

ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ

Νίκος Καρανδρέας*

Α΄ Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Περίληψη

Η επίκτητη μυασθένεια, κύρια εκπρόσωπος των διαταραχών της νευρομυϊκής σύναψης, είναι αυτοάνοση νόσος που οφείλεται στην ανάπτυξη αντισωμάτων εναντίον των υποδοχέων ακετυλοχολίνης και άλλων πρωτεϊνικών μορίων της μετασυναπτικής μεμβράνης των γραμμωτών μυών. Η κλινική της εικόνα χαρακτηρίζεται από παροδική ή μονιμότερη αδυναμία συγκεκριμένων μυών ή μυϊκών ομάδων, αύξηση της αδυναμίας κατά την προσπάθεια (παθολογικός κάματος) και ανάκτηση της δύναμης κατά την ανάπαυση.

Η νόσος παρουσιάζει διαχρονική αύξηση του επιπολασμού, ιδιαίτερα τις τελευταίες δεκαετίες, που οφείλεται κύρια στην αύξηση των ασθενών μεγάλης ηλικίας και, ταυτόχρονα, στη σημαντικά ευνοϊκότερη πρόγνωση, χάρις στη δυνατότητα αντιμετώπισής της και την ευεργετική επίδραση των ανοσοτροποποιητικών θεραπειών.

Οι παθολογικές δράσεις των αυτοαντισωμάτων, είτε αυτές αφορούν άμεσα τους υποδοχείς ακετυλοχολίνης, είτε όχι, οδηγούν τελικά στη μείωση των διαθέσιμων υποδοχέων ακετυλοχολίνης, μείωση του παράγοντα ασφάλειας της νευρομυϊκής σύναψης, αδυναμία δημιουργίας δυναμικού ενέργειας και άρα σε διάχυτη λειτουργική έκπτωση των μυϊκών ινών.

Η έναρξη της μυασθένειας είναι συνήθως βραδεία και διαλείπουσα. Η νόσος είναι ιδιαίτερα ευμετάβλητη τα 3-5 πρώτα χρόνια εμφανίζοντας αυτόματες υφέσεις και εξάρσεις καθώς και μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης μυασθενικής κρίσης. Η αδυναμία, αρχικά εντοπισμένη, συχνότερα στους οφθαλμικούς και τους μυς της μάσησης και της φώνησης, γενικεύεται στην πλειονότητα των ασθενών. Μετέπειτα, η πορεία τείνει να σταθεροποιηθεί. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών παρουσιάζει σταδιακή βελτίωση ή στασιμότητα, ενώ σπανιότερα, επιδείνωση, αύξηση της αδυναμίας ή/και μυϊκή ατροφία.

Η διάγνωση, συχνά δύσκολη στα πρώτα στάδια της νόσου, είναι κατά βάση κλινική. Σημαντικότερη είναι η διαγνωστική συμβολή των φαρμακολογικών δοκιμασιών (δοκιμασία εδροφώνιου), του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου (δοκιμασία επαναληπτικών ερεθισμών, ηλεκτρομυογράφημα μονήρους μυϊκής ίνας), η ανίχνευση των ειδικών και μη αυτοαντισωμάτων καθώς και η διερεύνηση του θύμου.

Λέξεις ευρητηρίου: Μυασθένεια, επίπτωση, αυτοαντισώματα, αδυναμία, έναρξη, πορεία, διάγνωση

* Καθηγητής Νευρολογίας.

A BRIEF REVIEW OF MYASTHENIA GRAVIS

Nikos Karandreas*

First Department of Neurology, Medical School, University of Athens, Aeginition Hospital, Athens, Greece

Abstract

Myasthenia gravis, the most common of the disorders of the neuromuscular junction, is an autoimmune disease due to the production of antibodies against the acetylcholine receptors and other protein molecules of the post-synaptic membrane of the striated muscle fibers. Clinically it is characterized by transient or more stable weakness of muscles or muscle groups, by aggravation of weakness during effort and its recovery at rest.

A significant rise of the prevalence of MG has been noted during the last hundred years and particularly the last few decades, due mainly to the augmentation of the number of aged patients, along with a concomitant improvement of prognosis that can be attributed to better management of respiratory failure and to the benefits of immunomodulatory therapies.

The ultimate action of the autoantibodies, whether concerning directly the acetylcholine receptors or other elements of the post-synaptic membrane, lead to loss of the available receptors, to reduction of the safety factor of the neuromuscular junction, the inability to produce an action potential and, thus, to a diffuse functional loss of muscle fibers.

Onset of myasthenia gravis is frequently insidious, with transient episodes of weakness. It can occur at any age, but tends to be earlier in females than in males. The disease tends to fluctuate in severity during the first 3-5 years with episodes of spontaneous remission and exacerbation and with greater probability for the occurrence of myasthenic crisis. The topographical distribution of weakness is also unstable, with a trend towards generalization from an initially restricted area, usually concerning the extraocular muscles and the levators of the lids, as well as the muscles of mastication and phonation. Later, the majority of patients develop a chronic form of the disease that tends to diminish in severity, eventually attaining improvement and a more stable level of weakness.

Diagnosis, which can prove difficult in the beginning of the disease, is mainly based on clinical findings, especially concerning ophthalmic myasthenia. Pharmacological testing (edrophonium test), electrophysiological examination (repetitive nerve stimulation, single fiber electromyography), the detection of specific autoantibodies and imaging of the thymus are also essential for the diagnosis.

Key words: Prevalence, autoantibodies, weakness, onset, course, diagnosis

* Professor of Neurology.

