

# Myasthenia gravis na prahu 3. tisíciletí

**MUDr. Jiří Piřha**

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, Neurologická klinika

## Souhrn

Myasthenia gravis je heterogenní autoimunitní onemocnění, v jehož důsledku dochází k omezení až blokadě nervosvalového přenosu. Klinicky se projevuje svalovou slabostí a únavností kosterního svalstva. Prevalence onemocnění je 150–190/milión, poměr žen k mužům je 2 : 1, přičemž častěji jsou postižené mladší ženy a starší muži. Imunopatologicky lze odlišit séropozitivní formu s produkcí protilátek proti acetylcholinovému receptoru a hyperplazií thymu, u dalšího typu choroby nacházíme atrofický thymus. U části nemocných lze prokázat protilátky proti svalově specifické tyrozinkináze. Specifická je paraneoplastická myasthenie asociovaná s thymomem. U 15–20 % nemocných nejsou detekovatelné žádné protilátky. Diagnostika spočívá v klinickém vyšetření, stanovení protilátek a provedení elektrofyziologického vyšetření. Terapie je buď symptomatická, nebo patogene- ticky orientovaná. Část nemocných je indikovaná k thymektomii. Důležitý je management onemocnění, spočívající v trvalé dispenzarizaci symptomaticky nemocných.

## Klíčová slova

nervosvalový přenos •  
nervosvalová ploténka •  
acetylcholinový receptor •  
diagnostika • terapie

## Summary

*Piřha, J. Myasthenia gravis at the beginning of the 3rd millennium*

Myasthenia gravis is a heterogeneous, autoimmune disorder, which leads to a limited or outright blocked neuromu-

scular transmission. Clinical symptoms include muscle weakness and increased fatigability. The prevalence is between 190 and 240 per million, with younger women and older men being affected more often. From the point of view of immunopathology, a distinction can be made between the seropositive form characteristic by production of antibodies against acetylcholine receptors and hyperplasia of the thymus, and a separate type of the illness for which an atrophied thymus is typical. In some patients, it is possible to prove the presence of antibodies against muscle-specific tyrosinase. Paraneoplastic myasthenia associated with the thymus is specific to this illness. In 15 – 20 % of the patients, no antibodies are detectable. Diagnosing myasthenia gravis is based on a clinical examination, measuring the levels of antibodies and an electrophysiological examination. Therapy can be either symptomatic, or oriented on pathogenicity. Thymectomy is recommended in some patients. Correct management of the illness is important and constant medical surveillance is necessary.

## Keywords

neuromuscular transmission •  
neuromuscular disc •  
acetylcholine receptor •  
diagnostics • treatment

Myasthenia gravis (MG) je nejčastější onemocnění nervosvalového přenosu. Bylo prvním poznaným autoimunitním onemocněním, které bylo modelováno na pokusném zvířeti. Autoantigenem je alfa jednotka nikotinového acetylcholinového receptoru na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky, vzácně svalově specifická tyrozinkináza

či některé svalové proteiny. Prevalence onemocnění je 150/milión, celosvětový počet nemocných je kolem 1 miliónu, incidence je 10–15/12 miliónů. V posledních letech jsme svědky zvyšování věku, kdy se objeví první příznaky onemocnění. Zatímco ještě před 50 lety přesahovala mortalita 50 %, s rozvojem intenzivní péče a zavedením nových léčebných postupů nedosahuje t. č. ani 0,5 %. MG může být v 10 % případů provázána jinými autoimunitními chorobami, např. autoimunitní tyreoiditidou, lupusem, revmatoidní artritidou apod. Vzácně se MG manifestuje po aplikaci penicilaminu, v rámci graft versus host disease, při orgánových transplantacích či po podání interferonu alfa. V ostatních případech je rozvoj nemoci nejasný. Předpokládají se vlivy genetické, zevního prostředí a imunitní dysregulace.

V r. 1877 anglický lékař **Samuel Wilks** popsal pacienta s generalizovanou svalovou slabostí spolu s oslabením očních pohybů a oslabením orofaryngeálních svalů. Jen o rok později referoval o 3 podobných pacientech německý neurolog **Heinrich Erb**, který se domníval, že se jedná o bulbární paralýzu. **Samuel Goldflam** v r. 1893 publikoval další případy, po dlouhá léta se používalo pojmenování choroby Erbův-Goldflamův syndrom. Název myasthenia gravis pseudoparalytica poprvé použil německý neurofyziolog **Friedrich Jolly**, který si také povšiml, že při elektrofyziologickém vyšetření postižené svaly nevykazují známky denervace, ale opakovaná stimulace příslušného nervu snižuje sílu svalové kontrakce, která vymizí po odpočinku. Tehdejší představa o příčinách nemoci se soustředila na možný vliv toxinů. Počátkem 20. století se objevily první popisy patologických změn v oblasti thymu v souvislosti s MG. Byla

popisována buď hyperplazie brzlíku, nebo přítomnost thymomu. V té době byla myastenie neléčitelná. Teprve počátkem 30. let minulého století skotská lékařka **Mary Walkerová** podala své pacientce fyzostigmin, který se používal jako antidotum při otravě kurare, která měla podobné příznaky. Vzápětí byl jako účinný symptomatický lék vyvinut prostigmin. Teprve v 70. letech byly zavedeny do léčby MG kortikosteroidy, azathioprin a výměnná plazmaferéza. O autoimunitní etiologii choroby první referoval **Simpson** v r. 1960, o 16 let později **Lindström** modeloval experimentální model nemoci – experimentální autoimunitní MG (EAMG).

## Struktura a fyziologie nervosvalového přenosu

Nervosvalový přenos se realizuje **na nervosvalové ploténce**. Ta se skládá z terminálního zakončení motoneuronu, synaptické štěrbiny a postsynaptické membrány na kosterním svalu.

**Periferní zakončení motorického neuronu** obsahuje kromě množství mitochondrií synaptické vezikuly, obsahující **acetylcholin (ACh)**. Vezikuly se vyskytují v tzv. aktivních zónách proti záhybům na postsynaptické membráně v blízkosti acetylcholinových receptorů (AChR). Tvoří pohotovostní zásobárnu. Největší množství vezikul je umístěno uvnitř terminálního neuronu a tvoří hlavní zásobárnu ACh. Vezikuly jsou vázány na cytoskelet filamentovou sítí. Množství ACh v jedné vezikule se nazývá **kvantum**, které obsahuje 5000–10000 molekul ACh. V klidovém stavu dochází ke kontinuálnímu uvolňování jednotlivých kvant ACh, jejich množství však nestačí k depolarizaci postsynaptické membrány. Tvoří se **miniaturní ploténkový potenciál (MEPP)**. K uskutečnění nervosvalového přenosu je zapotřebí uvolnění několika set kvant ACh, které vede k masivní depolarizaci postsynaptické membrány a vytvoření **ploténkového potenciálu (EPP)**, který je dostatečný pro excitaci sousední sarkolemy. Tento proces nastává poté, co akční potenciál (AP) periferního nervu způsobí influx iontů kalcia intracelulárně. Za fyziologických okolností množství těchto interakcí značně převyšuje práh pro vnik AP. Vytváří se funkční rezerva nervosvalového přenosu, nazývaná **bezpečnostní faktor**.

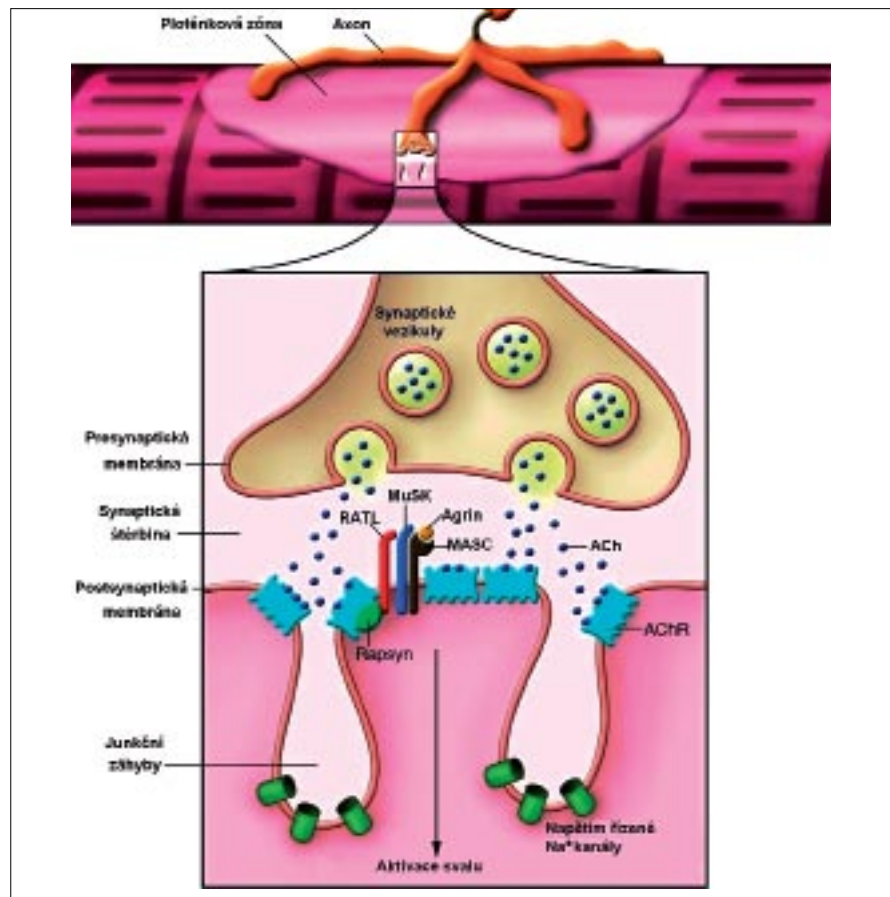
Synaptická štěrbinu obsahuje bazální lamina, která moduluje nervosvalový přenos pomocí extracelulární matrix.

