

Διμηνιαία έκδοση της
Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας
Αθκμάνος 10, Αθήνα 115 28
Τηλ.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee.gr info@jneurology.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΕ

Πρόεδρος: Κ. Βαδικόλλιας
Αντιπρόεδρος: Κ. Κυλινητρέας
Γ. Γραμματέας: Θ. Αβραμίδης
Ταμίας: Κ. Κουμάκης
Μέλη: Ν. Αρτέμης
Γ. Ρούντολφ
Ν. Τριανταφύλλου

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ν. Αρτέμης
Ν. Γρηγοριάδης
Γ. Ρούντολφ
Γ. Τσιβγούλης
Γ. Δερετζή
Σ. Κονιτσιώτης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Κ. Βαδικόλλιας
Εκ μέρους του Δ.Σ. της ΕΝΕ

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΘΕΜΑΤΙΚΟΥ ΤΕΥΧΟΥΣ

Ν. Καρανδρέας
Εκπρόσωπος Κλάδου Μυασθένειας

Τεχν. Υποστήριξη: Δ. Μαντζάρης
Γραμματεία: Γ. Τιγκαράκη
Μ. Συντροφίου

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
Διεύθυνση: Αθκμάνος 10,
Αθήνα ΤΚ 11528

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Λυχνία Α.Ε.
Ανδραβίδας 7
136 71, Χαμόμυλο Αχαρνών
Τηλ.: 210 34 10 436 - 1, Fax: 210 34 25 967
www.lyhnia.gr

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ: 7159
ISSN 1106 - 3106

Νευρολογία

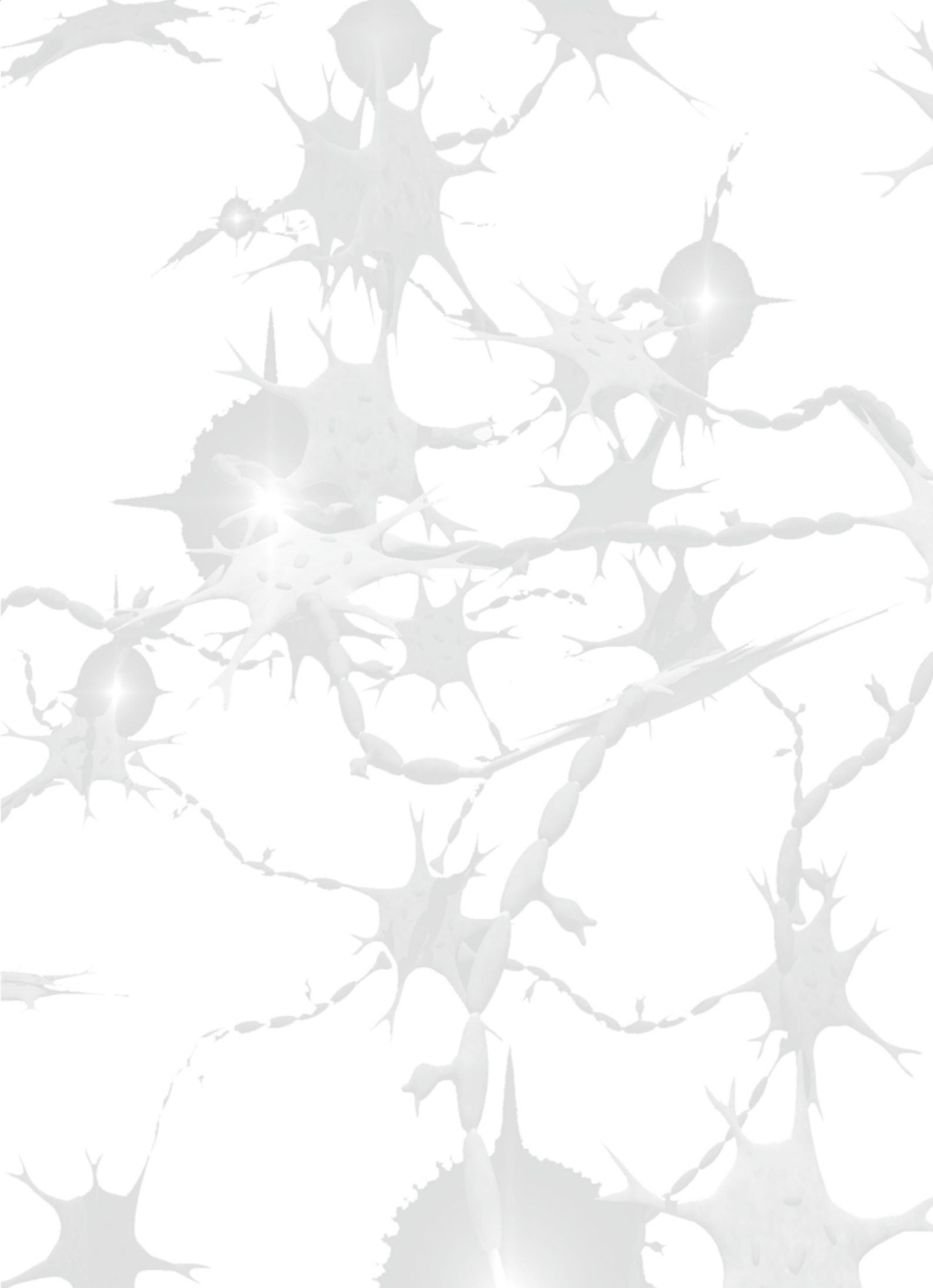
www.jneurology.gr

Τόμος 24, Τεύχος 1, Ιανουάριος - Φεβρουάριος 2015

Περιεχόμενα

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

- ▲ ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ
Νίκος Καρανδρέας 6
- ▲ ΝΕΑ ΑΥΤΟΑΝΤΙΓΟΝΑ ΚΑΙ ΝΕΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ
ΤΗΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ ΣΥΡΡΙΚΝΩΝΟΥΝ ΤΗΝ «ΟΡΟΑΡΝΗΤΙΚΗ»
ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ
Σωκράτης Τζάρτος 14
- ▲ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ
ΣΥΝΑΨΗΣ
Ελισάβετ Χρόνη 22
- ▲ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ: Η ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ
ΤΟΥ ΚΛΙΝΙΚΟΥ
Βασιλική Ζούβελλου 31
- ▲ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΗΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ
Χαράλαμπος Ζήσης 36
- ▲ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ
Μιχάλης Ρέντζος 42



**Official Journal of the Hellenic
Neurological Society**

10, Alkmanos str., Athens
Tel.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee.gr info@jneurology.gr
e-submission: submission@jneurology.gr

HNS BOARD OF DIRECTORS

President: K. Vadikolias
Vice President: K. Kilintireas
Gen Secretary: T. Avramidis
Treasurer: K. Koumakis
Members: N. Artemis
J. Rudolf
N. Triantafyllou

EDITORIAL BOARD

N. Artemis
N. Grigoriadis
J. Rudolf
G. Tsigoulis
G. Deretzi
S. Konitsiotis

ISSUE EDITOR

K. Vadikolias

SPECIAL ISSUE EDITOR

N. Karandreas
HNS Scientific Branch "Myasthenia"

Technical assist: D. Mantzaris
HNS secretariat: G. Tigaraki
M. Sintrofiou

OWNER

HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY
10 Alkmanos str, Athens
11528 - Greece

PRODUCTION - PRINTED EDITION

Lychnia S.A.
7 Andravidas str., Athens
136 71, Hamomilo Aharnon
Tel.: 210 34 10 436 - 1, Fax: 210 34 25 967
www.lyhnia.gr

SUBSCRIPTION FEES

HNS Members Free

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Volume 24:1 January - February 2015

Contents

REVIEW ARTICLES

- ▲ A BRIEF REVIEW OF MYASTHENIA GRAVIS
Nikos Karandreas 6
- ▲ NEW AUTOANTIGENS AND NEW METHODOLOGIES
FOR MYASTHENIA GRAVIS DIAGNOSIS,
SHRINK SERONEGATIVE MYASTHENIA
Socrates Tzartos 14
- ▲ NEUROPHYSIOLOGICAL INVESTIGATION OF DISORDERS
OF NEUROMUSCULAR TRANSMISSION
Elisabeth Chroni 22
- ▲ AUTOANTIBODIES IN MYASTHENIA GRAVIS:
THE CLINICAL VIEW
Vasiliki Zouvelou 31
- ▲ SURGERY IN MYASTHENIA GRAVIS
Charalambos Zisis 36
- ▲ MYASTHENIA GRAVIS TREATMENT
Michael Rentzos 42

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 24, Τεύχος 1, Ιανουάριος - Φεβρουάριος 2015

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Alexis Artzimanoglou

Professor of Neurology & Child Neurology at the University Hospital of Lyon France

Constantin Bouras

Professor, University of Geneva, Geneva, Switzerland

George Dellatolas

Universite Paris Descartes, Institute de Psychologic

Ludwig Kappos

Professor, Neurology and Research Group, Department of Biomedicine,
University Hospital, Basel, Switzerland

Spyros Kollias

Professor, Institute of Neuroradiology, University Hospital of Zurich

Michalis Koutroumanidis

MD, Dept. of Clinical Neurophysiology and Epilepsies Guy's St' Thomas
and Evelina NHS Foundation Trust London, UK

Dimitrios S. Monos

Professor, Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine at the University
of Pennsylvania, Immunogenetics Laboratory at the Children's Hospital of Philadelphia

Nikolaos Rombakis

Professor, Neuroscience and Psychiatry, Medical School Mount Sinai, New York

Anton Valavanis

Professor, Institute of Neuroradiology, University Hospital Zurich, Switzerland

δραστηριότητες συνεδρίου βιβλία

Άρθρα...



ημερίδες νευρολογικά νεύρα ενημέρωση

"Η δημοσίευση άρθρων στη ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων και θέσεων του συγγραφέα από την Συντακτική Επιτροπή ή την ΕΝΕ"

"Το περιεχόμενο των καταχωρήσεων είναι ευθύνη των εταιρειών που αναφέρονται και οφείλει να ακολουθεί τις προβλεπόμενες νόμιμες προϋποθέσεις"

"Η χρήση εργαλείων, κλιμάκων και λογισμικού που αναφέρεται στις εργασίες είναι ευθύνη των συγγραφέων, οι οποίοι πρέπει να έχουν εξασφαλίσει τις σχετικές άδειες και να τις κρατούν στο προσωπικό τους αρχείο"

ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ

*Nίκος 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 μύς 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, αλληλά, 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

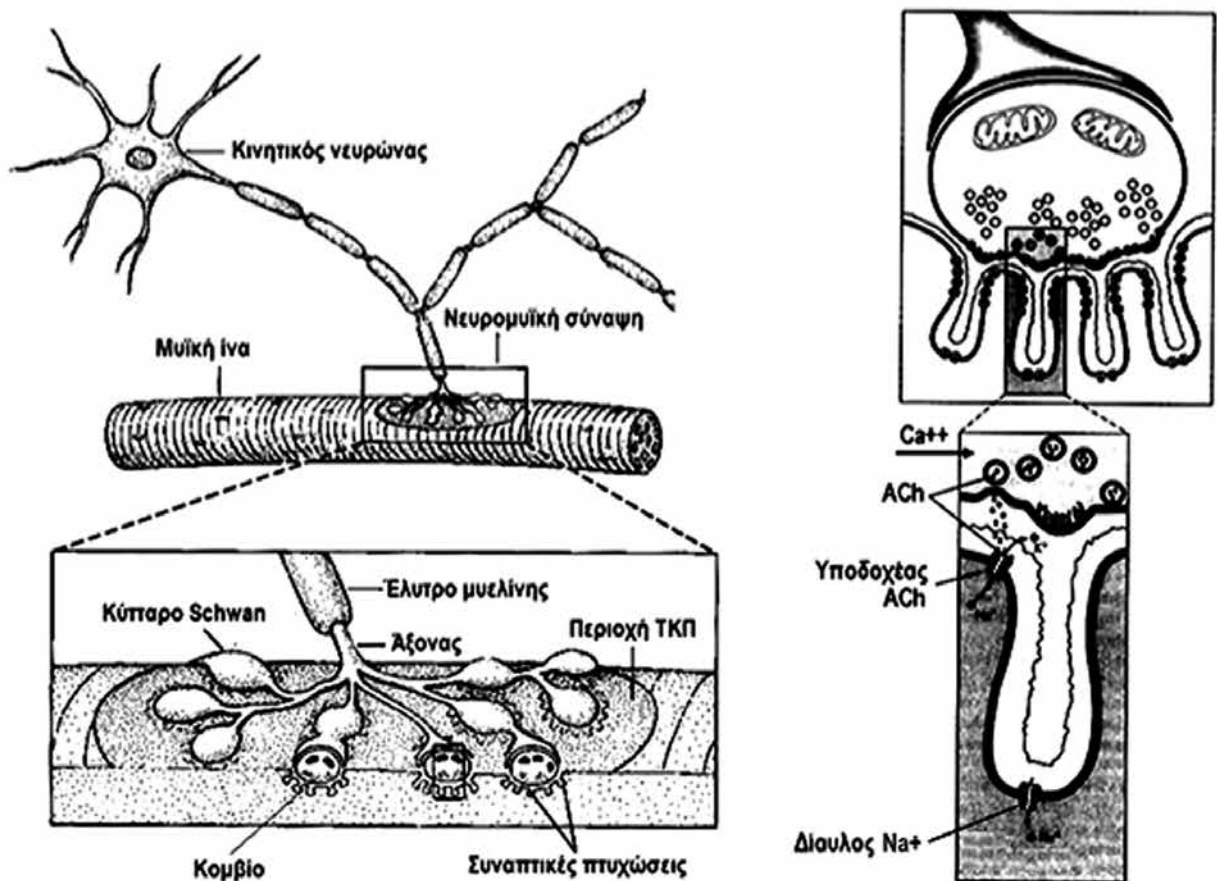
πτυχώσεων της μετασυναπτικής μυϊκής μεμβράνης και που αποτελούν διαύλους ιόντων Na και K. Η δέσμευση της ACh προκαλεί δομική μεταβολή του μορίου του υποδοχέα ACh και αύξηση της διαπερατότητας του στα ιόντα Na και K, πράγμα που έχει σαν συνέπεια την μερική, υποουδική εκπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης 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 αποδέσμευση 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 χρησιμοποιήσει ξανά στην σύνθεση ACh.

Όταν μια νευρική ώση φτάσει στο τελικό ινίδιο, προκαλεί την είσοδο σ' αυτό ιόντων Ca που ενεργοποιούν τον μηχανισμό εκκύτωσης 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/ουδό 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 αμύελες, εμφανίζουν μία τελική διόγκωση (κομβίο) και καλύπτονται καθεμιά 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 διάυλοι 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 δέσμησης 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 σαρκοπλάσματικά ένζυμα. 2. Προκαλούν καταστροφή της σαρκεϊλημματικής μεμβράνης με την μεσολάβηση συμπληρώματος και άρα και των AChR. 3. Στις εξάρσεις της νόσου εμποδίζουν την δέσμηση 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 αδένου 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 αντιγονο-παραρρηκτικά 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, πρωιμότερα 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 (λοιμώση, 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, επιδεινωση, αύξηση της αδυναμίας ή/και μυϊκή ατροφία.

Συχνότερη σαν πρώτη εκδήλωση (60%), αλλήλα και σαν σύμπτωμα κατά την εξέλιξη της νόσου (>90%) είναι η μάλλον 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 μυασθένειας 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 λοιμώση, 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 άλληλη νευρολογική συμπτωματολογία, εκτός από την αρκετά συχνή ομότιμη αύξηση των τενόντιων αντανakλαστικών, με καμπτικό πέλιμα, 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 Κεντρομελικούς 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)
<p>Κατηγορία I Αδυναμία των οφθαλμοκινητικών μυών· μπορεί να υπάρχει αδυναμία σύγκλισης βλεφάρων· φυσιολογική μυική ισχύς των υπόλοιπων μυών</p>
<p>Κατηγορία II Ήπια αδυναμία άλλων από τους οφθαλμοκινητικούς μυς· μπορεί να συνυπάρχει αδυναμία των οφθαλμοκινητικών οποιουδήποτε βαθμού</p> <p>IIa Προσβάλλονται κύρια οι μύες των άκρων και του κορμού· μπορεί να υπάρχει ηπιώτερη προσβολή των στοματοφαρυγγικών μυών</p> <p>IIβ Προσβάλλονται κύρια οι στοματοφαρυγγικοί και αναπνευστικοί μύς· μπορεί να υπάρχει ηπιώτερη ή όμοια προσβολή των μυών των άκρων και του κορμού</p>
<p>Κατηγορία III (IIIa, IIIβ) Όπως η κατηγορία II, με μέτρια, όμως, αδυναμία</p>
<p>Κατηγορία IV (IVa, IVβ) Όπως η κατηγορία II, με βαριά, όμως, αδυναμία</p>
<p>Κατηγορία V Ορίζεται από την ανάγκη διασωλήνωσης, με ή χωρίς μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, εκτός από την μετεχειρητική περίοδο. Η χρήση ρινογαστρικού καθετήρα τοποθετεί τον ασθενή στην κατηγορία IVβ</p>

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 αντανακλαστικά κόρης Δοκιμασία εδροφώνιου	Lambert-Eaton Μιτοχονδριακή μυοπάθεια Αλλαντοτοξίνη Τραύμα Βλάβη κοινού κινητικού Σύνδρομο Horner Δυστονία
Διπλωπία	Παθολογικές και «τρομώδεις» σακκαδικές κινήσεις Μέγεθος και αντανακλαστικά κόρης Απεικόνισιοφθαλμικού κόγχου Δοκιμασία εδροφώνιου	Μη παραλυτικός στραβισμός Βλάβες οφθ/κινητικών νεύρων Βλάβη σπραγγώδους κόλπου Ψευδοόγκος του κόγχου Νόσος Graves Μιτοχονδριακή μυοπάθεια Προϊούσα υπερ/μική 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 Πηλαγίαμιατροφική σκλήρυνση

ειδής αρθρίτιδα, ο ρευματοειδής λύκος, 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, εξόφθαλμος	Συμπτώματα που μπορούν να οφείλονται σε εστιακή βλάβη	Κυμαινόμενη, ασύμμετρη αδυναμία, αποκατάσταση με την ανάπαυση	Σταθερή αδυναμία, κατάργηση αντανakλάσεων, 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 κινάσης.

LRP4 Ab = αντισώματα εναντίον της πρωτεΐνης LRP4.

ΔΕΕ = δοκιμασία επαναληπτικών ερεθισμών.

VGCC Ab = αντισώματα εναντίον των τασεοεξαρτώμενων 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 μασθενικές μητέρες εκδηλώνει μασθενικά 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 νεογενική μασθένεια). 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 μασθένεια. 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. Ζήσος 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.

ΝΕΑ ΑΥΤΟΑΝΤΙΓΟΝΑ ΚΑΙ ΝΕΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ ΣΥΡΡΙΚΝΩΝΟΥΝ ΤΗΝ «ΟΡΟΑΡΝΗΤΙΚΗ» ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ

Σωκράτης Τζάρτος*

Τμήμα Νευροβιολογίας Ελληνικού Ινστιτούτου Παστέρ, Τμήμα Φαρμακευτικής Πανεπιστημίου Πατρών

Περίληψη

Η μυασθένεια (Myasthenia Gravis) είναι μια αυτοάνοση νόσος που οφείλεται κυρίως σε μείωση των λειτουργικών νικοτινικών υποδοχέων ακετυλοχολίνης (AChRs) στη νευρομυϊκή σύναψη με συνέπεια τη διαταραχή της μυϊκής συστολής. Η μείωση αυτή οφείλεται συνήθως σε αυτοαντισώματα κατά του AChR ή κατά πρωτεϊνών της σύναψης απαραίτητων για τη λειτουργία του AChR. Αυτές είναι κυρίως οι MuSK και LRP4 της μετασυναπτικής μεμβράνης και η αγρίνη που εκκρίνεται από τη νευρική απόληξη. Η αγρίνη προσδέεται στην LRP4 και το σύμπλοκο LRP4-αγρίνη προσδέεται και ενεργοποιεί την MuSK. Η ενεργοποιημένη MuSK προκαλεί, μέσω άλλων πρωτεϊνών, τη συσσωμάτωση των AChRs στη μετασυναπτική μεμβράνη, απαραίτητη για την λειτουργία τους.

Ένα πολύτιμο εργαλείο στη διάγνωση της μυασθένειας είναι η ανίχνευση αυτοαντισωμάτων έναντι των παραπάνω πρωτεϊνών στον ορό του ασθενούς. Στο ~80% των μυασθενών ανιχνεύονται αντι-AChR αυτοαντισώματα ενώ στο 20-40% των υπόλοιπων ανιχνεύονται αντι-MuSK αυτοαντισώματα. Τα συμπτώματα των «MuSK-ασθενών» συχνά διαφέρουν από αυτά των «AChR-ασθενών» και η συνιστώμενη θεραπεία διαφέρει σημαντικά.

Αν και αρκετοί μυασθενείς παραμένουν μέχρι σήμερα «οροαρνητικοί», πρόσφατα έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος προς τη μείωση της «οροαρνητικής» μυασθένειας. Με νέες τεχνικές (κυτταρικός ανοσοπροσδιορισμός) ανιχνεύονται σήμερα αντι-AChR και αντι-MuSK αντισώματα, μη ανιχνεύσιμα με τις κλασικές τεχνικές. Επίσης, την τελευταία διετία δείξαμε ότι ~19% των «οροαρνητικών» έχουν αντι-LRP4 αντισώματα. Η έναρξη της νόσου στους «LRP4-ασθενείς» συνήθως είναι ηπιότερη από τις άλλες δύο ομάδες, αλλά σε διπλά θετικούς τα συμπτώματα είναι πολύ βαρύτερα. Τα αντι-AChR, αντι-MuSK και αντι-LRP4 αντισώματα προκαλούν πειραματική μυασθένεια σε πειραματόζωα. Πρόσφατα ανακαλύφθηκαν σε μερικού μυασθενείς αντισώματα και έναντι άλλων πρωτεϊνών της σύναψης, όπως τα αντι-αγρίνη αντισώματα. Τέλος με μία νέα τεχνική ανιχνεύουμε αντισώματα κατά της τιτίνης (πρωτεΐνη του μυϊκού κυττάρου) στο ~13% των «οροαρνητικών» ασθενών, επιπλέον από την γνωστή παρουσία τους σε «AChR-μυασθενείς».

Λέξεις ευρητηρίου: Μυασθένεια, αυτοαντισώματα, υποδοχέας ακετυλοχολίνης, MuSK, LRP4, νευρομυϊκή σύναψη

* Ομότιμος Καθηγητής Ανοσοβιολογίας Πανεπιστημίου Πατρών.

NEW AUTOANTIGENS AND NEW METHODOLOGIES FOR MYASTHENIA GRAVIS DIAGNOSIS, SHRINK SERONEGATIVE MYASTHENIA

Socrates Tzartos*

Hellenic Pasteur Institute, Department of Pharmacy, University of Patras

Abstract

Myasthenia gravis (MG) is an antibody-mediated autoimmune disease which is mainly due to loss of functional nicotinic acetylcholine receptors (AChRs) at the neuromuscular junction. This loss of functional AChRs, which disturbs muscle contraction, is usually due to autoantibodies against AChR or against proteins necessary for proper AChR functioning. The latter proteins include the postsynaptic membrane proteins MuSK and LRP4 and the agrin which is secreted by the nerve terminal. Agrin binds to LRP4 and then

the LRP4-agrin complex binds and activates MuSK. The activated MuSK causes, via other proteins, AChR clustering in the postsynaptic membrane, necessary for proper AChR function.

An invaluable tool in the diagnosis of MG is the detection of autoantibodies against the above proteins in patients' sera. With the use of radioimmunoassays, AChR autoantibodies are detected in ~80% of MG patients, while MuSK autoantibodies are detected in about 20-40% of the remaining patients. Symptoms in "MuSK-MG" often differ from those in "AChR-MG" and the recommended treatment differs significantly between the two groups of patients. Although several MG patients remain until today "seronegative", recently there has been considerable progress towards the reduction of "seronegative" MG. With new techniques (cell-based assays, CBA), more AChR and MuSK antibodies are now detected, undetectable by the classical techniques. Furthermore, the last two years we have shown that ~19% of "seronegative" MG patients have autoantibodies to the new autoantigen, LRP4. The onset of the disease in "LRP4-MG" is usually milder than in the other two MG groups, but in double-positive MG (anti-LRP4/anti-AChR or anti-LRP4/anti-MuSK), symptoms are considerably more severe than in any single-positive MG group. Antibodies to LRP4, like those to AChR and MuSK, can induce experimental MG in experimental animals. More recently, antibodies against additional proteins of the neuromuscular junction have been discovered in MG sera, such as antibodies to agrin. Finally, by a new technique, we can now detect antibodies against titin (a protein of the muscle cell) in ~13% of the "seronegative" MG patients, in addition to their known presence in many AChR-MG sera, further reducing the "seronegative" MG.

