

MYASTÉNIA GRAVIS – AUTOIMUNITNÉ SPEKTRUM A IMUNOPATOGENETICKÁ KLASIFIKÁCIA

Peter Špalek

Myasténia gravis (MG) je ochorenie nervovosvalového spojenia, ktoré sa prejavuje kolísavou svalovou slabosťou a abnormnou unaviteľnosťou pri telesnej záťaži. MG je heterogénne ochorenie so 4 podskupinami, ktoré sa odlišujú imunologicky, klinicky a rozdielnou reakciou na rôznu liečbu: **1. Séropozitívna MG (SPMG).** 70-75% pacientov s MG má pozitívne protilátky proti nikotínovým acetylcholinovým receptorom (AChR). Vzhľadom na rozdielne uplatňovanie týmusu v patogenéze existujú dve formy SPMG: A. SPMG združená s lymfofolikulárnou hyperpláziou týmusu a vznikom pred 45. rokom života, B. SPMG združená s atrofiou týmusu a so vznikom po 45. roku života. **2. MG asociovaná s tymómom (MGAT).** 10-15% pacientov má SPMG asociovanú s tymómom a autoprotiľátkami proti titínu. Pri MGAT sa v imunopatogenéze uplatňujú centrálné (týmus) aj periférne (extratýmusové) mechanizmy. **3. Séronegatívna MG (SNMG) proti AChR s pozitívnymi protilátkami proti MuSK** (muscle specific kinase) – 7% pacientov s MG. **4. „Čistá“ SNMG bez autoprotiľátok proti AChR a proti MuSK** – 8% pacientov. V terapii sa používajú inhibítory cholinesterázy, imunosupresívne preparáty, tymektómia a procedúry na krátkodobú intervenciu (plazmaferéza, intravenózný imunoglobulín). Uvedené liečebné metódy, obvykle v kombinácii, docielia remisiu alebo zlepšenie asi u 90% pacientov s MG. Liečba pacientov s MG musí byť individualizovaná. V súčasnosti nie je k dispozícii žiadny terapeutický postup, ktorý by bol účinný u všetkých pacientov.

Kľúčová slová: myasténia gravis, imunopatogenéza, autoprotiľátky, týmus, tymóm, liečba

MYASTHENIA GRAVIS – AUTOIMMUNE SPECTRUM AND IMMUNOPATHOGENETIC CLASSIFICATION

Myasthenia gravis (MG) is defined as a disorder of the neuromuscular junction with fluctuating weakness of voluntary muscles associated with exhaustibility. MG is a heterogenous disorder with 4 distinct subgroups which differ immunologically, clinically and in responses to various treatments: **1. Seropositive MG (SPMG).** 70-75% MG patients have positive autoantibodies against nicotinic acetylcholine receptor (AChR). According to the different role of the human thymus for the immunopathogenesis there are two forms of SPMG: A. SPMG associated with thymic lymphofollicular hyperplasia and young onset (<45 years). B. SPMG associated with thymic atrophy and old onset (>45 years). **2. Thymoma associated myasthenia gravis (TAMG).** 10-15% MG patients have SPMG with autoantibodies to AChR associated with thymoma and antibodies against titine. In TAMG there is an evidence of both central (thymic) and peripheral (extrathymic) immunopathogenesis. **3. Seronegative MG (SNMG) to AChR and positive antibodies against MuSK** (muscle specific kinase) has 7% of MG patients. **4. „Pure“ SNMG (no autoantibodies to AChR and to MuSK)** has 8% of MG patients. Treatment focuses on anticholinesterases, immunosuppressive agents, thymectomy, and short-term interventions such as plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. These treatments, usually in combination, produce remission or marked improvement in about 90% of MG patients. Treatment should be individualized and there is no single regimen that is appropriate for all patients.

