

ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ:

ΜΙΑ ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΝΟΣΟΣ

Κων/νος Πουλάς,	Λέκτορας Βιοχημείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Παν. Πατρών
Μαρία Μαργέτη,	Οδοντίατρος
Ιωάννης Τζάρτος,	Ιατρός, Εθνικό Ινστιτούτο Pasteur

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Μυασθένεια είναι η πιο διεξοδικά μελετημένη αυτοάνοση νόσος. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της πρωτοαναγνωρίστηκαν πριν από 300 περίπου χρόνια από το φυσιολόγο της εποχής Thomas Willis ενώ περιγράφηκε ως κλινική οντότητα στα τέλη του 19ου αιώνα από τον Friedrich Jolly. Η σύνδεση της Μυασθένειας με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες, όπως η θυρεοειδίτιδα και η ρευματοειδής αρθρίτιδα, καθώς και η εντόπιση ιστολογικών ανωμαλιών στο θύμο αδένα σε ένα μεγάλο ποσοστό των μυασθενικών, έδωσε ενδείξεις για την αυτοάνοση φύση της, γεγονός που επιβεβαιώθηκε το 1973 με δύο σημαντικές εργασίες. Η πρώτη των Patrick και Lindstrom έδειξε ότι ένεση υποδοχέα ακετυλοχολίνης σε πειραματόζωα προκαλεί πειραματική Μυασθένεια [1] και η δεύτερη ότι οι μυασθενικοί έχουν ελαττωμένο αριθμό τέτοιων υποδοχέων στις νευρομυϊκές συνάψεις τους [2]. Έτσι γρήγορα κατανοήθηκε ότι προκαλείται από αυτοάνοση αντίδραση έναντι του υποδοχέα ακετυλοχολίνης στη νευρομυϊκή σύναψη.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα κυρίαρχα συμπτώματα της Μυασθένειας είναι η αδυναμία και η εύκολη κόπωση των σκελετικών μυών μετά από προσπάθεια και η ανάκτηση της μυϊκής δύναμης με την ανάπαυση. Συχνή και πολύ συχνά πρώτη εκδήλωση είναι η συμμετρική ή μη προσβολή των οφθαλμικών μυών, που οδηγεί σε πτώση των βλεφάρων και παροδική διπλωπία εντός δύο ετών συνήθως. Όταν υπάρχει προσβολή των οφθαλμικών και προσωπικών μυών η εικόνα του ασθενούς είναι χαρακτηριστική και η ομιλία γίνεται κολλώδης και ένρινη. Η προσβολή των μυών του φάρυγγα και του λάρυγγα προκαλεί δυσχέρεια στην κατάποση και την ομιλία. Σε επόμενα στάδια προσβάλλονται οι μύες του κορμού και των άκρων. Η προσβολή αυτή δεν είναι συμμετρική και ποικίλλει ως προς το χρόνο εμφάνισής της. Είναι επίσης δυνατό σε προχωρημένες καταστάσεις να προσβληθούν οι μύες του αναπνευστικού συστήματος, οπότε ο ασθενής να έχει ανάγκη επείγουσας νοσοκομειακής αντιμετώπισης (μυασθενική κρίση) [3].