Key words: Myasthenia gravis, acetylcholine receptor, MuSK, LRP4, neuromuscular junction

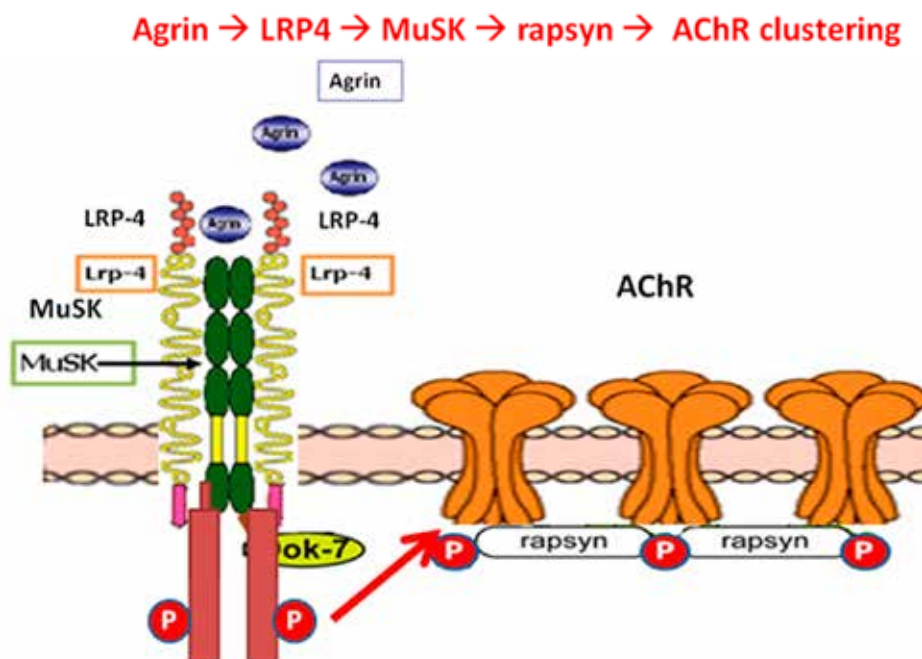
* Professor Emeritus University of Patras.

Εισαγωγή

Η μυασθένεια (Myasthenia Gravis, MG) είναι μια αυτοάνοση νόσος που σχετίζεται κυρίως με αυτοαντισώματα κατά των νικοτινικών υποδοχέων ακετυλοχολίνης (AChRs) της νευρομυϊκής σύναψης ή κατά πρωτεϊνών της σύναψης απαραίτητων για τη λειτουργία των AChRs.

Στο ~80% των μυασθενών η νόσος φαίνεται ότι

προκαλείται από αντι-AChR αυτοαντισώματα που προσδένονται στους AChRs της μετασυναπτικής περιοχής της νευρομυϊκής σύναψης και ελαττώνουν τους διαθέσιμους AChRs, με τελική συνέπεια τη διαταραχή της μυϊκής συστολής (Εικόνα 1). Στο 20-40% περίπου των υπόλοιπων ασθενών ανιχνεύονται αυτοαντισώματα κατά της πρωτεΐνης **MuSK** (muscle specific tyrosine



ΕΙΚΟΝΑ 1. Η αλληλεπίδραση των αντιδράσεων που οδηγεί στην συσσωμάτωση των AChRs στη νευρομυϊκή σύναψη. Η αγρίνη, που εκκρίνεται από τη νευρική απόληξη, προσδένεται στην LRP4, και αυτή η πρόσδεση επιτρέπει στην LRP4 να προσδεθεί στη MuSK και να την ενεργοποιήσει (φωσφορυλίωση, P). Η ενεργοποιημένη MuSK, προκαλεί ενεργοποίηση άλλων πρωτεϊνών και τελικά της rapsyn η οποία συνδέει AChRs και προκαλεί την απαραίτητη δημιουργία συσσωματωμάτων (clusters) AChRs στη μετασυναπτική μεμβράνη.

kinase) ενώ πρόσφατες μελέτες έδειξαν την παρουσία αυτοαντισωμάτων και κατά άλλων πρωτεϊνών της νευρομυϊκής σύναψης (κυρίως low density lipoprotein receptor-related protein-4, LRP4, και αγρίνη) όλες απαραίτητες για τη λειτουργία του AChR.

Η συχνότητα εμφάνισης της μυασθένειας παρουσιάζει αυξητική τάση, γεγονός που αποδίδεται κυρίως στην ανάπτυξη καλύτερων μεθόδων διάγνωσης, στην πολύ μειωμένη θνησιμότητα, λόγω νέων και αποτελεσματικότερων θεραπευτικών παρεμβάσεων, αλλά ενδεχόμενα και στις νέες συνθήκες διαβίωσης. Γενικώς, θεωρείται σήμερα ότι περίπου 1 στα 3000 άτομα πάσχουν από μυασθένεια. Είναι συνηθέστερη στις γυναίκες (αναλογία μυασθενών γυναικών/ανδρών ~1,5/1). Υπολογίζουμε ότι στην Ελλάδα έχουμε τουλάχιστον 4000 μυασθενείς.

Η εξέλιξη της νόσου ποικίλει, αλλά συνήθως διαμορφώνεται εντός δύο ετών από την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων. Στο 15% περίπου των ασθενών η νόσος περιορίζεται στους οφθαλμικούς μύες (οφθαλμική μυασθένεια), ενώ στην πλειονότητα παρατηρείται συμμετοχή και άλλων μυϊκών ομάδων (όπως του αυχένα, του κορμού, προμυϊκών και αναπνευστικών).

Ανοσολογική διάγνωση της νόσου

Η θετική διάγνωση της μυασθένειας συνεπάγεται μια μακρόχρονη θεραπευτική αγωγή που συχνά συμπεριλαμβάνει και χειρουργική αντιμετώπιση (θυμεκτομή). Γι' 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.

Για τη διάγνωση της μυασθένειας αρχικά εφαρμόζονται κλινικές, φαρμακολογικές και ηλεκτροφυσιολογικές μέθοδοι που αναπτύσσονται σε άλλα κεφάλαια αυτού του τόμου. Ιδιαίτερης σημασίας είναι η ανίχνευση ειδικών αυτοαντισωμάτων έναντι αντιγόνων της νευρομυϊκής σύναψης στον ορό του ασθενούς, η ταυτοποίηση των οποίων συντελεί στην τελική διάγνωση.

I. Αντι-AChR αυτοαντισώματα

Όπως ήδη αναφέραμε, η μυασθένεια προκαλείται, στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών, από αυτοαντισώματα είτε κατά του μυϊκού AChR είτε κατά πρωτεϊνών που συμβάλλουν στη λειτουργία του AChR. Ο μυϊκός AChR ανήκει στην «οικογένεια» των νικοτινικών AChRs. Οι υποδοχείς αυτοί είναι μεγάλες πρωτεΐνες (με μοριακό βάρος περί τις 300.000) βυθισμένες στην πλάσματική μεμβράνη των μυϊκών και νευρικών κυττάρων και εντοπισμένες κυρίως στα σημεία επαφής (συνάψεις) αυτών των κυττάρων. Το κάθε μόριο AChR περιέχει ένα δίαυλο κατιόντων ο οποίος είναι συνήθως κλειστός. Ο δίαυλος συναρμολογείται από 5 υπομονάδες που απαρτίζουν τον AChR. Η οικογένεια των νικοτινικών AChRs έχει πολλή μέλη που απαρτίζονται από συνδυασμούς διαφορετικών υπομονάδων (α1-10,

β2-4, γ, δ, και ε υπομονάδες), τα περισσότερα από τα οποία βρίσκονται στα νευρικά κύτταρα («νευρικοί» AChRs). Είναι ενδιαφέρον ότι μερικοί νευρικοί AChRs απαντούν και σε μη-διεγέρσιμα κύτταρα, όπως επιδερμικά, λευκοκύτταρα, κ.α. (1).

Στα μυϊκά κύτταρα, και συγκεκριμένα στη μετασυναπτική μεμβράνη της νευρομυϊκής σύναψης, έχουμε δύο μόνο υπότυπους AChR, τον «εμβρυϊκού τύπου» (με υπομονάδες α1, β1, γ, δ) και τον «ενήλικου τύπου» (με υπομονάδες α1, β1, ε, δ, δηλαδή η γ υπομονάδα αντικαθίσταται από την ε). Ο τελευταίος επικρατεί ήδη από τη γέννηση. Όταν η ακετυλοχολίνη, η οποία εκλύεται από την προσυναπτική πλευρά της νευρομυϊκής σύναψης, προσδεθεί στους υποδοχείς της (AChRs), ανοίγουν οι δίαυλοι και περνούν κατιόντα στο κύτταρο (1). Η λειτουργία αυτή του μυϊκού AChR είναι απαραίτητη για τη σύσπαση του μυός. Η κατανόηση της δομής του AChR έχει βοηθήσει πολύ και στην κατανόηση των μηχανισμών της μυασθένειας. Ωστόσο, η γνώση της λεπτομερούς δομής του με κρυσταλλογραφία ακτίνων-Χ μόνο πρόσφατα αρχίζει να επιτυγχάνεται (2,3).

Είναι πλέον γνωστό ότι η πρόσδεση των αυτοαντισωμάτων στο μυϊκό AChR οδηγεί σε ελάττωση των λειτουργικά διαθέσιμων AChRs στη νευρομυϊκή σύναψη, οπότε ο μυς δε συσπάται ικανοποιητικά.

Τα αντι-AChR αντισώματα ανιχνεύονται συνήθως με ραδιοανοσοχημικό προσδιορισμό (radioimmunoassay, RIA) (4). Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην κατακρήμνιση ραδιοσημασμένων AChRs από τα ειδικά αυτοαντισώματα του ορού του ασθενούς. Από την ποσότητα της ραδιενέργειας στο ίζημα υπολογίζεται η συγκέντρωση των αντι-AChR αυτοαντισωμάτων στον ορό. Έχουν αναπτυχθεί και μέθοδοι ανίχνευσης αντι-AChR αντισωμάτων με ELISA αλλά υπολείπονται σε ειδικότητα και ακρίβεια ποσοτικοποίησης. Αν και η ανίχνευση των αντι-AChR αντισωμάτων με RIA είναι πολύ ειδική για τη μυασθένεια, έχει αναφερθεί η παρουσία τους και σε άλλες ασθένειες. Όμως, οι παρατηρήσεις για «ψευδώς-θετικά» αντι-AChR αποτελέσματα σε άλλες ασθένειες είναι σπάνιες, γενικώς αφορούν πολύ χαμηλούς τίτλους και σε αρκετές περιπτώσεις δεν επιβεβαιώθηκαν από ποιο εμπειριστωμένες μελέτες (4,5). Ωστόσο είναι σαφές ότι η ύπαρξη αντι-AChR αντισωμάτων δεν συνεπάγεται απαραίτητα την ύπαρξη μυασθένειας. Π.χ. αν και τα περισσότερα νεογνά ορο-θετικών μυασθενικών μητέρων φέρουν αντι-AChR αντισώματα από την μητέρα τους, μόνο ~10-15% από αυτά νοσούν (παροδική νεογνική μυασθένεια) (6), περίπου το 1/3 των υγιών μονωϊκών διδύμων με μυασθενικά αδελφία φέρουν αντι-AChR αντισώματα, μερικοί ασθενείς με οπτική νευρομυελίτιδα έχουν αντι-AChR αντισώματα με ή χωρίς ανιχνεύσιμα συμπτώματα μυασθένειας, και ορο-θετικοί μυασθενείς που βρίσκονται σε ύφεση, με πλήρη απουσία μυασθενικών συμπτωμάτων, συνήθως έχουν παραμένουσες συγκεντρώσεις αντισωμάτων, συχνά υψηλότερες από αυτές πολλών μυασθενών με συμπτώματα (4,5).

Οι θετικοί τίτλοι των αντι-AChR αντισωμάτων των μυασθενών ποικίλουν από 0,6 nM (το σύνθετο όριο θετικού) ως αρκετές χιλιάδες nM. Από 4680 αντι-AChR θετικούς ορούς που εντοπίσαμε κατά την περίοδο 2004-13 (αρκετοί από επανειλημμένες αιμοληψίες του ίδιου ασθενούς), 1,5% είχαν τίτλο 1000-7500 nM, 12% είχαν 100-999 nM, 44% είχαν 10-99 nM, και 40% είχαν 0,6-9,9 nM, με τίτλο στο μέσο της κλίμακας των ασθενών τα 15 nM.

Αυτοαντισώματα κατά του AChR ανιχνεύονται στο ~85% των ασθενών με γενικευμένη μυασθένεια καθώς και μόνο στο ~50% των ασθενών με οφθαλμική μυασθένεια (4,7). Με εξαίρεση το ότι οι οροθετικοί ασθενείς με οφθαλμική μυασθένεια (δηλαδή με αποκλειστικά οφθαλμικά συμπτώματα για ≥ 2 έτη) έχουν συνήθως χαμηλούς τίτλους αντισωμάτων (συνήθως <10 nM), γενικώς δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ τίτλου αντισωμάτων και βαρύτητας της ασθένειας μεταξύ διαφορετικών ασθενών. Αντίθετα όμως, παρατηρείται καλή συσχέτιση μεταξύ τίτλου αντισωμάτων και βαρύτητας για τον ίδιο ασθενή με τον χρόνο και τις θεραπείες που υφίσταται. Είναι επίσης απαραίτητο να έχουμε υπόψη ότι αρχικά οροαρνητικοί ασθενείς συχνά μετατρέπονται σε οροθετικούς μετά από λίγους μήνες (8), οπότε ο οροαρνητικός ασθενής θα πρέπει να επανελεγχθεί σε 6-12 μήνες.

Η παθογονικότητα των αντι-AChR αντισωμάτων έχει επανειλημμένως δείχθει με την πρόκληση πειραματικής μυασθένειας σε πειραματόζωα τόσο μετά από ανοσοποίηση με AChR, όσο και μετά από ένεση αντι-AChR μονοκλωνικών αντισωμάτων, ορών μυασθενών ή και απομονωμένων αντι-AChR αντισωμάτων των μυσθενών (9,10). Αντίθετα, οροί που τους έχουν εκλεκτικά αφαιρεθεί τα αντι-AChR αντισώματα χάνουν την παθογόνο δράση τους (11). Αυτό συνιστά ότι τα αντι-AChR αντισώματα είναι ο κύριος παθογόνος παράγοντας στους AChR-θετικούς ασθενείς. Τα περισσότερα αντι-AChR αντισώματα, και μάλιστα τα περισσότερα παθογόνα αντι-AChR αντισώματα, προσδένονται στην α υπομονάδα του AChR, συνήθως στην κύρια ανοσογόνο περιοχή της (main immunogenic region, MIR) (12).

II. Αντι-MuSK αυτοαντισώματα

Το 2001 δείχτηκε ότι αρκετοί αντι-AChR οροαρνητικοί μυασθενείς εμφανίζουν αυτοαντισώματα κατά της πρωτεΐνης MuSK (13). Η MuSK είναι μια κινάση της τυροσίνης, η οποία προκαλεί τη συσσωρευση των AChRs στη μετασυναπτική μεμβράνη, σε συνεργασία με την LRP4 (μια ακόμη μεμβρανική πρωτεΐνη) και την αγρίνη (Εικόνα 1). Συγκεκριμένα, η αγρίνη (μια πρωτεΐνη που εκκρίνεται από τη νευρική απόληξη στη νευρομυϊκή σύναψη) προσδένεται στην LRP4, στη συνέχεια το σύμπλοκο LRP4-αγρίνη προσδένεται στη MuSK και προκαλεί την ενεργοποίησή της μέσω φωσφορυλίωσης (14). Η ενεργοποιημένη MuSK θα προκαλέσει, μέσω άλλων πρωτεϊνών, την απαραίτητη συσσωμάτωση των

AChRs (AChR clusters) στη μετασυναπτική μεμβράνη. Μερικά χαρακτηριστικά της MuSK μυασθένειας είναι: αδυναμία προμυϊκών μυών, συχνά μυϊκή ατροφία (πρόσωπο, γλώσσα), αδυναμία αναπνευστικού συστήματος, ελαττωμένη απόκριση σε αναστολές ακετυλοχολινεστεράσης, σε ανοσοκατασταλτικά και σε θυμεκτομή, απουσία υπερηλασίας θύμου αδένος και θυμώματος, σταθερή πορεία της νόσου (13).

Τα αντι-MuSK αυτοαντισώματα συνήθως ανιχνεύονται, όπως και τα αντι-AChR αντισώματα, με RIA με ραδιοσημασμένη MuSK. Οι τίτλοι των αντι-MuSK αντισωμάτων είναι χαμηλότεροι από αυτούς των αντι-AChR αντισωμάτων, αλλά και η τεχνική είναι πολύ πιο ευαίσθητη (όριο θετικού τίτλου 0,03 nM, δηλαδή 20 φορές χαμηλότερο από αυτό για τα αντι-AChR αντισώματα). Έχουμε αναπτύξει και μια πιο ευαίσθητη RIA για αντι-MuSK αντισώματα (RIA δύο σταδίων), η οποία μειώνει περαιτέρω το όριο του θετικού τίτλου (15). Δεν έχουμε παρατηρήσει αντι-MuSK τίτλο άνω των 75 nM, αλλά η μεγάλη πλειονότητα των θετικών ορών έχουν τίτλο άνω της μονάδος ενώ ο τίτλος στο μέσο της κλίμακας των 310 αντι-MuSK ασθενών ήταν 10,3 nM, δηλαδή όχι πολύ μικρότερος αυτού των αντι-AChR αντισωμάτων. Αντισώματα κατά της MuSK ανιχνεύονται στο ~20-40 των αντι-AChR οροαρνητικών μυασθενών (13). Η ανίχνευση αντι-MuSK αυτοαντισωμάτων θεωρείται σαφής ένδειξη μυασθένειας. Τα αντι-MuSK αντισώματα έχουν την ιδιορρυθμία να ανήκουν στην IgG4 υποτάξη ανοσοσφαιρινών, η οποία δεν ενεργοποιεί το συμπλήρωμα (16). Τα αντι-MuSK αντισώματα σπάνια απαντούν σε οφθαλμική μυασθένεια (17) και σπάνια συνυπάρχουν με αντι-AChR αντισώματα, με λίγες μόνο εξαιρέσεις (18,19). Τα αντι-MuSK αντισώματα είναι ικανά να προκαλούν πειραματική μυασθένεια σε πειραματόζωα, αποδεικνύοντας έτσι τον παθογόνο ρόλο τους (16).

III. «Νέα» αντισώματα κατά παιδιών αντιγόνων (AChR και MuSK)

Το 2008 η ομάδα της Vincent ανέπτυξε νέες τεχνικές ανίχνευσης των αντι-AChR και αντι-MuSK αντισωμάτων με κυτταρικό ανοσοφθορισμό (cell based assay, CBA) (20). Στη CBA διαμορφώνουμε μια κυτταρική σειρά με το μεμβρανικό αντιγόνο μας το οποίο θα εκφραστεί στην επιφάνεια των κυττάρων. Κατόπιν επωάζουμε τον υπό εξέταση ορό τόσο με τα διαμορφωμένα όσο και με τα μη διαμορφωμένα κύτταρα. Αν υπάρχουν στον ορό αντισώματα έναντι του αντιγόνου, αυτά θα προσδεθούν στα διαμορφωμένα κύτταρα αλλά όχι στα μη διαμορφωμένα. Κατόπιν προσθέτουμε φθορίζον αντι-αντίσωμα με το οποίο θα σημανθούν μόνο τα διαμορφωμένα κύτταρα, ένδειξη παρουσίας των ειδικών αντισωμάτων στον ορό.

Για τα αντι-AChR αντισώματα, οι ερευνητές είδαν ότι το CBA τεστ έγινε πολύ περισσότερο ευαίσθητο όταν προκάλεσαν τη συσσωμάτωση των AChRs (AChR clusters) στην επιφάνεια των κυττάρων, μιμούμενοι τη

συσσωμάτωσή τους στη νευρομυϊκή σύναψη. Η συσσωμάτωση αυτή φαίνεται ότι βοηθά στην ανίχνευση τόσο των αντισωμάτων με χαμηλή συγγένεια για τον AChR όσο και αντισωμάτων χαμηλής συγκέντρωσης. Με αυτές τις τεχνικές, η ομάδα της Vincent έδειξε ότι αρκετοί «διπλά οροαρνητικοί» μασθενείς (αρνητικοί για αντι-AChR και αντι-MuSK αντισώματα όπως μετριοούνται με RIA) στην πραγματικότητα έχουν αντισώματα κατά του AChR ή κατά της MuSK (20). Στην αρχική μελέτη θεωρήθηκε ότι τα 2/3 των «οροαρνητικών» ασθενών έχουν αντισώματα κατά των "AChR clusters", αργότερα όμως δείχθηκε ότι η συχνότητά τους είναι πολύ μικρότερη (~5-20% των οροαρνητικών). Δεν υπάρχουν εκτενείς μελέτες για την ειδικότητα των αντισωμάτων κατά συσσωματωμάτων AChR, αλλά πάντως δεν έχουν αναφερθεί θετικοί οροί από υγιή άτομα.

Εφαρμόσαμε την CBA τεχνική για τα αντι-MuSK αντισώματα και ολοκληρώσαμε πρόσφατα μια μεγάλη πανευρωπαϊκή μελέτη με τη χρήση ορών από ~700 «οροαρνητικούς» ασθενείς από εξειδικευμένες κλινικές 12 κρατών. Δείξαμε ότι ~13% των «οροαρνητικών» ασθενών έχουν αντι-MuSK αντισώματα ανιχνεύσιμα μόνο με την CBA (A. Tsonis, P. Zisimopoulou and col., δημοσίευτα αποτελέσματα). Φαίνεται ότι τα αντι-MuSK αντισώματα που ανιχνεύονται μόνο με CBA είναι κυρίως IgM, αντίθετα από τα IgG4 αντισώματα που ανιχνεύονται με RIA. Πρέπει όμως να τονιστεί ότι τέτοια αντι-MuSK αντισώματα ανιχνεύθηκαν και στο ~2% των υγείων μαρτύρων. Επομένως η ύπαρξη τέτοιων αντισωμάτων πρέπει να συνεκτιμηθεί με την κλινική εικόνα και με άλλες εξετάσεις.

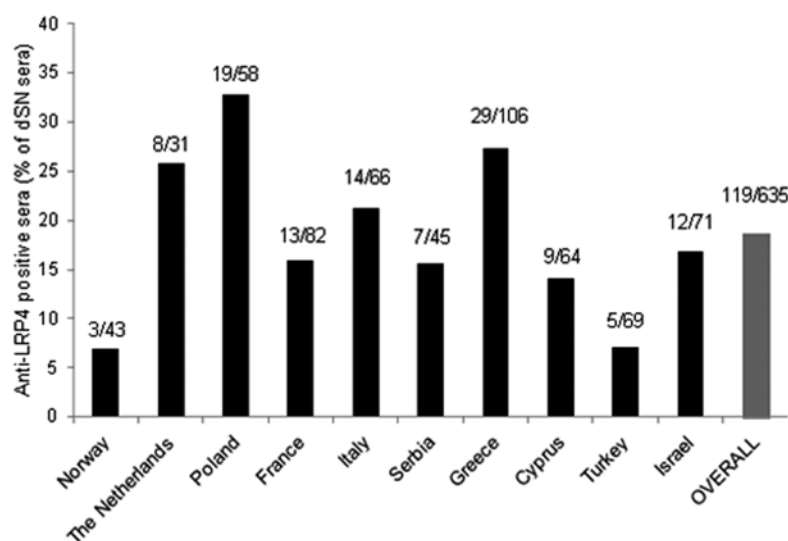
Για τεχνικούς λόγους αυτές οι νέες μεθοδολογίες για αντι-AChR και αντι-MuSK αντισώματα καθυστέρησαν διεθνώς να εφαρμοστούν στη διάγνωση. Από το 2013

ξεπεράσαμε τα εμπόδια και εφαρμόζουμε πλέον και αυτές τις τεχνικές στη διάγνωση ρουτίνας.