Key words: myasthenia gravis, immunopathogenesis, autoantibodies, thymus, thymoma, treatment

Neurológia 2009; 4 (1): xxx-xxx

Úvod

Slovenské centrum pre myasténiu gravis pri Neurologickej klinike SZU FNŠP Bratislava-Ružinov sa od svojho vzniku v roku 1978 snaží o rýchlu aplikáciu nových poznatkov v patofyziológii, imunopatogenéze, diagnostike a liečbe myasténie gravis (MG)⁽¹⁾. Kľúčovým objavom už v 21. storočí bolo nedávne zistenie Hochoa a spol., že niektorí pacienti (asi 40%) so séronegativnou myasténiou proti acetylcholinovým receptorom (AChR) majú v sére prítomné autoprotiľátky proti MuSK (muscle specific kinase)⁽²⁾. Tento nález a ďalšie zistenia dokazujú, že MG je imunopatogeneticky, klinicky a reakciou na liečbu heterogénne ochorenie^(1,3-8). V tabuľke 1 sú jednotlivé formy MG, ich imunopatogenetické (autoprotiľátky, patológia týmusu) a klinické charakteristiky vrátane reakcií na liečbu. Cieľom článku je poukázať na najnovšie poznatky o rôznorodosti autoimunitného spektra MG, ktoré viedli k novej

imunopatogenetickej klasifikácii MG aj so zohľadnením rozdielnych reakcií na jednotlivé liečebné postupy.

1. Séropozitívna myasténia gravis

Nervovosvalové spojenie je prototypom synapsy a MG je prototypom ochorenia sprostredkovaného protilátkami. Pacienti s MG majú v 80-85% IgG autoprotiľátky proti postsynapticky lokalizovaným acetylcholinovým receptorom (AChR). Ide o najčastejšiu formu myasténie, ktorá sa označuje ako *séropozitívna myasténia gravis (SPMG)*. Autoprotiľátky spôsobujú významnú redukciu počtu funkčných AChRs prostredníctvom kompletnom sprotredkovanej lýzy, modulačného vplyvu na degradáciu a regeneráciu AChRs a formou funkčnej (imunofarmakologickej) blokády AChR^(1,3,5,6,7). Množstvo receptorov na postsynaptickej platničke je u pacientov s MG znížené o 70 až 80% oproti normálnemu počtu 30 až 40 milió-

nov receptorov u zdravých jedincov^(1,5,6). Počet postsynaptických ACh receptorov u pacientov s MG kolíše od 6 do 12 miliónov^(1,5,6,7). Elektrónmikroskopicky sa na nervosvalovom spojení zisťuje rozšírenie synaptickej štrbiny, simplifikácia postsynaptických (junkčných) záhybov, výrazne je znížené množstvo ACh receptorov a znížená je resyntéza nových receptorov^(1,5,6).

Redukcia AChRs vedie k zlyhaniu neuromuskulárnej transmisie, čo sa klinicky prejaví svalovou slabosťou a abnormnou svalovou unaviteľnosťou. Autoprotilátky možno merať veľmi senzitívnou imunoprecipitačnou metódou, ktorá používa AChRs s nadviazaným hadím toxínom, ktorý je označený rádioizotopom. Test prvýkrát opisali Jon Lindström so spolupracovníkmi v r. 1976⁽⁹⁾. Je pomerne jednoduchý a v súčasnosti sa rutinne využíva v diagnostike SPMG. Autoprotilátky proti ACh receptorom sú polyklonálne a hlavne podskupín IgG1 a IgG3 (komplement aktivujúce). Veľkosť titrov protilátok medzi jednotlivými pacientmi výrazne kolíše a nekoreluje s klinickou závažnosťou myasténie. SPMG spĺňa všetky kritériá autoimunitného ochorenia sprostredkovaného protilátkami (**tabuľka 2**)^(1,5,6,8).

Veľmi významnou fyziologickou vlastnosťou postsynaptických ACh receptorov je, že neustále podliehajú spontánnym procesom degenerácie a regenerácie^(1,5,6,7). Práve tieto vlastnosti ACh receptorov sa významne uplatňujú pri patogenetickej liečbe myasténie gravis. Pri rôznych formách imunoterapie sa spontánne regeneračné procesy receptorov podieľajú na zlepšovaní klinického stavu.

SPMG sa imunopatogeneticky delí na 2 formy: **a.** SPMG asociovaná s hyperpláziou týmusu a so vznikom v mladom veku pred 45. rokom života; **b.** SPMG asociovaná s atrofickým týmusom a so vznikom vo veku nad 45 rokov^(3,6).

A. Séropozitívna myasténia gravis asociovaná s hyperpláziou týmusu a so vznikom u mladých jedincov (pred 45. r.)

V imunopatogenéze SPMG sa u jedincov do veku 40-45 rokov významne uplatňuje lymfocytárna hyperplázia týmusu. Ide asi o 20-25 % chorých z celkového počtu pacientov so séropozitívnou MG. V hyperplastickom týmuse sa nachádzajú myoidné bunky, ktoré majú na svo-

jom povrchu acetylcholinové receptory^(1,4,5,6,10). Predpokladá sa, že porucha imunotolerance a iniciácie autoimunitného procesu u myastenikov s hyperpláziou týmusu vzniká priamo v týmuse.

