

Postępowanie terapeutyczne w miastenii

Anna Kostera-Pruszczyk

Klinika Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Miastenia jest autoimmunologiczną chorobą złącza nerwowo-mięśniowego, której przebieg kliniczny charakteryzuje duża zmienność objawów. Nasilenie objawów waha się od łagodnych objawów ocznych, po zagrażający życiu stan, jakim jest przełom miasteniczny. Na miastenię choruje w Polsce około 6000 pacjentów, od wczesnego dzieciństwa do późnej starości. Prawdopodobnie leczona miastenia jest chorobą o dobrym rokowaniu dla ponad 90% pacjentów. Decyzje terapeutyczne powinny uwzględniać nasilenie objawów klinicznych, obecność patologii grasicy oraz wiek i inne problemy zdrowotne pacjenta.

Polski Przegląd Neurologiczny 2013; 9 (1): 11–15

Słowa kluczowe: miastenia, standardy postępowania, immunosupresja, leczenie

Wprowadzenie

Miastenia (MG, *myasthenia gravis*) jest chorobą autoimmunologiczną części postsynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego. Około 85% pacjentów ma patogenne przeciwciała klasy IgG skierowane przeciwko receptorowi acetylocholino (AChRAb) — tak zwana miastenia seropozytywna. U około 10% polskich pacjentów z seronegatywną uogólnioną MG stwierdza się przeciwciała klasy IgG przeciwko swoistej dla mięśnia kinazie tyrozyny (MuSK, *muscle specific tyrosinase kinase*) [1–3]. Niemal 2/3 pacjentów z miastenią o wczesnym początku, to jest rozpoczynającą się przed 50. rokiem życia ma przetrwałą grasicę [4]. U 10–15%

stwierdza się guza grasicy — grasiczaka. Miastenia z grasiczakiem jest zawsze seropozytywna [5]. Miastenia jest heterogenna również w swoim obrazie klinicznym. Podejmując decyzje terapeutyczne, oprócz aktualnego nasilenia objawów MG uwzględnia się także wiek pacjenta oraz inne choroby, na które choruje. Uzasadnione jest w związku z tym krótkie przedstawienie najważniejszych elementów, które należy wziąć pod uwagę, rozpoczynając lub modyfikując leczenie pacjenta z MG. Niewiele było dotychczas badań kontrolowanych, oceniających skuteczność poszczególnych leków czy sposobów leczenia u chorych na MG. Przedstawione postępowanie terapeutyczne opiera się na danych z publikowanych badań kontrolowanych, stanowiskach grup ekspertów i własnym doświadczeniu autorki [6–9].

Obraz kliniczny

Najważniejszymi objawami MG są osłabienie i męczliwość różnych grup mięśniowych. Z reguły choroba zaczyna się od objawów ocznych, takich jak opadanie powieki lub powiek oraz stałe lub nawracające podwójne widzenie. Jeśli jedynymi objawami miastenii są ptoza lub diplopia, mówi się o ocznej postaci MG [10]. U ponad połowy pacjentów w okresie od kilku dni do 2 lat od wystąpienia objawów ocznych dochodzi do uogólnienia objawów [11]. Osłabione są wówczas mięśnie opuszkowe, mięśnie kończyn górnych i dolnych lub mięśnie osiowe (karku) i oddechowe. Opuszkowe objawy MG to przede wszystkim zaburzenia mowy, gryzienia i połykania z wyraźną męczliwością. Mowa może być nosowa, czasem natężenie głosu zmniejsza się w czasie mówienia (tzw. zacichanie mowy). Zaburzenia z reguły ustępują lub zmniejszają swoje nasilenie po krótkim

