

Pacienti s onemocněním myasthenia gravis z pohledu urologa

MUDr. Eva Burešová, Ph.D.

Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

Myasthenia gravis je neurologické autoimunitní onemocnění, pro které je typická svalová únava. Vyskytuje se jako oční a generalizovaná forma. Diagnostika a terapie by měla probíhat v myastenických centrech. Myastenici mívají příznaky močových cest, proto je z pohledu urologa důležité rozpoznat příznaky zatím nediagnostikované myasthenie gravis. V terapii urologických onemocnění je třeba se u těchto pacientů vyhnout medikaci, která je kontraindikována, respektive by mohla vést ke zhoršení příznaků myasthenie.

Klíčová slova: myasthenia gravis, acetylcholinový receptor, antimuskarinika.

Patients with myasthenia gravis as seen by a urologist

Myasthenia gravis is a neurological autoimmune disease characterized by muscle fatigue. There are two clinical forms: ocular and generalized. The disease should be both diagnosed and treated in myasthenia centres. Myasthenia patients tend to have urinary tract symptoms; therefore, for a urologist, it is important to recognize the symptoms of myasthenia gravis that has not yet been diagnosed. In the treatment of urological diseases in these patients, avoid medication that is contraindicated and/or could lead to worsening of myasthenia symptoms.

Key words: myasthenia gravis, acetylcholine receptor, antimuscarinic drugs.

Myasthenia gravis

Myasthenia gravis (MG) je raritní autoimunitní neurologické onemocnění. Projevuje se nadměrnou svalovou slabostí a unavitelností kosterního svalstva. Prevalence je 200 pacientů na 1 milion obyvatel (Conti-Fine, Milani et Kaminski, 2006). Postihuje častěji mladé ženy a starší muže. Základem přenosu signálu na nervosvalové ploténce je správná funkce acetylcholinového receptoru (AChR). Při MG dochází ke tvorbě protilátek, které funkci toho receptoru poškozují. Kromě autoprotilátek proti AChR byly detekovány další imunoglobuliny namířené proti svalové specifické tyrozinkináze (MuSK-muscle specific kinase), která je nutná pro shlukování a fosforylaci acetylcholinového receptoru (Huijbers et al., 2014). U mladých pacientů se může na vzniku onemocnění podílet thymus, ve kterém se nacházejí myoidní buňky, které exprimují na svém povrchu antigenní epitopy AChR. Tyto

jsou rozpoznávány T buňkami jako cizorodé. Dochází k autoimunitní reakci aktivací T a B lymfocytů s následnou tvorbou protilátek. Další typem MG je paraneoplastická forma asociována s thymomem v oblasti mediastinu (Sieb, 2014). Nezávisle na typu protilátek dochází k redukci počtu funkčních AChR. Při opakované stimulaci nebo trvalé kontrakci dochází rychleji k depleci jejich zásob acetylcholinu, klesá amplituda potenciálů ve svalové buňce, která není dostatečná k vygenerování svalové kontrakce. Výsledkem je oslabení svalové síly. Touto slabostí může být postižen jakýkoli příčně pruhovaný sval.

V klinickém obraze dominuje kolísající svalová slabost a únava, zhoršená po zátěži a zlepšující se po odpočinku. Pacienti mívají zachovalou senzoryckou inervaci, nebývá přítomna necitlivost, svalové bolesti nebo chvění. Mezi rizikové faktory zhoršující svalovou slabost patří: hormonální změny, emoční stres,

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2025;26(4):320-323

<https://doi.org/10.>

Článek přijat redakcí: 7. 7. 2024

Článek přijat k publikaci: 30. 12. 2024

MUDr. Eva Burešová, Ph.D.

eva.buresova@fnol.cz

INZERCE

infekce, vyšší teplota okolí, medikace ovlivňující nervosvalový přenos a fyzická zátěž. U pacientů s MG bývá postiženo více svalových skupin, ale existují i monofokální formy. Prvními příznaky nejčastěji bývají asymetrická diplopie anebo ptóza víčka. Pokud jsou ovlivněny jen okohybné svaly, tak se jedná o extraokulární MG. U generalizované formy MG mohou být postiženy další svalové skupiny – orofaryngeální, šjiové, pletencové, ale i respirační. Zejména u starších pacientů je typickým příznakem porucha artikulace (dyssartrie, rinolalie, event. dysfonie). Rychlá progresse slabosti orofaryngeálních a respiračních svalů může vyústit do myastenické krize s respirační insuficiencí.