Γενικά

Η επίκτητη μυασθένεια είναι αυτοάνοση νόσος, ή, όπως αρχίζει να υποστηρίζεται¹, μια μικρή ομάδα αυτόανοσων νόσων με ποιοτικά κοινά κλινικά χαρακτηριστικά, που οφείλονται σε μετασυναπτική διαταραχή της νευρομυϊκής μεταβίβασης. Η κλινική της εικόνα, ιδιαίτερα ευμετάβλητη κατά την πρώιμη φάση, περιλαμβάνει παροδική ή μονιμότερη αδυναμία συγκεκριμένων μυών ή μυϊκών ομάδων, αύξηση της αδυναμίας κατά την προσπάθεια (παθολογικός κάματος) και ανάκτηση της δύναμης κατά την ανάπαυση. Γενικότερα η αδυναμία εμφανίζει διακύμανση στην εντόπιση, στο χρόνο και στη βαρύτητα.

Η πρώτη αναφορά ασθενούς με χρόνια κυμαινόμενη αδυναμία που επιδεινωνόταν με την προσπάθεια και αποκαθίστατο με την ανάπαυση έγινε το 1672 από τον Thomas Willis². Σαν ξεχωριστή όμως κλινική οντότητα περιγράφηκε 200 χρόνια αργότερα (W. Erb, F. Jolly, S. Goldflam)³. Η ονομασία Myasthenia gravis pseudoparalytica δόθηκε από τον Jolly το 1895, που παρατήρησε μεταξύ άλλων επίταση της αδυναμίας κατά την εφαρμογή επαναληπτικών ηλεκτρικών ερεθισμάτων⁴. Πριν την εισαγωγή των αντιχολινεστερασικών φαρμάκων στην διάγνωση και τη θεραπεία της μυασθένειας το 1934, η νόσος θεωρείτο εξαιρετικά σπάνια, οι ασθενείς παρουσίαζαν ήδη κατά τη διάγνωση βαριά αδυναμία και κατέληγαν μέσα σε ένα ή δύο χρόνια. Ανάμεσα στο 1914 και το 1934 ο επιπολασμός της μυασθένειας ήταν 0,25 ανά εκατομμύριο και το 70% των ασθενών πέθαινε από αναπνευστική ανεπάρκεια ή/και ροίμωξη. Μετά την εισαγωγή των αντιχολινεστερασικών ο επιπολασμός αυξήθηκε στο 50/εκατομ. και η θνησιμότητα έπεσε στο 30%. Το 1997 στη χώρα μας η επίπτωση της μυασθένειας υπολογίσθηκε 7,4/εκατομ., ο επιπολασμός 70,6/εκατομ. (γυναίκες 81,6, άνδρες 59,4) και η θνησιμότητα 0,43/εκατομ.⁵ Η ευεργετική επίδραση της ανοσοτροποποιητικής θεραπείας, η ευρεία διαγνωστική χρήση των ενεχόμενων αυτοαντισωμάτων και των ηλεκτροδια-

γνωστικών μεθόδων και η καλύτερη ενημέρωση των γιατρών έχει οδηγήσει τα τελευταία 20 χρόνια σε ακόμα πιο εντυπωσιακή αύξηση του επιπολασμού που σίγουρα ξεπερνά τους 150/εκατομ. Η αύξηση αυτή οφείλεται κύρια στην αύξηση των ασθενών με ηλικία ≥ 65 ⁶. Στις ηλικίες αυτές εξομαλύνεται η διαφορά συχνότητας ανάμεσα στις γυναίκες και τους άνδρες (2:1) που παρατηρείται μέχρι και την έκτη δεκαετία της ζωής.

Εκτός από την επίκτητη, αυτοάνοση μυασθένεια, υπάρχει η μεγάλη σε αριθμό παθολογικών οντοτήτων, αλλιά, κατά πολύ σπανιότερη, ομάδα των συγγενών μυασθενικών συνδρόμων που οφείλονται σε γονιδιακές μεταλλάξεις οι οποίες αφορούν ουσιαστικά κάθε στοιχείο της νευρομυϊκής μεταβίβασης, προσυναπτικό, συναπτικό ή μετασυναπτικό.

Η μυασθένεια είναι ο κύριος εκπρόσωπος των παθήσεων της νευρομυϊκής σύναψης στο επίπεδο της οποίας συντελείται η μετάδοση της διέγερσης από τις τελικές απολήξεις των κινητικών νευρικών ινών στην μεμβράνη των γραμμωτών μυϊκών ινών. Η νευρομυϊκή σύναψη αποτελεί ειδικό μορφολειτουργικό σχηματισμό που βρίσκεται στο μέσο περίπου του συνολικού μήκους της μυϊκής ίνας. Αποτελείται από την τελική κινητική πλάκα, μια ειδική διαμόρφωση της μυϊκής κυτταρικής μεμβράνης με πολλές πτυχώσεις, έτσι ώστε να προκύπτει μια σημαντική αύξηση της επιφάνειας της, και από το ακροτελεύτιο τμήμα του νευρικού ινιδίου που την καλύπτει [ΕΙΚΟΝΑ 1]. Καθώς η νευρική (προσυναπτική) και η μυϊκή (μετασυναπτική) μεμβράνη χωρίζονται από ένα συναπτικό χάσμα 40-50Å, η μετάδοση του ερεθίσματος από την νευρική στη μυϊκή ίνα συντελείται με την βοήθεια χημικού μεταβιβαστή, της ακετυλοχολίνης (ACh). Στα τελικά ινίδια η ACh βρίσκεται αποθηκευμένη σε συναπτικά κυστίδια (10-20.000 μόρια ACh ανά κυστίδιο).