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Anna Kostera-Pruszczyk
Klinika Neurologii WUM
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa
tel.: 22 599 28 58, faks: 22 599 18 57
e-mail: akostera@wum.edu.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2013, tom 9, 1, 11–15
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2013 Via Medica

wypoczynku. Innym częstym objawem osłabienia mięśni opuszkowych w przebiegu MG jest dysfagia. Pacjent może mieć trudności z gryzieniem lub połykaniem pokarmów. W łagodnych przypadkach utrudnione jest przyjmowanie pokarmów o twardej konsystencji, w skrajnych przypadkach niemożliwe jest nawet połykanie śliny, płyny wracają przez nos. Ryzyko zachłyśnięcia jest wówczas wysokie. Objawy kończynowe to przede wszystkim osłabienie ksoonych grup mięśni kończyn górnych i dolnych, stopień osłabienia waha się od niewielkiego po uniemożliwiające samoobsługę. Osłabienie mięśni oddechowych powoduje niewielką duszność pojawiającą się w związku z dużym wysiłkiem fizycznym lub nasilone objawy, aż do ostrej niewydolności oddechowej włącznie (przełom miasteniczny). Towarzyszyć mu może także osłabienie mięśni osiowych — głównie karku, z opadaniem głowy.

Miastenia jest chorobą o dużej zmienności objawów. Oprócz nasilania się osłabienia mięśni w związku z wykonywaniem określonego wysiłku (męczliwość), obserwowana jest także zmienność w długich okresach czasu. Pogorszenie może być spowodowane przez infekcje, stres fizyczny lub psychiczny, niektóre leki, zaburzenia hormonalne, a czasem występuje bez określonej przyczyny. U około 20% pacjentów w pierwszym roku choroby dochodzi do samoistnej remisji, która nie zawsze jest trwała [12, 13]. Tak duża zmienność objawów uniemożliwia planowanie terapii na dłużej niż kilka miesięcy, a każde znaczne pogorszenie jest wskazaniem do ponownej konsultacji neurologicznej i modyfikacji leczenia.

Leczenie objawowe

Leczenie miastenii rozpoczyna się zawsze od doustnych leków o działaniu objawowym, należących do grupy inhibitorów acetylocholinesterazy. W Polsce dostępne są dwa preparaty: bromek pirydostygminy w tabletkach po 60 mg (*Mestinon*®) i ambenonium (*Mytelase*®) w tabletkach po 10 mg. Oba leki zaczynają działać po około 30 minutach od przyjęcia, poprawa utrzymuje się przez 3–5 godzin. Wybór leku jest indywidualny, nie ma powodu, aby pacjent otrzymywał oba te leki równocześnie. Dawką początkową u dorosłych są 3–4 tabletki *Mestinonu*® lub *Mytelase*® na dobę, to jest 1 tabletka co około 4 godziny. Jeśli dysfagia utrudnia pacjentowi jedzenie, lek można podawać około 30 minut przed posiłkiem. W przypadkach, w których poprawa jest niepełna, należy zwiększyć dawkę leku. Ambulatoryjnie

nie przekracza się zwykle dawki dobowej około 480 mg *Mestinonu*® lub 80 mg *Mytelase*® (1–2 tabletek co 4 h). Podawanie leków z tej grupy w nocy uzasadnione jest jedynie wtedy, gdy uogólnione objawy mają bardzo duże nasilenie. U większości możliwa jest przerwa nocna trwająca 6–8 godzin. U pacjentów, u których mimo podawania dawki 300–480 mg *Mestinonu*® lub równoważnej dawki *Mytelase*® nie uzyskuje się satysfakcjonującej poprawy, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego.

Inhibitory acetylocholinesterazy nie mają działania immunosupresyjnego. Mimo to mogą być jednymi stosowanymi lekami, jeśli efekt ich działania jest zadowalający.

Wystąpienie objawów cholinergicznyc, takich jak bóle brzucha, skurcze jelit, biegunka, nadmierne wydzielanie śliny czy drżenie mięśni, jest wskazaniem do zmniejszenia dobowej dawki leku.

Uwaga! Pacjenci z MG z przeciwciałami przeciwko białku MuSK często wykazują niską tolerancję na leki z tej grupy i nawet po małych dawkach (2–4 tabl/d.) mogą się u nich rozwijać nasilone objawy cholinergiczne. W MuSK-MG czasem nawet przy uogólnionych objawach o dużym nasileniu podaje się małe dawki inhibitorów acetylocholinesterazy lub rezygnuje z podawania leków z tej grupy, kontynuując wyłącznie leczenie immunosupresyjne [3, 8, 14].

