

Myasthenia gravis: hoe te (be)handelen?

F. MARCUSE^{1, 2, 3, 7}, R. MERCELIS⁴, P. VAN SCHIL⁵, M. HOCHSTENBAG², J. MAESSEN¹,
M. ABDUL HAMID⁶, M. MANÉ-DAMAS³, P. MARTINEZ-MARTINEZ³, M. LOSEN³, M. DE BAETS^{1, 3}

Samenvatting

Dit artikel is het resultaat van een samenwerking tussen Belgische en Nederlandse experts en geeft een stand van zaken omtrent de pathogenese, de diagnostiek en de behandeling van myasthenia gravis. Door een snellere diagnosestelling en adequate behandelingen, zijn de sterftcijfers van myasthenia gravis in de afgelopen decennia drastisch gedaald. Inmiddels kunnen deze patiënten normaal deelnemen aan het maatschappelijke leven. Hiervoor is het wel van belang dat de artsen deze aandoening blijven herkennen. Ook is een goede samenwerking tussen de artsen in de eerste, tweede en derde lijn vereist. Dit artikel kan collega's buiten het vakgebied van myasthenia gravis helpen om de aandoening te herkennen en de patiënten van gepaste zorg te voorzien.

Inleiding

Myasthenia gravis (MG) is een zeldzame neuromusculaire auto-immuunziekte die wordt veroorzaakt door antistoffen tegen het postsynaptische membraan van de neuromusculaire overgang (1). „Myasthenia” betekent spierzwakte in het Grieks en „gravis” betekent ernstig in het Latijn. Er zijn nog geen epidemiologische cijfers bekend voor België. In Nederland heeft MG een prevalentie van 167 per miljoen inwoners. Dat komt neer op ongeveer 2.850 patiënten (een op 6.000 inwoners). Er worden incidentiepieken gezien bij jonge vrouwen en bij ouderen boven de 50 jaar (2). In deze laatste groep komt MG vaker voor in combinatie met een thymoom. Congenitale myasthene syndromen zijn zeer zeldzaam en worden veroorzaakt door eiwitmutaties ter hoogte van de motorische eindplaat (3). MG

kan voor een hoge morbiditeit en mortaliteit zorgen wanneer de juiste diagnose en behandeling uitblijven.

Pathofysiologie

Bij het aanspannen van een spier wordt acetylcholine (ACh) vrijgelaten in de synaptische spleet, waarna het bindt op de acetylcholinereceptor (AChR). De AChR opent en veroorzaakt een depolarisatie van het postsynaptische membraan, waardoor een signaal wordt doorgegeven om de spier aan te spannen. Daarnaast bindt agrine op het lipoproteïne-receptor-gerelateerd-peptide-4 (LRP4), dat het MuSK-DOK7-complex stimuleert (MuSK staat voor „muscle specific tyrosine kinase” en DOK voor „docking protein”) en aanleiding geeft tot een intracellulaire kettingreactie (4). Dit activeert rapsine, waardoor zich meerdere AChR-clusters vormen en er een hoge dichtheid aan AChR ontstaat op het postsynaptische membraan (fig. 1). Als de ACh de informatie heeft doorgegeven, wordt het afgebroken door acetylcholinesterase. De antistoffen die MG veroorzaken, zijn meestal gericht tegen de AChR, het MuSK of het LRP4. Bij de patiënten met MG treft men het vaakst antistoffen aan tegen de AChR (85%). Een MuSK-MG (6%), LRP4-MG (2%) en triple-seronegativiteit komen daarentegen minder vaak voor (5). Bij de patiënten met MG is een AChR-MG het meest voorkomende subtype en de pathogenese bestaat uit drie mechanismen. Allereerst daalt het aantal AChR

¹ Vakgroep cardio-thoracale chirurgie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Nederland.

² Vakgroep pulmonologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Nederland.

³ Vakgroep MHENS neuroscience, Universiteit Maastricht, Nederland.

⁴ Vakgroep neurologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen.

⁵ Vakgroep thoraxchirurgie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen.

⁶ Vakgroep pathologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Nederland.

⁷ Correspondentieadres: dr. F. Marcuse, vakgroep cardio-thoracale chirurgie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, P. Debyelaan 25, 6229 HX Maastricht (Nederland); e-mail: florit.marcuse@mumc.nl

