

Een ongewone oorzaak van dyspneu

D. STEVENS^{1, 4}, J. DE KEYSER², V. SOUFFLET², J. VERCAMMEN², J. VAN CAUWENBERGH³

Samenvatting

In deze casus wordt de ziektegeschiedenis besproken van een 67-jarige vrouw die zich aanbood op de dienst spoedgevallen wegens klachten van inspanningsdyspneu en orthopneu sinds drie dagen. Het klinische onderzoek en de laboratoriumresultaten waren onopvallend. Een transthoracale echocardiografie toonde geen argumenten voor hartfalen. De longfunctie was restrictief. Tijdens de hospitalisatie ontwikkelde de patiënte een ptosis van het bovenste ooglid rechts, die verdween na de toediening van neostigmine. Ook de longfunctie verbeterde spectaculair. De klinische diagnose van myasthenia gravis werd vermoed en bevestigd na serologische en neurofysiologische testen.

Myasthenia gravis is een zeldzame auto-immuunaandoening waarbij er antistoffen gevormd worden tegen de acetylcholinereceptor van de neuromusculaire junctie. Dit leidt tot een wisselende vermoedbare spierzwakte van bepaalde skeletspieren of spiergroepen. Soms zijn dyspneu en orthopneu de eerste symptomen als gevolg van zwakte van de ademhalingsspieren, hetgeen kan leiden tot respiratoire insufficiëntie. Het is belangrijk dat ook niet-neurologen denken aan deze mogelijk levensbedreigende ziekte.

Ziektegeschiedenis

Een 67-jarige vrouw biedt zich aan op de dienst spoedgevallen wegens klachten van inspanningsdyspneu en orthopneu sinds drie dagen. De klachten zijn acuut begonnen en sindsdien progressief verergerd. Ze kan niet plat op de rug liggen en ze heeft het gevoel dat ze onvoldoende kan doorademen. Ze heeft noch thoracale pijn, noch palpitations. Er is geen koorts. Ze moet niet hoesten en er zijn geen sputa. Ze vermeldt beperkte epigastrische last. De overige systeemanamnese is zonder bijzonderheden.

Haar medische voorgeschiedenis vermeldt een appendectomie op kinderleeftijd en een laparoscopische eileiderligatuur op 42-jarige leeftijd. Daarnaast is ze gekend met arteriële hypertensie, hypercholesterolemie en diabetes mellitus type 2. Zeven weken vóór de spoedopname kreeg ze een totale heupprothese links wegens coxartrose. Ze herstelde snel en de postoperatieve revalidatie verliep gunstig.

De patiënte heeft nooit gerookt en gebruikt slechts sporadisch alcohol. Ze is allergisch aan diclofenac. Er is geen familiale anamnese van ischemisch hartlijden of longlijden. Haar chronische medicatie bestaat uit driemaal metformine 850 mg per dag, één keer sitagliptine 100 mg per dag, één keer insuline glargine 38 eenheden 's avonds, één keer acetylsalicylzuur 100 mg per dag, één keer simvastatine 20 mg per dag en 1 g paracetamol bij pijn.

Het klinische onderzoek bij de opname toont een obese dame in een goede algemene toestand. Haar bloeddruk bedraagt 164/92 mmHg en ze heeft een relatief snelle polsslagen van 95 slagen per minuut. Er is geen koorts, de ademhalingsfrequentie is normaal en de zuurstofsaturatie bedraagt 95% bij kamerlucht. Er is een regelmatig hartritme zonder souffles. De halsvenen zijn niet gestuwd. De longauscultatie toont bilateraal zwak vesiculair ademgeruis zonder crepitaties of wheezing. Het abdominale onderzoek is normaal en er zijn geen oedemen ter hoogte van de onderste ledematen.

De laboratoriumresultaten tonen milde normocytair anemie met een hemoglobine van 11,9 g/dl, een normale leukocytose en verdeling en een normale C-reactieve proteïne. De D-dimeren zijn licht gestegen (785 ng/ml). De hartenzymen (troponine T en creatinekinase) zijn niet verhoogd. De nierfunctie en de elektrolyten zijn normaal. De levertesten zijn

¹ ASO inwendige ziekten, Universiteit Gent.

² Dienst cardiologie, Jan Yperman Ziekenhuis Ieper.

³ Dienst neurologie, Jan Yperman Ziekenhuis Ieper.

⁴ Correspondentieadres: dr. D. Stevens, dienst interne geneeskunde, Universitair Ziekenhuis Gent, De Pintelaan 185, 9000 Gent; e-mail: dieter.stevens@ugent.be

eveneens normaal behoudens een licht gestegen alkalische fosfatase (123 U/l). De arteriële bloedgasanalyse is niet afwijkend (pH: 7,42; pO₂: 74,9 mmHg; pCO₂: 40,6 mmHg).

