

MYASTENIA GRAVIKSEN DIAGNOSTIIKKA JA HOITO OYS:N NEUROLOGIAN POLIKLINIKALLA

LK Kirsi Johanna Latvala-Jääskeläinen 2425052
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteellinen tiedekunta/Neurologian pkl
Oulun yliopisto
Tammikuu 2020
Ohjaaja: Neurologian professori Kari Majamaa

OULUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta
Lääketieteen koulutusohjelma

TIIVISTELMÄ

Latvala-Jääskeläinen, Kirsi Johanna: Myastenia graviksen diagnostiikka ja hoito OYS:n
neurologian poliklinikalla
Syventävien opintojen tutkielma 42 sivua, 6 liitettä (9 sivua)

Myastenia gravis on harvinainen hermo-lihasliitosta vaurioittava autoimmuunisairaus. Sen tunnistettavin piirre on eri lihaksissa ilmenevä aaltoileva lihasheikkous. Myastenian diagnoosi perustuu oirekuvaan ja vasta-aine- sekä neurofysiologisiin tutkimuksiin. Parantavaa hoitoa ei ole, mutta oireita voidaan hallita oireenmukaisella ja immunosuppressiivisella lääkityksellä sekä valikoiduissa tapauksissa tymektomialla. Taudin harvinaisuus, heterogeeninen luonne ja vaihtelevat hoitolinjaukset tuovat kuitenkin haasteensa sen diagnostiikkaan ja hoitoon. Tutkimuksen tavoitteena oli tarkastella myasteniapotilaiden diagnostiikan ja hoidon toteutumista Oulun yliopistollisessa sairaalassa (OYS) sekä tutkia myasteniapotilaiden kliinisten piirteiden kirjoa.

Tutkimus on retrospektiivinen rekisteritutkimus, johon potilaat kerättiin OYS:n sairauskertomusjärjestelmästä aikaväliltä 1.1.2005-31.12.2014. Aineistoon tuli 76 potilasta, joiden diagnoosi oli varmentunut ja joiden diagnostiikka sekä hoito oli tapahtunut pääosin OYS:ssa. Potilaista kerättiin demografisten tietojen lisäksi tiedot diagnostisten tutkimusten käytöstä ja toteutuneista hoidoista.

Myastenian prevalenssi Pohjois-Pohjanmaan väestössä 31.12.2014 oli 16.6/100,000. Keskimääräinen vuosittaisten uusien diagnoosien insidenssi oli 0.17/100,000 vuosina 1985-1994 ja 1.15/100,000 vuosina 2005-2014. Viive oireiden alusta diagnoosiin oli 5.1 kk (vaihteluväli 0.2-127 kk). Pitkäkestoista immunosuppressiivista hoitoa oli saanut 42.1% potilaista. Tymektomia oli tehty 56.6%:lle potilaista. Kortisonin päivittäinen annos pieneni tymektomian jälkeen, yhden vuoden kohdalla tymektomiasta 6.25 mg ja kahden vuoden kohdalla 7.5 mg.

OYS:n neurologian poliklinikalla myastenian diagnostiikka ja hoito olivat pääosin hoitosuosituksen mukaisia. Myasteniapotilaiden kliiniset piirteet olivat kirjallisuudessa kuvatun kaltaisia, mutta tymooma oli harvinainen (2.6%).

Avainsanat: myastenia gravis, autoimmuunisairaus, vasta-aine, immunosuppressiivinen hoito, tymektomia

1. JOHDANTO	1
2. MYASTENIA GRAVIS.....	1
2.1 Epidemiologia.....	2
2.2 Patofysiologia	3
2.2.1 Hermo-lihasliitoksen normaali toiminta	4
2.2.2 Patogeneesi	5
2.3 Oireet ja sairauden kulku	5
2.4 Myastenia graviksen jaottelu alaryhmiin	7
2.5 Liitännäissairaudet	9
3. MYASTENIAN DIAGNOSTIIKKA	9
3.1 Kliiniset testit.....	9
3.1.1 Lihasväsyvyystestit.....	10
3.1.2 Okulaarioireiden arviointi ja testit.....	10
3.1.3 Edrofonitesti.....	11
3.2 Vasta-ainemittaukset.....	12
3.3 Neurofysiologiset tutkimukset.....	13
3.3.1 Toistostimulaatio	13
3.3.2 Yksisäie-EMG (SFEMG)	14
3.4 Erotusdiagnostiikka	15
4. MYASTENIAN HOITO	15
4.1 Oireenmukainen hoito.....	16
4.2 Immunosuppressiivinen hoito.....	16
4.2.1 Ensilinjan lääkkeet.....	17
4.2.2 Toisen linjan lääkkeet	19
4.3 Hoitoon liittyvät lisätutkimukset	19
4.4 Tymektomia	19
5. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT	21

6. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT	21
6.1 Tutkimuspotilaat	21
6.2 Tutkimusmenetelmät	22
7. TULOKSET	22
7.1 Potilasaineiston kuvaus ja liitännäissairaudet	22
7.2 Diagnostiikka	25
7.3 Hoito	29
7.3.1 Lääkehoito	29
7.3.2 Tymektomia	32
8. POHDINTA	34
9. LÄHDELUETTELO	39

LIITTEET

Liite 1. Tiivistelmä

Liite 2. Huomioita myastenian oireistosta, diagnostiikasta ja hoidosta alaryhmittäin

Liite 3. Diagnoosikaavio

Liite 4. Myastenian erotusdiagnostiikka

Liite 5. Yleistyneen myastenian hoitokaavio

Liite 6. Okulaarisen myastenian hoitokaavio

1. JOHDANTO

Myastenia gravis on harvinainen neurologinen sairaus. Harvinaisuutensa vuoksi myastenian vaihteleva taudinkuva ja yksilöllisesti räätälöitävä hoito voivat olla haaste neurologille. Vain harva neurologi hoitaa niin suurta määrää myasteniapotilaita, että tuntee kaikki sairauden ominaispiirteet ja kykenee käyttämään sujuvasti eri hoitovaihtoehtoja (Sanders ym. 2016). Vaikka hoitovaihtoehdot ovat sinänsä tunnettuja ja olleet jo pitkään käytössä, ovat hoitolinjaukset kuitenkin vaihtelevia ja yleistettäviä ohjeita on vaikea antaa sairauden heterogeenisyyden vuoksi. Muutama vuosi sitten julkaistiin ensimmäiset kansainväliset suositukset myastenian hoidosta tukemaan neurologeja hoitopäätösten teossa. Samaan aikaan ilmestyi ensimmäinen RCT-tutkimus tymektomiasta, joka vihdoin loi vahvaa näyttöä tymektomian tehosta varhain alkavan myastenian hoidossa.

2. MYASTENIA GRAVIS

Myastenia gravis on hermo-lihasliitosta vaurioittava autoimmuunisairaus. Sen tunnistettavin oire on fluktuoiva lihasheikkous, joka havaitaan usein ensimmäisenä silmää ympäröivissä lihaksissa. Silmää ympäröivien lihasten heikkous aiheuttaa ptoosin ja kaksoiskuvia. Heikkoutta voi esiintyä myös proksimaalisissa raajojen lihaksissa. Osalla potilaista lihasheikkous kohdentuu hengityslihakseen, mikä tekee sairaudesta vaikeimmillaan henkeä uhkaavan.

Yleisimmin autoimmuunireaktio kohdentuu hermolihaskiitoskalvon postsynaptisen kalvon asetyylikoliinireseptoreita (AChR) vastaan, mutta kahden viimeisen vuosikymmenen aikana on tunnistettu myös muita kohdeproteiineja hermo-lihasliitoksessa. Tähän mennessä kaksi näistä kohdeproteiineista on osoittautunut myasteenisen lihasheikkouden synnyn kannalta patogeenisiksi: lihasspesifinen tyrosiinkininaasi (muscle specific kinase, MuSK) ja low-density lipoprotein-related protein 4 (LRP4). Edellä mainittuja vasta-aineita voidaan käyttää diagnostiikan lisäksi apuna potilaiden luokittelussa myastenian alaryhmiin (Gilhus ja Verschuuren 2015). Pieneltä osalta potilaita ei löydetä vasta-aineita mitään vielä tunnettua antigeeniä kohtaan.

2.1 Epidemiologia

Myastenian ilmaantuvuus on 0.3-2.8/100000 ja vallitsevuus 5.35-35/100000 (Deenen ym. 2015). Myastenian ilmaantuvuus Suomessa vuosina 1956-1965 oli 2.27/1000000 ja vallitsevuus vuonna 1968 n. 25/1000000 (Hokkanen 1969). Tässä suomalaisessa epidemiologisessa tutkimuksessa esitetyn arvion mukaan todellinen vallitsevuus olisi kuitenkin ollut 50-75/1000000. Viimeisimpien arvioiden mukaan Suomessa tautia sairastaa n. 600-700 potilasta (Palmio ja Udd 2015) ja uusia tapauksia ilmenee vuosittain n. 40-50 (Färkkilä 2016). Sekä myastenian ilmaantuvuus että vallitsevuus ovat kasvaneet ajan kuluessa. Tämä selittynee sairauden paremmalla diagnostiikalla, ikääntyneiden määrän kasvulla ja myasteniaan liittyvän kuolleisuuden vähenemisellä (Gilhus ja Verschuuren 2015). Myasteniaan liittyvä kuolleisuus vaihtelee 0.06 tapauksesta 0.89 tapaukseen miljoonaa henkilövuotta kohti (Carr ym. 2010).

Kuten useissa autoimmuunisairauksissa, myös myasteniassa sukupuoli ja ikä vaikuttavat sairauden ilmaantuvuuteen. Ilmaantuvuuden ikäjakauma on kaksihuippuinen: ensimmäinen ilmaantuvuushuippu havaitaan n. 30-vuotiailla ja toinen huippu yli 50-vuotiailla (Gilhus ja Verschuuren 2015). Tämän kaltainen ilmiö on kuitenkin voitu havaita vain osassa tutkimuksia (Carr ym. 2010). Alle 40-vuotiailla sairauden ilmaantuvuus on huomattavasti yleisempää naisilla, mutta yli 50-vuotiailla ilmaantuvuus on yleisempää miehillä (Carr ym. 2010, Grob ym. 2008). Molemmilla sukupuolilla sairauden ilmaantuminen lisääntyy iän myötä (Carr ym. 2010). Sairauden puhkeaminen lapsuudessa on harvinaista niin Euroopassa kuin Pohjois-Amerikassa (n. 10-15% kaikista myastenia gravis –tapauksista), mutta Aasiassa jopa puolet sairastuneista on alle 15 vuotiaita (Meriggioli ja Sanders 2009).

Myös myastenian eri alaryhmien yleisyys vaihtelee eri populaatioissa. Okulaarialueelle rajoittuva myastenia on huomattavasti yleisempää Aasiassa, jossa sitä sairastaa jopa 58% myasteniapotilaista. Valkoisessa väestössä sen osuus on 17% (Meriggioli ja Sanders 2009). MuSK-myastenian yleisyyttä on kartoitettu vain kahdessa eurooppalaisessa tutkimuksessa (Carr ym. 2010). Kreikassa tehdyssä tutkimuksessa sen ilmaantuvuus oli 0.32 tapausta miljoonaa

henkilövuotta kohti ja vallitsevuus 2.9 tapausta miljoonaa henkilöä kohti. Hollannissa ilmaantuvuus oli 0.1 tapausta miljoonaa henkilövuotta kohti ja vallitsevuus 1.9 tapausta miljoonaa henkilöä kohti. Tapaustutkimusten pohjalta on havaittu, että MuSK-myastenian yleisyys vähenee leveyspiirillä pohjoisemmaksi siirryttäessä (Carr ym. 2010). MuSK-myastenian yleisyydeksi arvellaan n. 4-8% kaikista myasteniapotilaista (Evoli ja Padua 2013, Gilhus ja Verschuuren 2015). LRP4-positiivisia myasteniapotilaita lienee noin puolet vähemmän kuin MuSK-positiivisia myasteniapotilaita, eli n. 2% kaikista myasteniapotilaista (Gilhus ja Verschuuren 2015).

Osittain erot sairauden ilmaantuvuudessa populaatioiden välillä selittyvät käytettyjen tutkimusmenetelmien erilaisuudella, mutta myös biologisilla tekijöillä arvellaan olevan vaikutusta (Carr ym. 2010). HLA-geenien eri haplotyyppit assosioituvat tiettyihin myastenian alaryhmiin. Eri alaryhmiin assosioituvat HLA-geenien alleelit taas vaihtelevat roduittain, kuten myös eri alaryhmien yleisyys (Meriggioli ja Sanders 2009, Cavalcante ym. 2013). Myös ympäristötekijät, kuten infektiot ja ruokavalio, saattavat vaikuttaa sairauden ja sen alaryhmien maantieteelliseen variaatioon (Cavalcante ym. 2013, Gilhus ja Verschuuren 2015).