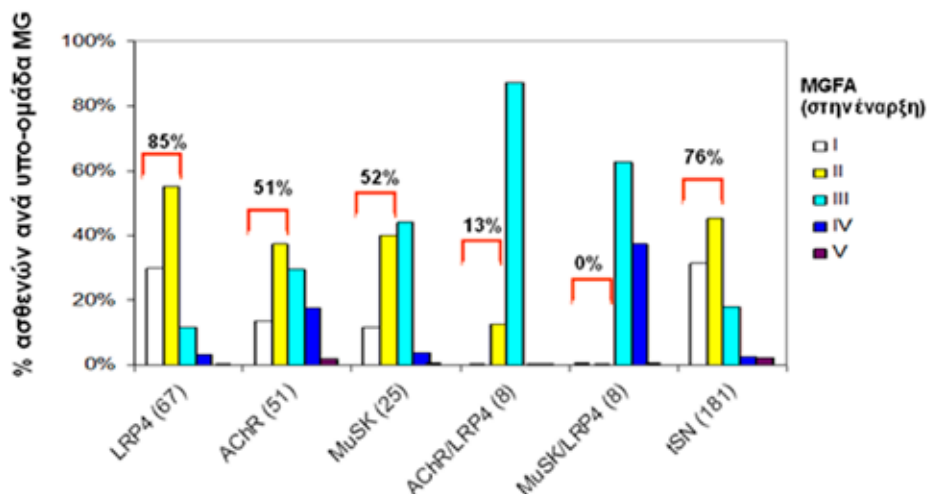
IV. Αντι-LRP4 αυτοαντισώματα

Το 2011/2012 τρεις δημοσιεύσεις (21-23) (στη μία από τις οποίες συμμετείχαμε και εμείς) παρουσίασαν την ανακάλυψη αυτοαντισωμάτων κατά της LRP4 σε ορούς μασθενών (κυρίως σε διπλά οροαρνητικούς). Όπως αναφέρθηκε, η δράση της LRP4 είναι απαραίτητη για τη λειτουργία της νευρομυϊκής σύναψης (Εικόνα 1). Οι 3 δημοσιεύσεις διέφεραν πολύ στη συχνότητα των αντι-LRP4 μασθενών (από 2-50% των διπλά οροαρνητικών μασθενών). Αυτές οι δραματικές διαφορές μπορεί να οφείλονται σε διαφορές στη μέθοδο διάγνωσης και σε γεωγραφικές/εθνικές διαφορές (Ιαπωνία, Ελλάδα, Γερμανία, USA). Στη συνέχεια αναπτύξαμε στο εργαστήριό μας μια ιδιαίτερα αξιόπιστη διαγνωστική τεχνική για τα LRP4 αυτοαντισώματα (με CBA) και συντονίσαμε μια μεγάλη μελέτη με τη συνεργασία εξειδικευμένων στη μασθένεια κλινικών από 10 Ευρωπαϊκά κράτη στην οποία ελέγξαμε 635 ορούς από διπλά οροαρνητικούς μασθενείς (24). Συνολικά, 19% των «διπλά οροαρνητικών» βρέθηκαν αντι-LRP4 θετικοί (από 7% μέχρι 33% για τα διάφορα κράτη, Εικόνα 2) ενώ βρέθηκαν αντι-LRP4 θετικοί και μεταξύ των αντι-AChR-θετικών (10%) και των αντι-MuSK-θετικών (15%). Κανείς από τους 90 ορούς υγίων ατόμων που ελέγχθηκαν δεν είχε αντι-LRP4 αντισώματα.

Οι ασθενείς με LRP4 αντισώματα παρουσιάζουν συνήθως ηπιότερα συμπτώματα στην έναρξη της νόσου απ'ότι οι ασθενείς με τα άλλα αυτοαντισώματα (85% έναντι 51% ασθενείς με ήπια συμπτώματα, αντίστοιχα), ενώ αντίθετα οι διπλο-θετικοί (AChR+/LRP4+ ή MuSK+)



ΕΙΚΟΝΑ 2. Συχνότητα της LRP4 μασθένειας μεταξύ των 635 διπλά-οροαρνητικών μασθενών από 10 κράτη. Οι στήλες αντιπροσωπεύουν τα ποσοστά των LRP4-μασθενών στο σύνολο των διπλά-οροαρνητικών μασθενών για κάθε κράτος, ενώ επάνω από τις στήλες φαίνονται οι συγκεκριμένοι αριθμοί των LRP4-μασθενών προς τους διπλά-οροαρνητικούς (από δημοσίευση αρ. 24).



Εικόνα 3. Κατανομή κλινικής κατάστασης της μυασθένειας (MGFA grade), κατά την πρώτη εξέταση, ανά υπο-ομάδα μυασθενών. Φαίνεται ότι στην LRP4-μυασθένεια επικρατούν τα ήπια συμπτώματα κατά την πρώτη εξέταση (άθροισμα βαθμίδων I και II = 85%), σε αντίθεση με την AChR- και MuSK-μυασθένεια (51 και 52% αντίστοιχα), και κυρίως με τους διπλά-θετικούς (LRP4 με AChR ή LRP4 με MuSK) όπου τα ήπια συμπτώματα είναι ασυνήθη (13 και 0%) (από δημοσίευση αρ. 24).

LRP4+) ασθενείς είχαν συνήθως σοβαρότερα συμπτώματα από τους μονο-θετικούς (Εικόνα 3). Δεν ανιχνεύθηκαν LRP4-ασθενείς με θύμωμα αλληλά το 1/3 από αυτούς είχαν θυμική υπερπλασία. Ήταν ενδιαφέρον ότι ενώ η οφθαλμική μυασθένεια είναι πολύ σπάνια στους ασθενείς με αντι-MuSK αντισώματα, ήταν πολύ συχνή μεταξύ των αντι-LRP4 θετικών ασθενών. Η ανταπόκριση των LRP4-θετικών ασθενών στις κλασικές θεραπείες για τη μυασθένεια ήταν συνήθως πολύ ικανοποιητική με μόνο το 10% των ασθενών να μην ανταποκρίνεται στις θεραπευτικές αγωγές (24). Πιο πρόσφατες δημοσιεύσεις παρουσίασαν λεπτομερέστερα τα κλινικά χαρακτηριστικά μερικών LRP4-θετικών μυασθενών (25,26).

Πρόσφατα δείχθηκε ότι LRP4 αντισώματα μπορούν να προκαλέσουν πειραματική μυασθένεια σε πειραματόζωα, υποστηρίζοντας τον παθογόνο ρόλο των αντι-LRP4 αντισωμάτων (27). Επίσης, δικά μας προκαταρκτικά πειράματα συνιστούν ότι οι οροί ασθενών με αντι-LRP4 αντισώματα έχουν παθογόνο δράση σε πειραματόζωα.

Είναι ενδιαφέρον ότι ανιχνεύσαμε αντι-LRP4 αυτοαντισώματα και σε ασθενείς με τη νόσο του κινητικού νευρώνα (ALS), σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με αυτές των LRP4 αντισωμάτων των μυασθενών. Συγκεκριμένα, ανιχνεύσαμε αντι-LRP4 αντισώματα στο 23% (24/104) ALS ασθενών της Ελλάδος και Ιταλίας (28). Η LRP4 επιπλέον της παρουσίας της στη μετασυναπτική μεμβράνη της νευρομυϊκής σύναψης με κρίσιμο ρόλο στη λειτουργία του AChR, βρίσκεται και στους κινητικούς νευρώνες συμμετέχοντας στην ανάπτυξη και λειτουργία τους. Είναι επομένως πιθανό, αυτά τα LRP4 αντισώματα να παίζουν παθογόνο ρόλο στην ALS, με ελκυστικές θεραπευτικές προοπτικές. Είναι ακόμη προς διερεύνηση οι πιθανές διαφορές μεταξύ

των αντι-LRP4 αντισωμάτων των μυασθενών και αυτών των ALS ασθενών, και η ερμηνεία της διαφορετικής παθογένειάς τους. Το εύρημα αυτό ωστόσο, προτρέπει σε λεπτομερέστερη αξιολόγηση της θετικής σε LRP4 αντισώματα μυασθένειας.

Η διάγνωση των αντι-LRP4 αντισωμάτων γίνεται πλέον σε εξειδικευμένα διαγνωστικά εργαστήρια.

V. Αντι-αγρίνη αυτοαντισώματα

Όπως ειπώθηκε, η αγρίνη είναι απαραίτητη για τη λειτουργία της LRP4, δηλαδή την ενεργοποίηση της MuSK και τέλος τη συσσωμάτωση των AChRs (Εικόνα 1). Τρεις πρόσφατες δημοσιεύσεις έδειξαν την παρουσία αντι-αγρίνη αντισωμάτων σε ορούς μερικών μυασθενών («οροαρνητικών» ή οροθετικών) (29-31). Η συχνότητά τους δεν είναι σαφής από τις πρώτες μελέτες και χρήζει διερεύνησης. Είμαστε στη διαδικασία ανάπτυξης ενός νέου διαγνωστικού για αντι-αγρίνη αντισώματα το οποίο στη συνέχεια θα χρησιμοποιήσουμε σε μια πολυκεντρική επιδημιολογική μελέτη των ασθενών με αυτά τα αντισώματα, καθώς και για τη διάγνωση ρουτίνας για την περαιτέρω μείωση των οροαρνητικών μυασθενών.

VI. Αυτοαντισώματα έναντι γραμμωτών μυϊκών ινών σε αντι-AChR-θετικούς ασθενείς

Περίπου τα 2/3 των μυασθενών έχουν θυμική υπερπλασία και ~10% έχουν θύμωμα (7). Σε πολλούς μυασθενείς με ή χωρίς θύμωμα αφαιρείται ο θύμωσ αδένας (όπως αναλύεται σε άλλο κεφάλαιο) με συχνή ύφεση ή βελτίωση της κλινικής κατάστασής τους. Επιπλέον της μαγνητικής τομογραφίας, η ανίχνευση

αντισωμάτων κατά ενδοκυτταρικών πρωτεϊνών των γραμμωτών μυϊκών ινών αποτελεί σοβαρή ένδειξη για την παρουσία θυμώματος. Οι πρωτεΐνες αυτές είναι η τιτίνη, ο υποδοχέας ρυανοδίνης (διάλυτος ασβεστίου στο ενδοπλάσματικό δίκτυο) και ο τασεοεξαρτώμενος διάλυτος καλίου Kv1.4 (32,33). Αν και είναι αμφίβολο ότι τα αντισώματα κατά αυτών των εσωτερικών πρωτεϊνών έχουν παθογόνο ρόλο, η χρησιμότητά τους για την ανίχνευση θυμώματος είναι πολύ σημαντική. Πολύ λίγα είναι γνωστά για τα αντισώματα κατά των διαύλων καλίου Kv1.4 και απ όσο γνωρίζουμε δε διατίθεται διάγνωση ρουτίνας γι αυτά. Τα αντισώματα κατά τιτίνης (συνήθως ανιχνευόμενα με ELISA) εμφανίζονται κυρίως σε AChR-θετικούς μυσασθενείς, και η ύπαρξή τους σε νέους ασθενείς κάτω των 40-45 ετών (early onset MG) αποτελούν ισχυρή ένδειξη παρουσίας θυμώματος. Η συνύπαρξη αντισωμάτων κατά τιτίνης και υποδοχέα ρυανοδίνης περαιτέρω ενισχύει την πιθανότητα παρουσίας θυμώματος.

VII. Αντι-τιτίνη αυτοαντισώματα ως νέος βιοδείκτης για την «οροαρνητική» μυσασθένεια

Με τις χρησιμοποιούμενες τεχνικές για αντι-τιτίνη αντισώματα (συνήθως ELISA), τέτοια αντισώματα ανιχνεύονται σχεδόν μόνο σε αντι-AChR οροθετικούς ασθενείς, με χρησιμότητα κυρίως για τη διάγνωση θυμώματος. Πρόσφατα αναπτύξαμε μια πολύ ευαίσθητη RIA για αντι-τιτίνη αντισώματα και με αυτήν ελέγξαμε 300 ορούς από τριπλά οροαρνητικούς μυσασθενείς από Ευρωπαϊκές κλινικές, 114 ορούς από υγιείς μάρτυρες και 30 ορούς από ασθενείς με περιφερικές νευροπάθειες (με αντισώματα κατά γαγγλιοσιδίων ή MAG). Παρατηρήσαμε ότι ~13% των οροαρνητικών μυσασθενών (αλλά κανείς από τους 144 μάρτυρες) έχουν αντι-τιτίνη αντισώματα (Ch. Stergiou, V. Zouvelou, J. Tzartos et al., αδημοσίευτα αποτελέσματα). Ελπίζουμε ότι αυτή η RIA θα αποτελέσει ένα νέο δυναμικό διαγνωστικό για τους μέχρι χθες οροαρνητικούς μυσασθενείς.

Συμπερασματικά

Ένα σημαντικό πρόβλημα στη διάγνωση της μυσασθένειας και στη διαφορική διάγνωση ασθενειών με παρόμοια συμπτώματα, είναι ότι σε αρκετούς μυσασθενείς δεν ανιχνεύονται ειδικά αυτοαντισώματα. Η πρόσφατη ανάπτυξη νέων διαγνωστικών, η ανακάλυψη νέων αυτοαντιγόνων (LRP4 και αγρίνη) και η εφαρμογή τους στη διάγνωση «ρουτίνας» έχουν μειώσει δραστικά την «ορο-αρνητική» μυσασθένεια. Η ανακάλυψη των νέων αυτοαντιγόνων ελπίζεται ότι θα συμβάλει και στον αγώνα για την ανάπτυξη ειδικών θεραπευτικών αγωγών για τη μυσασθένεια.

Βιβλιογραφία

1. Hurst R, Rollema H, Bertrand D. Nicotinic

acetylcholine receptors: from basic science to therapeutics. *Pharmacol Ther.* 2013 Jan;137(1):22-54. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.08.012.

2. Li SX, Huang S, Bren N, Noridomi K, Dellisanti CD, Sine SM, Chen L. Ligand-binding domain of an $\alpha 7$ -nicotinic receptor chimera and its complex with agonist. *Nat Neurosci.* 2011 Sep 11;14(10):1253-9. doi: 10.1038/nn.2908.
3. Zouridakis M, Giastas P, Zarkadas E, Chroni-Tzartou D, Bregestovski P and Tzartos SJ. Crystal structures of the free and antagonist-bound states of the extracellular domain of human $\alpha 9$ nicotinic receptor. 2014. *Nat. Struct & Mol. Biol.* doi:10.1038/nsmb.2900.
4. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985 Dec;48(12):1246-52.
5. Somnier FE. Clinical implementation of anti-acetylcholine receptor antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993 May;56(5):496-504.
6. Lefvert AK, Osterman PO. Newborn infants to myasthenic mothers: a clinical study and an investigation of acetylcholine receptor antibodies in 17 children. *Neurology.* 1983 Feb;33(2):133-8.
7. Drachman D. Myasthenia gravis. In: Rose N, Mackay I, eds. *The Autoimmune Diseases*, Third Edition, Academic Press, 1998; 31: 637-62.
8. Chan KH, Lachance DH, Harper CM, Lennon VA. Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2007 Nov;36(5):651-8
9. Tzartos, S. J., Hochschwender, S., Vasquez, P., and Lindstrom, J.. Passive transfer of experimental autoimmune myasthenia gravis by monoclonal antibodies to the main immunogenic region of the acetylcholine receptor. *J. Neuroimmunol.* 1987. 15, 185-194.
10. Fuchs S, Aricha R, Reuveni D, Souroujon MC. Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis: From immunochemical characterization to therapeutic approaches. *J Autoimmun.* 2014 Jun 23. pii: S0896-8411(14)00100-0. doi: 10.1016/j.jaut.2014.06.003. [Epub ahead of print]
11. Kordas G, Lagoumintzis G, Sideris S, Poulas K and Tzartos SJ. Direct proof of the in vivo pathogenic role of the AChR autoantibodies from myasthenia gravis patients. *PLOS-1.* 2014. Sep 26;9(9):e108327. doi: 10.1371/journal.pone.0108327.
12. Tzartos, S.J., Barkas, T., Cung, M. T., Mamelaki, A., Marraud, M., Orlewski et al. Anatomy of the antigenic structure of a large membrane autoantigen, the muscle-type nicotinic acetylcholine receptor. *Immunol. Rev.* 1998. 163, 89-120.
13. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis

- J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med*. 2001 Mar;7(3):365-8.
14. Kim N, Stiegler AL, Cameron TO, Hallock PT, Gomez AM, Huang JH et al. Lrp4 is a receptor for Agrin and forms a complex with MuSK. *Cell*. 2008 Oct 17;135(2):334-42. doi: 10.1016/j.cell.2008.10.002
 15. Trakas, N., Zisimopoulou, P., and Tzartos, S.J. Development of a highly sensitive diagnostic assay for muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) autoantibodies in myasthenia gravis. *J. Neuroimmunol*. 2011. 240-1: 79-86.
 16. Huijbers MG, Zhang W, Klooster R, Niks EH, Friese MB, Straasheijm KR et al. MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Dec 17;110(51):20783-8. doi: 10.1073/pnas.1313944110.
 17. Zouvelou V, Papathanasiou A, Koros C, Rentzos M, Zambelis T, Stamboulis E. Pure ocular anti-musk myasthenia under no immunosuppressive treatment. *Muscle Nerve*. 2013 Sep;48(3):464. doi: 10.1002/mus.23847.
 18. Poulas K, Koutsouraki E, Kordas G, Kokla A, Tzartos SJ. Anti-MuSK- and anti-AChR-positive myasthenia gravis induced by d-penicillamine. *J Neuroimmunol*. 2012 Sep 15;250(1-2):94-8. doi: 10.1016/j.jneuroim.2012.05.011. Epub 2012 Jun 9. PubMed PMID: 22683336.
 19. Zouvelou V, Kyriazi S, Rentzos M, Belimezi M, Micheli MA, Tzartos SJ, Stamboulis E. Double-seropositive myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2013, 47(3):465-6.
 20. Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, et al. IgG1 antibodies. to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain*. 2008;131:1940e52.
 21. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011;69:418-22.
 22. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, Ragheb S, Bealmear B, Lewis RA, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2012;69:445-51.
 23. Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma NC, Karakatsani A, Schalke B, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol* 2012;259:427-35.
 24. 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. *J. Autoimmunity*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2013.12.004>
 25. Zouvelou V, Zisimopoulou P, Rentzos M, Karandreas N, Evangelakou P, Stamboulis E, Tzartos SJ. Double seronegative myasthenia gravis with anti-LRP4 antibodies. *Neuromuscul Disord*. 2013 Jul;23(7):568-70.
 26. Tsigvoulis G, Dervenoulas G, Kokotis P, Zompola C, Tzartos J, Tzartos SJ, Voumvourakis KI. Double seronegative myasthenia gravis with low density lipoprotein-4 (LRP4) antibodies presenting with isolated ocular symptoms. 2014. *J. Neurol. Sci*. doi: 10.1016/j.jns.2014.09.013.
 27. Shen C, Lu Y, Zhang B, Figueiredo D, Bean J, Jung J, Wu H, et al. Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. *J Clin Invest*. 2013 Dec 2;123(12):5190-202. doi: 10.1172/JCI66039.
 28. Tzartos JS, Zisimopoulou P, Rentzos M, Karandreas N, Zouvelou V, Evangelakou P, et al. LRP4 antibodies in serum and CSF from amyotrophic lateral sclerosis patients. *Ann. Clin Transl Neurol*. Dec. 2013. doi: 10.1002/acn3.26.
 29. Cossins J, Belaya K, Zoltowska K, Konecny I, Maxwell S, Jacobson L. The search for new antigenic targets in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Dec;1275:123-8. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06833.x.
 30. Zhang B, Shen C, Bealmear B, Ragheb S, Xiong WC, Lewis RA et al. Autoantibodies to agrin in myasthenia gravis patients. *PLoS One*. 2014; 9(3):e91816. doi: 10.1371
 31. Gasperi C, Melms A, Schoser B, Zhang Y, Meltoranta J, Risson V et al. Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology*. 2014; 82(22):1976-83.
 32. Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies. *Arch Neurol*. 2000 Nov;57(11):1596-600.
 33. Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, Satoh T, Terayama Y, Suzuki N, Kuwana M. Classification of myasthenia gravis based on autoantibody status. *Arch Neurol*. 2007 Aug;64(8):1121-4.
- Ευχαριστίες:** Ευχαριστώ θερμά τους πολλούς συνεργάτες στα τρία εργαστήριά μας (στο Ε.Ι. Παστέρ, στο Πανεπιστήμιο Πατρών και στη Τζάρτος ΝευροΔιαγνωστική), στις συνεργαζόμενες Ελληνικές νευρολογικές κλινικές (Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αττικό Νοσοκομείο, Νοσοκομείο ΕΕΣ κ.α) και στις άνω των 10 κλινικών του εξωτερικού για την αποφασιστική συμβολή τους στις πρωτότυπες εργασίες που αναφέρονται σε αυτήν την ανασκόπηση (δημοσιευμένες ή μη). Οι πρωτότυπες εργασίες υποστηρίχθηκαν από προγράμματα της Ευρωπαϊκής Ένωσης, του MDA, του AFM, και της ΓΓΕΤ.

ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ

Ελισάβετ Χρόνη*

Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Πατρών

Περίληψη

Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος, που περιλαμβάνει δύο βασικές δοκιμασίες, έχει κυρίαρχο ρόλο στη διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με διαταραχή της νευρομυϊκής σύναψης. Η πρώτη δοκιμασία, των πολλαπλών ερεθισμών, είναι απλή στην εφαρμογή της και βασίζεται στο φαινόμενο της μείωσης του σύνθετου μυϊκού δυναμικού ενεργείας που παράγεται κάθε φορά σε μια σειρά 10 διαδοχικών ηλεκτρικών ερεθισμών σε ασθενείς με μυασθένεια. Παθολογική θεωρείται η δοκιμασία εάν το ποσοστό μείωσης του ύψους μεταξύ του 1ου και του μικρότερου από τα επόμενα δυναμικά είναι μεγαλύτερο από 10-15%. Αντίθετα, μετά από άσκηση ή τετανικό ερεθισμό αύξηση του ύψους του δυναμικού $\geq 100\%$ αποτελεί ένδειξη μυασθενικού συνδρόμου. Η ειδικότητα της είναι 95%, ενώ η ευαισθησία της 80% στη γενικευμένη και $< 50\%$ στην οφθαλμική μυασθένεια. Τα αποτελέσματα επηρεάζονται από την χορήγηση πυριδοστιγμίνης, τη θερμοκρασία του άκρου και τον εξεταζόμενο μυ, πιο ευαίσθητοι θεωρούνται οι κεντρομελικοί και οι μύς του προσώπου. Η δεύτερη δοκιμασία, της μονήρους μυϊκής ίνας, εξετάζει ένα ζεύγος δυναμικών τα οποία οφείλονται σε διέγερση δύο μυϊκών ινών που ανήκουν στην ίδια κινητική μονάδα και οφείλουν να εμφανίζονται με σταθερή μεταξύ τους χρονική σχέση. Σε μια μακρά σειρά εκφορτίσεων, η διακύμανση στο χρόνο της εμφάνισης των δυναμικών της 2ης ίνας ενός ζεύγους ονομάζεται jitter, η αύξηση του οποίου χαρακτηρίζει προ- και μετασυναπτικές διαταραχές. Η ευαισθησία της μεθόδου συμπεριλαμβανομένης της οφθαλμικής μυασθένειας κυμαίνεται μεταξύ 94 και 99%. Η τεχνική είναι χρονοβόρα, απαιτεί εξάσκηση του νευροφυσιολόγου, χρήση βελονοειδούς ηλεκτροδίου και συλλογή φυσιολογικών δεδομένων αναλόγως της ηλικίας του ατόμου και του μύς που συνήθως είναι ο κοινός εκτείνων τους δακτύλους, ο σφιγκτήρ των βλεφάρων και ο μετωπιαίος.

Λέξεις ευρετηρίου: Νευροφυσιολογία, δοκιμασία πολλαπλών ερεθισμών, ηλεκτρομυογράφημα, δοκιμασία μονήρους μυϊκής ίνας, σύνθετο μυϊκό δυναμικό ενεργείας, δυναμικά τελικής κινητική πλάκας

* Καθηγήτρια Νευρολογίας.