Κατά τη φυσική εξέταση ο ασθενής παρουσιάζει ευρήματα από το κινητήριο σύστημα ενώ δεν υπάρχουν ευρήματα από το αισθητικό ή τυχόν αλληλαγή των αντανακλαστικών. Η αδυναμία συγκράτησης των οφθαλμών και η ανέκφραστη εικόνα του προσώπου είναι χαρακτηριστικά και προκύπτουν από την αδυναμία των προσωπικών μυών. Η εξέλιξη της νόσου ποικίλλει αλλιά συνήθως διαμορφώνεται εντός δύο ετών από την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων. Σε ένα ποσοστό 16% των ασθενών η νόσος περιορίζεται στους οφθαλμικούς μύες ενώ στην πλειοψηφία υπάρχει τελική συμμετοχή των μυών του κορμού και των άκρων. Πολλοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν προς το δυσμενέστερο την εξέλιξη της νόσου, όπως η συναισθηματική φόρτιση, μια συστηματική νόσος, ένα χειρουργείο, η κύηση, η διαταραχή του θυρεοειδή καθώς επίσης και φάρμακα που εμποδίζουν τη νευρομυϊκή σύνδεση. Επίσης η αύξηση της θερμοκρασίας μπορεί να επιδεινώσει τη μυασθένεια, είτε κατά τη διάρκεια ενός πυρετού είτε κατά τους θερινούς μήνες. Το ίδιο μπορεί να συμβεί και μετά από ένα ζεστό μπάνιο.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η Μυασθένεια δεν είναι μια σπάνια νοσηρολογική οντότητα. Οι διεθνείς επιδημιολογικές μελέτες της νόσου, παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση ως προς τις τιμές της ετήσιας επίπτωσης (1 έως 15 άτομα ανά εκατομμύριο) του επιπολασμού (από 3,05 έως 175 ανά εκατομμύριο) και τις άλλες επιδημιολογικές παραμέτρους. Οι μεγάλες αυτές αποκλίσεις μάλλον οφείλονται στα μικρά δείγματα μελέτης (460 ασθενείς) και στη συνήθως μη πολυκεντρική δομή των μελετών [4]. Ο αριθμός των ασθενών με μυασθένεια μοιάζει να αυξάνεται από τη δεκαετία του 1950 έως σήμερα το οποίο οφείλεται στην ανάπτυξη καλύτερων μεθόδων διάγνωσης και στη μειωμένη θνησιμότητα λόγω νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Η κατανομή της επίπτωσης στις ομάδες ηλικίας παρουσιάζει μια δικόρυφη κατανομή. Συγκεκριμένα διακρίνονται δύο κορυφές, στην 3η και 7η δεκαετία της ζωής. Στην πρώτη κορυφή συμβάλλουν κυρίως οι γυναίκες, ενώ στη δεύτερη συμβάλλουν κυρίως οι άνδρες. Είναι χαρακτηριστικό ότι το 70% των μυασθενικών ανδρών εκδηλώνει τη νόσο μετά το 50ο έτος της ηλικίας. Στις γυναίκες παρατηρείται μια σχετικά πιο ομοιόμορφη κατανομή όπου το 25% περίπου των περιπτώσεων εκδηλώνουν τη νόσο μεταξύ 20 και 30 ετών [4].

Σε μια μελέτη από το Τμήμα Βιοχημείας του Ελληνικού Ινστιτούτου Pasteur και τη Νευρολογική κλινική

κή της Ιατρική Σχολής του Πανεπιστημίου Πατρών μελετήθηκαν 843 οροθετικοί ασθενείς και υπολογίστηκαν διάφοροι επιδημιολογικοί δείκτες 15, 61. Η ετήσια επίπτωση για την περίοδο 1983-1997 υπολογίστηκε στο 4,8/εκατομμύριο, ενώ για την περίοδο 1992-1997, όπου τα δεδομένα είναι πληρέστερα, η ετήσια επίπτωση διαμορφώνεται στο 7,4/εκατομμύριο. Η μέση ηλικία εμφάνισης για τον ελληνικό πληθυσμό είναι τα 46,5 έτη, 40,16 για τις γυναίκες και 54,46 για τους άνδρες. Η δικόρυφη κατανομή επιβεβαιώθηκε και για τον ελληνικό πληθυσμό.

Ο επιπολασμός της νόσου για την 1η Ιουλίου 1997 υπολογίστηκε σε 70,63/εκατομμύριο. Για το γυναικείο πληθυσμό ήταν 81,58 ενώ για τον ανδρικό ήταν 59,39 ανά εκατομμύριο. Η μέση ηλικία επιπολασμού ήταν 52,58. Από τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν προκύπτει θνησιμότητα 0,67 ανά έτος και ανά εκατομμύριο. Η τιμή αυτή πλησιάζει προς τα κατώτερα όρια αυτών που έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία. Το στοιχείο αυτό υποδηλώνει σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση των περιστατικών.

Από τη μελέτη αυτή προέκυψε ότι τουλάχιστον για την Ελλάδα η αναλογία ανδρών:γυναικών όσον αφορά την ετήσια επίπτωση είναι 1:1. Δηλαδή τα καινούρια περιστατικά ανά έτος σε άνδρες και γυναίκες είναι ακριβώς ίδια. Από μια τέτοια αναλογία και με δεδομένη την ηλικιακή κατανομή της νόσου σε άνδρες και γυναίκες και το διαφορετικό προσδόκιμο επιβίωσης μεταξύ των δύο φύλων, θα ανέμενε κανείς αναλογία ανδρών:γυναικών ως προς τον επιπολασμό 1:1,74. Ωστόσο στη μελέτη αυτή η αναλογία υπολογίστηκε σε 1:1,41 (αναλογία επιπολασμού). Αυτό είναι σε συμφωνία με την πάγια κλινική εντύπωση ότι οι γυναίκες με μυασθένεια είναι περίπου διπλάσιες από τους άνδρες ασθενείς.