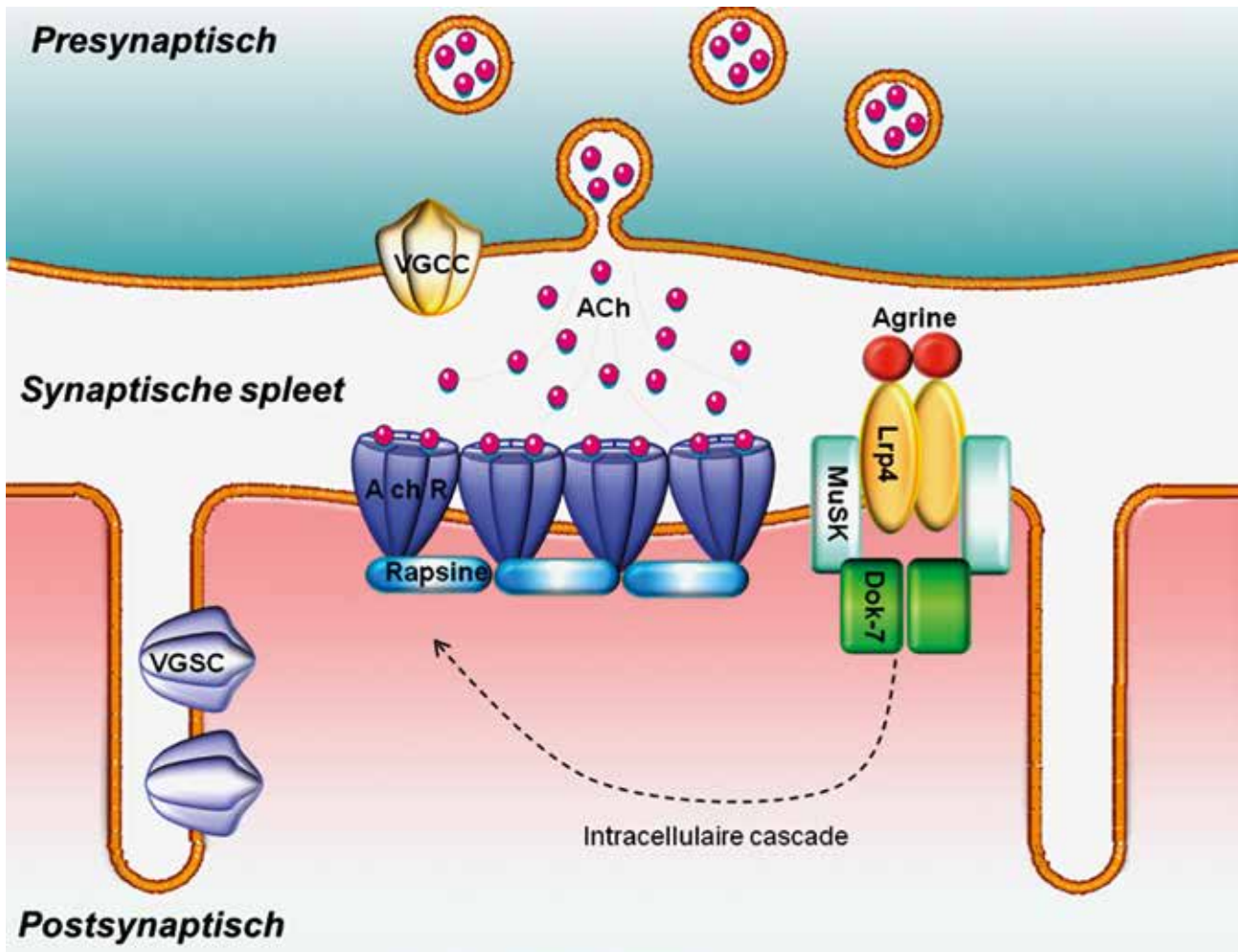


Fig. 1: De neuromusculaire overgang in een spiercel (gemaakt door M. Mané-Damas, Universiteit Maastricht).

AChR: acetylcholinereceptor; DOK7: „docking protein 7”, LRP4: „low-density lipoprotein receptor-related protein 4”; MuSK: „muscle-specific tyrosine kinase”; Rapsine: „receptor-associated protein of the synapse”; VGCC: „voltage-gated calcium channel” (calciumkanaal); VGSC: „voltage gated sodium channel” (natriumkanal).

waardoor er minder receptoren beschikbaar zijn om met ACh te binden. De antistoffen (vooral immunoglobulinen IgG1 en IgG3) binden op de AChR, en als gevolg van de antigeenmodulatie treedt er een versnelde afbraak op van de ACh. Daardoor wordt het signaal vanuit de zenuw niet goed doorgegeven aan de spier en ontstaat er een spierzwakte (6). Ook is er een verlies van rapsine, agrine en de spanningsafhankelijke natriumkanalen („voltage gated sodium channel” (VGSC)), waardoor een incompetent postsynaptisch membraan ontstaat (7). Tot slot wordt het klassieke complementsysteem geactiveerd wanneer de antistoffen binden aan de AChR. Het „membrane attack complex” (MAC) laat hierna calcium door, wat leidt tot een lokale beschadiging van het postsynaptische membraan, met inadequate reacties

op de ACh als gevolg (8). Dit suggereert dat het klassieke immuunsysteem een belangrijke rol speelt bij de ontwikkeling van MG. Zo bleken muizen zonder de complementfactoren C3, C4 en C5 resistent te zijn tegen het ontwikkelen van MG (9).

MG en de thymus horen sterk bij elkaar. In het embryo ontstaat de thymus uit de derde en de vierde kieuwboog. De thymus vertoont uiteindelijk een vlindevorm met twee cervicale lobben tot aan de schildklier en twee mediastinale lobben richting het diafragma (10). Een kapsel omgeeft het geheel. De twee grote lobben zijn onderverdeeld in vele kleine lobben, die bestaan uit de cortex en de medulla. Met de jaren atrofieert de thymus. Zo is er bij gezonde volwassenen alleen nog vetweefsel of een thymusrest aanwezig. De meeste jonge patiënten met MG hebben

thymusafwijkingen in de vorm van een folliculaire hyperplasie. Daarnaast is er een correlatie tussen de hoeveelheid folliculaire hyperplasie in het thymusweefsel en de hoeveelheid antistoffen tegen de AChR. Dit suggereert dat de thymus een rol speelt in de pathogenese van MG en de anti-AChR-antistoffen. Tot slot heeft het verwijderen van de thymus bij veel patiënten met MG een gunstig effect op het klinische beloop (11, 12). Het thymusweefsel van patiënten met MG bestaat vaak uit lymfoïde follikels, die tot een folliculaire hyperplasie leiden. Microscopisch kan men goed het onderscheid maken met epitheliale tumoren, zoals een thymoom (13). De patiënten met een thymoom hebben vaker MG dan de gemiddelde populatie (20 tot 25% van de thymomen). MG wordt dan beschouwd als een paraneoplastisch verschijnsel en is vaak de enige klacht van de mediastinale tumor. Een thymoom wordt andersom bij 10 tot 20% van de patiënten met MG gediagnosticeerd. Patiënten met MG zonder anti-AChR-antistoffen hebben zelden een thymoom. De patiënten met thymomen en MG hebben daarentegen vrijwel altijd anti-AChR-antistoffen (14). Ondanks het frequente voorkomen van de combinatie van MG en een thymoom, is de achterliggende pathofysiologie nog onvoldoende verklaard. Thymomen die gepaard gaan met MG groeien vaak traag en hebben een zeldzame neiging tot metastasering. Ondanks hun vaak beschreven goedaardige gedrag, hebben alle thymomen een kwaadaardige aard en moeten zij altijd worden gezien en opgevolgd door een arts met expertise in het opvolgen van mediastinale tumoren. Thymuscarcinomen komen zeer zelden voor in combinatie met MG. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) classificeert het thymoom op basis van de pathologische kenmerken (tabel 1). Voor de chirurgische

stadiëring van de invasie wordt gebruikt gemaakt van de Masaoka-Koga- of de tumor-nodemetastasen-classificatie (TNM). Deze stadiëringen beschouwen men als de meest belangrijke prognostische factor (15, 16). De International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG) zet zich in voor het optimaliseren van de behandeling van en het onderzoek naar thymomen en thymuscarcinomen.