NEUROPHYSIOLOGICAL INVESTIGATION OF DISORDERS OF NEUROMUSCULAR TRANSMISSION

Elisabeth Chroni*, MD, PhD

Department of Neurology, University of Patras, Greece

Abstract

Neurophysiological study is essential for the diagnosis of myasthenia gravis or other diseases of neuromuscular junction. This article reviewed the basic principles of two main methods, repetitive nerve stimulation (RNS) and single-fiber electromyography (SF-EMG). RNS is the most frequently performed method. In patients with myasthenia, depolarization of some muscle fibers fails resulting in decremental muscle response during consecutive electrical nerve stimuli, at a frequency of 1-5Hz. An amplitude decrement of 10-15% between the 1st compound muscle action potential and the smallest of the subsequent 4th to 9th potentials is considered abnormal. Tetanic stimulation and voluntary exercise are provocative techniques which enhance the diagnostic yield of RNS. Unlike the findings in myasthenia, a post-activation or post-tetanic facilitation of compound muscle action potential by more than 100% is indicative of myasthenic syndrome. Specificity is close to 95%, whereas sensitivity is relative low (80% in generalized myasthenia, less than 50% in ocular myasthenia and 85% in myasthenic syndrome). Limb temperature and treatment with pyridostigmine can affect the results. Clinically affected muscles, particularly facial and proximal limb muscles are selected for this test. SFEMG is technically more difficult, time consuming and dependent on

the skill of the neurophysiologist. It requires the use of a needle electrode to record a pair of action potentials of 2 single muscle fibers belonging to the same motor unit. During consecutive discharges, the variability of interpotential interval in a pair is called jitter. Increased jitter (occasionally with impulse blocking) is suggestive of a neuromuscular fiber transmission defect. Twenty pairs of fibers should be examined in a muscle and the commonly selected muscles for this examination include the extensor digiti communis, the frontalis and the orbicularis oculis. Normal jitter values vary considerably, depending on the type of needle used (SF or classical concentric), muscle examined, subject's age, methodology applied (voluntary muscle activation or intramuscular, axonal stimulation). Treatment with pyridostigmine does not normalize SFEMG results and serial measurements of jitter can be useful in following the course of disease. Compared to RNS, SF-EMG has a lower specificity since it can be positive in pre and post synaptic disorders as well as in other neuromuscular diseases, but its sensitivity is particularly high, 94 to 99% even in ocular myasthenia. In other words, normal jitter in a weak muscle excludes the possibility of neuromuscular junction disorder.

Key words: Repetitive nerve conduction test; needle electromyography; single-fiber electromyography; end-plate potentials; compound muscle action potentials; jitter

* Professor of Neurology.

Η ηλεκτροφυσιολογική εξέταση είναι απαραίτητη στην παρακλινική διερεύνηση των παθήσεων της νευρομυϊκής σύναψης. Απεικονίζει την λειτουργία της σύναψης τη δεδομένη χρονική στιγμή της εξέτασης, γι αυτό τα ευρήματα της είναι ευμετάβλητα επηρεαζόμενα από την βαρύτητα της κλινικής εικόνας, τη φαρμακευτική αγωγή και εξωγενείς παράγοντες όπως η θερμοκρασία.

Φυσιολογία της νευρομυϊκής διαβίβασης

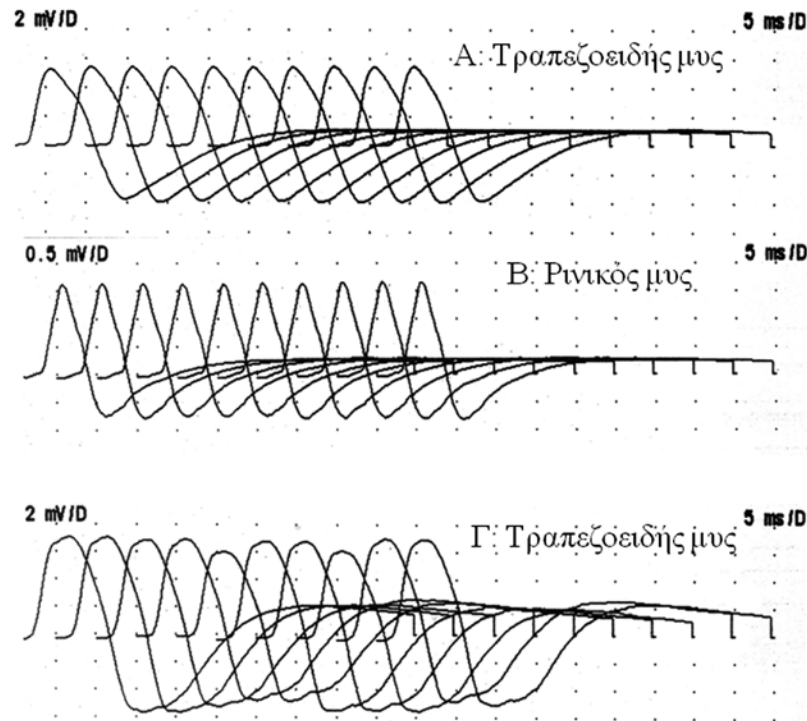
Όταν ένας κινητικός νευράξονας διεγείρεται είτε εκούσια είτε με ηλεκτρικό ερεθισμό, ένα κύμα εκπόλωσης οδεύει προς τις τελικές νευρικές απολήξεις του όπου μέσω ενός περίπλοκου μηχανισμού προκαλεί την ελευθέρωση κβάντων ακετυλοχολίνης (ACh) στη συναπτική σχισμή. Η ACh προσλαμβάνεται από ειδικούς υποδοχείς στην περιοχή της τελικής κινητικής πλάκας των μυϊκών ινών προκαλώντας τοπικά εκπόλωση της μυϊκής μεμβράνης και σχηματισμό των δυναμικών της τελικής κινητικής πλάκας (End Plate Potentials – EPPs). Εάν ένα EPP είναι αρκετό ισχυρό τότε το κύμα εκπόλωσης εξαπλώνεται και προς τα δύο άκρα της μυϊκής ίνας δημιουργώντας το δυναμικό ενεργείας (Action Potential – AP) της μυϊκής μεμβράνης που ακολουθείται από την ηλεκτρομηχανική σύζευξη και την μυϊκή συστολή. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο λόγος EPP προς τον ουδό του AP ονομάζεται συντελεστής ασφαλείας και είναι αρκετά υψηλός ώστε κάθε νευρική διέγερση να οδηγεί σε μυϊκή σύσπαση. Σε παθήσεις της νευρομυϊκής σύναψης ο συντελεστής ασφαλείας είναι μειωμένος. Υπάρχει δηλαδή καθυστέρηση στο χρόνο που χρειάζονται τα EPPs να φθάσουν τον ουδό του AP μιας μυϊκής ίνας, ενώ σε μερικές περιπτώσεις δεν τον φθάνουν ποτέ, συνεπώς δεν δημιουργείται AP. Το σύνθετο μυϊκό δυναμικό ενεργείας (CMAP) που καταγράφεται με επιφανειακό ηλεκτρόδιο μετά από ερεθισμό ενός περιφερικού νεύ-

ρου αποτελείται από το αλγεβρικό άθροισμα των APs όλων των μυϊκών ινών που διεγείρονται από το νεύρο αυτό. Η αποτυχία ή η καθυστέρηση εμφάνισης AP σε κάποιες μυϊκές ίνες έχουν σαν αποτέλεσμα χαρακτηριστικές αλλαγές του CMAP (1). Συμπερασματικά, η διαταραχή της σχέσης EPP και ουδού AP χαρακτηρίζει τις παθήσεις της νευρομυϊκής σύναψης και αποτελεί τη βάση για την νευροφυσιολογική μελέτη των παθήσεων αυτών. Δύο είναι οι κύριες δοκιμασίες που εφαρμόζονται στην κλινική πράξη.

I. Δοκιμασία πολλαπλών ερεθισμών

Αρχές βασικής δοκιμασίας

Σε υγιή άτομα, μια σειρά 10 ηλεκτρικών υπερμέγιστων ερεθισμών ενός περιφερικού νεύρου με συχνότητα 1-5Hz (συνήθως 3Hz) οδηγεί στην παραγωγή CMAPs με σταθερή μορφολογία, ύψος και εμβαδόν (εικόνα 1). Όταν ο παράγοντας ασφαλείας είναι μειωμένος όπως στη μυασθένεια, αποτυγχάνει η εκπόλωση μερικών μυϊκών ινών γεγονός που προκαλεί μείωση του CMAP. Υπολογίζεται το ποσοστό μείωσης του ύψους (ισοηλεκτρική γραμμή-αρνητική κορυφή) μεταξύ του 1^{ου} και του μικρότερου από τα επόμενα CMAPs που συνήθως είναι το 4^ο ή το 6^ο. Παθολογική θεωρείται η δοκιμασία αν διαπιστωθεί μείωση ≥ 10 ή 15% (2). Τα τελευταία (8^ο-10^ο) CMAPs συνήθως επανακτούν ένα μικρό ποσοστό του αρχικού ύψους έτσι ώστε όταν καταγραφούν τα 10 δυναμικά σε οριζόντια σειρά το ένα δίπλα στο άλλο η γραμμή που ενώνει τις αρνητικές κορυφές τους έχει σχήμα "U" ή «σέλλης» (εικόνα 2) (1, 2). Το φαινόμενο της μερικής βελτίωσης του ύψους στο τέλος της σειράς οφείλεται σε ενεργοποίηση των κβάντων ACh λόγω των αρχικών προκλητών συσπάσεων του εξεταζόμενου μυ. Σε βαριά μυασθένεια μπορεί να εμφανιστεί συνεχής πτώση του δυναμικού (εικόνα 3). Στο προσυναπτικό Lambert-Eaton σύνδρομο (LES) το αρχικό CMAP έχει



ΕΙΚΟΝΑ 1. Όλες οι νευροφυσιολογικές μετρήσεις που παρουσιάζονται έγιναν σε ηλεκτρομυογράφο Keypoint Medtronic-Dantec Electronics. Δοκιμασία πολλαπλών ερεθισμών σε υγιή άτομα. Οι καταγραφές Α και Β έγιναν με συχνότητα 3Hz υπερμέγιστου ερεθισμού, δηλαδή 20% μεγαλύτερη ένταση ρεύματος από το επίπεδο που απαιτείται ώστε να διεγερθούν όλες οι νευρικές ίνες του παραπληρωματικού και προσωπικού νεύρου αντίστοιχα. Διαπιστώνεται μικρή μόνο διακύμανση, <5%, του ύψους και εμβადού του CMAP. Στη καταγραφή Γ δεν χρησιμοποιήθηκε υπερμέγιστος ερεθισμός με αποτέλεσμα διακύμανση του ύψους ανάλογο με τον αριθμό των νευρικών ινών που διεγείρονται σε κάθε ερεθισμό και συνεπώς των αντιστοίχων μυϊκών ινών που συμμετέχουν στο CMAP. Σε σύγκριση με πρώτο στη σειρά δυναμικό, το ποσοστό μείωσης φθάνει στο 15% στο 4ο, πέφτει στη συνέχεια και φθάνει πάλι στο 15% στο 8ο δυναμικό της σειράς (τεχνικά λανθασμένη καταγραφή).

μειωμένο ύψος λόγω αποτυχίας δημιουργίας αρκετών APs. Στο σύνδρομο αυτό, ερεθισμός με συχνότητα 2-3Hz δείχνει ποσοστό μείωσης μεταξύ του πρώτου και των επόμενων CMAPs ανάλογο ή μικρότερο αυτού της μυασθένειας. Πρόσφατα εκφράστηκε η άποψη ότι αν σε μια σειρά CMAPs το ύψος τους ακολουθεί συνεχή προοδευτική μείωση τότε πιθανότερα πρόκειται για LES παρά για μυασθένεια, και σε περίπτωση μυασθένειας είναι πιθανότερο να βρεθούν θετικά αντι-MuSK αντισώματα (3). Σε κάθε εξέταση, για να εξασφαλιστεί η επαναληψιμότητα των ευρημάτων, η σειρά των 10 ερεθισμών επαναλαμβάνεται 3 φορές με μεσοδιάστημα 1 λεπτού.

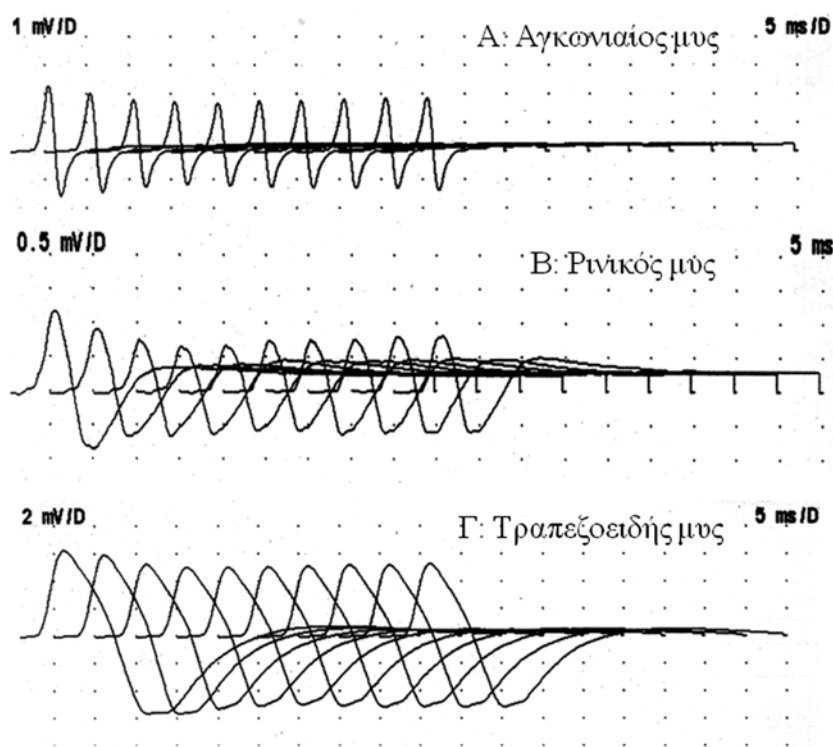
Η βασική εξέταση συμπληρώνεται με τις τεχνικές ενεργοποιήσεις:

1. Άσκηση: μέγιστη εκούσια σύσπαση διάρκειας 10-90 sec αναλόγως της βαρύτητας της νόσου, αν και τελευταίως προτάθηκε η άσκηση 60 sec ως πιο αποτελεσματική στην αποκάλυψη μυασθενικής εξάντλησης (4).

2. Τετανικός ερεθισμός 30-50Hz διάρκειας 20 sec που όμως είναι μη καλά ανεκτός από τους περισ-

σότερους εξεταζόμενους και στην πράξη η εκούσια σύσπαση είναι προτιμυτέα.

Μελετώνται δύο φαινόμενα, η *μετά άσκηση ή μετατετανική ευόδωση* που διαρκεί 1-2 λεπτά και αποδίδεται σε ενεργοποίηση των άμεσων αποθηκών ACh σε συνδυασμό με αυξημένη συγκέντρωση ασβεστίου γύρω από νευρικές απολήξεις. Σε ασθενείς με μυασθένεια, εάν στο χρονικό αυτό διάστημα επαναληφθεί η αρχική δοκιμασία των 10 ερεθισμών συχνότητας 2-3Hz διαπιστώνεται ότι η μείωση του ύψους του CMAP που τυχόν είχε καταγραφεί, τώρα δεν είναι τόσο εμφανής ή απουσιάζει τελείως. Ακολουθεί η *μετά άσκηση ή μετατετανική εξάντληση* όπου λόγω της μειωμένης ελευθέρωσης ACh για τα επόμενα 2-4 λεπτά το ποσοστό μείωσης του ύψους του CMAP εμφανίζεται εδώ μεγαλύτερο. Ειδικά για το LES η εκούσια άσκηση για έλεγχο της ευόδωσης δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα 10-20sec για να μην εξαντληθούν τα αποθέματα ACh. Αύξηση του ύψους του CMAP $\geq 100\%$ (επίσης προτείνεται όριο $\geq 60\%$) (5) αποτελεί ένδειξη προσυναπτικής διαταραχής, αν και μικρότερο ποσοστό ευόδωσης παρατηρείται επίσης στη μυασθένεια. Οφείλεται στο γεγονός ότι περισσότερα



ΕΙΚΟΝΑ 2. Καταγραφές με συχνότητας ερεθισμάτων 3Hz σε τρεις ασθενείς με μυασθένεια και αντι-AChR θητικά. Α: γυναίκα 35 ετών με οφθαλμική νόσο κλινικά και τον αγκωνιαίο τον μόνο μυ του κορμού με θετική δοκιμασία. Το 4ο και 6ο δυναμικό έχουν μείωση ύψους σε σύγκριση με το πρώτο 25% και 24% αντίστοιχα. Β: γυναίκα 25 ετών με ιστορικό 6 μηνών «εγκάρσιου χαμόγελου» και δυσκαταπόσις. Μέγιστη μείωση 45% στο 4ο δυναμικό. Γ: άνδρας 56 ετών με γενικευμένη μυασθένεια και δύσπνοια. Αν και είχε τη σοβαρότερη κλινική εικόνα από τους 3 ασθενείς το ποσοστό μείωσης δεν ξεπερνούσε το 20% στο 4ο δυναμικό. Μια μικρή ανάκτηση του ύψους παρατηρείται στα τελευταία στη σειρά δυναμικά δίνοντας την εικόνα του 'U'.

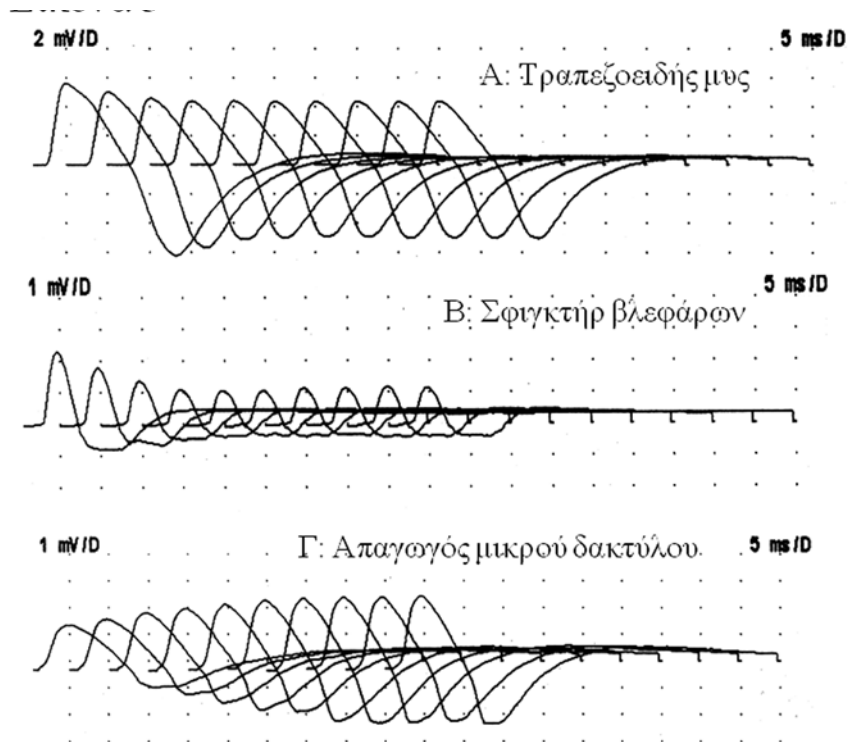
EPPs φθάνουν στον ουδό των APs και περισσότερες μυϊκές ίνες συμβάλλουν στο CMAP. Σε LES σειρά 10 ερεθισμών υψηλής συχνότητας, 20-30Hz, δείχνει αξιοσημείωτη, προοδευτική αύξηση του ύψους των CMAPs (εικόνα 3). Σύντομη δοκιμασία για LES (εφαρμοζόταν από τον αείμνηστο Prof. John Newsom-Davis, προσωπική επικοινωνία): καταγραφή CMAP από απαγωγό του μικρού δακτύλου μυ με υπερμέγιστο ερεθισμό του ωλένιου νεύρου. Εκούσια άσκηση 10sec και άμεσα καταγραφή 2^ο CMAP. Αν το ύψος του 2^ο δεν είναι τουλάχιστον διπλάσιο του 1^ο τότε η δοκιμασία είναι αρνητική (6). Σε υγιή άτομα η διακύμανση του ύψους των CMAPs στις διάφορες δοκιμασίες δείχνει αμελητέα διακύμανση.

Μεθοδολογικά στοιχεία και συνθήκες της δοκιμασίας

Μυς που εξετάζονται είναι οι κλινικά προσβεβλημένοι, κεντρομελικοί και του προσώπου, δευτερευόντως δε αυτοί που μπορούν εύκολα να ακινητοποιηθούν. Συνήθως επιλέγονται ο σφιγκτήρ των βλεφάρων, ο ρινικός, η άνω μοίρα του τραπεζοειδούς, ο δελτοειδής καθώς και ο αγκωνιαίος μυς, ο οποίος θεωρείται

ιδιαίτερα ευαίσθητος (7). Σε υποψία μυασθενικού συνδρόμου προτείνεται ο απαγωγός του μικρού δακτύλου μυς. Σε κάθε ασθενή εξετάζονται τουλάχιστον 3 μυς. Το ηλεκτρόδιο καταγραφής είναι επιφανειακό με τον ενεργό πόλο πάνω στη γαστέρα του μύος και την πόλο αναφοράς στον τένοντα του. Σημαντικό ρόλο παίζει η ακινητοποίηση του άκρου ή της κεφαλής κυρίως σε ερεθισμό υψηλής συχνότητας ώστε να ελαχιστοποιηθούν τα παράσιτα κίνησης. Εάν η δοκιμασία είναι τεχνικώς ορθή (δηλαδή δεν μετατοπίζεται η ισοηλεκτρική γραμμή) η μεταβολή του εμβადού πρέπει να ακολουθεί αυτή του ύψους. Είναι γνωστό ότι αμέσως μετά σύντομη μεγάλης έντασης άσκηση ή σε ερεθισμό συχνότητας $\geq 10\text{Hz}$ το ύψος του CMAP μπορεί να αυξηθεί λόγω συγχρονισμού των APs και όχι αύξηση του αριθμού τους, φαινόμενο γνωστό ως *ψευδο-ευόδωση*. Στην περίπτωση αυτή προτείνεται να λαμβάνεται υπ' όψιν το εμβαδόν αντί για το ύψος.

Παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα: *Θερμοκρασία*, η μείωση της ευοδώνει την νευρομυϊκή διαβίβαση μέσω επίδρασης σε προ και μετασυναπτικούς μηχανισμούς (2). Σε αυτή την αρχή βασίζεται η κλινική δοκιμασία του πάγου



ΕΙΚΟΝΑ 3. Α: γυναίκα 55 ετών με ιστορικό γενικευμένης μυασθένειας από 15 ετίας, κλινικά σε ύφεση. Η δοκιμασία (3Hz) δείχνει άμεση πτώση του ύψους του 2ου CMAP κατά 10% ενώ παραμένει μειωμένο μέχρι και το 10ο όπου η πτώση είναι 20%. Β: γυναίκα 22 ετών με οφθαλμική μυασθένεια και υπερπλασία θύμου, όπου η πτώση του ύψους είναι 22% ήδη στο 2ο φθάνει το 54% στο 6ο και καταλήγει με μείωση 50% στο 10ο CMAP (3Hz). Γ: άνδρας 67 ετών με μικροκυτταρικό νεόπλασμα πνεύμονος και εύκολη κόπωση. Δοκιμασία υψηλής συχνότητας (15Hz), που έγινε καλώς ανεκτή από τον ασθενή, έδειξε αύξηση ύψους 80%, εύρημα συμβατό με LES.

(8). Είναι λοιπόν σημαντικό η θερμοκρασία στο εξεταζόμενο άκρο να διατηρείται στους 34°C. *Φάρμακα*, σε ιδανικές συνθήκες η νευροφυσιολογική εξέταση πρέπει να προηγείται της φαρμακευτικής αγωγής, σε αντίθετη περίπτωση οι αναστολείς ακετυλοχολινεσταράσης πρέπει να διακοπούν 2 τουλάχιστον ημέρες (λίγες ώρες δεν αρκούν) πριν την εξέταση.