Μετά από τελική αναγωγή στο σύνολο των μυασθενικών (οροθετικών και οροαρνητικών) η πιθανή επίπτωση υπολογίζεται σε 8,73/εκατομμύριο και ο επιπολασμός σε 83,34 ανά εκατομμύριο. Για τη μελέτη αυτή ως πληθυσμός αναφοράς θεωρήθηκε με καλή προσέγγιση όλος ο Ελληνικός πληθυσμός.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της Μυασθένειας αυτόματα συνεπάγεται μια μακρόχρονη θεραπεία και πιθανά τη χειρουργική αντιμετώπιση του ασθενούς. Για αυτό το λόγο είναι σημαντικό να τεθεί σωστά η διάγνωση, να αποκλειστούν άλλες νόσοι που μπορεί να παραπλανήσουν τον κλινικό ιατρό και να διερευνηθούν καταστάσεις που πιθανόν να επηρεάζουν την εξέλιξη της νόσου [7].

Το ιστορικό και η φυσική εξέταση που θα περιγράψουν τα χαρακτηριστικά που ήδη περιγράψαμε είναι τα πιο σημαντικά βήματα για την ορθή διάγνωση. Στη συνέχεια η διάγνωση της Μυασθένειας θα επιβεβαιωθεί με παρακλινικές εργαστηριακές εξετάσεις.

Η επαναφορά της μυϊκής ισχύος σε σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα μετά από τη χορήγηση αντιχολινεστερασικών ουσιών ταχείας δράσης (Tensilon test) είναι μια μέθοδος που χρησιμοποιείται ευρύτατα. Έχει πολύ γρήγορο αποτέλεσμα (30 δευτερόλεπτα) και μικρή διάρκεια (περίπου 5 λεπτά).

Ιδιαίτερης αξίας είναι η ανίχνευση αντι-AChR αντισωμάτων στον ορό του ασθενούς η οποία θέτει και τη διάγνωση. Τα αντισώματα αυτά εντοπίζονται με τη χρήση σημασμένου ανθρώπινου AChR με ¹²⁵I-μπουγαροτοξίνη και ραδιοανοσοχημικό προσδιορισμό (RIA).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τα τελευταία χρόνια η ποιότητα ζωής ενός μασθενούς έχει σημαντικά βελτιωθεί ως αποτέλεσμα των προόδων στις διαθέσιμες θεραπείες. Ωστόσο αυτές οι μέθοδοι απέχουν από το να χαρακτηριστούν ιδανικές και απόλυτα αποτελεσματικές. Βασικό χαρακτηριστικό τους είναι η έλλειψη ειδικότητας και το παροδικό του χαρακτήρα τους.

Ριζική θεραπεία μπορεί να επιτευχθεί μόνο με τη χειρουργική αφαίρεση του θύμου αδένου, που επιβάλλεται σε ασθενείς με θύμωμα (κακοήθης εξαήλαση του θύμου αδένου), αλλά και στους υπόλοιπους αφού συνεκτιμηθεί η κλινική εικόνα, η ηλικία και η γενική κατάσταση. Το ένα τρίτο των ασθενών που υφίσταται θυμεκτομή παρουσιάζει άμεση σαφή βελτίωση έως ίαση, ενώ ένα άλλο μεγάλο ποσοστό εμφανίζει παροδική βελτίωση σε μερικούς μήνες ή και αργότερα.

Η χορήγηση φαρμάκων με αντιχολινεστερασική δράση, όπως η νεοστιγμίνη και η πυριδοστιγμίνη (Mestinon), έχουν ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της υδρόλυσης της ακετυλοχολίνης στη νευρομυϊκή σύναψη και την παράταση της επίδρασης του νευροδιαβιβαστή. Αποτελεί μια από τις πιο παλιές θεραπείες που εξακολουθεί να έχει πρωτεύοντα ρόλο στη στρατηγική αντιμετώπισης της νόσου. Η δράση της αρχίζει μέσα σε 10-30 λεπτά, αγγίζει το μέγιστο εντός δύο ωρών και στη συνέχεια αρχίζει η μείωση της δραστηριότητάς της. Η δόση εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενή, ενώ η μέγιστη δόση δεν πρέπει να ξεπερνά τα 120 mg ανά τρεις ώρες. Η χορήγηση υψηλότερων δόσεων μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της αδυναμίας. Παρόλο που η αγωγή αυτή έχει ευρεία εφαρμογή στους μασθενικούς η βελτίωση είναι συνήθως ατελής και μειώνεται μετά από εβδομάδες ή μήνες θεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς προσφεύγουν τελικά σε επιπλέον θεραπείες.