Symptomen

De klachten van MG worden gekenmerkt door een intermitterende spierzwakte van de dwarsgestreepte spieren en nemen toe gedurende de dag of tijdens een langere inspanning. Men maakt een onderscheid tussen de oculaire en de gegeneraliseerde klachten.

Oculaire myasthenia gravis

De combinatie van een wisselend aanwezige diplopie en ptosis duidt op MG tot het tegendeel is bewezen. Tien tot 15% van de patiënten met MG heeft alleen oogklachten, waardoor de diagnose MG soms pas laat wordt gesteld (17). Ooglidcorrecties bij een cosmetisch arts of het aanpassen van bril of lenzen bij de opticien zijn niet ongevoel. Het zijn echter geen behandelingen voor een oculaire MG, maar een teken dat de diagnose van MG moet worden overwogen door een neuroloog.

Gegeneraliseerde myasthenia gravis

Bij gegeneraliseerde MG zijn er meerdere spiergroepen aangetast. Oogklachten, zoals een ptosis en/of een diplopie, komen vaak voor bij gegeneraliseerde MG. Start MG met oogklachten en verandert het in gegeneraliseerde MG, dan gebeurt dit meestal binnen de twee jaar (17, 18). Door de zwakte van de orofaryngeale musculatuur kan de patiënt nasaal gaan spreken of kauw- en slikproblemen krijgen. Patiënten met MG praten soms nasaal wanneer ze moeten doorpraten (tellen tot 50, voorlezen). De kauw- en slikproblemen kunnen verergeren tijdens de maaltijd. Bij gegeneraliseerde AChR-MG zijn vooral de proximale spieren aangetast. Hierdoor kan het moeilijker zijn om de armen in de hoogte te gebruiken, zoals bij het wassen van de haren of bij het tandenpoetsen. Een zwakte van de benen komt minder vaak voor dan een

TABEL 1

WHO-classificatie van thymomen.

Type	Pathologische omschrijving
A	Spoelcellen/ medullair
AB	Gemengd thymoom
B1	Rijk aan lymfocyten/ corticaal
B2	Corticaal
B3	Epitheliaal
C	Thymuscarcinoom

WHO: Wereldgezondheidsorganisatie.

zwakte van de armen, en is doorgaans vergezeld door andere symptomen. Bij een langere belasting kan de patiënt door de benen zakken. Een spierzwakte van de nekspieren is zeldzaam als geïsoleerd fenomeen, maar duidt op een ernstige spierzwakte. Een selectieve zwakte van de nekextensoren kan leiden tot het spontaan naar voren zakken van het hoofd („head drop”) (19). Kortademigheid treedt in eerste instantie op bij een fysieke inspanning. Een alarmerend symptoom is kortademigheid bij het platliggen of kortademigheid in rust met gebruik van de hulpademhalingspijpen. De arts moet altijd alert zijn voor snel toenemende dyspneuklachten bij patiënten met MG omdat dit een aanwijzing kan zijn voor een myasthene crisis. Klassieke MG moet worden onderscheiden van het myasthen syndroom van Lambert-Eaton („Lambert-Eaton myasthenous syndrome” of LEMS), dat gekenmerkt wordt door antistoffen tegen de presynaptische calciumkanalen in de neuromusculaire overgang. Bij LEMS treedt voornamelijk een spierzwakte in de bovenbenen op, zijn de peesreflexen verminderd en kunnen er autonome zenuwstoornissen optreden. In tegenstelling tot bij klassieke MG, vermindert de spierzwakte bij herhaalde activiteit. Daarnaast heeft 50% van de patiënten met LEMS, op het moment van de diagnosestelling, een klein cellig longcarcinoom (SCLC) (20).

Klachten bij MuSK-MG en LRP4-MG

Vaker dan bij AChR-MG, staan bij MuSK-MG de bulbair symptomen met een faciale zwakte en een spieratrofie op de voorgrond en zijn de patiënten met uitsluitend oogklachten zeldzaam. LRP4-MG lijkt op klassieke MG, maar de klachten zijn vaak milder. Het verband met pathologische afwijkingen van de thymus is niet duidelijk aangetoond (21).

Myasthene crisis

Een myasthene crisis is een noodsituatie waarbij de myasthene klachten zodanig verergeren dat er vaak een nood kan ontstaan voor een intubatie of een non-invasieve beademing (NIV). Een dergelijke crisis kan een eerste uiting van MG zijn of een exacerbatie als gevolg van een MG die onderbehandeld is. Een myasthene crisis kan in slechts enkele minuten omslaan naar een levensbedreigende respiratoire insufficiëntie. Daarom is bij vermoeden van een

myasthene crisis, een snelle medische handeling noodzakelijk. De meest voorkomende triggers van een myasthene crisis zijn hormonale veranderingen (menstruatie of zwangerschap), onderliggende infecties, wijzigingen in de geneesmiddelen en interventies (operaties, tandheelkundige ingrepen) (22). Aangezien de patiënten met MG die een thymectomie ondergaan, het risico lopen op een myasthene crisis, moet men deze patiënten na de ingreep op respiratoir vlak goed opvolgen. In geval van een myasthene crisis, moet een mogelijk aanwezige respiratoire insufficiëntie onmiddellijk worden vastgesteld en behandeld.

Daarnaast behandelt men de patiënt met corticosteroiden en plasmaferese of met intraveneuze immunoglobulinen (IVIG). In de jaren 1960 was het risico op overlijden bij een myasthene crisis nog 75%. Dankzij de betere herkenning, de gespecialiseerde zorg en de meer adequate behandelmogelijkheden met geneesmiddelen ligt dit getal tegenwoordig rond de 5% (23).

