

MIASTENIA I ZESPOŁY MIASTENICZNE

Maria H. Strugalska-Cynowska

Zespół Nerwowo-Mięśniowy, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
PAN, Warszawa

MIASTENIA

Miastenia jest chorobą nabytą o podłożu autoimmunologicznym. Teorię o immunologicznym charakterze wysunął w 1960 r. Simpson ze względu na częste występowanie (obecnie podaje się w 15%) tej choroby z innymi autoimmunologicznymi, jak np. choroba Gravesa-Basedova, reumatoidalne zapalenie stawów, pęcherzyca, łuszczyca. Dalsze badania wykazały obecność w surowicy krwi chorych na miastenię obecność przeciwciał przeciw receptorom acetylocholinyl i to ostatecznie potwierdziło autoimmunologiczne podłoże choroby.

Pierwszy kliniczny opis choroby zawdzięczamy angielskiemu lekarzowi pracującemu w Oxfordzie, Thomasowi Willisowi (w 1672 r.), dalsze kliniczne opisy podał Erb i warszawski neurolog – Goldflam. W 1895 r. Jolly zaproponował nazwę, do tej pory używaną – myasthenia gravis pseudoparalytica i jako pierwszy wykazał wyczerpywanie się skurczu mięśnia po stymulacji nerwu. Angielska lekarka Mary Walker zwróciła uwagę na podobieństwo objawów miastenii do stanu mięśni po zatruciu kurarą i wprowadziła w 1934 r. leczenie physostyginą, zastąpione później neostyginą.

Dalszym krokiem milowym było odkrycie, że w bardzo znacznym procencie chorych stwierdza się patologię grasicy. W 1912 r. Sanerbruch usunął przetrwałą grasicę u młodej kobiety, uzyskując znaczną poprawę.

Blalock pierwszy operował chorego z grasiczakiem, a Keynes wprowadził tymektomię do leczenia miastenii.

W 1964 r. Elmquist wykazał, że acetylocholina jest mediatorem w przekaźnictwie nerwowo-mięśniowym, a dalsze badania ustaliły, że przyczyną

zaburzeń nerwowo-mięśniowych jest blokowanie receptorów acetylocholiny przez przeciwciała przeciw tym receptorom.

Najbardziej dobitnym dowodem na istnienie patogenetycznego związku między patologią grasicy a miastenią jest diametralna poprawa, obserwowana u wielu pacjentów po tymektomii.

Obraz kliniczny i przebieg choroby.

Miastenia jest chorobą spotykana we wszystkich szerokościach geograficznych. Występuje z częstością 15 osób na 100 000 populacji, co sugeruje, że w Polsce cierpi na tę chorobę prawdopodobnie około 5000 osób. Chorują ludzie w każdym wieku. Pierwsze objawy mogą wystąpić od 2-go do 81-go roku życia. Choroba ujawnia się w 2 szczytach wiekowych, 20-30 lat – głównie u kobiet i 50-60 lat – z przewagą mężczyzn.

Podstawowym objawem choroby jest nadmierna męczliwość mięśni i ich osłabienie, w miarę wykonywania wysiłku fizycznego. Osłabienie mięśni może szybko ustępować po odpoczynku lub utrzymywać się dłużej. Początkowo objawy osłabienia mięśni mogą być zwiewne. Zwykle osłabienie mięśni występuje i utrzymuje się dłużej pod koniec dnia.

W około 65% przypadków pierwsze objawy spowodowane są osłabieniem mięśnia dźwigacza powieki i wyrażają się opadaniem powiek oraz mięśni gałkoruchowych, co powoduje podwójne widzenie (ryc. 2). Objawy oczne mogą pozostać jako jedyny objaw miastenii, tzw. miastenia oczna lub uogólnić się na pozostałe mięśnie. Zajęcie mięśni opuszkowych wyraża się zaburzeniem mimiki, opadaniem żuchwy (ryc. 3), zaburzeniem mowy, gryzienia i połykania. Osłabienie siły mięśni rąk nasila się w miarę wykonywania pracy. Zajęcie mięśni kończyn dolnych zmusza do odpoczynków w czasie chodzenia. Słabnięcie mięśni w miarę ich pracy wykazuje próba apokamnozy, np. przy osłabieniu mięśni opuszkowych przy głośnym liczeniu do 50; początkowo pacjent wyraźnie wymawia słowa, następnie występuje mowa nosowa, niewyraźna.