Μετά την εξωκύτωση του περιεχομένου ενός κυστιδίου στο συναπτικό χάσμα, τα μόρια της ACh δεσμεύονται για 100 - 200μs από ειδικούς νικοτινικούς υποδοχείς ACh (AChR) που βρίσκονται στα χείλη των

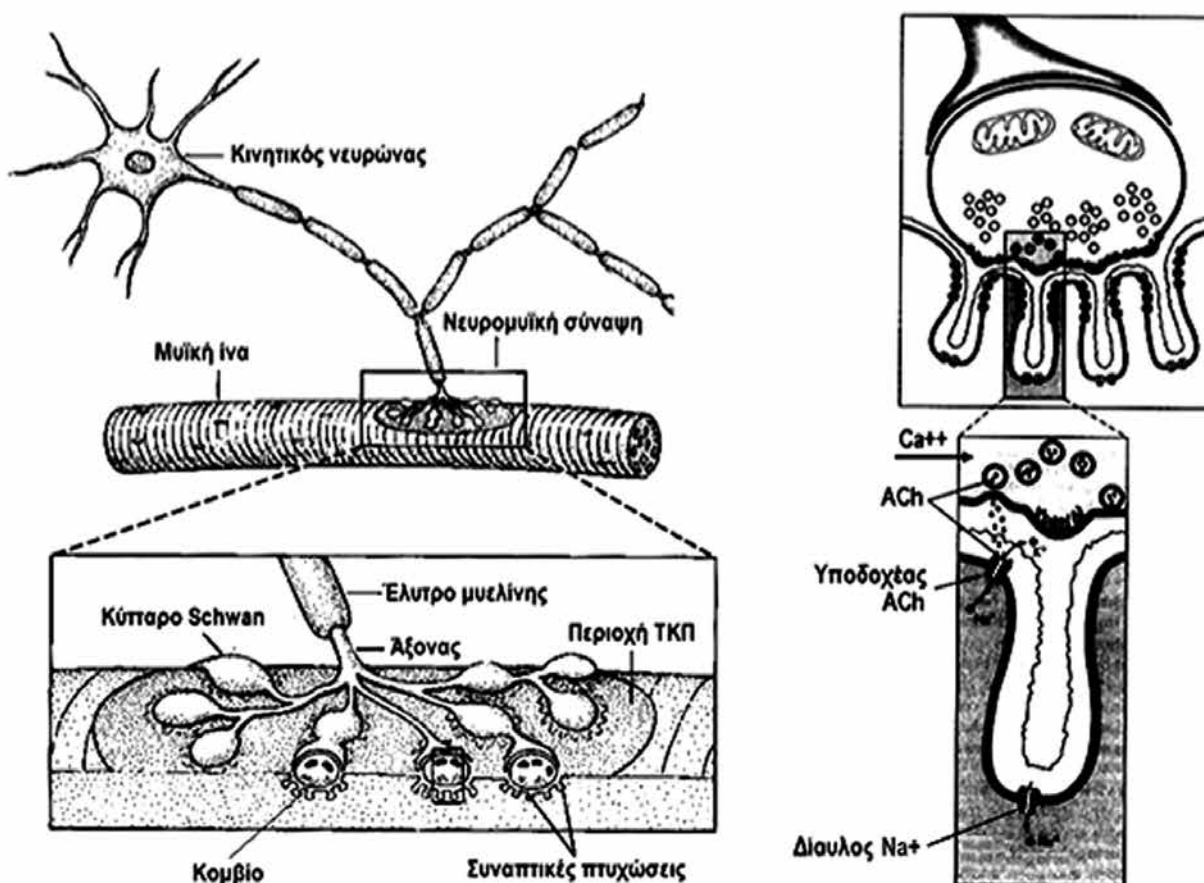
πτυχώσεων της μετασυναπτικής μυϊκής μεμβράνης και που αποτελούν διαύλους ιόντων Na και K. Η δέσμευση της ACh προκαλεί δομική μεταβολή του μορίου του υποδοχέα ACh και αύξηση της διαπερατότητάς του στα ιόντα Na και K, πράγμα που έχει σαν συνέπεια την μερική, υποουδική εκπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης και την δημιουργία του λεγόμενου μικροσκοπικού δυναμικού της τελικής κινητικής πλάκας (ΜΔΤΚΠ). Τα μόρια της ACh στην πορεία τους από την προσυναπτική προς την μετασυναπτική μεμβράνη, αλλά και μετά από την αποδέσμευσή τους από τους υποδοχείς ACh, υδρολύονται από το ένζυμο ακετυλοχολινεστεράση (AChE) σε οξικό οξύ και χολίνη η οποία επαναπροσλαμβάνεται από το τελικό ινίδιο για να χρησιμεύσει ξανά στην σύνθεση ACh.

Όταν μια νευρική ώση φτάσει στο τελικό ινίδιο, προκαλεί την είσοδο σ' αυτό ιόντων Ca που ενεργοποιούν τον μηχανισμό εξωκύτωσης των συναπτικών κυστιδίων, με αποτέλεσμα την ταυτόχρονη, μαζική αποδέσμευση του περιεχομένου τους στο συναπτικό χάσμα. Αυτή προκαλεί υπερουδική εκπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης, γνωστή σαν δυναμικό της τελικής κινητικής πλάκας (ΔΤΚΠ) το οποίο είναι

ακέραιο πολλαπλάσιο (50-100 φορές μεγαλύτερο) του ΜΔΤΚΠ. Το δυναμικό αυτό ενεργοποιεί με την σειρά του τον μηχανισμό εκπόλωσης της εξωσυναπτικής μυϊκής μεμβράνης επιδρώντας στους διαύλους Na^+ που βρίσκονται προς το πυθμένα των πτυχώσεων, όπου και δημιουργείται το δυναμικό ενέργειας της μυϊκής ίνας.

