

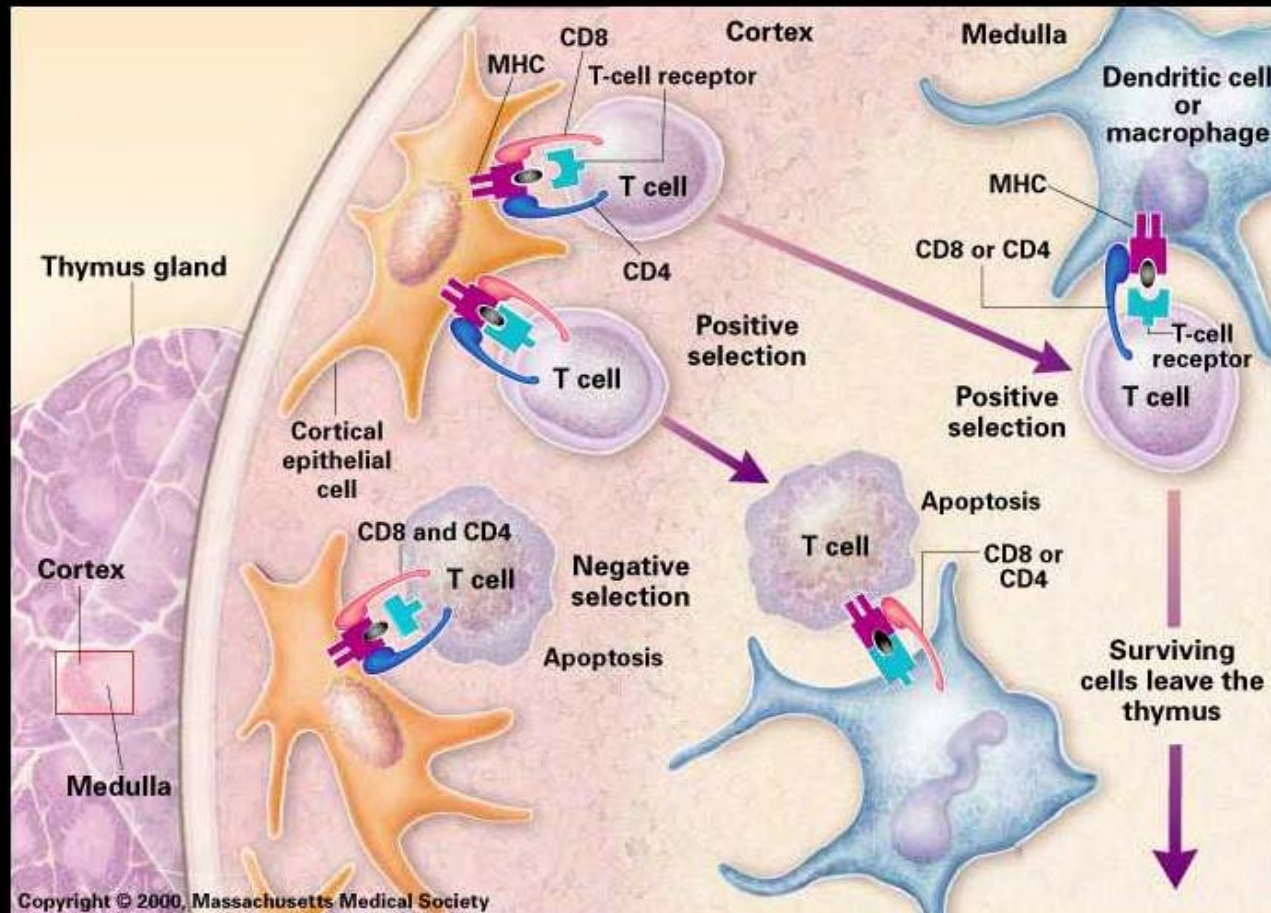


Myasthenia gravis: klinický obraz

J. Piřha, neurologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha
Centrum myasthenia gravis, Praha

Myasthenia gravis je autoimunitní onemocnění s produkcí protilátek proti nikotinovému acetylcholinovému receptoru na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky s poruchou funkce a struktury receptorů, což vede k nadměrné svalové slabosti a unavitelnosti kosterního svalstva

Positive and Negative Selection in the Thymus



Delves PJ, Roitt IM. The Immune System (Part 1).
N Engl J Med 2000;343:37-49.



