – indikácia: zmierniť orofaryngeálnu slabosť počas jedenia (30-60 min. pred jedением), pokus o ovplyvnenie myastenickej krízy – Cave: rýchle predávkovanie!
• Ambenonium ◦ Mytelase (tbl á 10 mg) – dávka: 10mg 3-4x denne – nástup účinku: 30 minút – trvanie účinku: 5-6 hodín – dobrý efekt najmä pri postihnutí bulbárneho svalstva – Cave: má miernejšie nežiadúce účinky a preto jeho vyššie dávky môžu spôsobiť dramatický nástup cholinergnej krízy!
• Distigmin ◦ Ubretid (tbl á 5 mg) – nástup účinku: 9 hodín – trvanie účinku: 12-18 hodín – indikácia: u dlhodobo kompenzovaných pacientov, ktorý nemajú výkyvy fyzickej výkonnosti – dopĺňajúca terapia, večerná dávka v prípade rannej slabosti – dávkovanie: 5mg 1-2x denne, samostatne alebo v kombinácii s iným IACHe

Nežiadúce účinky IACHe

Sú spravidla mierne. Vyskytujú sa až pri vysokých koncentráciách ACh na muskarínových a nikotínových synapsách. IACHe stimulujú muskarínové synapsy, ktoré sú pri MG ušetrené pred deštrukciou. K muskarínovému účinkom patrí GIT hypermobilita (žalúdočné kŕče, diarhoea), nadmerné potenie, nadmerná bronchiálna a GIT sekrécia, a bradykardia (zriedkavá). K nikotínovým nežiadúcim účinkom patria svalové fascikulácie a zvýšenie blokády neuromuskulárneho prevodu = cholinérgná kríza (generalizovaná svalová slabosť s respiračným zlyhaním) (*Thanvi, Lo, 2004*). Nežiadúce muskarínové účinky možno odstrániť muskarínovými antagonistami – ako je Propantelin. Využitie týchto muskarínových antagonistov bráni dve dôležité nepriaznivé obmedzenia: (1) výrazne zvyšujú viskozitu bronchiálnych sekrétov, ktoré potom môžu upchať bronchy a viesť k pľúcnej atelektáze,

(2) maskujú príznaky cholinérgného predávkovania na muskarínových synapsách, ktoré signalizuje hroziace predávkovanie ACh na nikotínových synapsách (cholinérgnú krízu).

Neuromuskulárnu transmisiu možno zvýšiť okrem IACHe dvoma spôsobmi:

(1) efedrínom, ktorý nie je pre pacienta voľne dostupný, (2) 3,4-diaminopyridínom, experimentálnym farmakom, ktoré však nebolo schválené k nijakej klinickej indikácii.

K symptomatickej liečbe patrí aj eliminácia farmák (hypnotiká, sedatíva, aminoglykozidové ATB, Mg⁺⁺ prípravky) a liečba ochorení (tyreopatie), ktoré narúšajú neuromuskulárnu transmisiu. V klinickej praxi relaps MG najčastejšie spôsobujú β -blokátory. Akýkoľvek liek, ktorý pacient začal užívať krátko pred vznikom relapsu treba považovať za možnú príčinu zhoršenia stavu.

B. Imunomodulačná liečba

Imunomodulačná liečba je zameraná na oslabenie autoimúnneho ataku alebo modifikáciu jeho efektu na AChR a okolitú postsynaptickú membránu nervovosvalového spojenia. Jej cieľom je dosiahnutie remisie ochorenia a potom jej dlhodobé udržiavanie. Intravenózne imunoglobulíny (IVIg) a plazmaferéza (PLEX) sa používajú na dosiahnutie rýchleho, ale zároveň dočasného zlepšenia myastenických príznakov, a to v prípadoch, kedy musíme čakať na nástup účinku ostatnej terapie. IVIg a PLEX môžu zlepšiť myastenické príznaky už v priebehu niekoľkých dní od začatia liečby, avšak ich terapeutický účinok netrvá dlhšie ako 6-8 týždňov (*Conti-Fine a spol., 2006*). Tymektómia je indikovaná za účelom dosiahnutia dlhodobého zlepšenia stavu pacienta.

1. Intravenózne imunoglobulíny (IVIg)

IVIg umožňujú rýchle zlepšenie výraznej mystanickej slabosti u pacientov v kritickom stave. Ich veľkou výhodou je, že nevyžaduje špeciálne prístrojové vybavenie, ani zaistenie veľkého vaskulárneho prístupu. Podávajú sa spravidla v nízkej dávke 0,4 g/kg hmotnosti chorého (odporúčaná dávka je 0,4-2 g/kg hmotnosti) počas piatich za sebou idúcich dní (dĺžka podávania 2-5 dní (*Thanvi, Lo, 2004*)). Referované zlepšenie stavu po IVIg liečbe u viac ako 2/3 (73%) pacientov bolo kalkulované z výsledkov 8 publikovaných prác a môže byť nadhodnotený, lebo išlo o výber nekontrolovaných klinických štúdií referujúcich pozi-

tívne výsledky liečby (*Saperstein, Barohn, 2004*). Nežiadúce účinky sa vyskytujú u menej ako 10% pacientov. Patrí k nim bolesť hlavy, rash, horúčka, chrípke podobné symptómy, bolesti na hrudníku a bolesti brucha, obehová dekompenzácia, aseptická meningitída a vzácne aj renálne zlyhanie.

U responzívnych pacientov zlepšenie stavu začína po 4.-5. dni, najčastejšie po 7-10 dňoch od začatia liečby. Zlepšenie pretrváva niekoľko dní až týždňov resp. niekoľko mesiacov (v priemere 6-8 týždňov). Mechanizmus terapeutického účinku IVIg nie je presne známy, predpokladá sa, že IVIg znižujú produkciu autoprotilátok, inhibujú väzbu autoprotilátok na AChR a zmierňujú lýzu AChR komplementom (*Meriggioli, 2007*).

Indikáciou k IVIg liečbe (*Thanvi, Lo, 2004*) je (1) relaps myasténie / myastenická kríza, (2) novodiagnostikovaná generalizovaná MG s výraznou slabosťou, vyžadujúca rýchly terapeutický účinok liečby, (3) nedostatočná účinnosť pyridostigmínu (pri dávke 6x60mg po 2-3 týždňoch) u novodiagnostikovanej MG pred plánovanou tymektómiou s cieľom zlepšiť klinický stav a znížiť výskyt perioperačných komplikácií, a (4) premostenie obdobia zhoršenia myasténie indukovaného nasadením kortikoidov, nakoľko aj pri nízkej počiatkovej dávke a pomalom zvyšovaní prednizonu/prednizolonu môže dôjsť v prvom týždni k dramatickému zhoršeniu myastenických príznakov. Liečba IVIg je drahá a navyiac jeho podávanie vždy vyžaduje hospitalizáciu. Kontraindikáciou liečby je IgA deficiencia (protilátky proti IgA – riziko výskytu anafylaktickej reakcie a renálneho zlyhania).

2. Plazmaferéza (PLEX)

Je terapeuticky vysoko účinnou procedúrou, ktorá spočíva v odstránení protilátok proti acetylcholinovým receptorom z cirkulácie. Zlepšenie myastenických príznakov zhruba koreluje s poklesom hladiny titrov anti-AChR protilátok. Zlepšenie sa dostavuje rýchlo, už v priebehu niekoľkých dní od začiatku liečby, čo je oveľa skôr ako pri iných imunomodulačných liečebných postupoch, avšak trvá len niekoľko týždňov. Plazmaferézu možno vykonávať cez periférne veny, ale pre vykonávanie veľkoobjemovej plazmaferézy je potrebné zavedenie centrálného katetra (hrubého s dvojitém lumenom) cez v. subclavia. Jedna terapeutická kúra plazmaferézy pozostáva zo 4-6 výmien krvnej plazmy v priebehu dvoch týždňov, pričom pri každej kúre sa prefiltruje 3-5 litrov plazmy. Plazmaferézu vykonávame buď každý deň alebo každý druhý deň (*Saperstein, Barohn, 2004*). Indikáciou k vykonaniu plazmaferézy sú: (1) myastenická kríza a akútne zhoršenia myasténie (relapsy), (2) pred vykonaním tymektómie u pacientov s prítomnou myastenickou slabosťou – za účelom prevencie perioperačných komplikácií, (3) zvládnutie hroziacej myastenickej krízy indikovanej kortikoidmi pri začatí liečby u novozistených prípadov MG (*Thanvi, Lo, 2004*). Zriedkavo indikujeme dlhodobú intermitentnú PLEX u chronických pacientov refraktérnych na ostatnú medikamentóznú liečbu.

