



P. Bol

Myasthenia gravis

Samenvatting

Trefwoorden:

- Myasthenia gravis
- Neurologie

Datum van acceptatie:

4 september 2001.

Adres:

Dr. P. Bol, arts-epidemioloog

Faculteit Civiele Techniek en

Geowetenschappen

Sectie Gezondheidstechniek

TU Delft

Postbus 5048

2600 GA DELFT

Myasthenia gravis (MG) berust op een stoornis in de neuromusculaire prikkeloverdracht. Patiënten vertonen spierzwakte en kunnen soms in de loop van de dag tal van spieren niet meer gebruiken. Na een periode van rust kunnen allerlei handelingen weer worden verricht tot opnieuw uitputting volgt. Oorzaak zijn antistoffen tegen de acetylcholinereceptoren die de spieren prikkelen tot actie. MG is dus een auto-immuunziekte. Bij een minderheid van de patiënten kan verwijdering van de thymus de klachten verhelpen. Voor de meesten zijn middelen die de afbraak van acetylcholine in de synapsen tegen gaan geïndiceerd. Ook is immuunsuppressie mogelijk. In crisissituaties kunnen de antistoffen uit het bloed worden weggevangen. Tandheelkundige behandeling van de patiënten vergt speciale aandacht.

BOL P. Myasthenia gravis. Ned Tijdschr Tandheelkd 2001; 108: 416-417.

Myasthenia gravis (MG) is een ziekte die gekenmerkt wordt door spierzwakte (asteneia = zwakte). Na een wilsbesluit door het brein is er een lange weg te gaan voor de signalen die langs zenuwvezels reizen naar een dwarsgestreepte spier. De uiteindelijke samentrekking van die spier zal onderdeel van een handeling zijn. Willen is in hoge mate het laten samentrekken van spieren. Spierzwakte kan het gevolg zijn van tal van stoornissen in het traject brein-spiervezels en in de spier zelf. Bij MG is de transmissie van het signaal van de zenuwuitloper (axon) naar de spier gestoord, op het niveau van de axomusculaire synaps.

Een synaps is de spleet tussen het knotsvormige einde van een axon en de membraan van spiercellen. Daar vindt de overdracht van een impuls van zenuw- op spiercel plaats. Die impuls is al een complex gebeuren dat tientallen jaren onderzoek vergde om het te begrijpen. Er is geen sprake van elektrische stroompjes door een draad, maar van in- en uitstroming van kalium- en natriumionen die zo een depolarisatie van de over de wand van een holle zenuwvezel bestaande spanning teweegbrengen. Er is sprake van een langs de vezel voortreuzend spanningverlies (depolarisatiefront) dat uiteindelijk bij de synaps arriveert om daar een signaal te geven aan een volgende zenuwcel of aan een spiervezel.

De werking van de synaps was tientallen jaren onderwerp van controverse in de wetenschap. Tegenover elkaar stonden de 'spark' en de 'soup boys', die respectievelijk dachten aan vonken en chemische stoffes. De laatsten hebben gewonnen. De door hen beschreven werkelijkheid is duizelingwekkend. Bij elke aankomst van een depolarisatiegolf worden van de membraan aan de axonzijde van de synaps kleine blaasjes (quanta) afgescheiden met daarin transmitterstoffen die de spleet overreizen als een kleine armada van zo'n 150 à 200 'schepen'. Aan de overzijde versmelten ze met de membraan van zenuw- of spiervezel (de eindplaat) en maken zo stoffes vrij die leiden tot een depolarisatie op die plek: het signaal tot actie. Dit zijn de zogenoemde neurotransmitterstoffen. Er zijn vele neurotransmitterstoffen; naast het hieronder besproken acetylcholine onder andere norepinefrine en serotonine. De motorische eindplaat is geplooid zodat een optimaal oppervlak beschikbaar is voor de versmelting. De transmitterstoffen worden ter plekke aangepakt door enzymen en hun omzettingsproducten worden teruggetransporteerd over de synaps en recycled.

Pathologie en etiologie

Bij MG is een deel van de acetylcholinereceptoren op de eindplaat geblokkeerd. Die blokkade wordt veroorzaakt door immunoglobulinen en zo is MG een auto-immuunziekte. In feite doen die antistoffen hetzelfde als het pijnlijker curare, dat ook – tijdelijk – de receptoren onwerkzaam maakt. Een hoeveelheid curare die voor een gemiddeld mens te verdragen is, kan een MG-patiënt fataal worden. Cholinesteraseremmers als neostigmine, die de afbraak van acetylcholine vertragen, hebben daarentegen een gunstige werking. Een volledig gezond zenuwstelsel en volledig gezonde spieren kunnen bij MG dus geen adequaat contact maken.