Za fyziologických okolností týmus eliminuje niektoré potenciálne autoreaktívne T-bunkové klony. Týmus má veľký význam pri pozitívnej selekcii T-buniek, ktoré rozoznávajú vlastné a cudzie antigény. Na rozhraní kôry a drene týmusu v perivaskulárnych priestoroch sa nachádzajú tzv. germinatívne centrá. V nich sú nahromadené autoreaktívne T- a B-lymfocyty, najmä fenotypy CD4+/CD8- a CD4-/CD8+. Dreňové epiteliálne štruktúry obsahujú myoidné bunky. Ide o nezrelé formy svalových buniek, na ktorých sú lokalizované ACh receptory^(1,4,5,6,10). Pri vzniku MG sa uplatňujú najmä regulačné T-lymfocyty. Predpokladá sa, že autoagresívna reakcia proti ACh receptorom je iniciovaná priamo v týmuse. MHC II pozitívne bunky exprimujú antigénne epitopy ACh receptorov a vytvárajú s receptormi autoreaktívnych T-buniek trojmolekulárny komplex. Aktivácia cytokinínov spôsobuje stimuláciu špecifických B-lymfocytov, ktoré potom produkujú protilátky proti ACh receptorom^(5,6,8,10).

MG je polygénne ochorenie. Mladší pacienti s hyperpláziou týmusu majú zvýšenú frekvenciu výskytu HLA antigénov A1, B8, DR3 a DQ 2^(5,6,11). Starší pacienti so séropozitívnou MG a s atrofickým týmusom sú často nositeľmi HLA haplotypov B7, DR7^(5,6). Hoci MG je v súčasnosti asi najlepšie objasneným autoimunitným ochorením, nepodarilo sa u geneticky predisponovaných jedincov odhaliť konkrétny spúšťač mechanizmus ochorenia. Významne sa tu zrejme uplatňujú vplyvy vonkajšieho prostredia.

Reakcia na liečbu:

- **Inhibítory cholinesterázy** – spravidla majú veľmi dobrý terapeutický účinok.
- **Tymektómia** – má u väčšiny pacientov dobrý terapeutický efekt. Indikovaná je u všetkých pacientov so SPMG vo veku do 50 rokov. Tymektómiou sa odstránia jednak imunokompetentné štruktúry týmusu, ale aj myoidné bunky, ktoré majú na svojom povrchu acetylcholinové receptory a sú miestom iniciácie autoimunitného procesu. Asi u 25-30 % pacientov má tymektómia nedostatočný efekt na SPMG a po operácii je obvykle potrebná dlhodobá imunosupresívna liečba^(12,13,14,15).
- **Imunosupresívna liečba (kortikoterapia a/alebo imunosupresívne preparáty)** – má dobrú účinnosť. Až u 60-70 % pacientov vedie k úplnému vymiznutiu myastenických symptómov a u ostatných aspoň k čiastočnému zlepšeniu klinických prejavov^(12,13,14). Hlavné indikácie k imu-

Tabuľka 1. Imunopatogenetická klasifikácia myasténie gravis

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

Legenda:

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

Tabuľka 2. MG a kritériá autoimunitného protilátkami sprostredkovaného ochorenia

1. Prítomnosť cirkulujúcej protilátky.
2. Protilátka vstupuje do interakcie s cieľovým antigénom.
3. Pasívny transfer séra, IgG od pacientov vyvolá u zvierat model MG.
4. Imunizácia zvierat antigénom (ACh receptor, MuSK) vyvolá model MG.
5. Zníženie hladiny autoprotilátok (plazmaferéza) spôsobuje zlepšenie MG.

nosupresívnej liečbe pri SPMG združenej s hyperpláziou týmusu a so vznikom v mladom veku sú:

- a. Generalizované formy SPMG. Neskôr, po docielení adekvátneho zlepšenia alebo úplnej úpravy klinickej symptomatológie je indikovaná tymektómia.
- b. Formy MG refraktérne na tymektómiu.