**Postsynaptická membrána** tvoří junkční záhyby, ve kterých jsou exprimovány nikotinové acetylcholinové receptory (AChR). Největší koncentrace receptorů je v ústích záhybů. Na spodině záhybů jsou napětově řízené sodíkové kanály, které se aktivují při EPP a vedou ke zvýšení influxu iontů natria a šíření AP na sarkolemě. Depolarizace postsynaptické membrány musí překročit práh nutný k otevření sodíkových kanálů, teprve pak se vytvoří AP, který se propaguje po svalovém vláknu a vede ke kontrakci.<sup>(1)</sup>

**Nikotinový AChR** je ligandem řízený iontový kanál, skládající se z 5 podjednotek. Skládá se ze dvou podjednotek alfa, jedné beta a delta a ypsilon. U fetálního typu receptoru nebo po denervaci je ypsilon jednotka nahrazena podjednotkou gama. Každá podjednotka se skládá ze 4 segmentů – M1 až M4. Je to transmembránový glykoprotein o molekulové hmotnosti 290 kilodaltonů. Vazba ACh, která je nutná pro otevření ionoforu, se nachází mezi alfa 1 a delta podjednotkou a mezi alfa 1 a epsilon nebo gama podjednotkou. AChR se průběžně obměňuje degradací

a internalizací starých receptorů. Poločas obměny je v dospělosti 8–11 dnů. Densita AChR na postsynaptické membráně je kolem 15 000–20 000 receptorů/μm<sup>2</sup>. Pro dokonalou funkci se musí AChR pevně zabudovat do postsynaptické membrány. K tomu je nezbytná přítomnost dalších proteinů. Důležitá je **svalově specifická tyrozinkináza (MuSK)**, která je aktivována **agrinem**, uvolňovaným z motoneuronu, a indukuje agregaci AChR. Dalším aktivátorem MuSK je bílkovina **DoK-7** (docking protein 7). Agrin působí na MuSK prostřednictvím **MASC** (myotube-associated specificity component). Dalším důležitým proteinem je **rapsyn**, který podporuje proces shlukování AChR.<sup>(2)</sup> Struktura nervosvalové ploténky je patrná z Obr. 1.

Podmínkou fungování nervosvalového přenosu je degradace ACh po svalové kontrakci. Tohoto procesu se účastní enzym acetylcholinesteráza (AChE), která hydrolyzuje ACh na acetyl a cholin, který je zachycen terminálním neuronem a je použit prostřednictvím **acetylcholin-syntetázy** pro resyntézu ACh.



**Obr. 1** Struktura nervosvalové ploténky

ACh – acetylcholin, AChR – acetylcholinový receptor, MASC – myotube-associated specificity component, MuSK – svalově specifická tyrozinkináza, RATL – s rapsynem asociovaný ligand. Obrázek převzat z svolením z: PÍTHA, J., et al. *Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového přenosu*. Praha: Maxdorf Jessenius, 2010.

## Imunopatogeneze

### EXPERIMENTÁLNÍ MYASTHENIA GRAVIS

K pochopení imunopatologické podstaty MG slouží experimentální model onemocnění – experimentální MG (EAMG). Imunizací experimentálních zvířat nativním purifikovaným AChR, pocházejícím z elektrického orgánu rejnoka *Torpedo californica*, lze navodit klinické příznaky choroby a studovat imunitní reakce vedoucí k poruše nervosvalového přenosu. K izolaci a purifikaci AChR se používá hadí jed bungarotoxin s reverzibilní pomalou vazbou na AChR.

Protilátky proti extracelulární doméně AChR jsou preferenčně namířeny proti **hlavnímu imunogennímu regionu** (MIR) na alfa podjednotce. Tyto protilátky jsou vysoce patogenní, poškozují AChR a indikují myastenickou slabost po jejich injekci pokusným zvířatům.<sup>(3)</sup> **Dochází k poklesu MEPP, destrukci více než 90 % AChR, simplifikaci záhybů na postsynaptické membráně.**

Senzibilizované **autoreaktivní B-lymfocyty produkují protilátky zejména proti AChR**. Na rozvoji EAMG se účastní AChR **specifické CD4+ T-lymfocyty**. U geneticky modifikovaných hlodavců se EAMG nevyvinula, pokud byly deficientní k funkčním CD+ buňkám. V experimentu byl prokázán **deficit regulujících T-buněk**. Typickým nálezem je výskyt **germinálních center v thymu**.

### IMUNITNÍ MECHANISMY U ZÍSKANÉ AUTOIMUNITNÍ MYASTHENIA GRAVIS

U více než 80 % pacientů s MG lze nalézt **autoprotilátky proti AChR**, převážně typu Ig1 a Ig3. Asi 40 % séronegativních pacientů má **protilátky proti MuSK** ve třídě Ig3. Dominantní roli v rozvoji MG mají však **AChR specifické CD4+ T-lymfocyty**, které se nacházejí v thymu a periferní krvi.

Efaktorová fáze imunitní reakce, která vede ke snížení funkčních AChR, se odehrává v oblasti postsynaptické membrány. Počet AChR se odhaduje na 30–40 miliónů, za patologických okolností se snižuje cca o 2/3. **Dochází k aktivaci komplementu, k antigenní modulaci vazbou autoprotilátek na AChR**. Lze nalézt fragmenty C3 složky komplementu, terminální lytické složky komplementu a membránu atakujícího komplexu (MAC). Antigenní modulační reakce, ke které dochází obsazením dvou sousedních AChR protilátkami, vede k akcelerované endocytóze a degradaci AChR. Může dojít i k funkčnímu bloku receptorů, bez změny strukturálních. K tomuto mechanismu dochází např. u myastenické krize.

V současné době lze podle současných znalostí členit MG do několika skupin dle přítomnosti protilátek, histopatologických změn v oblasti thymu, věku manifestace a odpovědi na terapii (Tab. 1).<sup>(4)</sup> Nejlépe prozkoumanou je séropozitivní **MG s časnou manifestací**. Vyskytuje se u pacientů do 45 let věku s převahou

žen oproti mužům, typickým nálezem je folikulární hyperplazie thymu. Ta je charakterizována přítomností **početných germinálních center**, formovaných B-lymfocyty v perivaskulárních prostorách na hranici dřene a kůry thymu. Aktivace B-lymfocytů je stimulována proliferací indukujícím ligandem (APRIL) a B-buňky aktivujícím faktorem (BAFF). V těchto oblastech se nacházejí **thymické myoidní buňky**, které nejsou schopné prezentovat antigenní epitopy T-lymfocytům. V thymech pacientů s MG se však vyskytují thymické buňky v úzkém kontaktu s **dendritickými buňkami**, které prezentují antigenní epitopy AChR reaktivním T-lymfocytům. Navíc se v hyperplastickém thymu nacházejí prozánětlivé cytosiny (IL-12, interferon gama, IL-1 a IL-6). T-lymfocyty jsou stimulovány chemokiny, např. CXCL10. Na podkladě těchto pozorování je v současnosti posuzována role thymu v patogenezi MG následovně: nejdříve dochází v thymu k indukci exprese AChR, která následuje po uvolnění AChR z thymických myoidních buněk pravděpodobně po jejich buněčné smrti a následné fagocytóze uvolněného AChR thymickými antigen prezentujícími buňkami. Dalším krokem je rozpoznání fragmentů AChR specifickými autoreaktivními CD4+ T-lymfocyty, které vyzrávají v thymu. Tyto buňky po opuštění thymu stimulují B-lymfocyty – jak v thymu, tak i na periférii – k produkci autoprotilátek.

**U séropozitivních pacientů s pozdní manifestací** je vyšší zastoupení mužů.

**Tab. 1** Imunopatologická klasifikace myasthenia gravis

	SPMG		MGAT	SNMG	SNMG s MuSK protilátkami
	s časnou manifestací	s pozdní manifestací			
výskyt v %	20–25 %	40–45 %	10–15 %	8 %	7 %
věk při vzniku	< 45 roků	> 45 roků	každý věk (nejčastěji 40–60)	každý věk	každý věk, nejčastěji mladí
muži : ženy	1 : 3	2 : 1	1 : 1	1 : 1	1 : 4
autoprotilátky	proti AChR	proti AChR, někdy proti titinu	proti AChR, titinu, RyR	žádné	žádné proti AChR, pozitivní proti MuSK
thymus	hyperplazie	atrofie	thymom	nejčastěji hyperplazie	normální nález
reakce na TE	obvykle dobrá	nedostatečná	variabilní	obvykle dobrá	nedostatečná
reakce na IS	dobrá	velmi dobrá	dobrá	obvykle dobrá	uspokojivá

SPMG – séropozitivní myasthenia gravis  
MGAT – myasthenia gravis asociovaná s thymomem  
SNMG – séronegativní myasthenia gravis  
MuSK – svalově specifická tyrozinkináza

TE – thymektomie  
IS – imunosupresiva  
AChR – acetylcholinový receptor  
RyR – ryanidinový receptor

U starších nemocných se mohou kromě protilátek proti AChR vyskytovat i antistriální protilátky s nejasným imunopatologickým významem. Brzlík je u těchto pacientů atrofický.

Zvláštní skupinou je **MG asociovaná s thymomem (MGUS)**. Thymomy se vyskytují u MG cca v 10–15 %. Naopak 30 % thymomů je asociováno s různými autoimunitními chorobami. MG se může manifestovat i u pacientů po předchozím odstranění thymomu. U thymektomie, prováděné u manifestní MG, většinou nedochází ke klinické remisi. Thymomy neexprimují myoidní buňky, imunopatologické mechanismy probíhají extrathymicky. U MGUS se nacházejí protilátky proti AChR téměř ve 100 %, navíc jsou velmi často exprimovány protilátky proti ryanodinovému receptoru, titinu a některým cytokinům.

Nepřítomnost protilátek je typická **pro séronegativní MG**. Pro autoimunitní etiologii svědčí, že reaguje na imunopresivní a imunomodulační postupy (výměnná plazmaferéza), někteří nemocní profitují z thymektomie. V thymu jsou u některých pacientů nacházeny tzv. „thymitis like“ infiltráty. Jedná se o podobné změny jako folikulární hyperplazie u séropozitivních pacientů, počet germinálních center je ale nižší. Předpokládá se existence nízkofinitních protilátek proti AChR, které není možné v současné době detekovat.

V r. 2001 byla ze skupiny séronegativních MG vyčleněna skupina s **protilátkami proti MuSK**. Nacházejí se cca u 40 % séronegativních pacientů. O autoimunitní etiologii svědčí zlepšení po plazmaferéze a imunopresivní léčbě, je možný přenos v experimentu na jiné zvíře a je popsán maternální přenos na novorozence. Na rozdíl od AChR+ pacientů nedochází na postsynaptické membráně k destruktivním procesům, počet AChR není redukován. Patologické změny thymu nejsou patrné, thymektomie není u těchto nemocných indikována.<sup>(5)</sup>

## GENETICKÉ VLIVY

MG je polygenní onemocnění. Je zřejmé, že u pacientů s MG bělošské populace s thymickou folikulární hyperplazií je vyšší frekvence holotypu A1, B8, DR3. U nemocných s nálezem protilátek proti MuSK byl nalezena asociace s HLA DR14-DQW5, zatímco žádná asociace s HLA antigeny nebyla nalezena u nemocných s thymomy. V poslední době probíhá intenzivní výzkum genů mimo HLA systém. Zájem se soustředí na gen kódující alfa pod-

jednotku AChR. **Genetický polymorfismus genu CHRNA** může souviset se zvýšenou náchylností některých jedinců k onemocnění. **CHRNA** exprese koreluje s hladinou **autoimunitního regulátoru AIRE**. Tento gen kóduje jaderné proteiny, které se účastní regulace potenciálně autoreaktivních buněk. Pozornost se obrací i k dalším kandidátním genům – např. pro CTLA, ADRB2, IL-1beta, IFN gamma apod.

