

ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΤΑΣΕΙΣ
ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑΣ

Παπαπετρόπουλος Θεόδωρος

Καθηγητής Νευρολογίας

Θέλω να σας συγχαρώ για την πρωτοβουλία σας να ιδρύσετε το «Σύλλογο Μυασθενών Ελλάδας», που θα συμβάλλει στην άνετη επικοινωνία και πλήρη ενημέρωσή σας για τα συμβαίνοντα στη νόσο σας. Θέλω να σας ευχηθώ να διευρυνθεί το έργο που ήδη προσφέρετε και είμαι σίγουρος ότι σύντομα θα προχωρήσετε και στην έκδοση ενημερωτικού περιοδικού (εξαμηνιαίου, τριμηνιαίου;)

Ο Καθηγητής Σωκράτος Τζάρτος, που εστίασε την ερευνητική του δραστηριότητα, καταξιωμένη διεθνώς, στη μυασθένεια, ήταν και θα παραμείνει ο πυλώνας στην πορεία σας. Ο Σωκράτης, όπως ασφαλώς γνωρίζετε, το 1982, μετά την επιστροφή του από τις μετεκπαιδεύσεις του στο εξωτερικό, οργάνωσε στο Ινστιτούτο Pasteur το πρώτο εργαστήριο ανοσοχημικής μελέτης της νόσου (μέτρηση αντισωμάτων κατά της ακετυλοχολίνης κ.λπ.) στη χώρα μας, που εξακολουθεί ακόμη να είναι και το μοναδικό.

Στη σύντομη ομιλία μου για τη μυασθένεια, θα αναφερθώ σε τρία βασικά σημεία: την επιδημιολογία, τη διάγνωση - διαφοροδιάγνωση και τη θεραπεία της, με έμφαση στα νεότερα δεδομένα που καθορίζουν και την αντιμετώπισή της. Αρχικά να επισημάνω ότι ο τίτλος - ονομασία - της αρρώστιας σας στα ελληνικά «μυασθένεια», που χρησιμοποιείται τα τελευταία χρόνια, δεν είναι πλήρης και αυτό το κάναμε εμείς οι γιατροί ανταποκρινόμενοι και στη δική σας προτίμηση. Ο πλήρης τίτλος, διεθνώς, είναι βαριά μυασθένεια - Myasthenia Gravis - όπως την ονόμασε το 1895 ο Jolly, που τον συμπλήρωνε και με τη λέξη ψευδοπαραλυτική - pseudoparalytika-.¹ Με τα χρόνια που πέρασαν, με την πρόοδο που σημειώθηκε στη θεραπεία της, συνειδητοποιήσαμε βέβαια ότι σα νόσος πολύ σπάνια είναι βαριά που να απειλεί τη ζωή του αρρώστου, όπως ο καρκίνος και οι λευχαιμίες και σωστά αποσύραμε το βαριά. Στο βιβλίο μου για τις μυοπάθειες, έκδοση 1990,²

διατηρώ βέβαια τον τίτλο Βαριά Μυασθένεια, αλλά στην επανέκδοση, θα τον αναπροσαρμόσω.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο επιπολασμός (prevalence) της νόσου, στις διάφορες μελέτες, είναι 5 έως 15 πάσχοντες ανά 100.000 άτομα· πρόκειται συνεπώς για σπάνια αρρώστια αν την συγκρίνουμε με τη Σκλήρυνση Κατά Πλάκας – 60 μέχρι 100/100.000 – ή τη νόσο Parkinson 100 ανά 100.000 στις διάφορες μελέτες. Στις δυτικοευρωπαϊκές χώρες, τα τελευταία 50 χρόνια αυξάνεται σταθερά: στην Αγγλία π.χ. το 1934 ήταν 2,6/100.000 το 1998 ήταν 15 και στη Δανία το 1970 ήταν 2/100.000 και το 1988 7,7. Η αύξηση αυτή προφανώς αντανάκλα την πρόοδο που έχει σημειωθεί στη διάγνωση, τη βελτίωση των υπηρεσιών υγείας και την αποτελεσματικότερη θεραπευτική της αντιμετώπιση. Στη χώρα μας πρόσφατη μελέτη του Ινστιτούτου Παστέρ και της Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής Πατρών,^{3,4} η μεγαλύτερη διεθνώς επιδημιολογική μελέτη (843 άρρωστοι οροθετικοί, που η νόσος τους άρχισε μεταξύ 1983-1997) έδειξε επιπολασμό 8,2/100.000 που συμπορεύεται με εκείνη των ευρωπαϊκών χωρών.