Συμβολή της μεθόδου

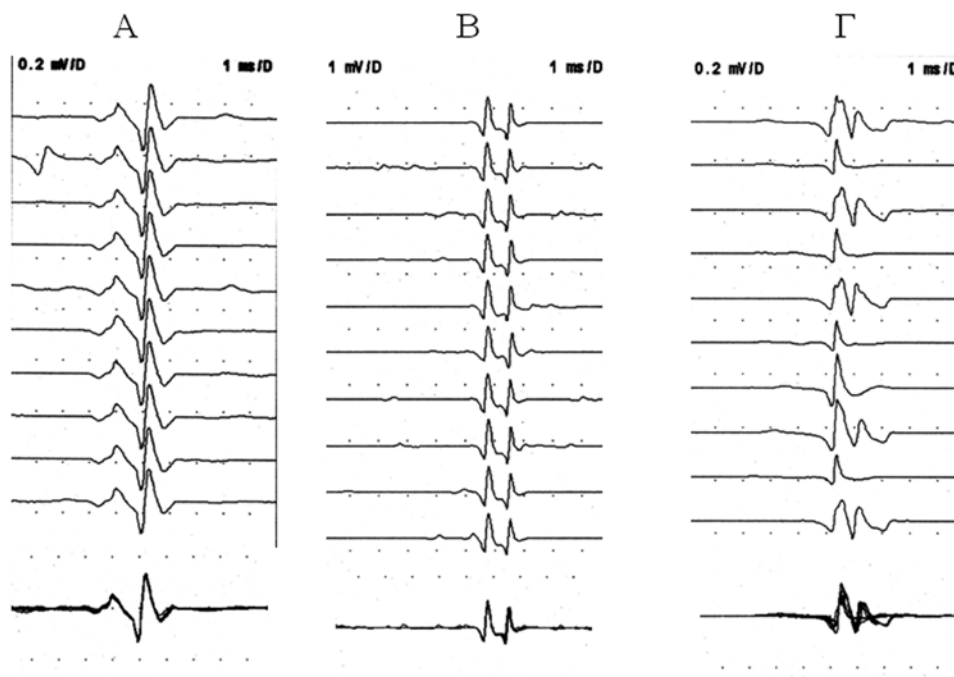
- Η ειδικότητα είναι υψηλή 95%, ενώ η ευαισθησία περίπου 80% στη γενικευμένη μυασθένεια, <50% στην οφθαλμική μυασθένεια, 85% στο LES (9).
- Η μέθοδος διακρίνει την προσυναπτική από την μετασυναπτική διαταραχή.
- Τα παθολογικά ευρήματα της δοκιμασίας πολλαπλών ερεθισμών υποχωρούν εντός λίγων ημερών μετά την έναρξη χορήγησης στεροειδών. Σε μελέτες παρακολούθησης υπάρχουν ασθενείς με μυασθένεια που έχουν μόνιμα παθολογική δοκιμασία αν και κλινικά βρίσκονται σε ύφεση. Σε ασθενείς οι οποίοι σε επανειλημμένες ηλεκτροφυσιολογικές εξετάσεις είχαν φυσιολογικά ευρήματα, η αιφνίδια εμφάνιση παθολογικού ποσοστού μείωσης του CMAP συμβαδίζει ή προοιωνίζει κλινική υποτροπή.

- Σε ασθενείς με μυασθένεια υπό αγωγή με υψηλή δόση πυριδοσιγμίνης μετά το 1^ο CMAP μπορεί να καταγραφούν επιπρόσθετες εκφορτίσεις (extra-discharges) διάρκειας 5-20 ms, σηματοδοτώντας επερχόμενη χολινεργική κρίση.
- Η τεχνική είναι απλή, εφαρμόζεται σε όλα τα νευροφυσιολογικά εργαστήρια και είναι εξέταση «πρώτης γραμμής» (1, 10).

II. Δοκιμασία μονήρους μυϊκής ίνας (S-F EMG)

Βασικές αρχές μεθόδου

Εξετάζει τη συγχρονισμένη λειτουργία των μυϊκών ινών μιας κινητικής μονάδας (Κ.Μ.) και αναπτύχθηκε στη Σουηδία από τον καθηγητή Erik Stålberg (11). Συγκριμένα, σε κάθε εκφόρτιση ενός νευρώνα-νευράξονα (εκούσια ή προκλητή), με ειδικό ηλεκτρόδιο καταγραφής (αναλύεται πιο κάτω) απεικονίζονται ταυτόχρονα τα δυναμικά μεμονωμένων μυϊκών ινών που ανήκουν στην κινητική μονάδα του νευρώνα αυτού. Ο νευροφυσιολόγος βρίσκει κατ' αρχάς ένα ζεύγος δυναμικών τα οποία οφείλονται σε διέγερση δύο μυϊκών ινών που ανήκουν στην ίδια Κ.Μ. και οφείλουν να εμφανίζονται με σταθερή μεταξύ τους χρονική σχέση κάθε φορά



ΕΙΚΟΝΑ 4. Όλες οι καταγραφές της εξέτασης μονήρους μυϊκής ίνας που παρουσιάζονται έγιναν με ομοκεντρική βελόνα μιας χρήσεως προοριζόμενη για μύς προσώπου (facial needle) και με εκούσια σύσπαση του εξεταζόμενου μύος. Στο επάνω μέρος κάθε καταγραφής σειρά διαδοχικών εκφορτίσεων ενώ στο κάτω μέρος η υπέρθεση (superimposition) των ίδιων εκφορτίσεων. Α: φυσιολογική καταγραφή από τον κοινό εκτείνοντα τους δακτύλους μυ, jitter (MCD) 19μs. Β: καταγραφή από τον σφιγκτήρα του βλεφάρου μυ, jitter 27μs, τιμή που παραμένει εντός φυσιολογικών ορίων. Γ: καταγραφή από κοινό εκτείνοντα τους δακτύλους μυ με jitter 165μs, ψευδώς θετικό αποτέλεσμα λόγω λανθασμένης τεχνικής. Το δυναμικό οδηγός δεν είναι το ίδιο σε όλες τις εκφορτίσεις, πρόκειται δύο διαφορετικά δυναμικά τα οποία εναλλάσσονται, συχνό πρόβλημα με τη χρήση ομοκεντρικής βελόνας.

που ο κινητικός νευρώνας στέλνει μια ώση προς την νευρομυϊκή σύναψή τους. Ακολουθώντας, επιλέγει ένα δυναμικό ως οδηγό (trigger) και εξετάζει εάν σε διαδοχικές εκφορτίσεις του νευρώνα το δυναμικό της 2^{ης} μυϊκής ίνας διατηρεί ή όχι την σταθερή χρονική σχέση του με το δυναμικό της 1^{ης} μυϊκής ίνας που ορίστηκε ως οδηγός (εικόνα 4). Σε μια καταγραφή μπορούμε να έχουμε και περισσότερες από δύο ίνες, μέχρι επτά, που ανήκουν όλες στην ίδια Κ.Μ. και εξετάζεται η χρονική διακύμανση τους πάντα με γνώμονα το δυναμικό που έχει οριστεί ως οδηγός (εικόνα 5).

Σε μια μακρά σειρά εκφορτίσεων (συνήθως 50 ή 100), η διακύμανση της εμφάνισης των δυναμικών της 2^{ης} ίνας ονομάζεται jitter και εκτιμάται με την παράμετρο Mean value of Consecutive Differences (MCD).

$MCD = (|IPI_1 - IPI_2| + |IPI_2 - IPI_3| + \dots + |IPI_{n-1} - IPI_n|) / (n - 1)$, όπου IPI είναι το διάστημα μεταξύ δυναμικών ενός ζεύγους μυϊκών ινών και n ο αριθμός των εκφορτίσεων.

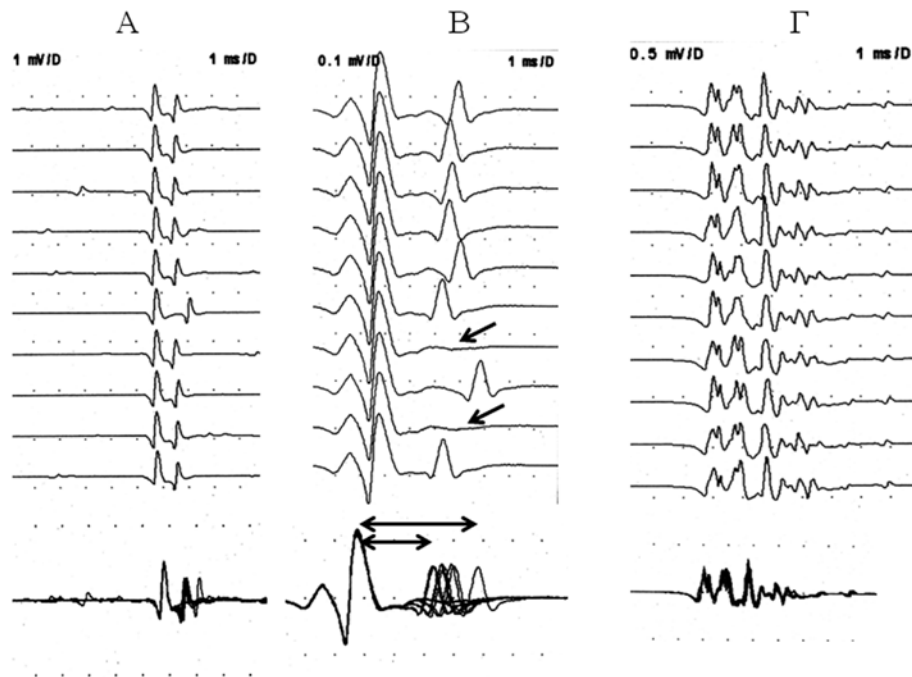
Σε μερικές περιπτώσεις το IPI μπορεί να επηρεάζεται από μεταβολές στον ρυθμό εκφορτίσεων. Για να απαλειφθεί η επίδραση αυτού του παράγοντα, τα IPI κατατάσσονται σε αύξουσα σειρά με βάση τα προηγούμενα μεσοδιαστήματα εκφορτίσεων και εξ' αυτών υπολογίζεται η Mean Shorted-data Difference

(MSD). Σε κάθε εξέταση υπολογίζεται ο λόγος MCD/MSD και αν είναι >1.25 τότε χρησιμοποιείται το MSD για την εκτίμηση του Jitter. Γενικά η μικρότερη τιμή μεταξύ MCD και MSD λαμβάνεται υπ' όψιν. Ένα άλλο σημαντικό εύρημα είναι το *blocking*, δηλαδή όταν στη σειρά των εκφορτίσεων υπάρχει μια ή περισσότερες στις οποίες το πρώτο δυναμικό δεν ακολουθείται από το δεύτερο σηματοδοτώντας έτσι την αποτυχία της νευρομυϊκής μεταβίβασης στην συγκεκριμένη μυϊκή ίνα. Το φαινόμενο αυτό εμφανίζεται συνήθως όταν το jitter είναι >100μs (εικόνα 5).

Σε κάθε μυ πρέπει να εκτιμηθούν τουλάχιστον 20 ζεύγη δυναμικών. Υπολογίζονται οι εξής παράμετροι: 1. ο μέσος όρος του jitter όλων των ζευγών 2. ποσοστό ζευγών με αυξημένο jitter (10% θεωρείται φυσιολογικό). 3. ποσοστό ζευγών με blocking (0% σε φυσιολογικούς μύς).

Μύς όπου εφαρμόζεται η εξέταση

Συνήθως εξετάζονται ο κοινός εκτείνων τους δακτύλους, ο σφιγκτήρ των βλεφάρων, ο μετωπιαίος. Λιγότερο συχνά εάν απαιτηθεί γίνεται μελέτη του σφιγκτήρος του στόματος, βραχιονοκερκιδικού, δελτοειδούς, δικέφαλου βραχίονιου, 1 ραχιαίου μεσόστεου,



ΕΙΚΟΝΑ 5. Α: καταγραφή από τον σφιγκκτήρα βλεφάρου μυ σε ασθενή με οφθαλμική μυασθένεια, το jitter για αυτό το ζεύγος ινών είναι 49 μ s (ανώτερο φυσιολογικό όριο για αυτόν τον μυ, αυτή την τεχνική και τα μεμονωμένα ζεύγη είναι 38 μ s). Β: καταγραφή από τον κοινό εκτείνοντα τους δακτύλους μυ με πολύ αυξημένη διακύμανση του διαστήματος μεταξύ των δυναμικών του ζεύγους, jitter 124 μ s και blocking, το οποίο σημειώνεται με μονά βέλη. Με διπλά βέλη σημειώνεται στην υπέρθεση των ζευγών η μεγαλύτερη και μικρότερη απόσταση του δυναμικού της δεύτερης μυϊκής ίνας από το δυναμικό της πρώτης που λαμβάνεται ως οδηγός. Γ: καταγραφή από τον πρόσθιο κνημιαίο μυ, αναδεικνύοντας αστάθεια μιας πολυφασικής κινητικής μονάδας σε επανανεύρωση. Η αλλαγή στη μορφολογία των δυναμικών και το αυξημένο (το jitter των τριών ζευγών είναι 39, 51 και 95 μ s) δεν αποτελεί πάντα ένδειξη πάθησης νευρομυϊκής σύναψης.

τερακεφάλου μηριαίου (έξω πλάτυ), πρόσθιου κνημιαίου. Κανένας μύς δεν είναι περισσότερο πιθανόν σε σύγκριση με άλλους να δείξει παθολογικά ευρήματα σε όλους τους ασθενείς. Η επιλογή μύος πρέπει να γίνεται ανά περίπτωση, με γνώμονα την κλινική εικόνα. Σε κάθε ασθενή μελετώνται ένας, δεύτερος και αν χρειαστεί τρίτος μύς.

Μεθοδολογικές παραλλαγές

1. Ηλεκτρόδιο καταγραφής: α. η κλασική μέθοδος απαιτεί ειδικά κατασκευασμένη βελόνα S-F. Αποτελείται από μεταλλικό κυλινδρικό σωληνίσκο, το εσωτερικό του οποίου διατρέχουν 1-14 σύρματα πλάτινας, και ο οποίος φέρει έξοδο διαμέτρου 0.0005 mm² στο πλάι και σε απόσταση 5 mm από την κορυφή του. Συνδυάζοντας φίλτρο χαμηλών συχνοτήτων στα 500Hz, με την ειδική βελόνα S-F καταγράφεται δυναμικό μεμονωμένης μυϊκής ίνας χωρίς παρεμβολές από άλλα δυναμικά απομακρυσμένων μυϊκών ινών. Το ηλεκτρόδιο αυτό λόγω υψηλού κόστους είναι πολυαπλών χρήσεων. Πρόσφατα γίνεται προσπάθεια παραγωγής βελόνας S-F μιας χρήσεως (προσωπική επικοινωνία με Prof. Erik Stålberg). β. για πλήρη ασφάλεια από τυχόν μολύνσεις πολλοί ηλεκτρομυογραφιστές

εφαρμόζουν την εξέταση με την συνήθη ομοκεντρική βελόνα μιας χρήσεως (12, 13). Προτιμάται η ομοκεντρική που προορίζεται για μελέτη μυών προσώπου, η οποία έχει μικρότερη διάμετρο, περίπου 0.30 mm αντί για τη συνήθη διάμετρο των 0.46 mm, και ελλειπτική επιφάνεια εξόδου στην κορυφή της εμβადού 0.019 mm². Για την πραγματοποίηση της εξέτασης με την ομοκεντρική βελόνα χρειάζεται αύξηση του φίλτρου χαμηλών συχνοτήτων στα 1000Hz ώστε να κόβει παρεμβολές από απομακρυσμένες ίνες αλληλά ταυτόχρονα να μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης δραστηριότητας νέων κυμάτων. Το ύψος των δυναμικών που καταγράφονται με το ομοκεντρικό ηλεκτρόδιο είναι γενικά μικρότερο σε σύγκριση με αυτά της S-F βελόνας, ενώ άλλο μειονέκτημα του είναι ότι ένα δυναμικό μπορεί να μην αντιστοιχεί πάντα σε μια αλληλά σε περισσότερες μυϊκές ίνες οπότε το jitter θα μετρηθεί ψευδώς αυξημένο. Η προσωπική εμπειρία μου είναι ότι η χρήση ομοκεντρικής βελόνας είναι πιο ασφαλής και πρακτική αλληλά τεχνικά αρκετά δύσκολη. Και στις δύο περιπτώσεις η καταγραφή είναι διπολική με τον σωληνίσκο να αποτελεί το ηλεκτρόδιο αναφοράς.

2. Τρόπος παραγωγής εκφορτίσεων των μυϊκών ινών: α. *εκούσια σύσπαση* του εξεταζομένου μύος που

απαιτεί συνεργασία με τον/την ασθενή (δεν εφαρμόζεται σε παιδιά ή άτομα με μειωμένο επίπεδο συνείδησης). β. *ηλεκτρική διέγερση* μικρού αριθμού κινητικών νευραξόνων με μονοπολικό ηλεκτρόδιο βελόνα ως κάθοδο τοποθετημένο ενδομυϊκά όσο το δυνατόν πιο κοντά στο σημείο εισόδου του νεύρου στον μυ (motor point), άνοδο περιφερικότερα (ηλεκτρόδιο επιφανείας ή μονοπολικό βελονοειδές υποδορίου), ένταση 5mA, διάρκεια παλμού 10-50μs και συχνότητα ερεθισμού ≤10-20Hz. Ιδανικά για αυτήν την τεχνική είναι το προσωπικό και το κερκιδικό νεύρο και καταγραφή αντίστοιχα από τον μετωπιαίο και τον κοινό εκτείνοντα τους δακτύλους μυ.

Για κάθε μια από τις μεθοδολογικές παραλλαγές, για κάθε παράμετρο, για κάθε μυ και για κάθε ηλικιακή 10ετία έχουν δημοσιευτεί φυσιολογικά όρια, τα οποία πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν στην ερμηνεία των ευρημάτων (11, 13, 14). Γενικά, οι μέσες φυσιολογικές τιμές του jitter κυμαίνονται μεταξύ 20 και 50μs ενώ οι παθολογικές από 30 μέχρι 120μs ή και παραπάνω. Τα φυσιολογικά όρια του jitter για μεμονωμένα ζεύγη είναι περίπου 10-15μs μεγαλύτερα από τα αντίστοιχα όρια του μέσου όρου. Παθολογική θεωρείται η εξέταση αν πληρούνται ένα από τα δύο κριτήρια: α. δύο ή περισσότερα ζεύγη ιών έχουν jitter μεγαλύτερο από το όριο για τα μεμονωμένα ζεύγη, β. ο μέσος όρος του jitter των 20 ζευγών είναι μεγαλύτερος από το ανώτερο όριο της μέσης φυσιολογικής τιμής.

Συμβολή της μεθόδου

- Η ευαισθησία της για παθήσεις νευρομυϊκής σύναψης, συμπεριλαμβανομένης της οφθαλμικής μυασθένειας κυμαίνεται μεταξύ 94 και 99%. Πρακτικά, φυσιολογικές μετρήσεις S-F EMG σε ένα μυ που είναι κλινικά αδύναμος αποκλείει την διαταραχή της νευρομυϊκής σύναψης ως αιτία της μυϊκής αδυναμίας (11, 15).
- Παθολογική εξέταση S-F EMG σε ένα μόνο μυ είναι αρκετή για να θέσει τη διάγνωση της πάθησης της νευρομυϊκής σύναψης, με την προϋπόθεση ότι άλλες παθήσεις νεύρων ή μυών έχουν ήδη αποκλειστεί. Έχει διαπιστωθεί ότι η ενεργός επανενέρωση προκαλεί αυξημένο jitter και blocking λόγω της ασταθούς μεταβίβασης ώσεων μεταξύ των άωρων τελικών απολήξεων και της τελικής κινητικής πλάκας. Στις καταστάσεις με αυξημένο jitter και blocking συμπεριλαμβάνονται παθήσεις των προσθίων κεράτων, πολυνευροπάθειες, μυοπάθειες (εικόνα 5).
- Η βαρύτητα των παθολογικών μετρήσεων jitter/blocking σε μελέτες παρακολούθησης αντιστοιχεί με εκείνη των κλινικών συμπτωμάτων, τόσο κατά την επιδείνωση /εξάπλωση τους όσο και κατά την υποχώρησή τους. Σημαντική μείωση στις παθολογικά αυξημένες μετρήσεις του jitter δεν παρατηρείται ταυτόχρονα με την κλινική βελτίωση μετά τη χορήγηση στεροειδών ή την θυμεκτομή, αν και

εμφανίζεται αμέσως μετά την πλάσμαφαίρεση αλλήλ και στη μακροχρόνια σταθερή ύφεση (11).

- Η μέθοδος δεν διαχωρίζει μεταξύ προ ή μετασυναπτικής διαταραχής. Σημειώνεται όμως ότι στο LES η ευαισθησία της μεθόδου είναι 100% και ότι η βαρύτητα των παθολογικών μετρήσεων είναι μεγαλύτερη απ' ότι στη κλασσική μυασθένεια.
- Η τεχνική είναι χρονοβόρα (διαρκεί τουλάχιστον 30 λεπτά), απαιτεί εξειδίκευση και μακρά εξάσκηση.

Ειδικά σύνδρομα

Η αντι-MuSK μυασθένεια σε σύγκριση με την αντι-AChR μυασθένεια, εμφανίζει λιγότερο συχνά παθολογική δοκιμασία πολλαπλών ερεθισμών (στο 52% έναντι 69% των ασθενών) αλλήλ πιο σοβαρά ευρήματα στην εξέταση με S-F EMG, ειδικότερα όταν εφαρμόζεται σε μους του προσώπου ή του αυχένα που προσβάλλονται συχνότερα. Η μελέτη ταχυτήτων αγωγής ίσως αναδείξει επιπρόσθετες εκφορτίσεις (extra-discharges) μετά το CMAP που καταργούνται σε πολλαπλή ερεθισμό συχνότητας 3Hz. Ο κλασσικός ΗΜΓραφικός έλεγχος σε προσβεβλημένους μους μπορεί να αποκαλύψει κατά την ηρεμία ινιδικά δυναμικά (στοιχείο ενδεικτικό υπερδιεγερσιμότητας της μυϊκής μεμβράνης) και στην εκούσια δραστηριότητα δυναμικά κινητικών μονάδων μικρής διάρκειας και ύψους. Μεμονωμένα περιστατικά με διάσπαρτες δεσμιδώσεις και μυοκυμία έχουν αναφερθεί (16).

Τα σύνδρομα συγγενούς μυασθένειας αποτελούν ετερογενής ομάδα προ- συναπτικών και μετασυναπτικών διαταραχών με ηλεκτροφυσιολογική εικόνα ανάλογη των αντιστοίχων συνδρόμων (17). Στο σύνδρομο αργού καναλιού και συγγενούς ανεπάρκειας ακετυλοχολινεστεράσης ένας μονήρης ερεθισμός προκαλεί αμέσως μετά το CMAP ένα δεύτερο μικρότερο δυναμικό (afterdischarge) που καταργείται σε επαναλαμβανόμενα ερεθίσματα συχνότητας ≥1Hz (18). Στη συγγενή ανεπάρκεια ακετυλοχολινεστεράσης διαπιστώνεται πτωτική τάση του ύψους του CMAP σε μικρή συχνότητα ερεθισμού που επιδεινώνεται σε παρατεταμένο ερεθισμό συχνότητας 5-10Hz για 5 λεπτά (19). Η επάνοδος του CMAP στο αρχικό ύψος καθυστερεί μέχρι 30 λεπτά (20).

Η αλλαντίαση έχει ηλεκτροφυσιολογική εικόνα ανάλογη του LES με μικρές διαφοροποιήσεις (21). Η πτωτική τάση του ύψους του CMAP σε χαμηλής συχνότητας ερεθισμό είναι μικρή ή ανύπαρκτη. Ο βαθμός της ευόδωσης σε τετανικό ερεθισμό ή μετά άσκηση είναι μικρότερος σε σύγκριση με LES, κυμαινόμενος από 40 έως 200%, αν και η διάρκεια της ευόδωσης είναι μεγαλύτερη, περίπου 5 έως 30 λεπτά. Η μετά άσκηση εξάντληση του CMAP δεν είναι εμφανής. Ο κλασσικός ΗΜΓραφικός έλεγχος μπορεί να αποκαλύψει σε προσβεβλημένους μους ινιδικά δυναμικά οφειλόμενα σε λειτουργική απονεύρωση.