Η χορήγηση ανοσοκαταστατικών φαρμάκων, όπως η πρεδνιζόνη, η αζαθειοπρίνη και η κυκλοσπορίνη, χρησιμοποιούνται για τη μείωση των μασθενικών συμπτωμάτων, ελαττώνοντας την ανοσολογική απόκριση και συνεπώς τον τίτλο των κυκλοφορούντων αντισωμάτων. Η χρήση τους ενδείκνυται σε ασθενείς που δεν απαντούν στη θεραπεία με αντιχολινεστερασικά ή που η απάντηση είναι ανεπαρκής. Βασικό μειονέκτημά τους είναι η έλλειψη ειδικότητας και οι παρενέργειες που εμφανίζονται μετά από παρατεταμένη χορήγηση. Καθώς οι παρενέργειες είναι πολλές και σοβαρές ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται σε τακτική φάση [8].

Τα κορτικοστεροειδή είναι τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα ανοσοκαταστατικά για τη θεραπεία της Μυασθένειας. Επειδή στη γενικευμένη Μυασθένεια υπάρχει κίνδυνος επιδείνωσης της νόσου κατά την έναρξη της χορήγησής τους, που έχει αναφερθεί για το 48% των ασθενών, το θεραπευτικό σχήμα προβλέπει τη σταδιακά αυξανόμενη δόση. Οι παρενέργειες της θεραπείας με τα κορτικοστεροειδή περιλαμβάνουν την υπεργλυκαιμία, την υπέρταση, την οστεοπόρωση, το έλκος, την εξάρτηση από την ουσία και τις λοιμώξεις.

Ιδιαίτερη θέση στη θεραπευτική στρατηγική έχει η εφαρμογή της πλάσμαφαίρεσης και η ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλων δόσεων ανθρώπινων ανοσοσφαιρινών. Πρόκειται για θεραπείες που εφαρμόζονται κυρίως σε μασθενικές κρίσεις και στοχεύουν στην παροδική, πήλην σωτήρια, απομάκρυνση των κυκλοφορούντων αντισωμάτων από τον ορό του ασθενούς καθώς και σε ασθενείς που προγραμματίζονται για θυμεκτομή προκειμένου να αποφευχθούν τα κορτικοστεροειδή [9].

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι προς το παρόν δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για τη Μυασθένεια. Όλες οι θεραπείες που ήδη αναφέρθηκαν είναι συμπτωματικές, στοχεύουν δηλαδή στην εξάλειψη των

συμπτωμάτων και στον περιορισμό της θνησιμότητας, κάτι το οποίο το έχουν επιτύχει. Οι έρευνες σήμερα ορθώς και περισσότερο στρέφονται σε ειδικές ανοσοθεραπείες που θα αποδειχθούν πιο αποτελεσματικές και θα περιορίσουν τις παρενέργειες των ήδη υπαρχόντων θεραπευτικών σχημάτων. Η προσέγγιση αυτή γίνεται εφικτή από τη στιγμή που το αντιγόνο είναι καλά καθορισμένο και οι λεπτομέρειες για την παθοφυσιολογία της νόσου διευκρινίζονται καθημερινά. Η ιδανική θεραπεία θα ήταν αυτή που κατευθύνεται στο μηχανισμό εκκίνησης και διατήρησης της αυτοάνοσης απόκρισης. Αν και ο μηχανισμός εκκίνησης δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος, είναι ξεκάθαρο ότι σε όλες τις μορφές της Μυασθένειας (με εξαίρεση πιθανώς την οροαρνητική) το μονοπάτι περιλαμβάνει την T-εξαρτώμενη αυτοάνοση απόκριση στο αντιγόνο, τον υποδοχέα της ακετυλοχολίνης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Patrick J, Lindstrom JL. 1973. Autoimmune response to acetylcholine receptors. *Science* 180:871-872.
2. Lindstrom J, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. 1976. Antibody to acetylcholine receptor in Myasthenia Gravis. Prevalence, clinical correlates and diagnostic value. *Neurology* 26:1054-1059.
3. Drachman D. Myasthenia gravis. In: Rose N, Mackay I, eds. *The Autoimmune Diseases*, Third Edition, Academic Press, 1998;31:637-62.
4. Phillips LH. 1994. The epidemiology of myasthenia gravis. *Neurol Clin* 12:263.
5. Poulas K, Tsibri E, Papanastasiou D, Tsouloufis T, Marinou M, Tsantili P, Papapetropoulos T, Tzartos SJ. 2000. Equal male and female incidence of myasthenia gravis. *Neurology* 54:1202-1203.
6. Poulas K, Kokla A, Tsibri E, Papanastasiou D, Tsouloufis T, Marinou M, Tsantili P, Papapetropoulos T, Tzartos SJ. 2001. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 71(3):352-356.
7. Vincent A, Bowen J, Newsom-Davis J, McConville J. 2003. Seronegative generalised myasthenia gravis; clinical features, antibodies, and their targets. *Lancet Neurol*, 2(2):99-106.
8. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. 1998. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology* 50:1778.
9. Drachman DB. 1987. Present and future treatment of myasthenia gravis. *N Engl J Med* 316:743.