Η προτίμηση της νόσου στις γυναίκες έναντι των ανδρών τονίζεται στην κλασική βιβλιογραφία (επιπολασμός 2 προς 1)· σχετικά πρόσφατες μελέτες όμως όπως και η δική μας,⁴ που αναφέραμε ήδη, έδειξαν ότι η επίπτωση (incidence) δηλ. οι νέες περιπτώσεις ανά έτος στα δύο φύλα είναι 1/1· επειδή όμως στις γυναίκες η αρρώστια ξεκινάει σε πολύ μικρότερη ηλικία απ' ότι στους άνδρες, και ζουν συνεπώς περισσότερα χρόνια ο επιπολασμός μετακινείται στο 2:1. Ας μην μείνουμε περισσότερο στα επιδημιολογικά.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση θα στηριχθεί στην κλινική της συμπτωματολογία – έκφραση, την εξονυχιστική φυσική εξέταση του αρρώστου και τον πλήρη εργαστηριακό του έλεγχο. Η μυϊκή αδυναμία και η γρήγορη κόπωση – εξάντληση των σκελετικών μυών στις συνηθισμένες καθημερινές δραστηριότητες, όπως πτώση των βλεφάρων και διπλωπία στην παρακολούθηση τηλεόρασης – κινηματογράφου, η γρήγορη κούραση στη βάδιση, είναι το κυρίαρχο – μοναδικό σύμπτωμα· τις πρωινές ώρες τα πράγματα είναι καλύτερα, σχεδόν χωρίς αδυναμία και όσο προχωράει η ημέρα η αδυναμία εμφανίζεται και δυναμώνει. Τα συμπτώματα συνήθως αρχίζουν από τους οφθαλμικούς μύς στο

50% των αρρώστων και στο 30% από τους προμηκικούς (δυσκαταποσία-δυσαρθρία) και στους υπόλοιπους από τους μυς των άκρων του αυχένα ή τους αναπνευστικούς (δύσπνοια – κυάνωση που μπορεί να απειλήσει τη ζωή αν δεν αντιμετωπισθεί έγκαιρα).

Η συνήθης τάση είναι μετά από ημέρες-εβδομάδες να επεκταθεί και σε άλλους μυς και να γενικευθεί (γενικευμένη μυασθένεια). Λιγότερο συχνά μένει εντοπισμένη συνήθως στους οφθαλμικούς μυς (οφθαλμική μυασθένεια) ή τα συμπτώματα υποχωρούν (ύφεση) για μήνες ή και χρόνια και μετά πάλι υποτροπιάζει. Βέβαια οι θεραπευτικές μας παρεμβάσεις τροποποιούν ουσιαστικά την πορεία της. Ειδικά η εντοπισμένη στους οφθαλμικούς μυς αρκετά συχνά έχει την τάση να παραμένει εντοπισμένη. Παλιότερα πιστεύαμε ότι αν παραμείνει εντοπισμένη για δύο χρόνια αποκλείεται να γενικευθεί, πράγμα που σήμερα δεν γίνεται δεκτό τόσο δογματικά, όπως έδειξε και μία δική μας πρόσφατη μελέτη (από τους 28 αρρώστους μας με οφθαλμική μορφή στα δύο χρόνια είχε γενικευθεί στους 9 και στα οκτώ στους 11).⁵ Σε μερικούς αρρώστους τα συμπτώματα εμφανίζονται μετά την κούραση και εξαφανίζονται γρήγορα σε σημείο που εύκολα παρασυρόμαστε σε λάθος διάγνωση (Υπόκριση-Υστερία).

Σε μερικούς αρρώστους προστίθενται στη μυϊκή αδυναμία και αισθητικές διαταραχές, όπως άλγη στους μετωπιαίους, στην έντονη παραινόμενη προσπάθειά τους να ανεβάζουν τα πεσμένα βλέφαρα και στους μυς του αυχένα.² Στη φυσική εξέταση του αρρώστου με τη δοκιμασία – test – κοπώσεως, αναδεικνύεται η γρήγορη εξάντληση των μυών: σε λίγα δευτερόλεπτα, στην ενατένιση, πέφτουν τα βλέφαρα και αρχίζουν διπλά, καθώς και τα χέρια-πόδια στην έκταση, πέφτουν επίσης πολύ γρηγορότερα απ' ότι στα φυσιολογικά άτομα. Μετά την πλήρη φυσική εξέταση του αρρώστου θα ακολουθήσουν η φαρμακολογική δοκιμασία και ο εργαστηριακός (ηλεκτροφυσιολογικός – ανοσοχημικός – νευροακτινολογικός) έλεγχος για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Φαρμακολογική δοκιμασία

