

Potíže s polykáním u 13leté dívky

MUDr. Monika Dolejší

Dětské oddělení, Městská nemocnice v Litoměřicích

Kazuistika pojednává o dívce, u které pro slabší sociální zázemí a tendence k záškoláctví mohlo být závažné, terapií dobře ovlivnitelné onemocnění, jako je myasthenia gravis, zaměřeno za projevy psychosomatizace či simulaci, přestože probíhalo ve své klasické formě.

Klíčová slova: myasthenia gravis, dysfagie, neuromuskulární spojení, acetylcholinový receptor.

Swallowing troubles in 13-year old girl

The article discusses a young girl, with whom for lower social status and tendency to truancy could have led to misjudging illness, that responds well to treatment, for example myasthenia gravis, for somatoform disorder or malingering, though the course of illness was typical.

Key words: myasthenia gravis, dysphagia, neuromuscular junction, acetylcholin receptor.

Pediatr. praxi 2013; 14(6): 381–383

Seznam zkratk

MG – myasthenia gravis

AChR – acetylcholinový receptor

MuSK – svalově specifická tyrozinináza

Úvod

S pacienty s nespecifickými příznaky, jako je svalová slabost, zvýšená unavitelnost během dne, rozmazané vidění, pocity suchosti v ústech, nebo zhoršení polykání, se v běžné praxi setkáváme poměrně často. Někdy lze potíže vysvětlit chronickým onemocněním, dlouhodobě zvýšenou fyzickou nebo psychickou zátěží, intoxikací, onemocněním zraku či slinných žláz, nebo neurologickým onemocněním. Jindy nenajdeme organický podklad obtíží a původ může být v psychickém strádání a psychosomatizaci. Tak se to zprvu zdálo i u naší pacientky, kde však při hlubším vyšetření bylo diagnostikováno onemocnění nervosvalového přenosu – myasthenia gravis.

Kazuistika

Na dětské oddělení byla přijata 13letá dívka romského původu k verifikaci a vyšetření asi měsíc trvajících potíží s polykáním. Rodinná anamnéza byla nevýznamná. Dívka byla z první fyziologické gravidity, narozená v termínu, nekříšená, eutrofický novorozenec s dobrou poporodní adaptací. V batolecím věku prodělala opakovaně bronchitidy, pro které byla vyšetřena alergologem, přechodně byla nasazena antiastmatická terapie. Jinak vážněji nestonala, psychomotorický vývoj byl v normě. Očkována byla řádně dle kalendáře, bez reakcí na očkovací látky. Od sedmi let byla několikrát přijata na dětském oddělení k vyšetření pro proměnlivé potíže (bolesti břicha, cefalea, gonalgie) vždy bez jasné organické příčiny a se spontánní úpravou potíží po přijetí k hospitalizaci. Ve 12 letech byla vyšet-

řena pro strumu, bez nutnosti terapie. Vyšetření hormonů štítné žlázy a TSH bylo v mezích normy, vyšetření protilátek proti strukturám štítné žlázy negativní. Na UZ krku byla popsána štítná žláza s normální strukturou a echogenitou. Dívka chodila na základní školu, s průměrným prospěchem, příležitostně kouřila, měla občasné potíže se záškoláctvím.

Při příjmu udávala pocity tuhnutí a otoku v hrdle, při mluvení zhoršené polykání, občas až zůstávání stravy v ústech. Potíže pozorovala asi měsíc většinou ve večerních hodinách, v posledních dnech udávala zhoršení. V okolí nikdo popisované potíže nepozoroval, změny ve výslovnosti nebo tempu řeči negovali. Dle matky nešlo vyloučit potíže ve škole. Před hospitalizací byla ambulantně vyšetřena otorinolaryngologem, který konstatoval normální ORL nálezy s domykajícími hlasivkami a symetrickými patrovými oblouky, bez známek otoku.

Fyzikální vyšetření bylo bez pozoruhodností, stejně tak vstupní laboratoř, včetně vyšetření funkce štítné žlázy a svalových enzymů. Byl proveden polykací akt a pasáž jícnem, které potvrdily volné a koordinované polykání, dále rtg hrudníku se zaměřením na horní mediastinum, UZ krku a štítné žlázy a CT mozku, vše bez patologického nálezu. Dívka byla vyšetřena neurologem s normálním nálezem, vzhledem k popisovaným potížím a cirkadiánní závislosti bylo doporučeno vyšetření EMG a vyloučení myastenického syndromu. Pro opakované hospitalizace s proměnlivými potížemi, tendence k záškoláctví a fyziologické výsledky provedených vyšetření bylo doplněno vyšetření psychologem, dle kterého nelze vyloučit psychogenní etiologii potíží.

