



ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ (MG) ΚΑΙ ΜΥΑΣΘΕΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Ευφροσύνη Σ. Κουτσουράκη (Επικ. Καθηγήτρια)
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
επένδυση στην κοινωνία της γνώσης
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΣΠΑ
2007-2013
πρόγραμμα για την ανάπτυξη
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

Άδειες Χρήσης

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό υπόκειται σε άδειες χρήσης Creative Commons.
- Για εκπαιδευτικό υλικό, όπως εικόνες, που υπόκειται σε άλλου τύπου άδειας χρήσης, η άδεια χρήσης αναφέρεται ρητώς.



Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στα πλαίσια του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης» έχει χρηματοδοτήσει μόνο τη αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.





ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ (MG) ΚΑΙ ΜΥΑΣΘΕΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

Περιεχόμενα ενότητας

1. Ιστορία της μυασθένειας
2. Επιδημιολογία της μυασθένειας
3. Παθογένεια της μυασθένειας
4. Φυσιολογία της νευρομυϊκής σύναψης
5. Ο ρόλος του θύμου στη μυασθένεια
6. Κλινικά φαινόμενα στη μυασθένεια
7. Κλινικά κριτήρια και ταξινόμηση
8. Διαφορική διάγνωση της μυασθένειας
9. Μυασθενικό σύνδρομο
10. Μορφές της μυασθένειας
11. Διάγνωση της μυασθένειας
12. Επιπλοκές και Πρόγνωση της μυασθένειας
13. Θεραπευτική αντιμετώπιση της μυασθένειας
14. Εγκυμοσύνη και μυασθένεια



Σκοποί ενότητας

Στόχος του μαθήματος είναι η εμβάθυνση στη μυασθένεια που αποτελεί το χαρακτηριστικότερο αυτοάνοσο νόσημα του νευρικού συστήματος, ειδικότερα της νευρομυϊκής σύναψης, και στο μυασθενικό σύνδρομο που αποτελεί παρανεοπλασματικό σύνδρομο η διάγνωση του οποίου μπορεί να προηγείται πολλά χρόνια πριν τη διάγνωση της πρωτοπαθούς εστίας.



ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ (1/2)

- Η πρώτη περιγραφή των κλινικών φαινομένων έγινε το 1672 από τον Thomas Willis καθηγητή φυσικής φιλοσοφίας στην Οξφόρδη.
- Διεξοδική περιγραφή του όλου κλινικού φάσματος έγινε το 1879 από τον Erb και το 1900 από τους Campbell & Bramwell.
- Ο Orpenheim 1901 παρατήρησε την ομοιότητα της μυασθένειας με τη δράση του κουραρίου.
- Οι Laquer & Weigert 1901 παρατήρησαν τη συχνή συνύπαρξη μυασθένειας και θυμώματος.



ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ (2/2)

- Οι Simpson και Nastuk (1960) διατύπωσαν την υπόθεση της αυτοάνοσης αιτιολογίας της νόσου.
- Οι Fambrough και συν. (1973) απομόνωσαν τους υποδοχείς της ακετυλοχολίνης στη νευρομυϊκή σύναψη και απέδειξαν ότι η τελική κινητική πλάκα, στη μυασθένεια, παρουσιάζει ελαττωμένη ικανότητα πρόσληψης σεσημασμένης βουγαροτοξίνης.
- Οι Linstrom και συν. (1976) διαπίστωσαν ότι στο 87% των μυασθενικών κυκλοφορούν αντισώματα έναντι των υποδοχέων στον ορό.
- Οι Toyka και συν. (1977) ανέπτυξαν το πειραματικό μοντέλο με χορήγηση ανοσοσφαιρινών πάσχοντος σε ευαίσθητο δέκτη.



ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ

- Κατά τους Kurtzke και Kurland (1977) η συχνότητα της νόσου είναι 4-6/100.000. Στις ΗΠΑ 20/100.000.
- Η νόσος είναι συχνότερη στις γυναίκες (4:6) και αρχίζει νωρίτερα από τους άντρες (<42ο έτος).
- Ο παιδικός και νεανικός τύπος αναφέρεται σε θήλυ άτομα ενώ ο όψιμος σε άρρενες.
- Ο οικογενής τύπος παρατηρείται σε 3.8-5% των ασθενών.
- Προδιαθεσικοί παράγοντες: θήλυ γένος, ηλικία 20-40 ετών, οικογενής τύπος, λήψη πενικιλλαμίνης, άλλο αυτοάνοσο νόσημα
- Η συχνότητα της μυασθενικής κρίσης στη δεκαετία του 60 ήταν 16% ενώ τώρα έχει ελαττωθεί. Η θνησιμότητα το '40 ήταν 30%, το '60 12%, το '70 3.3% και τώρα έχει ελαττωθεί.
- Ο τύπος ιστοσυμβατότητας που σχετίζεται με τη νεανική μορφή είναι HLA-B8 ενώ με την όψιμη HLA- DR2 και DR3.



ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ (1/3)

- Ο Walker (1934) διαπίστωσε την ευεργετική δράση των αντιχολινεστερασικών και τη διαταραχή της νευρομυϊκής σύναψης.
- Ο Emquist (1964) κατέδειξε με μικροηλεκτρόδια το χαμηλό δυναμικό της τελικής κινητικής πλάκας στο 20% των ασθενών.
- Οι Hartzell & Fambrough (1972) κατέδειξαν ελαττωμένη σύνδεση της α-βουγαροτοξίνης άρα ελάττωση των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης.
- Ο Satyamurti (1975) ανέπτυξε το πειραματικό μοντέλο της νόσου με κατάληψη των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης από την α τοξίνη της Cobra.
- Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο βρέθηκε επιμήκυνση της τελικής κινητικής πλάκας, μεταβολή του εύρους της συναπτικής σχισμής, πτωχή ανάπτυξη των πτυχών και μεταβολές στο πάχος της μετασυναπτικής μεμβράνης.



ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ (2/3)

- Η μυασθένεια είναι μία αυτοάνοση διαυλοπάθεια (channelopathy). Τα αυτοαντισώματα συνήθως δρουν εναντίον των νικοτινικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης (nAChR) που είναι υπεύθυνοι για την μυϊκή σύσπαση. Κάποια αντισώματα επηρεάζουν την ικανότητα της ακετυλοχολίνης να συνδεθεί με τους υποδοχείς της και άλλα αντισώματα οδηγούν στην καταστροφή των υποδοχέων είτε μέσω του συμπληρώματος είτε μέσω ενδοκυττάρωσης.
- Τα αντισώματα παράγονται από τα πλασμοκύτταρα που προέρχονται από τα Β-κύτταρα μετά την ενεργοποίηση των Τ-βοηθητικών λεμφοκυττάρων που επιτυγχάνεται κατόπιν σύνδεσης του υποδοχέα του Τ-κυττάρου (TCR) με τμήμα του αντιγονικού πεπτιδίου του υποδοχέα (επίτοπος) που βρίσκεται στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα του Συμπλέγματος Μείζονος Ιστοσυμβατότητας.
- Αφού ο θύμος συμβάλλει σημαντικά στην ανάπτυξη των Τ-κυττάρων και την επιλογή των TCR, η μυασθένεια επηρεάζεται από την παθολογία του θύμου. Αν και δεν είναι γνωστή η αιτία της σχέσης θύμου και μυασθένειας, έχει παρατηρηθεί ότι ευεργετεί η εξαίρεση του θύμου ακόμη και σε μυασθενικούς που δεν παρουσιάζουν νεόπλασμα του θύμου.



ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ (3/3)

- Φυσιολογικά, στη μυϊκή σύσπαση η ενεργοποίηση του nAChR οδηγεί στην εισροή ιόντων νατρίου που οδηγούν στην εκπόλωση του μυϊκού κύτταρου και στη ταυτόχρονη διάνοιξη των δυναμοτροπών διαύλων (voltage-gated sodium channels). Αυτή η ροή ιόντων, μέσω του T-σωληναριακού συστήματος, επηρεάζει τις κυτταρικές μεμβράνες και μέσω των συμπλεγμάτων των διαύλων του ασβεστίου οδηγεί στην απελεύθερωση του από το σαρκοπλασματικό δίκτυο. Μόνο όταν αυξηθούν αρκετά τα επίπεδα ασβεστίου θα επέλθει η μυϊκή σύσπαση. Ελαττωμένος αριθμός λειτουργικών nAChRs επηρεάζει την μυϊκή σύσπαση περιορίζοντας την εκπόλωση και αλλάζοντας την φυσιολογική αναλογία 1:1 του νευρωνικού δυναμικού προς τη μυϊκή σύσπαση.
- Μια δεύτερη κατηγορία αυτοαντισωμάτων στη μυασθένεια δημιουργείται εναντίον του υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης MuSK τα οποία αναστέλλουν το σήμα της που φυσιολογικά προκαλείται από το συνδετικό της μόριο (ligand) στην τελική νευρική απόληξη, την αγκρίνη.
- Επιπλέον ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πενικιλλαμίνη αναπτύσσουν μυασθενικά συμπτώματα με θετικά αντισώματα στον υποδοχέα αλλά αυτά εξαφανίζονται μετά τη διακοπή της πενικιλλαμίνης.



ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ (1/3)

Τελική κινητική πλάκα ονομάζεται το σημείο στο οποίο το νευρικό κύτταρο μεταδίδει το ερέθισμα στο αντίστοιχο μυϊκό κύτταρο για την έναρξη της συστολής. **Η νευρική ώση** φθάνει, μέσω των νευρικών απολήξεων, μέχρι την τελική κινητική πλάκα. Στην τελική κινητική πλάκα το νευρικό και το μυϊκό κύτταρο δεν έρχονται σε επαφή. Μεσολαβεί ένα χάσμα μεταξύ τους που ονομάζεται **συναπτική σχισμή**.

Η **ακετυλοχολίνη** είναι ο φυσιολογικός νευροδιαβιβαστής στις νευρομυϊκές συνάψεις. Συγκεκριμένα, με κάθε νευρικό ερέθισμα εκκρίνονται από το νευρικό κύτταρο κοκκία που περιέχουν ακετυλοχολίνη, η οποία διαχέεται μέσα στη συναπτική σχισμή.



ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ (2/3)

Στη μεμβράνη του μυϊκού κυττάρου υπάρχουν οι αντίστοιχοι **υποδοχείς της ακετυλοχολίνης**. Με τη δέσμευση της ακετυλοχολίνης από τους υποδοχείς της, έχουμε τη γένεση ηλεκτρικού ερεθίσματος στο μυϊκό κύτταρο. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η έναρξη της **μυϊκής συστολής**.

Η χρονική διάρκεια δράσης της ακετυλοχολίνης είναι ελάχιστη. Σύντομα δεσμεύεται από το ένζυμο **ακετυλοχολινεστεράση** που υπάρχει μέσα στη συναπτική σχισμή και διασπάται. Με την άφιξη νέου νευρικού ερεθίσματος επαναλαμβάνεται η ίδια διαδικασία. Αυτός είναι ο τρόπος με τον οποίο το νευρικό σύστημα ελέγχει τη συστολή των μυών του σώματος, δηλαδή την κίνηση.



ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ (3/3)

Υποδοχέας της ακετυλοχολίνης

- Συνίσταται από μονομερή μοριακού βάρους 250.000 και διαμέτρου 80-100Å, με δύο θέσεις σύνδεσης της ακετυλοχολίνης, καθεμία ευρισκόμενη στην υποομάδα α, μοριακού βάρους 40.000.

Αντισώματα προς τους υποδοχείς της ακετυλοχολίνης της νευρομυικής σύναψης

- Ανήκουν στις IgG σφαιρίνες και μόνο 1% στις IgM. Αυτά τα αντισώματα μπορούν:
 1. Να επηρεάσουν τη βιοσύνθεση των υποδοχέων.
 2. Να καταλάβουν τις ενεργείς θέσεις των α υποομάδων, που συνδέονται με την ακετυλοχολίνη.
 3. Να προκαλέσουν καταστροφή των υποδοχέων, υποβοηθούμενοι από κυτταρικά στοιχεία.



Ο ρόλος του θύμου στη μυασθένεια

- 1960 Viets & Schwab, υπερπλασία σε 65% των μυασθενικών και θύμωμα σε 15%.
- 1970 Van De Velde & Friedman «μυοειδή» κύτταρα.
- 1977 Kao & Drachman, γραμμωτές μυϊκές ίνες από θύμο μυασθενικών, διασταυρούμενη αντίδραση.
- Goldstein, απομονώθηκε από θύμο πολυπεπτίδιο MB2000 που λειτουργεί σαν λεμφοκυττοποιητικός παράγοντας και ονομάσθηκε θυμοσίνη.
- Dalakas et al, 1980 η θυμοσίνη υπερπαράγεται στο θύμο μυασθενικών ασθενών.
- Μέχρι 75% των μυασθενικών παρουσιάζουν παθολογία του θύμου (10% θύμωμα). Η νόσος σταθεροποιείται μετά τη θυμεκτομή.