Als de acetylcholinereceptoren langdurig geblokkeerd blijven, verandert de structuur van de eindplaten: de plooiën verstrijken en de transmitterstoffen kunnen verminderd inwerken, waardoor een voldoende depolarisatie om te spier te prikkelen vaak niet bereikt wordt. Als dit in vele synapsen het geval is, kan de spier niet meer geactiveerd worden, temeer omdat er toch al een normaal fysiologisch verschijnsel optreedt: een afname van acetylcholine bij voortdurende activiteit van een spier. De gedwongen rust kan in de loop van maanden uiteraard tot spieratrofie leiden (circa 10% van de patiënten).

De thymus (zwezerik) speelt een belangrijke rol in het ziektebeeld. Deze klier (achter het borstbeen) die bij de geboorte nog groot en functioneel is, is de kraamkamer van de klassen van immunocyten die we T-cellen noemen. Normaliter involueert het orgaan in de loop van het leven, soms echter niet. Bij twee derde van de patiënten is de thymus hyperplastisch en bij 10-15% van de patiënten blijkt een thymoom (een thymus-tumor) te bestaan. Omgekeerd: de helft van de patiënten met een thymoom zal MG krijgen. Er zijn in de thymus spiercellen met acetylcholinereceptoren aanwezig. Wellicht dat de thymus, immunologische waakhond bij uitstek, hiertegen na verloop van tijd antistoffen mobiliseert als hij niet in de tienerjaren verworpen is tot een ineengeschrompeld bindweefselklompje.

Ziektebeeld, diagnose en epidemiologie

De spierzwakte bij MG is wisselend. Een opvallend en vaak eerste verschijnsel is de verstoring van de gelaatsspieren,

waardoor onder andere de bovenste oogleden neerhangen (ptosis). De buitenste oogspieren (MM recti laterales) functioneren onvoldoende, wat tot dubbelzien (diplopie) leidt. Stoornis van de bulbaire spieren geeft problemen bij spreken (dysartrie), kauwen (dysmasesie) en slikken (dysfagie); soms moet een patiënt de maaltijd halverwege beëindigen omdat kauwen en slikken onmogelijk worden. Verder zijn vaak de bovenarmspieren slecht aangestuurd. Ook andere spieren kunnen aangedaan zijn tot zelfs de ademhalingsspieren toe.

Vaak gaan er uren voorbij voordat de verschijnselen optreden, een typisch patroon is dus het normaal functioneren in de ochtend en in de loop van de dag slechter worden. Enkele uren rust maken vervolgens activiteit weer mogelijk, maar voor een beperkte tijd. Bij de diagnostiek laat men de patiënt een bepaalde spier continu of frequent aanspannen. Dit leidt tot uitputting; de oogleden gaan hangen, de spraak wordt onverstaanbaar, de armen kunnen niet gestrekt worden gehouden. Bij de tandarts kan het onmogelijk zijn de mond in de gevraagde geopende stand te houden.

Na een grondige anamnese en lichamelijk onderzoek is verdere diagnostiek nodig. Cholinesteraseremmers geven verbetering van de toestand (diagnosis e jvantibus). Registratie van de activiteit bij elektrische stimulatie van een bij het ziektebeeld betrokken spier laat snelle uitputting zien. Ook kunnen immunoglobulinen tegen acetylcholinereceptoren worden aangetoond bij de meeste van patiënten.

De lijst van differentiële diagnoses is lang. Het is uiteraard belangrijk deze aandoeningen uit te sluiten alvorens diagnose MG te stellen en over te gaan tot behandeling. Zo kunnen andere auto-immuunziekten als MG imponeren, bijvoorbeeld thyreoïditis, lupus erythematoses disseminatus, reumatoïde artritis en ziekte van Grave (thyreotoxicoze, een aandoening met hyperthyreoïdie). Tegenwoordig zal men ook op het chronische vermoeidheidssyndroom (CVS) bedacht moeten zijn (een van de volgende afleveringen zal daarover gaan). Diplopie kan ook door hersentumoren veroorzaakt worden. Acute intermitterende porfyrie kan episoden van verlamming geven. Botulisme kan verlamming van spieren van hoofd en hals geven, of algehele paralyse.

De aandoening is niet zeldzaam. In de Verenigde Staten schat men de prevalentie op 1 per 7.500 inwoners (13/100.000); de vrouw-manratio is er 3:2. In Nederland schat men de prevalentie op 8-9/100.000; er zijn dus zo'n 1.500 patiënten. De vrouwelijke patiënten vormen twee derde van het bestand. Vrouwen kennen de hoogste incidentie tussen 20 en 40 jaar en mannen tussen 50 en 70.