Během hospitalizace obtíže spontánně ustoupily, dívka jen občas udávala nutnost při

jídle více zapíjet, ale potíže s jídlem, nebo neurologické odchylky pozorovány nebyly. Proto byla v celkově dobrém stavu propuštěna. K vyloučení myastenického syndromu byl odeslán vzorek krve k vyšetření protilátek proti acetylcholinovému receptoru (AChR) a dívka byla ambulantně objednána k EMG. Vyšetření repetitivních stimulací n. ulnaris oboustranně a n. accessorius vpravo bylo bez dekrementu, n. accessorius vlevo s inkrementem 122%. Pravděpodobně se jednalo o artefakt, neboť kontrolní vyšetření bylo zcela v normě, nebyl prokázán dekrement ani inkrement. Vzhledem k nepříjemnosti vyšetření a pozdějšímu stanovení diagnózy již u pacientky více vyšetření opakováno nebylo.

Dva týdny po propuštění byl na oddělení doručen pozitivní výsledek vyšetření protilátek proti AChR (6,9 nmol/l, norma 0,00–0,40). Po konzultaci s lékařem myastenického dispenzáře byl nasazen Mestinon (pyridostigmin), objednáno CT mediastina a dívka byla s diagnózou séropozitivní myasthenia gravis předána do péče neurologické kliniky.

V dalším průběhu se dle celkové kondice dívky začaly intermitentně objevovat pocity těžkých víček, diplopie a generalizovaná slabost, většinou zhoršené po respiračních infektech nebo větší fyzické námaze, nebo po samovolném vysazení medikace dívkou. Stav se vždy s úpravou medikace zlepšil. Vzhledem k postpubertálnímu věku a stabilizovanému zdravotnímu stavu byla dívka 2 měsíce po stanovení diagnózy indikována k thymektomii. Dle bioptického nálezu byl thymus typického tvaru, nezvětšený s ložisky tužší tkáně, mikroskopicky byla prokázána folikulární hyperplazie, bez nádorových struktur. Poté je dívka v remisi s farmakologickou podporou nízkými dávkami Mestinonu, přechodně při exacerbacích jsou podávány kortikoidy.

Diskuze

Myastenia gravis (MG) je vzácné autoimunitní onemocnění, kdy autoprotilátky útočí nejčastěji na jednotky acetylcholinového receptoru na postsynaptické membráně a tím dochází k omezení až blokadě nervosvalového přenosu (1, 2). Prevalence onemocnění je 200/milion, celosvětově se vzrůstajícím trendem, v důsledku lepší diagnostiky a terapie onemocnění. Manifestace v dětském věku je v Evropě a Severní Americe poměrně vzácná (cca 10–15 %), převážně u dívek po 10. roce. Častěji je popisována v asijských zemích – v Číně se až u 50 % nemocných manifestuje před 15. rokem, nejčastěji je čistě okulární forma (1). V 10 % bývá myastenie doprovázena dalším autoimunitním onemocněním, nejčastěji autoimunitní tyreoiditidou, systémovým lupus erythematosus nebo revmatoidní artritidou.

Klinicky se MG projevuje kolísavou slabostí kosterního svalstva, typicky s lokalizací na skupině predilekčních svalů – extraokulární a orofaryngeální svaly, méně často šijové svaly a svaly končetin. Svalová slabost bývá proměnlivá, větší na pacientů si stěžuje na zhoršování v odpoledních a večerních hodinách a po fyzické námaze, infekčních onemocněních nebo psychickém stresu. Po odpočinku se stav zlepšuje.

Při fyzikálním vyšetření můžeme pozorovat asymetrickou ptózu, hypomimii nebo dysartrii, jindy se musíme spolehnout na stížnosti pacienta na dvojité vidění, zhoršení kousání a polykání nebo pocity tuhnutí jazyka a svalů v obličeji. Při postižení šijových svalů se může objevit „přepadávání hlavy dopředu“. Při oslabení končetinových svalů si nemocní stěžují nejvíce na zvýšenou únavu svalstva pletence pažního, rychle se unaví při běžných činnostech ve vzpažení, např. při česání nebo věšení prádla. Může se objevit slabost dolních končetin s náhlými pády při sportu nebo při chůzi do schodů. Vzácně se může objevit myastenická krize se sehláním svalů bránice a pomocných respiračních svalů, s nutností zavedení umělé plicní ventilace. Onemocnění obvykle začíná postižením jedné svalové skupiny s pozdějším šířením na další svalové skupiny v průběhu týdnů až let. V pozdních

fázích onemocnění se mohou objevit svalové atrofie. K příznakům nepatří poruchy citlivosti.

