

MIASTENIJA GRAVIS

prim. dr. Viktor Švigelj, dr.med.,
specialist nevrologije in specialist intenzivne medicine

Zdravstveni nasveti
Kamnik pod Krimom 86E
SI-1352 Preserje

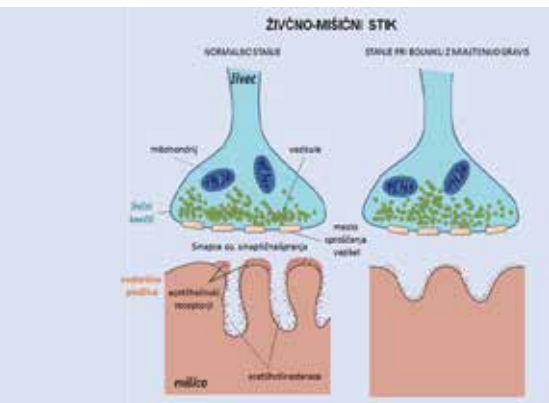
Svetovni splet: www.viktorsvigelj.si
Elektronska pošta: nasveti.svigelj@siol.net

KAJ JE MIASTENIJA GRAVIS?

Miastenija gravis (MG), imenovana tudi Goldflamova bolezen, je redka, kronična in neozdravljiva avtoimunska bolezen, ki prizadene živčno-mišični stik skeletnih mišic (slika 1).

Zanjo je značilna različna - spreminjajoča se - stopnja šibkosti in utrudljivosti skeletnih mišic telesa. Utudljivost mišic je lahko samo lokalizirana (npr. povešanje samo ene veke ali pojavljanje dvojnega vida) ali pa generalizirana (prizadene lahko tudi dihalne mišice). Ime izhaja iz grškega (μυς = mišica; ασθενεια = oslabeledost) in latinskega (gravis = resno) izraza. Skupni izraz dejansko pomeni "hudo šibkost mišic".

Upoštevaloč današnjo moderno terapijo, pa to bolezensko stanje vseeno ne pomeni tako ogrožajoče boleznin in v resnici večina bolnikov živi kakovostno in tudi doživi svojo pričakovano življenjsko dobo.



Slika 1
Živčno-mišični stik - mesto nastanka bolezenskega stanja pri bolniku z MG

Bolezniški znak pri miasteniji gravis je torej mišična oslabeledost oz. utrudljivost, ki se poveča v času dejavnosti in izboljša po obdobju počitka. Preko dneva utrudljivost praviloma niha in je hujša v večernih urah, ko je bolnik bolj utrujen.

Včasih, ne pa vedno, so prizadete določene mišične skupine, kot so npr. obračalne mišice očesnih zrkel, mišice vek (slika 2), mišice, ki skrbijo za hoteni del požiranja, mišice, ki so vpletene v formiranje glasu (skrbijo za govor), in sicer izolirano ali pa kombinirano. Tovrstno prizadetost označimo s pojmom **bulbarna prizadetost**.



Slika 2 Povešena leva veka pri bolniku z očesno obliko miastenije gravis

Ta izraz sicer ponazarja utrudljivost in šibkost mišic, ki jih oživčujejo nekateri možganski živci, vendar pa ni najbolj točen, saj ne gre za prizadetost teh možganskih živcev ali jeder, iz katerih izhajajo, temveč za prizadetost prehoda impulza z živca preko kemičnega prenašalca (acetilholin (Ach)) na t. i. motorično ploščico prečno progaste mišice (slika 1).

Vodilni simptom je torej utrudljivost. V življenju bolnika, ki ima MG, se lahko bolezenski simptomi tudi slabšajo in tudi očesna oblika se lahko v določenem času pri nekaterih bolnikih generalizira. Nastopi lahko tudi utrudljivost dihalnih mišic, kar lahko vodi v zastoj dihanja in v potrebo po prehodnem umetnem predihavanju.

KAJ POVZROČA MIASTENIJA GRAVIS?

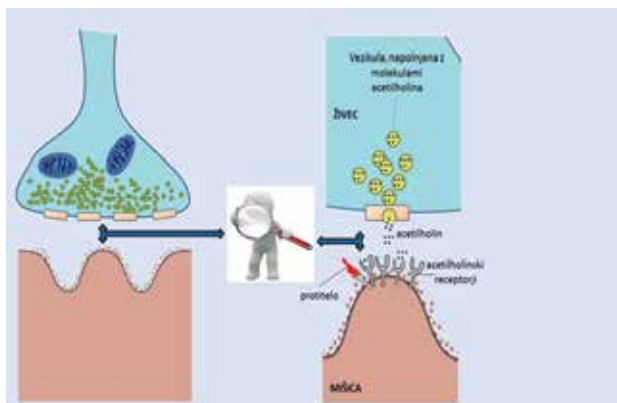
Miastenija gravis je bolezensko stanje, ki je posledica napake v prenosu živčnih impulzov do mišic. Do te napake pride zaradi izgube običajne komunikacije med živcem in mišico. Povezava med njima se prekine na t. i. motorični ploščici, mestu, na katerem se živčna celica poveže z mišičnimi vlakni, ki jih kontrolira (slika 1). Po živčnem vlaknu potujejo navzdol proti živčnemu končiču električni impulzi, ki nato v sinaptično špranjo sprostijo neko snov, ki jo imenujemo nevrottransmitter (prenašalec). Ta snov je acetilholin (Ach). Acetilholin nato potuje na drugi konec, na motorično ploščico (slika 1), kjer se veže na t. i. holinergične receptorje, le-ti pa se takoj po vezavi aktivirajo in ustvarjajo krčenje mišičnih vlaken, ki jih oživčuje njihovo živčno vlakno (eno živčno vlakno lahko oživčuje več mišičnih vlaken hkrati). Ko torej možgani pošljejo električne signale za izvedbo nekega giba po motoričnem živcu (živec, ki skrbi za izvajanje giba v vsej maksimalni moči, kadar je potrebno) v mišico, se pred kontrakcijo (krčenjem) mišice in posledičnim gibom iz živčnih končičev sprosti acetilholin. Ta deluje na mišico preko vezavnih mest na prejemnikih (acetilholinskih receptorjih). Neparabljeni acetilholin se razgradi pod vplivom encima acetilholinesteraze in mišica se nato sprosti (relaksira) ter se pripravi za naslednje krčenje oz. gib.