Het electrocardiogram (ecg) bij de opname toont een normaal sinusritme zonder geleidings- of repolarisatiestoornissen. Een thoraxradiografie toont een normale hartschaduw en longtekening. Gezien de recente heelkunde wordt er nog een CT-angiografie van de thorax uitgevoerd, die geen longembolen aantoonde.

De patiënte wordt opgenomen op de afdeling cardiologie voor verdere diagnostiek. Een transthoracale echocardiografie toont een normale linkerkamerfunctie met een ejectiefraction van 60%. De diastolische functie is normaal en er is geen kleplijden. De pulmonaaldrukken zijn niet verhoogd. De longfunctie wijst op een belangrijke restrictie (totale longcapaciteit (TLC) van 43%) en een gedaalde diffusiecapaciteit (diffusiecapaciteit voor koolmonoxide (DLCO) van 51%).

Op dag 2 van de opname valt op dat de patiënte een ptosis vertoont van het bovenste ooglid rechts. Bij specifiek navragen blijkt dat de ptosis sinds drie dagen intermitterend aanwezig is. De patiënte heeft geen diplopie en er is geen miose. Er zijn geen slikklachten en er is geen dysartrie. Het klinische neurologische onderzoek toont een normale spierkracht ter hoogte van de bovenste en de onderste ledematen en is verder normaal. Een CT-scan van de hersenen toont normale bevindingen. Een snelwerkende cholinesteraseremmer (neostigmine) wordt toegediend, waarna de ptosis verdwijnt. Een nieuw longfunctieonderzoek na de toediening van neostigmine toont een spectaculaire verbetering van de TLC van 75%.

Op basis van de kliniek, de positieve neostigminetest en een neurofysiologisch onderzoek wordt de diagnose van myasthenia gravis (MG) vermoed. Een proefbehandeling met pyridostigmine (Mestinon) 4 × 60 mg wordt ingesteld. In de daaropvolgende dagen ontwikkelt de patiënte intermitterend diplopie en dysartrie, waarna methylprednisolon 64 mg aan de behandeling wordt geassocieerd. De anti-acetylcholinereceptor (AChR)-antistoffen worden bepaald en zijn sterk positief (> 1,5 nmol/l). Dit bevestigt de diagnose van MG. Een onderliggend thymoom wordt uitgesloten op basis van beeldvorming. Wegens progressieve dyspneu en tachypneu met de noodzaak tot het gebruik van secundaire ademhalingsspieren wordt de patiënte uiteindelijk overgebracht naar de afdeling intensieve zorgen voor niet-invasieve ventilatie en plasmaferese. Onder deze behandeling ziet men uiteindelijk een snelle resolutie van de klachten.

Inleiding

MG is een zeldzame auto-immuunziekte die gekenmerkt wordt door een wisselende vermoeibare spierzwakte van bepaalde skeletspieren of spiergroepen,

vooral van de externe oogspieren, de gelaatsspieren, de bulbaire spieren en de proximale lidmaatspieren. De spierzwakte is zeer schommelend: deze neemt toe in perioden van lichamelijke activiteit en verbetert in rust. Bij het merendeel van de patiënten begint de ziekte met ptosis en/of diplopie. Men spreekt van „oculaire MG” wanneer enkel de externe oogspieren en ooglidspieren zijn aangedaan. Bij meer dan de helft van de patiënten treedt er binnen de twee jaar uitbreiding op tot een veralgemeende vorm met zwakte van de bulbaire spieren (dysfagie, dysartrie en moeilijkheden met kauwen), de nekspieren, de proximale lidmaatspieren en de ademhalingsspieren (gegeneraliseerde MG). Aantasting van de ademhalingsspieren kan leiden tot levensbedreigende ademhalingsmoeilijkheden en respiratoire insufficiëntie waarbij de patiënt beademd moet worden. In dat geval spreekt men van een „myasthenic crisis” (1, 2).

Het verloop van de ziekte is zeer wisselend en bereikt meestal een piek na enkele jaren. Een verergering van de symptomen kan optreden door intercurrerende infecties, emotionele stress, een operatie of bepaalde geneesmiddelen, voornamelijk tijdens het eerste jaar van de ziekte (1, 2).

Epidemiologie

Met een jaarlijkse incidentie die varieert van 1,7 tot 10,4 per miljoen inwoners, is MG relatief zeldzaam (2). MG kan op elke leeftijd optreden en kent een bimodale distributie met een eerste piek in het tweede en het derde levensdecennium met een vrouwelijke predominantie en een tweede piek in het zesde tot het achtste levensdecennium met een mannelijke predominantie (2). De laatste jaren neemt de prevalentie van MG toe door enerzijds de verbeterde diagnostiek en behandeling en anderzijds de hogere levensverwachting van de bevolking (2).