Manifestaci či zhoršení MG většinou předchází respirační či jiná infekce, stres, podání rizikových léků (D-penicilamin, interferon alfa, aminoglykosidy, myorelaxancia, botulotoxin, nebo magnezium), očkování nebo operační zákrok (2). Progrese příznaků do maximální podoby probíhá nejčastěji v prvních dvou letech po manifestaci (1). Časnou diagnostikou a vhodnými terapeutickými postupy dosáhne většina pacientů dlouhodobé remise s/nebo bez farmakologické podpory. Nejlepší prognózu mají mladí pacienti s hyperplazií thymu po thymektomii (3). Spontánní dlouhodobá remise byla popsána, ale nebývá častá.

Podle přítomnosti cirkulujících autoprotilátek, histopatologických změn v thymu, věku manifestace a odpovědi na terapii můžeme nemocné rozčlenit do několika podtypů (tabulka 1). Podle přítomnosti protilátek proti acetylcholinovému receptoru (AChR) dělíme pacienty na séropozitivní a séronegativní. Séropozitivní pacienty můžeme podle dalších kritérií rozdělit na MG s časnou manifestací, MG s pozdní manifestací a MG asociovanou s thymomem. Ze skupiny séronegativních pacientů se vyčleňuje skupina asi 40 % pacientů s nálezem protilátek proti svalově specifické tyrozinkináze (MuSK). Tito pacienti mohou mít kliniku podobnou séropozitivním pacientům, častěji se však objevuje izolované postižení obličejového, bulbárního nebo respiračního svalstva s patrnými svalovými atrofiemi, typická je atrofie svalstva jazyka. Manifestace onemocnění bývá časnější, průběh bývá těžší, častěji jsou pacienti refrakterní ke klasické léčbě a mají větší tendenci k manifestaci myastenické krize.

Séronegativní pacienti bez protilátek proti AChR i MuSK se klinicky, elektrofyziologicky, patologií thymu i reakcí na terapii podobají AChR pozitivním pacientům. Předpokládá se existence nízkofinitních protilátek proti AChR, které není v současné době možné detekovat (2).

V dětském věku se setkáváme s juvenilní formou MG. Ta se nejčastěji manifestuje u dívek po 10. roce života, zcela vzácně před 1. narozením. Patogeneze, průběh, diagnostika i terapie

jsou podobné klasické adultní MG s pozitivitou protilátek proti AChR a folikulární hyperplazii thymu (4). U pacientů s těžší bulbární symptomatikou a negativním nálezem protilátek proti AChR bývá pozitivita anti-MuSK. Častá je koincidence s jinými autoimunitními onemocněními. Thymektomie je indikována u pacientů v postpubertálním věku, u kterých zvyšuje pravděpodobnost navození klinické remise. U dětí před pubertou jsou názory nejednotné. Proti brzkému odstranění brzlíku je argumentováno rizikem nepříznivého ovlivnění imunitního systému. U séropozitivních pacientů po 5.–6. roce života thymektomie snižuje riziko myastenické krize a další progrese onemocnění. Poruchy buněčné imunity u těchto dětí nebyly prokázány.

Zvláštní skupinou jsou novorozenci matek s myastenii gravis, u kterých se v 10–15 % může vyvinout tranzitní neonatální myastenie. Svalová slabost v podobě poruchy sání, slabého pláče a chudého motorického projevu se objevuje v prvních dnech života, nejčastěji v prvních 24 hodinách. Nejedná se o aktivní autoimunitní onemocnění, ale o pasivní imunizaci, kdy protilátky matky pronikají placentou do oběhu dítěte. Stav se do 3–5 týdnů spontánně upravuje, medikace není nutná, nejsou-li příznaky respirační insuficience nebo bulbárního postižení. Terapeuticky se podává neostigmin subkutánně, nebo do nazogastrické sondy 20 minut před krmením (4).