Therapie en tandheelkundige aspecten

Als een thymoom aanwezig is – MG of geen MG – moet dit preventief worden weggenomen want een kleine fractie is maligne. Daarnaast moet bij MG een eventueel aanwezige hyperplastische thymus chirurgisch verwijderd worden. Maar liefst 85% van die patiëntengroep heeft daar baat bij; bij 35% is er volledige remissie.

Cholinesteraseremmers kunnen sterke verbetering geven maar zelden volledig herstel. De meeste patiënten kunnen er een volledig normaal leven mee leiden. Middelen zijn pyridostigmine (Mestinon[®]) en neostigmine (Neostig-

min[®], Prostigmin[®]), te nemen verspreid over het etmaal. Daarbij is maatwerk mogelijk, bijvoorbeeld vóór de maaltijd bij diegene met kauw- en slikproblemen. Ontregeling van de spijsvertering door de werking op het gladde spierweefsel van het maagdarmkanaal kan worden bestreden met atropine. Want anticholinesterasemedicatie kan verschijnselen als bij muscarinevergiftiging geven (denk hierbij aan de vliegezwam, *Amanita muscaria*), zoals buikkrampen, diarree, speekselvloed, misselijkheid en zelfs hallucinaties. Sommige medicijnen zijn gecontra-indiceerd wegens interactie, zoals valium, het anti-epilepticum difantoïne, kinine en sommige antibiotica (de aminoglycosiden).

Immunosuppressie is natuurlijk een voor de hand liggende mogelijkheid bij een auto-immuunziekte. Glucocorticoiden geven enkele weken na aanvang van de toediening een spectaculaire verbetering bij vrijwel alle patiënten. Daarna kan de dosering langzaam en voorzichtig verminderd worden, zoekend naar een minimum. De steroïden hebben vele mogelijke bijwerkingen, zoals gastritis, oesofagitis en maagzweer, osteoporose, hypertensie en het uitlokken of verergeren van diabetes mellitus, naast psychische verschijnselen als depressie. Ook andere immunosuppressoren zijn mogelijk, zoals cyclosporine en azathioprine (Imuran[®]). Het laatste middel is relatief veilig, maar één op de tien patiënten verdraagt het niet vanwege grieprijge verschijnselen, leverfunctiestoornissen of beenmergdepressie.

De MG-patiënt kan in een crisis geraken, die opname op een IC-afdeling nodig maakt. Vooral als de spieren van het diafragma en de tussenribspieren niet meer aangevuurd worden en de respiratie in gevaar komt. Eén therapeutische optie is dan plasmaferese: het omleiden van het bloed buiten het lichaam teneinde selectief elementen te verwijderen. In dit geval de antistoffen tegen de eindplaten. Dit is een methode die tegenwoordig ook wel wordt toegepast om de toxinen weg te vangen bij zware sepsis door meningokokken.

Tandheelkundige behandeling van MG-patiënten vraagt inzicht en beleid. Regelmatige behandeling voorkomt orale infecties en stress van spoedeisende behandeling, zaken die MG verergeren. De afspraken kunnen het beste vroeg in de ochtend zijn en kort duren; anticholinesterasemedicatie dient 1 à 2 uur tevoren genomen te zijn. De stoel moet niet teveel achterover hellen en zoveel mogelijk moet cofferdam worden gebruikt om slikken tot een minimum te beperken; de distigmines geven namelijk al verhoogde speekselvorming.

Aminoglycosiden en novocaïne moeten vermeden worden. Bij het geven van andere lokale anaesthetica moet opgepast worden niet intravasculair te spuiten. Lachgas en penicilline(derivaten) zijn veilig. Bedenk dat azathioprine en prednison de wondgenezing kunnen vertragen.

Literatuur

- DRACHMAN DB. Myasthenia gravis and other diseases of the neuromuscular junction. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher K, et al, eds. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, 1998: 2469-2472.
- HOWARD JF. Myasthenia gravis – a summary. Minneapolis: Myasthenia Gravis Foundation of America, 1997 (internet: www.myasthenia.org/information/summary.htm).
- OOSTERHUIS HJGH. Klinische neurologie. Utrecht: Bohn, Scheltema en Holkema, 1978.
- VOORHOEVE PE, WALTER WG, BRINK G VAN DEN. Physiologie van het centrale zenuwstelsel en de zintuigen. Amsterdam: Agon Elsevier, 1971.