The New England
Journal of Medicine

Historie

- 1685: první klinický popis - *Willis*
- 1896: první české sdělení - *Heveroch*
- 1934: terapeutický efekt neostigminu - *Wolkerová*
- 1936: thymektomie - *Blalock... Diviš*
- 1960: průkaz autoimunitní etiologie - *Simpson*
- 1973: EAMG - *Patrick, Lindstrom*

Epidemiologie

- prevalence: 100 -150/ 1 mil. obyvatel (v ČR cca 1 400 pacientů)
- incidence: 10 - 12/ 1 mil. obyvatel/rok
- asociace s thymomem cca u 13 - 15 % pacientů, asociace s jinými AI chorobami
- převaha postižení mladších žen a starších mužů

Epidemiologie

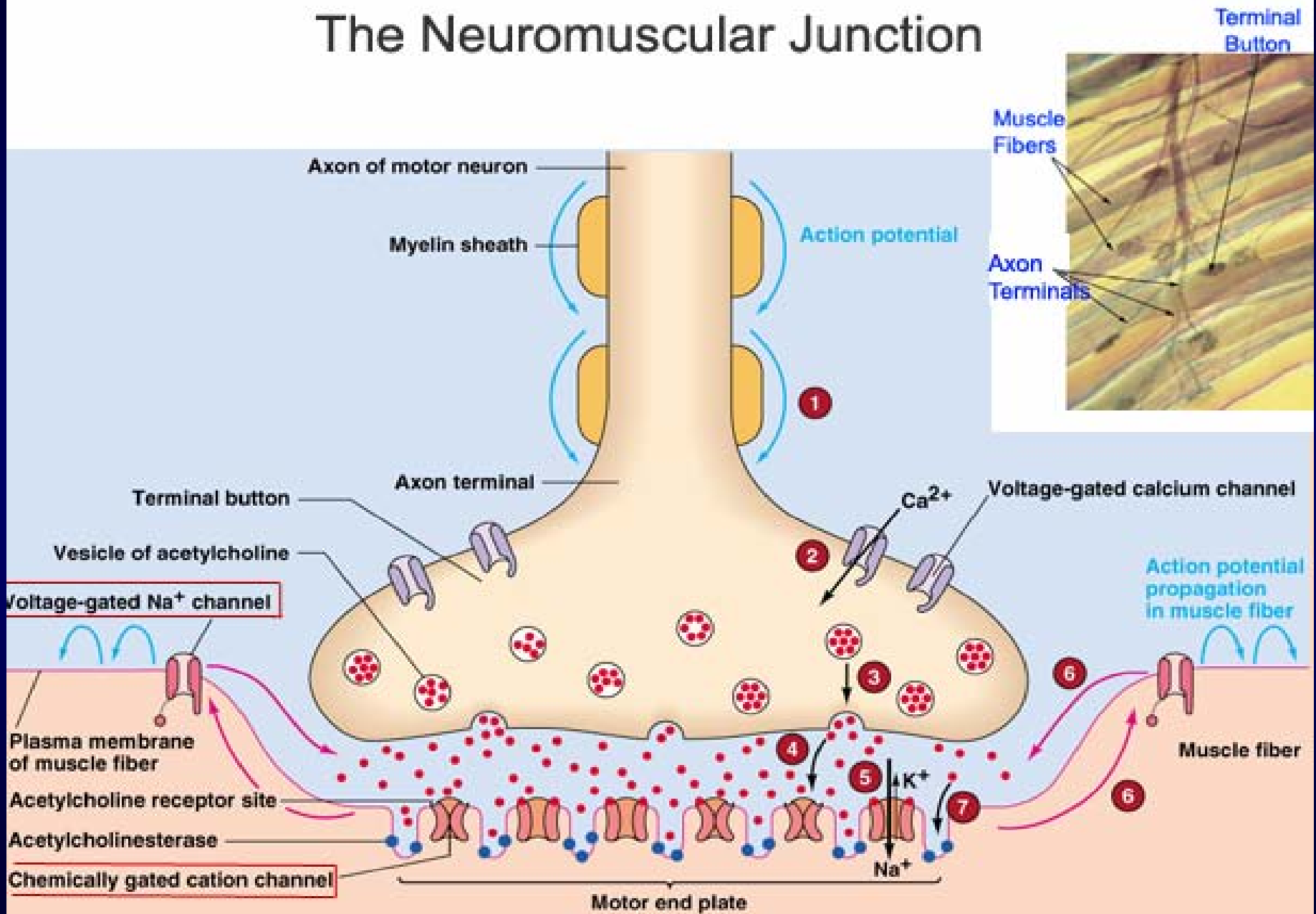
časné maximum	pozdní maximum
2. – 3. dekáda	6. – 8. dekáda
ženy	muži
HLA B8, DR3	HLA B7, DR2
thymomy vzácné	thymomy častější