Η βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου με την έγχυση αντιχολινεστερασικού (χολινεργικού) φαρμάκου, που αδρανοποιεί το ένζυμο της χολινεστεράσης, που διασπά (εξουδετερώνει) στη σύναψη την ακετυλοχολίνη, επιβεβαιώνει τη διάγνωση. Τα φάρμακα που συνήθως

χρησιμοποιούνται είναι η προστιγμίνη, ενδομυϊκά, ή το εντροφώνιο (tensilon) ενδοφλέβια.^{6,7} Για την οφθαλμική μορφή είναι προτιμότερη η προστιγμίνη.²

Τα κουραριομιμητικά (κουράριο-κίνηνη-decamethonium) επιτείνουν τα υπάρχοντα συμπτώματα – παραλύσεις και έχουν εγκαταλειφθεί γιατί μπλοκάρουν τη σύναψη και θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή του αρρώστου. Χρησιμοποιήθηκαν περισσότερο στη φάση ύφεσης της πάθησης.

Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη

Δοκιμασία Desmedt

Γίνεται ερεθισμός κινητικού νεύρου, του προσωπικού στην οφθαλμική, του ωλενίου στη γενικευμένη και καταγράφεται το προκλητό μυϊκό δυναμικό ενεργείας από τον σφιγκτήρα των βλεφάρων ή τον απαγωγό του μικρού δακτύλου αντίστοιχα.⁸ Αν δοθεί μόνο ένα ερέθισμα, το προκλητό δυναμικό είναι φυσιολογικό ή ελάχιστα μειωμένο, στα επαναλαμβανόμενα όμως προκλητά δυναμικά με διαδοχικά ερεθίσματα, (test Desmedt), η μείωση του ύψους φθάνει από 10 μέχρι 80%, ενώ στους φυσιολογικούς μυς δεν ξεπερνά το 8%.

Ηλεκτρομυογράφημα μεμονωμένης μυϊκής ίνας (single fibre electromyography).

Με ειδικό ηλεκτρόδιο καταγράφεται σύγχρονα το δυναμικό ενέργειας σε δύο μυϊκές ίνες της ίδιας κινητικής μονάδος και καταδεικνύεται κυμαινόμενη χρονική διαφορά των δύο δυναμικών που ονομάζεται φαινόμενο jitter. Στη μυασθένεια το jitter είναι πιο έντονο – παθολογικό – ενώ στο φυσιολογικό μυ, μόνο το 1 από τα 20 που εξετάζονται μπορεί να βρεθεί παθολογικό· στη μυασθένεια το 1 από τα 2 δυναμικά μπορεί και να απουσιάζει. Η εξέταση αυτή είναι πολύ αξιόπιστος δείκτης διαγνωστικός και αν ένας αδύνατος μυς έχει φυσιολογικό jitter, τότε μπορούμε να αποκλείσουμε τη μυασθένεια.

Ανοσοχημικός έλεγχος

α) Αντισώματα κατά των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης (AKX).

Πρόκειται για αυτοαντισώματα IgG που προσδένονται στην υπομονάδα α του υποδοχέα και εξουδετερώνουν τη λειτουργία της σύναψης. Στο 85% των μυασθενικών ανιχνεύονται αυτά τα αντισώματα στον ορό τους (οροθετικοί ασθενείς), στο υπόλοιπο 15% που έχουν διαγνωσθεί κλινικά – ηλεκτροφυσιολογικά – φαρμακολογικά, δεν εμφανίζονται αντισώματα κατά των

υποδοχέων της AKX (οροαρνητικοί)⁹ και σ' αυτούς όμως πρέπει να κυκλοφορούν αντισώματα ή άλλες παθολογικές ουσίες, αφού και οι οροαρνητικοί βελτιώνονται με την πλασμαφαίρεση ή αν ο ορός τους ενεθεί σε πειραματόζωα, προκαλεί πειραματική μυασθένεια ενώ και στα νεογνά των εγκύων οροαρνητικών γυναικών εκδηλώνονται μυασθενικά συμπτώματα.

β) Αντισώματα κατά της πρωτεΐνης musk (κινάσης της τυροσίνης) της σύναψης.

Τα anti-musk αντισώματα ανιχνεύονται στο 40-70% των οροαρνητικών αρρώστων, οι οποίοι είναι συχνότερα γυναίκες, έχουν βαρύτερη συνήθως μορφή – προμηκική – και ανταποκρίνονται λιγότερο στα ανοσοκατασταλτικά και τη θυμεκτομή.^{9,10,11}

Νευροακτινολογικός έλεγχος

Η αξονική τομογραφία του μεσοθωρακίου στο 65% των περιπτώσεων, αποκαλύπτει υπερπλασία του θύμου αδένου και στο 10% θύμωμα. Όπως σημειώνεται στη συνέχεια αξονική τομογραφία θα πρέπει να γίνεται και στη βάση του κρανίου.

Ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων τους, οι πάσχοντες κατατάσσονται στην πεντάβαθμη κλίμακα του Osserman, που καταχωρείται στη συνέχεια.

Κλίμακα Osserman

- I. Οφθαλμική μυασθένεια.
- IIA. Ήπια γενικευμένη μυασθένεια χωρίς μυασθενικές κρίσεις και καλή ανταπόκριση στα φάρμακα.
- IIB. Μέτριας βαρύτητος γενικευμένη μυασθένεια, με βαρύτερη αδυναμία χωρίς κρίσεις, αλλά μικρότερη ανταπόκριση στα φάρμακα.
- III. Οξεία βαριά μυασθένεια. Γρήγορη εξέλιξη, κρίσεις μυασθενικές, μειωμένη ανταπόκριση στα φάρμακα, συχνά θύμωμα και μεγάλη θνησιμότητα.
- IV. Όψιμη βαριά μυασθένεια. Έχει τα χαρακτηριστικά της III και προέρχεται από εξέλιξη της I και II. Κρίσεις μυασθενικές, μεγάλη θνησιμότητα.

Η οικογενής μυασθένεια είναι σπάνια (1% των περιπτώσεων) και συνήθως αφορά μία γενιά (αυτοσωματική υποχωρητική κληρονομικότητα). Δεν αποδεικνύεται άμεση επίδραση γενετικού παράγοντα και στους μονογενείς διδύμους σε μικρό ποσοστό πάσχουν και οι δύο (concordance 40%).² Εκδηλώνεται σε μικρότερη ηλικία και δεν διαφέρει κλινικά από την σποραδική μορφή.

Η μυασθένεια των νεογνών παρατηρείται στο 10-20% των νεογνών των μυασθενικών μητέρων.⁶ Τα πάσχοντα νεογνά είναι υποτονικά, έχουν δυσκολία στο θηλασμό και χρειάζεται να τους υποβαστάζουν το πηγούνι. Το σύνδρομο διαρκεί μέχρι 3 μήνες και μόνο τις πρώτες 3 ημέρες είναι έντονο. Προφανώς οφείλεται σε «τοξική ουσία», που μεταφέρεται από τη μητέρα στην πλακουντιακή κυκλοφορία, αφού το παρουσιάζουν και νεογνά από οροαρνητικές μητέρες.

Τα συγγενή μυασθενικά σύνδρομα⁶ είναι κληρονομικά, εκδηλώνονται πρώιμα, αμέσως μετά τον τοκετό ή τον πρώτο ή δεύτερο χρόνο της ζωής. Μεταβιβάζονται αυτοσωματικά υποχωρητικά, με εξαίρεση το slow-channel που μεταβιβάζεται επικρατητικά και αρχίζει και σε αρκετά μεγαλύτερη ηλικία. Δεν ανήκουν στα αυτοάνοσα νοσήματα, προσβάλλουν διάφορα σημεία της συνάψεως, δεν ανταποκρίνονται στα ανοσοκατασταλτικά και η διάγνωση γίνεται ηλεκτροφυσιολογικά και με τις φαρμακολογικές δοκιμασίες.

Μυασθένεια και ενδοκρινείς αδένες. Αρκετά συχνά στους πάσχοντες συνυπάρχει και υπερθυρεοειδισμός (9% στους άνδρες, 18% στις γυναίκες), πράγμα που υπαινίσσεται ίσως και γενετικό παράγοντα (υποθαλαμο-υποφυσιακή ανωμαλία), καθώς και αδενώματα της υποφύσεως.^{6,7} Είναι πιθανό η περιοδική διακύμανση της συμπτωματολογίας κατά την εγκυμοσύνη (επιδείνωση στο πρώτο και τρίτο τρίμηνο) ή η ύφεση (στο 50%) στην έναρξη κάθε εμμηνορροϊκού κύκλου, να καθορίζεται από κάποιον υποφυσιακό παράγοντα.

Ο νευροακτινολογικός έλεγχος, συνεπώς, εκτός από το μεσοθωράκιο, πρέπει να συμπεριλαμβάνει την υπόφυση – CT βάσεως κρανίου – και το θυρεοειδή αδένα.

