

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ

Μιχάλης Ρέντζος*

Α΄ Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Περίληψη

Οι ασθενείς με αυτοάνοση μυασθένεια gravis θα πρέπει προ της έναρξης της θεραπείας, να υποβάλλονται σε πλήρη ανοσολογικό, κλινικό και απεικονιστικό έλεγχο επειδή η αντιμετώπιση ποικίλλει ανάλογα με τα ειδικά αντισώματα (π.χ. AchR + η MusK + MG), την κλινική εικόνα (π.χ. οφθαλμική η γενικευμένη, πρώιμης η όψιμης έναρξης) και τα απεικονιστικά ευρήματα (θυμωμάτων ή μη). Οι περισσότεροι ασθενείς απαντούν ικανοποιητικά στο συνδυασμό αντιχολινεστερασικών και ανοσοκατασταλτικών σκευασμάτων. Τα πλέον αποτελεσματικά ανοσοκατασταλτικά είναι τα κορτικοστεροειδή και η αζαθειοπρίνη. Αρκετοί ασθενείς όμως θα χρειασθούν και άλλα σκευάσματα δεύτερης και τρίτης επιλογής. Η θυμεκτομή επιβάλλεται σε ασθενείς με θύμωμα και συνιστάται σε ασθενείς με πρώιμης έναρξης γενικευμένη μυασθένεια. Η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών και η πλάσμαφαίρεση ενδείκνυται σε ασθενείς με μυασθενική κρίση η ασθενείς με σοβαρή επιδείνωση μαζί με μεγάλες δόσεις κορτικοστεροειδών. Λόγω της χρονιότητας της νόσου και άρα του μεγάλου κόστους και των σοβαρών παρενεργειών των ανωτέρω σκευασμάτων, νέοι βιολογικοί παράγοντες με εξειδικευμένη δράση δοκιμάζονται σήμερα σε κλινικές μελέτες στη μυασθένεια και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα.

Λέξεις ευρητηρίου: Μυασθένεια gravis, συμπτωματική θεραπεία, ανοσοκαταστολή, θυμεκτομή, μεθλιονικές θεραπείες

* Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας.

MYASTHENIA GRAVIS TREATMENT

Michael Rentzos*

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

Abstract

Patients with autoimmune myasthenia gravis (MG) should be further classified before initiating therapy, as treatment response varies for ocular versus generalised, early onset versus late onset, and acetylcholine receptor antibody positive versus MuSK antibody positive disease. Most patients need immunosuppression in addition to symptomatic therapy. Prednisolone and azathioprine represent first choice drugs, whereas several second choice options are recommended and should be considered.

Thymectomy should be undertaken in MG with thymoma and in generalised, early-onset MG. For MG crises and other acute exacerbations, intravenous immunoglobulin (IVIg) and plasma exchange are equally effective and safe treatments. Future therapies with target-specific biological agents may be necessary in order to avoid high cost and serious side-effects of immunosuppressive drugs.

Key words: Myasthenia gravis, symptomatic treatment, immunosuppression, thymectomy, future therapies

* Assistant Professor of Neurology.

Η MG είναι ίσως η περισσότερο χαρακτηρισμένη αυτοάνοση νόσος. Προκαλείται από πολύ καλά καθορισμένα παθογενετικά αυτοαντισώματα που διαταράσσουν τη λειτουργία της νευρομυϊκής σύναψης μέσω καταστροφής η αναστολής της λειτουργίας των υποδοχέων της ακετυλχολίνης (AChR) (1). Πρωταρχικός στόχος της θεραπείας στη μυασθένεια (MG) είναι α. η πλήρης ύφεση η σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών και β. η σταθεροποίηση της κατάστασης σε βάθος χρόνου με την ταυτόχρονη

μείωση της δόσης των χορηγούμενων σκευασμάτων για την αποφυγή των σοβαρών παρενεργειών (2).

Η θεραπεία πρέπει να είναι εξατομικευμένη. Εξαρτάται από την βαρύτητα, τον υπότυπο της νόσου αλλά και τα ειδικά χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς. Μπορεί να συνιστάται σε συμπτωματική αγωγή σε ήπιες καταστάσεις και να φθάνει σε συνδυασμένη ανοσοκαταστολή σε σοβαρή και επιμένουσα αδυναμία ιδιαίτερα αν συνυπάρχει προσβολή των αναπνευστικών μυών η προμνηκική αδυναμία.

Είναι πολύ σημαντικό να γίνει η κατάλληλη επιλογή της θεραπείας γιατί έτσι: α. Μειώνεται σε μεγάλο βαθμό η θνητότητα και β. το επίπεδο ζωής δεν διαφέρει στην πλειονότητα των περιπτώσεων από τους υγιείς.