Σε φυσιολογικές συνθήκες, το ύψος του ΔΤΚΠ είναι 3-4 φορές μεγαλύτερο από τον ουδό, δηλαδή από τον βαθμό εκπόλωσης της μυϊκής μεμβράνης που χρειάζεται για την δημιουργία του δυναμικού ενέργειας της μυϊκής ίνας. Η σχέση αυτή, ύψους του ΔΤΚΠ/ουδός εκφράζει τον λεγόμενο παράγοντα ασφάλειας της νευρομυϊκής μεταβίβασης και, όπως είναι φανερό, εξαρτάται από τον αριθμό συναπτικών κυστιδίων που αποδεσμεύονται σε κάθε νευρική ώση, τον αριθμό μορίων ACh σε κάθε συναπτικό κυστίδιο, τον αριθμό των ενεργών υποδοχέων ACh, τον βαθμό εκπόλωσης που προκαλεί η ενεργοποίηση κάθε διαύλου ιόντων της μετασυναπτικής μεμβράνης και την ποσότητα AChE στο συναπτικό χάσμα [ΕΙΚΟΝΑ 1].

Κατά την εκούσια σύσπαση, αλλά και κατά τον τεχνητό, επαναληπτικό ηλεκτρικό ερεθισμό των κι-



ΕΙΚΟΝΑ 1. Σχηματική απεικόνιση των μορφολογικών στοιχείων της νευρομυϊκής σύναψης. Οι απολήξεις του άξονα (τελικά ινίδια) είναι αμύελλες, εμφανίζουν μία τελική διόγκωση (κομβίο) και καλύπτονται καθεμία από ένα κύτταρο του Schwann. Η προσυναπτική μεμβράνη κάθε τελικού κομβίου βρίσκεται σε στενή σχέση με την μετασυναπτική μεμβράνη της τελικής κινητικής πλάκας. Δεξιά, η σύναψη σε μεγέθυνση. Φαίνονται τα κυστίδια ACh, το συναπτικό χάσμα, οι υποδοχείς ACh και οι διαύλοι Na^+ .

ντικών νευρικών ινών, παρουσιάζονται μικρές μεταβολές του ύψους των ΔΤΚΠ που, φυσιολογικά, δεν επηρεάζουν την παραγωγή του δυναμικού ενέργειας. Αντίθετα, η επίδρασή τους είναι σημαντική τόσο κλινικά, όσο και ηλεκτροφυσιολογικά όταν υπάρχει ουσιαστική μείωση του παράγοντα ασφάλειας σε ουδικό ή υποουδικό επίπεδο σε καταστάσεις διαταραχής της λειτουργίας της νευρομυϊκής σύναψης.

Παθοφυσιολογία

Οποιαδήποτε διαταραχή της λειτουργίας ή/και της δομής της νευρομυϊκής σύναψης, είτε αυτή αφορά στην προσφορά ACh, είτε στον βαθμό δέσμευσης της από τους υποδοχείς, όπως συμβαίνει στη μυασθένεια, προκαλεί μείωση του παράγοντα ασφάλειας που, κάτω ένα ορισμένο κριτικό όριο, οδηγεί σε παροδική ή μονιμότερη αδυναμία διέγερσης και σύσπασης ενός ποσοστού μυϊκών ινών, άρα σε παροδική ή μονιμότερη μυϊκή αδυναμία. Η λειτουργική έκπτωση των μυϊκών ινών είναι διάχυτη, ακολουθώντας το πρότυπο των πρωτοπαθών μυϊκών βλαβών και όχι εκείνο των νευρογενών βλαβών (προσβολή ολόκληρης της κινητικής μονάδας).

Η αυτοάνοση φύση της μυασθένειας που είχε υποδειχθεί από τον Simpson⁷ το 1960, θεμελιώθηκε στις δεκαετίες του '70 και του '80 ξεκινώντας με την ανακάλυψη από τον Lindstrom⁸ της πειραματικής αυτοάνοσης μυασθένειας (EAMG), με ανοσοποίηση πειραματόζων με AChR ηλεκτροφόρων ψαριών. Το 2001 και το 2011, αντίστοιχα ανακαλύφθηκαν αντισώματα κατά των μεμβρανικών πρωτεϊνών MuSK και LRP4 (βλέπε σ' αυτό το τεύχος Σ. Τζάρτος - *Νέα αυτοαντιγόνα και νέες τεχνικές για τη διάγνωση της μυασθένειας συρρικνώνουν την «οροαρνητική» μυασθένεια*⁹). Σήμερα υπολογίζεται πως στους ασθενείς με γενικευμένη μυασθένεια το 85% είναι οροθετικοί στα αντι-AChR, περίπου 8% στα αντι-MuSK και 1% στα αντι-LRP4 αυτοαντισώματα. Αντίθετα, στην οφθαλμική μυασθένεια το ποσοστό των οροαρνητικών παραμένει υψηλό, περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών.

Ο παθολογικός μηχανισμός δράσης των αντι-AChR αυτοαντισωμάτων είναι τριπλός, οδηγώντας πάντα σε μείωση των λειτουργικά διαθέσιμων υποδοχέων: 1. Προκαλούν σύζευξη των AChR, που περνούν στο εσωτερικό του κυττάρου και διασπώνται από σαρκοπλασματικά ένζυμα. 2. Προκαλούν καταστροφή της σαρκελειτουργικής μεμβράνης με την μεσολήβηση συμπληρώματος και άρα και των AChR. 3. Στις εξάρσεις της νόσου εμποδίζουν την δέσμευση ACh στους υποδοχείς.