Pri MG protitelesa (slika 3), ki bodisi blokirajo, poškodujejo ali pa uničijo t. i. acetilholinske receptorje (AchR) na živčno-mišičnem stiku, preprečujejo krčenje mišic. Zmanjša se tudi število razpoložljivih AchR in nagubanost motorične ploščice ter s tem razpoložljivost za delovanje Ach (slika 1). Ta protitelesa izdelata naš lastni imunski sistem, zato je MG opredeljena kot avtoimunska bolezen, pri kateri imunski sistem, ki običajno varuje naše telo pred tujimi organizmi ali snovmi, pomotoma napade samega sebe.

Prisotnost protiteles, ki se vežejo na AchR, torej povzroči izgubo funkcionalne moči mišice in posledično nastopi njena utrudljivost in nemoč. Poleg tega pa je tudi zmanjšano število vezavnih mest (AchR), kar še dodatno pripomore k omenjeni izgubi. Pri nekaterih bolnikih pa so raziskovalci odkrili tudi protitelesa proti drugim receptorjem, ki so v tej živčno-mišični sklopitvi v bližini AchR in posredno vplivajo nanje.

Slika 3

Sproščanje acetilholina v sinaptično špranjo (živčno-mišična sklopitev) in blokada acetilholinskega receptorja



Pri večini bolnikov je MG idiopatična, kar pomeni brez jasnega vzroka. Čeprav glavni vzrok za njen razvoj še vedno ostaja nejasen, pa je končni rezultat vedno nekakšna neurejenost regulacije imunskega sistema. Kako neka preobčutljivost na tuj antigen, ki ima navzkrižno reaktivnost z AchR, sproži ta antigen, še ni bilo ugotovljeno. Kot že omenjeno, je to avtoimunska bolezen, pri kateri skoraj vedno dokažemo prisotnost specifičnih protiteles proti AchR. Vendar pa včasih dokažemo ta protitelesa tudi pri bolnikih, ki ne razvijejo klinično izražene oblike MG (npr. pri bolnikih, ki imajo timom, pri bolnikih s t. i. Lambert-Eatonovim sindromom, pri bolnikih z drobnoceličnim karcinomom pljuč, pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so zdravljeni s penicilaminom in pri 1-3% populacije, starejše od 70 let). Včasih pa protiteles pri bolnikih z jasno obliko MG ni mogoče dokazati. Bolniki z MG, ki so negativni za protitelesa proti AchR, so lahko pozitivni za protitelesa proti MuSK (mišično specifični kinazi). Pri teh bolnikih je pogostejša prizadetost bulbarnih mišic in mišic vratu, imajo pa tudi pogostejše težave z dihalnimi stiskami. Z nekaterimi preiskavami dokažemo nepravilnosti v mitohondrijih (delih celice, kjer poteka celično dihanje - slika 1). Obstajajo tudi dokazi genetske nagnjenosti k avtoimunskim boleznim (med njimi tudi k MG) pri ljudeh s humanim levkocitnim antigenom (HLA) - kompleksni profil, ki vključuje HLA-B8, HLA-DRw3 in HLA-DQw2 in preko teh tudi povezanost z drugimi avtoimunskimi boleznimi, kot sta revmatoidni artritis in sistemski lupus eritematosus.

KAKŠNA JE VLOGA TIMUSA (PRIŽELJCA) PRI NSTANKU AVTOIMUNSKEGA PROCESA PRI BOLNIKIH Z MIASTENIJO GRAVIS?

Timus je žleza, ki leži v prsnem košu pod prsnico. Njegova vloga je najpomembnejša v zgodnji življenjski dobi v času razvoja imunskega sistema. Njegove celice so del normalnega imunskega sistema telesa. Žleza se po rojstvu do pubertete postopoma večja, nato pa se prične manjšati in se s staranjem nadomesti z maščobo. Znano je, da je pri odraslih bolnikih z MG timus še vedno velik in po izgledu nenormalen. Vsebuje določene skupine imunskih celic, ki kažejo na t. i. limfoidno razraščanje, kar je po navadi značilno samo za vranico in bezgavke v času aktivnega imunskega odziva (v teh dveh organih npr. ob bakterijski okužbi). Pri nekaterih bolnikih z MG pa se razvije timom (slika 4), ki je praviloma benigni tumor, vendar pa lahko postane tudi rakav.