Συμπτωματική θεραπεία

Οι αναστολείς της AChE αποτελούν πρώτης γραμμής θεραπεία για όλες τις μορφές της νόσου. Προτεινόμενη δοσολογία πυριδοστιγμίνης (30-60 mg 3 φορές /24h σαν δοσολογία έναρξης έως 60mg κάθε 3-4 ώρες/24h). Πρακτικά δόση >300-360mg/24h δεν έχει αποδειχθεί περισσότερο αποτελεσματική, αντίθετα αυξάνεται η πιθανότητα παρενεργιών (3).

Οι παρενέργειες μπορεί να είναι νικοτινικές: δεσμιδώσεις, κράμπες και μουσκαρινικές: κοιλιακά άλγη, ναυτία, έμετοι, διάρροια τουλάχιστον στο 30% των ασθενών. Σχετικές αντενδείξεις είναι η βραδυαρρυθμία, η αποφρακτική νόσος των πνευμόνων, η υπερτροφία προστάτη κ.ά.

Ανοσοθεραπεία

Τα κορτικοστεροειδή αποτελούν πρώτης γραμμής θεραπεία όταν κριθεί απαραίτητο να γίνει έναρξη ανοσοθεραπείας. (δηλ. όταν τα αντιχολινεστερασικά δεν είναι αποτελεσματικά ή έχουν σοβαρές παρενέργειες ή όταν η κλινική εικόνα είναι αρκούτως σοβαρή (MGFA III, IV). Παρατηρείται ύφεση ή βελτίωση στο 70-80%.

Προτεινόμενος τρόπος χορήγησης: 10-25mg/24h η μέρα παρ' ημέρα αυξάνοντας τη δόση βαθμιαία (5-10 mg) κάθε 3-5 ημέρες έως 60-80mg/24h η μέρα παρ' ημέρα. Συνήθως παρατηρείται ύφεση ή σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας εντός 4-16 εβδομάδων. Εν συνεχεία σταδιακή μείωση (5-10 mg/24h η μέρα παρ' ημέρα) κάθε 2 εβδομάδες έως δόση συντηρήσεως 7,5 mg/24h η μέρα παρ' ημέρα (3).

Μεγάλες δόσεις εξ αρχής κορτικοστεροειδών μπορεί να προκαλέσουν επιδείνωση ή και μυασθενική κρίση (συνήθως τις πρώτες 4-10 ημέρες). Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η ηλικία, η βαρύτητα και τα προμνηκικά συμπτώματα. Εάν είναι απαραίτητο λόγω της σοβαρότητας της κατάστασης (βαρεία αδυναμία, δυσκαταποσία, δυσαρθρία, αναπνευστική δυσχέρεια), συνιστάται η συγχρόνηση με θεραπείες ταχείας δράσης (πλάσμαφαίρεση, IVIg).

Σε ασθενείς ανθεκτικούς στα κορτικοστεροειδή ή σε ασθενείς που αντενδείκνυται η χορήγηση κορτικοστεροειδών συνιστάται η χορήγηση άλλων ανοσοκατασταλτικών, όπως η αζαθειοπρίνη, η κυκλικοσπορίνη, η μυκοφαινολική μοφετίλη κ.ά.

Η αζαθειοπρίνη μεταβολίζεται σε 6-μερκαπτοπουρίνη που αναστέλλει τη σύνθεση DNA και RNA επηρεάζοντας τη λειτουργία των T-λεμφοκυττάρων. Προτεινόμενη δόση 1-3 mg/kg/24h, έναρξη δράσης μετά 4-12 μήνες, μέγιστη δράση μετά 6-24 μήνες. Σε μία μεγάλη (μοναδική) διπλή-τυφή τυχαίοποιημένη μελέτη ο συνδυασμός κορτικοστεροειδών-αζαθειοπρίνης ήταν πιο αποτελεσματικός από τα κορτικοστεροειδή (4). Σε μία μικρότερη τυχαίοποιημένη μελέτη τα

κορτικοστεροειδή επέφεραν μεγαλύτερη και ταχύτερη βελτίωση στη μυική ισχύ σε σχέση με αζαθειοπρίνη (5) Συνήθεις παρενέργειες είναι γριππώδης συνδρομή, γαστρεντερικές εκδηλώσεις, παγκρεατίτις, ηπατίτις, λευκοπενία, αναιμία, θρομβοκυτταροπενία ή παγκυτταροπενία, νεοπλασίες, στείρωση. Το 11% του γενικού πληθυσμού είναι ετεροζυγώτες και 0.3% ομοζυγώτες μεταλλάξεων στο γονίδιο της μεθυλτρανσφεράσης της θειοπουρίνης με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο μυελοκαταστολής. Συνιστάται η μέτρηση της συγκέντρωσης του ενζύμου προ της έναρξης της θεραπείας και σίγουρα όταν υπάρχει πρόωμη ή σημαντική λευκοπενία. Μείωση της δόσης εάν τα λευκά <4000/κυβ. χιλ, διακοπή <2500 ή τα ουδετερόφιλα <1000/κυβ. χιλ.