Subgroepen en classificaties bij myasthenia gravis

Op basis van het ontstaan van de eerste symptomen, de aanwezigheid van antistoffen en de thymuspathologie, kan men verschillende subgroepen onderscheiden (tabel 2). Het is van belang om de patiënten te classificeren omdat dit de therapeutische opties (zowel medicamenteus als chirurgisch) kan beïnvloeden. De symptomen worden ingeschaald naar de ernst volgens de Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA), op een schaal van I tot V. In stadium I heeft de patiënt alleen oogklachten en in stadium V is er een totale respiratoire insufficiëntie met de noodzaak tot intubatie (24).

Diagnostiek

Anamnese en lichamelijk onderzoek

De ziektegeschiedenis, het klachtenpatroon en het neurologische onderzoek kunnen de geofende arts aan MG doen denken. De uitputtingstests die positief kunnen zijn bij patiënten met MG zijn een onderdeel van het gestandaardiseerde meetinstrument „Quantitative Myasthenia Gravis” (QMG) (tabel 3) (25). Een tweede auto-immuunziekte komt bij 15-20% van de patiënten met MG voor, terwijl in de algemene populatie 5% van de mensen de diagnose van een auto-immuunziekte krijgt. In het bijzonder komen

TABEL 2

Subgroepen van myasthenia gravis.

Subgroep	Start leeftijd	Antistoffen	Beeldvorming thymus	Thymectomie
Oculair	Elke leeftijd	Vaker AChR of LRP4	Hyperplasie of thymusrest	Minder doeltreffend
Early onset	< 50 jaar	AChR	Hyperplasie of thymusrest	Vaak aangewezen
Late onset	> 50 jaar	AChR	Atrofie (vetweefsel)	Doeltreffend < 65 jaar
MuSK	Elke leeftijd	MuSK	Thymusrest	Minder doeltreffend
LRP4	Elke leeftijd	LRP4	Thymusrest	Onbekend
Thymoom	Vaker > 50 jaar	AChR	Tumor	Aangewezen
Seronegatief	Elke leeftijd	Geen gedetecteerd	Niet eenduidig	Onbekend

AChR: Acetylcholinereceptor; LRP4: Low density lipoprotein receptor related protein 4; MuSK: „Muscle specific tyrosine kinase“.

TABEL 3

Lichamelijke uitputtingstests bij myasthenia gravis.

Locatie	Activiteit	Effect bij MG
Ogen	– Laterale blik (een minuut in beide richtingen) – Blik naar boven gericht (een minuut)	– Diplopie – Ptosis
Tong/keel	Luidop tellen (1 tot 50)	Dysartrie
Nek	Hoofd 45° opgeheven houden in rugligging (twee minuten)	Nekzwakte
Armen	Zittend armen voorwaarts houden met gestrekte vingers en handpalmen naar onder (drie minuten)	Uitzakken van geheven arm(en)
Benen	Gestrekt been 45° omhoog houden in rugligging (een minuut)	Uitzakken van het gestrekte been
Ademhaling	Gestrekt liggen	Orthopneu

MG: myasthenia gravis.

schilddklierandoeningen, reumatoïde artritis en systemische lupus erythematosus vaker voor bij patiënten met MG (17). Het testen van de schildklierantistoffen en een uitgebreide anamnese naar auto-immuunziekten bij de patiënt en/of de familie zijn aangewezen.

Laboratoriumbepalingen

- Bepaal de antistoffen tegen de AChR. Bij uitsluitend oogklachten ligt de sensitiviteit rond 50%.
- Bepaal de MuSK- en LRP4-antistoffen indien de AChR-bepaling negatief is.
- De antistoffen tegen het dwarsgestreept spierweefsel (anti-SM-antistoffen) zijn vaker verhoogd bij thymomen met MG.
- Bepaal de antistoffen tegen thyreïdperoxidase (anti-TPO) en thyreoglobuline (anti-Tg) aangezien

er vaker schilddklierandoeningen voorkomen bij MG als secundaire auto-immuunziekte.

De antistoffen tegen de AChR worden bij voorkeur getest via een radio-immunoassay (RIA). In vergelijking met de „enzyme-linked immunosorbent assay“-techniek (ELISA), geeft RIA minder aanleiding tot fout-positieve resultaten (26, 27).

Elektrofysiologie

Er bestaan zenuwtests op het niveau van een volledige zenuw of spier (repetitieve zenuwstimulaties (RZS)) en tests op het niveau van de individuele spiervezels (single-fibre elektromyografie (SFEMG)). De RZS maakt gebruik van kleine stroomstootjes die een motorneuron activeren en ervoor zorgen dat ACh vrijkomt. Men kijkt vervolgens na of de zenuw de signalen doorgeeft aan de bijbehorende spier. De RZS

heeft een lage sensitiviteit bij oculaire MG. De SFEMG is een meer verfijnde techniek, die de vertraging kan meten tussen de samentrekkingen van een individuele spiervezel in een motoreenheid. Hierdoor kan men heel nauwkeurig de disfunctie van de neuromusculaire verbinding beoordelen. De SFEMG kan MG in een vroeger stadium opsporen, wanneer de zenuwprikkel nog wel de spiervezel activeert, maar het overspringen onregelmatiger gebeurt dan gewoonlijk. De SFEMG is betrouwbaarder dan de RZS indien de patiënt alleen oogklachten heeft (17, 28). De toepassing van de SFEMG vergt ervaring; het is dus raadzaam om de patiënt door te verwijzen naar een neuromusculair centrum.

„Ice pack”-test

Een gemakkelijk uitvoerbare test die de oculaire betrokkenheid bij MG kan aantonen, is de „ice pack”-test. Men legt op het oog met de ptosis een zak met ijs. Indien na het koelen de ptosis is verminderd en/of de oogvolgbewegingen zijn verbeterd, beschouwt men de test als positief (28, 29).

Geneesmiddelen tests

De reactie op kortwerkende cholinesterase-inhibitoren was jarenlang een belangrijk diagnostisch hulpmiddel met een hoge sensitiviteit (90%) en specificiteit (94%). Na een intraveneuze injectie van tensilon treedt vrijwel onmiddellijk een verbetering op, die na een vijftal minuten verdwijnt. Omdat tensilon niet specifiek is voor de neuromusculaire overgang, maar ook de cholinerge overdracht in het parasympathische zenuwstelsel beïnvloedt, kan het een belangrijke bradycardie veroorzaken. In het verleden werden enkele gevallen van asystolie gerapporteerd (30). De tensilontest wordt tegenwoordig nog weinig gebruikt. Als alternatief gebruikt men trager werkende cholinesterase-inhibitoren, zoals neostigmine intramusculair of subcutaan, of pyridostigmine (Mestinon®) oraal.