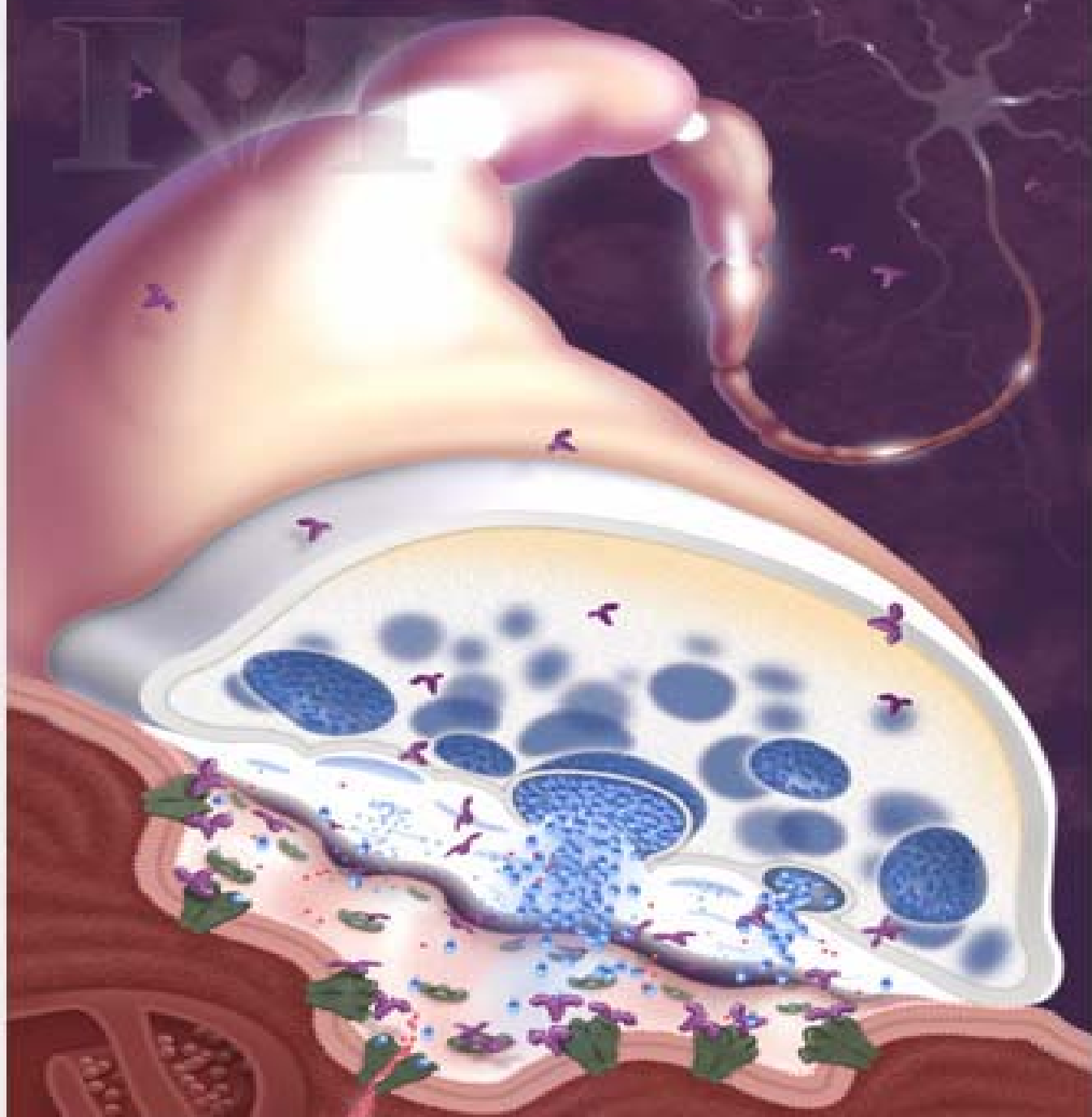
Experimentální autoimunitní myasthenia gravis (EAMG)