Slika 4

Računalniško tomografska slika prsnega koša (puščica kaže na povečan timus, najverjetneje timom) pri 24-letni bolnici s sprva očesno obliko miastenije gravis. Težave so pričele po 20. rojstnem dnevu in v 2 letih je prišlo do generalizirane oblike miastenije gravis.

Pri približno 65% bolnikov z MG ugotovimo blažje nepravilnosti v timusu, kot je npr. timusna hiperplazija (razrast timusnega tkiva) pri bolnikih z zgodnjim začetkom MG in atrofijo (skrčenje) timusa pri bolnikih s pozno nastalo MG. Povezava med spremembo timusa in MG še vedno ni povsem jasna. Ena od hipotez je ta, da morda timus daje napačna navodila razvijajočim se imunskim celicam, kar naj bi nato vodilo v avtoimunski proces; nastanek AchR protiteles ter posledičen napad na dogajanje v živčno-mišičnem stiku.

ZGODOVINA IN POJAVNOST BOLEZNI

Prvi opis MG sega v prvo polovico 17. stoletja, ko je dr. Thomas Willis (pomemben angleški zdravnik) pisal o "ženski, ki je lahko nekaj časa prosto in veliko govorila, vendar pa po določenem času takšnega govorjenja ni zmogla uro ali dve spregovoriti niti besede«. Šele leta 1930 je postalo jasno, da gre za motnjo proženja mišic, leta 1960 pa so pričeli sumiti, da gre za posledico avtoimunskega stanja. Hipoteza je bila potrjena šele v sredini sedemdesetih let, ko sta dr. J. Patrick in dr. J. Lindstrom odkrila specifična protitelesa proti motorični ploščici. Tako sta uvrstila stanje v družino avtoimunskih bolezni, kamor uvrščamo tudi bolezni ščitnice, sladkorno bolezen pri mladih, multiplo sklerozo, revmatoidni artritis in lupus eritematosus.

Miastenija gravis lahko prizadene vsakogar, od dojenčkov do starejših, moških in žensk. Kar zadeva nastop bolezni glede na starost, se zdi, da obstajata dva vrhova, in sicer pri ženskah med 20. in 40. letom starosti (zgoden pojav) in pri moških, starejših od 40 let (pozen pojav). Bolezen je nekoliko pogostejša pri ženskah (3:2), vendar se s staranjem populacije to počasi izenačuje, pri moški populaciji bolnikov z MG je tudi nekoliko pogostejša očesna oblika. Prizadene vse družbene sloje (MG je imel tudi veliki ladjar in milijarder Aristotle Onassis).

Bolezen ni dedna in ni nalezljiva. Pojavlja se pri približno 0,5–14,2 osebah na 100.000 prebivalcev, pojavnost pa v zadnjem času nekoliko narašča zaradi daljše življenjske dobe. Pri približno 2% vseh bolnikov z MG ugotovimo sicer prirojene motnje na živčno-mišičnem stiku (to je redka, avtosomno recesivna bolezen). V tem primeru to bolezen imenujemo kongenitalna (prirojena) MG, ki pa ni avtoimunskega izvora, zato (kot bomo videli pozneje v poglavju o zdravljenju) imunosupresivno zdravljenje (kot je npr. s steroidi) ni učinkovito.

Novorojenčki, ki so se rodili materam z MG, imajo lahko kratkotrajno oslabeledost mišic zaradi prenosa protiteles z matere preko posteljice in/ali mleka, vendar je to redko (pri cca 10-15% novorojenčkov). Simptomi se pri novorojenčkih običajno izboljšajo spontano po približno 1-3 tednih in povsem izginejo.

Pri odrasli osebi se MG zelo pogosto začne z oslabeledostjo očesnih mišic, padanjem veke ali dvojnimi slikami. Pri 10-20% bolnikov ostaja bolezen omejena na očesne mišice vrsto let (t. i. očesna oblika MG). Pri ostalih pa se lahko začne kot generalizirana oblika, ki se običajno slabša prva tri leta. Simptomi variirajo in pri bolnikih lahko pride do spontane remisije (izboljšanje pri cca 5% bolnikov z MG). Izraz **gravis** (resen) iz poimenovanja bolezni pa je, seveda, veljal do poznih 50-ih let prejšnjega stoletja, ko so odkrili učinkovita zdravila in bolezen ni (bila) več smrtna.

KAKŠNI SO SIMPTOMI MIASTENIJE GRAVIS?

Čeprav MG lahko prizadene katerokoli **hotno** mišico (mišica pod vplivom naše volje, hotenja), so najpogosteje prizadete mišice, ki nadzirajo gibanje zrkla in vek, mimiko in požiranje. Začetek bolezenskih težav je lahko nenaden in simptomov sprva pogosto ne pripišemo MG. V večini primerov je prvi opazen simptom šibkost očesnih mišic in pojav dvojnih slik ali pa pojav težav pri požiranju in nerazločen govor. Stopnja mišične šibkosti se med posameznimi bolniki lahko zelo razlikuje; od lokalizirane oblike, omejene na očesne mišice (očesna MG), do hude ali generalizirane oblike mišične oslabelosti, vključno s tistimi mišicami, ki nadzorujejo dihanje. Simptomi, ki se razlikujejo po vrsti in resnosti, lahko vključujejo povešanje ene ali obeh vek (ptoza), zamegljen ali dvojni vid, nestabilno ali zanašajočo hojo, spremembe mimike in govornice, težave pri požiranju, težave z dihanjem in oslabelost moči zgornjih okončin, rok in prstov ali spodnjih okončin ter drže vratu.