Pathogenese

De neuromusculaire junctie bestaat uit drie belangrijke componenten: ten eerste het presynaptische zenuwuiteinde waar acetylcholine wordt gesynthetiseerd, opgestapeld in vesikels en vrijgelaten, ten tweede de synaptische spleet en ten derde het postsynaptische spiervezelmembraan dat AChR bevat. Onder invloed van een aankomende elektrische zenuwimpuls versmelten de vesikels onder controle van

spanningsgevoelige calciumkanalen met het presynaptische zenuwmembraan en komt acetylcholine vrij in de synaptische spleet. Acetylcholine bindt vervolgens met de AChR op het postsynaptische spiercelmembraan, die op hun beurt een influx van calcium veroorzaken over het spiervezelmembraan met het ontstaan van een actiepotentiaal en uiteindelijk contractie van de myofibrillen (1, 2).

Bij MG is er een nettotekort aan functionerende AChR doordat antistoffen het natuurlijke evenwicht tussen de aanmaak en de afbraak van AChR verstoren. Een tekort aan deze receptoren kan de neuromusculaire overdracht in belangrijke mate verstoren, waardoor er wisselende vermoeibare spierzwakte optreedt. De trigger van dit auto-immune proces blijft onduidelijk, al is er evidentie om aan te nemen dat de thymus hierin een belangrijke rol speelt. Ongeveer 15% van de patiënten met MG heeft immers een thymoom. Een ander groot deel van de patiënten vertoont dan weer thymushyperplasie (1-3).

T-lymfocyten zijn eveneens belangrijk in het ontstaan van MG. Ze kunnen binden met AChR en stimuleren de B-celantistofproductie (1-3).

Diagnose

De klinische diagnose van MG kan worden bevestigd door middel van enkele eenvoudige testen zoals de neostigmine- of de ijstest, een neurofysiologisch onderzoek en de bepaling van de serumconcentratie van de autoantistoffen (1-2).

Bij de neostigminetest wordt er een cholinesteraseremmer met een snelle en korte werkingsduur (neostigmine) toegediend: hetzij intraveneus, hetzij intramusculair. Indien er vervolgens een verbetering van de spierzwakte optreedt, dan ondersteunt dit min of meer de diagnose van MG (2). Een alternatief is de ijstest, waarbij een icepack gedurende twee tot vijf minuten op het ooglid van de patiënt wordt aangebracht. Door koeling verbetert immers de neuromusculaire overdracht en verdwijnt de ptosis voor even. Beide testen zijn vrij gevoelig voor de diagnose van MG, maar gaan gepaard met nogal wat fout-positieve resultaten, waardoor bijkomende onderzoeken nodig zijn om de diagnose van MG te bevestigen. Bovendien zijn beide testen enkel geschikt voor patiënten met ptosis of oftalmoparese omdat de respons hierbij duidelijk waargenomen kan worden (2).

De diagnose van MG is zeker wanneer anti-AChR-antistoffen in het serum aangetoond kunnen worden.

Deze zijn aanwezig bij 85% van de patiënten met gegeneraliseerde MG. Bij patiënten met oculaire MG is dit slechts in de helft van de gevallen (2, 4). In beide gevallen spreekt men van „seropositieve MG”. De hoogte van de antistoftiter is individueel verschillend en correleert niet met de ernst van de ziekte (4). Patiënten met gegeneraliseerde MG die anti-AChR-negatief zijn, moeten getest worden op antistoffen gericht tegen „muscle-specific receptor tyrosine kinase” (MuSK), die worden aangetroffen bij 40% tot 50% van deze patiënten (5). Seronegatieve MG refereert vervolgens naar de kleine groep van patiënten met gegeneraliseerde MG die geen anti-AChR- of MuSK-antistoffen vertonen. Bij deze patiënten kan neurofysiologisch onderzoek dan de diagnose bevestigen.

De meest gebruikte neurofysiologische test is herhaalde zenuwstimulatie (RNS). Kenmerkend bij MG is dat er bij stimulatie met 2-5 Hertz een afname van de spierrespons optreedt, waarbij een afname of decrement in amplitude van meer dan 10% vanaf de vierde of de vijfde respons als afwijkend wordt beschouwd. De sensitiviteit van deze test bedraagt ongeveer 75% bij patiënten met gegeneraliseerde MG. Een „single-fiber electromyography” (SFEMG) is een ander neurofysiologisch onderzoek met een hogere sensitiviteit dat uitgevoerd kan worden indien de diagnose na RNS nog steeds onduidelijk is. Deze test is echter moeilijker uit te voeren in de praktijk (6).