Patrick, Lindstrom, 1973

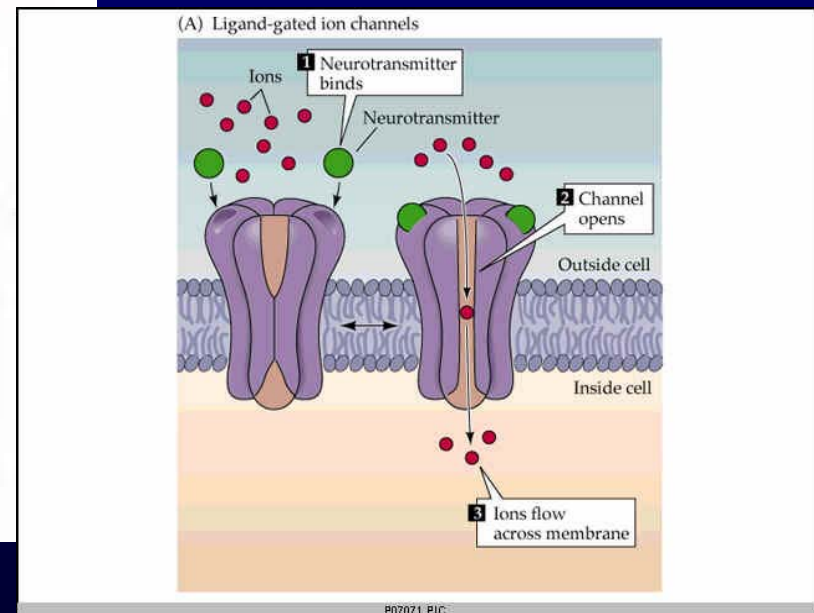
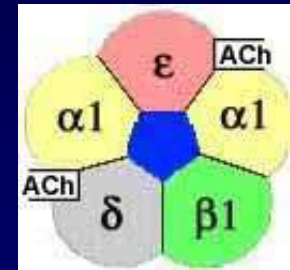
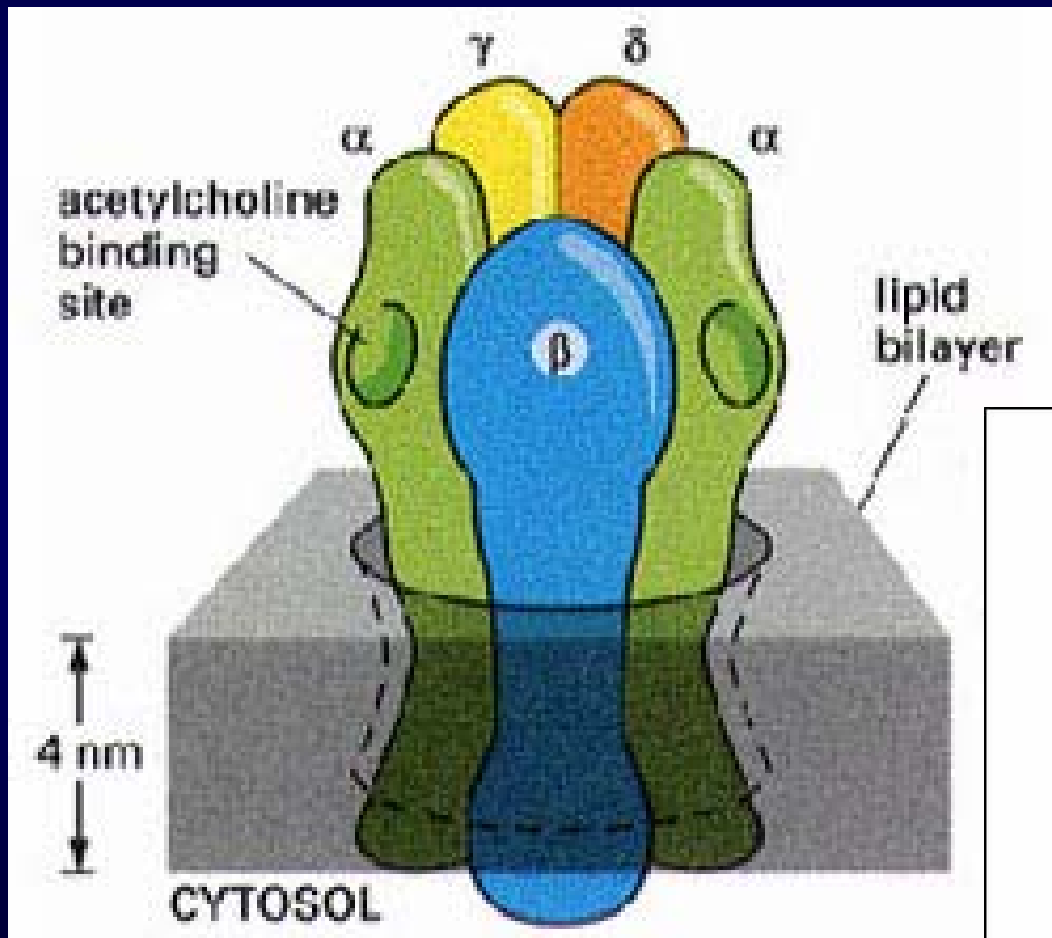
- aplikace purifikovaného acetylcholinového receptoru, derivovaného z elektrického orgánu rejnoka spolu s adjuvans experimentálnímu zvířeti
- blokáda nervosvalového přenosu s produkcí protilátek, které pasivně přenesené na další zvíře indukují chorobu