Terapeuticky účinná plazmaferéza znižuje hladinu titrov anti-AChR viac ako o polovicu (50-70%). Je účinná aj u séronegatívnej MG s anti-MuSK protilátkami (*Vincent a spol., 2004*). K zlepšeniu myastenických príznakov po PLEX dochádza u viac ako 2/3 liečených pacientov. V porovnaní s IVIG je PLEX rovnako účinná, ale má viac nežiadúcich účinkov. Terapeutický účinok nastupuje po 3-14 dňoch (maximálne zlepšenie je po 5.-6. výmene)

a zlepšenie trvá 2-8 týždňov (*Saperstein, Barohn, 2004*). Pred každou PLEX je potrebné vykonať laboratórne vyšetrenia: KO, koagulačné parametre, celkové bielkoviny, albumín, Na, K, Ca, Cl. Kontraindikáciou pre vykonanie PLEX sú systémové infekty, sepsa, DIC a nemožnosť venózneho prístupu. Nežiadúce účinky PLEX zahŕňujú arteriálnu hypotenziu (dôsledok náhlej a veľkej zmeny objemu plazmy), hypoalbuminémiu, parestézie (poruchy elektrolytov – deplécia kalcia), krvácanie z miesta vpichov (zmeny zrážacích faktorov), a komplikácie zo zavedeného centrálného katétra – riziko pneumothoraxu, infekcie zavedeného kavalného katétra, trombózy vény a pľúcna embolizácia.

Porovnanie účinnosti IVIg a PLEX

Prvé porovnanie účinnosti IVIg a PLEX u 87 pacientov s exacerbáciou MG vykonali *Gajdos a spol.* (1997). Liečba IVIg v dávke 0,4 g/kg/denne podávaná 3-5 dní bola rovnako účinná ako 3 výmeny plazmy (PLEX). U pacientov porovnávali zlepšenie MG klinického skóre a veľkosť poklesu titra anti-AChR protilátok v sére. IVIg mala menej nežiadúcich účinkov ako PLEX.

Druhé porovnávanie urobili *Qureshi a spol.* v roku 1999 v retrospektívnej multicentrickej štúdiu u 54 pacientov v myastenickej kríze. Táto štúdia ukázala, že pacienti s myastenicou krízou liečení PLEX (5-6 výmen) majú pri porovnaní s IVIg (0,4 g/kg/5dní) na 14. deň po liečbe výraznejšie zlepšenie stavu dýchania a po mesiaci výraznejšie zlepšenie celkového funkčného stavu, u PLEX bol však vyšší výskyt komplikácií.

Boli pozorované zlepšenia stavu po PLEX u pacientov v myastenickej kríze neresponzivných na IVIg (*Mayer, Thomas, 1998*).

Ďalšia kontrolovaná štúdia (12 pacientov) porovnávala účinnosť PLEX a IVIg u pacientov s chronickou generalizovanou MG stredne ťažkého až ťažkého stupňa v stabilnej fáze. Štúdia potvrdila u oboch zlepšenie klinického stavu po 4 týždňoch od liečby a zistila, že zlepšenie nastalo rýchlejšie po PLEX než IVIg. Výsledky ďalších publikovaných otvorených štúdií prezentovali IVIg liečbu v rôznych klinických situáciách, ale referované zlepšenia neboli signifikantné.

3. Tymektómia

Tymektómia sa vykonáva za účelom indukcie remisie alebo prinajmenšom zmiernenia ochorenia, s cieľom redukovat' imunosupresívnu liečbu (*Saperstein, Barohn, 2004*). Mechanizmus, ktorým tymektómia vedie k zlepšeniu myasténie nie je objasnený. Všeobecne sa predpokladá, že odstránenie týmusu má za následok pokles hladiny protilátok proti AChR, ale dôkazy o tom nie sú presvedčivé, ba dokonca sú konfliktné. Na vysvetlenie zlepšenia myasténie po tymektómii prichádza do úvahy niekoľko možných mechanizmov:

(1) odstránenie týmusu eliminuje trvalý zdroj antigénovej stimulácie. Ak sú AChR myoidných buniek týmusu autoantigénom, potom ich odstránenie z tela môže viesť k ukončeniu autoimunitnej reakcie, (2) tymektómiou sa môže odstrániť rezervoár B buniek, ktoré produkujú autoprotilátky proti AChR, (3) tymektómia môže nejakým spôsobom upraviť imunitnú poruchu prítomnú u pacientov s myasthenia gravis.

Tymektómia je odporúčaná u väčšiny pacientov. Terapeutický efekt tymektómie koreluje so stupňom závažnosti postihnutia pred chirurgickým výkonom. Maximálny priaznivý účinok sa dostaví po 2 rokoch od operácie a trvá do 5 rokov od operácie (*Jaretzki a spol., 2004*). V niektorých prípadoch zlepšenie odhalí len retrospektívne hodnotenie.

Indikácie tymektómie:

1. pacienti s tymómom (CT/MRI verifikovaným) s výnimkou pacientov vo veľmi vysokom veku. U nich sa ukazuje výhodnejšie monitorovať TU proces. Pacientov informujeme, že myasténia sa spravidla nezlepší, ak operácia tymómu je potrebná na zmiernenie morbidity pri lokálnom a intratorakálnom raste nádoru. Podľa histológie tymómu sa indikuje prídavná liečba (RAT a chemoterapia) (*Kesler a spol., 2004*).
2. pacienti bez tymómu, ak spĺňajú nižšie uvedené kritériá:
 - generalizovaná forma MG (nie čisto okulárna MG)
 - vek pacienta pod 45 rokov
 - pozitívny nález anti-AChR protilátok
(u séronegatívnych nie je efekt tymektómie jednoznačný) (*Vincent a spol., 2004*)
 - do 1-2 rokov (včasná tymektómia) od manifestácie MG
3. MG v detskom veku nad 4 roky

Prítomnosť anti-AChR protilátok je spojená so závažnejším myastenickým postihnutím. Myasténia u séropozitívnych MG pacientov, ktorí neboli tymektomovaní, má oveľa závažnejší priebeh ako u tymektomovaných. Pri správnej liečbe, predovšetkým včasnej tymektómii (do 1-2 rokov od manifestácie ochorenia), je dlhodobá prognóza u séropozitívnych pacientov rovnako dobrá ako u séronegatívnych MG (*Saperstein, Barohn, 2004*). Pred tymektómiou treba pacientov informovať, že operácia im dáva 25% šancu remisie myasténie, 50% šancu zlepšenia pri nutnosti dlhodobej farmakoterapie, a 25% šancu nezlepšenia stavu. Zlepšenie myasténie sa niekedy dostaví už po niekoľkých týždňoch od tymektómie, ale častejšie sa dostaví neskôršie, v priebehu dvoch rokov od operácie. Niekedy môžeme veľmi ťažko povedať, či ide o zlepšenie po tymektómii alebo po iných zmenách liečby myasténie. Tymektómiu neodporúčame starším pacientom, u ktorých je typickým nálezom atrofia týmusu.

Keďže jednou z možných pooperačných komplikácií po tymektómii je myastenická kríza, nevyhnutnosťou je adekvátne perioperačné starostlivosť, zameraná na prevenciu respiračných ťažkostí – viď príslušný odsek v kapitole Myastenická kríza. Medzi chirurgické komplikácie tymektómie patria krvácanie, paréza n. phrenicus (možné respiračné ťažkosti) a paréza n. recurrens (zachrípnutosť).

Liečba tymómu (Kesler a spol., 2004)

- Štádium I (opuzdrený): resekcia nádoru
- Štádium II (makroskopické prerastanie do púzdra, tuku alebo pleury): resekcia + RAT
- Štádium III (makroskopická invázia do okolitých orgánov): resekcia + RAT + CHT

Prognóza tymómu:

- Invazívny tymóm (35%): horšia prognóza
- Neinvazívny tymóm (opuzdrený, 65%): lepšia prognóza
- Karcinóm týmusu: zlá prognóza

C. Imunosupresívna liečba

Imunosupresíva pôsobia na imunitný systém a potláčajú produkciu protilátok, ktoré atakujú receptorové miesta na neuromuskulárnom spojení. Hlavným článkom imunosupresívnej liečby sú kortikoidy (*Schwendimann a spol., 2005*). Zlepšenie klinického stavu sprostredkujú ich antiinflamačné účinky – redukcia expresie zápalových cytokínov a adhézných molekúl a zníženie počtu infiltrujúcich zápalových buniek. Vysoké dávky indukujú apoptózu imunokompetentných buniek. U 50-80% pacientov sa kortikoidmi dosiahne indukcia remisie ochorenia (*Saperstein, Barohn, 2004*).

Vysoké dávky kortikoidov spočiatku zhoršujú myasténiu, pričom k zhoršeniu dochádza na 1.-14. deň od začatia liečby. Toto zhoršenie spravidla netrvá dlhšie ako týždeň. Riziko včasného zhoršenia ochorenia sa môže vyhnúť tým, že liečbu začneme nízkou dávkou kortikoidu a postupne ju v priebehu 1-2 mesiacov zvyšujeme (*Schwendimann a spol., 2005*).

Ostatné imunosupresíva (azathioprin, metotrexát, cyklosporín a mykofenolát mefetil) sú liekmi druhej línie, alebo ako lieky šetriace kortikoidy (*Schwendimann a spol., 2005*). Avšak v určitých prípadoch sa podávajú v monoterapii (keď pacient netoleruje alebo odmieta kortikoidy).

Diskutovanou otázkou je imunosupresívna liečba v tehotenstve, kedy sú všetky imunosupresíva relatívne kontraindikované pre nedostatok dôkazov o ich bezpečnosti pre plod. U myasteničiek liečených azatioprínom, najmä pri súčasnej liečbe kortikoidmi, boli referované predčasné pôrody, ako aj nízka pôrodná váha novorodencov (*Ciafaloni, Massey, 2004*). Kontraindikácia imunosupresív je relatívna – treba vždy porovnať nevýhody s ich prínosom. Treba totiž zvážiť, že u neadekvátne liečenej myasténie je pravdepodobnejší transplacentárny prestup anti-AChR protilátok do obehu plodu.