Σε ασθενείς που χρήζουν ανοσοκατασταλτικής αγωγής μακράς διάρκειας ή έχουν μεγάλες πιθανότητες να εμφανίσουν παρενέργειες (μη καλώς ρυθμιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης, υπέρβαροι, οστεοπόρωση) συνιστάται η εξ αρχής συγχρόνηση κορτικοστεροειδών και αζαθειοπρίνης και η σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών.

Η κυκλικοσπορίνη αναστέλλει τη λειτουργία των T-λεμφοκυττάρων μέσω αναστολής της ενδοκυττάριας οδού σηματοδότησης ασβεστίου-καλσινευρίνης. Προτεινόμενη δόση 2-5mg/kg/24h σε 2 δόσεις κάθε 12 ώρες, έναρξη δράσης μετά 1-6 μήνες. Επίπεδα στον ορό: 100-150mg/ml. Η κυκλικοσπορίνη ήταν αποτελεσματική σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στη βελτίωση της μυικής ισχύος και στη μείωση του τίτλου των αντι-AchR αντισωμάτων (6,7). Ενδείκνυται σε ασθενείς μη ανταποκρινόμενους ή εμφανίζοντας παρενέργειες στα κορτικοστεροειδή ή την αζαθειοπρίνη. Συνήθεις παρενέργειες: Νεφροτοξικότητα, υπέρταση, παραισθησίες, υπερτροφία ούλων, υπερτρίχωση.

Η μυκοφαινολική μοφετίλη αναστέλλει επιλεκτικά την αφυδρογονάση της μονοφωσφορικής ινσίνης που ελέγχει έναν de novo pathway για την σύνθεση των νουκλεοτιδίων της γουανσίνης με αποτέλεσμα επιλεκτική διαταραχή πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων και καταστολή της κυτταρικής και χυμικής ανοσίας. Λίγες μελέτες μεταξύ των οποίων και μία μικρή τυχαίοποιημένη με εικονικό φάρμακο ανέδειξαν την αποτελεσματικότητά της στην ανθεκτική MG και σαν steroid-sparing φάρμακο (8,9). Πρόσφατα όμως σε μια τυχαίοποιημένη με εικονικό φάρμακο μελέτη τα ανωτέρω αποτελέσματα δεν επιβεβαιώθηκαν (10). Προτεινόμενη δόση 1000 mg 2 φορές/24h, έναρξη δράσης εντός 10 εβδομάδων, μέγιστη δράση μετά 27 εβδομάδες. Ενδείξεις ίδιες με της κυκλικοσπορίνης. Καλύτερα ανεκτό και ασφαλέστερο από τα περισσότερα ανοσοκατασταλτικά. Παρενέργειες: αναιμία, λευκοπενία, διάρροια.

Η κυκλοφωσφαμίδη είναι αλκυλιωτικός παράγοντας με ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες. Καταστέλλει τη δραστηριότητα των B-λεμφοκυττάρων και τη σύνθεση αντισωμάτων και σε μεγάλες δόσεις προσβάλλει και τα T-λεμφοκύτταρα. Σε μία τυχαίοποιημένη με εικονικό φάρμακο μελέτη 23 ατόμων με ανθεκτική στη θεραπεία MG, επαναλαμβανόμενες ενδοφλέβιες μηνιαίες χορηγήσεις κυκλοφωσφαμίδης επέτρεψαν την μείωση της δοσολογίας των κορτικοστεροειδών

θεραπεία λόγω των συχνών υποτροπών (27,28,29). Λόγω των σημαντικών παρενεργειών συνιστάται από ορισμένους η χορήγησή τους μόνον σε σοβαρές μορφές οφθαλμικής μυασθένειας (30).

Υπάρχουν πρόσφατες μελέτες που αναδεικνύουν μειωμένη γενίκευση της μυασθένειας σε ασθενείς που ελάμβαναν κορτικοστεροειδή σε σχέση με αυτούς που ελάμβαναν αντιχολινεστερασικά (31, 32, 33, 34) (Class III evidence). Οι αιτίες δεν είναι επακριβώς γνωστές. Είναι πιθανόν η μεγαλύτερη διάρκεια της αυτοάνοσης αντίδρασης στη πρώιμη φάση της πάθησης να οδηγεί σε καταστροφή και σε συνοδές δομικές αλλοιώσεις στους αντιγονικούς επιτόπους της νευρομυϊκής σύναψης, με αποτέλεσμα την εμφάνιση νέων αυτοαντιγόνων που ενισχύουν την ανοσοβιολογική διαταραχή (35).