B. Séropozitívna myasténia gravis združená s atroficným týmusom a so vznikom u starších jedincov (vo veku nad 45 r.)

V posledných 2-3 desaťročiach sa priemerný vek pri vzniku SPMG u mužov aj žien posunul do vyšších vekových skupín^(1,3,11,16). SPMG asociovaná s makroskopickým a histopatologickým nálezom involvovaného, atrofickeho týmusu vzniká vo veku nad 45 rokov. Vyskytuje sa až u 60-65 % pacientov so SPMG, to znamená, že je 2-krát častejšia ako SPMG asociovaná s hyperpláziou týmusu a so vznikom v mladom veku pred 45. rokom života. V atroficných týmusoch sa len zriedka zisťujú ojedinelé germinatívne centrá a tymektómia je u týchto pacientov obvykle neúčinná^(1,3,4,6,10,15,16). Aj tieto fakty svedčia pre rozhodujúcu účasť periférnych (extratýmusových) autoimunitných mechanizmov v imunopatogenéze SPMG so vznikom vo vyššom veku.

Reakcia na liečbu:

- **Inhibítory cholinesterázy** majú spravidla dobrý terapeutický účinok. Nedostatočný efekt sa dá pozorovať u niektorých pacientov s okulárnou formou SPMG^(16,17).
- **Tymektómia** je neúčinná a nie je indikovaná^(1,3,10,12-15).
- **Imunosupresívna liečba (kortikoterapia, imunosupresívne preparáty)** má veľmi dobrú terapeutickú účinnosť^(1,12,13,14,17).

Prednizón má v tejto skupine pacientov výborný imunosupresívny efekt, u viac ako 90 % pacientov vedie k úplnému vymiznutiu myastenických symptómov alebo k zreteľnému zlepšeniu klinických príznakov^(1,12,13,14,17). Zlepšenie myastenickej symptomatológie sa dostavuje zhruba po 2 až 8 týždňoch podávania maximálnej dávky prednizónu^(1,12,14). Potom sa prechádza na režim alternujúcich jednorazových dávok prednizónu. Táto schéma podávania prednizónu zabezpečuje jeho optimálny terapeutický efekt pri nízkom riziku nežiaducich vedľajších prejavov^(1,12,13,14). Základnou podmienkou pre postupné znižovanie prednizónu je stálosť optimálneho klinického zlepšenia MG. Preto je u každého pacienta s MG nutný **prísne individuálny prístup k liečbe**.

Najčastejšie príčiny zlyhania kortikoterapie v liečbe MG sú práve v nesprávnej liečbe: nedostatočne vysoká úvodná dávka prednizónu, nedostatočné trvanie kortikoterapie, predčasný začiatok znižovania prednizónu a rýchla redukcia dávok prednizónu^(1,12,13,14).

Imunosupresívne preparáty (azatioprin, cyklofosamid, mykofenolát mofetil)

Doba podávania prednizónu na zabezpečenie trvalého liečebného efektu je individuálne rôzne dlhá. U väč-

šiny pacientov presahuje dva roky. V týchto prípadoch, najmä ak je výška udržiavacej dávky prednizónu pomerne vysoká, je indikovaná aj imunosupresia azatioprinom. Táto skutočnosť sa v úvode liečby nedá predvídať. Preto u väčšiny pacientov s MG je súčasne indikovaná kombinovaná imunosupresívna liečba prednizónom a azatioprinom (*Imuranom*)^(1,12,13,14). Okrem toho sa pri komplementárnom efekte oboch medikamentov dosahujú lepšie výsledky ako len pri samotnej liečbe prednizónom⁽¹⁾. Prednizón umožňuje rýchly nástup terapeutického efektu a azatioprin je veľmi výhodný u všetkých pacientov, ktorí vyžadujú dlhodobú alebo trvalú udržiavaciu imunosupresívnu liečbu.

V prípadoch, ak je kontraindikované podávanie azatioprinu a pri jeho nežiaducich účinkoch ako alternatívny imunosupresívny preparát používame *cyklofosamid (Endoxan)* alebo *mykofenolát mofetil (CellCept)*. Cyklosporín a tacrolimus na našom pracovisku nepoužívame, málo sa používajú aj v iných krajinách Európskej únie.

2. Séronegatívna MG (SNMG) s protilátkami proti MuSK

Niektorí pacienti s MG (15-20 %) nemajú autoprotilátky proti ACh receptorom^(1,3,4,7,8). U pacientov so SNMG je však evidentné, že tiež ide o ochorenie sprostredkované cirkulujúcimi autoprotilátkami. U pacientov so SNMG nastáva významné zlepšenie klinického stavu po plazmaferéze. Ďalej aplikácia sér, IgG od pacientov so SNMG vyvolá u myši experimentálny model myasténie s detekovateľnou poruchou neuromuskulárnej transmisie.