## VLIVY ZE VNÍHO PROSTŘEDÍ

K indukci MG může dojít v souvislosti s některými léky. Nejznámější je manifestace po podání **D-penicilaminu**, který obsahuje reaktivní thiolové skupiny schopné modifikovat autoantigeny a ty pak mohou u geneticky predisponovaných jedinců indukovat MG.

Velký vliv na možnou manifestaci MG mají některá **infekční agens**. Největší pozornost se obrací k výzkumu potenciální role herpetických virů, např. EBV, nebo poliovirů. Viry mohou spouštět tkáňově specifickou autoimunitní odpověď, tzv. bystander aktivací.

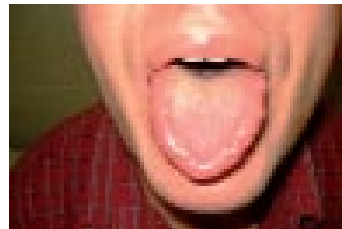
## Průběh onemocnění a klinický obraz

Že je MG heterogenní onemocnění, je zřejmé nejen z imunopatogeneze, ale i klinického obrazu. MG je charakterizována svalovou slabostí a unavitelností kosterního svalstva, která se akcentuje po zátěži a zlepšuje se po odpočinku.

U části nemocných probíhá choroba fulminantně tak, že během několika týdnů dospěje k těžké generalizované slabosti včetně svalů orofaryngeálních a respiračních. Jindy se rozvíjí zcela plíživě, řadě lehkých příznaků nevěnuje pozornost pacient ani lékař.

Již diagnostikovaná a léčená MG má různou prognózu:

- Kolem 20 % pacientů dosáhne během prvních 2 let **kompletní klinické remise** bez farmakologické podpory. Pravděpodobnost výskytu další exacerbace nedosahuje ani 1 %. Většina těchto pacientů spadá do skupiny mladých pacientů po thymektomii s nálezem folikulární hyperplazie.
- U další skupiny nemocných lze dosáhnout **klinické remise s farmakologickou podporou s možností občasných sporadických exacerbací**.
- U části nemocných závislých na trvalé medikaci zůstává **trvalé klinické reziduum**, které může významně snižovat kvalitu života.



Obr. 2 Atrofie jazyka u MuSK pozitivní MG

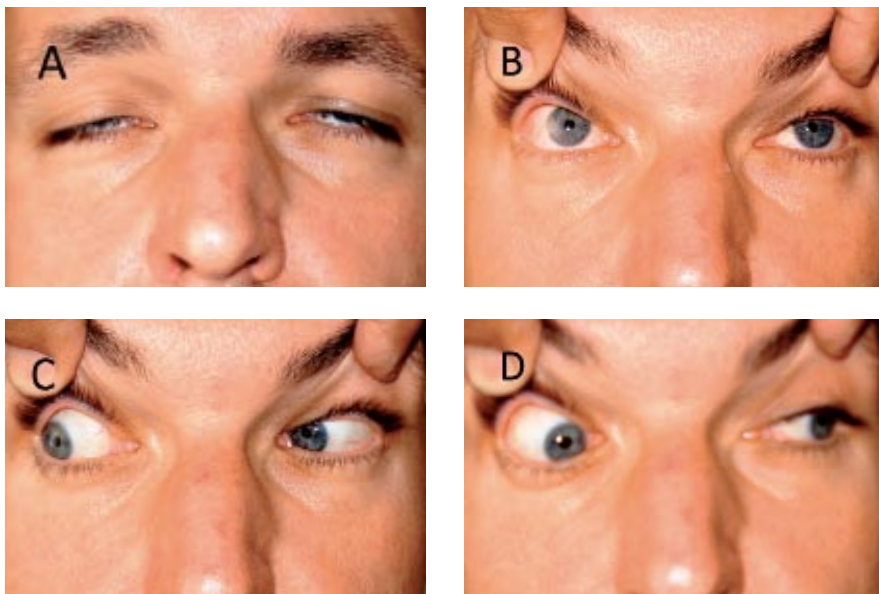
- Zbytek pacientů je **refrakterních ke klasické léčbě s častými exacerbacemi a vysokým rizikem myastenické krize**.

**Nejčastější příčinou manifestace či zhoršení MG jsou respirační či jiné infekce, stres, podání rizikových léků nebo očkování a operační zátěž.** U žen může dojít ke zhoršení v souvislosti s těhotenstvím, častěji po porodu nebo v souvislosti s menstruací. Větší tendenci ke komplikacím mají pacienti s interními a autoimunitními komorbiditami.

K příznakům MG nepatří bolesti ani poruchy citlivosti. Reflexy šlachookosticové jsou zachovány. Svalové atrofie jsou někdy patrné v pozdních fázích choroby (v oblasti proximálních svalů), nebo se mohou vyskytovat v oblasti jazyka a mimického svalstva u MG s protilátkami proti MuSK (Obr. 2).

MG obvykle začíná fokálními příznaky z postižení jedné svalové skupiny. Během několika týdnů, měsíců či dokonce několika let se svalová slabost šíří do dalších svalových skupin. **Predilektně jsou postiženy svaly extraokulární, mimické, orofaryngeální, šíjové, horních i dolních končetin a svaly respirační.** V 75 % případů je iniciálním příznakem slabost extraokulárních svalů, v 15 % oslabení svalstva kraniálního a šíjového, v 10 % svalů pletencových. Během prvního roku onemocnění se u 70 % pacientů s generalizovanou formou MG objeví slabost orofaryngeálních nebo šíjových či pletencových svalů, u 67 % pacientů dosahuje v této době onemocnění svého maxima. Až u 20 % nemocných se může projevit myastenická krize. 20 % nemocných trpí fokální formou, nejčastěji tzv. okulární myastenii.<sup>(6)</sup>

**OČNÍ PŘÍZNAKY, OKULÁRNÍ MYASTHENIA GRAVIS**  
Nejčasnějšími a současně nejčastějšími příznaky MG je oslabení okohybných – extraokulárních svalů (EOM). Trvalým obtížím spojeným s občasnou **ptózou a/nebo diplopií** pacienti nemusí věnovat pozornost. Na mírnou ptózu, kdy horní víčko nepřekrývá zornici o více než 25 %,



**Obr. 3** Pacient s oční formou MG. A – oboustranná ptóza, B – při pohledu vzhůru oslabení obou horních přímých svalů, C – oslabení m. rectus bulbi medialis vlevo při pohledu doprava, D – stejný nálezn při pohledu doleva.

jsou lidé upozorněni spíše svým okolím. Pokud nedojde ke generalizaci do dvou let, lze mluvit o čistě **oční formě myastenienie (OMG)**. Patologické elektrofyziologické nálezy na jiných než EOM nejsou žádným prediktivním faktorem následné generalizace stejně jako absolutní titry protilátek proti AChR.

Ptóza bývá v naprosté většině případů asymetrická, bez preference dominujícího oka. V ojedinělých případech můžeme pozorovat oslabení jediného EOM, např. imitujícího parézu n. oculomotorius. Ve většině případů jde o postižení více EOM. Tyto parézy nezapadají do žádné klasické léze mozkových nervů či parézy pohledu. Někdy je zjevný strabismus. Nikdy nepozorujeme změny zornic a poruchy zornicových reakcí. Velmi časté je oslabení vnitřních očních přímých svalů s poruchou konvergence. U žádných známých chorob kromě myastenienie nepozorujeme postižení dolního přímého očního svalu. Občas pozorujeme i nystagmus, který je v tomto případě okuloparetický. Někdy může klinický nálezn imitovat vnitřní internukleární oftalmoplegie. Důležité je pozorování, že ptóza je proměnlivého charakteru. Nemocní si pomáhají zakláněním hlavy, zdviháním víčka prsty. V případě diplopie, která nikdy není monokulární, nemocní naklánějí hlavu, aby dvojitě vidění kompenzovali. Dalším řešením je pro pacienty mhouření jednoho oka či jeho zakrývání rukou. U pacientů s kolísající ptózou a/nebo diplopií dochází ke zvýraznění jejich obtíží v odpoledních a večerních hodinách, po fyzické zátěži či během stresové zátěže. Dalším

provokujícím faktorem je oslnění, klasicky při noční jízdě autem světlými protijedoucích aut. Naopak po spánku, odpočinku dochází ke zlepšení obtíží. Nálezn typický pro oční příznaky MG je na Obr. 3.

#### PŘÍZNAKY Z OSLABENÍ SVALŮ OROFARYNGEÁLNÍCH

**Oslabení svalů orofaryngeálních** je závažným příznakem vzhledem k **riziku aspirace**. Progrese oslabení této svalové skupiny hrozí rozvojem **myastenické krize**. Klinické příznaky se projevují **dysfagií, dysartrií, slabostí šijového svalstva a oslabením mimiky**. Jde o svaly inervované n. V, VII, a IX-XII.

Jedním z nápadných příznaků je oslabení rtů, způsobující zpětné vytékání tekutin z dutiny ústní, neschopnost sání a pití tekutin brčkem (Obr. 4). Oslabení žvýkacích svalů souvisí s nemožností rozkousat tužší sousta. Typické je zhoršení při současné artikulaci. Zbytky rozžvýkané potravy nelze oslabeným jazykem posunout do nosohltanu. Vážně polykání. Nemocní v pokročilejších případech nejsou schop-



**Obr. 4** Oslabení m. orbicularis oris, vytékání tekutin z úst

ni spolknout ani vlastní sliny. Tekutiny mohou regurgitovat nosem, pevná lepidla sousta ulpívají na sliznici nosohltanu. Drobná sousta a tekutiny mohou penetrovat sugbloticky nebo způsobit „tichou“ nebo zjevnou aspiraci s rozvojem bronchopneumonie. Hůře jsou polykána teplá sousta, pacienti preferují studené jídlo. Důležitý symptom, korelující s tíží dysfagie, je pokles hmotnosti.