Βιβλιογραφία

1. Howard JF. Electrodiagnosis of disorders of neuromuscular transmission. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 24: 169-192, 2013.
2. Kimura J. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: Principles and practice. Forth Edition. F.A. Davis Company, Philadelphia, USA, 2013.
3. Sanders DB, Cao L, Massey JM, Juel VC, Hobson-Webb L, Guptill JT. Is the decremental pattern in Lambert-Eaton syndrome different from that in myasthenia gravis? *Clin Neurophysiol* 125(6):1274-1277, 2014.
4. Oh SJ, Nagai T, Kizilay F, Kurt S. One-minute exercise is best for evaluation of postexercise exhaustion in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 50(3):413-416, 2014.
5. Oh SJ, Kurokawa K, Clauseen GC, Ryan HF Jr. Electrophysiological diagnostic criteria of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 32(4): 515-520, 2005.
6. Hatanaka Y, Oh SJ. Ten-second exercise is superior to 30-second exercise for post-exercise facilitation in diagnosing Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 37(5):572-575, 2008.
7. Kennett RP, Fawcett PR. Repetitive nerve stimulation of anconeus in the assessment of neuromuscular transmission disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 89(3):170-176, 1993.
8. Chatzistefanou KI, Kouris T, Iliakis E, Piaditis G, Tagaris G, Katsikeris N, Kaltsas G, Apostolopoulos M. The ice packtest in the differential diagnosis of myasthenic diplopia. *Ophthalmology* 116(11): 2236-2243, 2009.
9. Witoonpanich R, Dejthevaporn C, Sriphrapadang A, Pulkes T. Electrophysiological and immunological study in myasthenia gravis: diagnostic sensitivity and correlation. *Clin Neurophysiol* 122(9):1873-1877, 2011.
10. Juel VC. Evaluation of neuromuscular junction disorders in the electromyography laboratory. *Neurol Clin* 30(2):621-639, 2012.
11. Stålberg EV, Trontelj JV, Sanders DB. *Single Fiber EMG*. Third Edition, Edshagen Publishing House, Fiskebäckskil, Sweden, 2010.
12. Sarrigiannis PG, Kennett RP, Read S, Farrugia ME. Single-fiber EMG with a concentric needle electrode: validation in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 33(1):61-65, 2006.
13. Kouyoumdjian JA, Stålberg EV. Reference jitter values for concentric needle electrodes in voluntarily activated extensor digitorum communis and orbicularis oculi muscles. *Muscle Nerve* 37(6):694-699, 2008.
14. Farrugia ME, Weir AI, Cleary M, Cooper S, Metcalfe R, Mallik A. Concentric and single fiber needle electrodes yield comparable jitter results in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 39(5):579-585, 2009.
15. Padua L, Caliandro P, Di Iasi G, Pazzaglia C, Ciaraffa F, Evoli A. Reliability of SFEMG in diagnosing myasthenia gravis: sensitivity and specificity calculated on 100 prospective cases. *Clin Neurophysiol* 125(6):1270-1273, 2014.
16. Simon NG, Reddel SW, Kiernam MC, Layzer R. Muscle-specific kinase antibodies: a novel cause of peripheral nerve hyperexcitability? *Muscle Nerve* 48(5): 819-823, 2013.
17. Harper CM. Congenital myasthenic syndromes. *Semin Neurol* 24(1):111-123, 2004.
18. van Dijk JG, Lammers GJ, Wintzen AR, Molenaar PC. Repetitive CMAPs: mechanisms of neural and synaptic genesis. *Muscle Nerve* 19(9):1127-1133, 1996.
19. Gurnett CA, Bodnar JA, Neil J, Connolly AM. Congenital myasthenic syndrome: presentation, electrodiagnosis, and muscle biopsy. *J Child Neurol* 19(3):175-182, 2004.
20. Sieb JP, Kraner S, Steinlein OK. Congenital myasthenic syndromes. *Semin Pediatr Neurol* 9(2):108-119, 2002.
21. Cherington M. Electrophysiologic methods as an aid in diagnosis of botulism: a review. *Muscle Nerve* 5(95): S28-29, 1982.

ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ: Η ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΚΛΙΝΙΚΟΥ

Βασιλική Ζούβελου*

Α΄ Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Περίληψη

Η μυασθένεια είναι μια αυτοάνοση διαταραχή της μετασυναπτικής περιοχής της νευρομυϊκής σύναψης που προκαλείται από αυτοαντισώματα. Η μυασθένεια αποτελεί μια ετερογενή νόσο, με υπο-ομάδες που διακρίνονται μεταξύ τους από την ηλικία έναρξης της νόσου, την κλινική εκδήλωση (κατανομή της μυασθενικής αδυναμίας), την παθολογία του θύμου αδένος και το προφίλ των αυτοαντισωμάτων. Τα αυτοαντισώματα έναντι του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης και έναντι της πρωτεΐνης MuSK έχουν επιβεβαιωμένο παθογενετικό ρόλο στην πρόκληση της νόσου και στο κατάλληλο κλινικό πλαίσιο είναι διαγνωστικά της μυασθένειας. Παρά την αναμφισβήτητη σημασία αυτών των αντισωμάτων στη διάγνωση της μυασθένειας, η χρησιμότητά τους στην παρακολούθηση των ασθενών είναι αμφισβητήσιμη, με πιθανή εξαίρεση τα αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης MuSK, ο τίτλος των οποίων φαίνεται να σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου. Η ομάδα των οροαρνητικών ασθενών έχει συρρικνωθεί από την πρόσφατη ανίχνευση των αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης LRP4. Τα αντισώματα αυτά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με γενικευμένη αηλία και οφθαλμική μυασθένεια. Τα αντισώματα έναντι ενδοκυτταρίων πρωτεϊνών του σκελετικού μυός ανιχνεύονται σε κάποιες υπο-ομάδες ασθενών με αντισώματα έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης. Τα συνηθέστερα από αυτά τα αντισώματα είναι τα αντισώματα έναντι τιτίνης και έναντι υποδοχέα ρυανοδίνης και σχετίζονται με ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά όπως θύμωμα, μυοσίτιδα, μυοκαρδίτιδα. Ειδικότερα για το θύμωμα, η παρουσία αντισωμάτων και έναντι τιτίνης και έναντι υποδοχέα ρυανοδίνης αυξάνει την ευαισθησία και την ειδικότητα περίπου στο 70%. Η παρουσία των αντισωμάτων έναντι τιτίνης εγείρει την υποψία θυμώματος σε ασθενείς με πρώιμη έναρξη της νόσου. Αντίθετα, στους ασθενείς με όψιμη έναρξη τα αντισώματα αυτά δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάκριση θυμωματώδους από μη θυμωματώδη μυασθένεια.

Λέξεις ευρετηρίου: Μυασθένεια, αυτοαντισώματα, υποδοχέας ακετυλοχολίνης, MuSK, LRP4, τιτίνη, υποδοχέας ρυανοδίνης, πρόγνωση, θύμωμα

* Επιστημονική συνεργάτης.

AUTOANTIBODIES IN MYASTHENIA GRAVIS: THE CLINICAL VIEW

Vasiliki Zouvelou

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

Abstract

Myasthenia gravis is an antibody-mediated, autoimmune disorder affecting the postsynaptic membrane of the neuromuscular junction. It is becoming apparent that myasthenia gravis is not a single disease, but is comprised of clinical subtypes that may be distinguished by the age of onset, clinical presentation of the disease, thymic pathology and autoantibody profile. Two well characterized autoantibodies are known to be specific for, and to play causative role in myasthenia gravis; the anti-AChR and the anti-MuSK autoantibodies. In the appropriate clinical setting, these antibodies are diagnostic for myasthenia gravis. While very useful for diagnostic purpose, these autoantibodies have questionable utility for disease monitoring with the possible exception of anti-MuSK antibodies. Recent studies have demonstrated the presence of anti-LRP4 Abs in a proportion of AChR and MuSK antibody-negative patients. These antibodies have been reported in generalized but also in ocular cases. Striated muscle (striational) antibodies that recognize muscle cytoplasmic proteins (mostly titin, ryanodine receptor) are found in subtypes of AChR-positive patients. Specifically, they are detected in the majority of thymoma patients irrespective of the age of onset and

in about half of late onset patients. So, the detection of anti-titin antibodies can't discriminate between thymoma and non-thymoma in late onset patients. However, the presence of these antibodies in patients with early onset myasthenia raises the suspicion of a thymoma. When both titin and ryanodine receptor antibodies are present both the sensitivity and the specificity for thymoma in myasthenia are about 70%. The striational antibodies are probably not pathogenic, but their presence is associated with other distinctive clinical features, such as myositis and myocarditis.

Key words: Myasthenia gravis, specific autoantibodies, striational autoantibodies, prognosis, thymoma

ΓΕΝΙΚΑ

Η μυασθένεια είναι μια ετερογενής νόσος. Η κατανομή της μυασθενικής αδυναμίας, η ηλικία έναρξης της νόσου, το προφίλι των αυτοαντισωμάτων και η παθολογία του θύμου αδένου είναι παράμετροι που ορίζουν κλινικές υποομάδες ασθενών με θεραπευτικές και προγνωστικές ιδιαιτερότητες. Είναι ενδιαφέρον ότι οι ασθενείς με θυμωματώδη μυασθένεια έχουν κοινό προφίλι αυτοαντισωμάτων με τους ασθενείς με όψιμης έναρξης μη θυμωματώδη μυασθένεια, παρά την εντελώς διαφορετική παθολογία του θύμου αδένου. Επίσης, οι ασθενείς με MuSK (+) μυασθένεια, οι ασθενείς με θυμωματώδη μυασθένεια και αυτοί με όψιμης έναρξης μυασθένεια συχνά εμφανίζουν φαινοτυπική ομοιότητα, αναφορικά με τις καθυπεροχή προσβαλλόμενες μυϊκές ομάδες.

Όσα θα αναφερθούν στη συνέχεια αφορούν κλινικές παρατηρήσεις-σχόλια αναφορικά με τη «διαχείριση» των αυτοαντισωμάτων (ειδικών και μη ειδικών) της μυασθένειας στην καθημερινή κλινική πράξη, σύμφωνα με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας.

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΙΔΙΚΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ: AChR Abs και MuSK Abs

Τα αντισώματα έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης (AChR Abs) και τα αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης MuSK (MuSK Abs) είναι ειδικά για τη μυασθένεια, δηλαδή στο κατάλληλο κλινικό πλαίσιο είναι διαγνωστικά της νόσου και επίσης είναι παθογενετικά δηλ. τα αντισώματα αυτά προκαλούν τη νόσο. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι τα AChR Abs καθώς και τα MuSK Abs επιβεβαιώνουν την κλινική διάγνωση η οποία έχει προηγηθεί του προσδιορισμού των αντισωμάτων. Έτσι, τα AChR Abs per se χωρίς κλινική υποψία, δεν θέτουν τη διάγνωση της μυασθένειας. Ειδικότερα, τα αντισώματα αυτά ανευρίσκονται επίσης σε ασθενείς με θύμωμα χωρίς μυασθένεια¹, σε συγγενείς πρώτου βαθμού πασχόντων από μυασθένεια και ειδικότερα μονοζυγώτες διδύμους², σε ασθενείς που λαμβάνουν D-πενικιλλαμίνη (με ή χωρίς μυασθένεια)³, σε αυτοάνοση νόσο του ήπατος, σε ρευματοειδή αρθρίτιδα, σε συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, σε ασθενείς με αλληλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών που αναπτύσσουν νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή. Σχετικά με τα MuSK Abs δεν έχει αναφερθεί οροθετικότητα σε άλλη κατάσταση πλην της μυασθένειας.

Τα αντισώματα έναντι υποδοχέων ακετυλοχολίνης (AChR Abs) ανευρίσκονται στο 85-90% των περιπτώσεων γενικευμένης μυασθένειας και στο 50 % των περιπτώσεων οφθαλμικής μυασθένειας. Ο χρόνος από την έναρξη της νόσου, στον οποίο γίνεται ο πρώτος προσδιορισμός AChR Abs στον ορό έχει σημασία για την ανίχνευση οροθετικότητας. Η αναζήτηση των αντισωμάτων χωρίς στην έναρξη της νόσου (πριν τους 6 μήνες) μπορεί να οδηγήσει σε «ψευδή οροαρνητικότητα» και σε αυτή την περίπτωση συστήνεται τουλάχιστο μία επανάληψη του προσδιορισμού 6-12 μήνες μετά την έναρξη της νόσου^{4,5}. Η «ορομετατροπή» αυτή δεν είναι σπάνια και η κλινική σημασία είναι προφανής λόγω της χρησιμότητας των AChR Abs για διαγνωστικό σκοπό.

Συσχέτιση του τίτλου AChR Abs με διάφορες παραμέτρους

Η συσχέτιση του τίτλου των AChR Abs με παραμέτρους, όπως η παθολογία του θύμου αδένου, η κλινική βαρύτητα της μυασθένειας και η ανταπόκριση στη θεραπεία έχει υπάρξει αντικείμενο μελετών, με κάποτε αντικρουόμενα αποτελέσματα.

- Οι υψηλότεροι τίτλοι AChR Abs ανευρίσκονται σε περιπτώσεις θυμικής υπερπλασίας, ακολουθούν ενδιάμεσοι τίτλοι σε περιπτώσεις θυμώματος και χαμηλοί τίτλοι στις περιπτώσεις ατροφικού ή φυσιολογικού θύμου. Τα παραπάνω αποτελούν κοινή συναίνεση των περισσότερων μελετών⁶. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με θυμωματώδη μυασθένεια έχουν θετικό τίτλο AChR Abs. Σπάνια έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις θυμωματώδους μυασθένειας χωρίς AChR Abs^{7,8}.
- Μεταξύ των ασθενών δεν υπάρχει συσχέτιση του τίτλου των AChR Abs και της κλινικής βαρύτητας της νόσου. Ωστόσο, ασθενείς με οφθαλμική μυασθένεια τείνουν να έχουν χαμηλότερους τίτλους AChR Abs σε σχέση με αυτούς με γενικευμένη νόσο⁹. Πολλοί παράγοντες εμπλέκονται στην έλλειψη συσχέτισης του τίτλου AChR Abs και βαρύτητας της νόσου. Μεταξύ αυτών είναι η ετερογένεια των AChR Abs ως προς τις λειτουργικές τους δραστηριότητες (ειδικότητα, συγγένεια σύνδεσης με τον αντιγονικό επίτοπο, η υποομάδα ανοσοσφαιρίνης, η ικανότητα ενεργοποίησης του συμπληρώματος) και η διαφορά

συγκέντρωσης του αντισώματος στον ιστό και στον ορό. Επιπλέον, ενδεχόμενα η κλινική κατάσταση του ασθενούς να είναι αποτέλεσμα μιας δυναμικής ισορροπίας ανάμεσα στην «ανοσολογική επίθεση» και την ικανότητα του μυός να αντισταθμίσει την απώλεια των υποδοχέων ακετυλοχολίνης και των σχετιζομένων πρωτεϊνών.

- Τα κορτικοστεροειδή καθώς και η θυμεκτομή οδηγούν σε μείωση του τίτλου των AChR Abs, σπάνια όμως, ακόμα και σε περίπτωση κλινικής ύφεσης, σε οροαρνητικότητα⁴. Η πτώση αυτή του τίτλου των AChR Abs δεν είναι προγνωστικός παράγοντας θεραπευτικής ανταπόκρισης, καθώς απαντάται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που βελτιώνονται κλινικά αλλά και σε πολλούς από αυτούς χωρίς κλινική ανταπόκριση.

Τα αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης MuSK (MuSK Abs) ανιχνεύονται στο 50% περίπου των περιπτώσεων AChR Abs (-) γενικευμένης μυασθένειας.

- Ο τίτλος των MuSK Abs φαίνεται να σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου, όπως έχει αναδειχθεί σε μια μελέτη 83 δειγμάτων ορού από 40 ασθενείς.
- Επιπλέον, στην ίδια μελέτη φάνηκε η πτώση των τίτλων MuSK Abs κατόπιν αγωγής με κορτικοστεροειδή και η μη αλληλαγή των τίτλων μετά από θυμεκτομή¹⁰. Το τελευταίο εύρημα είναι συμβατό με την απουσία ιστοπαθολογικών αλλοιώσεων του θύμου αδένου –άλλων εκτός των σχετιζόμενων με την ηλικία– στη MuSK μυασθένεια και την έλλειψη θεραπευτικού οφέλους μετά θυμεκτομή¹¹.
- Επιπλέον, έχει αποδειχτεί ότι οι κλινικές διακυμάνσεις της MuSK μυασθένειας σχετίζονται με IgG4 MuSK Abs και όχι με IgG1¹². Αν και τα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν τα IgG4 MuSK Abs ως δείκτη κλινικής βαρύτητας της νόσου, αυτό χρήζει επιβεβαίωσης με προοπτικές μελέτες μεγάλου αριθμού ασθενών.

Διπλή οροθετικότητα AChR Abs και MuSK Abs

Σπάνια συνυπάρχουν AChR Abs και MuSK Abs στον ίδιο ασθενή (διπλή οροθετικότητα)^{13, 14}. Έχοντας λοιπόν κατά νου τη σπανιότητα αυτής της συνύπαρξης, στον αρχικό ορολογικό έλεγχο του ασθενούς δεν συστήνεται ο σύγχρονος προσδιορισμός AChR Abs και MuSK Abs.

Ειδικότερα, ο πρώτος έλεγχος αφορά τα AChR Abs δεδομένου ότι η AChR Abs (+) μυασθένεια είναι η συχνότερη μορφή και επί αρνητικού αυτού του ελέγχου συστήνεται ο έλεγχος για MuSK Abs. Ωστόσο, η παρουσία κάποιων κλινικών γνωρισμάτων (η καθυπεροχή και σοβαρή προσβολή των προμηνικών και αναπνευστικών μυών, η παρουσία πρώιμης μυϊκής ατροφίας συνήθως της γλώσσας) καθώς και θεραπευτικών ιδιαιτεροτήτων (η υπερευαισθησία σε

χαμηλότερες των συνήθων δόσεων πυριδοσιγγίνης μέχρι κλινικής επιδείνωσης) δικαιολογεί την αναζήτηση MuSK Abs ακόμα και στις περιπτώσεις που έχει προηγηθεί θετικός τίτλος AChR Abs.

Επίσης, στο χρόνια περιστατικό AChR Abs (+) μυασθένειας ενδείκνυται ο ορολογικός επανέλεγχος AChR Abs αλλά και η αναζήτηση MuSK Abs, στην περίπτωση που στην πορεία της νόσου παρατηρείται αλληλαγή του φαινοτύπου δηλ. της κατανομής της μυασθενικής αδυναμίας, ή σοβαρές και απρόκλητες κλινικές επιδείνωσεις. Οι αλληλαγές αυτές είναι ασυνήθεις στη χρόνια και σταθεροποιημένη AChR Abs (+) μυασθένεια^{15, 16} και θέτουν την υποψία μεταβολής του προφίλ των αυτοαντισωμάτων (ορομετατροπή).

ΑΝΤΙ-LRP4 ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ (LRP4 Abs)

Η ομάδα των οροαρνητικών ασθενών, έχει συρρικνωθεί περαιτέρω με την ανίχνευση των LRP4 Abs (low density lipoprotein receptor – related protein) σε ασθενείς με γενικευμένη αλλά και οφθαλμική μυασθένεια. Τα αντισώματα αυτά ανιχνεύονται συνήθως στον ορό των διπλά οροαρνητικών ασθενών δηλ. αυτών που στον ορό τους δεν ανιχνεύονται AChR Abs ή MuSK Abs με καμία από τις διαθέσιμες μεθόδους (RIPA, CBA). Αν και είναι νωρίς για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, φαίνεται ότι η LRP4 Abs (+) μυασθένεια δεν διαφέρει φαινοτυπικά ή θεραπευτικά από την τριπλά οροαρνητική μυασθένεια (δηλ. τη μυασθένεια στην οποία δεν ανιχνεύονται AChR Abs, MuSK Abs και LRP4 Abs). Στην κλινική πράξη, ο έλεγχος για LRP4 Abs συστήνεται επί αρνητικού ελέγχου για AChR Abs και MuSK Abs (και με τις δύο μεθόδους). Ωστόσο, έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις διπλής οροθετικότητας δηλ. AChR Abs και LRP4 Abs καθώς και MuSK Abs και LRP4 Abs στον ίδιο ασθενή. Οι διπλά αυτοί οροθετικοί ασθενείς φαίνεται να πάσχουν βαρύτερα από τους LRP4 Abs (+) ασθενείς¹⁷.

ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΩΝ ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ ΤΩΝ ΓΡΑΜΜΩΤΩΝ ΜΥΩΝ

Τα αυτοαντισώματα έναντι ενδοκυττάρων πρωτεϊνών (ακτίνη, μυοσίνη, τιτίνη, υποδοχέας της ρυανοδίνης) του γραμμωτού μυός (Str Abs), ανιχνεύθηκαν αρχικά στον ορό ασθενών με θυμωματούδη μυασθένεια¹⁸. Μεταγενέστερες μελέτες ανέδειξαν την παρουσία τους σε ευρύτερο φάσμα ασθενών με AChR Abs(+) μυασθένεια. Ειδικότερα, τα αντισώματα αυτά ανευρίσκονται σε υψηλό ποσοστό των ασθενών με θυμωματούδη μυασθένεια και σε μικρότερο ποσοστό ασθενών με όψιμης έναρξης μυασθένεια με ή χωρίς θύμωμα¹⁹. Τα αντισώματα έναντι τιτίνης και τα αντισώματα έναντι του υποδοχέα της ρυανοδίνης (RyR Abs) είναι αυτά που ανιχνεύονται συχνότερα στη μυασθένεια και η κλινική σημασία αυτών έχει αποτελέσει αντικείμενο μελετών. Η τιτίνη και ο υποδοχέας ρυανοδίνης εκφράζεται και στο σκελετικό και στον καρδιακό μυ.

Είναι ενδιαφέρον ότι τα αντισώματα έναντι τιτίνης και έναντι υποδοχέα ρυανοδίνης που ανευρίσκονται στον ορό των ασθενών με μυασθένεια αντιδρούν και με το σκελετικό και τον καρδιακό μυ. Αυτό ενδεχόμενα ερμηνεύει τη συνύπαρξη μυοσίτιδας και μυοκαρδίτιδας που απαντάται σε κάποια περιστατικά, συνήθως θυμωματοδούς, μυασθένειας. Η μυοκαρδίτιδα (αυτοάνοση προσβολή του μυοκαρδίου) μπορεί να εκδηλώνεται με καρδιακή ανεπάρκεια ή/ και αρρυθμίες και να αποτελέσει αίτιο αιφνίδιου θανάτου. Τα αντισώματα αυτά-με τα μέχρι σήμερα βιβλιογραφικά δεδομένα-δεν έχουν διαγνωστικό ρόλο στη μυασθένεια δεδομένου ότι ανευρίσκονται συνήθως σε περιπτώσεις με θετικό τίτλο AChR Abs, τα οποία επιβεβαιώνουν τη διάγνωση της νόσου. Επιπλέον, ο παθογενετικός τους ρόλος στην πρόκληση της μυασθένειας είναι αμφίβολος καθώς πρόκειται για αντισώματα έναντι ενδοκυττάρων πρωτεϊνών. Η συσχέτιση της παρουσίας των αντισωμάτων έναντι τιτίνης και του υποδοχέα ρυανοδίνης με την κλινική βαρύτητα της νόσου, έχει υποστηριχτεί από μια ομάδα ερευνητών²⁰, ενώ δεν έχει επιβεβαιωθεί από άλλους^{21,22}. Οι μηχανισμοί που οδηγούν στην παραγωγή των αντισωμάτων έναντι τιτίνης στη μυασθένεια, δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Η τιτίνη εκφράζεται και στον υπερπλαστικό θύμο και στο θύμωμα. Αυτό, όμως δεν ερμηνεύει γιατί τα αντισώματα έναντι τιτίνης ανευρίσκονται στη θυμωματοδή μυασθένεια (85-90%) καθώς και στην όψιμη έναρξης μη θυμωματοδή μυασθένεια (50%) ενώ είναι σπάνια η παρουσία τους στην πρώιμη έναρξης μυασθένεια με θυμική υπερπλασία (5%).