Hoch a spol. v roku 2001 zistili, že časť pacientov so SNMG má autoprotilátky proti MuSK - muscle specific kinase (svalovo špecifická kináza) najmä triedy IgG4⁽²⁾. MuSK je povrchový receptorický proteín, je súčasťou membrány svalového vlákna a má kľúčovú úlohu pri vývoji neuromuskulárneho spojenia^(1,5,6,8). Akým mechanizmom spôsobujú autoprotilátky proti MuSK postsynaptickú poruchu neuromuskulárnej transmisie, nie je presne jasné. Vo svaloch pacientov s anti-MuSK protilátkami sa nezisťuje signifikantná redukcia ACh receptorov alebo expresie MuSK, junkčné postsynaptické záhyby sú dobre zachované, ich denzita len mierne redukovaná, depozitá imunoglobulínu a komplementu sú nepatrné. V súčasnosti prevláda názor, že autoprotilátky sú namierené proti extracelulárnej časti MuSK a spôsobujú inhibíciu aktivácie MuSK, indukovanej agrínom, tzn. poruchu agregácie, clusteringu ACh receptorov, čím spôsobujú postsynaptické zlyhanie neuromuskulárnej transmisie.

Pacienti so SNMG a s autoprotilátkami proti MuSK nemajú hyperpláziu týmusu a ani tymómy, ich týmus býva involvovaný^(1,3,4,5,6,18,19). Tymektómia je v tejto skupine pacientov neefektívna^(1,3,4,5,6,15,19). V patogenéze SNMG s autoprotilátkami proti MuSK sa jednoznačne uplatňujú extratýmusové autoimunitné mechanizmy. Pacienti so SNMG a s autoprotilátkami proti MuSK tvoria približne 7 % z celkového počtu všetkých pacientov s MG, pričom ženy sú 4-krát častejšie postihnuté ako muži^(1,11,19,20). Myastenická symptomatológia býva u pacientov s touto formou MG výraznejšia ako u pacientov so SPMG^(1,19,20).

Možno konštatovať, že existujú 3 klinické typy generalizovanej SNMG s autoprotiilátkami proti MuSK^(1,20):

1. typ: generalizovaná MG s výraznou okulobulbárnou slabosťou. Niektorí z týchto pacientov majú atrofiu svalstva jazyka a faciálnych svalov. Končatinové svalstvo býva postihnuté, ale nie výrazne.

2. typ: generalizované postihnutie s dominantným postihnutím šijového, ramenného a respiračného svalstva.

3. typ: generalizované postihnutie – neodlíšiteľné od klinických príznakov pri SPMG.

Diagnostický význam týchto troch klinických fenotypov však nemožno preceňovať.

SNMG s anti-MuSK protiilátkami bola popísaná aj pri čisto okulárnej forme myasténie, pri izolovanom postihnutí extenzorov šije a aj pri ďalších klinických prejavoch^(1,4,19,20).

SPMG s autoprotiilátkami proti AchR sa môže vyskytovať v kombinácii so SNMG s anti-MuSK autoprotiilátkami, podobne ako sa vyskytuje SPMG v kombinácii s inými autoimunitnými ochoreniami. Kombinovaný výskyt SPMG s autoprotiilátkami proti AchR a SNMG s autoprotiilátkami proti MuSK bol popísaný v Anglicku a Španielsku^(4,21).

Reakcia na liečbu:

- **Inhibítory cholinesterázy.** 30 až 60 % pacientov so SNMG s autoprotiilátkami proti MuSK reaguje na ICHE len nevýrazne alebo vôbec^(4,20). U niektorých sa dokonca manifestovala intolerancia s nežiaducimi muskarínovými a nikotínovými vedľajšími účinkami. Popísaná bola aj hypersenzitivita so zvýraznením myastenických príznakov po užití ICHE. Príčina tejto rozdielnej reaktivity pacientov so SNMG pozitívnu proti MuSK na ICHE nie je známa.
- **Tymektómia** býva neúčinná^(1,3,4,12,13,14,15). V súčasnosti prevažujú pri tejto forme MG zamietavé postoje k indikáciám na tymektómiu.
- **Imunosupresívna liečba.** Pacienti so SNMG a s autoprotiilátkami proti MuSK obvykle dobre reagujú na kortikoterapiu a konvenčnú imunosupresívnu liečbu. Remisie alebo výrazné zlepšenia sa však v porovnaní so SPMG dosahujú menej často a na zabezpečenie optimálneho terapeutického efektu je potrebná dlhodobá imunosupresívna liečba v dávkach vyšších ako pri SPMG^(1,4,12,20).