1. Prednison / Methylprednisolon

Pred zahájením liečby kortikoidmi pacienta hospitalizujeme. Aj pri postupnom zvyšovaní dávok môže dôjsť k náhlemu zhoršeniu myastenickej slabosti s rizikom vzniku bulbárnej a respiračnej insuficiencie (myastenickej krízy) (*Schwendimann a spol., 2005, Palace, 1998*). K paradoxnému zhoršeniu myasténie dochádza až u 40% prípadov, pričom u 10% pacientov s respiračnou insuficienciou je nutná umelá ventilácia. Toto zhoršenie sa dostavuje v priemere na 4. deň od začatia kortikoterapie (1.-14. deň) a trvá priemerne 1-21 dní (*Schwendimann*

a spol., 2005). Súčasne so začatím imunosupresie možno u pacientov vykonávať liečbu IVIg/PLEX.

Nástup terapeutického účinku prednizónu býva po 2-8 týždňoch, maximálny terapeutický efekt sa dosahuje po 6-12 mesiacoch liečby (*Thanvi, Lo, 2004*). Efektívnosť liečby prednizónom (Johns, 116 pacientov University of Virginia, 1984):

- 5% pacientov – nezlepšenie,
- 15% pacientov – stredné zlepšenie,
- 52% pacientov – výrazné zlepšenie,
- 28% pacientov – farmakologická remisia,
 - ° z toho 14% pacientov – remisia s vynechaním prednizónu.

Indikácie:

- nedostatočná terapeutická odpoveď na IACHe
- dosiahnutie stabilizácie klinického stavu
- pred plánovanou tymektómiou alebo inou operáciou
- nedostatočná remisia po tymektómii

Zásady liečby:

- podávať denné dávky alebo alternatívne (ob deň) dávky prednizónu
- prvá dávka 10-20 mg/ deň (*Thanvi, Lo, 2004, Schwendimann a spol., 2005*)
- zvyšovanie dávok o 5mg/2-3dni postupne do cieľovej dávky (target dose) alebo vzácne do dávky, pri ktorej príznaky MG spontánne vymiznú (*Thanvi, Lo, 2004*)
- po 2-4 týždňoch prejsť na alternujúce podávanie – 100mg/ob deň
- cieľová dávka = 1,5 mg/kg hmotnosti ob deň alebo 100mg ob deň
- niektorí pacienti netolerujú alternujúce (ob deň) podávanie pre kolísanie slabosti so zhoršením slabosti v deň vynechania dávky
- u diabetikov nedávať alternujúce dávky (prevencia denného kolísania diabetu)
- maximálna dávka prednizónu = 1 mg/kg/denne
- ukončenie dlhodobej liečby (2-4 mesiace) – pri stabilizovanom stave znižovanie o 5 mg každé 2 týždne do dávky 20 mg/ob deň
- od dávky 20 mg/ob deň spomalíme znižovanie až do dosiahnutia udržiavacej dávky (niekoľko rokov, resp. trvale) 5-20 mg ob deň

Nežiadúce účinky kortikoterapie – monitorovanie a prevencia:

(*Thanvi, Lo, 2004, Schwendimann a spol., 2005*):

- nadváža: nízkokalorická diéta s nízkym obsahom glycidov, nátria
- osteoporóza: rutinné nasadenie bifosfonátov, ak plánujeme podávať kortikoidy dlhšie ako 6 mesiacov: suplementácia Ca (1500 mg/d) a vit. D (400-800 IU/d)
- osteopénia: denzitometria á 6 mesiacov, aledronát
- artériová hypertenzia

- porucha glukózového metabolizmu: kontroly diabetu
- hypokaliémia: sledovanie sérovej hladiny Na, K
- avaskulárna nekróza hlavice femoru
- peptický vred: podľa potreby H₂ blokátory a inhibítory protónovej pumpy,
- psychózy, časté infekty, akné, katarakta, strie a.i.

Kortikoidy sú relatívne kontraindikované u pacientov s ťažkým diabetom, pri infekciách (vylúčiť TBC pred ich nasadením!) a u ťažkej osteoporózy.

Methyl-Prednisolon (MP, Medrol)

- zvyšovať o 10mg každý 4. deň do cieľovej dávky
- zriedkavo symptómy myastenickej slabosti vymiznú už pri nižšej dávke MP
- cieľová dávka: 1,5 mg/kg ob deň alebo 100 mg/ob deň
- vysoké dávky MP len u ťažkej orofaryngeálnej slabosti
- MP imunosupresiu možno začať súčasne s IVIg/PLEX, u myastenickej krízy od začiatku IVMP 1mg/kg súčasne s PLEX/IVIg

2. Azathioprin (Imuran)

Potláča tak humorálnu ako aj celulárnu imunitnú odpoveď (*Conti-Fine a spol., 2006*). Je relatívne slabým imunosupresívom. Nie je liekom prvej línie liečby MG, nedáva sa namiesto prednizónu. U pacientov liečených kortikoidmi môže urýchliť ich znižovanie a umožniť ich vysadenie. Jeho pridanie ku kortikoterapii zlepši stav u 70-90% myastenikov (*Lewis a spol., 1995*). Nástup zlepšenia sa objavuje po 4-6 mesiacoch, maximum zlepšenia medzi 12. a 36. mesiacom jeho podávania (*Thanvi, Lo, 2004, Schwendimann a spol, 2005*).

Palace a Newsom-Davis v kontrolovanej dvojito zaslepanej štúdii (1998) porovnávali u myastenikov terapeutickú účinnosť monoterapie prednizónom s účinnosťou liečby dvojkombináciou prednizónu s azathioprínom. Výsledkom štúdie bolo zistenie, že pacienti užívajúci kombináciu oboch liekov mali v porovnaní s monoterapiou prednizónom menej relapsov, vyšší výskyt remisie, a že po nástupe účinku azatioprínu bolo u nich možné znížiť dávku prednizónu.

Indikácie podávania azathioprínu:

- relaps myastenických príznakov pri kortikoterapii
- potreba znížiť dávku kortikoidov z dôvodov dlhodobého užívania kortikoidov alebo pre prítomnosť rizikových faktorov steroidného DM

Zásady liečby:

- úvodná dávka je 25-50mg/denne (*Thanvi, Lo, 2004*)
- zvyšovanie dávok po 50mg počas 1-2 týždňov do cieľovej terapeutickkej dávky (2-3,5 mg/kg/deň) (*Schwendimann a spol., 2005*)
- allopurinol blokuje degradáciu izothioprínu, a preto je potrebné pri ich súčasnem podávaní znížiť dávku azatioprínu (0,5-1,0 mg/kg/deň)

Nežiadúce účinky:

- výskyt u 36% pacientov
- myelosupresia (potencovanie pri užívaní IACHÉ) – spravidla reverzibilná, infekcie, hepatotoxicita, alopecia, rush, pankreatitída, teratogenicita, zníženie fertility u žien
- monitorovanie: sledovať KO, hepatálne testy (AST, ALT, ALP, GMT) á 1 týždeň prvých 8 týždňov, potom 1x mesačne

3. Cyclosporin (Sandimmune, Neoral)

Cyklosporín inhibuje T-helperické a facilituje T-supresorické lymfocyty, blokuje sekréciu IL-2 (*Schwendimann a spol. 2005, Saperstein, Barohn, 2004*). Je unikátny z toho hľadiska, že je jediným liekom, u ktorého bola preukázaná jeho terapeutická účinnosť v randomizovanej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii u novodiagnostikovaných neliečených pacientov (*Tindall a spol., 1993*) a u pacientov liečených dlhodobo kortikoidmi (*Tindall a spol., 1987*). Má sa používať, ak ostatné liečebné postupy boli neúspešné (je drahý a má veľa nežiadúcich účinkov). V súčasnosti sa namiesto cyklosporínu uprednostňuje liečba mykofenolát-mofetilom (MyM), ktorý je menej toxický (*Schwendimann a spol., 2005*).

Zlepšenie myastenických príznakov nastupuje 1-2 mesiace od začatia liečby, maximálne zlepšenie sa dosahuje po 3-6 mesiacoch liečby (*Saperstein, Barohn, 2004*). Nástup terapeutického účinku je pomalší ako u prednizónu, ale oveľa skorší než u azathioprínu.