Στη διαφορική διάγνωση, πρέπει να αποκλείσουμε και άλλα αίτια υπολειτουργίας της σύναψης όπως:

Το Μυασθενικό σύνδρομο (Lambert-Eaton).^{6,7,12} παρατηρείται συνήθως στο μικροκυτταρικό βρογχογενές καρκίνωμα και σπανιότερα σε άλλες

νεοπλασίες και στο 30% σε άτομα χωρίς νεοπλασία. Η κλινική εικόνα είναι χαρακτηριστική. Υπάρχει μυϊκή αδυναμία, που βελτιώνεται με τη μυϊκή προσπάθεια για αρκετά λεπτά και στη συνέχεια χειροτερεύει. Όσο προχωράει η ημέρα, ο άρρωστος αισθάνεται δυνατότερος (παράδοξη μυασθένεια). Ο παθογενετικός μηχανισμός, διαφέρει από εκείνον της μυασθένειας· εδώ πάσχει ο μηχανισμός απελευθέρωσης της ΑΚΧ από τα κυστίδια και διαφοροποιούνται τα ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα. Ο ίδιος μηχανισμός λειτουργεί και στην επίδραση της αλλαντοτοξίνης, των ιόντων μαγνησίου και της νεομυκίνης. Εδώ αξίζει να υπενθυμίσουμε ότι κάποια αντιβιοτικά – αμινογλυκοσίδες, τετρακυκλίνες – και άλλα φάρμακα όπως αναστολείς β-αδρενεργικών υποδοχέων – inderal, Iopresor – κινίνη, κινιδίνη, μορφίνη, προκαϊναμίδη, διαζεποξείδια, φαινοθειαζίδες, κουράριο, πρέπει να τα αποφεύγουν οι πάσχοντες γιατί επιδεινώνουν τη συμπτωματολογία τους και μπορεί να οδηγήσουν και σε μυασθενική κρίση. Από τα αντιβιοτικά, ως προτιμηθεί η ερυθρομυκίνη. Η D-πενικιλλαμίνη, που χορηγείται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, πρέπει να αποφεύγεται αφού σε μη μυασθενικούς προκαλεί αύξηση των αντισωμάτων κατά τις ΑΚΧ και ήπια οφθαλμική μορφή, που υποχωρεί όταν διακοπεί το φάρμακο.¹³ Τροφικές δηλητηριάσεις με εξωτοξίνη του κλωστηριδίου της αλλαντίασης, ή τα δηήγματα ορισμένων φιδιών (όπως a-bungarotoxine από την cobra) ή τοιμπουριών προκαλούν επίσης μυασθενικά συμπτώματα.

Η νευρομυϊκή μεταβίβαση, επηρεάζεται ασφαλώς και σε άλλα νοσήματα, όπως την πλάγια μυατροφική σκλήρυνση, την συριγγομυελία, την πολυομυελίτιδα, πολυμυοσίτιδα, τις πολυνευροπάθειες, με διαφορετικά βέβαια κλινικά αλλά και ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα.

Το σύνδρομο του χρόνιου καμάτου τέλος, θα μας προβληματίσει στη διαφοροδιαγνωστική της νόσου. Πρόκειται για αρκετά συχνό πρόβλημα, που αφορά το 1% των ατόμων μέσης ηλικίας. Εδώ η μυϊκή σύσπαση στο ξεκίνημά της, έχει φυσιολογική ισχύ, αλλά στη συνέχεια αποδυναμώνεται· εδώ ενοχοποιούνται παράγοντες βιοχημικοί, ανοσολογικοί, αλλά και ψυχογενείς και τα εργαστηριακά δεδομένα είναι αρνητικά για μυασθένεια.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ – ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΤΑΣΕΙΣ

Προχωρούμε στο τελευταίο μέρος της ομιλίας μας, το πιο ενδιαφέρον ίσως για σας, τις σύγχρονες τάσεις στη θεραπεία της μυασθένειας. Δεν θα μπούμε σε λεπτομέρειες (δοσολογίες κ.λπ.) και θα διευκρινισθούν τα κύρια στοιχεία της θεραπευτικής μας φαρέτρας.

Η ποικιλομορφία της αρρώστιας επιβάλλει την εξατομίκευση της αγωγής, η οποία βέβαια πρέπει να είναι, όσο γίνεται, επιστημονικά τεκμηριωμένη και να εφαρμόζεται με την συναίνεση του αρρώστου, μετά από την πλήρη ενημέρωσή του για τα οφέλη και τις παρενέργειές της.

Αντιχολινεστερασικά (χολινεργικά).