Leczenie immunosupresyjne

Leczenie immunosupresyjne MG rozpoczyna się wtedy, gdy leki objawowe nie przynoszą zadowalającej poprawy. Prowadzi się je zawsze nie krócej niż przez 6 miesięcy, z reguły konieczne jest prowadzenie immunosupresji przez okres 1–2 lat, natomiast w MG o ciężkim przebiegu konieczne bywa leczenie przez całe życie pacjenta [8]. Z tego powodu decyzja o rozpoczęciu immunosupresji powinna być przemyślana, akceptowana przez pacjenta. Leczenie należy prowadzić w sposób minimalizujący ewentualne działania niepożądane przewlekłej terapii. Dobór leków powinien uwzględniać indywidualne przeciwwskazania, możliwość monitorowania terapii (np. dostępność badania stężenia cyklosporyny).

Glikokortykoidy to leki pierwszego wyboru w leczeniu immunosupresyjnym miastenii. Wskazania do rozpoczęcia leczenia glikokortykoidami przedstawiono w tabeli 1.

Rozpoczynając leczenie glikokortykoidami, trzeba pamiętać, że u ponad połowy pacjentów z MG podanie dużej dawki leków tej grupy

Tabela 1. Wskazania do rozpoczęcia leczenia miastonii glikokortykoidami

Postać miastonii	Wskazania
Oczna	Brak poprawy po leczeniu objawowym — uciążliwe podwójne widzenie Opadanie powiek o dużym nasileniu
Uogólniona	Brak poprawy po leczeniu objawowym i utrzymywanie się nasilonych objawów opuszkowych lub kończynowych Brak poprawy po leczeniu objawowym i tymektomii Przygotowanie do tymektomii pacjenta z nasilonymi objawami opuszkowymi

powoduje najpierw — w ciągu pierwszych dni — pogorszenie, a dopiero potem poprawę stanu klinicznego. U pacjentów z nasilonymi objawami opuszkowymi grozi to wystąpieniem przełomu miastenicznego. Z tego powodu leczenie pacjentów z ciężką uogólnioną MG dużymi dawkami leków zaczyna się wyłącznie w warunkach szpitalnych. Alternatywnie można rozpocząć leczenie od dawki niskiej (równoważnej z 0,2–0,3 mg prednizonu/kg mc.), zwiększając ją co kilka dni o 5 mg. Dawka docelowa wynosi około 1 mg/kg mc. Po uzyskaniu poprawy stopniowo redukuje się dawkę glikokortykoidów do najniższej dawki skutecznej, pod kontrolą stanu klinicznego. W miasteni ocznej dawka maksymalna nie przekracza zwykle 0,5 mg/kg mc., często skuteczne są dawki 0,2–0,3 mg/kg mc. Glikokortykoidy są podawane pacjentom z miastenią również z innych niż MG wskazań. Obowiązują wówczas te same zasady leczenia; należy unikać krótkich kuracji wysoką dawką glikokortykoidów.

Azatiopryna jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu MG. Leczenie azatiopryną rozpoczyna się u pacjentów z przeciwwskazaniami do przewlekłej terapii glikokortykoidami (np. cukrzyca, otyłość, osteoporoza), jak i wówczas, gdy występują trudności z redukcją dawki otrzymywanych przez pacjenta glikokortykoidów. Zalecana dawka to 2–3 mg/kg mc., zaś dawka podtrzymująca to 1–2 mg/kg mc. W czasie leczenia azatiopryną poprawa zaczyna się nie wcześniej niż po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii, maksymalny efekt obserwowany jest po 6–12 miesiącach. Leczenie jest z reguły dobrze tolerowane. Konieczne jest monitorowanie morfologii krwi obwodowej i aminotransferaz, ponieważ azatiopryna może powodować zahamowanie czynności szpiku kostnego lub zaburzenia czynności wątroby. Ze względu na długi czas do osiągnięcia poprawy, azatiopryna rzadko stosowana jest w monoterapii. Azatiopryna i glikokortykoidy

mogą prawdopodobnie zmniejszać ryzyko uogólnienia objawów ocznych MG [15].