3. Séronegatívna myasténia gravis s negatívnymi protiilátkami proti AChR a proti MuSK

Ide o pacientov s okulárnou alebo generalizovanou MG, ktorí nemajú v sére detekovateľné autoprotiilátky proti ACh receptorom ani proti MuSK^(1,3,4,8,22,23). Táto forma MG môže vzniknúť v akomkoľvek veku. Klinická symptomatológia, elektrofyziologické nálezy, patológia týmusu, reakcia na tymektómiu a ďalšie formy imunoterapie sú pri tejto forme SNMG rovnaké ako pri SPMG s autoprotiilátkami proti ACh receptorom. Týmus býva u pacientov s touto formou SNMG hyperplastický, s germinatívnymi centrami, s populáciami lymfocytov, ktoré majú rovnaké parametre

ako lymfocyty v týmusoch pacientov so SPMG s autoprotiilátkami proti ACh receptorom^(10,12,18). Tento nález spolu s efektivnosťou tymektómie svedčí pre účasť týmusu v patogenéze SNMG s negatívnou autoprotiilátok proti MuSK.

Hypoteticky sa predpokladalo, že táto forma SNMG by mohla byť podmienená veľmi nízkymi hladinami cirkulujúcich autoprotiilátok proti ACh receptorom^(4,22). Pred niekoľkými týždňami skupina vedcov z Oxfordu, Neuroscience Group, Weatherall Institute of Molecular Medicine, novou vyšetrovaciu metodikou detekovala u 25 z 38 pacientov so SNMG autoprotiilátky podtriedy IgG1 proti AchR, ktoré aktivovali komplement aj na myoidných bunkách v tkanive týmusu⁽²³⁾. Z celkového počtu pacientov s MG tvoria pacienti so SNMG (negativita proti ACh receptorom aj proti MuSK) približne 8 %^(3,4,12,22).

Reakcia na liečbu:

- **Inhibítory cholinesterázy** majú dobrú účinnosť.
- **Tymektómia** je účinná a indikuje sa u pacientov vo veku do 50 rokov^(1,3,4,12,14,22).
- **Imunosupresívna liečba** je obvykle dobre účinná^(1,3,4,12-14,22).

4. Myasténia gravis asociovaná s tymómom (MGAT) (a autoprotiilátkami proti ACh receptoru, titínu a ryanodínovému receptoru)

Približne 10-15 % pacientov s MG má tymóm^(1,3,4,5,24,25). Títo pacienti majú v 100 % prítomné autoprotiilátky proti acetylcholinovému receptorom a nikdy nemajú autoprotiilátky proti MuSK. V imunopatogenéze MGAT sa viac ako centrálné (týmusové) procesy uplatňujú periférne extratýmusové imunopatologické mechanizmy^(4,5,24,25). Tymómy na rozdiel od hyperplastických týmusov neprodujú myoidné bunky. Tymómy však exprimujú celý rad antigénov, ide najmä o titín a ryanodínový receptor. Autoprotiilátky proti titínu sú obligátnym nálezom u pacientov s myasténiou a tymómom, veľmi častá je aj prítomnosť autoprotiilátok proti ryanodínovému receptoru^(1,4,6,8,24,25). Protiilátky proti titínu alebo ryanodínovému receptoru sa zriedkavo zisťujú aj u starších jedincov s netymomatóznou MG^(5,16,24). Napriek tomu vyšetrenie autoprotiilátok proti titínu má určitý diagnostický význam, ich pozitívita nasvedčuje pre myasténiu gravis asociovanú s tymómom^(5,24,25). Po chirurgickom odstránení tymómu nastáva zreteľný pokles autoprotiilátok proti titínu⁽¹⁾.

Reakcia na liečbu:

- **Inhibítory cholinesterázy** majú dobrý terapeutický efekt.
- **Tymektómia** má pomerne často nedostatočný efekt na MG. Z chirurgického a onkologického hľadiska je však tymóm absolútnou indikáciou na tymektómiu, výnimkou sú len pacienti vo vysokom veku a pacienti so závažnými pridruženými ochoreniami^(5,14,25).
- **Imunosupresívna liečba** má priaznivý efekt na MGAT.