Običajna začetna pritožba bolnika je prej specifična šibkost mišic kot pa splošna oslabelost. Ptoza je prisotna na začetku pri 50% bolnikov, z razvojem bolezni pa kar pri 90%. Praviloma je oslabelost udov hujša proksimalno kot distalno (bližje rami in kolkom), izolirana šibkost uda je izjemno redka (v manj kot 10%). Ob normalnem nočnem počitku je praviloma šibkost manj izražena zjutraj, napreduje čez dan in je najhujša zvečer. Kakršen koli napor, ponavljajoči se gibi itd. utrudljivost pospešijo, počitek jo izboljša. Bolezen ima obdobja spontanega poslabšanja in izboljšanja, napreduje pa od očesnih mišic na mišice za mimiko in požiranje ter nato na ude. Dejavniki, ki lahko sprožijo poslabšanje, so npr. močna sončna svetloba, kirurški poseg (npr. že puljenje zoba), imunizacija, čustveni stres, menstruacija, sočasna bolezen (npr. virusna okužba), nekatera zdravila (navedena pozneje).

Prav tako lahko MG poslabšajo pomanjkanje spanja, strah in nenadna jeza, depresija, utrujenost, bolečina, ekstremne temperature okolja, visoka zračna vlaga, zelo vroča hrana in tekočine, alkohol, kinin ali tonic-water, hrana in tekočine, bogate z magnezijem, prenizka vsebnost kalija v krvi, bolezen ščitnice s pomanjkanjem ščitničnih hormonov, insekticidi, hišna čistila.

ALI OBSTAJA ZARADI RAZLIČNEGA POJAVLJANJA SIMPTOMOV IN ZNAKOV BOLEZNI KLASIFIKACIJA OBLIK MIASTENIJE GRAVIS?

Ameriško združenje za MG (*The Myasthenia Gravis Foundation of America*) je na podlagi klinične slike prepoznalo 5 glavnih oblik in več podoblik bolezni in jih klasificiralo, kot sledi:

Razred I: prizadetost katere koli **očesne** mišice, lahko šibkost zapiranja oči, mišična moč drugih mišic je normalna.

Razred II: blaga prizadetost **drugih** mišic, lahko tudi očesnih mišic katere koli stopnje;

- **razred IIIa:** pretežna prizadetost mišic okončin, aksialnih mišic (to so mišice trupa in vratu in glave) ali obojih; lahko prisotna tudi blažja prizadetost orofaringealnih mišic;

- **razred IIIb:** pretežna prizadetost orofaringealnih mišic (to so mišice, vpletene v požiranje), dihalnih mišic ali obojih; lahko tudi manj ali enako prizadete mišice okončin in aksialne mišice ali prizadetost obojih.

Razred III: zmerna prizadetost **drugih** mišic, razen očesnih mišic, prav tako lahko prisotna šibkost očesnih mišic katere koli stopnje;

- **razred IIIa:** pretežna prizadetost mišic udov, aksialnih mišice ali obojih, prav tako lahko blažja prizadetost orofaringealnih mišic;

- **razred IIIb:** pretežna prizadetost orofaringealnih mišic, dihalnih mišic ali obojih; lahko tudi manj ali enako prizadete mišice okončin, aksialnih mišic ali prizadetost obojih.

Razred IV: huda prizadetost **vseh** mišic, razen očesnih mišic; prav tako je lahko prisotna šibkost očesnih mišic katere koli stopnje;

- **razred IVa:** pretežna prizadetost mišic udov, aksialnih mišic ali obojih; prav tako lahko blažja prizadetost orofaringealnih mišic;

- **razred IVb:** pretežna prizadetost orofaringealnih mišic, dihalnih mišic ali obojih; lahko tudi manj ali enako prizadete mišice okončin, aksialne mišice ali oboje; uporaba prehranjevalne cevke; ni potrebno vstaviti tubusa (cevke v dihalno pot) za zaščito dihalne poti.

Razred V: stanje, določeno s potrebo po vstavitvi tubusa, z ali brez potrebe po umetnem predihavanju, razen če je potrebna rutinska vstavitve tubusa za operativno oz. pooperativno oskrbo.

KAKO DIAGNOSTICIRAMO MIASTENIJO GRAVIS?

Ker je lahko oslabeledost mišic tudi pogost simptom številnih drugih bolezni, je diagnoza MG pogosto zakasnjena (včasih tudi do dveh let), še posebno pri bolnikih, ki imajo le blage znake oslabeledosti mišic ali pri tistih posameznikih, pri katerih je oslabeledjenost omejena le na nekaj mišic. Prvi korak pri diagnosticiranju MG je brez dvoma natančno izprašanje bolnika (anamneza). Poskušamo opredeliti mišično utrudljivost. Poleg tega je potreben tudi natančen nevrološki pregled in splošni pregled, kjer iščemo ptoze ali dvojne slike (bolniku naročimo, naj nekaj časa gleda navzgor, npr. 1 minuto, da potrdimo padanje vek ali dvojne slike).

