



**HRVATSKI LIJEČNIKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA NEUROMUSKULARNE BOLESTI
I KLINIČKU ELEKTROMIONEUROGRAFIJU HLZ-a**

E-mail HD: hdnrmb@mef.hr

Web stranica: hdnrmb.mef.hr

E-mail: ervina.bilic@mef.hr
dubravka@mef.hr

Predmet: prijedlog terapijskih smjernica u liječenju autoimunih bolesti neuromuskularne posljedice: miastenije gravis (MG), Lambert Eaton sindroma (LEMS) i neuromiotonije (NMT) temeljem EFNS smjernica

Pripremili: Ervina Bilić, Dubravka Jurenić, Marija Žagar, Davorka Vranješ

Na sastanku Hrvatskog društva za neuromuskularne bolesti i kliničku elektromioneurografiju Hrvatskog liječničkog zbora održanom 14. veljače 2012. a temeljem smjernica objavljenih od strane EFNS (Europska federacija neuroloških društava): *GO Skeie, S Apostolski, A Evoli, NE Gilhus, I Illa, L Harms, D Hilton-Jones, A Melms, J Verschuuren, HW Horge. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol 2010; 17: 893-902.*, predlažu se sljedeće dijagnostičke i terapijske smjernice za MG, MEMS i NMT (članak je u cijelosti dostupan na službenim stranicama EFNS):

Autoimune bolesti neuromuskularne sinapse najčešće za posljedicu imaju mišićnu slabost, a mogu biti posljedica stvaranja antigena na presinaptičke ili postsinaptičke antigene.

Miastenija gravis

Miastenija gravis (MG) je autoimuna bolest uzrokovana autoimunim protutijelima na postsinaptičke antigene neuromuskularne spojnice, najčešće na dio nikotinskog acetilkolinskog receptora (NACHR), a uzrokuje mišićnu slabost koja je načešće varijabilne jakosti.

Dijagnoza MG

U 85% bolesnika MG su pozitivna protutijela na NACHR. U ostalih 15% bolesnika s generaliziranim oblikom MG njih 40-50% ima pozitivna protutijela na mišićnu specifičnu kinazu (MuSK, *engl. muscle specific kinase*). Oko 15% bolesnika s MG ima timom i često imaju protutijela na dodatne antigene poprečnoprugastih mišića, kao što su titin ili rajonidin. U 60 % bolesnika s MG se nalazi hiperplazija timusa, što je posebice izraženo u mladih žena.

Zbog svega navedenog u dijagnostici MG je iznimno važno:

- Odrediti protutijela na NAchR i MuSK
- Učiniti MSCT ili MR toraksa s posebnim osvrtom na medijastinum

S obzirom da se MG može javiti uz neke druge bolesti, u početku bolesti te u slučaju značajnijeg pogoršanja preporučljiva je i sljedeća dijagnostička obrada:

Laboratorij	SE, KKS, AST, ALT, LDH, GGT, CK, CRP, K, Na, Ca, Cl, P, Mg, lipidogram, elektroforeza i imuno elektroforeza proteina seruma, imunološka obrada, FT3, FT4, TSK, onkobiljege
Ultrazvuk	Štitne žlijezde
Specijalistički pregledi	Okulistički pregled (biomikroskopski pregled leća)

U slučaju potrebe dugotrajnijeg davanja kortikosteroida potrebno je pratiti moguće komplikacije takve terapije te je potrebna:

- Kontrola vrijednosti K
- GUK
- CRP, SE, KKS,
- Biomikroskopski pregled leća, tonometrija
- Denzitometrija

2. Terapijske smjernice:

Terapija blokatorima acetilkolinesteraze

Inhibitori acetilkolinesteraze (najčešće se daje **piridostigmin**) povećavaju bioraspoloživost acetilkolina u sinaptičkoj pukotini. Ti su lijekovi dobar odabir za početak liječenja, za održavanje MG, kao monoterapija blažih oblika MG i pokazali su se vrlo sigurnim. Daju se u standardnoj dozi od 60 mg do pet puta dnevno. Raspored davanja piridostigmina tijekom dana (a ponekad i kasnovečernja doza) ovisi o dinamici simptoma MG i rasporedu aktivnosti bolesnika. Važno je napomenuti da ukupna dnevna doza lijeka ne smije biti veća od 360 mg zbog opasnosti od kolinergičke krize.

Nuspojave piridostigmina su posljedica povećanja aktivnosti acetilkolina na nikotinske i muskarinske receptore: pojačano znojenje, proljev, grčevi u truhu, grčevi u mišićima, fascikulacije, povećana sekrecija u probavnom i dišnom sustavu.

Zanimljivo je napomenu da placebo-kontrolirane kliničke studije za piridostigmin nisu nikada provedene no svojim dobrim učinkom i sigurnim profilom ovaj lijek je zlatni standard za liječenje velikog broja oboljelih od MG.