Při průniku protilátek placentou v průběhu těhotenství může vzácně dojít k blokadě funkce fetálních izomer AChR s akinezí plodu v děloze. Následkem vznikají mnohočetné kloubní kontraktury – arthrogryposis multiplex congenita. Fakultativně se u těchto novorozenců vyskytují vrozené vady CNS, srdce a plic (5).

Diagnostika onemocnění se opírá o anamnézu, klinické vyšetření, elektrofyziologické vyšetření repetitivních stimulací, nejlépe na klinicky postižených svalech a stanovení autoprotilátek. Neurologické vyšetření je indikováno k vyloučení jiných poruch, objektivní neurologický nález může být normální.

Původ potíží mohou ozřejmit provokační nebo reparační testy. Reparační farmakologický

Tabulka 1. Imunopatologické dělení MG

MG	Věk při vzniku	Pohlaví	Autoprotilátky	Thymus
séropozitivní MG s časnou manifestací	do 45 let	více ženy 3:1	anti-AChR	folikulární hyperplazie
séropozitivní MG s pozdní manifestací	nad 45 let	více muži 2:1	anti-AChR, někdy Ig proti titinu	atrofie
MG asociovaná s thymomem	nejčastěji 40–60 let	1:1	anti-AChR ve vysokých titrech	thymom
séronegativní MG	každý věk	1:1	žádné detekovatelné	nejčastěji hyperplazie
MG s protilátkami proti MuSK	každý věk, více mladí	více ženy 4:1	anti-MuSK	normální nález

test lze provést při přítomnosti ptózy nebo oslabení extraokulárních svalů. Po podání neostigminu (Syntostigmin) pozorujeme zlepšení nálezu (1). V průběhu testu je vhodné monitorování pacienta pro vzácné komplikace v podobě arytmií, bradykardie a synkopy. Při rychlém podání můžeme navodit u pacienta bronchospasmus se zvýšenou bronchiální sekrecí, může se rozvinout astmatický záchvat s respirační insuficiencí. Dalšími nežádoucími reakcemi jsou svalové křeče a fascikulace. K předcházení nežádoucích reakcí je vhodné před testem aplikovat atropin (0,01–0,02 mg/kg s. c.). Dalším reparačním testem je „Ice pack“ test, kdy nad zavřeného ptotického víčka položíme kostku zabaleného ledu a po 60 s pozorujeme zlepšení. Ze zátěžových testů můžeme jmenovat Simpsonův test, kdy pacient usilovně fixuje pohled vzhůru. Do 60 s dochází k manifestaci latentní ptózy nebo akcentaci manifestní ptózy. Gorelickův test spočívá v tom, že pacientovi zvedneme víčko s výraznější ptózou a po několika vteřinách pozorujeme pokles druhého víčka. Dalším je Seemanův test k ozřejmení latentní dysartrie hlasitým počítáním do 50, testy na výdrž vleže k vyšetření šíjového svalstva nebo testování mimických svalů usilovným zavřením očí a pískáním (2, 3).

Z dalších vyšetření můžeme provést vyšetření repetitivních stimulací, kde za signifikantní považujeme dekrement nad 10 %. Je však třeba vyloučení pohybových artefaktů, dobrá imobilizace elektrod a udržení vhodné teploty při vyšetření. 12–24 hodin před vyšetřením je třeba vysadit inhibitory cholinesterázy. Jako diagnostickou metodu můžeme vyšetřit hladinu cirkulujících protilátek proti AChR nebo MuSK. U pacientů s již diagnostikovanou MG je vhodné doplnění CT mediastina k vyloučení thymomu. Konsenzus diagnostických kritérií, který by byl mezinárodně uznávaný, však zatím neexistuje (2).

Terapie MG se dělí na symptomatickou a imunomodulační (6, 7). K symptomatickému tlumení obtíží, bez ovlivnění patogeneze choroby, se užívají inhibitory cholinesterázy, nejčastěji pyridostigmin a neostigmin. Dávkování je velmi individuální a je limitováno cholinergními vedlejšími účinky (průjemy, nauzea, zvracení,