Longfunctietest

De longfunctietests zijn preoperatief (bij een thymectomie) een vereiste om de respiratoire toestand in kaart te brengen. Veel myastheniepatiënten hebben

een beperkte longfunctie en een flowvolume-curve die te vergelijken is met bovensteluchtwegobstructies door een orofaryngeale spierzwakte (31).

Medicamenteuze therapie

Bij de patiënten met MG is medicamenteuze therapie bijna altijd vereist (tabel 4) (17). Men start met pyridostigmine, een cholinesteraseremmer. Bij ernstige MG (MGFA 2B en hoger) breidt men de behandeling uit met immunosuppressiva, waarbij prednison en azathioprine de voorkeur hebben. Als alternatief voor azathioprine kan men mycofenolaatmofetil (MMF) starten. Het effect van zowel azathioprine als MMF is pas na enkele maanden merkbaar (32). Daarom moeten deze immunosuppressiva tijdig worden opgestart, ruim voor het afbouwen van prednison begint. Voor de start van azathioprine kan men de activiteit van het enzym thiopurinemethyltransferase controleren, dit om een genpolymorfisme op te sporen dat geassocieerd wordt met een verhoogd risico op beenmergtoxiciteit (33). Bijwerkingen zoals beenmergtoxiciteit en leverfunctiestoornissen zijn redenen om azathioprine onmiddellijk te staken. De eerste acht weken moet om de week een bloedcontrole gebeuren (hematologie en leverenzymen), gevolgd door kwartaalcontroles. Bij een langdurig gebruik van prednison is osteoporosepreventie aanbevolen (17, 34). Daarnaast moet prednison onder begeleiding van een ervaren arts worden afgebouwd om bijwerkingen en een plotse myasthene terugval te voorkomen. Geven prednison, azathioprine of MMF niet het gewenste effect, dan kunnen middelen als ciclosporine, tacrolimus of rituximab worden overwogen. Tot slot kunnen in ernstige situaties ook plasmaferese of IVIG worden toegepast. In onder meer Nederland en de Verenigde Staten zijn complementinhibitoren, zoals eculizumab, al geregistreerd voor de behandeling van therapieresistente MG (34). In België is de registratie aangevraagd voor patiënten met MG, maar nog niet toegekend. De patiënten met oculaire MG en MuSK-MG reageren doorgaans minder goed op een behandeling met alleen een cholinesteraseremmer, waardoor men vaak overschakelt naar prednison. Vergeleken met andere subgroepen met MG, blijkt het gebruik van rituximab bij MuSK-MG doeltreffender om de exacerbaties en het prednisongebruik te verminderen (35). Vanwege de zeldzaamheid van de aandoening en de complexe geneesmiddelencombinaties, met mogelijk veel bijwerkingen, is het sterk aanbevolen om de immunosuppressieve

TABEL 4

Medicamenteuze behandeling van myasthenia gravis.

	Gemiddelde effect bij start	Gemiddelde effect totale duur
Symptomatische geneesmiddelen		
Pyridostigmine	10-30 minuten	4-6 uur
Chronische immunosuppressiva		
Prednison	< 2 weken	6 maanden
Azathioprine	6-12 maanden	1-2 jaar
Mycofenolaatmofetil	6-12 maanden	1-2 jaar
Cyclosporine	< 6 maanden	1 jaar
Tacrolimus	< 6 maanden	1-2 jaar
Rituximab	< 6 maanden, bij MuSK < 1 maand	6-12 maanden
Immunomodulatoren		
Plasmaferese	< 3 dagen	1-3 weken
Intraveneuze gammaglobulinen	< 5 dagen	1-3 weken

MuSK: „Muscle specific tyrosine kinase“.

behandeling van de patiënten met MG te laten plaatsvinden in neuromusculaire centra. Niet-levende vaccins, zoals het griepvaccin, worden veilig geacht bij patiënten met MG (36).

Zwangerschap en bevalling

De medicamenteuze behandeling van een patiënte met MG die een kinderwens koestert, is gericht op het voorkomen van teratogene effecten. In het bijzonder raadt men het gebruik van mycofenolaatmofetil en methotrexaat sterk af tijdens de zwangerschap. Een zwangerschap wordt afgeraden in het eerste jaar na de diagnose van MG aangezien de maternale sterfte in deze groep hoger blijkt en de immunosuppressiva nog worden afgesteld op de patiënt. Men ziet geen eenduidige verbetering of verslechtering van MG tijdens de zwangerschap. Indien er exacerbaties van MG optreden tijdens de zwangerschap, zijn die meestal het gevolg van een hypoventilatie (door de hoogstand van het diafragma door de zwangerschap en de zwakte van de ademhalingspijpen), infecties (bij het gebruik van immunosuppressiva) of stress met betrekking tot de zwangerschap en de bevalling. De maternale antistoffen dringen door de placenta, maar beïnvloeden de ontwikkeling van de foetus in principe niet. Nochtans zijn er meerdere gevallen beschreven van tijdelijke klachten van MG bij

pasgeborenen van moeders met MG. Het gebruik van immunosuppressiva kan een invloed hebben door het mogelijk vroegtijdig breken van de vliezen, prematuriteit en een toegenomen gewicht van het kind. In zeldzame gevallen leiden de maternale antistoffen tot arthrogryposis multiplex congenita (AMC). Bij AMC veroorzaken de antistoffen contracturen en hypokinesie, waardoor de foetus zich motorisch niet kan ontwikkelen. AMC door MG leidt vaak tot foetale sterfte of vroege dood van de pasgeborene. Artsen moeten bedacht zijn op AMC bij een vrouwelijke patiënt met MG die meerdere miskramen of overleden pasgeborenen heeft gehad. Een bevalling in het ziekenhuis is aangewezen bij zwangere patiënten met MG zodat postpartum zowel moeder als kind adequaat kunnen worden opgevolgd. Een vaginale geboorte is veilig bij patiënten met MG en heeft de voorkeur boven een keizersnede. Narcose en spierrelaxantia moeten zoveel mogelijk worden vermeden. Hoewel de ontsluitingsfase niet wordt beïnvloed door MG, zijn hulpmiddelen tijdens de uitdrijvingsfase vaak nodig wegens de zwakkere dwarsgestreepte spieren (37, 38).