Oslabienie mięśni ustępuje po podaniu inhibitora esterazy cholinowej - chlorek edrofonium (Tensilon) podany dożylnie lub neostygmina (Polstygmina) podana domięśniowo.

Czynnikami wyzwalającymi objawy choroby lub nasilającymi objawy u chorych mogą być infekcje wirusowe lub bakteryjne, przestrojenie hormonalne (miesiączka, ciąża), sytuacje wyzwalające napięcie emocjonalne, narkoza z użyciem kurary.

Na podstawie obrazu klinicznego i przebiegu choroby wprowadzono kilka podziałów miastonii na różne postacie kliniczne. Najstarszy i najbardziej rozpowszechniony jest zmodyfikowany podział Ossermana (tab. 1).

W przebiegu miastonii może wystąpić znaczne zaostrzenie jej objawów, zwane przełomem miastenicznym. Rozróżnia się dwa rodzaje przełomów: miasteniczny i cholinergiczny, oba cechuje ostro narastające osłabienie mięśni, łącznie z mięśniami opuszkowymi i oddechowymi.

Przełom cholinergiczny jest następstwem przedawkowania inhibitorów esterazy cholinowej. Poza symptomami osłabienia mięśni występują więc w nim również objawy cholinergiczne, jak „zamazane”, nieostre widzenie, bardzo wąskie źrenice, ślinotok, przyspieszone bicie serca, obfite pocenie się, wymioty, biegunka, zwiększenie wydzieliny w oskrzelach, uczucie lęku, zrywanie i kurcze mięśni. Nie zawsze obraz kliniczny w czasie przełomu jest jednoznaczny, co sprawia trudności w różnicowaniu jego rodzaju. Pomocne jest wtedy podanie dożylnie chlorku edrofonium (Tensilonu) – 10 mg (ale zawsze po zaintubowaniu pacjenta); nasilenie objawów choroby przemawia za przełomem cholinergicznym, a poprawa za przełomem miastenicznym.

Badania diagnostyczne

Diagnostyka elektrofizjologiczna

Najważniejszymi diagnostycznymi metodami w wykrywaniu zaburzeń transmisji nerwowo-mięśniowej są: elektrostymulacyjna próba nużliwości oraz

badanie elektromiograficzne (EMG) pojedynczego włókna mięśniowego (SFEMG) z oceną jittera.

Elektrostymulacyjna próba nużliwości polega na stymulacji nerwu bodźcem ponadmaksymalnym, o różnej częstotliwości i odbiorze odpowiedzi z mięśnia unerwionego przez ten nerw.

Ocena grasicy

Ocena stanu grasicy jest bardzo ważna dla zaplanowania leczenia. U dorosłego człowieka gruczołowa czynna część grasicy powinna zaniknąć, a na jej miejscu pozostaje tkanka tłuszczowa. Według różnych danych u około 15% do 25% dorosłych chorych na miastenię występuje guz grasicy (grasiczak).

Metodą badania obrazowego dla oceny stanu grasicy jest badanie tomografii komputerowej przedniego, górnego śródpiersia.

Badania immunologiczne

Należy ocenić antygen zgodności tkankowej klasy I (HLA) i klasy II (DRW). U chorych z miastenią częściej niż w populacji ludzi zdrowych stwierdza się HLA-B8 i DRW3. Ten sam zestaw antygenów jest charakterystyczny dla chorych z innymi chorobami autoimmunologicznymi. Ważnym dla rozpoznania i rokowania jest stwierdzenie obecności przeciwciał w surowicy krwi. Przeciwciała przeciw AChR występują w 100% przypadków miastenii z grasiczakiem. U pacjentów z uogólnioną miastenią, wykazującą typowe cechy kliniczne choroby i potwierdzoną badaniem elektrofizjologicznym, nie stwierdza się obecnie przeciwciał przeciw AChR w surowicy krwi w 15% przypadków.