Δεν υπάρχει σημαντική εμπειρία από τη χορήγηση της αζαθειοπρίνης σε ασθενείς με οφθαλμική μυασθένεια. Σε λίγους ασθενείς που χορηγήθηκε ήταν αποτελεσματική ιδίως σε από κοινού με κορτικοστεροειδή χορήγηση (4) (Class I evidence). Επίσης σε 2 μελέτες είχε αποτρεπτική δράση στη γενίκευση της μυασθένειας (22,36) (Class III evidence). Συνιστάται σε ασθενείς με πτωχή ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή ή σαν steroid-sparing παράγοντας σε κορτικοεξαρτώμενους ασθενείς. Άλλα ανοσοκατασταλτικά δεν έχουν χορηγηθεί (πλήν της μυκοφαινολικής μοφετίλης και της κυκλοσπορίνης σε μεμονωμένους ασθενείς) σε οφθαλμική μυασθένεια σαν steroid-sparing παράγοντες (37) (Class IV evidence). Οι βραχείες θεραπείες (πλάσμαφαίρες - IVIg) δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με οφθαλμικά συμπτώματα (38).

Σε ασθενείς που παρά τη θεραπεία παραμένουν υπολειμματικά συμπτώματα ή σημεία (βλεφαρόπτωση, διπλωπία) που δημιουργούν προβλήματα, συνιστάται η αντιμετώπισή τους με φυσικά μέτρα (π.χ. βλεφαρικά υποστηρίγματα, πρισματικοί φακοί) ή χειρουργικές επεμβάσεις π.χ. σε περιπτώσεις μόνιμου στραβισμού λόγω οφθαλμικής μυϊκής ίνωσης (23,39).

Θεραπεία της MuSK-MG

Είναι αποτελεσματικά τα αντι-χολινεστερασικά;

Στις περισσότερες των περιπτώσεων δεν υπάρχει ανταπόκριση. Μάλιστα σε κανονικές δόσεις (παρόμοιες με αυτές που χορηγούνται στους AchR-MG ασθενείς) παρατηρούνται συχνά νικωτικές εκδηλώσεις (δερμιδώσεις, κράμπες) καθώς και ΗΜΓ ενδείξεις χολινεργικής υπερευαισθησίας (επανειλημμένες εκφορτίσεις μετά το πρώτο μυϊκό προκλητό δυναμικό σε χαμηλής συχνότητας ερεθίσματα) (40,41,42,43,44). Σε ένα ποσοστό 10% οι ασθενείς είναι δυνατόν να παρουσιάσουν σημαντική κλινική επιδείνωση και να οδηγηθούν σε χολινεργική κρίση (41). Για όλους αυτούς τους λόγους συνιστάται θεραπεία με πυριδοστιγμίνη σε πολύ χαμηλές δόσεις π.χ. 1/4 3-4 φορές ημερησίως και πολύ σταδιακή αύξηση αν χρειασθεί.

Υπάρχει και ένα ποσοστό 13-32% σε διάφορες μελέτες που ανταποκρίνεται πολύ καλά στα αντιχολινεστερασικά, χωρίς παρενέργειες και μάλιστα για μεγάλο χρονικό διάστημα (41,45).

Τί γίνεται με τα ανοσοκατασταλτικά;

Η πλειοψηφία των ασθενών με MuSK-MG (95-100%) θα χρειασθεί ανοσοκατασταλτική αγωγή. Συχνά αυτό θα γίνει από τα πρώιμα στάδια λόγω της βαρύτητας των συμπτωμάτων και της συνεχούς αρχικά εξέλιξης της νόσου% (46). Πολύ καλή απάντηση στα κορτικοστεροειδή και εντυπωσιακή στην πλάσμαφαίρεση (42,43,47) (σε περιπτώσεις μυασθενικής κρίσης ή βαρείας προμυϊκής αδυναμίας). Η θεραπεία με IVIg είναι λιγότερο αποτελεσματική σε σχέση με την AchR-MG (σε ποσοστό 11-45%) και ενδείκνυται σε περιπτώσεις που η πλάσμαφαίρεση αντενδείκνυται ή δεν είναι διαθέσιμη (43,48,49).

Πρεδνιζόνη σαν μονοθεραπεία (50 mg/24h) έχει πολύ καλά αποτελέσματα στην μετρίως σοβαρή MuSK-MG. Συχνές υποτροπές στην προσπάθεια μείωσης της δόσης της πρεδνιζόνης οδηγούν σε πρώιμη προσθήκη steroid-sparing agents (αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη, mycophenolate) με μικρότερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με την AchR-MG.

Εντυπωσιακά αποτελέσματα σε case reports ή observational μελέτες με μονοκλωνικά anti-CD20 αντισώματα (Rituximab) (14,15,16).

Πρόγνωση της νόσου

Χειρότερη από την AchR-MG. Μικρότερο ποσοστό ασθενών με ύφεση (CSR) και μεγαλύτερο ποσοστό μη ανταποκρινόμενο στη θεραπεία. Η μόνιμη προμυϊκή αδυναμία και μυϊκή ατροφία των μυών του προσώπου από τα αρχικά στάδια της νόσου αποτελούν παράγοντες που συμβάλλουν στην ανωτέρω πορεία. Υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών δυνατόν να συμβάλλουν στην πρόληψη ή και θεραπεία της μυϊκής ατροφίας, άρα και στην καλύτερη πρόγνωση. Παρότι μέχρι προσφάτως η προσθήκη ανοσοκατασταλτικών δεν ήταν αποτελεσματική (45), τελευταίες μελέτες ανέδειξαν τη σημασία της επιθετικής θεραπείας με κυτταροστατικά από κοινού με τα κορτικοστεροειδή για την πρόληψη και θεραπεία της μυϊκής ατροφίας (16,40).