Chirurgie

De eerste thymectomie bij een myastheniepatiënt werd uitgevoerd in 1911 door Ferdinand Sauerbruch. Tijdens de afgelopen decennia werd de thymectomie

geoptimaliseerd. Thoracoscopische technieken maakten hun intrede in de jaren '80 van vorige eeuw. Sindsdien wordt er almaar meer minimaal invasief geopereerd. Pas recent, na de „MGTX-trial”, ontstond een consensus over het gunstige effect van een thymectomie bij patiënten met MG zonder thymoom. Deze patiënten met AChR-MG hadden postoperatief minder exacerbaties, hoefden minder immunosuppressiva te gebruiken en hadden minder myasthene klachten in vergelijking met de groep die geen thymectomie had ondergaan. Het gevolg is dat veel van de patiënten met MG nu een onderbouwde indicatie voor een thymectomie hebben gekregen. Op basis van de MGTX-studie kunnen de beste resultaten worden verwacht bij de patiënten zonder thymoom, jonger dan 65 jaar met een diagnose van gegeneraliseerde acetylcholinereceptor-geassocieerde myasthenia gravis die niet ouder is dan vijf jaar (12). Bij de patiënten met oculaire MG of MuSK-MG is minder onderzoek verricht, maar bij hen is waarschijnlijk minder effect te verwachten. Deze groepen hebben niet altijd afwijkend thymusweefsel, waardoor men de indicatie voor een thymectomie per patiënt afweegt (tabel 2). De thymomen in combinatie met MG groeien traag en hebben weinig neiging tot metastasering. Toch is het absoluut aangewezen om deze tumoren te verwijderen vanwege de mogelijke invasie in de omliggende organen (in het bijzonder de long en het pericard) en de grote bloedvaten. Minimaal invasieve technieken hebben de voorkeur, worden veilig geacht bij thymomen en behalen dezelfde hoeveelheid radicale resecties (volledige resectie; R0-resectie) als open technieken. Een R0-resectie betekent dat, na de chirurgische behandeling, de snijvlakken van het geresecteerde weefsel vrij zijn van tumorweefsel. Indien de snijvlakken niet vrij zijn van tumorweefsel, was de operatie niet radicaal en kan een nabehandeling nodig zijn om de kans op een tumorrecidief te verkleinen. Ook bij de grote en de invasieve thymomen (Masaoka-Koga III-IV) kunnen minimaal invasieve technieken worden ingezet, al is een omzetting naar een thoracotomie of een mediane sternotomie soms aangewezen om een R0-resectie te behalen (39, 40). De thymus heeft een zeer variabele anatomie. Ectopisch thymusweefsel wordt aangetroffen bij 32-98% van de patiënten. Daarom is het van belang om bij de patiënten met bewezen MG, met of zonder vermoeden van een thymoom, een volledige thymectomie uit te voeren, inclusief het mediastinale vetweefsel (41). Er zijn verschillende technieken om een thymectomie uit te voeren (tabel 5). De minimaal invasieve technieken,

TABEL 5

Technieken voor thymectomie.

Open technieken voor zeer uitgebreide thymomen
Volledige of partiële mediane sternotomie
Laterale thoracotomie
Bilaterale anterieure thoracotomie (motorkapincisie of „clamshell”)
Minimaal invasieve technieken
Robotchirurgie (RATS: links of rechts)
Thoracoscopie (VATS: links, rechts of bilateraal)
Cervicotomie (met sternale retractor)
Subxiphoidaal (VATS)
Gecombineerde technieken in alle vormen mogelijk

RATS: robotgeassisteerde thoraxoperatie; VATS: videogeassisteerde thoraxoperatie.

zoals de robotchirurgie (RATS) en de videogeassisteerde thoracoscopie (VATS), hebben de voorkeur om complicaties en de opnameduur te beperken. Wereldwijd wordt voor een RATS vaak de DaVinci-robot (Intuitive Surgical Inc.) gebruikt (42). Er is nog geen consensus over het voordeel van de RATS boven de VATS aangezien toch nog veel chirurgen de voorkeur geven aan de VATS of zelfs de open technieken. De RATS biedt de ervaren chirurg echter meer voordelen, zoals een beter driedimensionaal zicht, meer flexibele instrumenten, een ergonomische positie voor de chirurg en een tremorcorrectie. Tot slot zou de RATS een hogere kans op een klinische remissie bij patiënten met MG opleveren dan de VATS (43). De nadelen van de RATS zijn onder meer de hogere aanschafkosten en het specifiek opleiden van de chirurg voor robotchirurgie. De afname van een preoperatief biopt van de mediastinale massa is niet aangewezen bij de patiënten met MG bij wie een thymoom wordt vermoed. Vanwege de sterke associatie tussen MG en thymomen is de kans zeer klein dat het een ander type tumor betreft. Daarnaast kunnen er door de bioptname tumorcellen worden verslept, waardoor op lange termijn een grotere kans ontstaat op een pleurale metastase (15, 44). Postoperatief moet men vooral aandacht schenken aan het uitlokken van een myasthene crisis, respiratoire complicaties (atelectase en pneumonie) en mogelijke supraventriculaire ritmestoornissen door de prikkeling van het pericard. Als de nervus phrenicus onderbroken wordt, doordat er een thymoom binnengedrongen is of door een

intraoperatieve beschadiging, kan een diafragma-hoogstand ontstaan (40). Slechts een klein gedeelte van de thymomen met MG hebben een nabehandeling nodig in de vorm van een chemo- of radiotherapie (15).