Κλινικά φαινόμενα στη μυασθένεια

- Μυϊκή κόπωση (σε οποιονδήποτε σκελετικό μυ).
- Πτώση βλεφάρων.
- Διπλωπία.
- Πτώση της κεφαλής.
- Έρρινος ομιλία.
- Αδυναμία κατάποσης και ανάρροια.
- Αδυναμία βήχα, δυσαρθρία ή παροδική αφωνία.
- Υπακουσία ή υπερακουσία.
- Διαταραχές αναπνοής, ανησυχία, υπνηλία.
- Μυϊκές ατροφίες 16% (μασητήρα, κροταφίτη, ωμική ζώνη, γλώσσα).



Κλινικά φαινόμενα στη μυασθένεια

- Η μυασθένεια συνδυάζεται και με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως η αυτοάνοση θυροειδίτιδα Hashimoto, νόσος του Graves, νεανικός τύπος σακχαρώδη διαβήτη, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ερυθηματώδης λύκος και απομυελινωτικά νοσήματα του ΚΝΣ.
- Ασθενείς οροθετικοί ή διπλά-οροαρνητικοί συχνά παρουσιάζουν θύμωμα ή υπερπλασία του θύμου. Οι μυασθενικοί που παρουσιάζουν anti-MuSK αντισώματα δεν παρουσιάζουν παθολογία του θύμου.



ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

- I. διαταραχή μόνο στους οφθαλμοκινητικούς μύες (ίσως και βλεφαρόπτωση).
- II. διαταραχή στους οφθαλμοκινητικούς μύες και ήπια αδυναμία σε άλλους μύες
 - IIa. κυρίως σε άκρα και κορμό.
 - IIb. κυρίως σε οφθαλμούς και/ή αναπνευστικούς μύες.
- III. διαταραχή στους οφθαλμοκινητικούς μύες και μέτριας βαρύτητας αδυναμία σε άλλους μύες
 - IIIa. κυρίως σε άκρα και κορμό.
 - IIIb. κυρίως σε οφθαλμούς και/ή αναπνευστικούς μύες.
- IV. διαταραχή στους οφθαλμοκινητικούς μύες και μεγάλης βαρύτητας αδυναμία σε άλλους μύες
 - IVa. κυρίως σε άκρα και κορμό.
 - IVb. κυρίως σε άκρα και κορμό (ίσως και με γαστροστομία χωρίς διασωλήνωση).
- V. ανάγκη διασωλήνωσης.



Διαφορική διάγνωση (1/2)

- **Αλλαντίαση:** το κλωστηρίδιο δεν επιτρέπει την είσοδο του Ca στο προσυναπτικό πέρασ, αναστέλλει την απελευθέρωση της Ach στη συναπτική σχισμή και συνδέεται με την μετασυναπτική μεμβράνη.
- **Δηλητηρίαση με α-βουγαροτοξίνη** λόγω δήξεως από φίδι τύπου Krait (καταλαμβάνει τους υποδοχείς της Ach).
- **Δηλητηρίαση από κουράριο**, το οποίο καταλαμβάνει τους νικοτινικούς υποδοχείς της Ach, παρέχει την εικόνα μυσθενικής κρίσης και διαφοροδιαγιγνώσκεται λόγω έλλειψης αντισωμάτων προς τους υποδοχείς της Ach.
- **Περιοδικές (οικογενείς) παραλύσεις υποκαλιαιμικές, υπερκαλιαιμικές, νορμοκαλιαιμικές.**



Διαφορική διάγνωση (2/2)

- Σύνδρομο Guillain Barre.
- Πολυμυοσίτιδα.
- Διαταραχές του θυροειδή αδέννα.
- Μυοτονική δυστροφία.
- Προσωπομοβραχιόνιος δυστροφία.
- Μιτοχονδριακές ανωμαλίες.
- Πολιομυελίτιδα.



ΜΥΑΣΘΕΝΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (Lambert - Eaton)

- Παρανεοπλασματικό σύνδρομο με κλινική εικόνα που μοιάζει με μυασθένεια και συνδέεται με το μικροκυτταρικό Ca του πνεύμονα.
- Σπάνια προσβάλλει τους προμηκικούς μυς.
- Παρατηρούνται συνυπάρχουσες διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος.
- Παρατηρούνται ελαττωμένα τενόντια αντανακλαστικά.
- Δεν ανιχνεύονται αντισώματα έναντι υποδοχέων Ach αλλά έναντι δυναμο-τρόπων διαύλων ασβεστίου.
- Στο ΗΜΓ παρατηρούνται υψηλά δυναμικά μετά τη δοκιμασία των έπαναλαμβανομένων ερεθισμάτων.
- Παρατηρείται υπερτροφία της μετασυναπτικής μεμβράνης.