2.2 Patofysiologia

Syy autoimmunitietin murtumiseen ja myastenian puhkeamiseen on vielä tuntematon. Sairastumiselle altistavista tekijöistä on tunnistettu kudasantigenejä koodaavan ihmisen leukosyyttiantigeenin (human leukocyte antigen, HLA) eri alleeleita (Meriggioli ja Sanders 2009). HLA-geenien koodaamien molekyylien avulla elimistömme esittelee haitalliset antigeenit immuunijärjestelmälle. Normaalitylanteessa elimistössä vallitsee toleranssi elimistön omia rakenteita kohtaan ja ainoastaan elimistölle haitalliset patogeenit aiheuttavat immuunivasteen. Autoimmuunisairauksissa tämän järjestelmän toiminta häiriintyy aiheuttaen autoimmuunireaktion elimistön omia rakenteita kohtaan. Myasteniassa tämä johtaa siihen, että antigeenejä esittelevät solut esittelevät elimistön omien AChR:iden epitoppeja luokan II HLA-molekyylien avulla autoreaktiivisille CD4⁺ auttaja T-soluille. Nämä T-solut puolestaan aktivoivat B-solut tuottamaan vasta-aineita AChR:ita vastaan (Engel 2006).

Kateenkorvaa pidetään keskeisenä elimenä myasteniaan liittyvän autoimmuunireaktion syntymisessä ja vasta-ainetuotannon ylläpitämisessä. Normaalitilanteessa kateenkorvan solukko koostuu stroomasolukosta sekä tymosyyteistä ja siinä esiintyy vain vähän B-soluja (Berrih-Aknin ja Le Panse 2013). 80%:lla yleistynyttä AChR+ myasteniaa sairastavista potilaista voidaan kateenkorvassa havaita patologisia muutoksia (Cavalcante ym. 2013). Tyypillisin muutos on follikulaarinen tai diffuusi hyperplasia, joissa molemmissa kateenkorva täyttyy AChR-vasta-ainetuotantoon kykenevistä B-soluista (Cavalcante ym. 2013). Tymooma, eli kateenkorvan epiteliaalinen kasvain, todetaan Cavalcanten ym. (2013) mukaan n.15%:lla myasteniaa sairastavista, 10-20%:lla kateenkorva on atrofioitunut tai siitä on jäljellä vain vähäisiä jäänteitä. Tymoomapotilaista 30%:lla esiintyy samanaikaisesti myastenia (Cavalcante ym. 2013). Myasteniaa sairastavilla tymoomapotilailla vasta-aineiden kirjo on huomattavan laaja (Marx ym. 2013). Näistä vasta-aineista erityisesti poikkijuovalihavasta-aineet kuten titiini- ja ryanodiinireseptorivasta-aineet on yhdistetty vaikeampaan myastenian taudinkuvaan. Niitä esiintyy myös osalla myasteniapotilaista, joilla sairaus on puhjennut vasta myöhäisemmällä iällä (Gilhus ja Verschuuren 2015). Kateenkorvan osuus MuSK- ja LRP4-myastenian patofysiologiassa on epäselvä (Marx ym. 2013)

2.2.1 Hermo-lihasliitoksen normaali toiminta

Normaalissa hermo-lihasliitoksessa aksonia pitkin saapuva aktiopotentiali saa aikaan jänniteriippuvaisten kalsiumkanavien aukeamisen presynaptisessa hermopääteessä. Asetyylikoliini ja agriini vapautuvat synapsirakoon kalsiumionien sisäänvirtauksen stimuloimina (Gilhus 2016). Vapautunut asetyylikoliini sitoutuu postsynaptisen kalvon, sarkolemman, asetyylikoliinireseptoreihin, mikä johtaa natriumkanavien aukeamiseen. Natriumkanavien aukeaminen saa aikaan päätelevypotentiaalin, joka tietyn raja-arvon ylittäessään johtaa sarkolemman depolarisaatioon ja lihaksen supistumiseen. Asetyylikoliinesteraasi hajottaa asetyylikoliinin lopettaen sen toiminnan.

Päätelevypotentiaalin amplitudi on riippuvainen vapautuneen asetyylikoliinin ja toimivien asetyylikoliinireseptoreiden määrästä sekä asetyylikoliinireseptoreiden tiheydestä postsynaptisella kalvolla (Conti-Fine ym. 2006). Terve hermo-lihasliitos pyrkii varmistamaan

päätelevypotentiaalin synnyn ns. 'safety factor':n avulla: asetyylikoliinia vapautetaan ylimäärin päätelevypotentiaalin synnyttämiseksi ja reseptorirakenteet ovat sijoittuneet tiheästi hermopäätteen alle reseptorin ja välittäjäaineen vuorovaikutuksen takaamiseksi (Conti-Fine ym. 2006). Asetyylikoliinireseptoreiden tehokkaasta sijoittamisesta toimintaa tehostaviin ryppäisiin postsynaptiselle kalvolle huolehtii LRP4:n ja MuSK:n, sekä hermopäätteestä vapautuvan agriinin muodostama kompleksi (Gilhus ym. 2016).

2.2.2 Patogeneesi

Lihasheikkouteen johtavassa tapahtumasarjassa vasta-aineet vaurioittavat hermo-lihasliitoksen postsynaptisen kalvon rakenteita, mikä johtaa päätelevypotentiaalin pienenemiseen tai viivästyymiseen sekä 'safety factor':n menettämiseen. AChR-vasta-aineet lukeutuvat pääosin IgG₁ ja IgG₃ -alaluokkiin (Gilhus ym. 2016) ja ne toimivat tapahtumasarjassa kolmella eri mekanismilla: 1) ne aktivoivat komplementin, josta seuraa komplementtivälitteinen hermo-lihasliitoksen postsynaptisen kalvon tuhoutuminen ja kalvorakenteen poimuuntumisen häviäminen, 2) ne ristiinkytkevät AChR:ita, mistä seuraa reseptoreiden kiihtynyt internalisaatio ja tuhoaminen, ja 3) ne estävät asetyylikoliinin sitoutumisen reseptoriin (Engel 2006).

MuSK-vasta-aineet kuuluvat suurimmaksi osaksi IgG₄-alaluokkaan, joten ne eivät pysty aktivoimaan komplementtia (Gilhus ym. 2016). LRP4-vasta-aineet kuuluvat IgG₁-alaluokkaan ja kykenevät AChR-vasta-aineiden tavoin sitomaan komplementin (Gilhus ym. 2016). Molempien vasta-aineiden on havaittu häiritsevän MuSK:n ja LRP4:n välistä toimintaa, mikä vaikuttaa asetyylikoliinireseptoreiden tiheyteen postsynaptisella kalvolla (Gilhus ym. 2016).

2.3 Oireet ja sairauden kulku

Tyypillisin myastenian oire on voimakkuudeltaan vaihteleva lihasheikkous, joka pahenee iltaa kohden sekä rasituksen provosoimana. Oireet helpottavat levossa ja ovat usein vähäisimmillään aamulla. Lihashheikkous voi ilmetä missä tahansa poikkijuovaisessa tahdonalaisessa lihaksessa, mutta tavallisinta se on okulaarisissa, bulbaarisissa ja proksimaalisissa raajojen lihaksissa.

Lihashyökköus on yleensä symmetristä, mutta okulaarilihaksissa se esiintyy usein asymmetrisenä. Myasteniassa ilmenevät oireet on koottu lihasryhmittäin taulukkoon 1.

Okulaarioireet ovat ensimmäinen merkki sairaudesta yli 75%:lla potilaista ja suurimmalla osalla niitä esiintyy jossain sairauden vaiheessa (Kusner ym. 2006). Okulaarioirein alkanut myastenia etenee noin puolella potilaista myös muihin lihaksiin (yleistynyt myastenia) kuuden kuukauden kuluessa ja 80%:lla kahden vuoden kuluessa oireiden puhkeamisesta (Kusner ym. 2006). On epätodennäköistä, että sairaus etenee yleistyneeksi myasteniaksi enää kahden vuoden jälkeen (Kusner ym. 2006). 15%:lla oireisto alkaa bulbaarioirein, mikä saattaa ensin herättää epäilyn motoneuronitaudista (Meriggioli ja Sanders 2009).

Sairauden kulku on vaihteleva ja useat tekijät voivat johtaa oireiston vaikeutumiseen. Oireita voivat pahentaa mm. infektiot, kuumuus, henkinen kuormitus, fyysiset vammat, leikkaukset ja useat lääkkeet (Grob ym. 2008, Meriggioli ja Sanders 2009). Suurimmalla osalla yleistynyttä myasteniaa sairastavista vaikeimmat oireet ilmaantuvat kahden ensimmäisen vuoden aikana sairastumisesta. Vain 18%:lla vaikein oirekuva ilmaantuu yli kahden vuoden jälkeen oireiden puhkeamisesta (Grob ym. 2008). Samassa tutkimuksessa havaittiin okulaarisen myastenian vaikeimpien oireiden ilmaantuvan ensimmäisen vuoden aikana 70%:lle potilaista ja kolmen ensimmäisen vuoden aikana 85%:lle. Tässä tutkimuksessa todetaan myös, että suurimmalla osalla yleistynyttä myasteniaa sairastavista oireisto helpottuu sairastumista seuranneen pahenemisvaiheen jälkeen ja remission saavuttaa 10-12.5% potilaista. Okulaarista myasteniaa sairastavista potilaista 20% saavutti vähintään kuusi kuukautta kestävän remission. Pääosin remissio esiintyi ensimmäisen vuoden aikana sairastumisesta ja sen keskimääräinen kesto oli neljä vuotta. Noin 10%:lla okulaarista myasteniaa sairastavista esiintyi seuranta-aikana 2-4 remissiota.

Taulukko 1. Myastenian oireet lihasryhmittäin. (Mukailtu lähteistä Meriggioli ja Sanders (2009) ja Scherer ym. (2005).)

Lihasuryhmä	Oireet
Okulaari	Ptoosi – asymmetrinen, korostuu pitkään ylös katsoessa Diplopia – yleisimmin affektoitunut m. rectus medialis bulbi
Bulbaari	Dysartria – linguaalinen, bukkaalinen, palataalinen (nasaalinen puhe), puheen vaikeutuminen pitkään puhuessa Dysfagia – nielemisvaikeus, ruoan jääminen suuhun, liiallinen rykiminen, toistuvat pneumoniat Dysfonia – käheys Purentalihasten heikkous – leukalihasten uupuminen, leuan sulkeminen vaikeutuu avaamista enemmän
Kasvolihakset	Silmäluomien sulkeminen – kyvyttömyys sulkea silmäluomia täydellisesti Kasvojen alaosa – kuolaaminen, vaikeutunut viheltäminen ja puhaltaminen
Raajalihakset	Yleensä proksimaalista ja symmetristä, harvoin paikallista Oireita yläraajoissa useammin kuin alaraajoissa
Aksiaaliset	Niskan fleksio ja ekstensio vaikeutuneet (vaikeus kannatella päätä)

2.4 Myastenia graviksen jaottelu alaryhmiin

Myastenia on biologiselta ja kliiniseltä kavaltaan heterogeeninen sairaus (Meriggioli ja Sanders 2009). Lisääntyvä tieto sairauden eri muunnelmista on herättänyt tarpeen sen tarkemmasta luokittelusta alaryhmiin. Gilhus (2016) painottaa, että jokainen myasteniapotilas tulisi kyetä

sijoittamaan yhteen tiettyyn myastenian alaryhmään kunkin alaryhmän biologisten ja kliinisten ominaisuuksien perusteella. Kukin alaryhmä ohjaa hoitomenetelmien valintaa ja vaikuttaa sairauden ennusteeseen. Myös diagnostisten testien herkkyys vaihtelee sairauden eri alaryhmissä.

Alaryhmäjaottelussa huomioidaan potilaan autovasta-ainestatus sekä kliinisiä piirteitä, kuten potilaan ikä sairauden puhjetessa, oireiston laajuus ja mahdollinen tymooma. Jokaisella alaryhmällä on tyypillinen profiili mm. sukupuolijakauman, geneettisen taustan ja oireiston osalta. Alaryhmät ominaisuuksineen on kuvattu taulukossa 2 (Meriggioli ja Sanders 2012, Gilhus ja Verschuuren 2015, Gilhus 2016, Gilhus ym. 2016, Evoli ja Padua 2013, Zisimopolou ym. 2014). Liitteessä 2 on kuvattu oireistoa, diagnostiikkaa ja hoitoa alaryhmittäin kirjallisuudesta poimituin havainnoin.