Če je klinični sum na MG utemeljen, izvedemo nekatere teste za potrditev diagnoze. Odvzamemo kri za določitev protiteles proti motorični ploščici (t. i. AchR protitelesa). Večina posameznikov z MG ima nenormalno povišane ravni teh protiteles. V Sloveniji še vedno nimamo tudi drugega testa, s katerim določamo prisotnost MuSK protiteles, ki jih lahko dokažemo pri 30-40% bolnikov, ki imajo sicer negativen izvid na AchR protitelesa. Kljub temu pa pri nekaterih bolnikih ne dokažemo (še posebno pri izolirani očesni obliki) nobenih od teh vrst protiteles. Poleg teh dveh testov obstajajo še drugi testi (npr. določanje protiteles proti z lipoproteinom povezanim proteinom 4, protiteles proti argininu, antistriacionalnih protiteles, ki so pozitivna pri skoraj vseh bolnikih z MG in timomom, odkritim po 50. letu starosti). Nekatere od teh testov izvajamo tudi v Sloveniji.

KAJ JE MIASTENSKA IN KAJ HOLINERGIČNA KRIZA?

Miastenska kriza nastopi, ko so mišice, ki nadzorujejo dihanje, oslabele do te mere, da bolnik ne zmore zadostno dihati, in pomeni urgentno, življenjsko ogrožajoče stanje, kjer je potrebno takoj ukrepati in bolnika intubirati ter ga umetno predihavati. Do tega stanja pride pri posameznikih, katerih dihalne mišice so že šibke, ponavadi pa se poslabšanje sproži z okužbo, povišano telesno temperaturo ali neželjeno reakcijo na neko zdravilo.

Holinergična kriza, ki se ponavadi kaže na podoben način kot miastenska kriza, pa je posledica prevelikih odmerkov zdravil za zdravljenje MG (npr. neostigmin), s katerimi zavremo razpadanje Ach. Kot omenjeno, je klinična slika podobna kot pri miastenski krizi; pogosto je prisotna driska, mišični krči, trzanje mišic ali pretirano slinjenje in rdečina obraza. Začasna prekinitve uživanja simptomatskega zdravila običajno zadošča, dodajanje tega zdravila pa ne izboljša klinične slike MG (občasno miastenske krize od holinergične brez poskusa z neostigminom ne moremo ločiti).

KAKO ZDRAVIMO MIASTENIJE GRAVIS?

Kot smo že omenili, je z razvojem zdravil za to kronično bolezen značilno, da bolniki ob dobrem prenašanju zdravil kljub občasnim poslabšanjem doživijo predvideno starost. Zdravil, ki bi pozdravili to bolezen, ne poznamo. Bolnika z MG je potrebno redno nadzorovati. Obstaja več zdravil, in sicer takšna, ki zmanjšajo oz. izboljšajo šibkost mišic, imunomodulatorna zdravila ter ob miastenski krizi ali pri težki obliki MG tudi apliciranje intravenskih imunoglobulinov oz. serijska ali periodična membranska plazmafereza (ali imunoabsorpcijska terapija). Ob dokazani patologiji timusa je včasih smiselna tudi operativna odstranitev timusa oz. timoma (z odpiranjem prsnega koša ali torakoskopsko, z minimalno invazivno kirurgijo, kar je za bolnika primernejše).

Zdravila, ki izboljšajo mišično moč, t. i. zaviralci acetilholinesteraze (individualno odmerjanje glede na klinično sliko in učinkovanje), so pri nas:

- neostigmin (Prostigmin® injekcije po 0.5 mg/ml),
- piridostigmin (Mestinon® tablete po 60 mg),
- ambenonium (Mytelase® tablete po 10 mg).

Imunomodulatorna (ali imunosupresivna) zdravila pri nas so:

- metilprednizolon (Medrol® tablete različne jakosti),
- azatioprin (Imuran® tablete po 50 mg),
- ciklosporin (Sandimmun Neoral® 100 mg/ml peroralna raztopina ali kapsule po 25, 50 oz. 100 mg ali injekcije po 50 mg/ml),
- mikofenolat mofetil (CellCept® kapsule po 250 oz. tablete po 250 in 500 mg ter vialo s praškom po 500 mg; Axympa® 180 in 360 mg tablete; Myfortic® 180 in 360 mg tablete),
- takrolimus (Adoport® kapsule po 0.5, 0.75, 1, 2 in 5 mg; Advagraf® kapsule s podaljšanim sproščanjem po 0.5, 1, 3 in 5 mg; Envarsus® kapsule s podaljšanim sproščanjem po 0.75, 1 in 4 mg; Modigraf® zrnca za peroralno suspenzijo po 0.2 in 1 mg; Prograf® kapsule po 0.5, 1 in 5 mg; Tacni® kapsule po 0.5, 1 in 5 mg; Takrolimus Accord® kapsule po 1 in 5 mg).

Predpisovanje terapije je individualno glede na težo bolezni, bolnikovo starost itd. Nekatera imunomodulatorna zdravila potrebujejo za imunosupresivni učinek dlje časa, tudi nekaj mesecev. Najhitreše učinkovanje je pri metilprednizolonu. Včasih bolniku, ki prejema metilprednizolon, predpišemo tudi vitamin D, da preprečimo nastanek ali poslabšanje osteoporoze. Značilno za metilprednizolon pa je, da pri nekaterih bolnikih lahko prehodno celo poslabša simptome MG. V primeru, da je lečečemu nevrologu ta problem pri konkretnem bolniku poznan, je smiselna kratkotrajna hospitalizacija. Potrebno je tudi laboratorijsko spremljanje (npr. bele krvničke pri azatioprinu, nivoji ciklosporina ali takrolimusa itd.). Pri bolnikih, ki prejemajo npr. ciklosporin ali takrolimus, je potrebno opozoriti na prehrano (npr. naj ne uživajo agrumov), še posebej pa moramo biti pozorni, če bolniki prejemajo tudi druga zdravila (npr. protikoagulacijska zdravila itd.), še posebno pri starejši populaciji bolnikov z MG. Bolnik mora ob pregledih pri drugih specialistih opozoriti na jemanje teh zdravil, prav tako pa o tem obvestiti tudi lečečega nevrologa.