Miastenia jest heterogenną grupą różnych postaci tej choroby, różniących się między sobą wiekiem wystąpienia pierwszych objawów, stanem immunologicznym: antygenem zgodności tkankowej HLA, obecnością w surowicy krwi przeciwciał, stanem grasicy.

Omówienie tych postaci miastennii przedstawia tabela 2.

Miastenia przejściowa noworodków

Nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do planowanej ciąży. Leczenie inhibitorami esterazy cholinowej nie jest przeciwwskazaniem ani dla matki, ani dla płodu. W pierwszym okresie ciąży może wystąpić nasilenie objawów miastennii, po 12-ym tygodniu następuje poprawa. Poród, zarówno ze względu na dziecko, jak i na matkę, powinien być przeprowadzony tak, jak u każdej ciężarnej.

Nie można przed urodzeniem się dziecka ustalić, czy będzie ono miało przejściową miastenię. Nie ma znaczenia obecność, lub nie przeciwciał AChR ani też ich poziom.

Zespoły miasteniczne

Zespoły miasteniczne dzielą się na:

- 1) wrodzone, genetycznie uwarunkowane, charakteryzujące się genetycznym defektem jednego lub więcej molekularnych mechanizmów transmisji nerwowo-mięśniowej; defekt umiejscowiony jest presynaptycznie, w samej synapsie lub postsynaptycznie. Jest to schorzenie rzadkie; o rozpoznaniu decyduje badanie elektrofizjologiczne i genetyczne,
- 2) zespoły miasteniczne nabyte.

Zespół Lamberta-Eatona

Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona jest schorzeniem autoimmunologicznym. Krążące we krwi chorych przeciwciała skierowane przeciwko zależnym od potencjału kanałom wapniowym są odpowiedzialne za niedostateczne uwalnianie acetylocholinę do synapsy nerwowo-mięśniowej. W zespole Lamberta-Eatona należy zawsze wykluczyć nowotwór, gdyż ma on często charakter zespołu paraneoplastycznego. Najczęściej kojarzy się z

drobnokomórkowym rakiem oskrzeli, może jednak towarzyszyć także innym nowotworom, w tym białaczkom i chłoniakom.

Klinicznie różni się od miastonii tym, że pacjent gorzej się czuje rano niż wieczorem, występuje znaczna przewaga objawów ze strony kończyn dolnych i tułowia, rzadko występują objawy oczne i opuszkowe. Charakterystyczne jest uczucie suchości w jamie ustnej. Odruchy fizjologiczne w kończynach dolnych są zniesione. W badaniach pracownianych stymulacja nerwu wykazuje charakterystyczne cechy bloku presynaptycznego.

Zespół miasteniczny w zatruciu jadem kiełbasianym (botulizm)

Obraz kliniczny tego zespołu przypomina głównie postać oczną miastonii, z bardzo wyraźnie zaznaczonymi zaburzeniami widzenia: podwójnym widzeniem i zamazywaniem się obrazów. Toksyna botulinowa działa na część presynaptyczną synapsy, utrudniając uwalnianie acetylocholiny. W badaniu elektrostymulacyjnym obraz zmian jest podobny do zapisu w zespole Lamberta-Eatona. Potwierdzeniem rozpoznania jest stwierdzenie obecności *Clostridium botulinum* w spożywanej uprzednio przez chorego żywności lub w jego wydzielinach.

Zespoły miasteniczne w zaburzeniach hormonalnych

Nadmierna męczliwość mięśni z ich osłabieniem, związana z zaburzeniami hormonalnymi występuje najczęściej w chorobach tarczycy, zarówno w nadczynności, jak i niedoczynności.