Θεραπεία της LRP4-MG

Φαίνεται ότι οι ασθενείς με LRP4-MG έχουν κλινική εικόνα που μάλλον προσομοιάζει με εκείνη των ασθενών με AchR-MG, άρα και η θεραπεία είναι ανάλογη με τη θεραπεία αυτών των ασθενών (50).

Θυμεκτομή

Η πρώτη θυμεκτομή περιγράφηκε από τον Blalock και συνεργάτες το 1939. Έκτοτε η θυμεκτομή αποτελεί ένα αναπόσπαστο μέσο στην θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Συμβάλλει σε σημαντική αύξηση του ποσοστού ύφεσης ή βελτίωσης της νόσου με ταυτόχρονη μείωση της συνοδού ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Η θετική συμβολή της μάλιστα στην θεραπεία είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με θυμική υπερπλασία και όσο αυξάνεται το χρονικό διάστημα από την επέμβαση (51,52, 53).

Παρ' όλα αυτά η θετική επίδραση της θυμεκτομής δεν είναι αποδεδειγμένη καθ' όσον οι διάφορες μέχρι τώρα μελέτες παρουσιάζουν σοβαρά μειονεκτήμα-

τα όπως προβλήματα μεθοδολογίας (μη τυχαιοποιημένες-αναδρομικές μελέτες), εφαρμογή ποικίλων χειρουργικών επεμβάσεων, άλληλοτε άλλη βαρύτητα της νόσου προ της θυμεκτομής, διαφορετικός χρόνος επέμβασης μετά την έναρξη της νόσου, μεγάλο εύρος ανοσοθεραπειών, διαφορετικές μέθοδοι μετεχειρητικής αξιολόγησης, οι διαφορετικοί ορισμοί της ύφεσης-βελτίωσης καθώς και διαφορές στο φύλο, την ηλικία και τη διάρκεια της νόσου. Γι' αυτό το λόγο κατέστη αναγκαίος ο σχεδιασμός τυχαιοποιημένων προοπτικών κατά το δυνατόν ομοιογενών μελετών. Μία τέτοια πολυκεντρική μελέτη (MGTX) ευρίσκεται υπό εκπόνηση (54) και οι στόχοι της είναι: α. η βελτίωση της μυικής αδυναμίας, β. η μείωση της ποσότητας της χορηγούμενης κορτιζόνης και γ. η βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Η θυμεκτομή ενδείκνυται α. σε ασθενείς με θύμω-μα(επιβάλλεται) και β. σε ασθενείς με πρώιμη έναρξης MG εφ' όσον δεν υπάρχει συννοσηρότητα που να αυξάνει τον κίνδυνο της επέμβασης η σε ασθενείς που εμφανίζουν ταχεία εξέλιξη με προμνηκικά η αναπνευστικά συμπτώματα, συχνές υποτροπές, μη ανταπόκριση στη θεραπεία. Τα καλύτερα αποτελέσματα παρατηρούνται σε ασθενείς που χειρουργούνται εντός 3 ετών από την έναρξη της νόσου (55).

Θεραπεία της μυασθενικής κρίσης

Αν και δεν υπάρχει ένας κοινώς αποδεκτός ορισμός, μυασθενική κρίση (MC) θεωρείται οποιαδήποτε σοβαρή προμνηκική μυική αδυναμία η/και αδυναμία των αναπνευστικών μυών, ικανή να προκαλέσει πρόβλημα επαρκούς αερισμού η διαταραχή της βατότητας των ανωτέρων αεροφόρων οδών που απαιτεί διασωλήνωση η μηχανικό αερισμό(56,57)(ασθενείς με class V MGFA). Περίπου 20% των ασθενών με MG θα εμφανίσουν MC, οι περισσότεροι στο 1^ο έτος από την έναρξη της νόσου. Από αυτούς στο 20% η κρίση αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου και το 1/3 δυνατόν να εμφανίσει και άλλη κρίση(58,59,60,61). Στην πλειονότητα

των περιπτώσεων υπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες (πνευμονία, αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος, φάρμακα, χειρουργική επέμβαση κ.λπ.) (62,63).