Αντίθετα η ακριβής παθολογική διαδικασία στην αντι-MuSK και την αντι-LRP4 μυασθένεια δεν έχει διευκρινισθεί. Και τα δυο όμως αντιγόνα είναι αναγκαία για την συσσωμάτωση των AChR στη μετασυναπτική μεμβράνη⁸. Δύο άλλες, παράλληλες δράσεις είναι γνωστές για τα αντι-MuSK αυτοαντισώματα: Η πρώτη

δράση εξασκείται στο προσυναπτικό επίπεδο, δηλαδή στο τελικό τμήμα του κινητικού άξονα παρεμποδίζοντας αντισταθμιστικούς μηχανισμούς ρύθμισης της απελευθέρωσης κυστιδίων ACh και την περιεκτικότητα σε μόρια μεταβιβαστή, που βοηθούν την διατήρηση της συναπτικής λειτουργίας¹⁰. Η δεύτερη συνίσταται στην αδρανοποίηση της AChE με την διάσπαση του δεσμού της με την MuSK με το μόριο της ακετυλχολινεστεράσης¹¹.

Η σχέση του θύμου αδένος που είναι ειδικό όργανο του ανοσοποιητικού συστήματος με κύριο ρόλο την παραγωγή και ωρίμανση των T λεμφοκυττάρων πρωτοαναφέρθηκε το 1901¹² και η πρώτη θυμεκτομή σε μυασθενικό άρρωστο πραγματοποιήθηκε δέκα χρόνια αργότερα. Στα 65% περίπου των μυασθενικών ο θύμος παρουσιάζει ιστολογικές ανωμαλίες συνδυασμένες ή όχι με μακροσκοπική υπερπλασία και σε ένα ακόμα 10-15% παρουσιάζεται νεοπλασία του θύμου, το θύμωμα (βλέπε σ' αυτό το τεύχος Χ. Ζήσης- *Χειρουργική της μυασθένειας*¹³). Η σχέση αυτή, το γεγονός ότι ο θύμος περιέχει μυοειδή κύτταρα που εκφράζουν AChRs, η γειτνίαση στον λεμφοθυληλακιδώδη υπερπλαστικό θύμο των κυττάρων αυτών με αντιγόνο-παρουσιαστικά θυληλακιδώδη δενδριτικά κύτταρα καθώς και με T λεμφοκύτταρα και η ευεργετική δράση της θυμεκτομής καθώς και άλλα ειδικότερα στοιχεία συνηγορούν για τον παθογενετικό ρόλο του θύμου στην μυασθένεια. Φαίνεται πως η επαγωγή της μυασθένειας εξαρτάται από την εμφάνιση συνθηκών (π.χ. ιογενής προσβολή του θύμου) που επιτρέπουν στα T λεμφοκύτταρα να αναγνωρίζουν και να ενεργοποιούνται από την τοπική παραγωγή μορίων AChR.^{14, 15}

Κλινική εικόνα – πορεία

Χαρακτηριστική της μυασθένειας είναι η μεταβλητότητα της μυϊκής δύναμης των προσβεβλημένων μυών, παρά μια γενικευμένη αδυναμία. Η μείωση της μυϊκής δύναμης μπορεί να εμφανίζεται μόνο, ή να επιτείνεται κατά την μυϊκή προσπάθεια (παθολογικός κάματος), παρουσιάζοντας διακυμάνσεις από μέρα σε μέρα ή, ακόμα και από ώρα σε ώρα, συχνά με εντονότερη εμφάνιση στις απογευματινές και βραδινές ώρες. Γενικότερα τα χαρακτηριστικά στοιχεία της μυασθένειας είναι:

1) Η παροδική ή μόνιμη αδυναμία και παθολογικός κάματος συγκεκριμένων μυών, μυϊκών ομάδων, ή όλων των μυών, 2) η ανάκτηση της δύναμης με την ανάπαυση και 3) η διακύμανση της αδυναμίας στο χρόνο, στο βαθμό και στην εντόπιση.

Η Μυασθένεια μπορεί να εκδηλωθεί σε οποιαδήποτε ηλικία μετά τον πρώτο χρόνο της ζωής, πρωϊμότερα στις γυναίκες. Η έναρξη είναι συνήθως βραδεία, ύπουλη· συχνά, ένα ή περισσότερα επεισόδια παροδικής αδυναμίας με ποικίλης διάρκειας ασυμπτωματικά διαλείμματα προηγούνται από την εμφάνιση σταθερότερης αδυναμίας. Σε μικρό ποσοστό ασθενών αναφέρε-

ται ένα πιθανό εκλυτικό αίτιο (λοιμώξη, τραυματισμός ή χειρουργική επέμβαση, stress, υπερθυρεοειδισμός, φάρμακα). Η νόσος είναι ιδιαίτερα ευμετάβλητη τα 3-5 πρώτα χρόνια εμφανίζοντας αυτόματες, μακροχρόνιες καμιά φορά, υφέσεις, και εξάρσεις καθώς και μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης μυασθενικής κρίσης. Η μέγιστη βαρύτητα της νόσου (μέγιστη αδυναμία) και οι περισσότεροι θάνατοι εμφανίζονται μέσα στα 3 πρώτα χρόνια. Μετά τα 3-5 χρόνια η πορεία είναι σταθερότερη με λιγότερες εξάρσεις. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών παρουσιάζει σταδιακή βελτίωση ή στασιμότητα, ενώ σπανιότερα, επιδείνωση, αύξηση της αδυναμίας ή/και μυϊκή ατροφία.