Za zdravljenje težke oblike MG oz. miastenske krize uporabljamo t. i. membransko plazmaferezo. To je postopek, pri katerem iz seruma bolnika, ki vsebuje nenormalna protitelesa, ta protitelesa odstranjujemo. Ta postopek se opravi v več zaporednih seansah (miastenska kriza) do izboljšanja, praviloma pa v povprečju do 10-krat, ali pa vsake 3-6 tednov pri bolnikih s težko obliko MG. Podoben postopek je tudi t. i. imunska adsorpcija, metoda, s katero se lahko odzema več patoloških protiteles naenkrat in ima morda manj stranskih učinkov. Uporablja se jo na enak način kot membransko plazmaferezo, tako ob miastenski krizi kot periodično pri bolnikih s težko obliko miastenije gravis. O tem, katera metoda je primernejša, odločita lečeči nevrolog in nefrolog (zdravnik, ki se ukvarja z dializo oz. z boleznimi ledvic).

Lečeči nevrolog se bo morda ob poslabšanju (miastenski krizi) odločil tudi za aplikacijo intravenskih imunoglobulinov. To izjemno drago zdravilo bo bolnik prejel 5 zaporednih dni v odmerku 0.4 g/kg telesne teže.

V najtežjih primerih uporabljamo tudi biološko zdravilo, kot je rituximab (Mabhtera®), ki ga bolnik prejme periodično; ob intravenski aplikaciji zdravila je potrebna hospitalizacija zaradi spremljanja stranskih učinkov.

KAKŠNA JE PROGNOZA BOLEZNI?

Z zdravljenjem lahko večini posameznikov z MG začasno ali pa celo trajno izboljšamo simptome in znake bolezni, tako da se lahko celo prekine jemanje zdravil. Prav timektomija (operativna odstranitev timusa) ima za cilj to, da se zaradi izboljšanja stanja opusti vsa zdravila. To dosežemo pri okoli 50% bolnikov. Pri najhujših oblikah pa lahko nastopi hitra utrudljivost dihalnih mišic in je potrebno takojšnje umetno predihavanje. Kronično umetno predihavanje je zelo redko in ponavadi ni posledica MG, temveč zapleta, ki se lahko zgodi ob poslabšanju (npr. bolezen kritično bolnega, miopatija ob dolgotrajnem jemanju kortikosteroidov itd.).

ALI SE BOLNIK, KI IMA MIASTENIJO GRAVIS LAHKO CEPI?

Na splošno velja prepričanje, da so cepljenja (npr. proti gripi) pri bolnikih z MG varna. Poročila o neželenih učinkih namreč kažejo, da cepljenje redko poslabša MG. Strokovnjaki menijo, da korist cepljenja prevlada nad majhnim tveganjem prehodnega poslabšanja simptomov MG. Izjema pa je, če bolnik prejema imunosupresivna zdravila (opisana zgoraj). V tem primeru se priporoča izogibanje živim, oslavljenim cepivom. Večina cepiv je sicer mrtvih, inaktiviranih (npr. za gripo ali Pneumovax za streptokok) in povzročijo imunski odgovor, ne pa prave okužbe. Cepivo proti poliomielitisu je narejeno iz živega virusa in je za bolnika z MG, ki je na imunosupresivni terapiji, nevarno. Pri vsakem cepivu se moramo prepričati, da ni živa vakcina. Če je nekdo v bližini prejel takšno cepivo, se ga mora bolnik z MG, ki prejema imunosupresivna zdravila, izogibati. Koliko časa je to potrebno, je odvisno od posameznega cepiva.

ALI LAHKO BOLNICA Z MIASTENIJO GRAVIS ZANOSI IN RODI? KAKO JE MED MENSTRUACIJO?

Potek MG v nosečnosti je nepredvidljiv. Pri približno tretjini žensk z MG pride med nosečnostjo do remisije (izboljšanja), pri tretjini do poslabšanja, pri tretjini pa ni nikakršnih sprememb. Največje tveganje za poslabšanje stanja se pojavi v prvem trimesečju nosečnosti in v akutnem poporodnem obdobju. Zaviralci acetilholinesteraze (npr. Mestinton®), Medrol® ali Imuran® so ponavadi med nosečnostjo in dojenjem varna zdravila, vendar bo morda potrebna prilagoditev odmerka med nosečnostjo zaradi povečanega ledvičnega očistka. Steroidi in azatioprin redko povzročita spontani splav, prezgodnji porod ali sta vzrok za nizko porodno težo. Druga imunosupresivna zdravila niso tako varna in preizkušena in jih je smiselno prekiniti nekaj mesecev pred načrtovano nosečnostjo. Vaginalni porod ostaja še vedno najboljša izbira, saj materica nima prečno progastih mišic. Magnezijev sulfat je pri nosečnicah z MG kontraindiciran. Pri

novorojenčkih mater, ki imajo MG, je možna prehodna oblika MG. Simptomi se običajno pojavijo v prvih 48 urah po rojstvu in lahko trajajo do 3 mesece. Novorojenčki morajo biti pod strogim zdravniškim nadzorom vsaj prvih 48-72 ur po rojstvu. Nekateri strokovnjaki odsvetujejo dojenje, kljub sicer splošni koristnosti.