Leczenie miastonii

W leczeniu miastonii dysponujemy następującymi metodami: ułatwienie przewodzenia impulsów w płycie nerwowo-mięśniowej przez inhibitory esterazy cholinowej, usuwanie przeciwciał krążących w surowicy krwi, stosując

plazmaferezę, zapobieganie wytwarzania przeciwciał, poprzez wykonanie zabiegu usunięcia grasicy (tymektomia) oraz farmakologiczną immunosupresję i immunomodulację .

Leczenie miastonii jest długotrwałe i wymaga dobrej współpracy chorego z lekarzem i wsparcia rodziny. Należy choremu wyjaśnić istotę choroby i przedstawić plan leczenia dla uzyskania pełnej remisji, to znaczy uzyskania ustąpienia objawów i odstawienia leków, lub remisji farmakologicznej, to znaczy ustąpienia objawów przy dalszym zażywaniu leków. Poza leczeniem farmakologicznym chory musi prowadzić odpowiedni tryb życia, unikać infekcji, unikać sytuacji wywołujących napięcie emocjonalne , mieć zapewniony odpoczynek, itp.

Lekami pierwszego rzutu są *inhibitory esterazy cholinowej*. Do przewlekłego leczenia: pirydostigmina (Mestinon®), tabl. á 60 mg, 4x1 tabl./dz lub ambenonium (Mytelase®), tabl. á 10 mg, 4x1 tabl./dz. Lek wspomagający – neostygmina (Polstygmia®), tabl. á 15 mg lub w iniekcji amp. á 0,5 mg.

Tymektomia

Bezwzględny wskazaniem do tymektomii jest podejrzenie obecności grasiczaka w badaniach obrazujących. Zabieg powinien być wykonany u każdego chorego, niezależnie od wieku, jeżeli nie ma przeciwwskazań internistycznych. Grasiczak jest guzem naciekającym sąsiadujące tkanki i dlatego powinien być usunięty jak najszybciej.

Postępowanie i rokowanie po operacji zależy od tego, na jakim etapie naciekania guza wykonano zabieg. W przypadku naciekania, nawet wyłącznie własnej torebki guza, konieczne jest uzupełnienie zabiegu radioterapią. Poprawa po usunięciu przetrwałej grasicy oceniana jest różnie. Na ogół przyjmuje się, że pełną remisję (pacjent bez objawów choroby i nie zażywający leków) uzyskuje się w 30 do 35%. U 30% występuje remisja farmakologiczna (bez objawów choroby, pod warunkiem pobierania leków). Pozostali operowani wymagają

stałego leczenia, gdyż objawy kliniczne w różnym stopniu nasilenia utrzymują się. Wprowadzenie nowej metody – tymektomii maksymalnej z wycięciem tkanki tłuszczowej od wysokości górnych biegunów tarczycy aż do przepony w celu usunięcia „odprysków grasicy”, znacznie poprawiło wyniki.

Leczenie steroidami

Prednizon (Encorton)

Wskazania do leczenia prednizonem :

- 1) ciężka postać miastonii z objawami opuszkowymi i zaburzeniami oddechu,
- 2) przed tymektomią - u chorych z zaburzeniami oddechu dla zapobiegania przedłużonej intubacji i kontrolowanego oddechu,
- 3) ponowne wystąpienie objawów choroby w okresie pełnej remisji,
- 4) po zabiegu naciekających guzów grasicy,
- 5) brak poprawy u chorych pobierających maksymalną dawkę leków cholinergicznym,
- 6) oczna postać miastonii ze szczególnie silnym dwojeniem obrazów, nie reagująca na leki cholinergiczne.

Należy zaznaczyć, że leczenie Encortonem musi być konsekwentnie prowadzone, okres leczenia nie może być krótszy od 6 miesięcy (ryc. 6), a w pierwszych dniach leczenia (do 2 tygodni) może wystąpić pogłębienie objawów choroby.