**Dysartrie** často dysfagii doprovází, vzácně se může manifestovat samostatně. Bývá narušeno vyslovování retnic, hlásek s pomocí jazyka. Řeč má šišlavý nebo huhňavý akcent. Zhoršení dysfagie a dysartrie je evidentní ve stresové situaci. Během artikulace se zhoršuje kousání a polykání, naopak během jídla se objevuje dysartrie. Ve vzácných případech se objeví dysfonie jako příznak slabosti hlasivek.

Myastenická **hypomimie** má svérázný charakter. Je „ztuhlá“ mimika, bývá patrný oboustranný lagoftalmus, úsměv je „vertikální“. Nedokonalý uzávěr víček způsobuje zatékání mýdla či šamponu do očí (Obr. 5). Počínající slabost bulbárního svalstva může být nemocnými interpretována jako pocit tuhnutí v obličejí nebo tupost rtů a jazyka.

**Postižení šijových svalů** se manifestuje v převážně většině slabostí **extenzorů** oproti flexorům. Slabost flexorů je však více obtěžující, pacientům přepadává hlava dopředu (dropped head syndrom).

#### PŘÍZNAKY Z OSLABENÍ SVALŮ NA KONČETINÁCH

**Slabost paží, prstů nebo dolních končetin** bývá iniciálním příznakem zejména u mladších pacientů. Ve většině případů bývá postižení svalů proximálních. Častější je slabost svalstva pletence pažního. Nemocní se rychle unaví při činnosti ve vzpažení, dokonce nejsou schopni vykonávat běžné činnosti související s osobní hygienou (česání, holení, čištění zubů).

U mladých pacientů bývá oslabení dolních končetin dokonce i úvodním příznakem MG. U těchto jedinců se dosta-



**Obr. 5** Lagoftalmus

ví náhlá slabost, dokonce i s pády při sportu, při jízdě na kole, nastupování do tramvaje apod. Tyto příznaky jsou pro pacienta i lékaře nevysvětlitelné, vzhledem k normálnímu objektivnímu neurologickému nálezu.

## MYASTENICKÁ KRIZE

Myastenická krize (MK) je **život ohrožující stav** daný selháním svalů bránice a pomocných respiračních svalů vedoucím k nutnosti zavést umělou plicní ventilaci.<sup>(7)</sup>

**Riziko vývoje MK je cca 20% v prvních 2 letech po začátku onemocnění, a to zejména u pacientů:**

- nad 60 let věku;
- s přidruženými interními chorobami, zejména CHOPN, ICHS, arteriální hypertenzí apod.;
- s refrakterní formou onemocnění;
- s již prodělanou MK.

**Mezi hlavní rizikové faktory vedoucí k vývoji MG patří:**

- respirační infekce;
- progresi MG s rychlým vývojem oslabení orofaryngeálních svalů (malnutrice, hypohydratace);
- náhlý psychický stres;
- náhlé nasazení či vysazení vyšších dávek kortikosteroidů;
- podání rizikových léků.

**MK se může vyvinout velmi rychle, během několika desítek minut nebo pomalou progresí generalizované slabosti, zejména spojené se slabostí orofaryngeálních svalů.** Náhlá zástava dýchání je spojena s rychlým poklesem saturace krve kyslíkem. Do 4–5 minut hrozí anoxická srdeční zástava. Neodkladná resuscitace vyžaduje především **umělou plicní ventilaci (UPV)**, v improvizovaných podmínkách dýcháním z úst do úst nebo ambuvakem. Při postupném vývoji MK je dominantní subjektivně vnímaný pocit dušnosti poněkud častěji expirační než inspirační. Je spojen s úzkostí, psychickým neklidem, nikoli psychomotorickou agitovaností. Situaci zhoršuje nemožnost úspěšného vykašlání hlenů, což s hypoventilací vede k rozvoji časných atelektáz a bronchopneumonie. Nejdůležitější objektivně změřenou veličinou, měřenou ventilometrem, je usilovná dechová kapacita (forced vital capacity – FVC). Normální hodnota FVC je 60–65 ml/kg. Hodnota nižší než 30 ml/kg je vysoce varovná, 15 ml/kg je jednoznačnou indikací k UPV. Další důležité ventilační hodnoty, které je vhodné monitorovat, je negativní inspirační tlak (negative inspirative force – NIF).

Kritický je pokles pod 20 cm H<sub>2</sub>O z normální hodnoty nad 70 cm H<sub>2</sub>O a pozitivní expirační tlak (positive expiratory force – PEF), normální hodnota je nad 100 cmH<sub>2</sub>O, kritická je pod 40 cmH<sub>2</sub>O. Ventilační hodnoty se považují za více vypovídající než vyšetření krevních plynů a aktuální saturace O<sub>2</sub>. Intubaci lze provést bez použití periferních myorelaxancií, důležité je zklidnění pacienta, který je při vědomí. Po zavedení UPV je doporučeno vysadit inhibitory cholinesterázy (ICHE), kromě jiného i k prevenci závažných kardiálních komplikací.

V úvodu UPV je výhodnější objemově řízená nebo podporovaná ventilace, u které lze nízkými a přitom účinnými inspiračními tlaky postupně rozepnout atelektické ostrůvky plicní tkáně. Postupně lze přejít na tlakově podporovanou ventilaci s malým počtem SIMV (synchronised intermittent mandatory ventilation) s PEEP (positive end-expiratory pressure) distenčního rázu.

V průběhu MK je samozřejmostí monitorace vnitřního prostředí, oběhových a respiračních funkcí. Elektrolytová dysbalance může zhoršit nervosvalový přenos. Pacienti s MG mají tendenci k noční bradykardii. Nesmírně důležitá je ošetrovatelská péče a kontakt s okolím. Jakmile je to možné, je potřebné umožnit komunikaci pomocí písemných vzkazů. Rehabilitace, případně psychoterapie, jsou nedílnou součástí péče o pacienta s MK.

MG trvá nejčastěji 10–14 dnů. V případě, že klinický stav a ventilační parametry neumožňují spontánní ventilaci, je nutné při perspektivě delší UPV provést tracheostomii. Tato situace nastává u starších polymorbidních pacientů, u nichž nastávají komplikace.

Odpojování od ventilátoru (weaning) je postupný proces. Pacient by měl být plně informován o dalším postupu. Je možné redukovat počet SIMV vdechů, využít bifázickou ventilaci pozitivním přetlakem (biphasic positive airway pressure ventilation – BiPAP) nebo střídavě odpojení od ventilátoru na polomasku s nebulizací a nízkým přívodem O<sub>2</sub>. Kritériem pro extubaci je plný stav vědomí, zlepšení svalové síly (udržení hlavy a končetin nad podložkou), FVC vyšší než 25 ml/kg, event. další ventilační kritéria. Pacient musí být stabilizován hemodynamicky, všechny event. komplikace musí být kompenzovány. O strategii weaningu může napovědět reakce na parenterální podání neostigminu. Odpojení od ventilátoru by mělo

být provedeno v ranních hodinách po podání malé dávky ICHE.

Respirační selhání může být vyvoláno i **cholinergní krizí (CHK)**. Ta se může dostavit neuváženým navýšením ICHE. Diskutabilní je odlišení CHK a MK podáním testovací dávky neostigminu. CHK se projevuje nápadnou miózou, bradykardií, extrémní salivací a bronchiální sekrecí, někdy i fascikulacemi. V praxi se můžeme setkat i s krizí smíšenou.

## MYASTENIE S PROTILÁTKAMI PROTI MUSK

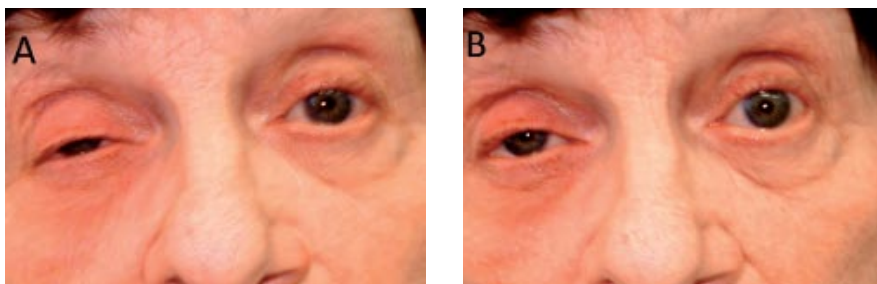
Pacienti s protilátkami proti MuSK mají odlišný fenotyp oproti nemocným bez těchto protilátek. Mají obvykle těžší průběh a jsou častěji refrakterní ke klasické léčbě než jiné formy generalizované MG. Tito nemocní mají **dominující postižení bulbárního svalstva, častější recidivy a větší tendenci k manifestaci myastenické krize** (v 35–80 %). V literatuře jsou popisovány 3 klinické fenotypy. Nejčastěji je zastoupen vzorec s rychlou progresí dysfagie, dysartrie a lehčím postižením EOM. U více než 50 % pacientů se dostaví myastenická krize. Velmi časté jsou atrofie jazyka a mimického svalstva. Druhý vzorec je charakteristický dominujícím postižením svalstva šíjového, pletence pažního a respiračního. 3. vzorec je totožný jako u MG s protilátkami proti AChR.<sup>(8)</sup>

## Diagnostika

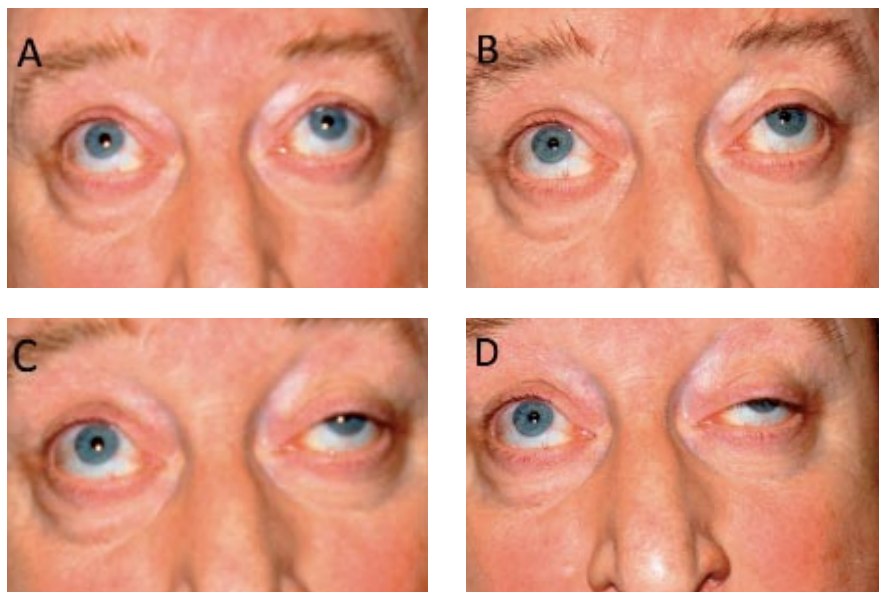
### KLINICKÁ DIAGNOSTIKA

Základním pilířem klinické diagnostiky je podrobná anamnéza. Je třeba se zaměřit na specifické rysy onemocnění a cíleně pátrat po prvních příznacích, které lze někdy vystopovat i před řadou let a kterým pacient ani nevěnoval pozornost. Je důležité pátrat po případném kolísání obtíží, provokujících vlivech a vývoji jednotlivých příznaků. Všíáme si zejména závislosti subjektivních obtíží na chronickém stresu či předchozí fyzické zátěži. Pátráme po předchozích infekcích, očkování, nasazení nových léků, vlivu menstruačního cyklu apod. Již při rozhovoru s pacientem si můžeme všimnout určitých typických známek choroby, např. kolísající ptózy, narůstající dysartrie či poklesu hlavy. Oslabená mimika může vyvolávat dojem deprese.