Η πλάσμαφαίρεση (PE) και η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών(IVIg) αποτελούν τις κύριες θεραπείες. Δεν υπάρχουν διαφορές όσον αφορά την αποτελεσματικότητα μεταξύ των δύο θεραπειών(64). Λόγω των λιγότερων παρενεργειών και του πλέον εύχρηστου τρόπου χορήγησης είναι συχνότερη η χρήση της IVIg (65). Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιχολινεστερασικά θα πρέπει να τα διακόψουν λόγω της αύξησης των εκκρίσεων που επιφέρουν και των ενδεχόμενων πνευμονικών επιπλοκών. Αντίθετα η δόση των κορτικοστεροειδών θα πρέπει να αυξηθεί. Εάν δεν λαμβάνονται κορτικοστεροειδή θα πρέπει να γίνει χορήγηση αυτών σε δόση 1-1,5 mg/kg βάρους σώματος. Η χορήγηση γίνεται συνήθως ταυτόχρονα με την PE η IVIg (3, 56, 58, 66).

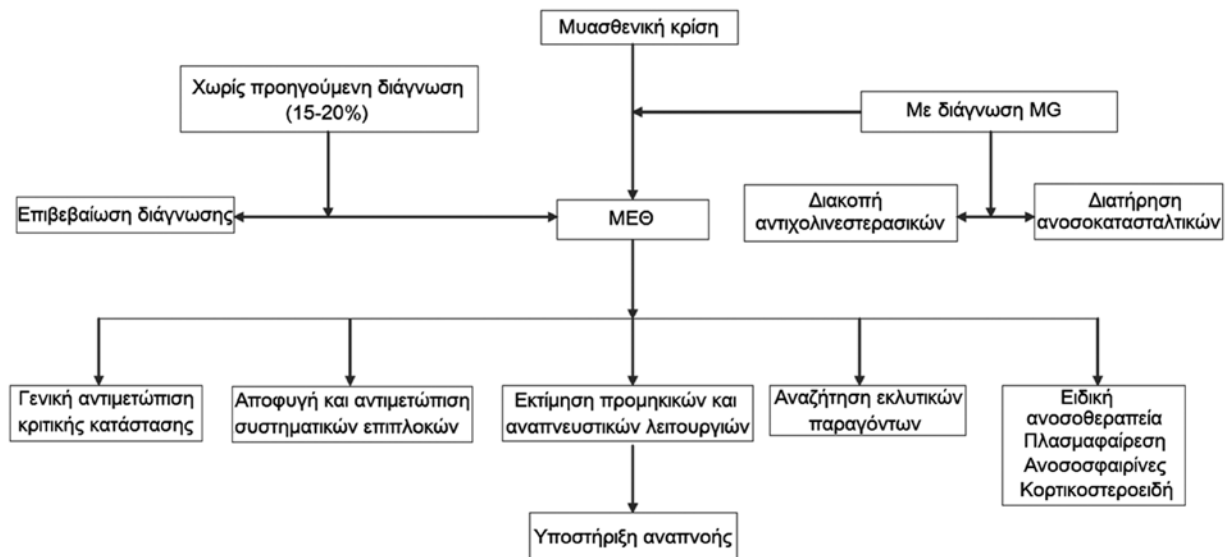
Κατωτέρω παρατίθεται ένας αλγόριθμος για την αντιμετώπιση της MC (Πίνακας 2).

Οι επιπλοκές της MC είναι ως επί το πλείστον οι επιπλοκές της ΜΕΘ όπως ο πυρετός, σοβαρές λοιμώξεις (πνευμονία, βρογχίτις, ουρολοιμώξεις, βακτηριαιμία, σηψαιμία), πνευμονική εμβολή, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιακές αρρυθμίες, καρδιακή ανακοπή.

Η ορθή και έγκαιρη σύγχρονη θεραπεία της MC είχε σαν αποτέλεσμα την μείωση του ποσοστού θνητότητας σε 5% από 50-80% πριν 50 έτη. Επίσης μειώθηκε σημαντικά ο χρόνος παραμονής στη ΜΕΘ η στο Νοσοκομείο. Σε μία πρόσφατη μελέτη ασθενών με MG που εισήλθαν στη ΜΕΘ λόγω οξείας επιδείνωσης η MC ο μέσος χρόνος παραμονής στη ΜΕΘ ήταν 18,7 και στο Νοσοκομείο 38,9 ημέρες (67).

Νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις στη MG

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως η νόσος αντιμετωπίζεται με συμβατικές μη ειδικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες που είναι πολύ αποτελεσματικές



Πίνακας 2. Αλγόριθμος για την αντιμετώπιση της Μυασθενικής Κρίσης (Ref. 65)

στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Η ανάγκη όμως χρόνιας χορήγησης έχει σαν αποτέλεσμα σοβαρές παρενέργειες, προσθήκη εναλλακτικών θεραπευτικών σκευασμάτων με νέες επιπλέον παρενέργειες και μεγάλο κόστος. Χρειάζονται λοιπόν νέα φάρμακα που να έχουν ειδική δράση στοχεύοντας μόρια η κύτταρα που διαδραματίζουν καταλυτικό ρόλο στη διαδικασία της ανοσοπαθολογίας της νόσου.