Kolejnym lekiem immunosupresyjnym stosowanym w MG jest cyklosporyna A. Zastosowanie jej w terapii dodanej pozwala na redukcję dawki przewlekłe podawanych glikokortykoidów. Zalecana dawka cyklosporyny mieści się w przedziale 2–2,5 mg/kg mc., lek podawany jest 2 razy/dobę. Wymagane jest monitorowanie terapii: pomiar stężenia leku oraz stężenia kreatyniny, aminotransferaz, lipidogramu, pomiary ciśnienia tętniczego. Cyklosporyna wchodzi w interakcje z wieloma lekami. Z tego powodu pacjent musi informować zawsze lekarzy o tym, jakie leki otrzymuje.

Cyklofosfamid jest lekiem stosowanym w leczeniu MG o ciężkim przebiegu, jeśli zawiodły inne leki immunosupresyjne. Dawki doustne wahają się od 1–3 mg/kg mc./dobę. Cyklofosfamid zaczyna działać po 2–3 miesiącach od podania. Stosowanie tego leku ograniczane jest przez działania niepożądane (supresja szpiku kostnego, hepatotoksyczność, krwotoczne zapalenie pęcherza, zwiększone ryzyko niepłodności i chorób limfoproliferacyjnych). Rzadziej w leczeniu immunosupresyjnym MG stosowane są metotreksat i mykofenolan mofetilu.

Leczenie immunomodulujące

Leczenie immunomodulujące stosuje się u chorych w stanie zagrożenia życia (przełom miasteniczny) oraz jako przygotowanie do tymektomii u pacjentów z objawami opuszkowymi o znacznym nasileniu. Innym, rzadkim wskazaniem jest tak zwana terapia pomostowa, stosowana wówczas, gdy konieczne jest szybkie ustabilizowanie stanu neurologicznego pacjenta z ciężką postacią miasteni, u którego rozpoczyna się leczenie doustnymi lekami immunosupresyjnymi, zanim leki te rozwiją swoje pełne działanie. W leczeniu immunomodulującym stosuje się preparaty podawanej dożylnie immunoglobuliny ludzkiej (IVIg) lub wymianę

osocza — plazmaferezę (PE, *plasma exchange*). Wymiana osocza wymaga dostępu do specjalistycznego sprzętu, zaś IVIg mogą być podawane na każdym oddziale neurologicznym. Skuteczność obu metod jest podobna. Zalecana dawka IVIg to 2 g/kg mc. podawane przez 2–5 dni, najczęściej 5 wlewów po 0,4 g/kg mc./dobę. Lek może być stosowany bezpiecznie u dzieci i kobiet w ciąży. Działania niepożądane, takie jak zakrzepica żylna, niewydolność nerek, niewydolność krążenia lub reakcje alergiczne, prowadzą do przerwania leczenia u około 4% pacjentów. Obserwowano również ból głowy, pleców, wzrost temperatury, spadek ciśnienia tętniczego, a nawet aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Leczenie immunomodulujące daje jedynie krótkotrwałą poprawę, utrzymującą się 4–6 tygodni. Nie jest zalecane do przewlekłego leczenia MG. Jeśli pacjent otrzymuje PE lub IVIg z powodu przełomu miastenicznego, równocześnie należy rozpocząć leczenie doustnymi lekami immunosupresyjnymi lub zwiększyć dawkę tych leków [8, 16].