Zásady liečby:

- počiatočná dávka je 2-5 mg/kg/deň (odporúčaná dávka 2,5 mg/kg) v dvoch denných dávkach (á 12 hod)
- udržiavať terapeutickú hladinu v sére od 100 do 150 ng/ml

Nežiadúce účinky:

- nefrotoxicita (endoteliálne poškodenie), hypertenzia, anémia, hepatotoxicita, intersticiálna fibróza, gingiválna hyperplázia, bolesti hlavy, hirsutizmus, tras, parestézie, neuropatia, zvyšuje riziko infekcií
- monitorovanie á 1 mes.: KO, HT, kreatinín a hladiny CRP

4. Mycophenolate-Mofetil (MyM alebo MMF, Cell Cept)

Mykofenolát-mofetil je imunosupresívne liečivo využívané v imunosupresívnej liečbe pacientov po transplantácii orgánov. Selektívne blokuje syntézu purínov a tým potláča proliferáciu tak B ako aj T buniek (špecificky B-lymfocidny) (*Conti-Fine a spol., 2006*). V súčasnosti prebieha multicentrická, dvojito zaslepená placebom kontrolovaná štúdia o efektívnosti MyM (*Schwendimann a spol., 2005*). Na základe retrospektívnych nekontrolovaných štúdií sa zdá, že pridanie MyM umožňuje znížiť dávky tak prednizónu ako aj dávky pyridostigminu (*Meriggioli a spol., 2003*). Nástup zlepšenia klinického stavu je podobný ako u cyklosporínu. Priemerné trvanie nástupu zlepšenia myasténie je okolo 10 týždňov, priemerný čas k dosiahnutiu maximálneho zlepšenia je okolo 27 týždňov (*Saperstein, Barohn,*

2004). Väčšina pacientov ho dobre toleruje. MyM má terapeutickú účinnosť na úrovni cyklosporínu pri oveľa nižšej úrovni toxicity (Joern, Sieb, 2005).

Zásady liečby:

- iniciálna dávka: 2x500 mg/deň
- počas 1-3 mesiacov zvýšiť dávku na 2x750mg
- potom na 2x1000 mg až do celkovej štandardnej dennej dávky 2000-3000 mg (2x1000-1500 mg/denne)
- treba vyšetrovať hladinu MyM v sére (či je v terapeutickom pásme)

Nežiadúce účinky:

- GIT (hnačky), zvýšenie pohotovosti k infektom
- U pacientov po transplantácii orgánov je závažným nežiadúcim účinkom útlm krvotvorby. MG pacienti sú liečení nízkymi dávkami a preto je u nich útlm krvotvorby zriedkavý. Napriek tomu sa krvný obraz musí kontrolovať každý mesiac.
- na rozdiel od azathioprínu a cyklosporínu nie je riziko malignity

5. Methotrexat (MTX)

Metotrexát je najčastejšie používané imunosupresívum druhej línie. Je antagonist a folátu, ktorý blokuje biosyntézu tymidínu a tým syntézu DNA. Mechanizmus účinku MTX sa dosahuje na viacerých úrovniach: (1) inhibuje rast endotelových buniek, (2) tlmi chemotaxiu, (3) blokuje syntézu toxických polyamínov, (3) blokuje rôzne účinky zápalových cytokínov a (4) potláča produkciu IL-2 a TNF alfa.

Zásady liečby:

- dávka: p.o. 10-20 mg/1x týždenne (+ folát)
- liekové interakcie: ASA a NSA zvyšujú sérovú koncentráciu MTX (riziko toxicity)

Nežiadúce účinky:

- GIT toxicita (nauzea, hnačky), myelosupresia, hepatotoxicita, nefrotoxicita, deplécia spermií

Kontraindikácie:

- gravidita
- u mužov plánujúci otcovstvo. V týchto prípadoch sa odporúča vysadiť metotrexát na tri mesiace pred plánovaným počatím.

6. Cyclophosphamid (Cytosan)

Blokuje proliferáciu T- aj B-buniek. Má silný imunosupresívny účinok, ale taktiež veľký počet potenciálne závažných nežiadúcich účinkov (Thanvi, Lo, 2004). Terapeutická účinnosť cyklofosfamidu u MG pacientov nebola referovaná. Najnovšie bola navrhnutá liečba cyklofosfamidom pre refraktérnych pacientov (Schwendimann a spol., 2005). Drachman a spol. (2003) podávali jednorázovú vysokodávkovú i.v. kúru na „preladenie“ (reboot) imunitného systému. Vychádzali z experimentálnych pozorovaní a faktu, že kmeňové bunky sú

rezistentné na cyklofosamid. Preto vysokodávková kúra, ktorá zničí všetky imunitné bunky v cirkulácii umožňuje premodulovanie imunitného systému. Drachman a spol. liečili týmto spôsobom troch pacientov s refraktérnou generalizovanou MG. Všetci dobre tolerovali liečbu a signifikantne sa zlepšili. Po zlepšení bolo u nich možné znížiť dávky imunosupresív. Terapeutický účinok trval niekoľko rokov.

Zásady liečby cyklofosamidom:

- indikácia: liečba refraktérnych foriem MG
- zahájenie liečby i.v.: 200mg/deň počas 5 dní, alebo 3-5 mg/kg/deň (200-400mg/d) p.o.
- udržiavacia dávka: znížená na ½

Nežiadúce účinky:

- útlm tvorby bielych krviniek, leukopénia, GIT toxicita, anorexia, hemoragická cystitída, alopecia (pri i.v.)
- zvýšenie rizika malignity

MYASTENICKÁ KRÍZA

O myastenickej kríze (MK) hovoríme pri veľmi výraznom a dramatickom relapse MG s postihnutím dýchacieho svalstva a hroziacim respiračným zlyhaním. Vzniká, keď je slabosť dýchacích svalov natoľko veľká, že na udržanie adekvátnej respiračnej odpovede je nutná podporná ventilácia a zaistenie dýchacích ciest intubáciou. Respiračné zlyhanie je život ohrozujúcou komplikáciou, jeho zvládnutie vyžaduje liečebnú starostlivosť na JIS/ARO. Myastenická kríza vznikne asi u 12-16% pacientov do 2-3 rokov od stanovenia diagnózy (Juel, 2004).

Hodnotenie stavu pacienta v myastenickej kríze

1. potvrdenie diagnózy MG
2. identifikácia potenciálne liečiteľných príčin vzniku
3. posúdenie nutnosti intubácie a zavedenia nazogastrickej sondy

Ad 1., je nevyhnutné si uvedomiť, že akútne respiračné zlyhanie môže vzniknúť nielen u pacientov s MG, ale aj pacientov s **inými ochoreniami omylom hodnotenými ako myasténia gravis**. Subakútne respiračné zlyhanie, podobné myastenickej kríze sa vyskytujú pri:

- metabolických myopatiách spôsobených poruchami elektrolytov a deficiencií kyslej maltázy
- neuropatiách typu Guillain-Barreho polyradikuloneuritídy, multifokálnej motorickej neuropatii, ALS (najmä pri prezentácii sa izolovaným postihnutím dýchacích svalov)
- myastenických poruchách neuromuskulárneho prenosu (otrava botulotoxínom, otrava organofosfátmi, predávkovanie IACHé, Lambert-Eatonov myastenický syndróm)
- ložiskových léziách CNS (vaskulárne, tumory) v oblasti krčnej miechy a mozgového kmeňa

Je preto dôležité u všetkých pacientov s vyvíjajúcou sa slabosťou dýchacích svalov prehodnotiť anamnézu, fyzikálne a neurologické nálezy a na základe topickej diagnostiky vykonať ďalšie laboratórne vyšetrenia na potvrdenie definitívnej diagnózy MG s myastenickou krízou.

Ad 2., spúšťacie faktory myastenickej krízy sú zhodné s príčinami náhleho zhoršenia MG (relaps), viď str. 30. Pátranie po vyvolávajúcej príčine myastenickej krízy vyžaduje zhodnotiť funkciu každého systému. Špecifickú pozornosť treba venovať výskytu zvýšených teplôt, prechladnutiu, kašľu, bolestiam na prednej ploche hrudníka, dysfágii, nazálnej regurgitácii tekutín (zakuckávaniu) a dyzúrii. Detailná anamnéza musí zaznamenať každú traumu, chirurgické výkony (operácie), užívanie liekov, zmeny užívania liekov. Všeobecné vyšetrenie zahŕňa:

- zhodnotenie vitálnych funkcií: TK, P, TT, frekvencia dýchania
- aspekciu uší, nosa a hrdla
- auskultačné vyšetrenie hrudníka
- palpačné vyšetrenie brucha
- laboratórne vyšetrenia: KO + dif. KO, elektrolyty (hypokaliémia, hypofosfatémia), bakteriologické vyšetrenie spúta a moča (K+C), RTG hrudníka a podľa potreby hemokultúra – ak je pacient febrilný.

Ad 3., kritériá pre intubáciu a extubáciu sa dajú bez problémov použiť len u ochorení s fixnou slabosťou dýchacích svalov, ako je tomu u polytraumatických stavov a CMP. Pre myastenikov zatiaľ neexistuje nijaký spoľahlivý parameter vhodný pre určovanie potreby mechanickej podpornej ventilácie, pretože myastenická slabosť značne kolíše.

Viaceré pracoviská poukázali, že opakované meranie vitálnej kapacity nie je spoľahlivým indikátorom pre mechanickú ventiláciu MG pacientov. Ani monitorovanie saturácie O_2 a zmien krvných plynov nie je ideálnym riešením, lebo pokles saturácie O_2 a retencia CO_2 s respiračnou acidózou sú neskoré zmeny v dekompenzačnom cykle myasténie. Za prvý znak (*first sign of air hunger*) hroziacej respiračnej insuficiencie u myastenického pacienta možno považovať úzkosť sprevádzanú tachykardiou a tachypnoe.

Indikáciou k intubácii je pokles vitálnej kapacity pod 15 ml/kg (resp. <900ml), pokles dychového objemu pod 5 ml/kg (resp. <300ml), negatívny inspiračný tlak pod 20 cm H_2O alebo pozitívny expiračný tlak pod 40 cm H_2O (Juel, 2004). Niektoré centrá sledujú na jednotkách intenzívnej starostlivosti respiračný status v 2-4 hodinových intervaloch a hodnotia kvantitatívne úzkosť, pulz, frekvenciu a hĺbku dýchania, vitálnu kapacitu, dychový objem, negatívny inspiračný tlak a pozitívny expiračný tlak. Zhoršovanie sledovaných parametrov je dôvodom ku včasnej intubácii.