Klasické neurologické vyšetření je nutné zejména k odlišení jiných chorob, které mohou mít podobné příznaky jako MG.



Obr. 6 Reparační farmakologický test. A - klidový stav, B - stav po aplikaci neostigminu.

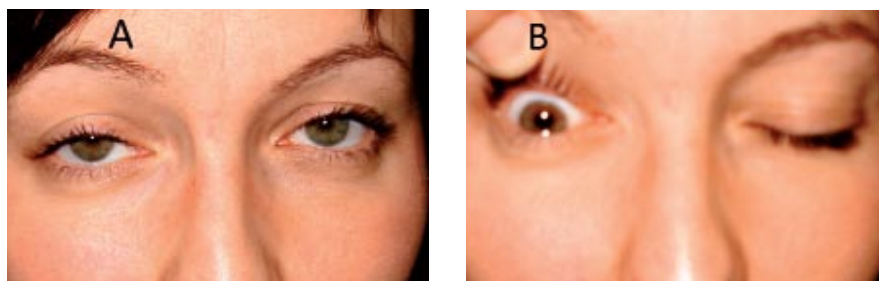


Obr. 7 Simsonův test. A - usilovný pohled vzhůru, B - horní víčko v kontaktu s duhovkou po 10 s, C - víčko překrývá zornici o více než 50 % po 20 s, D - výrazná ptóza, víčko překrývá celou zornici po 30 s.

Všímáme si zejména zornic a jejich reakcí, symptomů, které mohou svědčit pro lézi v zadní jámě lební. Jakákoliv centrální symptomatologie vylučuje nervosvalovou poruchu. Pozornost je nutné zaměřit i na postižení periferních nervů (strabismus, okohybnou poruchu, která neodpovídá paréze pohledu nebo postižení n. III, IV a VI, lagoftalmus s Bellovým příznakem, hypomimii, atrofii jazyka apod.).

Diagnózu MG není možné stanovit jen na základě objektivního neurologického vyšetření, které bývá většinou zcela normální. Naopak speciální provokační

nebo reparační testy mohou ozřejmit důvod pacientových obtíží. Jsou tedy prvním krokem pro stanovení diagnózy MG, zejména pokud se jedná o onemocnění s typickou prezentací. Zatímco reparační testy zlepšují manifestní zánikové příznaky, zátěžové provokační testy mají za cíl manifestaci subklinické svalové slabosti. Při podezření na manifestní či latentní svalovou slabost myastenického typu je třeba diagnózu ověřit vyšetřením laboratorním. Klinické testy se provádějí v klidném prostředí s konstantní teplotou. Negativní nálezy při provedení speciálních vyšetřovacích testů diagnó-



Obr. 8 Gorelickův test. A - klidový stav, B - pasivní zdvihnutí víčka s větší ptózou, pokles kontralaterálního víčka.

zu MG zpochybňují, ale nikterak jí nevyklučují.

• Testování EOM: předpokladem provedení **reparačního farmakologického testu** (Obr. 6) je zjevná jednostranná nebo oboustranná ptóza a/nebo oslabení jednoho nebo více extraokulárních svalů. Klasický farmakologický test se provádí aplikací edrofonie (Tensilon), který u nás není dostupný. Lze proto alternativně provést test s aplikací neostigminu (Syntostigmin). Po předchozí aplikaci atropinu 0,3–0,4 mg u dospělých či 0,01–0,02 mg/kg hmotnosti u dětí subkutánně aplikujeme po 10 min 1,0–1,5 mg, u dětí 0,1–0,2 mg neostigminu intramuskulárně.<sup>(5)</sup> Pozitivní efekt lze pozorovat nejdříve po 30 min, může přetrvávat další 2–3 h. Falešně pozitivní farmakologické testy se mohou objevit při Lambert Eatonově syndromu (v 37 %), onemocnění motoneuronu, mitochondriálních encefalomyopatiích a při kmenových tumorech. Přestože nežádoucí účinky byly pozorovány pouze v 0,16 % případů, osvědčují se testy zátěžové, které mají podobnou senzitivitu.

Při vyšetření **Simsonovým testem** (Obr. 7) pacient usilovně fixuje pohled vzhůru. Do 60 s dochází k manifestaci latentní ptózy nebo akcentaci ptózy manifestní. Alternativou manifestace nebo akcentace ptózy je usilovný pohled laterálně, kdy test je výraznější na straně abdukujícího oka. **Gorelickův test** je specifický pro MG. Víčko, kde je větší ptóza, pacientovi zvedneme, po několika vteřinách dochází k rychlému poklesu víčka druhostranného (Obr. 8) Vysvětlením tohoto jevu je Heringovo pravidlo rovnoměrné inervace. Při oboustranné ptóze dochází ke zvýšení centrální inervace. Pasivním zdvihnutím méně pokleslého víčka dojde ke snížení inervaci obou, a tím poklesu i druhého. „**Ice pack**“ test je asi nejznámějším reparačním klinickým testem v diagnostice OMG. Nad zavřené ptotické víčko přiložíme kostku zabaleného ledu nebo mražený gel, po 60 s se víčko zvedne.

• Testování mimických, orofaryngeálních a šíjových svalů: oslabení mimických svalů ozřejmíme testováním síly musculus orbicularis oculi, u myastenického pacienta je uzávěr víčka nedokonalý. Podobně testujeme sílu musculus orbicularis oris, kdy se pacient pokouší špulit ústa, zapískat, nafouknout tvář. Sílu žvýkacích svalů lze posoudit po předchozím opakovaném stisknutí čelistí. K manifestaci latentní dysartrie lze vy-

užít u nás klasického Seemanova testu. Pacient počítá do 50, sledujeme, zda se objeví poruchy artikulace. U nemocného s bulbární symptomatologií je nutné se přesvědčit o kvalitě polykání. Pro MG je typická **regurgitace tekutin nosem**, hrozí riziko aspirace. Rtg polykacího aktu není příliš přínosný, neboť u MG je postižena orální a faryngeální fáze polykání. K objektivizaci dysfagie je možné provést endoskopickou fibroskopii (fiber-optic endoscopic evaluation of swallowing – FEES). V rámci diferenciální diagnostiky dysfagií je vhodné provést FEES před a po aplikaci neostigminu. K vyloučení tzv. tiché aspirace, kterou jsou nemocní s MG s bulbární symptomatologií ohroženi, lze tuto metodu využít i k monitoraci kvality polykání u nemocných v kritických stavech. Slabost svalstva šíjového (flexorů šíje, inervovaných n. XI) lze ozřejmit testy na výdrž vleže. Pacient elevuje hlavu ve 45 stupních nad podložkou, sledujeme případný pokles. U zdravé osoby lze hlavu udržet v elevaci více než 120 s.

- Testování svalstva horních a dolních končetin: osoba bez příznaků slabosti pletencových svalů na horních končetinách udrží paže v abdukci a pronaci více než 240 s. Myastenická slabost se projeví postupným poklesem často asymetrickým, někdy můžeme nejprve pozorovat třes či chvění paží. Akrální slabost můžeme objektivizovat ručním dynamometrem. Normální hodnoty stisku jsou u mužů pro dominantní ruku více než

45 kg, pro nedominantní ruku více než 35 kg, u žen pro dominantní ruku více než 30 kg, pro nedominantní ruku více než 25 kg. Vyšetření dolních končetin spočívá v udržení končetin v jejich elevaci (flexe v kyčli) nad podložkou déle než 100 s nebo ve zkoušce šikmých bérců, kdy pacient vleže udržuje dolní končetinu v postavení 45 stupňů nad podložkou.

- Vyšetření respiračního svalstva bylo popsáno výše.

Pro účely klinických studií byla vypracována Americkou nadací pro myasthenia gravis (MGFA) škála, měřící parametry ve 13 svalových skupinách ve 3 stupních. Škála je však užitečná i v klinické praxi pro monitoraci klinického průběhu. Skóre se může pohybovat od 3 do 39 (Tab. 2).

## ELEKTROFYZIOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ

Repetitivní stimulace (RS) a detekce dekrementu jsou základními vyšetřovacími technikami při poruchách nervosvalového (NS) přenosu. Používají se nízké frekvence 2–3 Hz.

U RS je absolutním předpokladem **technika bez jakýchkoli artefaktů**, které často vedou k falešně pozitivním nálezům. Pozice stimulačních i registračních elektrod je stejná jako při klasické neurografii. Používá se supramaximální stimulace (> 25–50 %). Vyšší intenzita stimulace nebo dlouhé trvání stimulu jsou jednak dost bolestivé a jednak zvyšují riziko pohybových artefaktů.

Dobrou **fixací** je nutno **zabránit pohybu** jak stimulačních, tak registračních elektrod. 12–24 h před vyšetřením je třeba vysadit inhibitory cholinesterázy. Za nejvhodnější volbu svalu se doporučuje jako první volba m. anconeus/n. radialis a m. trapezius/n. accessorius, které jsou technicky jednoduché a relativně senzitivní. Při faciobulbární lokalizaci je vhodné vyšetření m. nasalis nebo frontalis a stimulace n. facialis. Při negativním nálezu můžeme doplnit vyšetřením m. deltoideus/n. axillaris – stimulace z Erbova bodu, který je sice poměrně senzitivní, ale pro pacienty dost nepříjemný a je třeba dobře končetinu imobilizovat, abychom zabránili pohybovým artefaktům. Pro potvrzení poruchy NS přenosu by měl být dekrement přítomen alespoň na třech svalech. Důležitá je **teplota** vyšetřované oblasti. Zvýšená teplota obecně zhoršuje myastenické potíže a ochlazení naopak zlepšuje. Je proto třeba udržovat teplotu vyšetřované oblasti kolem 33 °C. Menší dekrement by nemusel být při vyšetřování chladné oblasti detekovatelný.