Μορφές της νόσου

- Νεογνική μυασθένεια (παροδικό φαινόμενο σε 12% μυασθενικών μητέρων).
- Συγγενής μυασθένεια οφειλόμενη στην έλλειψη ακετυλοχολινεστεράσης με δευτερογενή σμίκρυνση των τελικών νευρικών απολήξεων και των πτυχών της μετασυναπτικής μεμβράνης και τελικά ελάττωση της απελευθερούμενης Ach.
- Συγγενής μυασθένεια λόγω δχ. σύνθεσης και κινητοποίησης της Ach (δχ επαναπρόσληψης χολίνης, δχ ακετυλοτρανσφεράσης ή δχ συγκέντρωσης Ach στα συναπτικά κυστίδια).
- Συγγενής μυασθένεια λόγω δχ. διάνοιξης των πόρων θετικών ιόντων (ελάττωση επιφάνειας νευρικών απολήξεων και μήκους μετασυναπτικής μεμβράνης, παράταση χρόνου διάνοιξης των πόρων και αύξηση της εισόδου του Ca).



Μορφές της νόσου στον ενήλικα

- Οφθαλμική μορφή **40%**
- Ήπια γενικευμένη μορφή
- Οξεία κεραυνοβόλος μορφή **11%**
- Βαρεία γενικευμένη μορφή **20%**
- Όψιμη βαρεία μορφή **9%**
- Μυασθενική κρίση **16%**, συνήθως στις γυναίκες στην πρώτη διετία, προδιαθετικοί παράγοντες βακτηριδιακές λοιμώξεις και θυμεκτομή, θνησιμότητα **6%** λόγω καρδιακής ανακοπής, αρρυθμίας και πνευμονικής πύκνωσης.



Διάγνωση της μυασθένειας

- Κλινική εικόνα (εύκολη κόπωση μετά άσκηση και βελτίωση των συμπτωμάτων μετά από ανάπαυση. Βάζοντας πάγο στους αδύναμους μύες συνήθως υπάρχει βελτίωση).
- Φαρμακολογικές δοκιμασίες:
 1. τεστ Tensilon: 0.1-0.2ml διάλυμα ενδροφώνιου ΕΦ.
 2. χορήγηση προστιγμίνης 0.5-1mg ΕΜ ή υποδόρια.
 3. χορήγηση 0.2mg τουβοκουραρίνης ΕΦ με ίσχαιμο περίδεση.



Κλινικά κριτήρια (Osserman & Genkins, 1971)

- Αδυναμία σε γραμμωτούς μύες.
- Η αδυναμία επιτείνεται με τη σωματική άσκηση και προϋούσης της μέρας.
- Προσβολή των οφθαλμοκινητικών μυών (αρχικό σύμπτωμα 40% και 90% στην πορεία).
- Προσβολή κι άλλων μυϊκών ομάδων.
- Τενόντια αντανακλαστικά φυσιολογικά.
- Όχι αισθητικές διαταραχές.
- Υφέσεις αιφνίδια συνήθως στην πρώτη τριετία.



Διάγνωση της μυασθένειας (1/4)

Αιματολογικές εξετάσεις:

1. Αντισώματα στον υποδοχέα της ακετυλοχολίνης με ευαισθησία 80–96%, αλλά στην οφθαλμική μορφή μπορεί να είναι αρνητικά μέχρι στο 50% των περιπτώσεων.
2. Ένα ποσοστό των μυασθενικών που είναι αρνητικοί στα παραπάνω αντισώματα παρουσιάζουν anti-MuSK αντισώματα.



Διάγνωση της μυασθένειας (2/4)

- Προσδιορισμός του τίτλου των αντισωμάτων των υποδοχέων της Ach: σε 87% των ασθενών είναι αυξημένος, δεν υπάρχει συσχέτιση του τίτλου των αντισωμάτων με τη βαρύτητα της νόσου, υπάρχουν αρκετά είδη αντισωμάτων, ενεργοποιούνται με την πενικιλλαμίνη η οποία προκαλεί μυασθενικά φαινόμενα.
- Μελέτη της νευρομυϊκής σύναψης με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: μπορεί να γίνει και ποσοτικός προσδιορισμός των υποδοχέων με τη χρήση α-βουγαροτοξίνης συνδεδεμένης με υπεροξειδάση.