Diagnostika MG je založena na klinickém obraze, vyšetření protilátek a EMG. U mladých pacientů se doporučuje vyloučit patologii thymu pomocí nativního CT vyšetření mediastinu. Při podezření na MG se jako základní vyšetření provádí Simpsonův test: při usilovném minutovém pohledu vzhůru dojde k asymetrické diplopii a ptóze víčka (Riggs, Riggs et John, 2004). Terapie MG je symptomatická. Konzervativní je založena na podávání inhibitorů acetylcholinesterázy, která enzymaticky hydrolyzuje acetylcholin na nervosvalové ploténce. Její bloádou dochází k prodloužení účinku na acetylcholinu. Nejčastěji se používá pyridostigmin anebo neostigmin. Nežádoucí účinky vyplývají z prodloužení účinku na muskarinových receptorech hladkých svalů a žláz se sekrecí, tento stav může vyvolávat průjmy, nauzeu, zvracení, slinění, slzení a někdy i bronchospasmus. Navíc aktivací svalových nikotinových receptorů dochází ke svalovým křečím a fascikulacím. Kumulací vysokých dávek může dojít až k cholinergní krizi s respiračním selháním (slabost dýchacích svalů a bronchospasmus). Další možností je imuno-modulační terapie pomocí kortikoidů a po jejich selhání jsou indikována imunosupresiva, resp. biologická léčba (azathioprin, cyklosporin A, takrolimus, rituximab). U akutních stavů v případě myastenické krize je nutné podstoupit plazmaferézu, resp. intravenózní podání imunoglobulinů. MG mívá často nepředvídatelný průběh. I bez léčby se mohou střídát aktivní a klidová fáze onemocnění, kdy mohou být přítomny pouze mírné oční symptomy. Asi v 25 % případů bývá popisována spontánní remise onemocnění celková nebo částečná (s dobou trvání 4,6–17 let) (Grob, 1993).

Příznaky dolních cest močových u pacientů s MG

Při MG jsou postiženy kosterní svaly, zatímco na vznik LUTS (lower urinary tract symptoms) se spíš podílí hladká svalovina. Proto z pohledu urotraktu se jeví nejrizikovější dopad MG na zevní externí sfinkter a svalové dno pánevní. V kazuistikách byly publikovány případy pacientů s OAB (over active bladder) symptomy a inkontinencí moči, ale také retenční stavy (Antonίου et al., 2016; Marouani et al., 2012). U starších pacientů je obtížné odlišit, zda mohou být LUTS způsobeny MG či subvezikální obstrukcí při zvětšené prostatické žláze, komplikacemi diabetu anebo změnami močového měchýře v rámci stárnutí mužů a žen (Sakakibara et al., 2005; Sakakibara et al., 2014). V klinické studii, která hodnotila přítomnost LUTS u pacientů s MG v porovnání s kontrolní zdravou populací, se na základě dotazníků a hodnocení kvality života zjistilo, že u pacientů s MG byl zaznamenán vyšší výskyt jímácích příznaků – frekventního močení, nykturie a inkontinence moči v porovnání se zdravou populací. Výsledky navíc ukázaly, že kvalita života vztažená k LUTS byla u pacientů s MG hodnocená jako významně horší (Tateno, Sakakibara et Aiba, 2021). V této skupině se stresová inkontinence moči vyskytla jen u žen, s vyšším rizikem vzniku u pacientek s vyšším stupněm závažnosti MG hodnocené pomocí MGFA skóre (hodnotí klinický stav myastenické) (Tateno, Sakakibara et Aiba, 2021). S ohledem na typ farmakoterapie MG byl u pacientů užívajících inhibitory acetylcholinesterázy a kortikoidy zaznamenán vyšší výskyt OAB symptomů. Detruzorová hyperaktivita (DO – detruzor overactivity) bývá způsobená částečnou lézí periferních nervů (zejména iritace a transmise jednotlivých nervových vláken). U pacientů léčených pyridostigminem může docházet k DO stimulací svalů detruzoru (Obara et al., 2017). Stresová inkontinence byla popsána jen u žen, což se vysvětluje zvýšenou únavností zevního sfinkteru, který je inervován somatickými i sympatickými nervy (Dixon, Christmas et Chapple, 1990). Pro vznik nykturie je rizikovým faktorem noční polyurie vyvolaná kortikoidy (Joles et al., 1980). U pacientů s MG byly popsány i retence moči. Nicméně úloha inervace zevního sfinkteru jako příčiny obstrukčních příznaků zatím není jasná. Zevní