Imunosupresivna terapija:

a) Kortikosteridi

Dobar učinak kortikosteroida (najčešće se daje prednizolon ili pronison) je očekivan u 70-80% bolesnika s MG. Zbog nuspojava (povećanje tjelesne mase, hipertenzija, zadržavanje tekućine, hipokalijemija, dijabetes, anksiozno depresivni poremećaj, nesanica, glaukom, katarakta, miopatija, krvarenje iz probavnog trakta, avaskularna nekroza zgloba, osteoporoza) bolesnici na dugotrajnoj terapiji ovim lijekovima trebaju biti redovito kontrolirani. Osteoporoza može biti prevenirana davanjem bisfosfonata, krvarenje iz želuca se može prevenirati davanjem antiulkusnih lijekova *inhibitora protonske pumpe*??- U slučaju da piridostigmin nije dovoljan u liječenju MG i da se ukaže potreba za imunosupresivnim liječenjem, stav je da su tada kortikosteroidi prvi izbor.

Ako se liječenje prednisonom počne naglo i u većoj dozi u nekih bolesnika može doći do kratkotrajnog pogoršanja MG. To se pogoršanje javlja nakon 4-10 dana i može dovesti i do miastenične krize.

Preporuka je početi s dozom 10-25 mg prednizona svaki drugi dan s postupnim (za 10 mg) povećanjem doze lijeka do ukupno 60-80 mg dnevno. Nakon stabilizacije kliničke slike doza se vrlo polagano spušta s davanjem svaki drugi dan.

b) Azatioprin

Azatioprin svoj učinak ostvaruje preko metabolita 6-merkaptopurina inhibirajući sintezu DNK i RNK i djelujući na funkciju T limfocita. Zbog toga je njegov učinak odgođen (ponekad i do 4-12 mjeseci, a maksimalan učinak je očekivan za 6-12 mjeseci.

Nuspojave su simptomi slični simptomima gripe, probavni poremećaji, pankreatitis, hepatitis, leukopenija, anemija, trombocitopenija, pancitopenija. Potrebne su redovite kontrola krvne slike i jetrenih enzima. U 11% ljudi (heterozigoti gena za tiopurin metiltransferazu) je povećan rizik za razvoj mijelosupresije.

U bolesnika u kojih se predviđa dugotrajna potreba imunosupresije preporuka EFNS je azatioprin početi davati zajedno sa kortikosteroidima (uz antacide i bisfosfonat) što će omogućiti lakše smanjenje doze kortikosteroida.

c) Mikofenolat mofetil

Metabolit mikofenolat mofetila je mikofenoična kiselina koja djeluje supresivno na proliferaciju limfocita. Nema još dovoljno studija koje bi pokazale koliki je učinak mikofenolat mofetila u MG no taj lijek može biti izbor liječenja za bolesnike u kojih standardni načini liječenja ne postignu zadovoljavajuće rezultate ili ako dođe do razvoja nuspojava koje ograniče mogućnost primjene tih lijekova.

d) Metotreksat

Nema dovoljno dokaza o učinkovitosti metotreksata u liječenju MG, ali postoje izvješća koja ukazuju na njegov učinak u bolesnika u kojih se ne postignu zadovoljavajući učinci primjenom do sada spomenutih lijekova.

e) Ciklofosfamid

Ciklofosfamid je alkilirajući agens i potentan supresor aktivnosti B limfocita i sinteze protutijela, a u velikim dozama djeluje i na supresiju aktivnosti T limfocita. U bolesnika u kojih se ne postigne zadovoljavajuće poboljšanje primjenom kortikosteroida, IVIG, plazmafereze, azatioprina, metotreksata i mikofenolat mofetila može se dati ciklofosfamid uz veliki oprez zbog toksičnosti i nuspojava: supresija koštane srži, oportunističke infekcije, neoplazme, toksični učinak na mokraćni mjehur, sterilitet. Indikacije za davanje ovog lijeka u MG su izuzetno rijetke.

f) Ciklosporin

Ciklosporin djeluje supresivno na T limfocite, smanjuje titar protutijela na NachR i daje se u MG ako se ne postigne zadovoljavajući učinak davanjem azatioprina. Nefrotoksičan je, uzrokuje hipertenziju i daje se vrlo rijetko u bolesnika s MG.

U rijetkim slučajevima mogu se dati sljedeći lijekovi:

g) Takrolimus

Još uvijek nema dovoljno studija koje bi ukazale na stupanj učinkovitosti takrolimusa u liječenju MG. S obzirom na njegov učinak i na rajondinski receptor može bit učinkovit u bolesnika s MG koji imaju protutijela na rajondinski receptor (RyR).

h) Antileukocitna protutijela (protutijela na zrele B limfocite)

Monoklonalna protutijela na CD 20 (rituximab) su se pokazala učinkovita u liječenju MG na izoliranim slučajevima. To je obećavajući terapijski pristup no potrebna su daljnja istraživanja njegove sigurnosti i učinkovitosti u liječenju MG.