Διάγνωση της μυασθένειας (3/4)

Ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμασίες

1. Ηλεκτρομυογράφημα: ελάττωση των μυϊκών δυναμικών λίγα λεπτά από τη μέγιστη προσπάθεια, ιδίως στους μικρούς μύες της άκρας χειρός.
2. Ηλεκτρομυογράφημα μίας μυϊκής ινός: αύξηση του χρόνου μεταξύ των δυναμικών δύο παρακείμενων μυϊκών ινών (55 κ.φ. σε 100ms στους μυασθενικούς). Το ίδιο παρατηρείται στη ν. κινητικού νευρώνα, συριγγομυελία, πολιομυελίτιδα, περιφερικές πολυνευροπάθειες.



Διάγνωση της μυασθένειας (4/4)

Η φυσική εξέταση για την ανάδειξη της κόπωσης των προσβεβλημένων μυών περιλαμβάνει τα παρακάτω:

- Κοιτάζει διαδοχικά προς τα πάνω και μετά πλάγια, για 30 sec.
- Ενώ είναι ξαπλωμένος κοιτάζει τα δάκτυλα των ποδιών για 60 sec.
- Δέκα φορές βαθύ κάθισμα.
- 30 βήματα στα δάκτυλα και στις φτέρνες.
- 5 φορές κάθεται-σηκώνεται, ξαπλώνει και σηκώνεται.
- “Peek sign” («κρυφοκοίταγμα»): λέμε στον ασθενή να κλείσει τα μάτια του, σε 30 sec ανασηκώνεται το άνω βλέφαρο και φαίνεται μέρος του σκληρού.



ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- Χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια.
- Πνευμονία.
- Υποξαιμία και αναπνευστική οξέωση.
- Επιπλοκές λόγω χρόνιας χρήσης κορτικοστεροειδών.
- Μυασθενική κρίση (βρογχόσπασμο, κυάνωση, αναπνευστική ανεπάρκεια).
- **Η μυασθένεια γίνεται απειλητική για τη ζωή του ασθενούς, όταν προσβάλλει τους αναπνευστικούς μύες.** Η αναπνοή γίνεται επιπόλαιη και υπάρχει ο κίνδυνος της αναπνευστικής ανεπάρκειας. Η κατάσταση αυτή μπορεί να απαιτήσει ακόμη και νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, όπου θα εφαρμοστεί μηχανική υποστήριξη της αναπνοής (αναπνευστήρας).



ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- Με θεραπευτική αντιμετώπιση υπάρχει φυσιολογικό προσδόκιμο επιβίωσης εκτός από τους ασθενείς που παρουσιάζουν και κακοήθες θύμωμα.
- Η ποιότητα της ζωής εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου και την αιτία.
- Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται παρουσιάζουν ελάττωση της αποτελεσματικότητάς τους προϋπόντως του χρόνου και παρενέργειες (κυρίως τα ανοσοκατασταλτικά).
- 10% των μυασθενικών παρουσιάζουν όγκο στον θύμο. Σ' αυτούς η θυμεκτομή μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ύφεση των συμπτωμάτων. Παρ' όλα αυτά οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζονται θεραπείες και η λειτουργικότητά τους παρουσιάζει έντονες διακυμάνσεις.
- Η μυασθένεια δεν παρουσιάζει συνήθως προοδευτική επιδείνωση. Τα συμπτώματα παρουσιάζουν εξάρσεις και υφέσεις αλλά δεν επιδεινώνονται απαραίτητα με την πρόοδο της ηλικίας του ασθενή. Σε μερικούς τα συμπτώματα υφίονται μετά 3-5 χρόνια.