K odpojeniu od ventilátora pristúpime, keď u pacienta už nie sú prítomné faktory provokujúce krízu, keď pacient nemá úzkosť, má zlepšenú silu, hodnoty vitálnej kapacity sú viac než 10 ml/kg, negatívny inspiračný tlak nad 20 cm H_2O a pozitívny expiračný tlak nad 40 cm H_2O (Juel, 2004). Počas procesu odpájania opakovane vyhodnocujeme pacientov stav: emočný stres – úzkosť, pulz, frekvenciu dýchania a dychový objem. Rozhodnutie

o tom, či už možno pacienta extubovať, sa robí zväčša podľa toho, že počas odpojenia z prístroja má dostatočnú výkonnosť dýchania, a že mu už nehrozí respiračná insuficiencia.

Pri zhoršovaní deglutinačných porúch treba urobiť dve rozhodnutia: (1) kedy zastaviť orálny príjem potravy, (2) kedy vykonať intubáciu na ochranu dýchacích ciest pred aspiráciou. Podobne ako v prípade intubácie z dôvodu respiračnej insuficiencie je toto rozhodnutie komplikované pre kolísanie slabosti v priebehu dňa. Pacienta sa vždy pýtame na jeho aktuálne ťažkosti pri prehĺtaní – zabehávanie potravy, kašľanie pri jedení, regurgitáciu nosom. Okrem toho robíme jednoduchú, ale efektívnu skúšku na lôžku pacienta – dáme mu do úst lyžičkou malé množstvo vody a požiadame ho, aby prehltol. Sledujeme, či sa nerozkašle a či nie je nazálna regurgitácia. Pri presvedčivej anamnéze alebo pri pozitívnom lyžičkovom teste vylúčime orálny príjem. Rozhodnutiu o intubácii napomáha zistenie hromadenia slín v ústach, slinotok, bublavé zvuky v dýchacích cestách alebo stridor.

U 11-14% pacientov v myastenickej kríze sa počas hospitalizácie vyskytujú **kardiálne arytmie**, ktoré môžu byť relatívne benígne (napr. fibrilácia predsiení), ale aj fatálne (komorová fibrilácia, asystólia). Väčšina z nich mala v anamnéze ochorenie srdca, alebo dostávala intravenózne pyridostigmin. Preto všetci pacienti v myastenickej kríze majú mať kontinuálne monitorovanie kardiálnej činnosti.

Liečba myastenickej krízy

1. Odstránenie provokačných (krízu vyvolávajúcich) faktorov

Najčastejším vyvolávajúcim faktorom myastenickej krízy sú infekty (asi u 30-40% infektov vzniká MK) – najčastejšie ide o infekty horných dýchacích ciest, akútnu bronchitídu a bakteriálnu aspiračnú bronchopneumóniu (u 10% vzniká myastenická kríza). Myastenickú krízu môžu vyvolať rôzne stresogénne faktory (operácie vrátane tymektómie, traumy, emočné a hormonálne poruchy), zmeny liečby (pridanie nového lieku, ktorý zhoršuje neuromuskulárny prenos na nervovosvalovom spojení). Asi v 30-40% myastenických kríz sa nezistí nijaká príčina (Juel, 2004).

Pri zistení infekcie je dôležité nasadiť ATB podľa citlivosti, je však potrebné, aby nebolo zo skupiny antibiotík vyvolávajúcich poruchy neuromuskulárnej transmisie. Nezabúdať na riziko klostrídiovej superinfekcie (*Clostridium difficile*), ktorá predlžuje trvanie krízy. Treba vysadiť všetky lieky, ktoré môžu spôsobiť zhoršenie myastenickej krízy.

2. Podporná liečba

Intubácia:

Čo sa týka intubácie, niektoré pracoviská preferujú nazotracheálnu intubáciu pred orotracheálnou, pretože sa ľahšie vykonáva a je pri nej menej častý displacement. Odporúčajú sa používať kanyly s mäkkou manžetou (soft, low pressure cuff). Tracheostómia sa spravidla nerobí, nakoľko trvanie intubácie je spravidla kratšie ako 2 týždne.

Ventilácia:

Ak je u pacienta potrebná umelá ventilácia, začína sa synchronizovanou intermitentnou podpornou ventiláciou. Veľké dychové objemy 10 ml/kg s tlakovou podporou 5-15 cm H₂O a pozitívnym koncovým expiračným tlakom 5-15 cm H₂O znižujú riziko vzniku alveolárneho kolapsu a atelektázy tým, že udržiavajú vrcholové tlaky v dýchacích cestách (*peak airway pressure*) pod 40 cm H₂O. Suplementárny O₂ sa odporúča len v prípadoch, keď PaO₂ klesne pod 70-80 mmHg. Vlhkosť vdychovaného vzduchu má byť 80%, teplota 37°C. U pacientov s retenciou CO₂ (ukazuje na ňu zvýšenie sérových bikarbonátov) sa musí PaCO₂ udržiavať nad 45 mmHg, aby sa tým vyhllo alkalóze a stratám bikarbonátov, nakoľko tieto poruchy môžu znemožniť odpojenie pacienta (*Juel, 2004*). Odporúčajú sa časté kontroly tlaku manžety endotracheálnej kanyly, správnej polohy kanyly v dýchacích cestách a hladín krvných plynov. Vykonáva sa časté aseptické odsávanie sekrétov z dýchacích ciest. Agresívna respiračná liečba zahŕňa okrem odsávania ventiláciu s intermitentným pozitívnym tlakom, bronchodilatačnú liečbu a fyzioterapiu dýchania.

Pokusy o odpojenie sa majú začať hneď ráno. Pacienta najprv odpojíme z mechanickej ventilácie o fixnej dychovej frekvencii a fixnej tlakovej podpore a dáme ho na podporný režim. Keď toleruje podporné dýchanie niekoľko hodín, začneme u neho znižovať tlakovú podporu o 1 až 2 cm H₂O každé tri hodiny, každý deň. Ak predchádzajúce hodnotenie stavu ukáže únavu, pacienta okamžite vrátime späť na predchádzajúcu úroveň podpornej ventilácie.

Výživa pacienta:

Musí sa udržiavať dostatočný kalorický príjem, aby sa zabránilo negatívnej energetickej bilancii, ktorá by mohla prekaziť odpojenie pacienta. Ak pacient nie je schopný prehĺtať, treba mu zaviesť NGS a začať ho kŕmiť tekutou stravou: preferujú sa tenké duodenálne sondy, nakoľko znižujú riziko aspirácie.

Ďalšie opatrenia:

- Liečba hypokaliémie a hypofosfatémie, ktoré spôsobujú svalovú slabosť. Musia byť vždy agresívne liečené.
- Anémia zhoršuje svalovú slabosť, preto niektorí experti odporúčajú transfúziu pri poklese HTK o viac ako 30%.
- Profylaxiu hlbokoj trombózy zabezpečujeme nízkomolekulárnymi heparínmi (Clexan).

3. Inhibítory AChE

V niektorých centrách sa pacientom počas myastenickej krízy podávali intravenózne infúzie pyridostigminu v dávke 1-2 mg/h (*Saperstein, Barohn, 2004*). V jednej retrospektívnej štúdii hodnotiacej výsledky infúznej liečby pyridostigminom bolo zlepšenie myastenickej slabosti rovnaké ako pri liečbe plazmaferézou. Avšak i.v. liečba pyridostigminom bola riziková, spojená s výskytom signifikantných a fatálnych srdcových arytmií (*Mayer a Thomas, 1998*). Navyše IACHe nadmerne zvyšujú produkciu slín a sekrétov, a preto môžu spôsobovať nepriechodnosť dýchacích ciest a atelektázu, robiť problémy pri odsávaní a kŕmení.

Ďalšou nevýhodou je, že predávkovanie IACHe spôsobuje slabosť (cholínerná kríza), a že ich podávanie sťažuje zhodnotiť terapeutickú účinnosť ostatnej liečby. Prechodné vynechanie IACHe môže viesť ku zvýšeniu senzitivity.

V súčasnosti sa väčšina expertov zhoduje, že počas krízy treba prerušiť podávanie IACHe a znovu ich nasadiť v nízkej dávke až keď sa pacientov stav zlepší, a to v období po extubácii. Potom nízke dávky IACHe postupne zvyšujeme až do dosiahnutia zreteľného zlepšenia stavu pacienta (*Saperstein, Barohn, 2004*).

4. Plazmaferéza (PLEX)

Je najčastejšie používanou liečebnou stratégiou pri myastenickej kríze. Rýchle zlepšenie stavu sa dosiahne u 75% pacientov s ťažkou slabosťou. PLEX neskracuje trvanie krízy. PLEX neznižuje morbiditu ani sprievodnú úmrtnosť pacientov v kríze (*Fink, 1993*). Typicky sa robí výmena 2-3 litrov plazmy 3x/týždeň do signifikantného zlepšenia. Zreteľné zlepšenie sa objaví po 3. alebo 4. výmene. Väčšina pacientov potrebuje na zlepšenie 5 až 6 výmien (*Juel, 2004*). Zlepšenie stavu je prechodné, trvá niekoľko týždňov, ak sa nepokračuje v PLEX, alebo ak pacient nedostáva imunosupresíva – napr. kortikoidy.