Prednizón: Výbornú odpoveď na prednizón majú myastenici s tymómom či pred, alebo po chirurgickom odstránení tymómu^(1,14,25). Prednizón má priaznivý účinok aj na inoperabilné malígne tymómy. Pri vysokých dávkach

prednizónu boli popísané zmenšenia malígneho tymómu a aj redukcie jeho metastáz.

Imunosupresívne preparáty: Väčšina pacientov s MGAT vyžaduje dlhodobú, resp. trvalú imunosupresívnu liečbu azatioprinom alebo iným imunosupresívnym preparátom^(1,12,14,25).

Záver

Včasné stanovenie diagnózy MG a voľba adekvátneho, optimálneho terapeutického postupu sú rozhodujúcimi faktormi, ktoré ovplyvňujú prognózu pacientov s MG. Pri analýze vplyvu rôznych klinických a laboratórnych ukazovateľov na terapeutickú účinnosť imunosupresívnej liečby a tymecktómie sa zistilo, že najvýznamnejší prognostický faktor je čas trvania MG od vzniku do začatia liečby (s výnimkou akútnych fulminantných foriem MG)^(1,4,12,15,17). S trvaním MG sa rozsah ireverzibilných štrukturálnych zmien postsynaptickej platničky a ACh receptorov zväčšuje a súčasne sa obmedzujú ich prirodzené regeneračné schopnosti. Preto pri nedostatočne účinnej alebo pri oneskorenej liečbe je nádej na úplné vyliečenie alebo podstatné zlepšenie klinického stavu imunosupresívnou liečbou, tymecktómiou, plazmaferézou (PE) a intravenóznym imunoglobulínom (IVIg) podstatne menšia ako v iníciačných štádiách ochorenia. Okrem toho zle liečená alebo neliečená MG spravidla progreduje a môže vyústiť do myastenickéj krízy. Pre MG ďalej platí, že aj po dlhom období klinickej alebo farmakologickej remisie sú u myastenikov možné exacerbácie ochorenia.

V ére pred imunosupresívnou liečbou a pri konzervatívnych postojoch k tymecktómii dosahovala letalita pacientov s MG 30-50%^(1,11). Okrem toho bola diagnostická záchytnosť MG v tomto období nízka. Predpokladá sa, že pomerne značná časť myastenikov zomierala pod mylnými diagnózami. Táto situácia sa podstatne zlepšila aj zavedením moderných metód do diagnostiky MG. Pri správnom zvo-

lení optimálneho liečebného postupu u každého pacienta s MG by v súčasnosti mala byť letalita nulová, ani jeden pacient by teda nemal zomrieť v kauzálnej súvislosti s MG. V súčasnosti sú štandardnou liečebnou metódou pri MG aj PE a IVIg^(12,13,14,26). Obe majú intenzívny, ale krátkodobý terapeutický efekt. Účinok PE má trvanie asi 2 týždne. Zlepšenia po IVIg trvajú niečo dlhšie, od 3-4 týždňov po niekoľko mesiacov. Obe procedúry majú byť rezervované na zvládnutie krízových situácií pri všetkých imunopatogenetických formách MG v týchto indikáciách^(13,14,26): **1.** hroziace myastenické krízy, **2.** myastenické krízy, **3.** akútne a fulminantné formy MG, **4.** akútne exacerbácie MG.

V slovenskom centre pre myasténiu gravis postupujeme pri závažných stavoch MG, najmä pri hroziacich myastenických krízach tak, že najprv indikujeme 2-3 terapeutické plazmaferézy a hneď po nich IVIg, pričom nevyhnutnou a základnou súčasťou terapeutického režimu je intenzívna imunosupresívna liečba (obvykle prednizón v kombinácii s azatioprinom)⁽¹⁾. Treba zdôrazniť, že u každého pacienta s MG je nutná individualizácia liečebného postupu a dlhodobá dispenzarizácia.

Podľa súčasných poznatkov je MG imunopatogeneticky, klinickými prejavmi a aj reakciou na liečbu heterogénne ochorenie. Pre tieto a ostatné uvedené fakty, ale aj mnohé ďalšie, sa vo všetkých krajinách s vyspelou úrovňou poskytovania zdravotnej starostlivosti rieši celá problematika MG v špecializovaných centrách.