Συχνότερη σαν πρώτη εκδήλωση (60%), αλλήλ και σαν σύμπτωμα κατά την εξέλιξη της νόσου (>90%) είναι η μάλιλον ασύμμετρη προσβολή των οφθαλμοκινητικών μυών και του ανεληκτῆρα των βλεφάρων που οδηγεί σε αρχικά παροδική και μεταβαλλόμενη -ανάλογα με την ατένιση- διπλωπία και στραβισμό. Συχνά συνυπάρχει και αδυναμία του σφιγκτήρα των βλεφάρων. Ο περιορισμός των συμπτωμάτων στους παραπάνω μυς 3 χρόνια μετά την έναρξη της μυασθενίας ελαττώνει στο 5% την πιθανότητα επέκτασής της σε άλλους μυς (γενίκευση) και την ορίζει σαν «οφθαλμική μυασθένεια», στην οποία υπολογίζεται ότι ανήκει το 18% των μυασθενικών. Στο υπόλοιπο 82%, στη «γενικευμένη μυασθένεια», η έναρξη της νόσου αφορά, σε φθίνουσα σειρά, μετά τους οφθαλμικούς μυς, τους προμηκικούς μυς, τους κεντρομελικούς μυς των άνω άκρων και τους λαγονοψοίτες, τους μυς του προσώπου και τους υπόλοιπους μυς, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1. Σημειώνεται πως έναρξη με εντόπιση στους κορμικούς και αναπνευστικούς μυς είναι ιδιαίτερα σπάνια.

Η προσβολή των μιμικών μυών του προσώπου, των μυών της μάσησης, μαζί την αδυναμία των ανεληκτῆρων του βλεφάρου διαμορφώνει την εικόνα του λε-

γόμενου μυασθενικού προσωπίου (πτώση και ατελής σύσπαση του κάτω βλεφάρου, με το στόμα ανοιχτό και το κάτω χείλος σε θέση εκστροφής).

Η προσβολή των μυών του φάρυγγα και του λάρυγγα προκαλεί δυσχέρεια στην κατάποση που εμφανίζεται ή επιτείνεται κατά τη διάρκεια του φαγητού με ανάρροια και πνιγμονή και της φώνησης: Κατά την ομιλία η φωνή γίνεται όλο και περισσότερο έρρινη και η έντασή της μειώνεται προοδευτικά μέχρι να σβήσει. Μονιμότερη αδυναμία ή ατροφία της γλώσσας προκαλεί χαρακτηριστική τριπλή πτύχωση.

Επαπειλούμενη ή παρούσα αναπνευστική ανεπάρκεια με αύξηση και αδυναμία αποβολής των εκκρίσεων από το αναπνευστικό, μέσα σε πλαίσια προοδευτικής ή οξείας έκπτωσης της μυϊκής λειτουργίας χωρίς ανταπόκριση στα αντιχολινεστερασικά φάρμακα είναι ένδειξη επείγουσας νοσοκομειακής αντιμετώπισης και χαρακτηρίζεται ως μυασθενική κρίση. Η εμφάνισή της μπορεί να συνδέεται με λοιμώξη, διακοπή της θεραπευτικής αγωγής, έναρξη θεραπείας με μεγάλη δόση κορτικοστεροειδών, λήψη άλλων ουσιών.

Η υπερδοσολογία αντιχολινεστερασικών μπορεί να οδηγήσει μέσω εκπολωτικού αποκλεισμού των AChR σε σημαντική μυϊκή αδυναμία ιδιαίτερα των λιγότερο προσβεβλημένων μυών, όπως είναι αναπνευστικοί και την εγκατάσταση οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (χολινεργική κρίση). Η μύση αποτελεί ένδειξη επαπειλούμενης κρίσης, ενώ συνυπάρχουν οι περισσότερες μουσκαρινικές παρενέργειες. Στις σοβαρότερες περιπτώσεις ο αποκλεισμός των εγκεφαλικών χολινεργικών συνάψεων οδηγεί σε σύγχυση και κώμα.

Η άλλη νευρολογική συμπτωματολογία, εκτός από την αρκετά συχνή ομότιμη αύξηση των τενόντιων αντανακλαστικών, με καμπτικό πέλημα, είναι πολύ φτωχή με κάποιες άτυπες αισθητικές διαταραχές.

Αντίθετα, όχι σπάνια είναι η συνύπαρξη άλλων αυτοάνοσων νόσων όπως η θυρεοειδίτιδα, η ρευματο-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΠΡΟΣΒΟΛΗΣ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΜΥΙΚΩΝ ΟΜΑΔΩΝ ΣΤΗ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ

	Συχνότητα προσβολής %	
	Ως πρώτο σύμπτωμα	Κατά την πορεία
Οφθαλμικοί μυς (+σφ. Βλεφάρων)	50-60	90+
Μυς του προσώπου, της μάσησης και της φώνησης Κεντρομελικοί άνω άκρων, Λαγονοψοίτες	12-20	80-90
Μυς του βραχίονα, Γλουτιαίοι, μηριαίοι, Εκτείνοντες τον καρπό και τα δάκτυλα	8-12	70-80
Καμπήρες του καρπού και των δακτύλων	4-8	60-70
Περιφερικοί κάτω άκρων, κοιλιακοί	1-4	50-60
Μεσοπλεύριοι, διάφραγμα	1	50-60

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ (MGFA)
Κατηγορία I Αδυναμία των οφθαλμοκινητικών μυών· μπορεί να υπάρχει αδυναμία σύγκλισης βλεφάρων· φυσιολογική μυική ισχύς των υπόλοιπων μυών
Κατηγορία II Ήπια αδυναμία άλλων από τους οφθαλμοκινητικούς μυς· μπορεί να συνυπάρχει αδυναμία των οφθαλμοκινητικών οποιουδήποτε βαθμού IIa Προσβάλλονται κύρια οι μυς των άκρων και του κορμού· μπορεί να υπάρχει ηπιώτερη προσβολή των στοματοφαρυγγικών μυών IIβ Προσβάλλονται κύρια οι στοματοφαρυγγικοί και αναπνευστικοί μυς· μπορεί να υπάρχει ηπιώτερη ή όμοια προσβολή των μυών των άκρων και του κορμού
Κατηγορία III (IIIa, IIIβ) Όπως η κατηγορία II, με μέτρια, όμως, αδυναμία
Κατηγορία IV (IVa, IVβ) Όπως η κατηγορία II, με βαριά, όμως, αδυναμία
Κατηγορία V Ορίζεται από την ανάγκη διασωλήνωσης, με ή χωρίς μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, εκτός από την μετεγχειρητική περίοδο. Η χρήση ρινογαστρικού καθετήρα τοποθετεί τον ασθενή στην κατηγορία IVβ