svěrač je inervován somatickými a sympatickými nervy (alfa1 adrenergní receptor). Iritace periferních nervů vede k zesílení transmise lumbosakrálních autonomních vláken, s rizikem zánětlivých změn a autoimunitní reakcí na tato vlákna (Sakakibara et al., 2007).

Rizikové léky z pohledu urologa

Celá řada léků a toxinů může způsobit exacerbaci MG. Jedná se o myorelaxancia, některá antibiotika, analgetika, interní léky, psychofarmaka (Piřha, 2004). Penicilamin, indikovaný v terapii revmatoidní artritidy, může vyvolat přímo manifestaci MG. V onkologii mohou vyvolat příznaky MG monoklonální protilátky používané při biologické léčbě. Obecně je zakázáno používat látky ovlivňující přenos na nervové svalové ploténce. Následující odstavce se zabývají farmakoterapií běžně užívanou v urologické praxi.

Terapie LUTS

Anticholinergika jsou u pacientů s MG kontraindikována. Při terapii syndromu hyperaktivního měchýře je možné používat beta3-mimetika. Po aplikaci botulinum toxinu se může objevit svalová slabost i v oblastech vzdálených od místa aplikace. Dokonce byly popsány i případy myastenické krize, proto tato léčba také patří mezi kontraindikovanou (Sakakibara et al., 2007; Staskin et al., 2020). V terapii M-LUTS (příznaky dolních cest močových u mužů) způsobené hyperplazií prostaty se alfa-blokátory považují za méně rizikovou medikaci pro myasteniky (www.mystenia-gravis.cz).

ATB terapie uroinfekcí

V populaci jsou infekce močových cest po respiračních onemocněních druhé nejčastěji se vyskytující, proto je z pohledu urologa nutné vědět, jaké jsou možnosti terapie u pacientů s MG. Mezi zakázanou medikací patří zejména aminoglykosidy, ciprofloxacín, imipenem, markolidy a chinolony. K antibiotikům s relativním rizikem pro MG se řadí amoksiklav, tetracykliny a trimetoprim. Naopak se doporučuje užívat cefalosporiny (18).

Kontrastní látky u vyšetření

Při běžné diagnostice patologických stavů urotraktu i mimo něj by pacientům s MG

neměla být podávána kontrastní jodová látka, protože může vést k exacerbací onemocnění. Obecně se řadí mezi látky s relativní kontraindikací. Nicméně intravenózní podání kontrastní látky je možné u stabilních pacientů s mírnou formou MG (www.mysteniagravis.cz).