Taulukko 2. Myastenian alaryhmät

Myastenian alaryhmä	Osuus %	Vasta-aine	Ikä sairauden puhjetessa	Sukupuoli	HLA-assosiaatio	Kateenkorva
Varhain puhjennut	15-25	AChR	<50	Enemmän naisia N:M 3:1	DR3-B8-A1	Hyperplasia
Myöhään puhjennut	35-45	AChR, titiini, RyR	≥50	Enemmän miehiä	laaja, DR2, B7, DRB1*15:01	Useimmiten normaali tai atrofiotunut, joskus hyperplasia
Tymooma	10	AChR, titiini, RyR, Kv1.4	Vaihtelee	-	-	Lymfoepiteliooma
Okulaarinen	15	Vaihtelee	Vaihtelee			Vaihtelee
MuSK	1-10	MuSK	vaihtelee, usein alle 40v	Huomattavasti enemmän naisia n.85%	DR14, DR16, DQ5	Normaali
LRP4	1-5	LRP4	vaihtelee, usein alle 40v	-	-	Vaihtelee, ei tymoomaa
Seronega-	10-15	KlustAChR?	vaihtelee	-	-	Normaali tai hy-

2.5 Liitännäissairaudet

Muita autoimmuunisairauksia esiintyy etenkin varhain puhjennutta ja okulaarista myasteniaa sairastavilla (Gilhus ja Verschuuren 2015). Varsinkin tyreoidiitti on heillä yleisempää. Myasteniapotilailla, joilla on tymooma, on suurempi riski hematologisiin autoimmuunisairauksiin (Gilhus ja Verschuuren 2015). Muita myasteniapotilailla esiintyviä autoimmuunisairauksia ovat nivelreuma, SLE, sarkoidoosi, MS-tauti, vitiligo ja 1-tyyppin diabetes (Beekman ym. 1997). Lisäksi tymoomaa ja myöhään alkanutta myasteniaa sairastavilla on havaittu kardiomyosiittia ja sydämen johtumishäiriöitä (Gilhus ja Verschuuren 2015).

3. MYASTENIAN DIAGNOSTIIKKA

Tyypillisen oirekuvan tunnistamisen lisäksi myastenian jäljille voi päästä muutamalla kliinisellä testillä, jotka on helppo tehdä vastaanotolla tai osastolla. Kliinisten oireiden lisäksi myastenia-diagnoosi perustuu seerumista tehtäviin vasta-ainemittauksiin ja neurofysiologisiin tutkimuksiin. Kaupallisesti on saatavilla mittausmenetelmät AChR- ja MuSK-vasta-aineille. LRP4-vasta-ainemittauksia tai solupohjaisia määrytyksiä ei sen sijaan ole vielä kaupallisesti saatavilla. Tämä rajoittaa potilaiden luokittelua osaan aiemmin kuvatuista alaryhmistä. Diagnostiikassa käytettäviä neurofysiologisia tutkimuksia ovat toistostimulaatio ja yksisäie-EMG (SFEMG). Myasteniapotilaan diagnostiikan ohjeellinen eteneminen on kuvattu liitteen 3 kaaviossa.

3.1 Kliiniset testit

Kliiniset testit myastenian diagnostiikassa perustuvat lihasheikkouden provosoimiseen tai sen lievenemiseen oireilevissa lihaksissa. Lihasheikkous voidaan provosoida lihasta pitkäkestoisesti

tai toistuvasti rasittamalla. Lihasheikkouden lieveneminen voidaan saada esille levolla, lihasta viilentämällä tai asetyylikoliiniesteraasi-inhibiittorin avulla. Jännevenytysheijasteet ovat myasteniassa normaalit (Scherer ym. 2005). Kliinisistä testeistä erityisesti Ice test, Sleep test ja edrofonitesti ovat avuksi diagnoosia tehtäessä, sillä testien tulokset vaikuttavat sairauden todennäköisyyden arviointiin merkittävästi, olipa testi positiivinen tai negatiivinen. 'Peek sign' tai puheen puuroutuminen potilaan puhuessa pitempään vahvistavat epäilyä myasteniasta (Scherer 2005).

3.1.1 Lihäsväsyvyystestit

Tyypillinen myasteniaan viittaava löydös on lihäsväsyvyystestauksessa havaittava heikentynyt lihäsvoima, joka korostuu rasitettaessa ja palautuu levolla. Usein heikoiksi osoittautuvia lihaksia ovat kaulan fleksorit, olkalihakset, lonkankoukistajat, sormien ja ranteiden ojentajat sekä jalkaterän dorsifleksorit. Lihakset tulisi testata toistetusti manuaalista vastusta vastaan niin, että toistojen välissä pidetään lyhyt tauko (Scherer ym. 2005). Kaulan fleksoreita voidaan testata pyytämällä selinmakuulla olevaa potilasta kannattelemaan päätään tyynyn yläpuolella. Olkalihaksia voidaan testata pyytämällä potilasta kannattelemaan käsiään suorana minuutin ajan, olkavarsien ollessa 90° abduktiossa. Lihästestauksen suorittajan kokemus vaikuttaa suuresti raajalihasten voiman arviointiin. Ptoosin ja ekstraokulaaristen lihasten arviointi tarjoavat objektiivisemmän kohteen lihäsheikkouden osoittamiseen (Scherer ym. 2005).

3.1.2 Okulaarioireiden arviointi ja testit

Scherer ym. (2005) ohjeistavat arvioimaan ptoosia potilaan istuessa, pää neutraaliasennossa. Potilasta pyydetään kohdentamaan katseensa esim. seinällä olevaan merkkiin, välttämään räpyttelyä ja rentouttamaan otsalihaksensa. Monet myasteniaa sairastavat jännittävät otsalihastaan silmäluomien heikkoutta kompensoidakseen. Luomiraon korkeus mitataan potilaan katsoessa suoraan eteenpäin ja mittaus toistetaan potilaan katsottua 30 sekuntia ylös- tai sivullepäin. Ylös tai sivulle pitkään katsominen voi provosoida myös kaksoiskuvaoireen (Scherer ym. 2005).

Ptoosi voidaan saada korostumaan myös siten, että tutkimuksen suorittaja pitää potilaan toista silmää avoinna silmäluomea kohottaen. Vastakkainen silmäluomi painuu tällöin alas. Ilmiötä kutsutaan nimellä 'curtain sign' (Scherer ym. 2005). Ekstraokulaarilihasten heikkous voidaan saada esille 'cover-uncover' -testillä (Scherer ym. 2005). Tässä testissä potilas kohdentaa katseensa etäälle, esim. seinällä olevaan merkkiin. Tutkimuksen suorittaja peittää potilaan toisen silmän ja tarkastelee avonaisessa silmässä ilmenevää deviaatiota tai värähtelyitä potilaan katsoessa ensin sivulle ja sitten ylöspäin. Tutkimus toistetaan toisella silmällä. Orbicularis oculin voima voidaan arvioida siten, että tutkimuksen suorittaja yrittää erottaa silmäluomet toisistaan potilaan yrittäessä sulkea silmiä. Orbicularis oculin väsyminen voidaan havaita myös heti silmäluomien sulkemisen jälkeen, kun silmäluomet aukeavat hieman paljastaen altaan valkoista skleraa, 'peek sign' (Scherer ym. 2005).

Ice-testissä hyödynnetään hermoimpulssin kulun elpymistä lihasta viilennettäessä. Tässä testissä voimakkaammin oireilevan luomen päälle asetetaan kahden minuutin ajaksi esim. kertakäyttökäsine, jonka sormiosa on täytetty jäämurskalla. Testi tulkitaan positiiviseksi, jos ptoosi väistyy osittain tai kokonaan tai jos luomirako kasvaa vähintään 2 mm (Scherer ym. 2005).

Rest-testissä potilaan voimakkaammin oireilevan silmäluomen päälle asetetaan pumpulilla täytetty kertakäyttökäsine ja muutos ptoosissa arvioidaan 2 min kuluttua (Scherer ym. 2005). Sleep-testissä potilas lepää silmät suljettuina pimeässä huoneessa 30 minuutin ajan ja muutos ptoosissa tai silmälihasten paresissa arvioidaan välittömästi levon jälkeen. Oireiden palaaminen seuraavan 30 sekunnin - 5 minuutin aikana antaa lisätukea diagnoosille (Odel ym. 1991). Molemmat testit tulkitaan positiiviseksi samoin perustein kuin Ice pack -testi (Scherer ym. 2005).

3.1.3 Edrofonitesti

Edrofoni on lyhytvaikutteinen antikoliiniesteraasi, joka estää asetyylikoliinia pilkkovan asetyylikoliiniesteraasin toimintaa ja lisää siten asetyylikoliinin määrää hermo-lihasliitoksessa. Edrofoni-testissä (Meriggioli ja Sanders 2012) potilaaseen injisoidaan 2 mg annos edrofonia. Vastetta seurataan 60 sekunnin ajan. Jos havaitaan selvä oireiden parantuminen, voidaan testi lopettaa ja tulkita positiiviseksi. Jos selvää vastetta ei saada, injisoidaan vielä 3 mg ja 5 mg

annokset vastetta seuraten. Meriggioli ja Sanders (2012) huomauttavat, että yksiselitteisesti positiivisia löydöksiä ovat ainoastaan ptoosin väistyminen, yksittäisen ekstraokulaarisen lihaksen voiman paraneminen/pareesin katoaminen tai selkeä dysarthrian paraneminen. Atropiinia (0.5-1 mg) tulee olla valmiiksi annosteltuna ja esim. kolmitiehanaan kytkettynä mahdollisten haittavaikutusten varalta (Scherer ym. 2005). Vaarallisia sivuvaikutuksia ovat bradykardia, asystole ja bronkokonstriktio, mutta ne ovat harvinaisia (<0.2%) (Scherer ym. 2005). Placebo-injektio ennen edrofoni-injektiota parantaa testin validiteettia (Engel ja Hohlfeld 2004). Edrofonitesti ei ole spesifi ainoastaan myastenialle vaan se voi olla positiivinen myös mm. LEMS:ssa ja okulaarilihaksiin kohdentuvissa lihassairauksissa (Meriggioli ja Sanders 2012).

3.2 Vasta-ainemittaukset

Seerumin AChR-vasta-aineet ovat hyvin spesifejä myastenialle, niin sairauden okulaarisessa kuin yleistyneessä muodossa (0.98-0.99) (Benatar 2006). Nykyarvion mukaan AChR-vasta-aineita löytyy tavallisin käytössä olevin menetelmin 70-85%:lta potilaista (Berrih-Aknin ym. 2014, Gilhus ym. 2016, Leite ym. 2010). Okulaarista myasteniaa sairastavista niitä voidaan löytää kuitenkin vain noin 50%:lta (Kusner ym. 2006). Solupohjaisia määrytyksiä hyödyntämällä voitaisiin osalta seronegatiivisista potilaista löytää vasta-aineita klusteroituneita AChR:ta vastaan (Leite ym. 2010, Cruz ym. 2015). Sussman ym. (2015) ohjaavat kaikilta AChR-vasta-ainenegatiivisilta määritettäväksi MuSK-vasta-aineet.

Negatiiviset AChR-vasta-ainemittaukset suositellaan uusittavaksi 6-18 kuukauden kuluttua (Gilhus ym. 2016). Uusi tutkimus voi olla hyödyllinen, sillä vasta-ainetaso voi nousta tai epitooppien kirjo saattaa laajentua uuteen tutkimukseen mennessä. Vuoden aikana kääntyy seronegatiivisesta seropositiiviseksi arviolta 15% potilaista (Spillane ym. 2012).

Alan auktoriteettien mukaan AChR-vasta-ainetason ja sairauden vaikeusasteen välillä ei ole havaittu yhteyttä (Leite ym. 2010, Sanders ym. 2014, Gilhus ja Verschuuren 2015). Toistuvia AChR-vasta-ainemittauksia ei siten voida suositella potilaan kliinisen tilanteen seurantaan (Sanders ym. 2014). Toistetuista vasta-ainemittauksista voi kuitenkin olla apua immunosuppressiivisen hoidon toteutuksen seurannassa (Gilhus ja Verschuuren 2015) ja

erityisesti tehottoman immunohoidon tunnistamisessa (Sanders ym. 2014). MuSK-vasta-aineet korreloivat hyvin sairauden kliinisen tilan vaihteluiden kanssa (Leite ym. 2010).

3.3 Neurofysiologiset tutkimukset

Myastenian diagnosoinnissa käytettävät neurofysiologiset tutkimukset ovat toistostimulaatio ja SFEMG. Niillä tutkitaan hermo-lihasliitoksen toimintaa. Ensin tehdään toistostimulaatio (Sussman ym. 2015, AAEM quality assurance committee 2001). SFEMG tehdään, mikäli toistostimulaatio on negatiivinen. SFEMG on perusteltua tehdä ainoana tutkimuksena, jos potilaalla on hyvin lieviä oireita tai oireet ovat ainoastaan okulaarisia ja toistostimulaation oletetaan olevan negatiivinen tai sen uskotaan olevan niin epämiellyttävä, että se estäisi tutkimuksen saattamisen loppuun (AAEM quality assurance committee 2001).