Opvolging

Een jaarlijkse controle van de gestabiliseerde patiënten met MG door een neuroloog met kennis van neuromusculaire aandoeningen is aanbevolen. Bij het stellen van de diagnose moet men de mogelijkheid van een thymectomie bespreken. Nadien zijn de controles vooral van belang om de medicatie te optimaliseren en ernstige bijwerkingen te voorkomen. Er is sprake van een remissie als de patiënt geen klachten heeft (MGFA 0). Hoe eerder de MG wordt behandeld (de medicamenteuze behandeling start bij voorkeur binnen een jaar), hoe groter de kans dat er een remissie optreedt. Een geneesmiddelenvrije remissie treedt vaker op bij patiënten met MG zonder thymoom die een thymectomie hebben ondergaan. Aangezien MG een auto-immuunziekte is, blijft de aandoening altijd in meer of mindere mate in het lichaam sluimeren om op een zeker ogenblik weer op te flakkeren. MG kan een ernstig beloop hebben indien het onvoldoende wordt behandeld (45). Voor de meeste patiënten met MG betekent het krijgen van de juiste zorg een goede kans op een normaal werk- en/of gezinsleven. De patiënten met een thymoom worden postoperatief gedurende ruim tien jaar opgevolgd met beeldvorming (CT-scan of een MRI van de thorax). Bij de patiënten met een thymoom in de voorgeschiedenis moet men altijd bedacht zijn op een recidief wanneer na de remissie de klachten van MG toenemen. In dergelijke situaties is een (vervroegde) beeldvorming aangewezen om een recidief van het thymoom uit te sluiten. Ook is het raadzaam om bij een toename van de klachten van MG bij patiënten met een schildklierziekte in de voorgeschiedenis, de schildklierfunctie te controleren (46).

Besluit

De arts moet aan myasthenia gravis (MG) denken in geval van aanwezigheid van een wisselende ptosis met diplopie en/of een intermitterende gegeneraliseerde spierzwakte. Een thymoom moet altijd door middel van beeldvorming (CT-scan of MRI) worden

uitgesloten. Bijna alle thymomen hebben een indicatie voor een thymectomie. Een chirurgische behandeling, bij voorkeur een robotthymectomie in een expertisecentrum, is aangewezen bij de meeste patiënten met MG jonger dan 65 jaar. Een verwijzing naar een neuromusculair centrum is raadzaam vanwege de mogelijke complexe medicamenteuze therapie met een hoog bijwerkingenprofiel. Een succesvolle zwangerschap en bevalling zijn mogelijk voor patiënten met MG als de aandoening adequaat wordt behandeld, teratogene geneesmiddelen worden vermeden en de bevalling in een ziekenhuis plaatsvindt. Met een goede behandeling hebben de patiënten met MG dezelfde levensverwachting als mensen zonder MG.

Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

Prof. M. De Baets ontving spreekgeld van Alexion Pharmaceuticals en Apellis Pharmaceuticals.

Abstract

Myasthenia Gravis: how to treat?

Myasthenia Gravis (MG) is a severe neuromuscular autoimmune disease, caused by antibodies against receptors at the postsynaptic membrane of the neuromuscular junction. Antibodies against the acetylcholinereceptor (AChR) are the most common, followed by antibodies against muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) and lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP-4). The physician should consider the diagnosis of MG if there is a variable ptosis in combination with diplopia and/or an intermittent generalized muscle weakness. After the anamnesis and the physical examination, an electromyography and antibodies in the serum can confirm the diagnosis of MG. The presence of other autoimmune diseases is not uncommon in MG. A myasthenic crisis, often complicated due to respiratory failure, is more common in patients who do not receive adequate treatment. A thymoma should be excluded by imaging (CT-scan or MRI of the thorax) in all patients with MG. A surgical treatment, preferably a robotic thymectomy in a center of expertise, is patients with MG in the majority of MG-patients under 65 years old. Most patients with MG use cholinesterase

inhibitors, followed by immunosuppressive drugs like prednisone and azathioprine. A referral to a neuromuscular center is advisable because of the possible complex drug therapy with a profile of many side effects. If treated properly, the same life expectancy can be achieved for MG patients as for people without MG.