Leki immunomodulujące

Azatiopryna – 100 mg/dz w dawce jednorazowej; leczenie od 2 do 3 lat

Cyclofosfamid (Endoxan®) – 100 mg dziennie; w ciągu pierwszych 6 tygodni codziennie, przez następne 6 tygodni – przez 10 dni należy pobierać lek a przez kolejne 10 dni stosować przerwę ; następne 12 tygodni – 10 dni brać lek i 20 dni przerwy.

Metotreksat – 10 mg, 1 raz w tygodniu.

Immunoglobuliny – 0,4 g na kg masy ciała; w czasie pierwszego zabiegu - przez 5 dni we wlewie dożylnym, w następnych podaniach - przez 3 dni.

Leczenie przełomu miastenicznego

Przełom, zarówno o typie przełomu miastenicznego jak i cholinergicznego, najczęściej występuje w czasie infekcji, głównie zapalenia płuc. Podstawowym objawem jest niewydolność oddechu. Należy więc choremu zabezpieczyć kontrolowany oddech z respiratorem. Na okres kontrolowanego oddechu odstawia się inhibitory esterazy cholinowej, a pozostawia się leczenie immunomodulujące, jeżeli takie chory otrzymywał lub włącza ten typ leczenia.

Piśmiennictwo

1. Strugalska-Cynowska H, Hausmanowa-Petrusewicz I: Terapia w miasteni i zespołach miastenicznych. *Neurologia Praktyczna* 2004, 2: 105-117
2. Zieliński M, Pankowski J, Harazda M i wsp.: Małoinwazyjna tymektomia maksymalna z dostępu szyjno-podmostkowo-wideotorakoskopowego – technika zabiegu i wyniki wczesne 48 operacji. *Polski Przegląd Chirurgiczny* 2003; 75, 11: 1044-1056.

Spis tabel

Tabela Nr 1	Kliniczny podział miastonii
Tabela Nr 2	Różne postacie miastonii (MG)
Tabela Nr 3	Orientacyjne dawki leków

Tabela Nr 1 Kliniczny podział miasteni

Postać	Objawy
1. Oczna	Ograniczona do mięśni gałek ocznych, dwojenie obrazów, opadanie powiek
2a.Łagodna uogólniona	Zajęte są mięśnie gałkoruchowe , opuszkowe i kończyn; w miernym stopniu występuje poprawa po lekach cholinergicznym
2b.Ciężka uogólniona	Wszystkie mięśnie zajęte w znacznym stopniu; nie ma pełnej poprawy po lekach cholinergicznym
3.Ciężka gwałtowna	Nasilenie objawów postaci 2b. z dołączeniem zaburzeń oddechu albo gwałtowne wystąpienie pierwszych objawów

Tabela Nr 2 Różne postacie miastennii (MG)

Postać	Wiek wystąpienia objawów	Płeć	Antygen HLA	AChR	Titin	RyR	Stan grasicy
MG dziecięca	2-16 rok życia	K = M		70%			
MG o wczesnym początku	18-30 rok życia	K>M	HLAB-8 DRW3	90%	34%	14%	w 65% przerosła
MG o późnym początku	50-80 rok życia	M<K	HLAB-7 DRW2	80%	50%	40%	w 85% zanikła
MG z grasiczakiem	40-60	K=M		100%	95%	70%	grasiczak

Tabela Nr 3 Orientacyjne dawki leków

Lek	Dawka dobową
Leki cholinergiczne	
-neostygmina	3 x 15 mg
-pirydostygmina	180-240 mg
-ambenonium	30-60 mg
Steroidy	
- prednizon	1 mg/kg m.c.
- metylprednizolon	1 g we wlewie (\pm 5 dni)
azatiopryna	100 mg (\pm 3 lata)
immunoglobuliny	400 mg/kg m.c. (3 lub 5 dni)
plazmafereza	0,5 l na 10 kg m.c. (\pm 5 zabiegów)