Za **dekrement** je považován konstantní a reprodukovatelný pokles amplitudy a arey sumačního akčního potenciálu (CMA) a je definován jako procentuální změna, která srovnává amplitudu a areu CMAP mezi prvním a čtvrtým potenciálem. Změna amplitudy by měla korespondovat se změnou arey CMAP. Zjištěný dekrement nad 10 % se považuje za signifikantní, nad 5 % za suspektní,

**Tab. 2** Kvantitativní myastenické skóre

Stupeň	0	1	2	3
dvojité vidění při pohledu do strany (s)	61	11–60	1–10	spontánně
ptóza (pohled vzhůru) (s)	61	11–60	1–10	spontánně
mimické svaly (musculus orbicularis oculi)	normální síla při zavírání očí	úplně zavře, určitá slabost, schopen odporu	úplně zavře, není schopen odporu	nezavře úplně
polykání (1 dcl)	normální	minimální kašel	těžký kašel, zaskakování, nosní regurgitace	neschopen polknout
hlasitá řeč (počítá do 50, začátek dysartrie)	žádná	30–49	10–29	do 9
rozpažení PHK (90 st., vsedě) (s)	240	90–239	10–89	0–9
rozpažení LHK (90 st., vsedě) (s)	240	90–239	10–89	0–9
FVC, % tabelované hodnoty	80 a více	65–79	50–64	pod 50
stisk PHK (kg)				
muž	45 a více	15–44	5–14	0–4
žena	30 a více	10–29	5–9	0–4
stisk LHK (kg)				
muž	45 a více	15–44	5–14	0–4
žena	30 a více	10–29	5–9	0–4
zvedání hlavy vleže (45 st.) (s)	120	30–119	1–29	0
PDK elevace vleže (45 st.) (s)	100	31–99	1–30	0
LDK elevace vleže (45 st.) (s)	100	31–99	1–30	0



pokud splňuje následující kritéria: musí být **konstantní, reprodukovatelný** (tj. stejný musí být přítomen i při opakování RS po určitém klidovém období) a mít **charakteristický typ („pattern“)**. Začíná vždy již od 2. odpovědi, kde je obvykle pokles největší, a pokračuje postupně do 4.–5. odpovědi.

Při průkazu klidového dekrementu je vhodné doplnit **funkční zkoušky**. Opakujeme RS po krátkodobé maximální izometrické kontrakci vyšetřovaného svalu (10–20 s podle kondice svalu), která navodí **postaktivacíni facilitaci**, dekrement se krátkodobě zmenší a za 1–3 min se opět vrátí k původní hodnotě nebo může být i větší – **postaktivacíni exhausce**. Vždy analyzujeme iniciální amplitudu, dekrement, amplitudu a dekrement po aktivitě a následně za 1 a 3 min.

Při negativním klidovém dekrementu a klinickém podezření na MG můžeme doplnit **aktivační test prodlouženou maximální izometrickou kontrakcí** – 1 min – a následnou RS v 1–2min intervalech. Lze tak navodit postaktivacíni exhausci a dekrement, maximum obvykle kolem 2–4 min po ukončení kontrakce. Jeho hlavní výhodou je jednoduchost a možnost použití na všech testovaných svalech.<sup>(9)</sup>

SFEMG (vyšetření nervosvalového jiteru metodou EMG jednotlivého vlákna) registruje elektrickou aktivitu, která je generována jedním svalovým vláknem, takže mohou být studovány interakce mezi jednotlivými svalovými vlákny téže motorické jednotky (MJ). SFEMG se provádí buď při volní aktivaci svalů, nebo axonální mikrostimulací. Hodnocenými parametry jsou individuální **jittery** jednotlivých párů (u volní kontrakce) nebo plotének (při stimulační metodě). Za **abnormní** se považuje **zvýšení individuálního jitteru nebo přítomnost blokování u > 10 % párů nebo plotének nebo zvýšení průměrného jitteru**.

U MG je SFEMG paraklinickým testem s nejvyšší senzitivitou, při kombinaci vyšetření mimických a paretických svalů dosahuje u generalizované MG 95–100 % a okulární MG 80–88 %. Není ovlivněna medikací inhibitory cholinesterázy. SFEMG se zpravidla volí jako primární diagnostický test u nemocných s okulární myastenii, u ostatních nemocných se provádí jako sekundární vyšetření, když je klinické podezření na MG, ale RS je negativní nebo nehodnotitelná. SFEMG je vysoce senzitivní u různých neuromuskulárních poruch, ale není specifická pro MG ani jiné poruchy NS přenosu.

## vyšetření protilátek

Vyšetření protilátek proti AChR patří mezi rutinní diagnostické metody. Při jejich nepřítomnosti doplňujeme vyšetření protilátek proti MuSK. Absolutní hladina protilátek nekoreluje s tíží onemocnění, v některých případech však klesá v souvislosti se zlepšením klinického stavu.

## vyšetření CT mediastina

Radiodiagnostické vyšetření slouží k vyloučení event. přítomnosti thymomu v oblasti horního předního mediastina. Kontrolní vyšetření je doporučeno provádět u pacientů po extirpaci thymomu s vyloučením jeho recidivy či u pacientů léčených konzervativně, protože se thymom může objevit i několik let po manifestaci MG.

## diagnostická kritéria a diferenciativní diagnóza

Vzhledem k výrazné klinické heterogenitě neexistuje konsenzus mezinárodně akceptovaných diagnostických kritérií. Pokusem o jednoznačné vymezení choroby je návrh diagnostických kritérií podle Firmana z r. 2009.<sup>(10)</sup>

A. Charakteristické znaky a symptomy

### Jedna či více z následujících možností:

1. diplopie, ptóza, dysartrie, obtížné žvýkání, obtížné polykání, svalová slabost se zachovanými šlachookosticovými reflexy a méně často slabostí krku, končetin a svalů trupu;
2. zvýšená slabost během zátěže a opakovaného pohybu s částečným zlepšením síly po odpočinku;

Tab. 3 Diagnostická kritéria podle AAN

### Definitivní MG

– anamnéza svalové slabosti a unavitelnosti a klinické vyšetření, které je normální, kromě slabosti, která neodpovídá anatomické lokalizaci parézy jednoho nebo více periferních nervů

– plus alespoň 1 ze dvou následujících kritérií

- a) pozitivní protilátky proti AChR nebo anti MuSK nebo
- b) dekrement při RS nebo zvýšený jitter při SF EMG bez elektrofyziologických známek neurogení či myogenní léze

– nebo 3 z následujících kritérií:

- a) anamnéza svalové slabosti a unavitelnosti, která se akcentuje po zátěži a zlepšuje se po odpočinku
- b) pozorované změny v lokalizaci svalové slabosti v průběhu choroby
- c) pozorované zlepšení po odpočinku či v chladu, zhoršení po fyzické zátěži
- d) zlepšení po podání ICHE parenterálně (edrofonium nebo neostigmin)
- e) evidentní zlepšení po podání perorálních ICHE
- f) pozorované zlepšení po PE, IVIG, kortikoidech nebo IS

### Pravděpodobná MG

– anamnéza svalové slabosti a unavitelnosti a klinické vyšetření, které neodpovídá anatomické lokalizaci parézy jednoho či více periferních nervů a neodpovídá plně kritériím definitivní MG

– plus alespoň 2 z následujících kritérií:

- a) anamnéza svalové slabosti a unavitelnosti, která se akcentuje po zátěži a zlepšuje se po odpočinku
- b) pozorované změny v lokalizaci svalové slabosti v průběhu choroby
- c) pozorované zlepšení po odpočinku či v chladu, zhoršení po fyzické zátěži
- d) evidentní zlepšení po podání ICHE parenterálně (edrofonium nebo neostigmin)
- e) evidentní zlepšení po podání perorálních ICHE
- f) pozorované zlepšení po PE, IVIG, kortikoidech nebo IS

### Možná MG

– anamnéza svalové slabosti a unavitelnosti, která plně neodpovídá kritériím definitivní nebo pravděpodobné MG

– plus alespoň 1 z následujících kritérií:

- a) anamnéza svalové slabosti a unavitelnosti, která se akcentuje zátěží a zlepšuje se po odpočinku
- b) klinické vyšetření neodpovídá anatomické lokalizaci parézy jednoho či více periferních nervů s pozorovaným zlepšením po odpočinku či v chladu a zhoršením po fyzické zátěži
- c) pozorované změny v lokalizaci slabosti v průběhu choroby
- d) evidentní zlepšení po podání ICHE parenterálně (edrofonium nebo neostigmin)
- e) evidentní zlepšení po podání perorálních ICHE
- f) pozorované zlepšení po PE, IVIG, kortikoidech nebo IS

3. dramatické zlepšení slabosti po podání inhibitorů cholinesterázy (edrofonium nebo neostigmin)

a jedna nebo více z následujících možností:

- a) repetitivní stimulace s frekvencí 2 Hz za sekundu vykazuje charakteristický reprodukovatelný dekrement, který je možno zvrátit edrofoniem nebo neostigminem. SFEMG vykazuje prodloužený jitter;
- b) přítomnost protilátek proti acetylcholinovým receptorům.

#### Vylučující kritéria:

- kongenitální myastenický syndrom, myopatie, onemocnění motoneuronu
  - roztroušená skleróza, varianty Guillain-Barrého syndromu (např. Millerův-Fisherův syndrom)
  - otravy organofosfáty, botulismus
  
  - Eatonův-Lambertonův syndrom
  - cévní mozková příhoda
  - užití léků: neuromuskulární blokátory, aminoglykosidy, penicilamin, léky proti malárii, kolistin, streptomycin, polymyxin B, tetracyklin
  - hypokalémie; hypofosfatémie
- Americká neurologická akademie (AAN) navrhl Diagnostická kritéria získané autoimunitní MG, která zohledňují klinické i laboratorní parametry a jsou uvedena v Tab. 3.<sup>(1)</sup>

## Terapie

Terapie MG je symptomatická nebo patogeneticky orientovaná. Rozlišuje se léčba akutní ke zvládnutí kritických stavů a dlouhodobá se snahou udržet klinickou remisi.