PLEX je liečba prvej línie u všetkých pacientov v myastenickej kríze – pokiaľ nie sú v ťažkej hypotenzii, nemajú systémovú infekciu alebo sepsu, alebo nie je u nich možný ani periférny ani centrálny venózný prístup.

5. Intravenózne imunoglobulíny (IVIg)

IVIg liečba sa pokladá za rovnako účinnú ako PLEX. Podáva sa denná dávka 0,4 g/kg počas 3-5 dní. Zlepšenie nastáva do 1 týždňa, pričom trvanie zlepšenia stavu je niekoľko týždňov až niekoľko mesiacov (*Juel, 2004*).

Uprednostnenie IVIg liečby pred PLEX:

1. jednoduchší spôsob podávania IVIg v porovnaní s PLEX procedúrou
2. IVIg možno podávať aj pri systémových infekciách a pri sepe

Uprednostnenie PLEX pred IVIg liečbou:

1. u pacientov netolerujúcich IVIg (IgA deficiencia)
2. u pacientov v minulosti lepšie reagujúcich na PLEX než IVIg

Perioperačná starostlivosť pri tymektómii

Signifikantný počet myastenických kríz vzniká po operačných výkonoch, najmä po tymektómii. Často sa myastenická kríza manifestuje prolongovanou postoperačnou intubáciou. V období, keď sa ešte nerobila rutinná predoperačná PLEX, takmer 1/3 pacientov po transsternálnej tymektómii vyžadovala podpornú respiračnú liečbu trvajúcu 3 a viac pooperačných dní. Vysoké riziko vzniku respiračných komplikácií majú pacienti s predoperačnou slabosťou orofaryngeálnych svalov – zjavnou, či maskovanou užívaním inhibítorov AChE. K rizikovým faktorom pre postoperačné komplikácie patria: (a) chronická myasténia (viac ako 6 rokov), (b) preexistujúce respiračné ochorenia, (c) veľké predoperačné dávky pyridostigminu, a (d) marginálna predoperačná vitálna kapacita (*Dillon, 2004*).

Pred 20 rokmi sa začala vykonávať pred tymektómiou PLEX u všetkých pacientov s bulbárnou a generalizovanou formou MG, v dôsledku čoho došlo k podstatnej redukcii a ku skráteniu trvania pooperačnej ventilácie pacientov. Podľa jednej klinickej štúdie pacienti, u ktorých sa pred tymektómiou robila PLEX až do vymiznutia všetkých myastenických príznakov, nevyžadovali postoperačnú ventiláciu ani reintubáciu a ich priemerný pooperačný pobyt sa skrátil na 5 dní. Predoperačná príprava podávaním IVIg má v porovnaní s PLEX nevýhodu v tom, že obdobie maximálneho účinku je variabilné (od 3 do 19 dní).

Na prevenciu neskorej postoperačnej extubácie alebo reintubácie je nutná predoperačná PLEX u všetkých pacientov s bulbárnou alebo generalizovanou slabosťou do takej úrovne, aby slabosť orofaryngeálnych a dýchacích svalov bola čo najmenšia. Ak nie je u pacienta dobrý venózný prístup, namiesto PLEX sa podá IVIg. V typickom prípade PLEX sa vykoná 5 výmien plazmy. Posledná výmena by mala byť ideálne 24-48 h pred operáciou, čo dovoľí repléciu (=normalizáciu) koagulačných faktorov (*Dillon, 2004*).

Súčasne s PLEX/IVIg je potrebné postupne znižovať dávku IACHe, aby sa tým demaskovala pravá myastenická slabosť. Znížením dávky IACHe sa zmenší riziko srdcových arytmií, pretože sa zníži vagová stimulácia.

Kontrola postoperačnej bolesti a ventilačnej funkcie sa môže zlepšiť postoperačným epidurálnym podávaním morfénu.

Cholínergná kríza

Jedným z paradoxov pri liečbe MG je, že príznaky nedostatočnej liečby (myastenická kríza) sa môžu prezentovať rovnakým spôsobom ako sa prezentuje nadmerný účinok podávaných IACHe – pyridostigminu alebo neostigminu. Cholínergná kríza, ktorá vzniká z nadbytku IACHe na nervovosvalovom zakončení, sa podobá intoxikácii organofosfátmi. V dôsledku nahromadenia ACh a nadmernej stimulácie nikotínových AChRs v kostrových svaloch dôjde k chabej obrne, ktorú nemožno klinicky odlíšiť od pravej myastenickej slabosti. Tak cholínergná ako aj myastenická kríza môžu spôsobovať bronchospazmus s „hvízdačným dýchaním“, nadmernú bronchiálnu sekréciu, zlyhávanie respirácie, nadmerné potenie a cyanózu. Diagnóze cholínergnej krízy napomáhajú mióza a tzv. „SLUDGE“ syndróm (salivácia, lakrimácia, urinárna inkontinencia, diarhoe, GIT nevoľnosť a črevná hypermotilita a emesis), avšak nie vždy sú tieto príznaky prítomné. Napriek chabej slabosti a obrne svalov sú u cholínergnej krízy zachované hlboké šlachovo-okosticové reflexy. V nejasných prípadoch je užitočný tensilový test (viď diagnostické metódy). Treba však pamätať na to, že vykonávanie tohto testu u cholínergnej krízy nesie aj určité riziko, a to náhleho zhoršenia stavu so vznikom respiračnej insuficiencie vyžadujúcej intubáciu a riadené dýchanie.

MYASTÉNIA A GRAVIDITA

Myasténia gravis sa často vyskytuje u mladých žien vo fertilnom veku. V tehotenstve sa mení priebeh tohto ochorenia, a to často nepredvídateľným smerom. Klinický stav myasténie na začiatku tehotenstva neurčuje, či počas tehotenstva dôjde ku exacerbácii alebo remisii ochorenia. Každé tehotenstvo má svoj vlastný účinok na symptómy MG a z priebehu jednej gravidity sa nedá povedať, aký bude priebeh myasténie v prípade ďalších tehotenstiev. Nové prípady myasténie gravis sa môžu manifestovať aj počas tehotenstva alebo bezprostredne v období po pôrode.

Počas gravidity sa myastenické príznaky u 1/3 tehotných nemenia, u 1/3 zhoršia a u 1/3 zlepšia. K zhoršeniu myasténie dochádza najčastejšie v prvom trimestri tehotenstva (Ciafaloni, Massey, 2004). Vyššie riziko náhlych ťažkých relapsov a vzniku respiračného zlyhávania je v prvých troch týždňoch po pôrode. Pravdepodobnou príčinou vysokého rizika je náhly pokles koncentrácie α -fetoproteínu (AFT) v sére. Riziko úmrtia myastenickej pacientky počas tehotenstva inverzne koreluje s dĺžkou trvania ochorenia. Scott (1977) zistil, že najvyššie riziko úmrtia je pri kratšom trvaní ochorenia ako jeden rok, a najnižšie riziko pri trvaní ochorenia cca 7 rokov. Nedávno Djelmis a spol. (2002) v súbore 69 rodičiek myastenických pozorovali, že u rodičiek s kratším trvaním ochorenia sú exacerbácie myasténie v puerpéliu signifikantne častejšie ako u rodičiek s dlhším trvaním ochorenia.

Zlepšenie myasténie sa pozorovalo u 20-30% tehotných žien, a to počas druhého a tretieho trimestra tehotenstva, čo sa vysvetľuje imunosupresorickým efektom tejto gestačnej fázy. U niektorých žien sa koncom tehotenstva pozorovala úplna remisia myastenických príznakov. Kolísanie klinických príznakov myasténie počas tehotenstva dobre koreluje s kolísaním elektrofyziologických nálezov single-fiber elektromyografie (SF-EMG).

V súbore 64 tehotenstiev u 47 žien s MG liečenou pred počatím sa počas tehotenstva pozorovalo zlepšenie stavu u 39%, nijaká zmena u 42% a zhoršenie stavu u 19%. K zhoršeniu stavu dochádzalo predominantne (v 60%) v prvom trimestri. Po pôrode sa zhoršili symptómy MG u 28% rodičiek. Nezistil sa nijaký vzťah medzi stupňom závažnosti MG pred počatím a výskytom exacerbácií počas tehotenstva. Puerperálne komplikácie, predovšetkým infekty signifikantne zvyšujú riziko exacerbácie MG príznakov. Preto je dôležité včasné zistenie a liečba infektov dýchacích a močových ciest. V 1/8 tehotenstiev dochádza k trans-placentárnemu preštupu anti-AChR protilátok a u novorodencov sa objaví neonatálna MG (Ciafaloni, Massey 2004).