Literatuur

- PATRICK J, LINDSTROM J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 1973; *180*: 871-872.
- BOLDINGH M, MANIAOL A, BRUNBORG C, et al. Geographical distribution of myasthenia gravis in Northern Europe – results from a population-based study from two countries. *Neuroepidemiology* 2015; *44*: 221-231.
- ENGEL AG, SHEN XM, SELCEN D, SINE SM. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* 2015; *14*: 420-434.
- LOSEN M, STASSEN M, MARTINEZ-MARTINEZ P, et al. Increased expression of rapsyn in muscles prevents acetylcholine receptor loss in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Brain* 2005; *128*: 2327-2337.
- VINCENT A, DRACHMAN D. Myasthenia gravis. *Adv Neurol* 2002; *88*:159-188.
- DRACHMAN D, ANGUS C, ADAMS R, et al. Effect of myasthenic patients' immunoglobulin on acetylcholine receptor turnover: selectivity of degradation process. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; *75*: 3422-3426.
- LOSEN M, STASSEN M, MARTINEZ-MARTINEZ P, et al. Increased expression of rapsyn in muscles prevents acetylcholine receptor loss in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Brain* 2005; *128*: 2327-2337.
- ENGEL A, LAMBERT E, HOWARD F. Immune complexes (IgG and C3) at the motor end-plate in myasthenia gravis: ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiologic correlations. *Mayo Clin Proc* 1977; *52*: 267-280.
- HUDA R, TUZUN E, CHRISTADOSS P. Complement C2 siRNA mediated therapy of myasthenia gravis in mice. *J Autoimmun* 2013; *42*: 94-104.
- CARTER B, TOMIYAMA N, BHORA F, et al. A modern definition of mediastinal compartments. *J Thorac Oncol* 2014; *9* (Suppl. 2): S97-S101.
- TRUFFAULT F, DE MONTPREVILLE V, EYMARD B, et al. Thymic germinal centers and corticosteroids in myasthenia gravis: an immunopathological study in 1035 cases and a critical review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2017; *52*: 108.
- WOLFE G, KAMINSKI H, INMACULADA B, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016; *375*: 511-522.
- MARX A, STRÖBEL P, WEIS C. The pathology of the thymus in myasthenia gravis. *Mediastinum* 2018; *2*.
- LUCCHI M, RICCIARDI R, MELFI F, et al. Association of thymoma and myasthenia gravis: oncological and neurological results of the surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; *35*: 812-816.
- GIRARD N, RUFFINI E, MARX A, et al. Thymic epithelial tumours: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2015; *26* (Suppl 5): 40-55.
- CARTER B, BENVENISTE M, MADAN R, et al. IASLC/ITMIG staging system and lymph node map for thymic epithelial neoplasms. *RadioGraphics* 2017; *37*: 758-776.
- DE BAETS M, OOSTERHUIS H. *Myasthenia Gravis*. Florida: CRC Press, 1993.
- WANG L, ZHANG Y, HE M. Clinical predictors for the prognosis of myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2017; *17*: 77.
- KAMINSKI HJ, KUSNER LL. *Myasthenia gravis and related disorders*. Cham, Switzerland: Humana Press, 2018.
- TARR T, WIPF P, MERINEY S. Synaptic pathophysiology and treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Mol Neurobiol* 2015; *52*: 456-463.
- KONECZNY I, RENNSPIESS D, MARCUSE F, et al. Characterization of the thymus in Lrp4 myasthenia gravis: four cases. *Autoimmun Rev* 2019; *18*: 50-55.
- O'RIORDAN J, MILLER D, MOTTERSHEAD J, et al. The management and outcome of patients with myasthenia gravis treated acutely in a neurological intensive care unit. *Eur J Neurol* 1998; *5*: 137-142.
- ALSHEKHLEE A, MILES J, KATIRJI B et al. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology* 2009; *72*: 1548-1554.
- JARETZKI A, BAROHN R, ERNSTOFF R, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task force of the medical scientific advisory board of the myasthenia gravis foundation of America. *Ann Thorac Surg* 2000; *70*: 327-334.
- MCPHERSON T, IMMACULADE A, DUDA P, et al. Comparison of the quantitative myasthenia gravis (QMG) and myasthenia gravis activities of daily living (MG-ADL) scores in the MGTX randomized trial. *Neurology* 2019; *92*: 2.2-102.
- LINDSTROM J, SEYBOLD M, LENNON V, et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976; *26*: 1054-1059.
- SADALAGE G, TORANE P, KARIM A, et al. What influences false positive AChR antibody results? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; *87*: 1.
- MERCELIS R, JANSEN A, MARTIN J. De diagnose van myasthenia gravis. *Tijdschr Geneesk* 2000; *56*: 590-598.
- BORENSTEIN S, DESMEDT J. Local cooling in myasthenia: improvement of neuromuscular failure. *Arch Neurol* 1975; *32*: 152-157.
- NAIR V, HUNTER J. Anticholinesterases and anticholinergic drugs. *BJA educ* 2004; *5*: 164-168.
- SARAIVA P, DE ASSIS J, MARCHIORI P. Evaluation of the respiratory function in myasthenia gravis. An important tool for clinical feature and diagnosis of the disease. *Arq Neuropsiquiatr* 1996; *54*: 601-607.
- HANISCH F, WENDT M, ZIERZ S. Mycophenolate mofetil as second line immunosuppressant in Myasthenia gravis-a long-term prospective open-label study. *Eur J Med Res* 2009; *14*: 364-366.
- TPMT testing before azathioprine therapy? *Drug Ther Bull* 2009; *47*: 9-12.
- SOUTO E, LIMA B, CAMPOS J, et al. Myasthenia gravis: state of the art and new therapeutic strategies. *J Neuroimmunol* 2019; *337*: 577080.
- KEUNG B, ROBESON K, DICAPUA D, et al. Long-term benefit of rituximab in MuSK autoantibody myasthenia gravis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; *84*: 1407-1409.
- TACKENBERG B, SCHNEIDER M, BLAES F, et al. Acetylcholine receptor antibody titers and clinical course after influenza vaccination in patients with myasthenia gravis: a double-blind randomized controlled trial (ProPATient-Trial). *EBio-Medicine* 2018; *28*: 143-150.

37. BANSAL R, GOYAL MK, MODI M. Management of myasthenia gravis during pregnancy. *Indian J Pharmacol* 2018; *50*: 302-308.
38. HOFF JM, DALTVIT AK, GILHUS NE. Myasthenia gravis: consequences for pregnancy, delivery, and the newborn. *Neurology* 2003; *61*: 1362-1366.
39. BURT B, YAO X, SHRAGER J. Determinants of complete resection of thymoma by minimally invasive and open thymectomy: analysis of an international registry. *J Thorac Oncol* 2017; *12*: 129-136.
40. MARULLI G, MAESSEN J, MELFI F, et al. Multi-institutional European experience of robotic thymectomy for thymoma. *Ann Cardiothorac Surg* 2016; *5*: 18-25.
41. VAN SCHIL P, MERCELIS R, LUCCHI M. Extended versus standard thymectomy for myasthenia gravis. Difficult decisions in thoracic surgery: an evidence-based approach. London: Springer-Verlag, 2014.
42. KEIJZERS M, DE BAETS M, HOCHSTENBAG M. Robotic thymectomy in patients with myasthenia gravis: neurological and surgical outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; *4*: 40-45.
43. RÜCKERT J, SWIERZY M, ISMAIL M. Comparison of robotic and nonrobotic thoracoscopic thymectomy: a cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; *141*: 673-677.
44. PADDA S, KEIJZERS M, WAKELEE H. Pretreatment biopsy for thymic epithelial tumors-does histology subtype matter for treatment strategy? *J Thorac Dis* 2016; *8*: 1895-1900.
45. MAO Z, MO X, QIN C, et al. Course and prognosis of myasthenia gravis: a systematic review. *Eur J Neurol* 2010; *17*: 913-921.
46. NISHINA T, SUGINO M, NAKAJIMA H. Exacerbation of myasthenia gravis in the treatment for Graves disease. *Bull Osaka Med Coll* 2009; *55*: 77-80.

Dit artikel wordt opgedragen aan goede vriend en collega professor Dirk Matthys. Dit artikel kwam tot stand onder zijn toezicht. De goedkeuring tot publicatie ervan gaf hij kort voor zijn overlijden.