Θεραπευτική αντιμετώπιση

- Ενίσχυση της αγωγής της νευρομυϊκής διέγερσης στο επίπεδο της σύναψης με χορήγηση ανταγωνιστών της ακετυλοχολινεστεράσης:
- **Πυριδοστιγμίνη**: 30-260mg/6ωρο, δράση αρχίζει μετά 60min και διαρκεί 3-6h
- **Νεοστιγμίνη**: επενεργεί εντός 30min και η δράση της διαρκεί 2-3h, 15mg αυτής αντιστοιχούν σε 60mg πυριδοστιγμίνης, δόση από 7.5mg/4ωρο έως 60mg/2-3, 1mg υποδόριας ή ενδομυϊκής χορήγησης αντιστοιχεί σε 15mg από του στόματος
- **Χλωριούχο αμπενόνιο**: 10-25mg/6h από το στόμα, 7.5mg αυτού αντιστοιχούν σε 15mg νεοστιγμίνης



Θεραπευτική αντιμετώπιση (1/2)

- Ανοσοβιολογική τροποποίηση.
- Κορτικοστεροειδή.
- Γ-σφαιρίνη (IVIgG 0.4g/kg).
- Αζαθειοπρίνη, κυκλοφωσφαμίδη, 6-μερκαπτοπουρίνη, πουριναιθόλη.
- Ανοσοσφαιρίνες για εξουδετέρωση αυτοαντισωμάτων.
- **Θυμεκτομή:** (57-86% βελτίωση).
- **Πλασμαφαίρεση:** προτιμάται η εκλεκτική ανοσοαπορρόφηση με φίλτρο πολυβινυλικής αλκοόλης συνδεδεμένης με τρυπτοφάνη οπότε κατακρατείται 60-80% των ειδικών αντισωμάτων. Συστήνεται σε μυασθενική κρίση, πριν τη θυμεκτομή και χρόνιους μυασθενικούς που δεν ανταποκρίνονται σε άλλη θεραπεία.
- Παλαιότερες θεραπείες: αντιθυμοκυτταρικός ορός, ακτινοβολία του σπληνός, αφαίρεση της λέμφου, ολική αντικατάσταση του πλάσματος.



Θεραπευτική αντιμετώπιση (2/2)

Σε μυασθενική κρίση το ενδιαφέρον επικεντρώνεται στην υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών (αναπνοή).

Παράλληλα χορηγούνται **ανοσοσφαιρίνες** για την εξουδετέρωση των αυτοαντισωμάτων ή διεξάγεται πλασμαφαίρεση για την απομάκρυνσή τους.

Έχει βρεθεί πως η **θυμεκτομή** (αφαίρεση του θύμου αδένου) μεταβάλλει ευνοϊκά την πορεία της νόσου. Στη συνέχεια ο ασθενής λαμβάνει καθημερινά και ανάλογα με τις ανάγκες του **αντιχολινεστερασικά φάρμακα** όπως η πυριδοστιγμίνη και η νεοστιγμίνη, προκειμένου να αυξήσει τη διάρκεια δράσης της ακετυλοχολίνης στη συναπτική σχισμή.



Στη Βαριά Μυασθένεια απαγορεύονται

- **Αντιβιοτικά**
 - Αμινογλυκοσίδες (γενταμικίνη, καναμικίνη, στρεπτομικίνη, νεομικίνη)
 - Αμπικιλλίνη
 - Σιπροφλοξασίνη
 - Μακρολίδες (ερυθρομικίνη)
 - Ιμιπενέμη και σιλαστατίνη
- **Καρδιολογικά**
 - B-blockers
 - Ανταγωνιστές διαύλων CA
 - Ανταρρυθμικά τύπου κινιδίνης, κινίνης και προκαΐναμίδης
- **ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΑ ΣΚΙΑΣΤΙΚΑ**
- **ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΑ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ ΤΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ**
- **Αντιεπιληπτικά**
 - Φαινυτοΐνη
 - Καρβαμαζεπίνη
- **Χλωροκίνη, D-πενικιλλαμίνη**
- **Ιντερφερόνες**
- **Οφθαλμολογικά**
 - Μυδριατικά
 - Τιμολόλη
- **Ψυχιατρικά**
 - Λίθιο
 - Βενζοδιαζεπίνες
- **Γαστρεντερολογικά**
 - Άλατα μαγνησίου (υπακτικά και αντιόξινα)



Εγκυμοσύνη και Μυασθένεια Gravis (1/3)

- Η MG μπορεί να εκδηλωθεί, να βελτιωθεί, να επιδεινωθεί ή να παραμείνει σταθερή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επιβάλλεται προσεκτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τις πρώτες εβδομάδες μετά το τοκετό. Η έγκυος πρέπει να παρακολουθείται από μια ομάδα γιατρών, όπως νευρολόγο, παιδίατρο, αναισθησιολόγο και μαιευτήρα.
- Συχνά προκύπτουν ερωτήματα σχετικά με την ασφάλεια των φαρμάκων που λαμβάνουν ασθενείς με μυασθένεια κατά την εγκυμοσύνη. Τα κορτικοστεροειδή γενικά θεωρούνται ασφαλή για το έμβρυο, αλλά σε ψηλές δόσεις μπορεί να προκαλέσουν επιβράδυνση της εμβρυϊκής ανάπτυξης καθώς και κατακράτηση υγρών από την έγκυο μητέρα. Κατά το τοκετό χρειάζεται κάλυψη της μητέρας με ανάλογη δόση καρτικοστεροειδών.