Terapie bolesti a výkony v narkóze či lokální anestezii

Mezi kontraindikovanou medikací patří kombinace paracetamolu s psycholeptiky (gu-

ajacuran) a centrální myorelaxancia. Naopak pacienta s MG je možné léčit pomocí nesteroidních analgetik, tramadolu a kodeinu (www.mysteniagravis.cz). Jakákoli operace i plánovaná představuje pro myasteniky riziko zhoršení klinického stavu. Základní podmínkou je proto stabilní pacient, který je řádně připraven a celková narkóza by měla být vedena zkušeným anesteziologem. Mezi zakázanou medikací patří především nedepolarizující myorelaxancia. Ze skupiny anestetik je kontraindikován prokain

a lidokain. Mezi bezpečnou medikací se řadí mesokain a novokain (www.mysteniagravis.cz).

Závěr

Myasthenia gravis je v urologii především známá jako kontraindikace použití antimuskulinik. Jedná se o relativně raritní neurologické onemocnění. Tito pacienti často mívají LUTS, proto je můžeme v ambulanci potkávat. Z toho důvodu je nutné znát doporučení, jak tyto pacienty léčit a které farmakoterapie se vyvarovat.

LITERATURA

1. Antoniou A, Mendez Rodrigues J, Comi N. Successful treatment of urodynamic detrusor over-activity in a young patient with myasthenia gravis using pretibial nerve stimulation with follow-up to two years. *JRSM Open*. 2016;7(8):205-227.
2. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest*. 2006;116(11):2843-2854.
3. Dixon PJ, Christmas TJ, Chapple CR. Stress incontinence due to pelvic floor muscle involvement in limb-girdle muscular dystrophy. *Br J Urol*. 1990;65:653-4.
4. Grob D. Course and management of myasthenia gravis. *J Am Med Assoc*. 1993;153:529-532.
5. Huijbers MG, Lipka AF, Plomp JJ, et al. Pathogenic immune mechanisms at the neuromuscular synapse: the role of specific antibody-binding epitopes in myasthenia gravis. *J Intern Med*. 2014;275(1):12-26.
6. Joles JA, Rijnberk A, van den Brom WE, et al. Studies on the mechanism of polyuria induced by cortisol excess in the dog. *Vet Q*. 1980;2:199-205.
7. Marouani I, Kraoua I, Benrhouna H, et al. Seronegative myasthenia gravis with bladder dysfunction. *Rev Neurol*. 2012;168:299-300.
8. Obara K, Kobayashi Y, Chino D, et al. Effects of distigmine on electrical field stimulation-induced contraction of mouse urinary bladder smooth muscles. *Pharmacology*. 2017;99(3-4):106-13.
9. Pitha J. Farmakologické ovlivnění nervosvalového přenosu u myasthenia gravis. *Remedia*. 2004;14(6):485-494.
10. Riggs AJ, Riggs JE, John A. Simpson and myasthenia gravis: the role of analogy in science. *Neurology*. 2004;62(3):465-7.
11. Sakakibara R, Hamano S, Uchiyama T, et al. Do BPH patients have neurogenic detrusor dysfunction? A uro-neurological assessment. *Urol Int*. 2005;74:44-50.
12. Sakakibara R, Ito T, Uchiyama T, et al. Effects of milnacipran and paroxetine on overactive bladder due to neurologic diseases: a urodynamic assessment. *Urol Int*. 2008;81:335-9.
13. Sakakibara R, Panicker J, Fowler CJ, et al. Is overactive bladder a brain disease? The pathophysiological role of cerebral white matter in the elderly. *Int J Urol*. 2014;21:33-8.
14. Sakakibara R, Uchiyama T, Tamura N, et al. Urinary retention and sympathetic sphincter obstruction in axonal Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*. 2007;35:111-5.
15. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(3):408-418.
16. Staskin D, Frankel J, Varano S, et al. International phase III, randomized, double-blind, placebo and active controlled study to evaluate the safety and efficacy of vibegron in patients with symptoms of overactive bladder: EMPOWUR. *J Urol*. 2020;204: 316.
17. Tateno F, Sakakibara R, Aiba Y. Lower Urinary Tract Symptoms in Myasthenia Gravis. *Case Rep Neurol*. 2021;13(2):490-498.
18. www.mysteniagravis.cz.