slinění, slzení, bronchospasmus, fascikulace). K symptomatické léčbě dále řadíme alternativní způsoby výživy při potížích s polykáním, jako měkkou stravu, ev. užití nazogastrické sondy, a ventilační podporu při postižení respiračních svalů. Cílem imunomodulační terapie je potlačení imunopatologických pochodů a navození dlouhodobé remise. Nejčastěji se užívají kortikosteroidy, kterými se navození remise nebo výrazného zlepšení stavu dosáhne u ¾ nemocných (7). V prvním týdnu asi u 1/3 pacientů dochází k přechodnému zhoršení stavu, proto u pacientů s těžším postižením je třeba dávkovat steroidy velmi opatrně, případně zavádět terapii za hospitalizace na jednotce s dostupnou UPV. Vzhledem k nežádoucím účinkům kortikoterapie (např. redistribuce tuku, růstové selhání, hypertenze, vředová choroba, steroidní diabetes, osteoporóza, steroidní myopatie) je snaha o titraci k nejnižší účinné dávce, případně o úplné vysazení. Dále se po dobu terapie přidávají antagonisté protonové pumpy k ochraně žaludeční sliznice. Vhodný je dostatek pohybu a dieta s nízkým obsahem tuků a vysokým obsahem proteinů a kalcia. U starších pacientek je vhodné pravidelné měření kostní denzity. Dále se v terapii užívají imunosupresiva, která se u dětí přidávají pouze u těžších refrakterních forem. Lékem první volby u dětí je Azatioprin s pravidelnými kontrolami krevního obrazu a jaterních testů. Pro až 20 % riziko rozvoje akutní idiosynkrazie (akutní nesnášenlivost se zvracením, chřipkovými příznaky a zvýšenými jaterními testy na podkladě genetického polymorfismu) se doporučuje vyšetření enzymu tiopurin S-metyltransferázy. Dále můžeme jmenovat Mykofenolát mofetil nebo Rituximab. Tyto léky se nejčastěji podávají do kombinace při nedostatečném efektu kortikosteroidů, vzácně v monoterapii. Užívání těchto preparátů, stejně jako kortikosteroidů, je limitováno tíží nežádoucích účinků a měl by je indikovat lékař se zkušenostmi s jejich podáváním.

U akutních stavů, jako je myastenická krize, se užívá výměnná plazmaferéza nebo podání intravenózního imunoglobulinu. Výhodou je rychlý ústup potíží, nevýhodou nákladnost, u plazmaferézy dále nutnost masivního žilního

vstupu a neselektivní odstranění všech krevních bílkovin. Efekt přetrvává týdny až měsíce. U pacientů do 50–55 let je indikována thymektomie, která zvyšuje pravděpodobnost klinické remise, výjimkou jsou pacienti s čistě okulární formou MG, u kterých je přínos operace nejistý. U pacientů s thymomem je indikace absolutní. Ve fázi klinického testování je zavedení biologické léčby v terapii MG (6). Pacient s diagnostikovaným onemocněním MG by měl být zařazen do dispenzární péče ve specializovaném centru.

Závěr

Myastenia gravis je onemocnění s velkou klinickou heterogenitou, mnohdy při manifestaci s velice nenápadnými příznaky, pro které může být diagnostikování této choroby obtížné nebo zavádějící. Léčba tohoto onemocnění je velmi individuální a je zatížena množstvím potenciálních nežádoucích účinků, proto by pacienti s tímto onemocněním měli být dispenzarizováni ve specializovaných centrech.

Literatura

1. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol.* 2009; 8(5): 475–490.
2. Piřha J. Myasthenia gravis na prahu 3. tisíciletí. *Postgraduální medicína* 2012; 14(2): 189–200.
3. Piřha J. Praktické zkušenosti s klinickou diagnostikou myasthenia gravis. *Neurologie pro praxi* 2010; 11(2): 90–94.
4. Jakubíková M. Kongenitální myastenické syndromy a myasthenia gravis dětského věku. *Neurologie pro praxi* 2010; 11(2): 100–103.
5. Vincent A. Autoantibodies in neuromuscular transmission disorders. *Ann Indian Neurol* 2008; 11: 140–145.
6. Mantegazza R, Bonanno S, Camera G, Antozzi C. Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2011; 7: 151–160.
7. Vohánka S. Farmakoterapie myasthenia gravis. *Neurologie pro praxi* 2010; 11(2): 95–99.

Článek doručen redakci: 17. 7. 2012

Článek přijat k publikaci: 21. 9. 2013

MUDr. Monika Dolejší

Dětské oddělení, Městská nemocnice v Litoměřicích
Žitnická 2 084, 412 01 Litoměřice
monikadolejsi@seznam.cz