Εγκυμοσύνη και Μυασθένεια Gravis (2/3)

- Για την αζαθειοπρίνη δεν υπάρχει ένδειξη ότι μπορεί να έχει τερατογόνο ιδιότητα αλλά αναφέρονται περιπτώσεις πρόωρου τοκετού και χαμηλού βάρους των νεογνών, ιδίως όταν η μητέρα λαμβάνει αζαθειοπρίνη σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή. Τόσο τα κορτικοστεροειδή όσο και η αζαθειοπρίνη πρέπει επομένως να λαμβάνονται στη χαμηλότερη δυνατή δόση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά δεν πρέπει να διακοπούν γιατί υπάρχει κίνδυνος επιδείνωσης της μυασθένειας που θα μπορούσε να έχει ακόμη πιο σοβαρές συνέπειες για την εγκυμοσύνη.
- Υπάρχει λιγότερη εμπειρία με τη χρήση κυκλοσπορίνης κατά την εγκυμοσύνη, αλλά δε φαίνεται να είναι πιο επικίνδυνη από την αζαθειοπρίνη. Το Cellcept με βάση τερατογόνα αποτελέσματα σε πειράματα δεν πρέπει να λαμβάνεται στην εγκυμοσύνη. Γυναίκες με μυασθένεια που παίρνουν Cellcept πρέπει να λαμβάνουν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης όταν χρειάζεται και το φάρμακο αυτό θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 2 μήνες πριν από την επιθυμητή έναρξη της εγκυμοσύνης. Τέλος η πυριδοστιγμίνη πρέπει να αποφεύγεται αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί αν είναι απολύτως απαραίτητη.



Εγκυμοσύνη και Μυασθένεια Gravis (3/3)

- Ο θηλασμός πρέπει να αποφεύγεται από γυναίκες που παίρνουν θεραπεία με αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη, ή Cellcept. Χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών (π.χ. μέχρι 40 mg πρεδνιζόνης) είναι ασφαλείς και δεν αποκλείουν το θηλασμό.
- Ένα στα οκτώ νεογνήτα με μητέρα που πάσχει από MG μπορεί να παρουσιάσει παροδικά συμπτώματα αδυναμίας λόγω παθητικής μεταφοράς αντισωμάτων από τη μητέρα στο έμβρυο κατά την εγκυμοσύνη, τη λεγόμενη παροδική νεογνική μυασθένεια. Τα συμπτώματα όπως ασθενικό κλάμα, δυσκολία στη λήψη τροφής, και σε σοβαρές μορφές υποτονία και δύσπνοια, εμφανίζονται συνήθως την πρώτη ή δεύτερη ημέρα ζωής και υποχωρούν πλήρως μέσα σε 2-3 εβδομάδες, και σπάνια μέχρι δώδεκα εβδομάδες. Η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική με αντιχολινεστερασικά φάρμακα και σε σοβαρές περιπτώσεις αναπνευστική υποστήριξη και ενδεχομένως πλασμαφαίρεση.



Παρελθόν, παρόν και μέλλον της μυασθένειας

Παρελθόν → Βαριά μυασθένεια

Παρόν → ~~Βαριά~~ μυασθένεια

Μέλλον → ~~Βαριά~~ μυασθένεια



Σύλλογοι



The Euro Myasthenia Network
(www.euromyasthenia.org)



Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Κουτσουράκη Ευφροσύνη. «Μυασθένεια (MG) και μυασθενικά σύνδρομα». Έκδοση: 1.0. Θεσσαλονίκη 2014. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση: http://opencourses.auth.gr/eclass_courses.



Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά - Παρόμοια Διανομή [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>





Τέλος ενότητας

Επεξεργασία: Τσιάντου Ελένη
Θεσσαλονίκη, Μάρτιος 2015



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