Molemmissa menetelmissä tutkimus suositellaan kohdennettavaksi oireilevaan lihakseen (AAEM quality assurance committee 2001, Sussman ym. 2015). Niillä potilailla, joilla on ainoastaan okulaarisia, okulobulbaarisia tai kasvolihasoireita, sekä MuSK-positiivisilla potilailla tutkimusten kohdentaminen kasvojen lihaksiin saattaa kasvattaa neurofysiologisten menetelmien herkkyyttä (Chiou-Tan ja Gilchrist 2015).

Gilhus ja Verschuuren (2015) ja Gilhus ym. (2016) pitävät neurofysiologisia tutkimuksia tarpeettomina niillä potilailla, joilla on havaittavissa taudille tyypilliset oireet ja diagnoosi voidaan varmistaa spesifeillä vasta-ainemittauksilla. Neurofysiologiset tutkimukset ovat kuitenkin tärkeä työkalu seronegatiivisten potilaiden diagnosoinnissa (Gilhus ja Verschuuren 2015, Sussman ym. 2015).

3.3.1 Toistostimulaatio

Tutkimuksessa rekisteröidään lihasvasteita toistuvan hitaan stimulaation aikana, joka kuluttaa hermo-lihasliitoksen asetyylikoliinivarastoja. Terveessä hermo-lihasliitoksessa 'safety factor'

riittää takaamaan normaalin lihasvasteen toistuvasta rasituksesta huolimatta (Daube ja Rubin 2004). Myasteniapotilailla 'safety factorin' pieneneminen ja toistostimulaation provosoiman asetyylikoliinin määrän väheneminen johtavat päätelevypotentiaalien laskuun ja lihasvasteen heikkenemiseen. Toistostimulaatio on käytetty menetelmä myastenian diagnostiikassa spesifisyytensä vuoksi. Tutkimuksen diagnostinen herkkyys on kuitenkin vaatimaton. Toistostimulaation herkkyyttä myastenian diagnosoinnissa voidaan parantaa ainakin kahdella eri tekniikalla (Chiou-Tan ja Gilchrist 2015). Näitä ovat lihaksen lämmittäminen (42 asteeseen) ja lihaksen rasittaminen ennen mittausta (20 s tai 1 min). Herkkyyttä lisää myös tutkimuksen kohdentaminen useampaan lihakseen (Ali ym. 2016). Ali ym. (2016) suosittelevat vähintään kolmen lihaksen bilateraalista tutkimista. He havaitsivat parhaaksi kombinaatioksi trapeziuksen, anconeuksen ja yhden kasvoliuksen (orbicularis oculi tai nasalis) tutkimisen.

3.3.2 Yksisäie-EMG (SFEMG)

SFEMG:ssa mitataan saman motorisen yksikön lihassäikeiden aktiopotentiaalien välistä latenssia (Daube ja Rubin 2004). Terveessä hermo-lihasliitoksessa aktiopotentiaalit syntyvät aina, mikä takaa vain vähäisen latenssieron eli syyvärinän aktiopotentiaalien välillä. Myasteniassa aktiopotentiaalien viivästyminen johtaa lisääntyneeseen syyvärinään. Mikäli päätelevypotentiaali jää kokonaan syntymättä, se ilmenee rekisteröinnissä hermoimpulssin kulun estymisenä.

SFEMG on herkkä tutkimus, mutta tarkkuudeltaan se ei ole toistostimulaation veroinen, sillä poikkeavia SFEMG-löydöksiä esiintyy myös muissa hermo-lihasliitoksen sairauksissa. Tutkimus on tärkeää kohdentaa oireilevaan lihakseen, sillä normaaliksi osoittautuva SFEMG-tutkimus oireilevasta lihaksesta poissulkee sairauden hermo-lihasliitoksessa. Normaali tulos oireilemattomasta lihaksesta ei poissulje tai varmenna diagnoosia. (AAEM quality assurance committee 2001). SFEMG tulisi tehdä vähintään yhdestä oireilevasta lihaksesta. Jos tutkimus ensimmäisestä lihaksesta osoittautuu negatiiviseksi ja epäily hermo-lihasliitoksen sairaudesta on vahva, tulisi testata vielä toinen lihas (AAEM quality assurance committee 2001). Myös SFEMG:n herkkyyttä myastenian diagnostiikassa voidaan kasvattaa lihasta lämmittämällä (42 asteeseen) (Chiou-Tan ja Gilchrist 2015). Suositeltavia lihaksia ovat extensor digitorum communis, frontalis ja orbicularis oculi (AAEM quality assurance committee 2001)

3.4 Erotusdiagnostiikka

Myastenian erotusdiagnostiikan kannalta huomioonotettavia sairauksia ovat muut lihasten toimintaa heikentävät sairaudet sekä erityisesti ptoosia ja diplopiia aiheuttavat sairaudet. Erotusdiagnostisina vihjeinä voivat toimia mm. myastenialle tyypillinen oireiden fluktuoiva luonne ja normaalit refleksit. Ikääntyneiden potilaiden kohdalla myasteniaan sopivat oireet saattavat ensin herättää epäilyn aivohalvauksesta. Myastenian erotusdiagnostiikkaa on kuvattu liitteen 4 taulukossa. Jos okulaarisen myastenian tavoin oireilevan potilaan vasta-ainemittaukset ja neurofysiologiset tutkimukset osoittautuvat negatiivisiksi, tulisi hänelle tehdä aivojen MRI rakenteellisen aivosairauden poissulkemiseksi (Sussman ym. 2015).

4. MYASTENIAN HOITO

Myastenian hoidon perimmäisenä tavoitteena on hyvä elämänlaatu ja toimintakyvyn palauttaminen oireenmukaisella lääkityksellä sekä tarvittaessa immunosuppressiivisin hoidoin. Hoidolla tulee tavoitella potilaan täydellistä oireettomuutta ja toimintakykyä mahdollisimman vähäisin hoidosta aiheutuvin sivuvaikutuksin (Sanders ym. 2016). Hoitostrategiat laaditaan kunkin potilaan kohdalla yksilöllisesti. Myastenian alaryhmäluokittelu auttaa hoitovalintojen tekemisessä (Gilhus ja Verschuuren 2015, Meriggioli ja Sanders 2009). Myastenian hoidon eteneminen on kuvattu yleistyneen myastenian osalta liitteen 5 kaaviossa ja okulaarisen myastenian osalta liitteen 6 kaaviossa.

Gilhus ja Verchuuren (2015) suosittelevat potilaan muun hoidon tueksi fyysistä aktiivisuutta ja matalatehoista tai keskiraskasta harjoittelua. He pitävät myös tärkeänä, että myasteniapotilaiden infektiot hoidetaan tehokkaasti jo varhaisessa vaiheessa, jotta vältetään myasteniaoireiden

vaikeutumisen ja erityisesti hengityselinhäiriöt. Skeie ym. (2010) suosittelevat kausi-influenssarokotetta kaikille myasteenikoille.

4.1 Oireenmukainen hoito

Lihasjeikkouden hoidossa käytetään lääkkeitä, jotka lisäävät asetyylikoliinin määrää hermolihaskuitoksessa. Asetyylikoliiniesteraasin inhibiittorit eli antikoliiniesteraasit estävät nimensä mukaisesti asetyylikoliinia pilkkovan asetyylikoliiniesteraasin toimintaa. Pyridostigmiini on antikoliiniesteraaseista suositeltavin kaikille myasteniaan alaryhmille (Gilhus 2016) ja sen tulisi olla osa lähes jokaisen myasteniaan sairastuvan lääkitystä (Sanders ym. 2016). Muita hoidossa käytettäviä antikoliiniesteraaseja ovat pitkävaikutteinen distigmiini ja suonensisäisesti annosteltava neostigmiini. 3,4-diaminopyridiiniä ja efedriiniä voidaan käyttää lisäämään asetyylikoliinin vapautumista, mutta ne ovat yksinään harvoin riittäviä lihasjeikkouden hoitoon (Gilhus 2016). Osa MuSK-myasteenikoista reagoi huonosti oireenmukaiseen hoitoon (Gilhus 2016) ja osalla pyridostigmiini voi jopa pahentaa oireistoa (Meriggioli ja Sanders 2009). Mikäli potilas on lieväoireinen tai oireet saadaan hallintaan oireenmukaisella hoidolla, ei muuta lääkehoitoa suositella (Gilhus 2016).

4.2 Immunosuppressiivinen hoito

Immunosuppressiivinen hoito perustuu vasta-ainetuotannon hillitsemiseen tai vasta-aineiden aiheuttamien vaurioiden estämiseen (Skeie ym. 2010). Suurin osa potilaista tarvitsee immunosuppressiivista lääkitystä hoitotavoitteiden saavuttamiseksi ja se tulisi aloittaa kaikille potilaille, joilla oireenmukainen hoito ei ole ollut riittävä (Gilhus 2016, Sanders ym. 2016). Suomalaisessa suosituksessa immunosuppressiivinen hoito suositellaan aloittamaan, mikäli pyridostigmiinin päivittäinen tarve ylittää 300 mg (Atula ym. 2017). Immunosuppressiivista hoitoa tarvitaan usein vuosia ja joskus läpi elämän (Sanders ym. 2016). Immuunijärjestelmän toimintaa vaimentavien lääkkeiden käyttö vaatii tarkkaa seurantaa ja hoidossa tulisi käyttää

pienintä tehokasta annosta pitkäaikaishaittojen ja toksisuuden välttämiseksi (Meriggioli ja Sanders 2012, Sanders ym. 2016).

4.2.1 Ensilinjan lääkkeet

Ensilinjan immunsosuppressiivisia lääkkeitä myastenian hoidossa ovat prednisoni tai prednisoloni, sekä prednisoni tai prednisoloni atsatiopriinihoitoon yhdistettynä (Meriggioli ja Sanders 2009, Skeie ym. 2010, Gilhus ym. 2016, Gilhus 2016, Sanders ym. 2016). Atsatiopriinia voidaan käyttää myös yksinään ensilinjan hoitona (Sanders ym. 2016). Asiantuntijoiden näkemukseen ja kontrolloituihin tutkimuksiin vedoten Gilhus (2016) esittää yhdistelmälääkitystä ensisijaiseksi hoidoksi. Hän lisää, että näiden lääkkeiden kombinaatiolla päästään useimmiten parempaan hoitotulokseen vähäisemmillä haittavaikutuksilla kuin yksistään kortisonilla. Myös eurooppalainen neurologien konsensus (Skeie ym. 2010) suosittelee yhdistelmähoidolla aloittamista, mikäli potilas tarvitsee pitkäaikaista immunosuppressiota. Sussman ym. (2015) kuitenkin huomauttavat, että monet potilaat saavuttavat remission pelkän kortisonin avulla ja tarvitsevat sitä vain pienen annoksen remission ylläpitoon. Sitä kuka hyötyy pelkästä kortisonihoidosta, ei voida ennustaa ja siksi pelkkää kortisonia tulisi heidän mielestään kokeilla ensin ennen muun immunosuppressiivisen hoidon aloittamista. Jos kortisonin tarve ylittää 15-20 mg joka toinen päivä annosteltuna, se saattaa olla liian korkea annostus pitkäaikaiskäyttöön ja olla indikaatio atsatiopriinin aloitukselle. Sussman ym. (2015) suosittelevatkin atsatiopriinin ja kortisonin yhdistelmähoitoa kortisoniannoksen alentamiseksi, mikäli potilas saa pelkästä kortisonista sietämättömiä sivuvaikutuksia. Kansainvälinen neurologien konsensus (Sanders ym. 2016) linjaa, että nonsteroidaalinen immunosuppressiivinen lääke tulisi kombinoida alkuvaiheessa kortisoniin, jos riski kortisonin haittavaikutuksille on liitännäissairauksien vuoksi korkea. Muita yhdistelmälääkitystä tukevia syitä ovat merkittävät kortisonin haittavaikutukset (joko potilaan tai lääkärin toteamana), vaste yksinään kortisonihoidolle (tehokkaasti toteutettuna) on riittämätön tai kortisoniannosta ei voida laskea relapsin vuoksi. Suomalaisessa suosituksessa hoito aloitetaan kortisonilla ja muita immunosuppressiivisia hoitoja harkitaan, mikäli kortisonihoidon tarve on pitkäaikainen tai potilaan tilanne ei parane 3 kk aikana tai kortisonilääkityksestä ilmenee haittavaikutuksia (Atula ym. 2017).