Tymektomia i tymomektomia

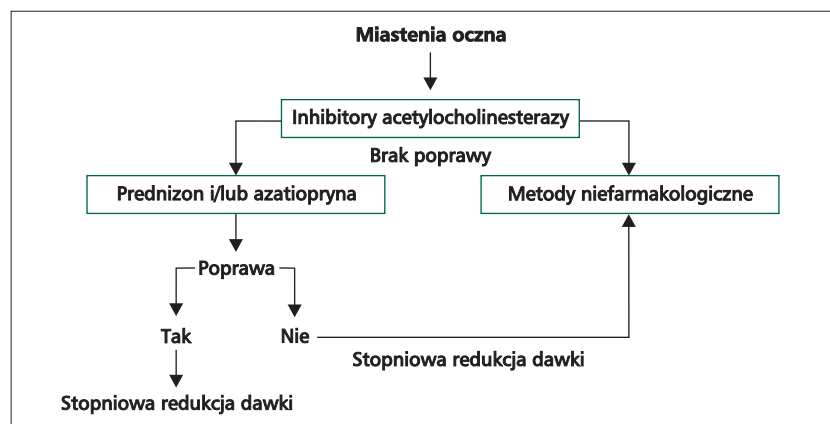
Podejrzanie grasiczaka (*thymoma*) wysunięte na podstawie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego śródpiersia kwalifikuje pacjenta do leczenia operacyjnego ze wskazań onkologicznych. Usunięcie grasiczaka (tymomektomia) jest niezbędne bez względu na stopień nasilenia objawów, to jest zarówno u pacjentów z oczną, jak i uogólnioną postacią miastonii. Jeśli nasilenie objawów opuszkowych jest duże, pacjent może wymagać pilnego przygotowania do operacji PE lub podaniem IVIg. Redukuje to ryzyko niewydolności oddechowej po zabiegu operacyjnym [8, 17].

Tymektomia, czyli operacja usunięcia grasicy (nie grasiczaka), stosowana jest w leczeniu MG od ponad 70 lat. Obecnie (2013 r.) trwa pierwsze randomizowane badanie kontrolowane oceniające skuteczność tymektomii w leczeniu uogólnionej seropozytywnej miastonii bez grasiczaka (MGTX) [18]. Dane z opublikowanych badań otwartych i serii przypadków wskazują, że tymektomia może mieć dobroczynny wpływ na przebieg miastonii. Tymektomia zalecana jest jako „opcja terapeutyczna” u pacjentów z miastonią uogólnioną, szczególnie w MG o wczesnym początku (przed 50. rż.) [19]. W MG o późnym początku grasicca jest zwykle w zaniku. Zanikowa lub odpowiednia do wieku jest również grasicca u pacjentów z MG z przeciwciałami przeciwko MuSK; w tej grupie pacjentów kwestionowana jest zasadność operacji usunięcia grasicy [20].

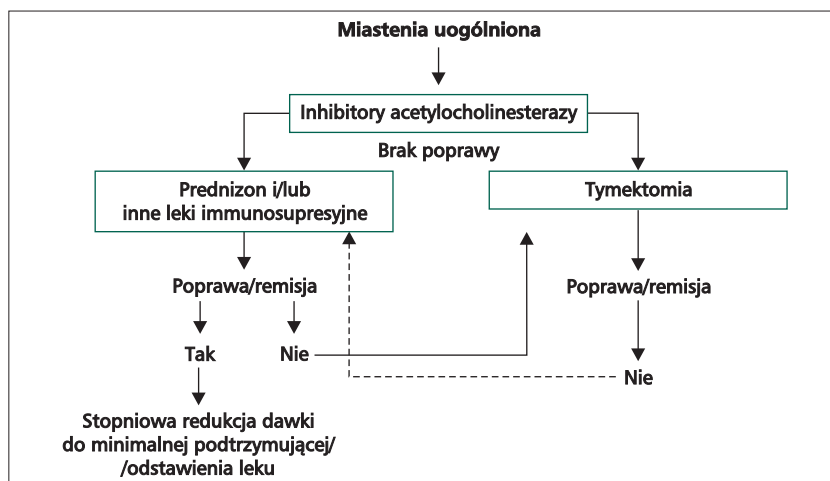
W MG bez grasiczaka tymektomia jest zabiegiem planowym. Jeśli pacjent ma objawy uogólnione o dużym nasileniu, jego stan należy najpierw ustabilizować, stosując oprócz leków objawowych immunosupresję, zwykle w postaci preparatów doustnych.

Leczenie nefarmakologiczne

Sporadycznie występujące podwójne widzenie można łagodzić, zasłaniając okresowo jedno oko. Ta metoda postępowania jest preferowana szczególnie u pacjentów, którzy nie są już aktywni zawodowo, a niewielkie nasilenie objawów nie uzasadnia przewlekłego stosowania leków immunosupresyjnych. Zabiegi skracania powiek nie są zalecane w MG. Proponowany algorytm leczenia MG przedstawiono na rycinach 1 i 2.