Αναστέλλουν τη δράση της χολινεστεράσης του ενζύμου, που εξουδετερώνει τη λειτουργία της ακετυλοχολίνης στη σύναψη και διευκολύνει τη νευρομεταβίβαση. Πρόκειται για συμπτωματική βέβαια θεραπεία. Η πυριδοστιγμίνη (mestinon), χρησιμοποιείται περισσότερο από τα άλλα αντιχολινεστερασικά (προστιγμίνη, ubretid, mytelase, nivalin). Αποτελεί την πρώτη επιλογή και ίσως τη μοναδική στην οφθαλμική και τις ήπιες μορφές, όταν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά και συγχορηγείται με τα ανοσοκατασταλτικά στις βαριές περιπτώσεις. Θα πρέπει να αποφεύγονται οι μεγάλες δόσεις – πάνω από 5-6 δισκία – γιατί μπορεί να προκαλέσουν χολινεργικές εκδηλώσεις, μουσκαρινικές (εφιδρώσεις, διάρροιες, εμέτους, δύσπνοια) ή νικοτινικές (δεσμιδώσεις, επώδυνες μυϊκές συσπάσεις, σύγχυση, σπασμούς, κώμα).² Για την υποκαλιαιμία που προκαλούν και οι μικρότερες δόσεις του mestinon, συγχορηγείται αναστολέας της αλδοστερόνης (aldactone), για βραχύ χρονικό διάστημα, ιδιαίτερα στους άνδρες, γιατί προκαλεί γυναικομαστία.

Πλασμαφαίρεση

Αφαιρούνται 2-3 λίτρα πλάσματος, 3 φορές την εβδομάδα για 1-2 εβδομάδες, ανάλογα με την ανταπόκριση.^{6,7} Η βελτίωση είναι άμεση, σε 2-3 24ωρα από την πρώτη πλασμαφαίρεση. Εφαρμόζεται, σε εξειδικευμένες μονάδες, στις γενικευμένες μορφές με αιφνίδια επιδείνωση και προεγχειρητικά ή και στις γενικευμένες μορφές της νόσου που δεν ανταποκρίνονται στις άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Η βελτίωση, που διαρκεί μόνο 1-2 μήνες, αποδίδεται στην απομάκρυνση παθολογικών ουσιών, κυρίως αντισωμάτων. Έχει σημαντικές παρενέργειες – υπόταση, υπέρταση, έμετο, αιμορραγίες, θρομβοφλεβίτιδα – στο 12-40% των περιπτώσεων.

Ανοσοσφαιρίνες (IVIG)

Χορηγούνται ενδοφλέβια, σε δόση 0,4gr/Kgr βάρους του αρρώστου για 5 συνεχείς ημέρες.^{14,16} Οι ενδείξεις χορήγησης είναι ίδιες με εκείνες της

πλάσμαφαίρεσης, χωρίς ακόμη να έχει πλήρως διευκρινισθεί ο μηχανισμός δράσεώς τους· έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με την πλάσμαφαίρεση, όχι όμως τόσο άμεση, λιγότερες παρενέργειες και δεν χρειάζεται να εισαχθεί ο άρρωστος σε ειδική μονάδα.

Θυμεκτομή

Ο μηχανισμός της παρεμβάσεως του θύμου αδένου στην αυτοανοσολογική διεργασία της νόσου, που υποστηρίζεται από το γεγονός ότι στο 65% των αρρώστων υπάρχει υπερπλασία του και στο 10% θύμωμα, ακόμη παραμένει αδιευκρίνιστος.

Η υπάρχουσα βιβλιογραφία,^{11,17} πολύ εκτενής, αφήνει πολλές αμφιβολίες για το χρόνο εφαρμογής της ίσως είναι πιο αποτελεσματική αν γίνει την πρώτη πενταετία από την έναρξη, στη γενικευμένη μορφή, στις νεαρές γυναίκες και λιγότερο αποτελεσματική στην οφθαλμική μορφή και στους αρρώστους χωρίς θύμωμα και τους οροαρνητικούς. Απόλυτα κριτήρια-δείκτες βέβαια δεν υπάρχουν ακόμη και στην οφθαλμική μορφή, όταν οι ανοσοκατασταλτικές θεραπείες δεν αποδίδουν ή η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, με μεγάλες δόσεις με τις γνωστές παρενέργειες, πρέπει να παρατείνεται μακροχρόνια, θα καταφύγουμε σε θυμεκτομή όπως κάναμε και εμείς σε δυο αρρώστους μας.

Η τάση, είναι να αφαιρείται ολόκληρος ο θύμος με εκτεταμένη διαστερνική θωρακοτομή,¹⁸ ώστε να μην απομένουν έκτοπα στοιχεία του. Η διατραχηλική εκτομή του, έχει πλέον εγκαταλειφθεί και οι ενδοσκοπικές, ρομποτικές επεμβάσεις,²¹ δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί ότι είναι αποτελεσματικότερες. Στις βαριές περιπτώσεις, καλό είναι να προηγείται πλάσμαφαίρεση· η επέμβαση πρέπει να γίνεται σε νοσοκομεία που διαθέτουν, εκτός από τη θωρακοχειρουργική, νευρολογική κλινική και μονάδα εντατική.