Kortisoni suositellaan annosteltavaksi joka toinen päivä kortisonin käyttöön liittyvien haittavaikutusten välttämiseksi (Skeie ym. 2010, Sussman ym. 2015, Gilhus 2016). Kortisonin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia ovat oman kortisonituotannon lamaantuminen ja erityisesti korkea-annoksisen kortisonihoidon aloittamiseen liittyvä myasteniaoireiston paheneminen, insomnia, psykoosioireet, masennus ja ahdistus. Pitkäkestoisen kortisonihoidon haittavaikutuksia ovat lisäksi sokeriaineenvaihdunnan häiriöt, painonnousu, nesteiden kertyminen, hypertensio, glaukooma, kaihi, GI-kanavan verenvuodot ja perforaatiot, myopatia, infektioherkkyys, avaskulaarinen nekroosi ja osteoporoosi (Gilhus ja Verschuuren 2015, Skeie ym. 2010). Kokemusten mukaan kortisonin harvempi annosteluväli ei lisää myasteniaoireilua (Gilhus 2016).

Okulaarisen myastenian hoidossa kortisonilla pyritään estämään sairauden eteneminen yleistyneeksi myasteniaksi (Gilhus 2016). Näyttö aikaisin aloitetun steroidihoidon kyvystä estää myastenian yleistymisen on kuitenkin ristiriitaista (Kerty ym. 2014). Korkealla kortisoniannoksella aloitettuun hoitoon liitetty myasteniaoireiston vaikeutuminen on harvinaisempaa okulaarisessa myasteniassa, joten Meriggioli ja Sanders (2012) ehdottavat, että hoidon voi aloittaa korkeammalla annoksella kuin yleistyneen myastenian hoidossa. Kerty ym. (2010) kuitenkin ohjeistavat asteittaiseen kortisoniannoksen nostoon, sillä osalla potilaista on vielä diagnosoimaton sairauden yleistynyt muoto. He suosittelevat okulaarisen myasteniaan kortisonihoitoa ainoastaan joka toinen päivä annosteltuna. Oireisto pysyy usein kurissa pienemmällä kortisoniannoksella kuin yleistyneessä myasteniassa (Kerty m. 2014, Sussman ym. 2015).

Useat tahot (Meriggioli ja Sanders 2009, Sussman ym. 2015, Gilhus 2016, Sanders ym. 2016) suosittelevat tiopuriinimetyylitransferaasi-entsyymien toiminnan tutkimista ennen atsatiopriinin aloitusta, sillä 0.3%:lla populaatiosta entsyymi ei ole toimiva ja 10%:lla sen aktiivisuus on alhainen, mikä altistaa lääkkeen toksisille vaikutuksille. Lääkkeen aloitusta ei suositella niille potilaille joilla entsyymi ei ole aktiivinen. Niillä potilailla, joilla entsyymien aktiivisuus on alhainen, tulisi lääkettä käyttää varoen ja ainoastaan pienin annoksin. Suomalaisessa suosituksessa tähän ei ole otettu kantaa. Atsatiopriini on yleensä hyvin siedetty ja turvallinen lääke, mutta 10% saa idiosynkraattisen reaktion ensimmäisten päivien aikana (flunssankaltaiset

oireet tai GI-oireet mukaan lukien pankreatiitti) (Skeie ym. 2010). Muita haittavaikutuksia ovat hepatiitti, leukopenia, anemia, trombosytopenia tai pansytopenia.

4.2.2 Toisen linjan lääkkeet

Jos potilas ei siedä ensilinjan lääkkeitä tai ne osoittautuvat tehottomaksi, voidaan hoidossa hyödyntää muita immuunivastetta hillitseviä lääkkeitä. Myastenian hoidossa käytettyjä toisen linjan lääkkeitä ovat mykofenolaattimofetiili, metotreksaatti, siklosporiini, syklofosfamidi ja takrolimuusi (Skeie ym. 2010, Sussman ym. 2015, Sanders ym. 2016). Rituximabi on noussut uudeksi lääkkeeksi myastenian hoidossa ja Gilhus ym. (2016) suosittelevat sen valitsemista vaikeaoireista myasteniaa, ja erityisesti MuSK-myasteniaa sairastaville, mikäli ensilinjan lääkkeillä ei saavuteta toivottua tulosta. Kansainvälinen neurologien konsensus (Sanders ym. 2016) ei kuitenkaan ole vielä tehnyt suositusta lääkkeen käytöstä vähäisen tutkimustiedon vuoksi. Myastenian pahenemisvaiheiden hoidossa voidaan käyttää suonensisäisesti annettavia immunoglobuliineja ja plasmafereesiä (Sanders ym. 2016).

4.3 Hoitoon liittyvät lisätutkimukset

Kaikkien myastenia-diagnoosin saaneiden potilaiden kateenkorva täytyy kuvantaa tymooman poissulkemiseksi joko tietokonetomografialla tai magneettikuvantamisella (Sussman ym. 2015). Koska muut autoimmuunisairaudet ovat myasteniaa sairastavilla muuta väestöä yleisempiä, Sussman ym. (2015) ohjeistavat erityisesti tutkimaan jokaisen potilaan kilpirauhasen toiminnan. Häiriintynyt kilpirauhasen toiminta voi myös korostaa myastenian oireita. Lisäksi he huomauttavat, että B₁₂-vitamiinin puutos on myasteniapotilailla yleisempää. B₁₂-vitamiinin määrittäminen voi auttaa käytännön hoidossa, sillä sen puutos voi aiheuttaa mm. atsatiopriinin vaikutuksen kaltaisia muutoksia verenkuvassa (suurentunut MCV, vähentyneet leukosyytit).

4.4 Tymektomia

Tymektomiaa on käytetty jo 75 vuoden ajan myastenian oireiden hoitoon ja remission saavuttamiseen, mutta sen käyttöä tukeva tutkimusnäyttö on perustunut lähinnä retrospektiivisiin

tutkimuksiin (Diaz ym. 2014). Wolfe ym. (2016) julkaisivat tulokset ensimmäisestä satunnaistetusta kontrolloidusta tutkimuksesta, jossa verrattiin tymeptomian ja kortisonihoidon tehoa pelkkään kortisonihoitoon kolmen vuoden seurannan aikana. Tutkimuksiin osallistuneet potilaat olivat 18-65 vuotiaita yleistynyttä myasteniaa sairastavia potilaita, joiden sairauden kesto oli alle viisi vuotta ja joilla ei ollut tymoomaa. Kolmen vuoden seurannan aikana tymektomiapotilaiden kliininen tila parani Quantitative Myastenia Gravis Scorella arvioituna kortisoniryhmää enemmän (ero 2.85 pistettä 99.5% CI 0.47-5.22). Alaryhmäanalyysissä merkitsevä ero kortisoniryhmään säilyi kuitenkin vain alle 50-vuotiailla (ero 3.21 pistettä 95% CI 0.55-5.88). Tarvittavan kortisoniannoksen määrä oli tymektomiaryhmässä kortisoniryhmää pienempi (44 mg vs. 60 mg joka toinen päivä annosteltuna, ero 16 mg 95% CI 7-25). Lisäksi tutkimuksessa havaittiin tymektomiapotilaiden tarvitsevan sairaalahoitoa pahenemisvaiheiden vuoksi kortisoniryhmää harvemmin (9% vs. 37%). Tymektomiapotilaat käyttivät myös vähemmän atsatiopriinia (17% vs. 48%).

Kansainvälisen konsensuksen mukaan (Sanders ym. 2016) tymeptomia on vaihtoehto silloin kun halutaan välttää tai minimoida immunosuppressiivisen hoidon pitkä kesto tai suuret annokset, jos potilaan vaste immunosuppressiiviselle hoidolle on riittämätön tai haittavaikutukset estävät sen käytön. Tymeptomiaa suositellaan varhain alkaneen myastenian hoitoon (<45-50v) ja se suositellaan tehtäväksi sairauden varhaisessa vaiheessa (Skeie ym. 2010, Gilhus ja Verschuuren 2015, Sussman ym. 2015). Myöhään alkaneessa myasteniassa vaste tymektomialle on tutkimusten valossa epäselvä. Tätä alaryhmää on pidetty heikommin tymektomialle reagoivana (Gilhus ym. 2016). Kateenkorva on tässä alaryhmässä usein atrofoitunut, mutta alaryhmän nuoremmilla potilailla saattaa esiintyä kateenkorvan hyperplasiaa (Gilhus 2016). Tymeptomiaa voidaan harkita, mikäli potilas on AChR-vasta-ainepositiivinen ja oireet ovat alkaneet 50-65 ikävuoden välillä (Gilhus 2016, Gilhus ym. 2016). Sandersin ym. (2016) mukaan tymeptomiaa voidaan harkita yleistynyttä AChR-negatiivista myasteniaa sairastaville, mikäli immunosuppressiivinen hoito ei tehoa tai sen haittavaikutukset ovat sietämättömät. Tymeptomiaa ei suositella ensilinjan hoitona okulaarista myasteniaa sairastaville, mutta sitä voidaan harkita niiden potilaiden kohdalla, jotka eivät saa vastetta immunosuppressiivisesta hoidosta (Kerty ym. 2014). Tymeptomiaa ei suositella MuSK- tai LRP4-positiivisille (Gilhus ja Verschuuren 2015, Sanders ym. 2016). Tymoomapotilailla tymeptomian päätavoite on hoitaa kasvainta ja

tymektomia tuleekin tehdä kaikille tymoomapotilaille myastenian vaikeusasteesta riippumatta (Skeie ym. 2010).

5. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT

Myastenia gravis kuuluu neurologisiin harvinaissairauksiin ja yksittäinen neurologi kohtaa potilaan verraten harvoin. Karttuvan tiedon myötä on havaittu sairauden heterogeeninen luonne ja sen asettamat vaatimukset yksilöllisestä hoidosta. Myös sairauden diagnostiikka voi toisinaan olla haastavaa. Vähäiset oireet tai niiden fluktuoiva kulku voivat joskus vaikeuttaa diagnoosiin pääsyä. Beekmanin ym. (1997) tutkimuksessa havaittiin diagnoosin viivästyneen 26%:lla potilaista yli kaksi vuotta ja 13%:lla jopa yli viisi vuotta. Erityisesti iäkkäiden kohdalla sairaus saattaa olla alidiagnosoitu, sillä oirekuvassa on usein päällekkäisyyttä monen muun sairauden kanssa (Spillane ym. 2012). Oireita on saatettu iäkkäällä pitää mm. aivoinfarktin, Parkinsonin taudin tai ALS:n aiheuttamina.

Tutkielman päätavoitteena on selvittää myastenia graviksen hoitokäytännöt OYS:n neurologian poliklinikalla. Samalla pyrimme saamaan yleistä tietoa PPSHP:n alueen myastenipotilaista.

6. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

6.1 Tutkimuspotilaat

Tutkimuspotilaat kerättiin Oulun yliopistollisen sairaalan sairauskertomusjärjestelmästä aikaväliltä 1.1.2005-31.12.2014. Alustavassa potilashaussa diagnoosilla G70.0 löytyi 103 potilasta ja diagnooseilla G70.1-70.9 löytyi 28 potilasta. Lopulliseen tutkimukseen valittiin yhteensä 76 potilasta, joiden diagnoosi oli varmentunut myastenia gravikseksi ja diagnosointi sekä hoito oli toteutettu pääosin OYS:ssa. Sähköisestä sairauskertomusjärjestelmästä puuttuvat potilastiedot tilattiin OYS:n potilastietoarkistosta.

Tutkimusta varten kerättyjä perustietoja olivat potilaan sukupuoli, syntymävuosi, oireiden alkamisaika, diagnoosin asettamispäivämäärä, myastenian alatyypiluokitus ja liitännäissairaudet. Diagnostiikan arviointia varten sairauskertomuksista kerättiin seuraavia tietoja: AChR-vasta-ainemittaukset, muut vasta-ainemittaukset, SFEMG- ja toistostimulaatitutkimuksiin liittyvät tiedot, myastenian diagnosoinnin tukena käytetyt kliiniset testit ja niiden tekijätaho. Hoidon arviointia varten kerätyt tiedot: oireisto lääkehoidon aloitushetkellä, pyridostigmiinilääkityksen aloituspäivämäärä, viimeisin annos ja viimeisimmän annoksen kirjauspäivämäärä, kortisonihoitojaksojen pituus, atsatiopriinihoitojaksojen pituus, tiedot muiden myastenian hoidossa käytettyjen lääkkeiden käytöstä (mm. metotreksaatti, efedriini, distigmiini) sekä plasmafereesi- ja IVIg-hoitojaksojen määrät. Lisäksi potilaista kerättiin tiedot kateenkorvan kuvantamistutkimuksista, PAD-lausunnoista, tymektomiasta ja lääketarpeesta yhden ja kahden vuoden kuluttua tymektomiasta.