The Neuromuscular Junction

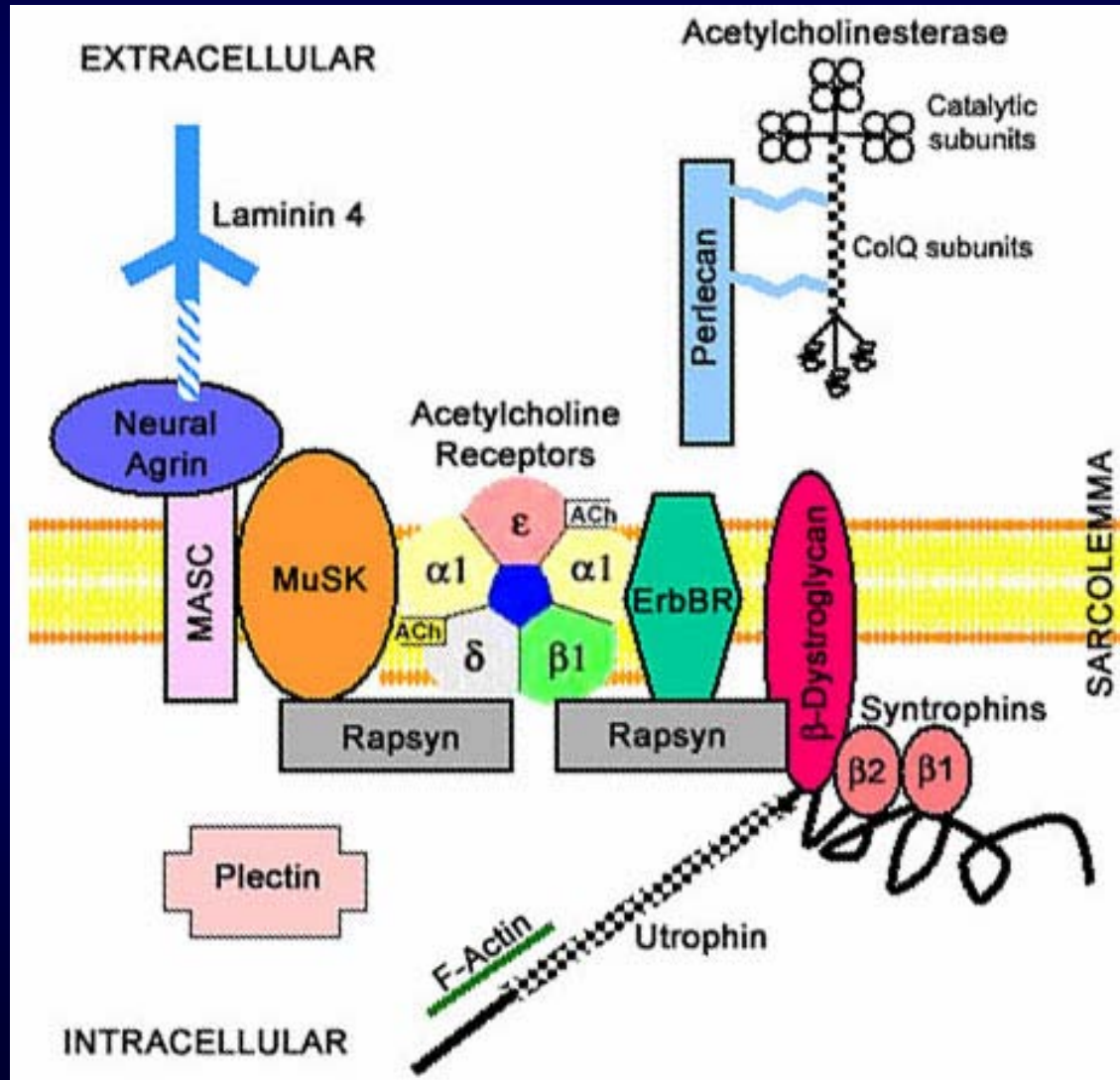




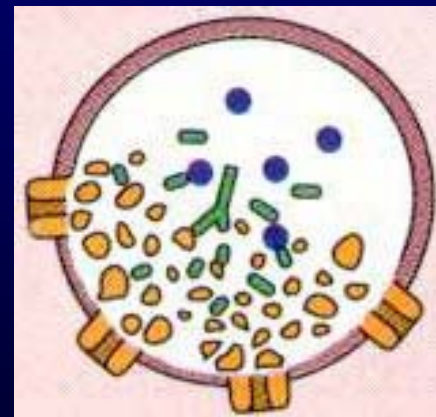
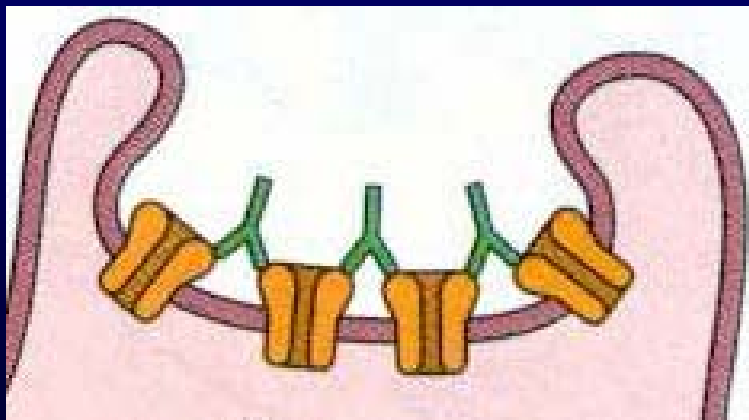
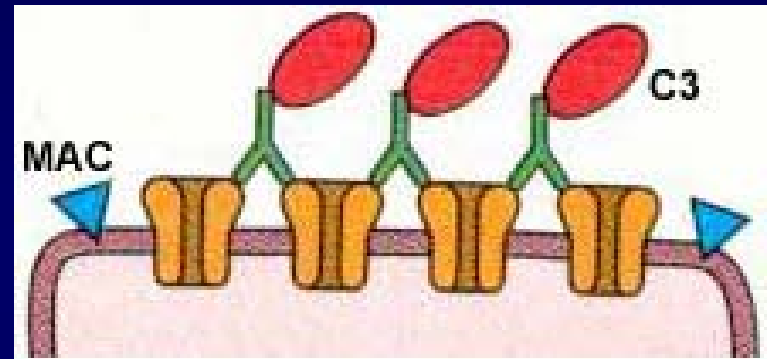
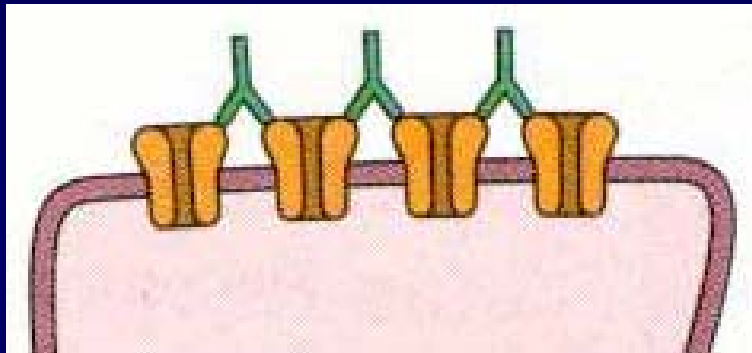
Acetylcholinový receptor



Postsynaptická membrána



Blokáda a destrukce receptoru



Autoprotilátky u myasthenia gravis

- detekovatelné v 80 - 90 % případů
- mají imunopatogenní význam (blokující, vázající se, modulující), zejm. IgG 1 a IgG 3
- jejich hladina nekoreluje s tíží a závažností onemocnění