Adresa pre korešpondenciu:

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

Literatúra

- Špalek P. Myasthenia gravis (minimonomografia). *Ces Slov Neurol N* 2008; 71/104: 7-23.
- Hoch W, McConville J, Helms S, et al. Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001; 7: 365-368.
- Newsom-Davis J. The emerging diversity of neuromuscular junction disorders. *Acta Myol* 2007; 16: 5-10.
- Špalek P. Myasténia gravis a autoprotílátky – dlhý a nekončiaci sa príbeh. *Čes Slov Neurol N* 2008; 71/104: 97-100.
- Conti-Fine BM, Diethelm-Okita B, Ostlie N, et al. Immunopathogenesis of myasthenia gravis. In: Kaminski HJ. *Myasthenia gravis and related disorders*. New York, Humana Press 2009: 43-70.
- Sommer N, Tackenberg B, Hohlfeld R. The immunopathogenesis of myasthenia gravis. In: Engel AG. *Neuromuscular junction disorders*. Amsterdam; Elsevier 2008: 169-212.
- Spalek P, Vincent A. Autoantibodies at the neuromuscular junction. *Neurologia (Bratisl)* 2007; 2 (Supl. 1): 11-12.
- Agius MA, Richman P, Vincent A. Autoantibody testing in the diagnosis and management of autoimmune disorders of neuromuscular transmission and related disorders. In: Kaminski HJ. *Myasthenia gravis and related disorders*. New York, Humana Press 2009: 143-156.
- Lindström JM, Seybold ME, Lennon VA, et al. Antibody to acetylcholine receptor receptor in myasthenia gravis. *Neurology* 1976; 26: 1054-1056.
- Leite MI, Jones M, Ströbel P, et al. Myasthenia gravis thymus: complement vulnerability of epithelial and myoid cells, complement attack on them, and correlations with antibody status. *Am J Pathol* 2007; 171: 893-905.
- Kuks JBM. Clinical presentation and epidemiology of myasthenia gravis. In: Kaminski HJ. *Myasthenia gravis and related disorders*. New York, Humana Press 2009: 143-156.
- Drachman DB. Therapy of myasthenia gravis. In: Engel AG. *Neuromuscular junction disorders*. Amsterdam; Elsevier 2008: 253-272.
- Gold R, Hohlfeld R, Toyka K. Review: Progress in the treatment of myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Dis* 2008; 1: 99-114.
- Kaminski HJ. Treatment of myasthenia gravis. In: Kaminski HJ. *Myasthenia gravis and related disorders*. New York, Humana Press 2009: 157-174.
- Spalek P, Schnorrer M, Sitarova K. Thymectomy in 347 myasthenia gravis patients (1990-2006). *Eur J Neurol* 2007; 14 (Suppl 1): 270.
- Aarli J. Myasthenia gravis in the elderly. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1132: 238-243.
- Mee J, Paine M, Byrne E. Immunotherapy of ocular myasthenia gravis reduces conversion to generalized myasthenia gravis. *J Neuroophthalmol* 2003; 23: 251-255.
- Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, et al. Thymus changes in anti-MuSK-positive and negative myasthenia gravis. *Neurology* 2005; 64: 536-538.
- Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, et al. Clinical comparison of anti-MuSK vs. AChR positive and seronegative myasthenia. *Neurology* 2007; 68: 609-611.
- Wolfe GI, Trivedi JR, Oh SJ. Clinical review of muscle-specific tyrosine kinase-antibody positive myasthenia gravis. *J Clin Neuromusc Dis* 2007; 8: 217-224.
- Saleh AA, Cariga P. Myasthenia gravis with AChR and MuSK antibodies positivity: case report. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 165-166.
- Vincent A, Leite MI, Farrugia ME, et al. Myasthenia gravis seronegative for acetylcholine receptor antibodies. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1132: 84-92.
- Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in „seronegative“ myasthenia gravis. *Brain* 2008; 131: 1940-1952.
- Agius MA, Richman DP, Fairclough RH, et al. Three forms of immune myasthenia. *Ann NY Acad Sci* 2003; 998: 454-456.
- Špalek P. Týmomy a paraneoplastická autoimunita. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2002; 65/98: 367-373.
- Špalek P. Intravenóznym imunoglobulín v liečbe autoimunitných neuromuskulárnych ochorení: prehľad a doporučenia pre prax. *Neurológia* 2008; 3 (3): 167-171.