Liečba MG v tehotenstve

Žena s diagnózou myasténia gravis by v ideálnom prípade mala navštíviť svojho neurológa a poradiť sa s ním o plánovaní počatia a dodržiavaní odporúčanej liečebnej stratégie počas gravidity. Budúcu rodičku treba oboznámiť s výhodami ako aj nevýhodami podávania (resp. vysadenia/zníženia dávok) imunosupresíva, ktoré užíva. Odporúčania liečby sa majú opierať o stupeň závažnosti MG a prihliadať na výskyt bulbárnych a respiračných príznakov. Pred plánovaným počatím je treba dosiahnuť maximálne možné zlepšenie stavu. Musí byť

jednoznačne vylúčený tymóm, a v prípade, že splňa indikačné kritériá pre tymektómiu, má sa tento operačný výkon vykonať pred otehotnením. Liečbu treba modifikovať podľa závažnosti a trvania symptómov MG, potenciálneho rizika vzniku slabosti respiračných svalov a myastenickej krízy, a taktiež prihliadať na teratogénne riziká imunosupresívnej liečby pre plod. Ak ide o ženy s okulárnou formou myasténie alebo o miernu formu generalizovanej myasténie, najmä ak je dlhodobo stabilizovaná a nevyskytli sa u nich ťažké exacerbácie a myastenické krízy, je pri plánovaní otehotnenia rozumné vyhnúť sa užívaniu imunosupresívnych liekov.

Za bezpečnú liečbu sa považuje perorálne podávanie IACHÉ. Pyridostigmin bromid (Mestinon) je bezpečný v dávke do 600mg/d a často vystačí sám v oveľa nižšej dávke (do 300mg/d) na dostatočnú kontrolu myastenických príznakov (*Ciafaloni, Massey, 2004*). Jeho dávkovanie počas gravidity treba podľa okolností prispôbiť. Intravenózne IACHÉ v gravidite nepodávame, lebo by mohli navodiť predčasný pôrod. Americká pediatriká lekárska asociácia akceptovala liečbu pyridostigmínom aj v čase kojenia, ale treba pamätať, že vyššie dávky lieku môžu u dojčiat vyvolávať vracanie a hnačky.

Ak sa objaví výrazná svalová slabosť alebo hroziaca myastenická kríza ohrozujúca matku a plod, je účinnou a bezpečnou liečbou plazmaferéza alebo IVlg. Plazmaferéza nesie so sebou teoretické riziko indukcie predčasného pôrodu, pretože z krvi odstráni cirkulujúce hormóny udržiavajúce integritu tehotenstva. Navyše prináša nebezpečenie navodenia hypotenzie a v dôsledku toho možnosť poškodenia plodu. Pri IVlg sa v gravidite zvyšuje riziko vzniku hyperviskozity a obehového preťaženia. Ďalšími komplikáciami IVlg sú CMP, renálne zlyhanie, aseptická meningitída a hepatitída C (*Ciafaloni, Massey, 2004*).

Tab. 18 Liečba myasténie počas gravidity a laktácie

Počas gravidity:
• bezpečné: IACHÉ, kortikoidy, PLEX a IVlg • rizikové ° malé riziko: Azathioprin (nejasná teratogenita) ° stredné riziko: Cyklosporin A (zvýšenie rizika spontánnych abortov resp. predčasných pôrodov) (<i>Ciafaloni a spol., 2000</i>) ° vysoké riziko: Metotrexát – nepoužívať! • pôrod cisárskym rezom: neplánuje sa rutinne, ale je indikovaný u ťažkých foriem MG
Počas kojenia:
• bezpečné: IACHÉ (vysoké dávky spôsobujú GIT ťažkosti u novorodencov), kortikosteroidy, PLEX, IVlg • rizikové: imunosupresíva môžu spôsobiť supresiu imunity novorodenca

Pred plánovanou graviditou by sa mala imunosupresívna liečba prerušiť, alebo, ak to nie je možné, mala by sa znížiť dávka imunosupresíva. Dôvodom je zníženie potenciálneho rizika teratogénneho poškodenia plodu. Avšak pred vysadením imunosupresie si treba dobre zvážiť, či to nepovedie k nekontrolovateľnému zhoršeniu myastenických príznakov, ohrozujúcemu matku aj plod.

Kortikoterapia v gravidite sa považuje za bezpečný liečebný postup. Užívanie prednizónu alebo prednizolonu počas gravidity je spojené len s minimálnym zvýšením teratogénneho rizika – bol referovaný výskyt rázštepov horného podnebia (<1%). Predčasné pôrody sa vyskytli len pri vysokých dávkach kortikoidov. Nebolo pozorované zvýšenie rizika infekcie matky ani plodu. Kortikoidy sú bezpečné aj počas laktácie.

ZÁVER

Myasténia gravis je autoimúnne neuromuskulárne ochorenie spôsobené poruchou neuromuskulárnej transmisie v dôsledku deštrukcie acetylcholínových receptorov a postsynaptickej membrány autoprotilátkami. Ochorenie sa manifestuje variabilnou chorobnou svalovou slabosťou s individuálnou distribúciou. Na základe distribúcie postihnutých svalov možno MG rozdeliť na okulárnu a generalizovanú formu. 85-100% pacientov s generalizovanou MG má prítomné autoprotilátky proti AChRs (séropozitívna MG). U zvyšných pacientov nemajúcich protilátky proti AChRs (séronegatívna MG) sú v 40% detekované autoprotilátky proti svalovošpecifickému receptoru tyrozín kinázy (MuSK). Séronegatívni pacienti s anti-MuSK protilátkami majú závažnejší stupeň myastenického postihnutia – slabosť orofaciálnych a bulbárnych svalov. Malá časť pacientov s anti-MuSK protilátkami má svalové atrofie a myopatické elektrofyziologické nálezy. Protilátky proti titínu a ryanodínovému receptoru sú asociácie s tymómom a napomáhajú jeho včasnej diagnostike. Autoprotilátky proti napäťovo závislým káliovým kanálom (anti-Kv1.4 protilátky) sú u myastenikov so slabosťou bulbárnych svalov, myastenickou krízou, tymómom a konkomitantnou kardiomyopatiou/alebo myopatiou; ich prítomnosť má prognostický význam a môže napomáhať pri výbere liečebnej stratégie.

Súčasná liečba myasténie priniesla výrazné zlepšenie kvality života a predĺženie života myastenikov, a to vďaka efektívnejšej symptomatickej liečbe, zlepšenej intenzívnej starostlivosti a predovšetkým novým liečebným stratégiám, ktoré sú priamo zamerané na potlačenie autoimúnnych atakov, resp. modifikujú efekt atakov na AChR a okolitú postsynaptickú membránu nervovosvalového spojenia. Liečbu MG zahajujeme inhibítormi acetylcholíneresterázy. Ak je potrebná imunomodulačná liečba, začneme buď podávaním kortikoidov alebo tymektómiou. Imunomodulačná liečba je zameraná na dosiahnutie imunologickej remisie a na jej dlhodobé udržiavanie. Navodenie remisie dosahujeme vysokými dávkami kortikoidov, často v kombinácii s IVIg alebo plazmaferézou. Udržiavanie remisie dosahujeme udržiavacou dávkou kortikoidov a liekmi umožňujúcimi znížiť resp. vysadiť kortikoidy („*steroid-sparing agents*“), ako sú azatioprín, mykofenylát, a tymektómia. Krátkodobá imunomodulačná liečba – IVIg alebo plazmaferéza je terapeutickejšie účinná vo včasných štádiách liečby generalizovanej MG pri premošťovaní rizika závažného zhoršenia myasténie v čase nasadenia kortikoidov, alebo neskôr pri relapsoch alebo myastenickej kríze, ktorá aj dnes predstavuje veľmi vážny stav a ohrozuje život chorého.