Ατυχώς, δεν μπορούμε ακόμη να προβλέψουμε απόλυτα αν θα αποδώσει ή αν αποδώσει, σε πόσο χρόνο (σε 1-5 χρόνια;) Οι μοριακές τεχνικές προσδιορισμού των πρωτεϊνών απόπτωσης στο θυμικό ιστό, μετά τη θυμεκτομή, ίσως βοηθήσουν στην πρόβλεψη.¹⁹

Αναφέρονται ακόμη και άρρωστοι που μετά υποτροπή της νόσου, υποβλήθηκαν και σε δεύτερη θυμεκτομή.

Ανοσοκατασταλτικά

Τα κορτικοστεροειδή, συνήθως πρεδνιζολόνη (Prezolon), είναι το φάρμακο πρώτης επιλογής μεταξύ των ανοσοκατασταλτικών στη θεραπεία της γενικευμένης μυασθένειας, σε δόση που εξατομικεύεται, 30-60-100mg ανάλογα με τη βαρύτητα και την ανταπόκριση.^{2,6,7} Η έναρξη της αγωγής με μεγάλη δόση, μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδια επιδείνωση, γι' αυτό είναι προτιμότερο να χορηγείται σε προοδευτικά αυξανόμενη δόση, ξεκινώντας με 10-15mg την ημέρα και αυξάνοντας 5-10mg την εβδομάδα. Έχει επικρατήσει διεθνώς στη νευρολογία, τα κορτικοστεροειδή να χορηγούνται σε εφάπαξ δόση πρωινή κάθε δεύτερη ημέρα, ώστε οι αναπόφευκτες παρενέργειες (υπέρταση, αύξηση του σωματικού βάρους, διαβήτης, πεπτικό έλκος, οστεοπόρωση, καταρράκτης, γλαύκωμα, κ.λπ.) να περιορίζονται. Η μεγάλη δόση, με την οποία επιτυγχάνεται ύφεση, παρατείνεται για αρκετούς μήνες και στη συνέχεια γίνεται σταδιακή μείωση, διακοπή. Αν υπάρξει υποτροπή θα γίνει επανάληψη της αγωγής και θα προστεθεί και άλλο ανοσοκατασταλτικό. Στις βαριές μορφές της νόσου συνήθως προηγείται χορήγηση ανοσοσφαιρίνης ή πλασμαφαίρεση. Και στην οφθαλμική μυασθένεια, ακόμη και αν αντιδρά ικανοποιητικά στα αντιχολινεστερασικά, προσθέτουμε συνήθως και κορτικοστεροειδές σε μικρότερη δόση, γιατί υποστηρίζεται ότι παρεμποδίζει τη γενίκευσή της.

Τα υπόλοιπα ανοσοκατασταλτικά που έχουν χρησιμοποιηθεί στη νόσο [azathioprine, mucophenolate (cellcept),²⁰ kyklosporine, kyclophosphamate και πρόσφατα το Fk506,²²] χορηγούνται οπωσδήποτε στους αρρώστους που έχουν απόλυτη αντένδειξη χορήγησης στεροειδών (έλκος στομάχου κ.λπ.) ή σε εκείνους που δεν ανταποκρίνονται στα στεροειδή ή χρειάζονται πολύ μεγάλες δόσεις και παρατεταμένη θεραπεία.

Θα ακούσατε σε αρκετά σημεία, στη θεραπευτική μας προσέγγιση, πόσο είμαστε επιφυλακτικοί. Τι αγωγή, ποιο δοσολογικό σχήμα και για πόσο διάστημα, θα εφαρμόσουμε στο συγκεκριμένο ασθενή; Θα γίνει θυμεκτομή στην οφθαλμική μορφή; Δεν υπάρχουν απόλυτοι δείκτες. Είναι χαρακτηριστική η πρόσφατη οδηγία της American Academy of Neurology, που επισημαίνει την έλλειψη υψηλής ποιότητας τεκμηρίωσης (high quality evidence).¹⁵ Ο πλήρως ενημερωμένος γιατρός, οφείλει να προχωρήσει, μετά από την πλήρη ενημέρωση του αρρώστου και τη συναίνεσή του στη θεραπεία.