### SYMPTOMATICKÁ LÉČBA

**Inhibitory cholinesterázy (ICHE)** reverzibilně blokují cholinesterázu, která enzymaticky hydrolyzuje acetylcholin na nervosvalové ploténce. Tím dochází k prodloužení účinku uvolněných kvant acetylcholinu. Jde o léky, které neovlivňují patogenezi choroby. Jako izolovaná léčba se používají jen u malé části pacientů. Někteří nemocní navíc na tuto terapii reagují velmi málo a převažují cholinergní vedlejší účinky. Cílem moderní patogeneticky orientované léčby je dosažení kompletní remise bez nutnosti této symptomatické podpory. Nejčastěji se používá pyridostigmin a neostigmin. Dávkování ICHE je velmi individuální. Některým nemocným nevyhovuje fixní dávka, protože potřeba se může měnit den ze dne podle zátěže. Individuální a asymetrická může být také reakce různých

svalů a svalových skupin. Častou chybou je přesné fixní časové podávání těchto léků bez ohledu na fyzickou zátěž či klidový režim v noci.

Hlavní nežádoucí účinky vyplývají z cholinergního efektu: akumulace acetylcholinu na muskarinových receptorech hladkých svalů a žláz se zevní sekrecí (průjmy, nauzea, zvracení, slinění, slzení, někdy i bronchospasmus) a aktivace svalových nikotinových receptorů (svalové křeče, fascikulace). Tento efekt je často i limitujícím faktorem pro zvyšování dávky. Kumulace vysokých dávek inhibitorů může vést ve vzácných případech k tzv. **cholinergní krizi**. Jde o depolarizační blokádu se svalovou slabostí, která může vyústit až v respirační insuficienci (ta je způsobena jak slabostí dýchacího svalstva, tak bronchospazmem). Od myastenické krize se liší především přítomností dalších nežádoucích účinků na muskarinových receptorech (bronchospasmus, slinění, mióza, bradykardie).

**Pyridostigmin** je v současnosti základní preparát, který používáme k symptomatickému tlumení potíží. Standardní dávkou je 30–60 mg každé 4–8 hodin. Lék má ale velké terapeutické rozpětí a někteří nemocní vystačí i s dávkami zkrát 15 mg, u jiných je nutné podat dávky vyšší. Efekt pyridostigminu (ale i nežádoucí účinky) je silnější při podání nalačno (půl hodiny před jídlem). V ČR existuje pouze jako dražé o síle 60 mg.

Standardní perorální dávkou **neostigminu** je 15 mg, lék účinkuje kratší dobu (3–4 hodiny) a používá se spíše jako doplňková terapie pro zvládnání zátěžových situací (jídlo apod.). Maximální denní dávka je 150 mg. Podávání není závislé na jídle. Neostigmin existuje i v injekční formě jako sulfát, standardní dávka je 0,5 mg i. m, s. c. nebo i. v. Maximální jednorázová dávka u dospělých je 1,5 mg. Parenterální dávky jsou asi 1/30 perorální medikace. Injekční forma se používá jako diagnostický test a ke zvládnání akutních potíží zvláště tam, kde má pacient problémy s polykáním.

Začátek účinku **ambenonia** je po 15–20 min, trvá 5–6 h. Dávkujeme 5–10 mg 3–4krát denně, maximální denní dávka je 200 mg. Účinkuje déle než neostigmin (5–6 h). Traďuje se, že má méně nežádoucích účinků na trávicí ústrojí. Rezervujeme jako možnou alternativu pro nemocné, kteří špatně snášejí standardní terapii pyridostigminem nebo mají alergii na brom (ambenonium jako jediný je vázaný na chloridový aniont).

**Distigmin** je dlouhodobě (až 36 h) působící reverzibilní inhibitor CHE, má zvýšené riziko kumulace a nežádoucích cholinergních účinků. V terapii myastenie se používá málo: většinou jako večerní dávka k překlenutí ranní slabosti. Základní dávka je 5 mg (maximálně 10 mg), intervaly podávání jsou 24 hodin, podává se vždy v jedné denní dávce.

### IMUNOMODULAČNÍ LÉČBA

Tento typ léčby přímo nebo zprostředkovane ovlivňuje buněčné pochody, spojené s autoimunitním zánětem. Používá se jako dlouhodobá léčba.

Podávání **kortikoidů** vede k remisi nebo významnému ústupu symptomů u 75 % nemocných. Zlepšení nastává během prvních 6–8 týdnů léčby. Na počátku (asi do 7. dne) se u 1/3 léčených objevuje přechodné zhoršení, které trvá asi 1 týden. Jsou-li před zahájením léčby přítomny závažné symptomy (bulbární slabost, respirační insuficience), jejich zhoršení by vedlo k ohrožení života (umělá plicní ventilace), je vhodné zvyšovat steroidy velmi opatrně.

Zpravidla zahajujeme léčbu prednizonem dávkou 20 mg denně, stoupáme o 10 mg každých 7–14 dnů až do dosažení remise (max. 1–2 mg/kg tělesné hmotnosti). Jiná varianta je zvyšování o 5 mg obden na dávku maximální. Tento postup se považuje za nejbezpečnější stran přechodného zhoršení indukovaného steroidy. Následuje sestupná titrace až do nejnižší účinné dávky, což bývá asi 5–20 mg denně. U části pacientů je možné nakonec úplné vysazení kortikoidů, někteří naopak vyžadují trvale vyšší dávku, při snižování dávky relabují. Alternativní podávání obden snižuje frekvenci nežádoucích účinků u starších pacientů.

Bolusové podání intravenózního metylprednizolonu (5krát 500 mg nebo 2–3krát 1 g), následované sestupnou dávkou prednizonu (1 mg kg/t. hm.) volíme zpravidla u nemocných se závažnou slabostí na umělé plicní ventilaci, kde očekáváme rychlý efekt a nebojíme se již další progresi.

Při léčbě steroidy se vyskytuje řada obecně známých nežádoucích účinků, které významně limitují léčbu a snižují compliance. Steroidní myopatie nepředstavuje zpravidla diferencially diagnostický problém vůči exacerbaci myastenie: bývá omezena na kořenové svaly a nedochází při ní k typickému cirkadiálnímu kolísání a navitelnosti. Hlavními léčebnými (i preventivními) opatřeními jsou snížení dávky kortikoidů na nejnižší účinnou

hladinu, dostatek pohybu (především izometrické cvičení) a přísun proteinů ve stravě.

Ze skupiny **imunosupresiv** je používána řada preparátů, jejich volba spíše než medicínu založenou na důkazech odráží tradice jednotlivých regionů a zkušenosti a zvyky lékařů. Terapii imunosupresivy má řídit lékař s dostatečnými zkušenostmi s touto terapií a pacient musí být schopen dobré spolupráce nebo má takové pečovatelské. Obecně jsou považovány za léky šetřící kortikoidy a měly by být použity vždy, kdy udržovací dávka prednizonu je větší než 20 mg denně nebo nemocný trpí významnými vedlejšími účinky i při menší dávce.

**Azathioprin** je lékem první volby v této indikaci. Je to purinový analog, jehož efektem je inhibice syntézy nukleových kyselin. V těle je lék konvertován na 6-merkaptopurin a metabolizován na 6-thioguaninové nukleotidy, které jsou cytotoxické. Tyto nukleotidy jsou metabolizovány thiopurin S-metyltransferázou a xantinoxidázou. Dochází k poklesu proliferace T- i B-lymfocytů. Prospektivní randomizovanou studií bylo prokázáno, že azathioprin významně redukuje dávku kortikoidů potřebnou k udržení remise a redukuje počet relapsů. Obvyklá dávka je 2 mg/kg tělesné hmotnosti (výjimečně 3 mg). Terapeutický účinek začíná zpravidla až po 3 měsících, někdy ale musíme čekat 8–12 měsíců. Trvá ještě 2–3 měsíce po vysazení. Lze podávat i v jedné denní dávce. Až 20 % nemocných má známky akutní idiosynkrazie. Ideální hodnotou je rozmezí bílých krvinek mezi 3–4 tis./ $\mu$ l, resp. 800–1000 lymfocytů/ $\mu$ l. Tato hodnota ukazuje na dostatečnou imunosupresi a je ještě bezpečná. Při poklesu pod 2,5 tis. stačí často přechodně (dny až týdny) lék vysadit. Chronická jaterní toxicita není častá, doporučuje se vysadit, pokud hodnoty transamináz překročí dvojnásobek normálních hodnot. Azathioprin je mutagenní, při podávání ženám ve fertilním věku je třeba myslet na účinnou antikoncepci.

**Cyklosporin A** je kalcineurinový inhibitor, který potlačuje především CD4+ lymfocyty a blokuje produkci a sekreci interleukinu 2. Retrospektivní studie prokázaly efekt u většiny pacientů léčených cyklosporinem, ať už byl podáván samostatně nebo v kombinaci s kortikoidy. Počáteční dávka je 4–6 mg/kg tělesné hmotnosti a den, po dosažení remise stačí dávka 1–2 mg, rozdělujeme do dvou denních dávek. Měření hladiny cyklosporinu v séru je zatím předmětem

kontroverzí. Nemáme žádná spolehlivá data o správném terapeutickém rozmezí u autoimunitních chorob. Spolehlivé údaje jsou pouze z oblasti transplantační medicíny, zde jsou však používány dávky často několikrát větší. Hladina pro dlouhodobé podávání je různými autory udávána v širokém rozmezí 75–500 ng/ml. Dávku lze také podávat podle hodnoty kreatininu, neměla by přesáhnout 150 % úrovně před zahájením léčby. U většiny pacientů dojde po podání cyklosporinu k ústupu potíží během 1–2 měsíců. Léčba cyklosporinem je podstatně nákladnější než předchozí léčebné alternativy, je tedy považována spíše za terapii záložní, kterou používáme v případě neúčinnosti terapie azathioprinem, jeho nesnášenlivosti nebo při vedlejších účincích, event. v případě, že potřebujeme dosáhnout rychlejšího terapeutického efektu. Hlavními nežádoucími účinky léčby cyklosporinem je renální toxicita s následnou hypertenzí. Velmi častým je hirsutismus (30–50 %) a hyperplazie gingiv (15 %). Časté jsou také trávicí obtíže: nauzea, zvracení, pocit tlaku v žaludku. Vzácně se vyskytuje kolitida. Hepatotoxicita se objevuje jen asi u 4 % nemocných, zvláště v prvním měsíci podávání. Někdy je dostatečným opatřením snížení dávky. Neurotoxické projevy se manifestují především třesem, závažné projevy postižení nervového systému jsou však vzácné (0,1 %).