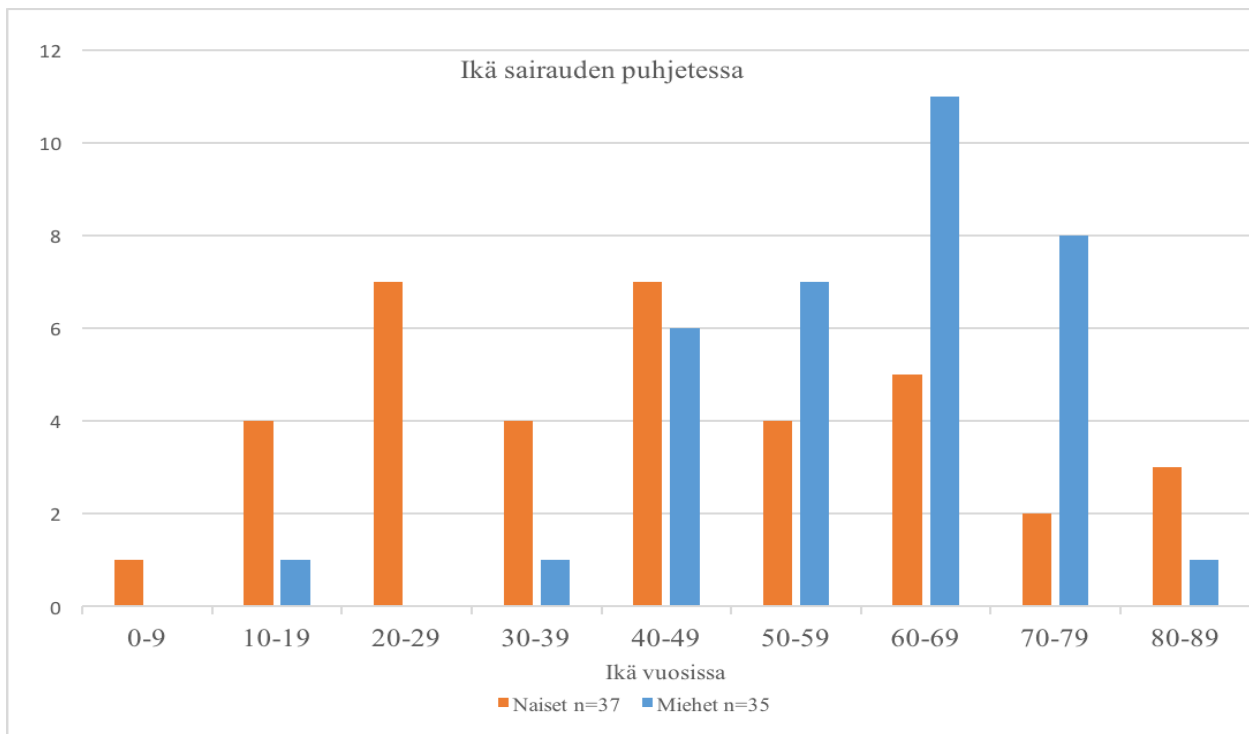
6.2 Tutkimusmenetelmät

Tutkimus toteutettiin rekisteritutkimuksena. Kerätyt tiedot analysoitiin SPSS-ohjelman versiolla 24.0. Myastenian prevalenssin arviota varten määritettiin 31.12.2014 elossa olleet potilaat. Kolmen potilaan kuolinajankohtaa ei voitu varmistaa sairauskertomusmerkinnöistä. Heistä kaksi oli ollut sairauskertomusmerkintöjen perusteella elossa vielä vuonna 2014 ja heidät laskettiin mukaan prevalenssilukuun. Yhden potilaan kohdalla viimeisimmät merkinnät olivat vuodelta 2010 ja häntä ei laskettu mukaan prevalenssilukuun. Vielä käynnissä olevien kortisoni- ja atsatiopriinihoitojaksojen viimeiseksi päivämääräksi valittiin viimeisin päivämäärä, jolla tieto lääkkeen käytöstä oli kirjattu. Käynnissä olevien lääkehoitojaksojen pituudet on analysoitu irrallaan muista lääkehoitojaksoista. Tymektomiavasteen arviointia varten sairauskertomuksesta kirjattiin ylös immunosuppressiivisen hoidon tarve n. yhden ja kahden vuoden päästä tymektomiasta. Tiedot potilastietojärjestelmästä kerättiin vuoden 2016 aikana.

7. TULOKSET

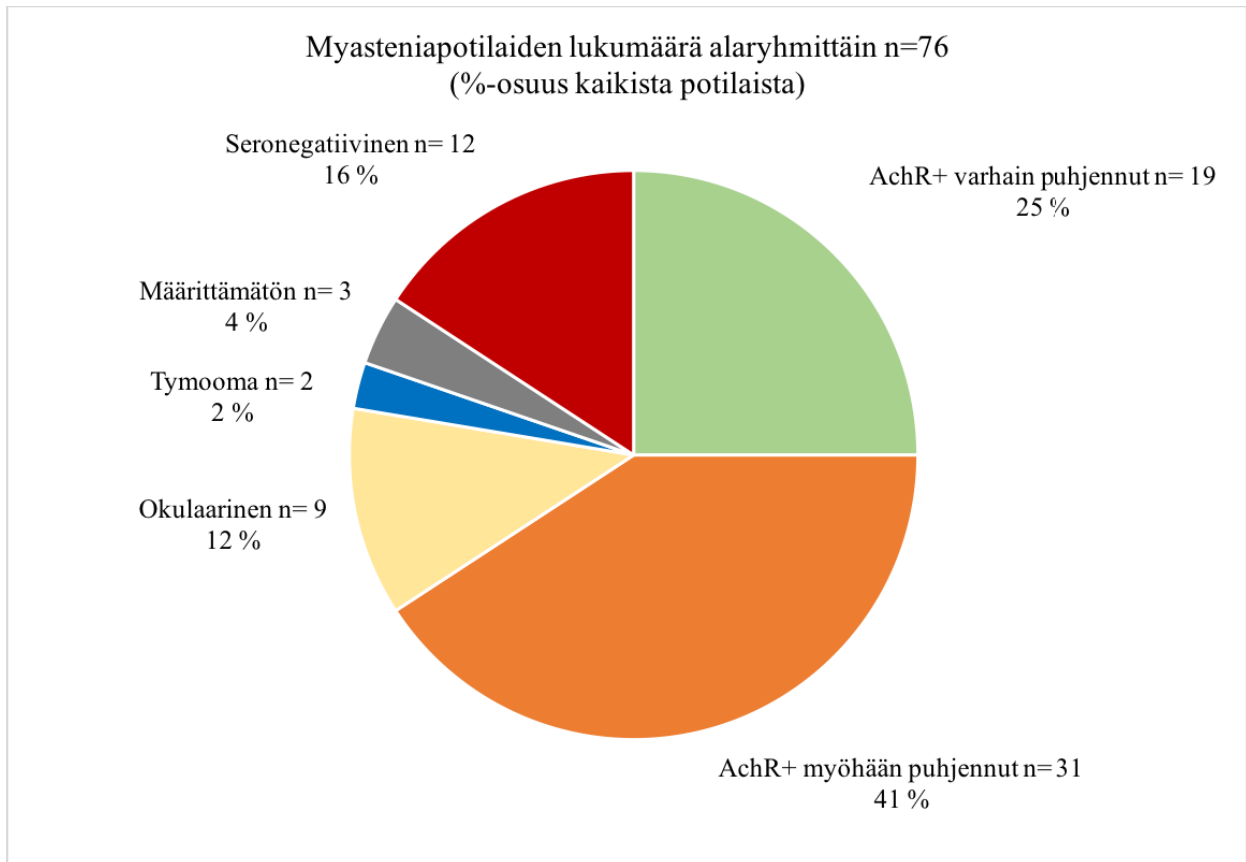
7.1 Potilasaineiston kuvaus ja liitännäissairaudet

Aineistoon tuli 76 potilasta, joista 68 oli elossa 31.12.2014. Tämän perusteella arvioituna myastenian prevalenssi Pohjois-Pohjanmaan väestössä on 16.6/100,000. Potilaista 38 oli miehiä ja 38 naisia. Naisilla sairaus puhkesi miehiä varhaisemmin, mediaani 41.0 vuotta (vaihteluväli 6-89). Miehillä sairauden puhkeamisiän mediaani oli 61.0 vuotta (vaihteluväli 14-82). Naisista 62.2%:lla sairaus puhkesi ennen 50:tä ikävuotta, kun miehillä vastaava osuus oli 22.9% (miesten ja naisten välinen suhde 1:2.7). Yli 50 vuoden iässä sairastuneiden miesten ja naisten välinen suhde oli 2:1. Sairausten puhkeamisiä sukupuolittain jaoteltuna on esitetty kuviossa 1.



Kuvio 1. Potilaiden ikä sairauden puhjetessa ikäryhmittäin.

Yleistynyttä myasteniaa sairasti 67 potilasta ja okulaarista muotoa 9 potilasta. Tarkempi alaryhmäjaottelu on esitetty kuviossa 2, kolmen potilaan kohdalla alaryhmää ei voitu puuttuvien tietojen vuoksi määrittää.



Kuvio 2. Potilaiden jakautuminen myastenian eri alaryhmiin.

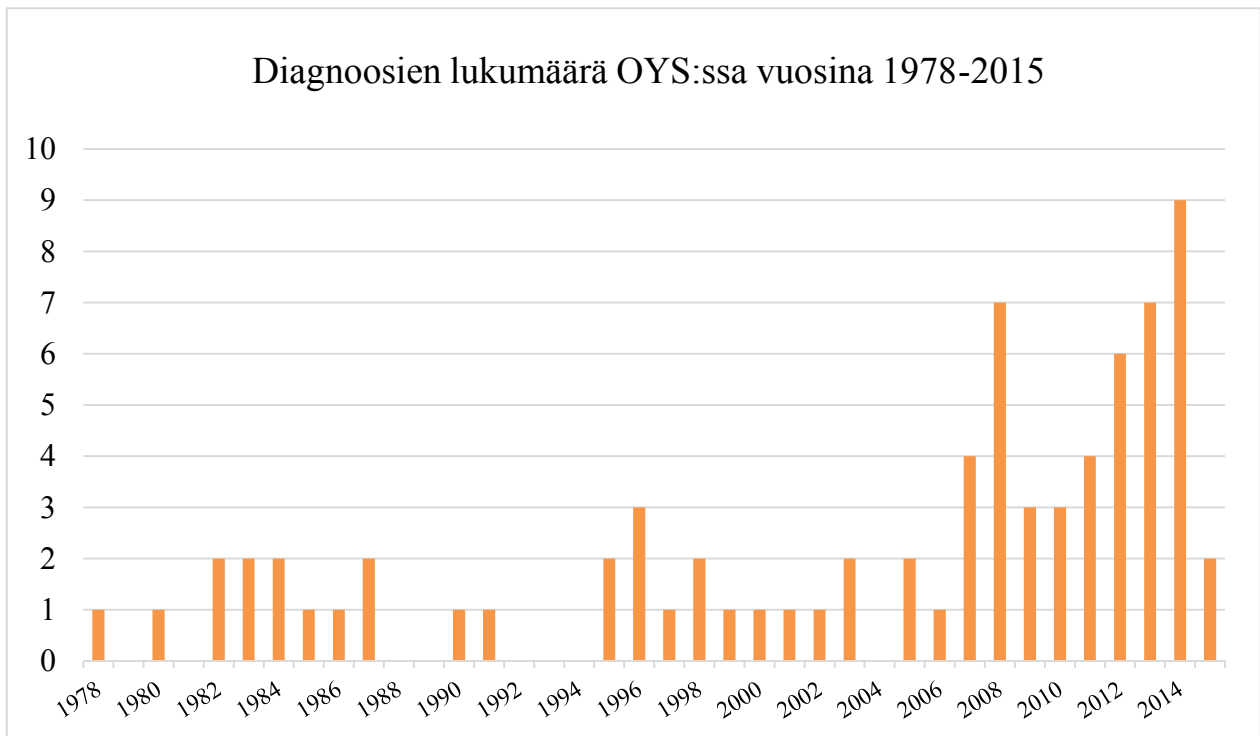
Liitännäissairauksista eniten esiintyi hypotyreoosia, jota esiintyi 13 potilaalla. Liitännäissairaudet on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3. Liitännäissairaudet.