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΟΦΘΑΛΜΙΚΩΝ ΚΑΙ ΣΤΕΛΕΧΙΑΙΩΝ ΜΥΩΝ		
ΣΥΜΠΤΩΜΑ	ΕΞΕΤΑΣΗ	ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ
Πτώση βλεφάρων	Δοκιμασία πάγου Δοκιμασία ύπνου (ανάπαυσης) Σημείο παράδοξης πτώσης Σημείο Cogan Μέγεθος και αντανakλαστικά κόρης Δοκιμασία εδροφώνιου	Lambert-Eaton Μιτοχονδριακή μυοπάθεια Αλλαντοτοξίνη Τραύμα Βλάβη κοινού κινητικού Σύνδρομο Horner Δυστονία
Διπλωπία	Παθολογικές και «τρομώδεις» σακκαδικές κινήσεις Μέγεθος και αντανakλαστικά κόρης Απεικόνισιοφθαλμικού κόγχου Δοκιμασία εδροφώνιου	Μη παραλυτικός στραβισμός Βλάβες οφθ/κινητικών νεύρων Βλάβη σπαραγγώδους κόλπου Ψευδοόγκος του κόγχου Νόσος Graves Μιτοχονδριακή μυοπάθεια Προϊούσα υπερ/νική παράλυση
Αδυναμία σφιγκτήρα βλεφάρων	Σημείο «κρυφοκοιτάγματος»	Πάρηση προσωπικού Μυοπάθεια
Δυσφωνία και δυσφαγία	Μέτρηση αριθμών Δοκιμασία κατάποσης Τριπλή αυλάκωση γλώσσας Δοκιμασία εδροφώνιου	Βλάβες στελέχους-βάσης κρανίου Βλάβες φωνητικών χορδών Πληγίαμιατροφική σκλήρυνση

ειδής αρθρίτιδα, ο ρευματοειδής θύκος, η κακοήθης αναιμία και το σύνδρομο Lambert Eaton. Στους μυασθενικούς η πιθανότητα εμφάνισης μυοκαρδίτιδας καθώς και μυοσίτιδας είναι αυξημένες.

Σχηματικά από κλινική άποψη οι ασθενείς μπορούν να καταταχθούν σε 5 κατηγορίες (Πίνακας 2)¹⁶. Οι δημογραφικές όμως αλλαγές των τελευταίων δεκαετι-

ών, η ανίχνευση των νέων αντι- MuSK και αντι- LRP4 αυτοαντισωμάτων καθώς και αυτοαντισωμάτων κατά των ενδοκυτταρικών πρωτεϊνών των γραμμωτών μυών και η σχέση με την ύπαρξη ή μη παθολογίας του θύμου έχουν οδηγήσει σε προσπάθειες περιγραφής ειδικότερων και περισσότερο ομοιογενών κλινικών εικόνων-συνδρόμων¹⁷, με σημαντικές συνέπειες ως

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ			
ΤΥΠΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ	ΑΤΥΠΗ ΕΙΚΟΝΑ ΟΦΘΑΛΜΙΚΗΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ	ΤΥΠΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ	ΑΤΥΠΗ ΕΙΚΟΝΑ ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ
Κυμαινόμενη, ασύμμετρη αδυναμία, αποκατάσταση, απουσία άλγους, εξόφθαλμου	Συμπτώματα που μπορούν να οφείλονται σε εστιακή βλάβη	Κυμαινόμενη, ασύμμετρη αδυναμία, αποκατάσταση με την ανάπαυση	Σταθερή αδυναμία, κατάργηση αντανακλήσεων, αισθητικά, φυτικά συμπτώματα
ΗΜΓΜΜΙ AChR Ab MuSK Ab LRP4 Ab ΔΕΕ Έλεγχος μεσοθωρακίου	Απεικονιστικός έλεγχος εγκεφάλου, κόγχων έλεγχος θυρεοειδούς Επί αρνητικού ελέγχου → προηγούμενο	AChR Ab MuSK Ab LRP4 Ab ΔΕΕ ΗΜΓΜΜΙ Έλεγχος μεσοθωρακίου	ΔΕΕ ΗΜΓ, ΚΤΑ, ΑΤΑ AChR Ab, MuSK Ab VGCC Ab Επί θετικών Ab και ΔΕΕ → Έλεγχος μεσοθωρακίου

ΗΜΓΜΜΙ = ηλεκτρομυογράφημα μονήρους μυϊκής ίνας.

AChR Ab = αντισώματα εναντίον των υποδοχέων ακετυλοχολίνης.

MuSK Ab = αντισώματα εναντίον της ειδικής μυϊκής κίνησης.

LRP4 Ab = αντισώματα εναντίον της πρωτεΐνης LRP4.

ΔΕΕ = δοκιμασία επαναληπτικών ερεθισμών.

VGCC Ab = αντισώματα εναντίον των τάσεξεαρτώμενων διαύλων ασβεστίου.

προς τη θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Οι προσπάθειες αυτές και τα πλέον πρόσφατα αποτελέσματά τους περιγράφονται στα άρθρα αυτού του τεύχους που ακολουθούν.