LITERATÚRA

1. Aarli JA, Stefansson K, Marton LSG, Wollmann R: Patients with myasthenia gravis and thymoma have their sera IgG autoantibodies against titin. *Clin. exp. Immunol.* 82, 1990: 284-289.
2. Brenmann JE, Chao DS, Gee SH et al.: Interaction of nitric oxide synthase with the postsynaptic density protein PSD-95 and L1-syntrophin mediated by PDZ domains. *Cell.* 84, 1996: 757-756.
3. Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM et al.: Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *Neurology.* 55, 2000: 448-450.
4. Ciafaloni E., Massey JM: The management of myasthenia gravis in pregnancy. *Semin. Neurol.* 24, 2004: 95-100.
5. Conti-Fine BM, Kaminski HJ: Autoimmune neuromuscular transmission disorders: myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Continuum.* 7, 2001: 56-93.
6. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ: Myasthenia gravis: past, present, and future. *The Journal of Clinical Investigation.* 116, 2006: 2843-2856.
7. Dillon FX: Anesthesia issues in perioperative management of myasthenia gravis. *Semin. Neurol.* 24, 2004: 83-94.
8. Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA: Treatment of refractory myasthenia: „rebooting“ with high-dose cyclophosphamide. *Ann. Neurol.* 53, 2003: 29-34.
9. Engel AG, Lambert EH, Howard FM: Immune complexes (IgG and C3) at motor end-plate in myasthenia gravis. Ultrastructure nad light microscopic localization and electrophysiologic correlations. *Mayo Clin. Proc.* 52, 1977: 267-280.
10. Engel AG: Acquired autoimmune myasthenia gravis. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology. Basic and Clinical.* 2 nd ed. New York: Mc Graw Hill, 1994: 1769-1797.
11. Engel AG: Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. *Ann. Neurol.* 16, 1994: 519-534.
12. Fambrough M, Drachmann DB, Saatyamurti S: Neuromuscular junction in myasthenia gravis: Decreased acetylcholine receptors. *Science.* 182, 1973: 293-295.
13. Fon EA, Edwards RH: Molecular mechanism of neurotransmitter release. *Muscle Nerve.* 24, 2001: 581-601.
14. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Trachant C, Chastang C for the Myasthenia Gravis Clinical Study Group: Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann. Neurol.* 41, 1997: 789-796.
15. Graus ZMF, De Baets MH: Myasthenia gravis: an autoimmune response against the acetylcholine receptor. *Immunol. Res.* 12, 1993: 78-100.
16. Gronseth GS, Barohn RJ: Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 55, 2000: 7-15.
17. Hughes BW, Moro De Cassillas ML, Kaminski HJ: Pathophysiology of myasthenia gravis. *Semin. Neurol.* 24, 2004: 21-30.
18. Hughes T: Historical paper: The early history of myasthenia gravis. *Neuromuscular disorders.* 15, 2005: 878-886.
19. Jaretzki A, Teinglass KM, Sonett JR: Thymectomy in the management of myasthenia gravis. *Semin. Neurol.* 24, 2004: 49-62.
20. Jerusalem F, Zierz S: Muskelerkrankungen. *Klinik-Therapie-Pathologie.* 2. neubearbeit. erweiter. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme, 2001.
21. Joern P, Sieb: Myasthenia gravis: emerging new therapy options. *Current Option in Pharmacology.* 5, 2005: 303-307.
22. Juel VC: Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. *Semin. Neurol.* 24, 2004: 75-81.
23. Keller O: Patogeneze a klasifikace poruch nervovosvalového prenosu. *Čes. A Slov. Neurol. Neurochir.* 1, 1997: 3-11.
24. Kesler KA, Wright CD, Loehrer PJ Sr.: Thymoma: current medical and surgical management. *Semin. Neurol.* 24, 2004: 63-74.
25. Kusner LL, Kaminski HJ. Nitric oxide synthase is concentrated at the skeletal muscle endplate. *Brain Res.* 730, 1996: 238-242.
26. Lee CY: Chemistry and pharmacology of polypeptide toxins in snake venoms. *Ann. Rev. Pharmacol.* 12, 1972: 265-280.
27. Lewis RA, Selwa JF, Lisak RP: Myasthenia gravis: immunological mechanism and immunotherapy. *Ann. Neurol.* 37 (suppl 1), 1995: S51-S62.
28. Libman R, Benson R, Einberg K: Myasthenia mimicking vertebrobasilar stroke. *J. Neurol.* 249, 2002: 1512-1514.
29. Lindstrom J: Acetylcholine receptor structure. In: Kaminski HJ, ed.: *Myasthenia Gravis and related Disorders.* Totowa, NJ: Humana Press, 2003: 15-52.
30. Lindstrom JM, Seybold MD, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD: Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology.* 26, 1976: 1054-1059.
31. Mayer SA, Thomas CE: Therapy of myasthenic crisis. *Crit Care Med.* 26, 1998: 1136-1137.
32. Meriggioli MN: IVlg in myasthenia gravis: Getting enough „bang for the buck“. *Neurology.* 68 (11), 2007: 803-804.
33. Meriggioli MN, Ciafaloni E, Al-Hayk KA, Rowin J, Tucker-Lipscomb B, Massey JM, Sanders DB: Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an analysis of efficacy, safety and tolerability. *Neurology.* 61, 2003: 1438-1440.

34. Nakano S, Engel AG: Myasthenia gravis: quantitative immunocytochemical analysis of inflammatory cells and detection of complement membrane attack complex at the endplate in 30 patients. *Neurology*. 43, 1993: 1167-1172.
35. Oey PL, Wieneke GH, Hoogenraad TU: Ocular myasthenia gravis: the diagnostic of repetitive nerve stimulation and stimulated SFEMG of orbicularis oculi muscle and infrared oculography. *Muscle and Nerve*. 16, 1993: 142-149.
36. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B, et al.: A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology*. 50, 1998: 1778-1783.
37. Palace J, Vincent A, Beeson, D: Myasthenia gravis: diagnostic and management dilemmas. *Curr. Opin. Neurology*. 14 (5), 2001: 583-589.
38. Patrick J, Lindstrom J: Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science*. 180, 1973: 871-872.
39. Pinching AJ, Peters DK, Newsom-Davis J: Remission of myasthenia gravis following plasma exchange. *Lancet*. 2, 1976: 1373-1376.
40. Qureshi AI, Choudhry MA, Akkbar MS, et al.: Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology*. 53, 1999: 629-632.
41. Romi F, Aarli JA, Gilhus NE: Seronegative myasthenia gravis: disease severity and prognosis. *European Journal of Neurology*. 12, 2005: 413-418.
42. Ruff RL: Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview. *Ann N Y Acad Sci*. 998, 2003: 1-10.
43. Sanes JR, Lichtman JW: Induction, assembly, maturation and maintenance of a postsynaptic apparatus. *Nat. Rev. Neurosci*. 2, 2001: 791-805.
44. Saperstein DS, Barohn RJ: Management of myasthenia gravis. *Semin. Neurol*. 24, 2004: 41-48.
45. Schwendimann RN, Burton E, Minagar A: Management of Myasthenia gravis. *American Journal of Therapeutics*. 12, 2005: 262-268.
46. Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE: Titin and ryanodine receptor antibodies in myasthenia gravis. *Acta Neurol. scand. Suppl*. 183, 2006: 19-23.
47. Slater et al.: Structure and function of neuromuscular junctions in the vastus lateralis in man – a motor point biopsy study. *Brain*. 115, 1992: 451-478.
48. Stalberg E et al.: Electromyographic methods, *Clinical neurophysiology of disorders of muscle and neuromuscular junction. Handbook of clinical neurophysiology*, 2003: 147-185.
49. Stanley EF: Presynaptic calcium channels and the transmitter release mechanism. *Ann N Y Acad Sci*. 681, 1993: 368-372.
50. Suzuki et al.: Classification of Myasthenia Gravis based on autoantibody status. *Arch. Neurol*. 64, 2007: 1121-1124.
51. Thanvi BR, Lo TCN: Update on myasthenia gravis. *Postgrad. Med. J*. 80, 2004: 690-700.
52. Tindall RSA, Phillips JT, Rollins JA et al.: A clinical trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 681, 1993: 539-551.
53. Tindall RSA, Rollins JA, Phillips JT et al.: Preliminary results of a double blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 316, 1987: 719-724.
54. Toyka KV, Drachman DB, Griffin DE, Pestronk D: Myasthenia gravis study of humoral immune mechanisms by transfer to mice. *N Engl J Med*. 296, 1977: 125-131.
55. Tsuchida N, Williams RC: Molecular mimicry – hypothesis or reality? *West J. Med*. 157, 1992: 133-138.
56. Tzartos SJA, Kokla A, Walgrave S, Conti-Tronconi B: Localization of the main immunogenic region of human acetylcholine receptor to residues 67-76 of the alpha-subunit. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 85, 1998: 2899-2903.
57. Vincent A, Bowen J, Newsom-Davis J, McConville J: Seronegative generalized myasthenia gravis: clinical features, antibodies and their targets. *Lancet Neurol*. 24, 2003: 99-106.
58. Vincent A, McConville J, Farrugia E, Newsom-Davis, J: Seronegative myasthenia gravis. *Semin. Neurol*. 24, 2004: 125-133.
59. Vincent A: The neuromuscular junction and neuromuscular transmission. In: Karpati G, Hilton-Jones D, Griggs RC, eds.: *Disorders of Voluntary Muscle*. Cambridge: Cambridge University Press. 2001: 142-167.
60. Wang T, Xie Z, Lu B: Nitric oxide mediates activity dependent synaptic suppression at developing neuromuscular synapses. *Nature*. 374, 1995: 262-266.
61. Warren WR, Gutmann L, Cody RC, Flowers P, Segal AT: Stapedial reflex decay in myasthenia gravis. *Arch. Neurol*. 34, 1977: 496-497.
62. Wekerle H: The thymus in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 681, 1993: 47-55.
63. Williams CL, Lennon VA: Thymic B-lymphocyte clones from patients with myasthenia gravis secrete monoclonal striational autoantibodies reacting with myosin, alpha-actinin or actin. *J Exp Med*. 164, 1990: 1043-1059.
64. Wolfe, G et al.: Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology*. 52, 1999: 1487-1489.
65. Wood SJ, Slater CR: Safety factor at the neuromuscular junction. *Prog. Neurobiol*. 64, 2001: 393-429.
66. Yi Q, Lefvert AK: Idiotype- and anti-idiotype-reactive T lymphocytes in myasthenia gravis. Evidence for involvement of different subpopulations of T helper lymphocytes. *J. Immunol*. 153, 1994: 3353-3359.

MYASTÉNIA GRAVIS
MUDr. Katarína Sitárová

pre Lundbeck Slovensko s.r.o.
vydala Zuzana Čičelová v roku 2007
grafický design © Zuzana Čičelová
sadzba: Beata Staňáková
tlač: Peter Prekop Print Production

vydanie 1.

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Zvolenská 19
821 09 Bratislava 2

ISBN 978-80-969505-6-0

MUDr. Katarína Sitárová
MYASTÉNIA GRAVIS
atestačná práca 2007



Lundbeck Slovensko
Zvolenská 19
821 09 Bratislava 2

www.lundbeck.com

ISBN 978-80-969505-6-0



9 788096 950560