Behandeling

MG was ooit een invaliderende en zelfs fatale aandoening. Tegenwoordig kan de ziekte doeltreffend behandeld worden en bereiken veel patiënten zelfs volledige remissie (2).

De eerstelijnsbehandeling van MG bestaat uit orale cholinesteraseremmers. Zij remmen de afbraak van acetylcholine en verhogen op die manier de beschikbaarheid van deze neurotransmitter ter hoogte van de synaptische spleet. Hierdoor neemt de kans toe op binding ter hoogte van de neuromusculaire junctie en verbetert de spierkracht. Pyridostigmine bromide (Mestinon) is de meest gebruikte cholinesteraseremmer. De dosis moet geleidelijk opgedreven worden om het maximale effect te bekomen en om de bijwerkingen, zoals diarree, te minimaliseren. Cholinesteraseremmers werken louter symptomatisch en zijn dan ook meestal onvoldoende bij patiënten met gegeneraliseerde MG. Bij sommige patiënten met een milde

vorm of oculaire MG kunnen ze de ziekte echter voldoende onder controle houden (1, 2, 7, 8).

Wanneer cholinesteraseremmers alleen onvoldoende symptomcontrole bieden, kunnen immunomodulerende behandelingen toegevoegd worden aan de therapie. Corticosteroïden worden het meest gebruikt en geven aanleiding tot volledige remissie of een merkbare verbetering van de klachten bij ruim 70% van de patiënten. De opstart ervan gebeurt het best in een ziekenhuismilieu aangezien hoge dosissen bij een derde tot de helft van de patiënten tijdelijk een exacerbatie van de klachten kunnen veroorzaken met het risico op een myasthene crisis. Andere veel toegepaste immunomodulerende middelen zijn azathioprine, cyclosporine en mycophenolaat mofetil. Zij worden vooral gebruikt als corticosteroïdsparende therapie, maar hun effect is pas laattijdig (1, 2, 7, 8).

In geval van een (dreigende) myasthene crisis kan plasmaferese worden toegepast of kunnen intraveneuze immunoglobulinen worden toegediend. Beide therapieën werken snel, maar hebben slechts een tijdelijk effect, waardoor ze gecombineerd moeten worden met andere immunomodulerende middelen (2, 7).

De rol van een thymectomie in de behandeling van MG is nog onduidelijk. Bij patiënten met een thymoom is een chirurgische resectie hiervan in ieder geval aangewezen. Mogelijk biedt een thymectomie ook een voordeel bij patiënten met MG zonder thymoom, vooral bij patiënten met anti-AChR-positieve gegeneraliseerde MG met een ziektebegin vóór de leeftijd van vijftig jaar. Voorlopig ontbreken echter gerandomiseerde, gecontroleerde studies om deze hypothese te staven (9).

Besluit

Myasthenia gravis (MG) is een zeldzame auto-immuunaandoening met een variabele symptomatologie. Het is belangrijk dat ook niet-neurologen denken aan deze mogelijk levensbedreigende aandoening wanneer patiënten zich aanmelden met onverklaarde dyspneu of orthopneu.

Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

Abstract

An unusual cause of dyspnea

A 67-year-old woman presented at the emergency department with a three-day history of progressively worsening exertional dyspnea and orthopnea. The clinical examination and laboratory results were unremarkable. A transthoracic echocardiography showed no evidence of heart failure. The lung function was restrictive. During the hospitalization, ptosis of the right upper eyelid occurred and disappeared soon after the administration of neostigmine. The lung function also improved spectacularly. The clinical diagnosis of myasthenia gravis was suspected and confirmed by serologic and neurophysiological testing.

Myasthenia gravis is a rare auto-immune disorder in which antibodies are formed against the acetylcholine receptor of the neuromuscular junction. This leads to fluctuating skeletal muscle weakness, often with true muscle fatigue. Sometimes, dyspnea and orthopnea are the first presenting symptoms as a result of respiratory muscle weakness which can lead to respiratory failure. It is important that also non-neurologists are aware of this potentially life-threatening disease.

Literatuur

1. DRACHMAN DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1797-1810.
2. MERIGGIOLI MN, SANDERS DB. Auto-immune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009; 8: 475-490.
3. VINCENT A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 797-804.
4. LINDSTROM JM, SEYBOLD ME, LENNON VA, et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976; 26: 1054-1059.
5. HOCH W, MCCONVILLE J, HELMS S, et al. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001; 7: 365-368.
6. AAEM QUALITY ASSURANCE COMMITTEE. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1239-1247.
7. SKEIE GO, APOSTOLSKI S, EVOLI A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010; 17: 893-902.
8. SILVESTRI NJ, WOLFE GI. Myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2012; 32: 215-226.
9. CEA G, BENATAR M, VERDUGO RJ, et al. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10: CD008111.