Nekatere bolnice z MG opažajo nihanje mišične moči v času menstruacije ali ovulacije. Hormonsko uravnavanje ciklusa lahko prepreči taka nihanja. Menopavza pa najverjetneje ne vpliva na MG.

ALI JE BOLNIK Z MIASTENIJO GRAVIS LAHKO KRVODAJALEC?

Obstajata dva vidika tega vprašanja - varnost prejemnika transfuzije krvi od bolnika z MG in varnost darovalca krvi z MG.

V Združenih državah Amerike velja pravilo, da ne sprejemajo krvi bolnikov, ki imajo avtoimunske bolezni, torej tudi ne od bolnikov z MG. V študiji na živalih je bilo namreč jasno dokazano, da če zdravim živalim dajo kri živali, ki ima pozitivna protitelesa proti motorični ploščici, le-te razvijejo bolezenske znake MG. Teoretično to pomeni, da bi lahko zdrava oseba, ki bi prejela transfuzijo od bolnika z MG, obolela za MG, vendar pa v literaturi ne najdemo takih poročil. Poleg tega pa lahko dajanje krvi bolnika z MG poslabša njegovo zdravstveno stanje, ker je ta poseg sam po sebi dovolj utrudljiv.

V Republiki Sloveniji ne poznamo takšnega priporočila kot v ZDA. Če bi bolnik z MG želel dati kri, se mora prej posvetovati s transfuziologom.

ALI IMA BOLNIK Z MIASTENIJO GRAVIS LAHKO ŠE KAKŠNO DRUGO AVTOIMUNO BOLEZEN?

Miastenija gravis je avtoimunska bolezen in se lahko pojavi skupaj z drugimi avtoimunskimi boleznimi. Najpogosteje ima bolnik z MG tudi avtoimunske bolezni ščitnice in npr. perniciozno anemijo (posebna vrsta slabokrvnosti). Bolniki, ki obolevajo za sistemskim lupusom eritematosom in revmatoidnim artritisom, imajo tudi lahko MG. Tudi družinski člani bolnikov z MG imajo lahko večjo verjetnost avtoimunskih bolezni. Avtoimunske bolezni se razvijejo zaradi kompleksne interakcije genetske predispozicije (naši geni) in okolja (vse, kar je okoli nas). Najpomembnejši dejavniki sicer niso poznani, vendar imajo avtoimunske bolezni nekatere skupne vzroke razvoja. Fibromialgija sicer ni dokazano avtoimunska bolezen, prav tako pa se MG ne pojavlja pogosteje pri bolnikih s fibromialgijo.

ALI LAHKO BOLNI Z MIASTENIJO GRAVIS PREJME ANASTEZIJO?

Na splošno velja, da je ključnega pomena vnaprejšnja seznanjenost anesteziologa o bolnikovi MG in njegovi stabilnosti ter priprava načrta za najustreznejšo anestezijo. S takim pristopom je verjetnost zapletov zelo redka. Včasih je potrebno bolniku teden ali dva pred posegom dati intravenske imunoglobuline ali pa narediti membransko plazmaferozo. V kolikor poseg dopušča, je bolj smiselna lokalna ali regionalna anestezija. Priporočljivi so krajše delujoči lokalni anestetiki, kot je npr. lidokain, v kombinaciji z blago sedacijo (propofol, nižji odmerki midazolama) in izogibanje zdravilom, ki zavirajo dihanje (npr. splošni anestetiki in opiat). Kadar je potrebna globlja oz. globoka anestezija, je potrebna posebna previdnost pri dajanju mišičnih relaksantov, saj so bolniki z MG 5-10-krat bolj občutljivi nanje kot zdravi ljudje.

KATERA ZDRAVILA SO ODSVETOVANA PRI BOLNIKU Z MIASTENIJO GRAVIS?

Odsvetuje se zdravila, ki so prikazana v tabeli, vendar če obstaja vitalna indikacija zanje, jih bolnik z MG lahko prejme pod strogo kontrolo usposobljenega zdravnika.

Antibiotiki in antimalariki	Beta blokatorji	Druga zdravila	Psihiatrična in nevrološka zdravila
Acrosoxacin	Acebulotol	Acetazolamid	Chlorpromazine
Acrosoxacin	Acebulotol	Acetazolamid	Chlorpromazine

KAKO POMEMBNA JE HIGIENA ZOB? ALI LAHKO GRE BOLNIK Z MIASTENIJO GRAVIS K ZOBOZDRAVNIKU?

Pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom obstaja večja verjetnost za razvoj okužb zob. To je stresno in lahko poslabša MG. Zato je ključnega pomena to preprečevati z ustrezno ustno higieno. Pri bolnikih, ki prejemajo ciklosporin, lahko nastane prekomerna rast dlesni (t. i. gingivalna hiperplazija). Zobozdravniški postopki so varni za bolnike z MG. Če obstajajo težave pri zapiranju ust, naj bolnik drži glavo navzgor ali med posegom požira. Dobro je, da se zobozdravniški poseg naredi zjutraj ali zgodaj dopoldne, ko je bolnikovo stanje stabilnejše. Živo srebro v zobni zalivki ne povzroči poslabšanja MG.