Ενδεχόμενοι νέοι στόχοι στην μελλοντική θεραπεία της MG με μονοκλωνικά αντισώματα έναντι αυτών(68,69) είναι οι ενδοκυτταριο σηματοδοτικοί δρόμοι των T- ηεμφοκυττάρων και μόρια σχετιζόμενα με τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, τα B-ηεμφοκύτταρα και τροφικοί παράγοντες B-ηεμφοκυττάρων όπως (BAFF, APRIL, BlyS), το συμπλήρωμα, οι Fc υποδοχείς, οι κυτταροκίνες και υποδοχείς αυτών καθώς και η προσκόλληση και μετανάστευση των T-ηεμφοκυττάρων. Ένας άλλος πιθανός στόχος μπορεί να είναι η γενετική τροποποίηση παθολόγων αντισωμάτων σε θεραπευτικά blocking αντισώματα (molecular decoys).

Βιβλιογραφία

- Gilhus NE, Owe JF, Hoff JM, Romi F, Skeie GO, Aarli JA et al. Myasthenia gravis: A review of Available treatment approaches. *Autoimmune diseases* 2011
- Evoli A, Padua L. Diagnosis and therapy of myasthenia gravis with antibodies to muscle-specific kinase. *Autoimmune Rev* 2013;12:931-935
- Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010 ;17 :893-902
- Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis Study Group. Neurology* 1998; 50: 1778-1783
- Witte AS, Cornblath DR, Parry GJ, Lisak RP, Schatz NJ. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1984; 15: 602-605.
- Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1987; 316: 719-724.
- Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1993; 681:539-551
- Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Mycophenolat mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study. *Neurology* 2001; 56: 97-99
- Meriggioli MN, Rowin J. Single fiber EMG as an outcome measure in myasthenia gravis: results from a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 382-385
- Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqi ZA, De Baets MH et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008; 71: 400-406
- De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, Molfino NA. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002; 26:31-36
- Nagaishi A, Yukitake M, Kuroda Y. Long-term treatment of steroid-dependent myasthenia gravis patients with low-dose tacrolimus. *Intern Med* 2008; 47: 731-736
- Evoli A, Di Schino C, Marsili F, Punzi C. Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus. *Muscle Nerve* 2002; 25: 111-114.
- Illia I, Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Pradas J, Rey A, Blesa R et al. Sustained response to rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;201- 202:90-94
- Maddison P, McConville J, Farrugia ME, Davies N, Rose M, Norwood F et al. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:671-3
- Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, Klooster R, Rojas-García R, Suárez-Calvet X et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012;78:189-93
- Oosterhuis HJGH. *Myasthenia gravis*, Groningen: Neurological Press 1997 p. 18-25
- Kupersmith MJ, Moster M, Bhuiyan S, Warren F, Weinberg H. Beneficial effects of corticosteroids on ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1996;53:802-804
- Kaminski HJ. Acetylcholine receptor epitopes in ocular myasthenia. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:309-319
- Evoli A et al. Therapeutic options in ocular myasthenia gravis. *Neuromuscul disorders* 2011;11:208-216
- Evoli A, Tonali P, Bartocconi E, Lo Monaco M. Ocular myasthenia: diagnostic and therapeutic problems. *Acta Neurol Scand* 1988;77:31-35
- Sommer N, Sigg B, Melms A, Weller M, Schepelmann K, Herzau V et al. Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressive treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:156-162
- Kerty E, Elsaï A, Argov Z, Evoli A, Gilhus NE. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia gravis. *Eur J Neurol*. 2014;21:687-693
- Kupersmith MJ, Ying G. Ocular motor dysfunction and ptosis in ocular myasthenia gravis: effects of treatment. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1330-1334
- Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984;15:291-298
- Beekman R, Kuks JBM, Oosterhuis HJGH. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol* 1997;244:112-118
- Kupersmith MJ, Moster M, Bhuiyan S, Warren F, Weinberg H. Beneficial effects of corticosteroids on ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1996; 53:802-804
- Beekman R, Kuks JB, Oosterhuis HJ. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol* 1997; 244: 112-118
- Ortiz S, Borchert M. Long-term outcomes of pediatric ocular myasthenia gravis. *Ophthalmology* 2008; 115:1245-1248
- Kaminski HJ, Daroff RB. Treatment of ocular myasthenia: steroids only when compelled. *Arch Neurol* 2000;57: 752-753
- Bhanushali MJ, Wu J, Benatar M. Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis. *Neurology* 2008; 71:1335-1341