- jsou polyklonální, mají heterogenní charakter
- regulace antiidiotypovými protilátkami a T buňkami

Role thymu v imunopatogenezi myasthenia gravis

- myoidní buňky jsou zdrojem antigenních epitopů
- prezentace antigeních epitopů prostřednictvím MHC molekul II. třídy na APC v kontextu s TCR na T4 buňkách (v germinativních centrech)

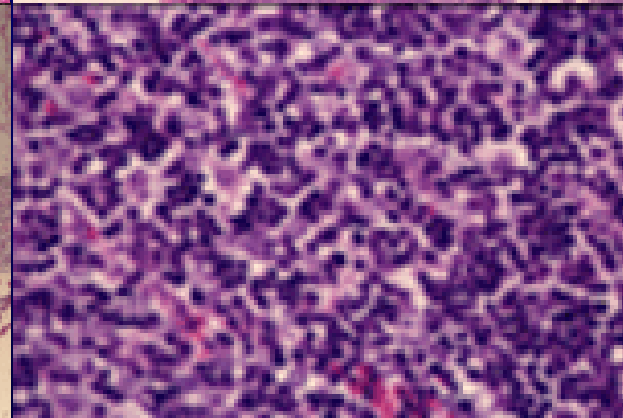
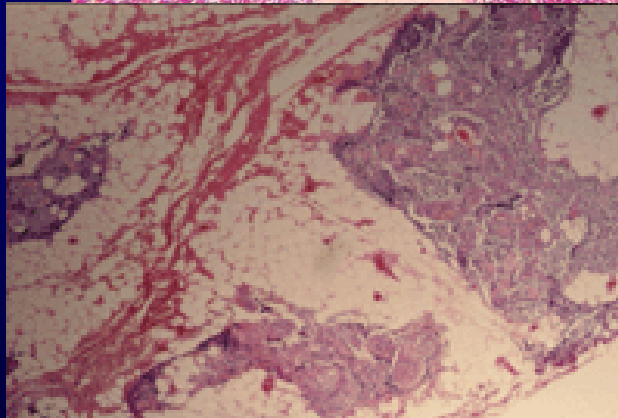
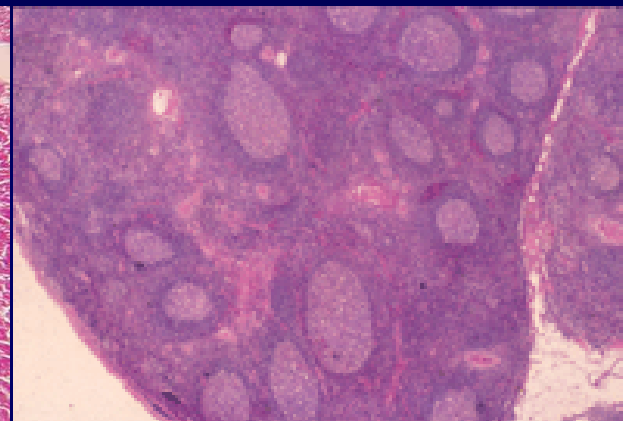
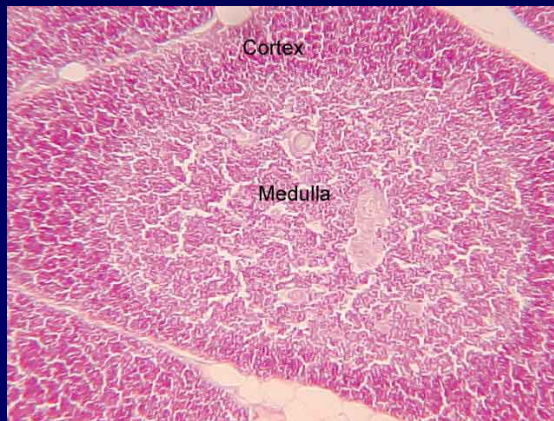
Seronegativní myasthenia gravis