Βιβλιογραφία

1. Jolly F. Ueber myasthenia gravis pseudoparalytica. Berl Clin Wochenscher 32, 1, 1895.
2. Παπαπειρόπουλος Θ. Μυοπάθειες. Δεύτερη έκδοση. Επιστημονικές Εκδόσεις Γ.Κ. Παρισιάνος, 1990:154-179.
3. Poulas K, Tsibri E, Kokla A, Papanastasiou D, Tsouloufis T, Marinou M, Tsantili P, Papapetropoulos T, Tzartos SJ. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. *J Neurol Neuros Psych* 2001 Vol 71(3):352-356.
4. Poulas K, Tsibri E, Papanastasiou D, Tsouloufis T, Marinou M, Tsantili P, Papapetropoulos T, Tzartos SJ. Equal male and female incidence of myasthenia gravis. *Neurology* 2000,54:1202-3.
5. Papapetropoulos T, Ellul J, Tsibri E. Development of Generalized Myasthenia Gravis in patients with Ocular Myasthenia Gravis. *Arch Neurol* 2003, 60:1491-1492.
6. Sanders D, Howard J. Myasthenia Gravis in "Neurology in clinical practice" edited by Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. 2000:2167-2185.
7. Marsden CD, Fowler T. Κλινική Νευρολογία. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, 2001:166-169.
8. Τερζής Ε. Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος παθήσεων νευρομυϊκής συνάψεως. Πρακτικά 3^{ης} Μετεκπαιδευτικής Ημερίδος Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής Πατρών. Εκδόσεις Π. Κούλης, Πάτρα 1994: 23-26.
9. Τζάρτος Σ, Πουλός Κ. Παθογένεια της μυασθένειας. Αυτοαντισώματα κατά του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης και της πρωτεΐνης Musk. Πρακτικά 12^{ης} Μετεκπαιδευτικής Ημερίδος Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής Πατρών. Εκδόσεις Π. Κούλης, Πάτρα 2004: 67-78.
10. Deymeer F, Gungor-Tungor O, Yilmaz V, Parman Y, Serdanoglu P, Ozdemir C, Vincent A, Saruhan-Direskeneli G, Clinical comparison of anti-musk-vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurol* 2007, 68:609-611.
11. Saulat B, Maertens P, Hamilton VJ, Bassam BA. Anti-musk antibody after thymectomy in a previously seropositive myasthenic child. *Neurol* 2007,69:803-804.

12. Σταμπουλής Ε. Μυασθενικά Σύνδρομα. Πρακτικά 3^{ης} Μετεκπαιδευτικής Ημερίδος Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής Πατρών. Εκδόσεις Π. Κούλης, Πάτρα 1994:27-34.
13. Antonopoulos AP, Terzis E, Tsibri E, Papasteriades CA, Papapetropoulos T. D-Penicillamine Induced myasthenia gravis in Rheumatoid Arthritis. An upredictable common occurrence? Clin Rheumatology 1994, 13:586-588.
14. Σαλάκου Σ. Φαρμακευτική αντιμετώπιση της μυασθένειας. Πρακτικά 12^{ης} Μετεκπαιδευτικής Ημερίδος Πανεπιστημιακής Νευρολογικής Κλινικής Πατρών. Εκδόσεις Π. Κούλης, Πάτρα 2004: 79-94.
15. Banatar M, Kaminski HJ. Evidence report: the medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2007, 68:2144-49.
16. Zinman L, Eduardo Ng, Bril V. IV Immunoglobuline in patients with myasthenia gravis. A randomized controlled trial. Neurology 2007, 68:837-841.
17. Galassi G, Faglioni P, Ariatti A. Prognosis after thymectomy in autoimmune myasthenia gravis. J Neurol 2005, Vol 252, Suppl 2:075.
18. Δουγένης Δ. Τροποποιημένη μέγιστη θυμεκτομή στη θεραπεία της βαριάς μυασθένειας. Πρακτικά 8^{ης} Μετεκπαιδευτικής Ημερίδας Νευρολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών. Εκδόσεις Π. Κούλης, 1999:217-227.
19. Salakou S, Tsamadas AC, Bonikos DS, Papapetropoulos T, Dougenis D. The potential role of bcl-2, bax, and Ki67 expression in thymus of patients with myasthenia gravis and their correlation with clinicopathologic parameters. Eur J Cardiothorac Surg 2001, 20:712-721.
20. Chan JW. Mycophenolate Mofetil in patients with ocular myasthenia gravis: efficacy tolerability and course of disease. 57th Annual Meeting of American Academy of Neurology 2005. Neurology Supplement, 2005, Vol 64(6), (Suppl. 1), P01.30.
21. Kernstine K, Duarte CA, DeArmond D, Campos JH. Robotic thymectomy: A minimally invasive extended radical thymectomy for myasthenia gravis. 57th Annual Meeting of American Academy of Neurology 2005. Neurology Supplement, 2005, Vol 64(6), (Suppl. 1), P02.007.

22. Nagame Y, Utsugisawa K, Terayama Y. Efficacy of Low-Dose FK506 in the treatment of Myasthenic Gravis – A Randomized Pilot Study. 57th Annual Meeting of AA of Neurology 2005. Neurology Supp 2005, 64(6) (Suppl 1), P02.001.