32. Kupersmith MJ. Ocular myasthenia gravis: treatment successes and failures in patients with long-term follow-up. *J Neurol* 2009; 256:1314–1320
33. Papapetropoulos TH, Ellul J, Tsibri E. Development of generalized myasthenia gravis in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2003; 60: 1491–1492
34. Allen JA, Scala S, Jones HR. Ocular myasthenia gravis in a senior population: diagnosis, therapy, and prognosis. *Muscle Nerve* 2010;41:379–384
35. Agius MA. Treatment of ocular myasthenia with corticosteroids: yes. *Arch Neurol* 2000;57:750–751
36. Mee J, Paine M, Byrne E, King J, Reardon K, O'Day J. Immunotherapy of ocular myasthenia gravis reduces conversion to generalized myasthenia gravis. *J Neuroophthalmol* 2003; 23: 251–255
37. Chan JW. Mycophenolate mofetil for ocular myasthenia. *J Neurol* 2008; 255: 510–513
38. Keesey J. A treatment algorithm for autoimmune myasthenia in adults. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:753–768
39. Bradley EA, Bartley GB, Chapman KL, Waller RR. Surgical correction of blepharoptosis in patients with myasthenia gravis. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2001;17: 103–110
40. Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003;126:2304
41. Evoli A, Bianchi MR, Riso R, Minicuci GM, Batocchi AP, Servidei S et al. Response to therapy in myasthenia gravis with anti-MuSK antibodies. *Ann NY Acad Sci* 2008;1132:76–83
42. Oh SJ. Muscle specific receptor tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis current status. *J Clin Neurol* 2009;5:53–64
43. Lavrnjic D, Losen M, Vujic A, De Baets M, Hajdukovic LJ, Stojanovic V et al. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1099–1102
44. Punga AR, Flink R, Askmark H, Stålberg EV. Cholinergic neuromuscular hyperactivity in patients with myasthenia gravis seropositive for MuSK antibody. *Muscle Nerve* 2006;34:111–5
45. Guptill JF, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to therapy in two large cohorts. *Muscle Nerve* 2011;44:36–40.
46. Wolfe GI, Trivedi JR, Oh SJ. Clinical review of muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2007;8:217–24
47. Guptill JT, Sanders DB. Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol* 2010;23:530–535
48. Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, Trivedi J, Barohn RJ, Herbelin L et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve* 2010;41:370–374
49. Sanders DB, Juel VC. MuSK-antibody positive myasthenia gravis. Questions from the clinic. *J Neuroimmunol* 2008;201–202:85–9
50. Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, Lazaridis K, Zouvelou V, Mantegazza R et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *Autoimmun.* 2014;52:139–145
51. Spillane J, Hayward M, Hirsch NP, Taylor C, Kullmann DM, Howard RS. Thymectomy: role in the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol* 2013;260:1798–1801
52. Gronseth GS, Barohn RJ. Thymectomy for Myasthenia gravis. *Curr Treat Options Neurol.* 2002;4:203–209
53. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, Fukai I, Kondo S, Kobayashi M et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20 year review. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:853–859
54. Newsom-Davis J, Cutter G, Wolfe GI, Kaminski HJ, Jaretzki A 3rd, Minisman G et al. Status of the thymectomy trial for nonthymomatous myasthenia gravis patients receiving prednisone. *Ann NY Acad Sci* 2008;1132:344–347
55. El Hammoumi M, Arsalane A, El Oueriachi F, Kabiri el H. Surgery of myasthenia gravis associated or not with thymoma: a retrospective study of 43 cases. *Heart Lung Circ.* 2013;22:738–741
56. Lacomis D. Myasthenic crisis. *Neurocrit Care* 2005;03:189–194
57. Bedlack RS, Sanders DB. On the concept of myasthenic crisis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2002;4:40–42
58. Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. *QJM* 2009;102:97–107.
59. Mayer SA. Intensive care of the myasthenic patient. *Neurology* 1997;48(Suppl):S70–S75
60. Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci* 2007; 261:127–133
61. Bershad EM, Feen ES, Suarez JL. Myasthenia gravis crisis. *South Med J* 2008;101:63–69
62. Ahmed S, Kirmani JF, Janjua N, Alkawi A, Khatri I, Yahia AM et al. An update on myasthenic crisis *Curr Treat Op Neurol* 2005;7:129–141
63. Kirmani JF, Yahia AM, Qureshi AI. Myasthenic crisis. *Curr Treat Op6 Neurol* 2004;6:3–15
64. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol* 1997;41:789–796
65. Godoy DA, Mello LJ, Masotti L, Napoli MD. The myasthenic patient in crisis: an update of the management in neurointensive Care Unit. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71:627–639
66. Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. *Neurohospital* 2011;1:16–22
67. Spillane J, Hirsch NP, Kullmann DM, Taylor C, Howard RS. Myasthenia gravis treatment of acute severe exacerbations in the intensive care unit results in a favourable long-term prognosis. *European Journal of Neurology* 2014;21:171–173
68. Dalakas MC. Biologic and other novel approaches and new therapeutic options in myasthenia gravis: a view to the future. *Ann NY Acad Sci* 2012;1274:168
69. Dalakas MC. Novel future therapeutic options in MG. *Autoimmunity reviews* 2013;12:936–941