**Mykofenolát mofetil** je v organismu metabolizován na mykofenolovou kyselinu, která inhibuje inozin monofosfát dehydrogenázu, čímž dochází k inhibici *de novo* syntézy guanozinových nukleotidů. Jde o specifickou cestu pro lymfocyty. Metabolity jsou převážně vylučovány močí. Dochází k potlačení produkce protilátek i buněčné imunity. Zvyšuje lymfocytární apoptózu, inhibuje expresi adhezivních molekul, redukuje sekreci TNF alfa a zvyšuje expresi interleukinu 10. Jde o novější imunosupresivum, zvláště populární v USA. Podává se standardně v dávce 2krát 1 g, eventuálně 2krát 1,5 g. Účinek můžeme pozorovat již po 2 týdnech, nejpозději nastává do 2 měsíců. Hlavními nežádoucími účinky jsou průjem, zvracení, leukopenie, resp. neutropenie, sepse a oportunní infekce. Dlouhodobé podávání je spojeno se zvýšeným výskytem lymfomu (0,4–1 %). Lék je teratogenní, zvyšuje riziko malformace plodu a samovolného potratu. V roce 2008 byly publikovány dvě prospektivní randomizované placebem kontrolované studie. Obě probíhaly 6 měsíců a bohužel

neprokázaly efekt mykofenolátu proti placebo ani úsporu kortikoidů a zanechaly řadu otázek, které budou muset být zodpovězeny dalšími studii.

**Takrolimus (FK-506)** patří do stejné skupiny makrolidových imunosupresiv jako cyklosporin, která inhibují proliferaci aktivovaných T-buněk cestou kalcium – kalcineurinové cesty. Je však 10–100krát účinnější. Používá se v dávce 0,025–0,1 mg/kg t. hm./den ve dvou dávkách. Hlavní vedlejší účinky jsou gastrointestinální dyskomfort a parastézie. Takrolimus je hepatotoxický a neurotoxický a může zhoršovat hypertenzi a diabetes. Významné vedlejší účinky, které vedou k přerušení léčby, se vyskytují jen asi u 5 % pacientů. Během terapie lze provádět monitoraci hladiny léku, doporučené terapeutické rozmezí je 5–15 ng/ml. Jde o záložní terapii, používanou ojediněle.

**Cyklofosfamid** je alkylační agens, který potlačuje především B-buňky. Cyklofosfamid se považuje za záložní lék pro pacienty rezistentní na předchozí terapeutické režimy. Zpravidla se používají měsíční intravenózní pulzy v dávce 500–1000 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg t. hm./den), po dosažení remise se doba mezi pulzy postupně prodlužuje. Taktéž lze podávat perorálně v dávce 2–3 mg/kg t. hm. Při kumulativní dávce 85–100 g prudce stoupá riziko vzniku nádorového onemocnění. Po dvou letech je třeba zpravidla léčbu ukončit a nahradit jinou alternativou. Hlavními vedlejšími účinky jsou útlum krvetvorby, oligospermie, ovariální dysfunkce: anovulace, poruchy menstruačního cyklu a alopecie, dále hemoragická cystitida (60 % cyklofosfamidu se vylučuje ledvinami). Je třeba opatrnosti u dávkování u nemocných s poruchou funkce ledvin, nutné je dbát na dostatečnou hydrataci, podávání měny. Kontrolujeme pravidelně 1krát měsíčně KO, JT, moč.

## LÉČBA AKUTNÍCH STAVŮ

**Intravenózní imunoglobulin (IVIG)** je lékem volby u myastenické krize či farmakologicky refrakterní myastenie. Podávají se zpravidla 2 g/kg t. hm. rozděleně do 5 dnů (0,4 g/kg t. hm. každý den). Variantou je podání dávky 1 g/kg t. hm. dva dny po sobě. Zlepšení se objevuje během 1 týdne (nejpozději do 3 týdnů) u 50–100 % léčených a trvá týdny až měsíce. Vedlejší účinky, které nastávají během aplikace (třesavka, bolesti hlavy a vzestup TK), léčíme symptomaticky. Vzácnými komplikacemi jsou selhání

ledvin, retinální nekróza, aseptická meningitida a leukopenie. Rychlost infúze volíme podle kardiovaskulární výkonnosti nemocného, abychom větším objemem onkoticky aktivní tekutiny nezpůsobili oběhovou dekompenzaci.

Před první aplikací je třeba vyšetřit hladinu imunoglobulinů, protože u IgA deficientních osob hrozí riziko anafylaktické reakce. Pro tyto nemocné existují v nezbytně nutných případech imunoglobuliny se sníženým obsahem IgA. Léčba IVIG je technicky jednodušší než terapeutická plazmaferéza a má méně nežádoucích účinků, ale je nákladná.

**Výměnná terapeutická plazmaferéza (VPF)** je extrakorporální eliminační metoda. Na léčbu reaguje většina pacientů. Nevýhodou je nutnost masivního žilního vstupu a neselektivní odstranění všech krevních bílkovin. Následkem je snížená obranyschopnost. Počet plazmaferéz se řídí typem přístroje a objemem vyměněné krve (tzv. plazmatickými objemy). Efekt nastupuje velmi rychle (během 24 hodin) a přetrvává 4–10 týdnů. Plazmaferéza je indikována ke krátkodobému zlepšení stavu (např. před operací) či ke zvládnutí myastenické krize. Variantou plazmaferézy je imunoabsorpce, kdy se selektivně odstraňují imunoglobuliny, resp. některé třídy imunoglobulinů. Účinnost není větší než u klasické VPF, má méně komplikací a je finančně náročnější. Neexistují žádné klinické studie či důkazy týkající se dlouhodobého efektu VPF či její kombinace s imunosupresivními režimy. Plazmaferéza je stejně účinná jako podání IVIG, vzhledem k většímu množství komplikací jsou však v současnosti preferovány imunoglobuliny.<sup>(12)</sup>

## THYMEKTOMIE

Operační léčba je indikovaná u pacientů do 50–55 let věku, zvyšuje pravděpodobnost navození klinické remise. U pacien-

tů s thymomem je indikace absolutní. Provádí se ve specializovaných centrech hrudní chirurgie. Nejčastěji se používá transsternální thymektomie, rozvíjejí se endoskopické techniky. Pacient musí být před operací stabilizovaný, v některých případech připravený VPF k zamezení pooperačních komplikací.

## EXPERIMENTÁLNÍ LÉČBA

**Rituximab** je chimérická antiCD20 monoklonální protilátka (mAb), která vede k depleci B-lymfocytů. Jeden léčebný cyklus vede k 99% depleci B-buněk po dobu 6–9 měsíců. Dosud byly publikovány jen malé soubory a jednotlivé případy zpravidla s dobrým efektem. V současné době probíhají 2 klinické studie (Pilot Trial of Rituxan in Refractory Myasthenia Gravis [fáze I/II] a Rituximab for the Treatment Refractory Inflammatory Myopathies and Refractory Myasthenia Gravis – FORCE [fáze II]). K nežádoucím účinkům této infúzní terapie patří horečka, třesavka, nauzea, zvracení a bronchospasmus.<sup>(13)</sup>

Další látkou ze skupiny biologických léků, které se v léčbě myastenie zkouší, je monoklonální protilátka proti C5 složce komplementu **eculizumab**, s níž probíhá klinická studie Safety and Efficacy Study of Eculizumab in Patients With Generalised Refractory Myasthenia Gravis (fáze II). Dále se zkouší kompletně humanizovaná protilátka anti CD20 **ofatumumab**, transmembránový aktivátor TNF **atacicept** a tzv. antisense therapy **monarsenem**.

## Management

Symptomatický pacient by měl být sledován ve specializovaných centrech s monitorací léčby. Je nutné sledovat nutriční, respirační funkce, denní aktivity, kvalitu života. Management MG má velkou tradici, již před 30 lety byla zavedena

systematická dispenzární péče, založená na úzké spolupráci s chirurgy, onkology, porodníky, oftalmology, hematology a dalšími specialisty.

## Literatura

1. SHEAR, TD., MARTIN, JAJ. *Physiology and biology of neuromuscular transmission in health and disease*. In: Crit Care, 2009, 24, p. 5–10.
2. AMBLER, Z. *Struktura a fyziologie nervosvalového přenosu*. In: PÍŤHA, J., et al. *Myasthenia gravis a ostatní poruchy nervosvalového přenosu*. Praha: Maxdorf Jessenius, 2010, s. 14–39.
3. LINSTROM, J., LUO, J., KURYATOV, A. *Myasthenia gravis and the tops and bottoms of AChRs: antigenic structure of the MIR and specific immunosuppression of EAMG using AChR cytoplasmic domains*. Ann NY Acad Sci, 2008, 1132, p. 29–41.
4. ŠPALEK, P. *Myasténia gravis – autoimunitné spektrum a imunopatogenetická klasifikácia*. Neurologia, 2009, 4, s. 25–30.
5. ŠPALEK, P. *Myasténia gravis*. Česk Slov Neurol N, 2008, 71, s. 7–24.
6. PÍŤHA, J., a kol. *Myastenie gravis a ostatní poruchy nervosvalového přenosu*. Praha: Maxdorf Jessenius, 2010, 367 s.
7. WU, JY., KUO, PH., FAN, PC., et al. *The role of non-invasive ventilation and factors predicting extubation outcome in myasthenic crisis*. Neurocrit Care, 2009, 10, p. 35–42.
8. WOLFE, GI., OH, SJ. *Clinical phenotype of muscle-specific tyrosine kinase-antibody-positive myasthenia gravis*. Ann NY Acad Sci, 2008, 1132, p. 71–75.
9. OH, SJ., KIM, DE., KUROGLU, R., et al. *Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis*. Muscle Nerve, 1992, 15, p. 720–724.
10. FIRMAN, G. *Diagnostic Criteria for Myasthenia Gravis*. 2009. [http://www.medicalcriteria.com/site/index.php?option=com\\_content&view=article&id=162%3A-neu=80&lang=en](http://www.medicalcriteria.com/site/index.php?option=com_content&view=article&id=162%3A-neu=80&lang=en)
11. SANDERS, DB. *Generalised myasthenia gravis: Clinical presentation and diagnosis*. In: KANINSKI, HJ. *Myasthenia gravis: Diagnosis and Treatment. Education program syllabus American Academy of Neurology*. 56<sup>th</sup> Annual Meeting, San Francisco, 2004, p. 10–17.
12. PÍŤHA, J., ŠIMKOVÁ, L., NOVÁKOVÁ, I. *Konzervativní terapie myasthenia gravis*. In: SCHÜTZNER, J., ŠMAT, V., et al. *Myasthenia gravis. Komplexní pojetí a chirurgické léčba*. Praha: Triton, 2005, s. 79–92.
13. NOWAK, RJ., DICAPUA, DB., ZEBARDAST, N. *Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: a retrospective study*. Ther Adv Neurol Disord, 2011, p. 259–266.

e-mail: pithaj@seznam.cz