- v cca 15 % případů MG
- dobrá odpověď na imunomodulační terapii
- pasivní transfer plasmy indukuje v experimentu EAMG
- v 70 % případů detekce protilátek proti receptoru tyrosin kinázy (MuSC)

Role T buněk v imunopatogenezi myasthenia gravis

- produkce autoantilátok je závislá na T buňkách
- T buňky myastenických pacientů reagují na acetylcholinový receptor
- z periferní krve nebo z thymu byly izolovány AChR reaktivní CD4+ T1 buněčné linie
- restrikce antigenní odpovědi na MHC II
- heterogenita TCR v rozpoznávání antigenních epitopů
- stimulace T2 buněk a AChR reaktivních B buněk

Histologické nálezy thymu

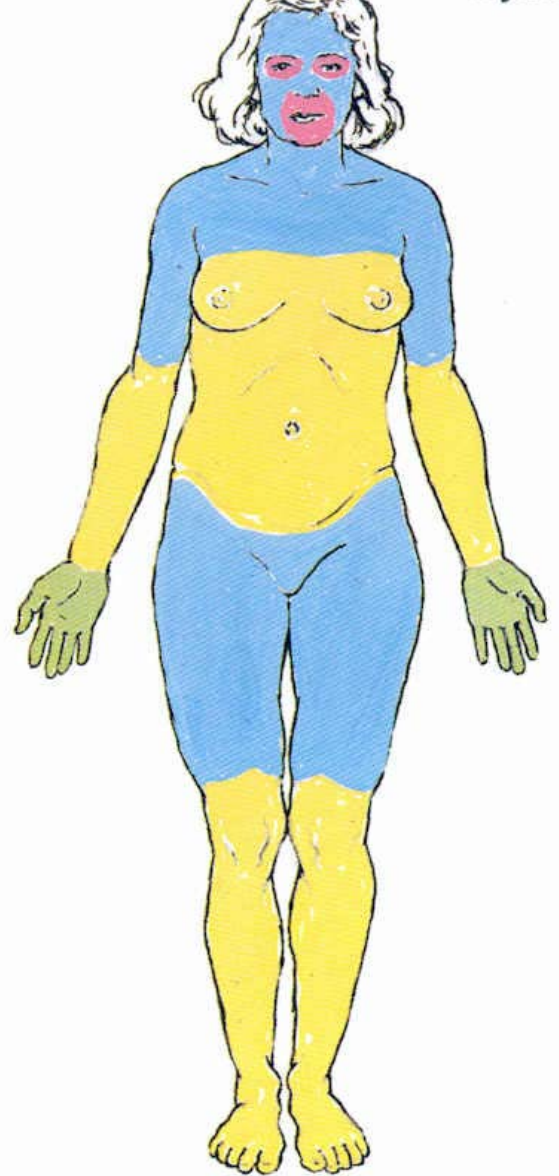


Klinické varianty

- podle věku:
 - transitorní neonatální
 - juvenilní
 - adultní
 - vyššího věku
- podle klinické manifestace:
 - fokální (okulární, pletencová)
 - generalizovaná

Klinická charakteristika

- nadměrná svalová slabost a unavitelnost akcentovaná po fyzické zátěži
- fluktuace svalové slabosti během fyziologické činnosti i během klinického vyšetření, cirkadiánní rytmus
- predilekce postižení svalstva extraokulárního, faciofaryngeálního, šíjového, pletencového (respiračního)