Zdravila naj bolnik vzame toliko časa pred posegom, da bodo med samim posegom maksimalno učinkovala. Lokalni anestetiki (npr. lidokain) so varna zdravila. Dušikov oksid (inhalacija) lahko zmanjša stres in strah zaradi zobozdravniškega posega. Ko se pričakuje močna bolečina, lahko bolnik z MG za kratek čas prejme manjše odmerke opioidov (npr. tramadol).

ALI MORA BITI BOLNIK Z MIASTENIJO GRAVIS NA DIETI?

Bolnik z MG naj se izogiba pitju alkoholnih pijač, ker te lahko poslabšajo MG. Posebne diete, ki bi pomagala premagovati težave zaradi MG, ni. Pomembno je preprečevati pridobivanje prekomerne telesne teže, ki lahko oslabi mišice in celo povzroči sladkorno bolezen in tako omejuje možnosti zdravljenja. Kadar ima bolnik težave z žvečenjem, lahko pomaga priprava kaš in napitkov. Glede tega se bolniki lahko posvetujejo tudi z logopedom.

Kot smo že omenili, bolniki, ki jemljejo steroide, potrebujejo primeren vnos kalija in tudi dovolj vitamina D in kalcija za preprečevanje osteoporoze. Dodajanje drugih vitaminov ni potrebno. Odsvetuje se dodajanje magnezija v prehrano in pitje tekočin, ki vsebujejo kinin. Pitje kave vpliva na bolnike z MG enako kot na zdrave ljudi; lahko so bolj budni, imajo tresoče roke ali se počutijo tesnobno (razbijanje srca).

ALI LAHKO BOLNIK Z MISATENIJO GRAVIS ŽIVI KAKOVOSTNO ŽIVLJENJE IN VOZI AVTO?

Dvojni vid ter oslabelost mišic telesa in okončin lahko vplivajo na sposobnosti voznika, ki ima MG. Njegov odziv je lahko upočasnen ali pa ne more izvesti operacije vožnje v celoti. V prvi vrsti je seveda to odvisno od klinične slike in znakov utrudljivosti. Izjemoma redko pa je potrebna dokončna prepoved upravljanja z motornimi vozili.

ALI LAHKO BOLNIK Z MISATENIJO GRAVIS ŠE NAPREJ OPRAVLJA SVOJE DELO?

Ali se bo bolnik z MG lahko vrnil v svoje delovno okolje, je delno odvisno od narave dela, ki ga je opravljal. S sodobnim zdravljenjem je tudi to možno.

Zahvaljujoč enotam intenzivne medicine in sodobnemu zdravljenju, je smrtnost bolnikov z MG nizka. Skoraj vedno je mogoče najti dobro kombinacijo zdravil, ki omogočajo, da ima bolnik čim boljše kvaliteto aktivnega življenja. Da to dosežemo, je včasih potrebno dolgotrajno prilagajanje terapije in obvladovanje stranskih učinkov.

IMA BOLNIK Z MISATENIJO GRAVIS PRAVICE IZ NASLOVA POKOJNINSKEGA IN INVALIDSKEGA ZAVAROVANJA?

Po Zakonu o pokojninskem in invalidskem zavarovanju (ZPIZ-1-UPB4) v skladu z 201. členom (Prišteta doba za pridobitev in odmero pravic na podlagi osebnih okoliščin) bolniku z MG pripada prišteta doba za čas zavarovalne dobe in od začetka dokazane bolezni. Zavarovalni dobi zavarovancev, ki so jo prebili v delovnem razmerju ali drugem delu, na podlagi katerega so bili obvezno zavarovani kot zavarovanci, oboleli za distrofijo in sorodnimi mišičnimi in nevromišičnimi boleznimi, se za pridobitev in odmero pravic prišteje ena četrtnina dobe dejanskega zavarovanja. Veljajo pa seveda tudi pravice iz naslova kategorizacije invalidnosti.

MG

NEKAJ STROKOVNE LITERATURE IN NASLOVI ZDRUŽENJ

Strauss AJL, Seigal BC, Hsu KC. Immunofluorescence demonstration of a muscle binding complement fixing serum globulin fraction in Myasthenia Gravis. Proc Soc Exp Biol 1960; 105:184.

Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Neurology 2000;12:16-23.

Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. Lancet Neurol 2015; 14(10):1023-36.

Keesey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. Muscle Nerve 2004; 29(4): 484-505.

Bershad EM, Feen ES, Suarez JI. Myasthenia gravis crisis. South Med J 2008; 101(1): 63-9.

Ferrero S, Esposito F, Biamonti M, Bentivoglio G, Ragni N. Myasthenia gravis during pregnancy. Expert Rev Neurother 2008; 8: 979-88.

The Myasthenia Gravis Association

Southgate Business Center, Normanton Rd,
Derby DE23 6UQ, UK
<http://www.mgauk.org/>

Myasthenia Gravis Foundation of America

1821 University Ave. W., Suite S256,
St. Paul, MN 55104
<http://www.myasthenia.org/>

Association Francaise Contre Les Myopathies

Rue de l'Internationale 91 000, Evry
<http://www.afm-france.org/>

The Australian Myasthenic Association

108 Bantry Bay Road, Frenchs Forest NSW 2086
<http://www.myasthenia.org.au/>