Liitännäissairaus	n
Hypotyreoosi	13
Nivelreuma	3
Pernisiöösi anemia	3
Tyreoidiitti	3
Iriitti	2
Keuhkosarkoidoosi	2
Suurisoluinen B-solulymfooma	2
Selkärankareuma	1
Lymfosyyttinen vaskuliitti	1
Psoriasis	1
Keliakia	1

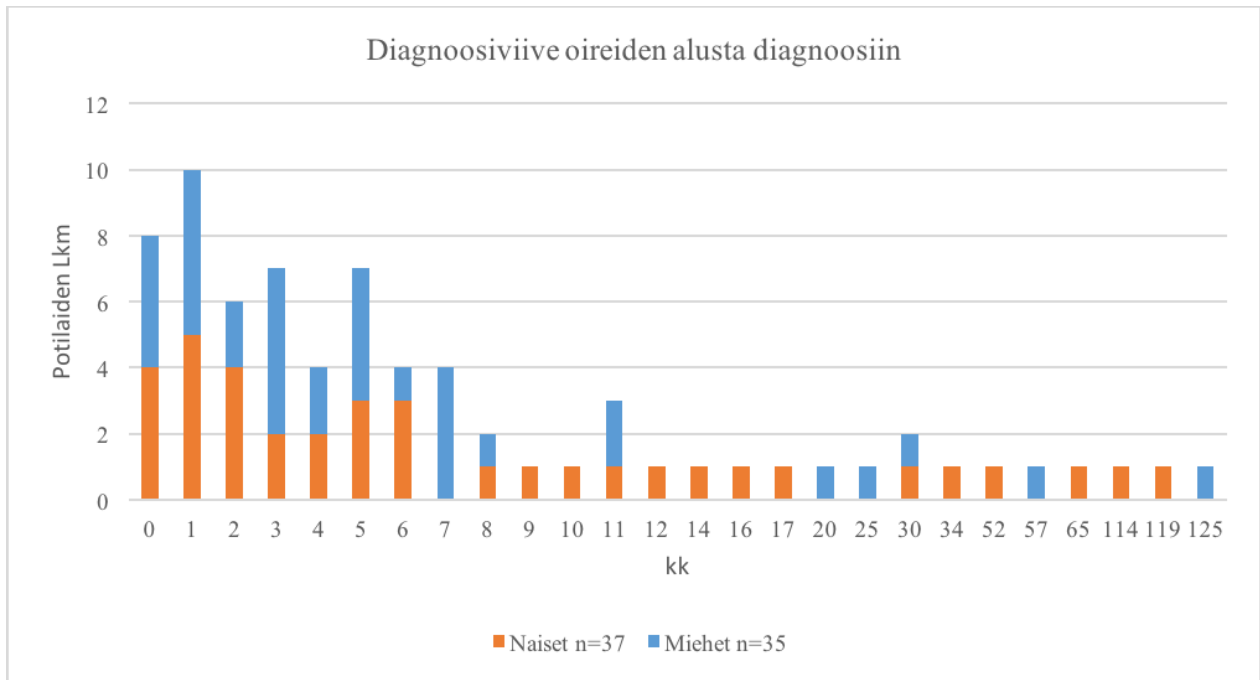
7.2 Diagnostiikka

Aineiston potilaiden diagnoosit oli asetettu vuosina 1978-2015. Keskimääräinen vuosittaisten uusien diagnoosien insidenssi oli 0.17/100,000 vuosina 1985-1994 ja 1.15/100,000 vuosina 2005-2014. Asetettujen diagnoosien vuosittainen lukumäärä on esitetty kuviossa 3.



Kuvio 3. Myasteniadiagnoosien lukumäärä OYS:ssa vuosina 1978-2015.

Viive oireiden alusta diagnoosin asettamiseen oli pääosin lyhyt (mediaani 5.13kk, vaihteluväli 0.17-127.10kk). Viimeistään vuoden kuluttua oireiden alkamisesta diagnoosin sai 80.6%. Kahden vuoden sisällä diagnoosin sai 86.1% potilaista. Neljällä potilaalla (5.6%) diagnoosin saaminen viivästyi yli 5 vuotta. Diagnoosiviiveessä ei ollut merkitsevää eroa sukupuolten välillä (tilastollisen merkitsevyyden arvioinnissa käytettiin Mann-Whitneyn U-testiä, $p=0.624$). Neljän potilaan kohdalla diagnoosiviivettä ei voitu määrittää puuttuvien tietojen vuoksi. Diagnoosiviive oireiden alusta diagnoosiin on esitetty kuviossa 4.



Kuvio 4. Viive oireiden alusta diagnoosin saamiseen kuukausissa.

Asetyylikoliinireseptorivasta-aineet oli määritetty 72:lta potilaalta. Ensimmäisellä määrittyskerralla vasta-aineet olivat positiiviset 76.4%:lla potilaista (n=55) ja negatiiviset 23.6%:lla (n=17). Vasta-ainetutkimukset uusittiin seitsemälle negatiivisen vasta-ainetuloksen saaneelle. Kolme näistä potilaista konvertoitui seurannassa vasta-ainepositiiviseksi. Primaaritutkimuksessa vasta-ainepositiiviseksi osoittautuneista potilaista yhdeksälletoista vasta-ainetutkimus uusittiin 1-7 kertaa. Kaikkiaan asetyylikoliinireseptorivasta-aineet olivat positiiviset 79.1%:lla yleistynyttä myasteniaa sairastavista ja 37.5%:lla okulaarista myasteniaa sairastavista. MuSK-vasta-ainemääritykset tehtiin 12:lle potilaalle. MuSK-vasta-aineet osoittautuivat kaikilla tutkituilla negatiivisiksi. Neljässä tapauksessa oli määritetty MuSK-vasta-aineet, vaikka asetyylikoliinireseptorivasta-aineet olivat positiiviset.

Neurofysiologisia tutkimuksia oli tehty lähes jokaiselle potilaalle (n=75). Sekä SFEMG että toistostimulaatio oli tehty 66:lle potilaalle, pelkkä SFEMG neljälle potilaalle ja pelkkä toistostimulaatio viidelle potilaalle. Poikkeava tulos ilmeni 63 potilaalla (84%) joko molemmissa tai vähintään toisessa tutkimusmenetelmässä. Viiden potilaan kohdalla jompikumpi neurofysiologisista tutkimuksista oli lievästi poikkeava. Näiden potilaiden kohdalla ei löydetty AChR-vasta-aineita ja yhdeltä potilaalta oli määritetty myös MuSK-vasta-aineet ilman löydöstä.

Neljälle heistä oli tehty Tensilon-testi, joka oli positiivinen. Seitsemällä potilaalla molemmat neurofysiologiset tutkimukset jäivät normaaleiksi. Heistä viidellä oli kuitenkin todettavissa AChR-vasta-aineita. Kahden potilaan kohdalla sekä neurofysiologiset että vasta-ainetutkimukset olivat negatiiviset. Molemmilta oli määritetty myös MuSK-vasta-aineet ilman löydöstä. Toisen potilaan kohdalla oli tehty Ice Test, jonka löydös tuki oireiston ohella myastenian todennäköisyyttä. Toisen potilaan kohdalla lihasten toistotestaukset osoittautuivat negatiivisiksi, mutta Tensilon-testi osoittautui positiiviseksi.

SFEMG-tutkimus osoittautui poikkeavaksi 82.9%:lla potilaista. Kolmella potilaalla (4.3%) löydös oli lievästi poikkeava. Neljän potilaan kohdalla negatiivinen SFEMG-tutkimus uusittiin ja heistä kahden kohdalla uusi löydös oli lievästi poikkeava. Toistostimulaatio oli poikkeava 47.9%:lla ja lievästi poikkeava 5.6%:lla. Negatiivinen toistostimulaatiotulos oli uusittu viidellä potilaalla, joista yhdellä tutkimus osoittautui myöhemmin poikkeavaksi (tuolloin tehty myös vasta SFEMG, joka poikkeava).

Taulukko 4. Vasta-ainetutkimusten ja neurofysiologisten tutkimusten tulokset ensimmäisellä tutkimuskerralla

Tutkimus	N	Positiivinen/ Poikkeava	Raja-arvo/ Lievästi poikkeava	Negatiivinen/ Normaali
AChR-vasta-aineet	72	76.4%	0	23.6%
MuSK-vasta-aineet	12	0	0	100%
SFEMG	70	82.9%	4.3%	12.9%
Toistostimulaatio	71	47.9%	5.6%	46.5%

Jokin vieritesteistä (edrofonitesti, Ice test, silmien toistosulku, muu toistovoiman testaus) oli tehty 54:ssä tapauksessa. Edrofonitesti oli tehty 36:lle potilaalle, 30:ssä tapauksessa testin oli tehnyt OYS:n neurologi ja kuudessa lähettävä silmälääkäri tai terveyskeskuslääkäri. Edrofonitesti oli positiivinen 77.1%:lla ja vaste oli epävarma 14.3%:lla potilaista. Ice test oli tehty kuudelle potilaalle, joista neljälle testin oli suorittanut OYS:n neurologi ja kahdelle muulle lähettävä silmälääkäri. Testi oli positiivinen neljällä potilaalla (66.7%). Silmien toistuvan sulkemisen esille tuomaa väsymistä, ptoosia tai kaksoiskuvia oli testattu 22:lta potilaalta, yhden potilaan kohdalla

testin oli tehnyt lähettävä silmälääkäri ja muille OYS:n neurologi. Testi osoittautui positiiviseksi 59.1%:lla ja vaste oli epävarma 13.6%:lla. Lisäksi potilaiden lihasväsyvyyttä oli arvioitu toistokyykistyksin ja –nyrkistyksin sekä muilla raajojen tai vartalon toistovoimaa arvioivilla liikkeillä. Kaiken kaikkiaan 18 potilaan toistovoimaa oli arvioitu 1-3 lihasryhmää rasittaen. Pääosin arvioinnin oli tehnyt OYS:n neurologi, yhdessä tapauksessa lähettävä silmälääkäri. Jokin toistotesteistä osoittautui positiiviseksi 38.9%:lla potilaista ja 11.1%:lla vaste oli epävarma.

Taulukko 5. Vieritestien tulokset.

Vieritesti	N	Positiivinen (%)	Epävarma (%)	Negatiivinen (%)
Edrofonitesti	36	77	14	9
Ice test	6	67	17	17
Silmien toistosulku	22	59	14	27
Muu toistotestaus	18	39	11	50

Kateenkorvan kuvantamistutkimus CT:llä tai MRI:llä oli tehty 70:lle potilaalle. Kahdella heistä löytyi tymooma ja lopuilla kuvantamistutkimukset osoittautuivat normaaleiksi. Yhdelle potilaalle oli tehty kateenkorvan ultraäänitutkimus ilman löydöstä. Kateenkorvan kuvantamistutkimuksia ei ollut tehty kolmelle potilaalle.

7.3 Hoito

7.3.1 Lääkehoito

Asetyylikoliiniesteraasi-inhibiittoria käytti jossain taudin vaiheessa 97.4% potilaista. Lääkitystä ei aloitettu missään vaiheessa kahdelle potilaalle. Toinen heistä sairasti taudin seronegatiivista ja toinen myöhään puhjennutta muotoa. Efedriiniä oli käyttänyt 30.3% ja distigmiiniä 17.1% potilaista. Viimeisintä potilastietoihin merkittyä asetyylikoliiniesteraasi-inhibiittorin annostusta tarkasteltaessa seitsemällä potilaalla päivittäinen annos ylitti 300mg ilman, että immunosuppressiivista hoitoa oli sillä hetkellä kombinoituna. Viidellä heistä immunosuppressiivinen lääkitys oli ollut jossain sairauden vaiheessa ja kahdella se oli vasta päättynyt. Kahdella potilaalla ei ollut immunosuppressiivista hoitoa missään sairauden vaiheessa.

Immunosuppressiivista hoitoa vähintään vuoden yhtäjaksoisesti saaneita oli 42.1% potilaista. Immunosuppressiivisen hoidon pitkäaikainen käyttö vaihteli jonkin verran myastenian eri alaryhmissä. Vertailuna Sandersin ja Evolin (2010) raportissa julkaisemat tulokset yli vuoden kestoisen immunosuppressiivisen hoidon jakautumisesta alaryhmittäin (taulukko 6).

Taulukko 6. Immunosuppressiivista hoitoa saaneiden potilaiden lukumäärät OYS:ssa sekä Sandersin ja Evolin (2010) kahta yliopistosairaalaä käsitelleessä tutkimuksessa.

	OYS			DUMC* ja CUR**
Myastenian alaryhmä	Ei hoitoa	Alle vuoden hoitoa saaneet	Yli vuoden hoitoa saaneet	Yli vuoden hoitoa saaneet
Kaikki	27 (35.5%)	17 (22.4%)	32 (42.1%)	(832) 82%
Okulaarinen	6 (66.7%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)	106 (72%)
Varhain pu-hjennut	9 (50%)	5 (27.8%)	4 (21.2%)	217 (74%)
Myöhään pu-hjennut	7 (20.6%)	7 (20.6%)	17 (54.8%)	213 (92%)
Seronegatiivinen	3 (25%)	3 (25%)	6 (50.0%)	88 (73%)
Tymooma	-	-	2 (100%)	132 (93%)
Määrittelemätön	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0 (0%)	-

(potilaiden %-osuus kyseisestä alaryhmästä)

*Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA

**Neuroscience Department, Catholic University, Roma, Italy

Kortisonia oli käyttänyt jossakin sairauden vaiheessa 60.5% potilaista. Kaiken kaikkiaan kortisonihoitojaksoja oli 50 ja lisäksi vielä käynnissä olevia 14. Kortisonikuurien mediaanipituus oli 178 päivää (vaihteluväli 2 päivää - 9.7 vuotta). Tietojen keruuhetkellä käynnissä olevien kortisonihoitojaksojen mediaanipituus oli 2.2 vuotta (vaihteluväli 75 päivää - 8.9 vuotta).