Imunomodulacijsko liječenje

a) Plazmafereza

Cilj plazmafereze je uklanjanje protutijela iz seruma bolesnika uporabom membranske filtracije. Učinak ovog načina liječenja je vidljiv već tijekom prvog tjedna, a očekivano trajanje učinka je 1-3 mjeseca. Zbog brzog učinka liječenja plazmafereza je pogodna za bolesnike s prijetecom ili prisutnom miasteničnom krizom. Uobičajeno je provođenje 3-5 postupaka dan za danom ili svaki drugi dan.

b) Intravenska primjena imunoglobulina (IVIG)

IVIG se daju u MG za iste indikacije kao i plazmafereza, u slučaju pogoršanja bolesti ili prijetće miastenične krize. IVIG se daju i pri pripremi bolesnika za neki operacijski zahvat poput timektomije. Važno je napomenuti da je terapijski učinak intravenske primjene imunoglobulina odgođen i sporiji u odnosu na plazmaferezu.

Timektomija

Timektomija se pokazala učinkovitim načinom liječenja generaliziranog seropozitivnog oblika MG no na poboljšanje ponekad treba čekati mjesecima ili dulje. Važno je da bude učinjena u centru u kojem je broj ovih operacija dovoljno velik da se minimaliziraju očekivane peri i postoperacijske komplikacije. Timektomija je indicirana u bolesnika s timomom. Prije zahvata bolesnik treba biti u dobroj kondiciji i sa zadovoljavajuće reguliranom MG. U bolesnika s protutijelima na NAChR se preporučuje rana timektomija, jer je stav da se time povećava vjerojatnost za trajnu remisiju bolesti. Za bolesnike sa seronegativnom MG stavovi oko timektomije su podvojeni. Ako postoji sumnja na timom timektomija je indicirana bez obzira na kliničke i serološke značajke MG.

c) Stil života i dijetetske mjere

Oboljele od MG je iznimno važno ohrabriti u učenju o MG, prilagodbi svakodnevnih navika i aktivnosti i aktivnosti u članjenju u udruge oboljelih. Bolesnike je važno upozoriti i na specifičnosti njihove reakcije na moguću anesteziju ili neke lijekove, uzimanje elektrolita i napitaka bogatim magnezijem i sl. Za potrebe takve edukacije bolesnike treba ohrabriti da redovito posjećuju predavanja i radionice koje organizira najbliže društvo oboljelih i pomoći im da dođu do adekvatnih pisanih materijala s detaljnim uputama.

Bolesnice s MG mogu planirati trudnoću a trudnoću treba kontrolirati centru u kojem su stručnjaci educirani za praćenje takve trudnoće, vođenje poroda i liječenje moguće neonatalne miastenije gravis u novorođenčeta.

Ako klinička slika miastenije iziskuje, inhibitori acetilkolin esteraze se mogu davati tijekom cijele trudnoće a kortikosteroidi se, ovisno o težini kliničke slike, daju u manjoj dozi. Zbog ranije navedenih nuspojava dugotrajnog davanja kortikosteroda potrebno je praćenje i kontrola navedenih dijagnostičkih parametara.

Bolesnici s MG trebaju izbjegavati emocionalni i fizički stres te izlaganje suncu i toplini i vrućoj vodi.

Lambert Eaton miastenični sindrom

Lambert Eaton miastenični sindrom (LEMS) je uzrokovan autoimunom reakcijom na antigen presinaptičkog neurona neuromuskularne spojnice odnosno na kalcijске ionske kanale. Specifična protutijela se mogu dokazati u 85% bolesnika. S obzirom da je aktivnost tog kanala neophodna za otpuštanje acetilkolina u (intersinaptički prostor..., posljedica te autoimune reakcije je mišićna slabost. U kliničkoj slici se osim mišićne slabosti (ascendirajuća) nalaze i vegetativni simptomi. LEMS je u 50% bolesnika paraneoplastička bolest i javlja se najčešće uz mikrocelularni karcinom bronha.

U simptomatskom liječenju LEMS dobar učinak je pokazao 3,4-diaminopiridin u dozi 4x10 mg, može biti kombiniran s piridostigminom, a dobar učinak je pokazala i primjena IVIG. U liječenju LEMS je najvažnije liječiti moguću malignu bolest u podlozi paraneoplastičkog sindroma što u konačnici dovodi i do zadovoljavajuće redukcije simptoma LEMS.

Neuromiotonija (Sy ISAACS)

Neuromiotonija je autoimuna bolest uzrokovana protutijelima na postsinaptičke kalijeve kanale, što uzrokuje hiperekscitabilnost, trzajeve mišića, bolne grčeve ili mišićnu ukočenost.

Ako to dijagnostičke mogućnosti dozvoljavaju, specifična protutijela mogu biti otkrivena u 30-50% oboljelih. Nerijetko je paraneoplastička bolest i u tom slučaju se javlja uz tumore timusa ili pluća. U kliničkoj slici se mogu naći i znakovi afekcije vegetativnog i središnjeg živčanog sustava.

U simptomatskom liječenju neuromiotonije se preporučuje davanje karbamazepina, fenitoina, lamotrigina ili valproata. Nakon uklanjanja tumora u slučaju paraneoplastičke neuromiotonije značajno se ublažava i klinička slika neuromiotonije. U bolesnika u kojih je klinička slika refraktorna na simptomatsko liječenje može se pokušati imunosupresivnim liječenjem (plazmafereza, IVIG).

Zagreb, 14. veljače 2012.