Rycina 1. Algorytm leczenia miastonii ocznej bez grasiczaka



Rycina 2. Algorytm leczenia miastenui uogólnionej bez grasiczaka

Szczepienia ochronne

Infekcje są jednym z istotnych czynników mogących powodować nasilenie objawów miastenui. Z tego powodu ochrona przed infekcjami jest ważnym elementem opieki. Nie potwierdziły się obawy, że szczepienia wpływają negatywnie na przebieg miastenui [21]. Uzasadnione jest szczepienie pacjentów przeciwko pneumokokom oraz sezonowe szczepienie przeciwko grypie. W razie indywidualnych przeciwwskazań, takich jak na przykład uczulenie na jeden ze składników szczepionki, możliwe jest tak zwane szczepienie kokonowe. Polega ono na zaszczepieniu osób z otoczenia pacjenta: rodziny, opiekunów, pracowników ochrony zdrowia. Oczywiście jest także zalecenie unikania dużych skupisk ludzkich w okresie epidemii grypy. Skuteczność szczepień u leczonych immunosupresyjnie może być obniżona. Zawsze należy wziąć pod uwagę wszystkie indywidualne wskazania i przeciwwskazania do szczepień ochronnych.

PIŚMIENNICTWO

- Lindstrom J.M., Seybold M.E., Lennon V.A., Whittingham S., Duane D.D. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976; 26: 1054–1059.
- Hoch W., McConville J., Helms S. i wsp. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat. Med.* 2001; 7: 365–368.
- Kostera-Pruszczyk A., Kaminska A., Dutkiewicz M. i wsp. MuSK-positive myasthenia gravis is rare in the Polish population. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15: 720–724.
- Vincent A., Drachman D.B. Myasthenia gravis. *Adv. Neurol.* 2002; 88: 159–188.
- Vincent A., McConville J., Farrugia M.E. i wsp. Antibodies in myasthenia gravis and related disorders. *Ann. NY Acad. Sci.* 2003; 998: 324–335.
- Myasthenia Gravis Foundation of America: <http://www.myasthenia.org/HealthProfessionals/EducationalMaterials.aspx>.
- EuroMyasthenia: <http://www.euromyasthenia.org/cgi-bin/articles.php?lng=en&pg=234>.
- Skeie G.O., Apostolski S., Evoli A. i wsp. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 893–902.
- Jarecki A. III, Kaminski H.J., Phillips L.H. II, Sanders D.B. Problems in the evaluation of thymectomy for myasthenia gravis. *Ann. Thor. Surg.* 2002; 73: 1027–1028.
- Jarecki A. III, Barohn R.J., Ernstoff R.M. i wsp. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000; 55: 16–23.
- Kupersmith M.J., Latkany R., Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 243–248.
- Grob D., Brunner N., Namba T., Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; 37: 141–149.
- Oosterhuis H.J.G.H. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1989; 52: 1121–1127.
- Deymeer F., Gungor-Tuncer O., Yilmaz V. i wsp. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 2007; 68: 609–611.
- Benatar M., Kaminski H. Medical and surgical treatment for ocular myasthenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 12: CD005081.
- Gajdos P., Chevret S., Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 1: CD002277.
- Gajdos P., Chevret S. Treatment of myasthenia gravis acute exacerbations with intravenous immunoglobulin. *Ann. NY Acad. Sci.* 2008; 1132: 271–275.
- Newsom-Davis J., Cutter G., Wolfe G.I. i wsp. Status of the thymectomy trial for nonthymomatous myasthenia gravis patients receiving prednisone. *Ann. NY Acad. Sci.* 2008; 1132: 344–347.
- Gronseth G.S., Barohn R.J. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review). *Neurology* 2000; 55: 7–15.
- Leite M.I., Strobel P., Jones M. i wsp. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Ann. Neurol.* 2005; 57: 444–448.
- Zinman L., Thoma J., Kwong J.C., Kopp A., Stukel T.A., Juurlink D.N. Safety of influenza vaccination in patients with myasthenia gravis: a population-based study. *Muscle Nerve* 2009; 40: 947–951.