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΙΤΙΝΗΣ ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΓΙΑ ΘΥΜΩΜΑ

Ο θετικός τίτλος των αντισωμάτων έναντι τιτίνης δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση θυμωματοδούς από μη θυμωματοδή μυασθένεια σε ασθενείς με ηλικία έναρξης της νόσου > 50 έτη (όψιμη έναρξη). Αντίθετα, η ανίχνευση αντισωμάτων έναντι τιτίνης σε AChR Abs (+) μυασθένεια με ηλικία έναρξης < 40 έτη, εγείρει ισχυρή υποψία θυμώματος^{22,23}. Στην περίπτωση αυτή αν ο απεικονιστικός έλεγχος του μεσοθωρακίου αναδείξει ευρήματα συμβατά με θύμωμα συστήνεται θυμεκτομή. Ο προβληματισμός του κλινικού γιατρού για την περαιτέρω διαχείριση του ασθενούς προκύπτει επί αρνητικού απεικονιστικού ελέγχου. Αν και δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες, η γνώμη των ειδικών είναι απεικονιστική παρακολούθηση²⁴ (πόσο συχνά;) ή θυμεκτομή για τον αποκλεισμό παρουσίας μικροσκοπικού θυμώματος. Το κλινικό μήνυμα είναι ότι η παρουσία των αντισωμάτων έναντι τιτίνης είναι προγνωστικός παράγοντας για θύμωμα μόνο σε ασθενείς με AChR Abs (+) μυασθένεια και ηλικία έναρξης < 40 έτη. Ο προσδιορισμός των αντισωμάτων αυτών είναι κλινικά χρήσιμος στην ομάδα αυτή των ασθενών και ιδιαίτερα σε εκείνους που δεν πρόκειται να

υποβληθούν σε θυμεκτομή, όπως είναι οι ασθενείς με οφθαλμική μυασθένεια, οι ασθενείς με ήπια γενικευμένη νόσο ή οι ασθενείς που αρνούνται τη θυμεκτομή.

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΗΣ ΡΥΑΝΟΔΙΝΗΣ

Στους ασθενείς με αντισώματα έναντι του υποδοχέα της ρυανοδίνης (RyR Abs) παρατηρείται εκλεκτική προσβολή των προμυϊκών, αναπνευστικών και αυχενικών μυών δηλ. κατανομή της μυασθενικής αδυναμίας που προσομοιάζει αυτή της MuSK μυασθένειας. Τα RyR Abs ανιχνεύονται κύρια σε ασθενείς με θυμωματοδή μυασθένεια και σε μικρότερο ποσοστό σε όψιμη, έναρξης μη θυμωματοδή μυασθένεια. Η ευαισθησία και η ειδικότητά τους για θύμωμα είναι περίπου 70%. Η σύγχρονη οροθετικότητα για αντισώματα έναντι τιτίνης και RyR Abs αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία και την ειδικότητα για θύμωμα¹⁹. Η παρουσία RyR Abs αποτελεί προγνωστικό παράγοντα ευνοϊκής ανταπόκρισης στην ανοσοκατασταλτική αγωγή με tacrolimus (FK506)²⁵.

Βιβλιογραφία

1. Cuenoud S, Feltkamp TE, Fulpius BW, Oosterhuis HJ. Antibodies to acetylcholine receptor in patients with thymoma but without myasthenia gravis. *Neurology* 1980;30:201-203.
2. Seybold ME, Lindstrom JM. Patterns of acetylcholine receptor antibody fluctuation in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1981b;377:292-305.
3. Martin VM, Vincent A, Clarke C. Anti-acetylcholine receptor antibodies in penicillamine treated patients without myasthenia gravis. *Lancet* 1980;316:705.
4. Sanders DB, Andrews I, Howard JF, Massey JM. Seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 1997; 48:S40-S45.
5. Chan KH, Lachance DH, Harper CM, Lennon VA. Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2007;36:651-658.
6. Huang GZ, Lo YL. Correlation between acetylcholine receptor antibody levels and thymic pathology in myasthenia gravis. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease* 2013, 14: 209-217.
7. Maggi L, Andretta F, Antozzi C et al., Two cases of thymoma-associated myasthenia gravis without antibodies to the acetylcholine receptor. *Neuromuscul Disord* 2008;18:678-80.
8. Rigamonti A, Lauria G, Piamarta F, Fiumari A, Agostoni E. Thymoma-associated myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *J Neurol Sci* 2011;15:112-3.
9. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine

- receptor antibody characteristics in myasthenia gravis. I. Patients with generalized myasthenia or disease restricted to ocular muscles. *Clin. Exp. Immunol* 1982;49:257-265
10. Bartoccioni E, Scuderi F, Minicuci GM, Marino M, Giaraffa F, Evoli A. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. *Neurology* 2006;67:505-507.
 11. Leite MI, Strobel P, Jones M et al. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Ann Neurol* 2005; 57:444-448.
 12. Niks EH, van Leeuwen Y, Leite MI et al. Clinical fluctuations in MuSK myasthenia gravis are related to antigen-specific IgG4 instead of IgG1. *J Neuroimmunol* 2008; 195:151-156.
 13. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 2011;44:36-42
 14. Zouvelou V, Kyriazi S, Rentzos M et al. Double-seropositive myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2013;47:465-6.
 15. Rajalulendran S, Viegas S, Spillane J, Howard R. Clinically biphasic myasthenia gravis with both AChR and MuSK antibodies. *J Neurol* 2012;259:2736-9.
 16. Zouvelou V, Zisimopoulou P, Psimenou E, Matsigkou E, Stamboulis E, Tzartos SJ. AChR-myasthenia gravis switching to double-seropositive several years after onset. *J Neuroimmunol* 2014; 267:111-2.
 17. Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2014;52: 139-45.
 18. Aarli JA, Stefansson K, Marton LS, Wollmann RL. Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. *Clin Exp Immunol* 1990;82:284-8.
 19. Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients. *J Neurol* 2000; 247: 369-375.
 20. Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies. *Arch Neurol* 2000;57:1596-600.
 21. Yamamoto AM, Gajdos P, Eymard B et al. Anti-titin antibodies in myasthenia gravis: tight association with thymoma and heterogeneity of nonthymoma patients. *Arch Neurol* 2001;58:885-90.
 22. Szczudlik P, Szyluk B, Lipowska M et al. Antititin antibody in early- and late-onset myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2014; Jun 20 (Epub ahead of print).
 23. Choi Decroos E, Hobson-Webb LD, Juel VC, Massey JM, Sanders DB. Do acetylcholine receptor and striated muscle antibodies predict the presence of thymoma in patients with myasthenia gravis? *Muscle Nerve* 2014;49:30-4.
 24. Lanska DJ. Diagnosis of thymoma in myasthenics using anti-striated muscle antibodies: Predictive value and gain in diagnostic certainty. *Neurology* 1991;41:520-524.
 25. Takamori M, Motomura N, Kawaguchi N et al. Anti-ryanodine receptor antibodies and FK 506 in myasthenia gravis. *Neurology* 2004;62:1894-96.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΗΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ

Χαράλαμπος Ζήσιος*
Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός»

Περίληψη

Συζητούνται οι ενδείξεις διενέργειας θυμεκτομής στη μυασθένεια, οι χειρουργικές προσπελάσεις και τεχνικές, καθώς επίσης οι ογκολογικές αρχές εξαίρεσης επί υπάρξεως θυμώματος. Κύριες ενδείξεις θυμεκτομής είναι 1. η ύπαρξη θετικών αντισωμάτων κατά των υποδοχέων ακετυλχολίνης σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 50-60 ετών με μέτρια ή σοβαρή αδυναμία και 2. η ύπαρξη θυμώματος. Οι βασικές χειρουργικές προσπελάσεις είναι 1. η στερνοτομή και 2. Η θωρακοσκοπική σε διάφορες παραλλαγές που αφορούν στην έκταση, το σχεδιασμό και τη ριζικότητα εκτομής. Ζητούμενο παραμένει πάντοτε η πλήρης εξαίρεση ολόκληρου του θυμικού ιστού με τις όποιες –ει δυνατόν– έκτοπες εστίες. Η πρόγνωση της νόσου μετά από θυμεκτομή είναι πολύ καλύτερη στη μη-θυμωματούδη μυασθένεια, ενώ η θυμωματούδης μυασθένεια συνδυάζεται συχνότερα με τους ιστολογικούς τύπους B2 και B3 (σύμφωνα με την ιστολογική ταξινόμηση της WHO). Η πρόγνωση των θυμωμάτων εξαρτάται πρωτίστως από το κατά πόσο η εξαίρεση είναι πλήρης, ενώ η σταδιοποίηση Masaoka και η ιστολογική ταξινόμηση του ΠΟΥ σχετίζονται με την ελεύθερη νόσου επιβίωση ως σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες. Η μαγνητική τομογραφία και το PET-CT προσφέρουν πολύτιμη βοήθεια στη διαφοροδιάγνωση υπερπλαστικού θύμου από θύμωμα αφ' ενός και θυμώματος από θυμικό καρκίνωμα αφ' ετέρου.

Λέξεις ευρετηρίου: Μυασθένεια, θύμωμα, θυμεκτομή, Masaoka, στερνοτομή, θωρακοσκοπική

* Επιμελητής Α' Χειρουργός Θώρακος.

SURGERY IN MYASTHENIA GRAVIS

Charalambos Zisis*
«Evangelismos» Hospital

Abstract

The indications of thymectomy in myasthenia gravis (MG), the variant surgical accesses and techniques, as well as the oncological principles of thymoma resection are thoroughly discussed. Main indications of thymectomy in MG are 1. Positive acetylcholine receptors antibodies in non-thymomatous patients younger than 50-60 years with moderate or severe weakness and 2. Thymoma presence. The operative approaches are based either on sternotomy or on thoracoscopy in various versions concerning to the planning, the extent, and the completeness of the resection. The purpose of the operation remains the radical resection of the whole thymic gland with aberrant foci. The prognosis of MG after thymectomy in non-thymomatous MG is better than in the thymomatous one, whereas thymomatous MG is more frequent in histological types B2 and B3 (according to WHO classification). The main determinant in thymoma prognosis is completeness of resection, whereas Masaoka stage and WHO histological type are related with disease free survival as significant prognostic factors. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography (PET-CT) contribute essentially in differential diagnosis of hyperplastic thymus from thymoma (MRI), as well as of thymoma from thymic carcinoma (PET-CT).

Key words: Myasthenia, thymoma, thymectomy, Masaoka, sternotomy, thoracoscopy

* Consultant Thoracic Surgeon.

Διάφορες πρώιμες αναφορές συνέδεσαν το θύμο με τη μυασθένεια gravis μετά από νεκροτομικές παρατηρήσεις ότι ασθενείς με μυασθένεια είχαν υψηλό ποσοστό θυμικών όγκων. Ακολούθησαν μεμονωμένες αναφορές ασθενών με μυασθένεια που υποβλήθη-

καν σε αφαίρεση θυμικών όγκων παρουσιάζοντας βελτίωση των μυασθενικών συμπτωμάτων τους (1). Η θυμεκτομή έγινε δημοφιλής από τον A. Blalock στο Johns Hopkins Hospital, που διενήργησε διαστερνική θυμεκτομή σε σειρά ασθενών με μη-θυμωματούδη

μυασθένεια και ανακοίνωσε βελτίωση των συμπτωμάτων τους (2). Έκτοτε διαδόθηκε ευρύτερα η πρακτική της θυμεκτομής και καθιερώθηκε ως θεραπευτική μέθοδος αντιμετώπισης της μυασθένειας.

Αναμένοντας τα συμπεράσματα διεθνούς προοπτικής τυχαιοποιημένης μελέτης που αξιολογεί την αποτελεσματικότητα της θυμεκτομής στη μυασθένεια, οι αποδεκτές ενδείξεις στη μυασθένεια με θετικά αντισώματα κατά των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης (AChR-Ab) χωρίς όγκο (AChR-Ab-positive non-thymomatous myasthenia) αφορά σε ασθενείς < 60 ετών (ή κατ'άλλους 50 ετών - ευκαιριακά και μεγαλύτερης ηλικίας) με μέτρια ή σοβαρή αδυναμία, κυρίως όταν αυτή αφορά σε αναπνευστικούς ή στοματοφαρυγγικούς (καταποτικούς) μυς (3). Εννοείται ότι σε πιθανολογούμενο θύμωμα η ένδειξη εξαίρεσης είναι απόλυτη. Πρέπει πάντως να υπογραμμιστεί ότι σε μικρό ποσοστό (0.56-1.6%) παρασκευασμάτων θυμεκτομής μπορεί να ανευρεθεί μικρό θύμωμα που δεν αναδεικνύεται στην προεγχειρητική μελέτη με αξονική τομογραφία θώρακος (4). Η παρουσία βλαστικών κέντρων και λεμφοκυτταρικής διήθησης είναι κυρίαρχο στοιχείο στη θυμική υπερπλασία και απουσιάζει στα θυμώματα. Η απουσία των θυμικών βλαστικών κέντρων σε ασθενείς με μυασθένεια AChR-Ab-θετικούς, που υποβάλλονται σε θυμεκτομή για υπερπλασία, πρέπει να οδηγεί σε σχολαστικότερο έλεγχο του βιοψιτικού υλικού του θύμου για τυχαία ανεύρεση μικροθυμωμάτων (4).

Πρέπει να διευκρινιστεί στο σημείο αυτό πως αρκετοί ασθενείς με μυασθένεια gravis δεν έχουν θετικά AChR-Ab και θεωρείται ότι δεν έχουν ένδειξη θυμεκτομής. Αυτό κυρίως αφορά στους έχοντες anti-Musk θετικά, στους οποίους φαίνεται ότι ο θύμος αδένας δεν εμπλέκεται στην ανοσοβιολογία της μυασθένειας (5).

Αναφορικά με τους έχοντες Ab κατά των υποδοχέων τιτίνης έχουν σ'ένα σημαντικό ποσοστό θύμωμα, οπότε χρειάζονται χειρουργική θεραπεία. Οι τελευταίοι λοιπόν ασθενείς με μυασθένεια πρέπει να διερευνώνται επισταμένα απεικονιστικά προς αποκλεισμό θυμώματος, ειδάλλως να παρακολουθούνται (5,6).

Χειρουργικές προσπελάσεις και τεχνικές: προετοιμασία-προϋποθέσεις-περιορισμοί

Από τη στιγμή που καθιερώθηκε η θυμεκτομή ως πρακτική αντιμετώπισης της μυασθένειας δοκιμάστηκαν διαφορετικές προσπελάσεις με βασικό κορμό τη μέση στερνοτομή αφ'ενός και τις θωρακοσκοπικές πρακτικές αφ'ετέρου. Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι βασικές παράμετροι στην αξιολόγηση εκάστης τεχνικής παραμένουν η ανταπόκριση της μυασθένειας στη θυμεκτομή που διενεργείται με τη συγκεκριμένη τεχνική (ποσοστά υφέσεως) και ο πόνος-αισθητικό αποτέλεσμα-οικονομικές / κοινωνικές παράμετροι δεδομένου ότι πρόκειται κατά τεκμήριο για νέας ηλικίας άτομα, στα οποία οι ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις πρέπει να περιοριστούν όσο γίνεται περισσότερο.

Η κλασική προσπέλαση παραμένει η μέση στερνοτομή, που εξασφαλίζει άριστη έκθεση. Διάφορες παραλλαγές της έχουν περιγραφεί, όπως διατραχηλική-διαστερνική «μέγιστη» θυμεκτομή (7), εκτεταμένη διαστερνική θυμεκτομή (8), κλασική διαστερνική θυμεκτομή. Άλλοι πάλι προσπάθησαν με μικρότερες τομές (εγκάρσια τραχηλική μόνη ή συνδυασμένη με μερική άνω στερνοτομή) (9-12) να επιτύχουν πλήρη θυμεκτομή με λιγότερο πόνο και καλύτερο αισθητικό αποτέλεσμα.

Η εκτεταμένη διαστερνική θυμεκτομή αφορά στην εξαίρεση ολόκληρου του θυμικού ιστού στο μεσοθωράκιο, συμπεριλαμβανομένων των δύο άνω πόλων με επέκταση στον τράχηλο. Ταυτόχρονα αφαιρείται όλος ο κυτταρολιπώδης ιστός του προσθίου-άνω μεσοθωρακίου μεταξύ των δύο φρενικών νεύρων από το διάφραγμα μέχρι τον θυρεοειδή αδέν. Αυτός πρέπει να είναι ο στόχος μιας θυμεκτομής που προσδοκά να εξασφαλίσει στον ασθενή τις καλύτερες δυνατές προϋποθέσεις για την ύφεση των μυασθενικών συμπτωμάτων μετά τη διενέργειά της. Στις περισσότερες μελέτες η πλήρης εκτομή του θύμου αναδεικνύεται ως ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας. Νησίδες θυμικού ιστού στο περικαρδιακό λίπος, στο αορτοπνευμονικό παράθυρο, στις πύλες των πνευμόνων, επιδιαφραγματικά, στο λίπος του τραχήλου, όπισθεν του θυρεοειδούς, επί τα εκτός των φρενικών νεύρων και όπισθεν της ανωνύμου (βραχιοκεφαλικής) φλέβας έχουν ταυτοποιηθεί σε άλλοτε άλλο ποσοστό (13). Θεωρείται ότι η παραμονή των εστιών αυτών προδιαθέτει σε επιμονή των μυασθενικών συμπτωμάτων και αυτός είναι ο βασικός λόγος που επικαλούνται οι θιασώτες των μεγάλων ανοικτών χειρουργικών προσπελάσεων ως πλεονέκτημα έναντι των υπόλοιπων τεχνικών.

Πρόσφατα δοκιμάστηκαν οι ελάχιστη επεμβατικές τεχνικές στη θυμεκτομή: α. Η βιντεοσκοπικά υποβοηθούμενη θωρακοσκοπική θυμεκτομή (video-assisted thymectomy), που εκτελείται από μερικούς χειρουργούς από τη δεξιά υπεζωκοτική κοιλότητα, από κάποιους άλλους από την αριστερή, από άλλους σε αμφοτερόπλευρο συνδυασμό και από ελάχιστους με προσθήκη εγκάρσιας τραχηλικής και υποξίφοειδικής προσπέλασης (14-17). β. Η βιντεοσκοπικά υποβοηθούμενη θυμεκτομή διά εγκάρσιας τραχηλικής τομής (18) και γ. Η ρομποτική θυμεκτομή (19).

Βασική διαφοροποίηση στον αναισθησιολογικό χειρισμό των ασθενών που υποβάλλονται σε βιντεοθωρακοσκοπική προσπέλαση είναι ότι χρειάζεται αερισμός ενός πνεύμονος, δηλαδή τοποθέτηση δί-αυλου τραχειοσωλήνα, ώστε να καθίσταται εφικτός ο αποκλεισμός του ενός πνεύμονος (η σύμπτωσή του από την πλευρά διενέργειας της προσπέλασης-δεξιά ή αριστερή υπεζωκοτική κοιλότητα). Τα πλεονεκτήματα που επικαλούνται οι θιασώτες της μεθόδου είναι το μικρότερο χειρουργικό τραύμα, η μικρότερη μετεγχειρητική νοσηρότητα, η βραχύτερη μετεγχειρητική νοσηλεία, τα καλύτερα αισθητικά αποτελέσματα και η

ευχερέστερη αποδοχή της μεθόδου από τους ασθενείς και τους παραπέμποντες νευρολόγους.

Είναι απαραίτητο πάντως να επισημανθεί ότι ο μέσος χρόνος νοσηλείας μετά από στερνοτομή είναι μόλις 3 ημέρες (όσο και μετά από θωρακοσκοπική εκτομή) και δεν εγείρονται ερωτηματικά ως προς την πληρότητα εκτομής. Από την άλλη οι υποστηρικτές της θωρακοσκοπικής μεθόδου χρησιμοποιούν το επιχειρήματα ότι η μέθοδός τους δεν αποτελεί εμπόδιο στη διενέργεια μελλοδικά επανεπέμβασης επί επιμονής των συμπτωμάτων (14).

Η άμεση αποσωλήνωση του ασθενούς μετεγχειρητικά είναι επιθυμητή και η όλη προεγχειρητική προετοιμασία του ασθενούς κατατείνει στη διασφάλιση ευχερούς αποσωλήνωσης και ικανοποιητικής αναπνοής.

Με την εισαγωγή και διάδοση ρομποτικής χειρουργικής τεχνολογίας δοκιμάστηκε επίσης η ρομποτική θυμεκτομή. Αυτή επιχειρείται από τη δεξιά ή από την αριστερή πλευρά και η μέση διάρκεια μετά την τοποθέτηση του ασθενούς και των βραχιόνων (η οποία απαιτεί περισσότερο από 30 λεπτά) είναι 120-175 λεπτά. Οι χειρουργοί της μεθόδου διχάζονται ως προς την προτίμησή τους (δεξιά ή αριστερά). Η συνολική εμπειρία είναι περιορισμένη, τα κέντρα ρομποτικής διεθνώς ελάχιστα και οι σειρές των ασθενών μικρές. Η ανομοιογένεια στην επιλογή των ασθενών, στην προσπέλαση που επιλέγεται, στο είδος της μασθένειας που αντιμετωπίζεται (θυμωματούδης ή όχι), στη βαρύτητά της (MGFA ή Ossermann), καθώς επίσης και ο περιορισμένος χρόνος μετεγχειρητικής παρακολούθησης δεν επιτρέπουν ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων (20).

Ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για την έκλιση μασθενικής κρίσης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θυμεκτομή, έχουν αναγνωρισθεί το ιστορικό μασθενικής κρίσης προεγχειρητικά, η σκελετική κατανομή των μασθενικών συμπτωμάτων και η χρονική διάρκεια της επέμβασης (21).

Όπως γίνεται αντιληπτό, μεγάλη σημασία για την επίτευξη του καλύτερου δυνατού αποτελέσματος έχει η ένδειξη, η επιλογή, η προεγχειρητική προετοιμασία και η αξιολόγηση του ασθενούς. Οι περισσότεροι ασθενείς λαμβάνουν πυριδοσιγγμίνη (Mestinon), η οποία πρέπει να συνεχίζεται διεγχειρητικά. Η πρεδνιζόνη και τα ανοσοκατασταλτικά πρέπει επίσης να συνεχίζονται στη φάση της επέμβασης. Η σπιρομέτρηση προεγχειρητικά θα βοηθήσει στην ταυτοποίηση των ασθενών εκείνων που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μετεγχειρητικά αναπνευστικής ανεπάρκειας. Ιστορικό αναπνευστικής ανεπάρκειας λόγω της μασθένειας και ύπαρξη μασθένειας για περισσότερο από 6 έτη κατατάσσουν τους ασθενείς στις ομάδες υψηλού κινδύνου για μετεγχειρητική αναπνευστική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου στα πλαίσια της διακλινικής συνεργασίας που αναπτύσσεται με τους νευρολόγους, κατόπιν εκτίμησης του ασθενούς από τους τελευταίους, οι οποίοι άρρωσε θέτουν την ένδειξη και προσδιορίζουν το ιδεώδες χρονικό διά-

στημα εκτέλεσης της θυμεκτομής, αποφασίζεται κατά περίπτωση η χορήγηση υπερανόσου γ-σφαιρίνης ή η διενέργεια πλάσμαφαίρεσης σε 3-5 συνεδρίες (8).

Επανεπέμβαση θυμεκτομής ενδείκνυται σε υποτροπή των μασθενικών συμπτωμάτων μετά από θυμεκτομή, όπως προκύπτει από μία μετα-ανάλυση που περιλαμβάνει μικρές αναδρομικές σειρές από μεμονωμένα κέντρα. Στις σειρές αυτές, οι οποίες, όπως ήδη τονίστηκε, πάσχουν από ανομοιογένεια, 52-95% των ασθενών ανέφεραν κάποια βελτίωση μετά την επανεπέμβαση (22). Η κλινική αυτή βελτίωση φαίνεται ότι σχετίζεται με την ύπαρξη υπολειπόμενου θυμικού ιστού που αφαιρείται στη δεύτερη επέμβαση, αυτό όμως δεν μπορεί αξιόπιστα να αναδειχθεί στον προεγχειρητικό απεικονιστικό έλεγχο. Ως εκ τούτου η επιλογή των ασθενών καθοδηγείται από τα συμπτώματά τους. Ποτέ πάντως δεν πρέπει να υποτιμούμε μια πιθανή εμφάνιση θυμώματος και οφείλουμε επαρκή διαγνωστική μελέτη προς αποκλεισμό αυτού του ενδεχόμενου (23).