95% 60% 30% 10%

Regional distribution of muscle weakness

Klinická diagnostika

- anamnéza
- testování predilekčně postižených svalových skupin
- zátěžové testy
- farmakologické testy

Postižení extraokulárních svalů

- přítomno v 70 -80%, v 15% jako fok. forma
- ptóza, diplopie (zornice norm., možnost nystagmu, asymetrie)
- provokace oslněním, zátěží
- provokace testy:
 - Simpsonův test
 - Gorelickův příznak
- zlepšení:
 - farmakologické testy, chladový test



Postižení faciobulbárních svalů

- hypomimie, dysfagie (+porucha zpracování potravy), dysarthrie (možnost nepřítomnosti dávivého reflexu)
- riziko aspirace
- provokace zátěží, Seemanův test,
- polykání teplé stravy...
- zlepšení odpočinkem, farmakologicky
- nepříznivé prognostické znamení

Postižení šíjových a pletencových svalů

- padání hlavy (drop head)
- oslabení převážně pletencových svalů, více na HK
- provokace statickou zátěží
- atrofie vzácné, norm. ŠOR



Myastenická krize

- progrese onemocnění, provokující faktory (infekce, operace, léky...)
- oslabení respiračních svalů
- dechová tíseň, úzkost
- pokles MDV, saturace O₂, laktát
- racionální terapeutické postupy

Ossermanova klasifikace

stupeň	charakteristika	klinický obraz
I	okulární	ptóza, diplopie
II A	mírná, generalizovaná	+ slabost šíjového a pletencového svalstva
II B	střední, generalizovaná	+ slabost faciobulbárního svalstva
III	fulminantní	rozvoj během 2 – 3 měsíců, riziko myastenické krize
IV	pozdní	rozvoj z předešlých forem po více letech

Kvantifikované myastenické skóre (QMGS), rozmezí 0 – 39 bodů

Test	žádný příznak	lehký příznak	těžký příznak	těžký příznak	Skóre
Stupeň	0	1	2	3	
Diplopie při laterálním pohledu (sec)	61	11 -60	1 –10	spontánní	
ptoza při pohledu vzhůru (sec)	61	11 -60	1 –10	spontánní	
mimické svaly	normální uzavěr víčka	úplná slabost proti odporu	úplná slabost bez odporu	lagophtalmus	
polykání vody	normální	minimální zakuckávání	regurgitace tekutin nosem	nemožnost polykání	
artikulace při počítání od 1 do 50 (začátek dysarthrie)	normální artikulace přes 50	dysarthrie mezi 30 -39	dysarthrie mezi 10 – 29	dysarthrie do 9	
abdukce pravé paže (sec)	240	90 - 239	10 – 89	0 – 9	
abdukce levé paže (sec)	240	90 -239	10 –89	0 –9	
vitální kapacita (% normální)	>80	65 - 79	50 – 64	<50	
sevření pravé ruky, kgW					
muži	>45	15 – 44	5 – 14	0 – 4	
ženy	>30	10 -29	5 – 9	0 – 4	
sevření levé ruky, kgW					
muži	>35	15- 34	5 – 14	0 – 4	
ženy	>30	10 -24	5 – 9	0 – 4	
elevace hlavy vleže 45 stupňů (sec)	120	30 - 119	1 –29	0	
šikmý bérec vpravo 45 stupňů (sec)	100	31 -99	1 – 29	0	
šikmý bérec vlevo 45 stupňů (sec)	100	31 - 99	1 – 30	0	
celkové skóre				0 - 39	

Diagnostická kritéria

(Seybold 1999)

- definitivní MG - s typickou prezentací
- s atypickou prezentací
- pravděpodobná MG
- možná MG
- suspektní MG

Diagnostická kritéria

Seybold, 1999

- Definitivní MG s typickou prezentací:
odpovídající anamnéza a klinický nález
+ jeden ze 2 parametrů:
 1. Dekrement při RS
 2. Pozitivní Ab antiACHRnebo 3 ze 6 parametrů:
 1. Zlepšení po edrophoniu nebo i.v. neostigminu
 2. Změna lokalizace svalové slabosti v průběhu choroby
 3. Zhoršení po zátěži, zlepšení po odpočinku, či v chladu
 4. Jednoznačné zlepšení po p.o. ICHE
 5. Zlepšení po plazmaferéze
 6. Abnormní SF EMG

Diferenciální diagnóza

- dysthyroidní oftalmoplegie
- PEO (Kearns - Sayre)
- kmenový tumor
- kraniální neuritis
- senilní ptóza
- blefarospasmus
- Wernicke - Korsakov syndrom
- LEMS
- zánětlivé myopatie
- kmenové ischemie
- sclerosis multiplex
- okulofaryngeální dystrofie
- botulismus
- svalové dystrofie
- kongenit. Myastenienie
- MND