Ακόμα πρέπει να αναφερθεί πως ένα στα 8 παιδιά που γεννιούνται από μυσασθενικές μητέρες εκδηλώνει μυσασθενικά συμπτώματα, την πρώτη ή τη δεύτερη ημέρα της ζωής: ασθενικό κλάμα, δυσκολία στη λήψη τροφής και στην αναπνοή, υποτονία, πιθανότητα λόγω εισόδου αντι-AChR αντισωμάτων μέσω του πλακούντα (Παροδική νεογνική μυσασθένεια). Τα συμπτώματα υποχωρούν πλήρως και οριστικά σε διάστημα 1-12 εβδομάδων. Η βαρύτητα της κατάστασης του νεογνού δεν εξαρτάται από τη διάρκεια της νόσου, ούτε από τη βαρύτητα των συμπτωμάτων της μητέρας.

Διάγνωση

Η διάγνωση είναι κατά βάση κλινική, αποκλειστικά, μάλιστα, κλινική στην οροαρνητική οφθαλμική μυσασθένεια. Σημαντικότερη όμως και, τις περισσότερες φορές, ειδική, είναι η διαγνωστική συμβολή των φαρμακολογικών δοκιμασιών (δοκιμασία εδροφώνιου), του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου (δοκιμασία επαναληπτικών ερεθισμών, ηλεκτρομυογράφημα μονήρους μυϊκής ίνας), η ανίχνευση των ειδικών και μη αυτοαντισωμάτων, η διερεύνηση του θύμου.

Στα πρώτα στάδια της νόσου η διάγνωση είναι συχνά δύσκολη και γίνεται περισσότερο από 1 χρόνο

μετά τις πρώτες κλινικές εκδηλώσεις. Αυτό οφείλεται στη μεταβλητότητα των συμπτωμάτων καθώς και στο ότι η επιδείνωση με την εργασία και το stress εκλαμβάνονται σαν ενδείξεις κατάθλιψης, υστερίας ή προσποίησης. Ιδιαίτερα δύσκολη είναι όταν η έναρξη είναι απότομη ή όταν τα συμπτώματα περιορίζονται σε μία ομάδα μυών.

Η συστηματική περιγραφή τόσο των ειδικών κλινικών δοκιμασιών, όσο και των παρακλινικών και εργαστηριακών διαγνωστικών μεθόδων ξεφεύγουν από τα όρια αυτού του άρθρου ή αποτελούν αντικείμενο των άρθρων που ακολουθούν. Εδώ παρατίθενται με τη μορφή πινάκων, αφ' ενός τα κύρια συμπτώματα από την προσβολή των οφθαλμικών και προμυϊκών μυών, οι μέθοδοι κλινικής τους εξέτασης καθώς και οι παθολογικές καταστάσεις που μπορούν να προκαλέσουν παρόμοιο σύμπτωμα (Πίνακας 3) και, αφ' ετέρου, συνοπτικός αλγόριθμος-πίνακας όπου παρουσιάζεται η εργαστηριακή διαγνωστική διαδικασία σε σχηματικά διαχωρισμένες «τυπικές» ή «άτυπες» εκφάνσεις της νόσου (Πίνακας 4).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clinical and Experimental Immunology* 2013;175: 408-418.
2. Willis T. *De Anima Brutorum*, Oxford, Theatro Sheldiano, 1672.

3. Hughes T. The early history of myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2005;15(12):878-886.
4. Keesey J. Myasthenia gravis. *Arch Neurol*. 1998;55(5):745-746.
5. Poulas, E Tsibri, A Kokla, D Papanastasiou, T Tsouloufis, M Marinou, P Tsantili, T Papapetropoulos, S J Tzartos. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:352-356.
6. Haldal AT, Owe JF, Gilhus NE, Romi F, *Neurology* 2009;73(2):150-151
7. Simpson J. Myasthenia gravis: a new hypothesis. *Scott Med J* 1960; 5:419-436.
8. Lindstrom PJ. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 1973;180: 871-872.
9. Τζάρτος Σ. Νέα αυτοαντιγόνα και νέες τεχνικές για τη διάγνωση της μυασθένειας συρρικνώνουν την «οροαρνητική» μυασθένεια. *Νευρολογία (Παρόν τεύχος)*.
10. Viegas S, Jacobson L, Waters P, Cossins J, Jacob S, Leite MI, Webster R, Vincent A. Passive and active immunization models of MuSK-Ab positive myasthenia: Electrophysiological evidence for pre and postsynaptic defects. *Experimental Neurology* 2012; 234:506-512.
11. Kawakami Y, Ito M, Hirayama M, Sahashi K, Ohkawara B, Masuda A, Nishida H, Mabuchi N, Engel AG, Ohno K. Anti-MuSK autoantibodies block binding of collagen Q to MuSK. *Neurology* 2011;77:1819-1826.
12. Laquer L, Weigert C. Beitrage zur Lehre von der Erb'schen Krankheit über die Erb-sche Krankheit (Myasthenia Gravis). *Neurologisches Zentralblatt* 1901; 20:594.
13. Ζήσις Χ. Χειρουργική της μυασθένειας. *Νευρολογία (Παρόν τεύχος)*.
14. Hohlfeld R, Wekerle H. The immunopathogenesis of myasthenia gravis. In: *Myasthenia gravis and myasthenic disorders*. Andrew G Engel ed. 1999, pp 87-110 Oxford University Press.
15. Poëa-Guyon S , Christadoss P, Le Panse, Cuyon T, De Baerts M, Wakkach A, Bidault J, Tzartos S, Berrih-Aknin S. Effects of Cytokines on Acetylcholine Receptor Expression: Implications for Myasthenia Gravis. *J Immunol* 2005; 174:5941-5949.
16. Jaretzki III A, Barohn RT, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, Sanders DB. MG- Recommendations for clinical research standards. *Neurology* 2000;55(1):16-23.
17. Wolfe GI, Oh SJ. Clinical phenotype of Muscle-specific Tyrosine Kinase-antibody-positive Myasthenia Gravis. *Ann NY Acad Sci*. 2008;1132:71-75.