Ωστόσο, σε προοπτική μελέτη διενεργηθείσα με νεκροτομές διευκρινίστηκε ότι το ένα τρίτο των έκτοπων θυμικών εστιών (που βρέθηκαν στο 64% του συνόλου) ήταν προσπελάσιμες με τη συνήθη εκτεταμένη θυμεκτομή, ενώ τα υπόλοιπα δύο τρίτα ήταν μη προσπελάσιμες. Αντιλαμβανόμεστε λοιπόν ότι οι εστίες αυτές, που δεν είναι προσπελάσιμες, συνιστούν έναν σημαντικό περιορισμό στη χειρουργική θεραπεία της μασθένειας (24).

Πρόγνωση - Έλεγχος μασθένειας

Ανακύπτει το ερώτημα: ποια μέθοδος έχει καλύτερα αποτελέσματα ως προς τον έλεγχο των μασθενικών συμπτωμάτων; Οι σειρές παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, αλλά φαίνεται ότι ισχύει η παλαιά αρχή ότι όσο ριζικότερη η θυμεκτομή τόσο αποτελεσματικότερη. Πρόσφατες δημοσιεύσεις από κέντρα μασθένειας επιβεβαιώνουν ότι η πλήρης ύφεση στην πενταετία είναι καλύτερη στους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκτεταμένη διαστερνική θυμεκτομή ή «μείζονα» διατραχηλική-υποξιφοειδική-βιντεοθωρακοσκοπική προσπέλαση (25).

Συνολικά η ανταπόκριση της μασθένειας στη θυμεκτομή είναι καλύτερη επί απουσίας θυμώματος και θεωρείται ότι η πρόγνωση της θυμωματούδους μασθένειας είναι λιγότερο ευνοϊκή (26).

Η δεκαετής ύφεση της μη-θυμωματούδους μασθένειας εκτιμάται μεταξύ 38-72% και οι ασθενείς με θυμική υπερπλάσια εμφανίζουν τα καλύτερα ποσοστά πλήρους μόνιμης ύφεσης (περί το 42%). Μεγαλύτερη πιθανότητα επίτευξης πλήρους σταθερής ύφεσης εμφανίζουν οι ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 45 ετών (27).

Θυμωματούδης μασθένεια

Φαίνεται ότι υπάρχει συσχέτιση της εκδήλωσης της μασθένειας ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο του

θυμώματος. Η μυασθένεια αποτελεί παρανεοπλασματική εκδήλωση του θυμώματος και πρέπει να έχουμε κατά νου μια σειρά ολικήληρη από παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τα θυμώματα. Φαίνεται πάντως ότι μυασθένεια υπάρχει συχνότερα στους ιστολογικούς τύπους B2 και B3, στους τύπους με μεγαλύτερη κυτταρική ατυπία (28).

Αναφορικά με τις ενδείξεις εφαρμογής της μίας μεθόδου ή της άλλης, εθεωρείτο ότι η μη-θυμωμάτωσης μυασθένεια μπορεί να αντιμετωπιστεί με θωρακοσκοπική προσπέλαση, αλλήλ η θυμωμάτωσης είχε ένδειξη αποκλειστικά ανοικτής μεθόδου λόγω πιθανής παραβίασης κατά την θωρακοσκοπική προσπέλαση των αρχών ογκολογικής εκτομής (κίνδυνος ρήξης και διάσπασης του όγκου κατά τους χειρισμούς). Τα τελευταία χρόνια πάντως πληθαίνουν οι δημοσιεύσεις που προσδίδουν ρόλο στη θωρακοσκοπική εξαίρεση των θυμωμάτων σταδίου I και II (29-31).

Μέσα σε όλα αυτά θέση στην εξαίρεση των όγκων του θύμου διεκδικεί η ρομποτική χειρουργική, αλλήλ όλοι συμφωνούν ότι χρειάζεται μακροπρόθεσμη παρακολούθηση των ασθενών για την αποτίμηση των κλινικών και ογκολογικών αποτελεσμάτων (32).

Ένα άλλο σημαντικό ζήτημα προκύπτει με το κατά πόσο ριζική πρέπει να είναι η θυμεκτομή κατά τις εκτομές θυμωμάτων, όταν ο ασθενής δεν πάσχει από μυασθένεια. Άλλοι είναι υπέρ της ολικής θυμεκτομής, αφού υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών που αναπτύσσουν μυασθένεια αρκετά χρόνια μετά την εκτομή θυμώματος, αλλήλ όμως υποστηρίζουν ότι δεν είναι απαραίτητη η ολική θυμεκτομή, αφού στόχος είναι η διενέργεια ογκολογικής εξαίρεσης και η μερίμνά μας είναι πρωτίστως η εξαίρεση του όγκου σε υγιή όρια (33).

Ός προς την ενδεικνυόμενη αντιμετώπιση σε υποτροπή θυμώματος, βιβλιογραφικά καταδεικνύεται η υπεροχή της χειρουργικής αντιμετώπισης (34).

Απεικονιστικά δεδομένα

Ποια είναι η καλύτερη εξέταση για την εξακρίβωση των απεικονιστικών χαρακτήρων του θύμου αδένος; Το ερώτημα αφορά κυρίως στην επιλογή μεταξύ αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας. Συνήθως χρησιμοποιείται η αξονική τομογραφία μολονότι η διαφοροποίηση μεταξύ μικρού θυμώματος και θυμικής υπερπλασίας, που εμφανίζεται ως εστιακή μάζα μαλακών μορίων, μπορεί να μην είναι δυνατή. Έτσι η μαγνητική τομογραφία αποβαίνει χρήσιμη σε αμφιλεγόμενες περιπτώσεις για τη διαφοροδιάγνωση υπερπλαστικού θύμου από θύμωμα και ακόμη για τη διαφοροδιάγνωση θυμώματος μικρού σταδίου από προχωρημένο θύμωμα. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET-CT) δεν βοηθά στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ θυμωμάτων μικρού σταδίου και προχωρημένου σταδίου, αλλήλ είναι χρήσιμη στη διαφοροδιάγνωση θυμικού καρκινώματος από θύμωμα (35).

Πρόγνωση και κλινικοπαθολογοανατομικά δεδομένα στους όγκους του θύμου

Η πρόγνωση των θυμωμάτων εξαρτάται πρωτίστως από το κατά πόσο η εξαίρεση είναι πλήρης, ενώ η σταδιοποίηση Masaoka και η ιστολογική ταξινόμηση του ΠΟΥ σχετίζονται με την ελεύθερη νόσου επιβίωση ως σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες (36).

Είναι βιβλιογραφικά τεκμηριωμένη η απόκλιση ως προς την εκτίμηση της ιστολογικής ταυτότητας των θυμωμάτων μεταξύ έμπειρων παθολογοανατόμων της τάξης του 50%. Ακόμη η συνύπαρξη στο ίδιο θύμωμα διαφορετικών ιστοτύπων σε ποσοστό που υπερβαίνει το 50% (37).

Βασικοί δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες στους θυμικούς επιθηλιακούς όγκους αποτελούν τα στάδια III και IV κατά Masaoka, η ατελής εξαίρεσή τους και η καρκινική ιστοπαθολογία με πλήρη εξάλειψη της κυτταρικής αρχιτεκτονικής του θύμου και ανάπτυξη θυμικού καρκινώματος ή νευροενδοκρινικού θυμικού όγκου (38).

As έχουμε τέλος πάντοτε υπόψη μας ότι τα θυμικά καρκινώματα δεν συνοδεύονται ποτέ από μυασθένεια/ αυτοάνοσες εκδηλώσεις και πολλές φορές συγχέονται με καρκινώματα του πνεύμονα σε προεγχειρητικές βιοψίες που εκτιμώνται από παθολογοανατόμους που δεν διαθέτουν ικανή εμπειρία στο αντικείμενο ή στερούνται επαρκών κλινικών πληροφοριών (39).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pascuzzi RM. The history of myasthenia gravis. *Neurol Clin.* 1994 May; 12(2): 231-42.
2. Kirschner PA. Alfred Blalock and thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg.* 1987 Mar; 43(3): 348-9.
3. Myasthenia gravis, Foundation of America, www.myasthenia.org
4. Hamaji M, Vanderlaan PA, Sugarbaker DJ, McNamee CJ. A microthymoma and no germinal centre in myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013 Dec; 44(6): 1146-7. doi: 10.1093/ejcts/ezt208. Epub 2013 Apr 15.
5. Nakata R, Motomura M, Masuda T, Shiraishi H, Tokuda M, Fukuda T, Ando T, Yoshimura T, Tsujihata M, Kawakami A. Thymus histology and concomitant autoimmune diseases in Japanese patients with muscle-specific receptor tyrosine kinase-antibody-positive myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2013 Sep; 20(9): 1272-6. doi: 10.1111/ene.12169. Epub 2013 May 17.
6. Fujii Y. Thymus, thymoma and myasthenia gravis. *Surg Today.* 2013 May;43(5):461-6. doi: 10.1007/s00595-012-0318-2. Epub 2012 Sep 5.
7. Jaretzki A 3rd, Penn AS, Younger DS, Wolff M, Olarte MR, Lovelace RE, Rowland LP. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. *Results. J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988 May; 95(5):747-57.

8. Daniel VC, Wright CD. Extended transsternal thymectomy. *Thorac Surg Clin*. 2010 May; 20(2): 245-52. doi: 10.1016/j.thorsurg.2010.02.005. Review.
9. Levasseur P, le Brigand H. [Thymectomy by cervical route]. *Nouv Presse Med*. 1975 Oct 25; 4(36):2591-3. French. No abstract available.
10. R. J. Donnelly, M. P. Laquaglia, B. Fabri, M. Hayward, A. M. Florence. Cervical thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. *Ann R Coll Surg Engl*. 1984 September; 66(5): 305–308.
11. DeFilippi VJ, Richman DP, Ferguson MK. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg*. 1994 Jan; 57(1): 194-7.
12. Calhoun RF, Ritter JH, Guthrie TJ, Pestronk A, Meyers BF, Patterson GA, Pohl MS, Cooper JD. Results of Transcervical Thymectomy for Myasthenia Gravis in 100 Consecutive Patients. *Ann Surg*. 1999 October; 230(4): 555-559.
13. Jaretzki A 3rd, Wolff M. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. Surgical anatomy and operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988 Nov; 96(5): 711-6.
14. Mineo TC, Pompeo E. Extended videothoracoscopic thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis. *Thorac Surg Clin*. 2010 May; 20(2): 253-63. doi: 10.1016/j.thorsurg.2010.01.002. Review.
15. Zielivński M. Minimally invasive subxiphoid-right, videothoracoscopic technique of thymectomy for thymoma and rethymectomy. *Multimed Man Cardiothorac Surg*. 2012 Jan 1; 2012:mms005. doi: 10.1093/mmcts/mms005.
16. Zielivński M, Hauer L, Kuźdźał J, Sońnicki W, Harazda M, Pankowski J, Nabialek T, Szlubowski A. Technique of the transcervical-subxiphoid-videothoracoscopic maximal thymectomy. *J Minim Access Surg*. 2007 Oct-Dec; 3(4): 168–172. doi: 10.4103/0972-9941.38911
17. Yu L, Ma S, Jing Y, Zhang Y, Li F, Krasna MJ. Combined unilateral-thoracoscopic and mediastinoscopic thymectomy. *Ann Thorac Surg*. 2010 Dec; 90(6): 2068-70. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.02.042.
18. Komanapalli CB, Cohen JI, Sukumar MS. Extended transcervical video-assisted thymectomy. *Thorac Surg Clin*. 2010 May; 20(2): 235-43. doi: 10.1016/j.thorsurg.2010.02.004.
19. Ismail M, Swierzy M, Rückert RI, Rückert JC. Robotic thymectomy for myasthenia gravis. *Thorac Surg Clin*. 2014 May; 24(2): 189-95, vi-vii. doi: 10.1016/j.thorsurg.2014.02.012. Review.
20. Renaud S, Santelmo N, Renaud M, Fleury MC, De Seze J, Tranchant C, Massard G. Robotic-assisted thymectomy with Da Vinci II versus sternotomy in the surgical treatment of non-thymomatous myasthenia gravis: early results. *Rev Neurol (Paris)*. 2013 Jan; 169(1): 30-6. doi: 10.1016/j.neurol.2012.02.013. Epub 2012 Jun 6.
21. Yu S, Lin J, Fu X, Li J, Li Y, Chen B, Yang M, Zhang M, Bu B. Risk factors of myasthenic crisis after thymectomy in 178 generalized myasthenia gravis patients in a five-year follow-up study. *Int J Neurosci*. 2014 Nov; 124(11): 792-8. doi: 10.3109/00207454.2014.883391. Epub 2014 Feb 13.
22. Ng JK, Ng CS, Underwood MJ, Lau KK. Does repeat thymectomy improve symptoms in patients with refractory myasthenia gravis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 Mar; 18(3): 376-80. doi: 10.1093/icvts/ivt493. Epub 2013 Dec 12.
23. Zouvelou V, Velonakis G, Rontogianni D, Zisis C. Appearance of Thymoma 5 Years after Thymectomy for Nonthymomatous Myasthenia Gravis. *Journal of clinical neuromuscular disease*. 09/2014; 16(1): 42-43.
24. Klimek-Piotrowska W, Mizia E, Kuźdźał J, Lazar A, Lis M, Pankowski J. Ectopic thymic tissue in the mediastinum: limitations for the operative treatment of myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Jul; 42(1): 61-5. doi: 10.1093/ejcts/ezr268. Epub 2012 Feb 22.
25. Zielinski M, Hauer L, Hauer J, Pankowski J, Nabialek T, Szlubowski A. Comparison of complete remission rates after 5 year follow-up of three different techniques of thymectomy for myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 May; 37(5): 1137-43. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.11.029. Epub 2010 Feb 8.
26. Bouchikh M, El Malki HO, Ouchen F, Achir A, Benosman A. [Thymoma-associated myasthenia gravis: Clinical features and surgical results]. *Rev Neurol (Paris)*. 2013 Nov; 169(11): 879-83. doi: 10.1016/j.neurol.2013.01.625. Epub 2013 Apr 29. French.
27. Diaz A, Black E, Dunning J. Is thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis of any benefit? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 Mar; 18(3): 381-9. doi: 10.1093/icvts/ivt510. Epub 2013 Dec 18.
28. Vachlas K, Zisis C, Rontogianni D, Tavernarakis A, Psevdi A, Bellenis I. Thymoma and myasthenia gravis: clinical aspects and prognosis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2012; 20(1): 48-52.
29. Yuan ZY, Cheng GY, Sun KL, Mao YS, Li J, Wang YG, Wang DL, Gao SG, Xue Q, Huang JF, Mu JW. Comparative study of video-assisted thoracic surgery versus open thymectomy for thymoma in one single center. *J Thorac Dis*. 2014 Jun; 6(6): 726-33. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.08.

30. Manoly I, Whistance RN, Sreekumar R, Khawaja S, Horton JM, Khan AZ, Casali G, Thorpe JA, Amer K, Woo E. Early and mid-term outcomes of trans-sternal and video-assisted thoracoscopic surgery for thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Jun; 45(6): e187-93. doi: 10.1093/ejcts/ezu077. Epub 2014 Mar 9.
31. Jurado J, Javidfar J, Newmark A, Lavelle M, Bacchetta M, Gorenstein L, D'Ovidio F, Ginsburg ME, Sonett JR. Minimally invasive thymectomy and open thymectomy: outcome analysis of 263 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012 Sep; 94(3): 974-81; discussion 981-2. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.097. Epub 2012 Jun 28.
32. Seong YW, Kang CH, Choi JW, Kim HS, Jeon JH, Park IK, Kim YT. Early clinical outcomes of robot-assisted surgery for anterior mediastinal mass: its superiority over a conventional sternotomy approach evaluated by propensity score matching. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Mar; 45(3): e68-73; discussion e73. doi: 10.1093/ejcts/ezt557. Epub 2013 Dec 8.
33. Nakagawa K, Asamura H, Sakurai H, Watanabe S, Tsuta K. Does the mode of surgical resection affect the prognosis/recurrence in patients with thymoma? *J Surg Oncol*. 2014 Mar; 109(3): 179-83. doi: 10.1002/jso.23499. Epub 2013 Nov 19.
34. Hamaji M, Ali SO, Burt BM. A meta-analysis of surgical versus nonsurgical management of recurrent thymoma. *Ann Thorac Surg*. 2014 Aug; 98(2): 748-55. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.04.028. Epub 2014 Jun 28. Review.
35. Priola AM, Priola SM. Imaging of thymus in myasthenia gravis: From thymic hyperplasia to thymic tumor. *Clin Radiol* 2014 Feb 26. pii: S0009-9260(14)00028-2. doi: 10.1016/j.crad.2014.01.005. [Epub ahead of print]
36. Margaritora S, Cesario A, Cusumano G, Meacci E, D'Angelillo R, Bonassi S, Carnassale G, Porziella V, Tessitore A, Vita ML, Lauriola L, Evoli A, Granone P. Thirty-five-year follow-up analysis of clinical and pathologic outcomes of thymoma surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010 Jan; 89(1): 245-52; discussion 252. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.08.074.
37. Moran CA, Weissferdt A, Kalhor N, Solis LM, Behrens C, Wistuba II, Suster S. Thymomas I: a clinicopathologic correlation of 250 cases with emphasis on the World Health Organization schema. *Am J Clin Pathol* 2012 Mar; 137(3): 444-50.
38. Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, Rocco G, Thomas P, Weder W, Brunelli A, Evangelista A, Venuta F; European Association of Thoracic Surgeons (ESTS) Thymic Working Group. Tumours of the thymus: a cohort study of prognostic factors from the European Society of Thoracic Surgeons database. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Sep; 46(3): 361-8. doi: 10.1093/ejcts/ezt649. Epub 2014 Jan 30.
39. Roden AC, Yi ES, Cassivi SD, Jenkins SM, Garces YI, Aubry MC. Clinicopathological features of thymic carcinomas and the impact of histopathological agreement on prognostical studies. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 Jun; 43(6): 1131-9.

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 συγχρήση 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 συγχρήση κορτικοστεροειδών και αζαθειοπρίνης και η σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών.

Η κυκλικοσπορίνη αναστέλλει τη λειτουργία των T-λεμφοκυττάρων μέσω αναστολής της ενδοκυττάριας οδού σηματοδότησης ασβεστίου-καλσινεурίνης. 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, υπερτριχώση.

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 (πλάσμαφαίρεςεις - IVIg) δεν ενδείκνυνται 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 (δερμιτώσεις, 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).

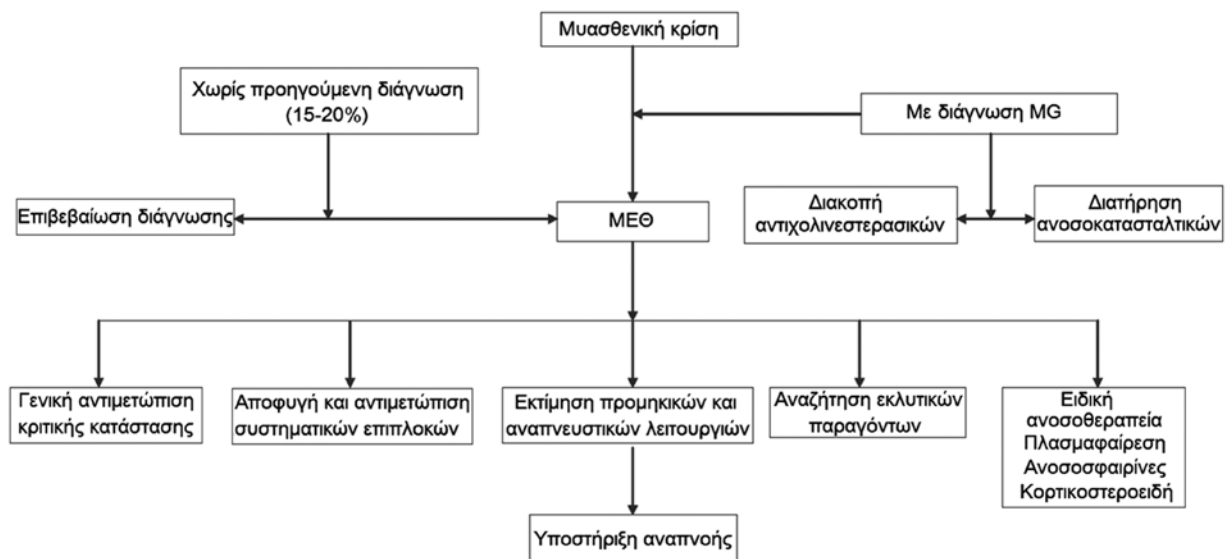
Κατωτέρω παρατίθεται ένας αλγόριθμος για την αντιμετώπιση της MC (Πίνακας 2).

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 ενδοκυττάρια 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 παθολογικών 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

δραστηριότητες
συνεδριακά
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση

Συνέδρια-Ημερίδες-Συμπόσια-Επιστημονικές Εκδηλώσεις

2015

- ❖ **15-18 Απριλίου 2015: 30th Annual International Conference of Alzheimer's Disease International Perth, Australia.** www.adi2015.org
- ❖ **17-19 Απριλίου 2015: The European Stroke Organisation Conference 2015,** www.secc.co.uk
- ❖ **18-25 Απριλίου 2015: American Academy of Neurology, Washington.** <https://www.aan.com/conferences/>
- ❖ **8-10 Μαΐου 2015: 14th World Congress of the EAPC,** www.eapc-2015.org
- ❖ **8-11 Μαΐου 2015: The 20th Meeting of the European Society of Neurosonology & Cerebral Hemodynamics,** http://esnch.org/en/Events_1176.html
- ❖ **12-15 Μαΐου 2015: 24th European Stroke Conference Vienna, Austria.** http://www.eurostroke.eu/esc_current_meeting.html
- ❖ **15-16 Μαΐου 2015: 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο: Οι Διαταραχές του Υπνου στην καθημερινή ιατρική πράξη, Αθήνα.** http://www.icb.gr/congress.asp?c_id=36&lng=1
- ❖ **14-17 Μαΐου 2015: 5th International Congress on Neuropathin Pain (NeuPSIG),** www.kenes.com/neupsig2015
- ❖ **29 Μαΐου - 01 Ιουνίου 2015: «Από την Washington στο Πόρτο Χέλι:** Ανασκόπηση από το "American Academy Neurology 2015" για την πολυετή σκλήρυνση», Πόρτο Χέλι. www.gkad.gr
- ❖ **6-9 Ιουνίου 2015: 27ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων, Αλεξανδρούπολη και 9-10 Ιουνίου 2015, Εκπαιδευτικά μαθήματα ΕΝΕ, Σαμοθράκη.** <http://www.enee.gr>
- ❖ **10-13 Ιουνίου 2015: 41ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα.** <http://www.mednet.gr>
- ❖ **14-18 Ιουνίου 2015: 12th World Congress of Biological Psychiatry, Αθήνα.** www.wfsbp-congress.org
- ❖ **19-23 Ιουνίου 2015: 9th World Congress of the International Society for Physical and Rehabilitation Medicine,** www.isprm2015.org
- ❖ **20-23 Ιουνίου 2015: 1st Congress of the European Academy of Neurology,** <http://www.eaneurology.org/berlin2015/First-Congress-of-the-European-Academy-of-Neurology-Berlin-2015.1135.0.html>
- ❖ **23-25 Ιουνίου 2015: 2015 Alzheimer's Disease Congress London, UK.** enquiries@euroscicon.com Web: www.regonline.co.uk/Alz2015
- ❖ **23-27 Αυγούστου 2015: 25th Meeting of the International Society for Neurochemistry,** www.neurochemistry.org/biennial-meeting/isn-2015-biennial-meeting.html



Συνέδρια-Ημερίδες-Συμπόσια-Επιστημονικές Εκδηλώσεις

- ❖ **03-06 Σεπτεμβρίου 2015: 2nd World Congress on Controversies on NeuroTherapeutics (DDDn): Dilemmas, Debates and Discussions**, <http://www.congressmed.com/neurology/>
- ❖ **6-10 Σεπτεμβρίου 2015: 31st International Epilepsy Congress Istanbul 2015**, www.epilepsyistanbul2015.org
- ❖ **30 Σεπτεμβρίου - 3 Οκτωβρίου 2015: The 15th European Congress on Clinical Neurophysiology**, Czech Republic. <http://www.eccn2015.eu>
- ❖ **7-10 Οκτωβρίου 2015: FENS- Featured Regional Meeting (FFRM)**, Θεσσαλονίκη. <http://www.ffrm2015.com>
- ❖ **31 Οκτωβρίου - 5 Νοεμβρίου 2015: 22th World Congress of Neurology**, Santiago. <http://www.wcn-neurology.com/>