Atsatiopriiniä oli käyttänyt 29% potilaista. Hoitajakson mediaanipituus jo päätyneissä hoitajaksoissa oli 18.9 kuukautta (vaihteluväli 3.3-77.1). Vielä käynnissä olevien hoitajaksojen mediaanipituus oli 33.2 kuukautta (vaihteluväli 1.5-382.8). Seitsemän potilasta oli joutunut lopettamaan atsatiopriinin käytön hyvin nopeasti aloittamisen jälkeen ilmenneiden haittavaikutusten vuoksi (maksa-arvojen nousu, kuume, GI-kanavan oireet, pahoinvointi, sykkeen nousu, lihaskivut ja kävelyn jähmeys). Pian hoidon aloittamisen jälkeen keskeytyneiden hoitajaksojen mediaanipituus oli 21 päivää (vaihteluväli 2–77). Yhden keskeytyneen hoitajakson pituus ei ollut tiedossa. Yhden potilaan kohdalla atsatiopriinia käytettiin onnistuneesti 3.8 vuotta, jonka jälkeen lääkitys keskeytettiin. Uusi atsatiopriinihoitajakso jouduttiin kuitenkin lopettamaan 18 kuukauden kuluttua lymfopenian vuoksi. Toisen potilaan kohdalla lääke jouduttiin vaihtamaan metotreksaattiin lymfopenian vuoksi 17 kuukauden käytön jälkeen. Yksikään potilas ei käyttänyt sekä kortisonia ja atsatiopriiniä pitkäkestoisesti rinnakkain. Kortisonia ja atsatiopriinia käytettiin rinnakkain ainoastaan siirryttäessä pelkkään atsatiopriinilääkitykseen ja odotettaessa hoidon vaikutuksen alkamista. Kortisoni- ja atsatiopriinihoitajaksojen pituudet on kuvattu taulukossa 7.

Metotreksaattia oli käyttänyt 3 potilasta. Immunoglobuliineja oli saanut 7 potilasta. Immunoglobuliineja saaneista potilaista 71.4% sairasti alatyypiltään myöhään puhjennutta myasteniaa. Plasmafereesejä oli saanut 9 potilasta. Plasmafereesin saaneista potilaista 44.4% sairasti varhain puhjennutta myasteniaa, 33.3% myöhään puhjennutta myasteniaa, yhdellä oli tymooma, ja yksi sairasti taudin seronegatiivista muotoa.

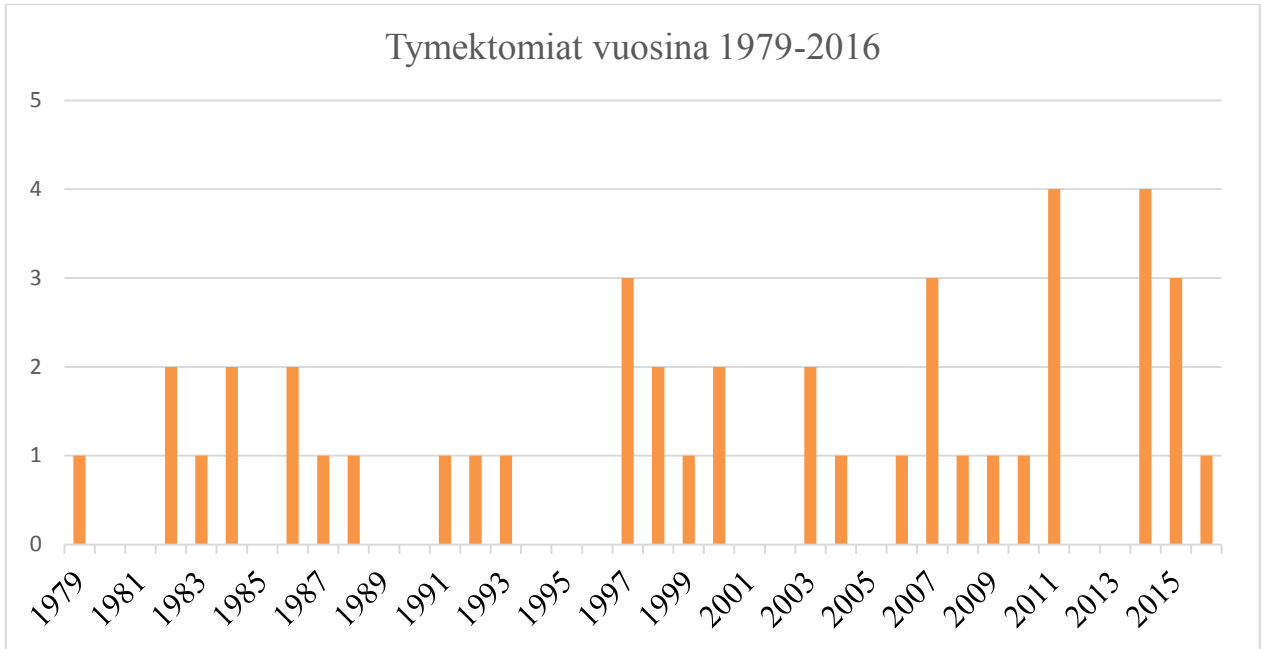
Taulukko 7. Kortisoni- ja atsatiopriinihoitajaksojen pituudet.

Hoitajakso	Md pvä/kk	Vaihteluväli pvä/kk
n		

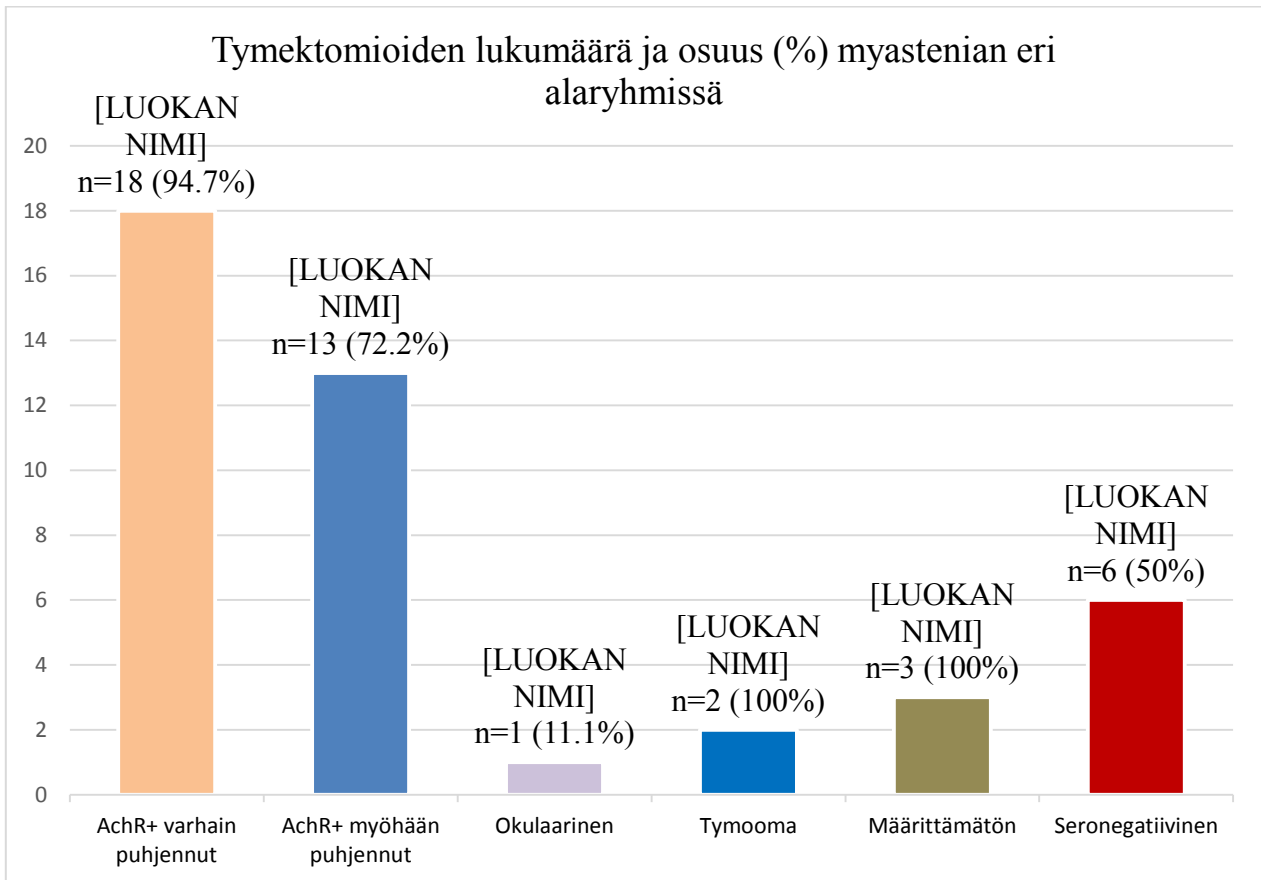
Kortisoni, päättyneet hoitojaksot	50	178 / 5.93	2-3538 / 0.07-117.93
Kortisoni, keskeneräiset hoitojaksot	14	818 / 27.23	75-3241 / 2.5-108.03
Atsatiopriini, päättäneet hoitojaksot	7	567 / 18.9	98-2314 / 3.27-77.13
Atsatiopriini, keskeneräiset hoitojaksot	9	995 / 33.17	45-11483 / 1.5-382.77
Atsatiopriini, keskeytyneet hoitojaksot	7	21.0 / 0.7	2-77 / 0.07-2.57

7.3.2 Tymektomia

Tymektomia oli tehty 43:lle potilaalle (56.6%) vuosina 1979-2016 (kuviot 5). Yhden potilaan kohdalla tymektomiaa oli suunniteltu, mutta tietoa sen toteutumisesta ei löytynyt. Tymektomioiden jakautuminen myastenian alaryhmittäin on esitetty kuviossa 6. Kateenkorvan PAD-tutkimuksessa tymooma löytyi kahdelta ja hyperplasiaa esiintyi 16:ssa näytteessä. Varhain alkanutta myasteniaa sairastavista tymektomia oli tehty kahden vuoden sisällä diagnoosista 83.3%:lle (mediaani 0.37 vuotta, vaihteluväli 0.02-5.0). Tymektomoiduilla potilailla viive diagnoosista tymektomiaan oli lyhyt, 3.9kk (vaihteluväli 0.3 kk – 9.5 vuotta).



Kuvio 5. Tymektomioiden lukumäärä vuosina 1979-2016.



Kuvio 6. Tymektomioiden lukumäärä myastenian eri alaryhmissä

Tymektomian jälkeen kortisonin päivittäinen tarve oli yhden ja kahden vuoden kohdalla tymektomiasta pienempi kuin ennen tymektomiaa. Yhden vuoden kohdalla kortisonin päivittäinen annos oli pienentynyt 6.25mg (n=16) (p=0.025; Wilcoxonin testi) ja kahden vuoden kohdalla 7.5 mg (n=14) (p=0.045; Wilcoxonin testi). Atsatiopriinin tarve oli sen sijaan lisääntynyt 100 mg sekä yhden että kahden vuoden kohdalla (n=6) (p=0.78; Wilcoxonin testi).

8. POHDINTA

OYS:n myasteniapotilaiden alaryhmäjakauma ja sairauden puhkeamisikä sukupuolittain oli pääosin samanlainen kuin aikaisemmin kirjallisuudessa on kuvattu. MuSK-myasteenikkoja ei löytynyt ja sen yleisyyden onkin havaittu harvenevan pohjoisemmaksi siirryttäessä. Kaikilta AChR-vasta-ainenegatiivisilta ei kuitenkaan ole määritetty MuSK-vasta-aineita, joten on mahdollista, että osa on jäänyt löytämättä. Tymooma oli harvinainen ja se löytyi vain kahdelta potilaalta (2.6%). Kirjallisuudessa tymooman yleisyydeksi myasteniapotilailla on esitetty 10-15%. Kateenkorvan kuvantamistutkimusta ei ollut tehty kolmelle potilaalle. On siis mahdollista, että osa tymoomista on jäänyt löytämättä. Näistä kolmesta potilaasta yksikään ei kuitenkaan käyttänyt immunosuppressiivista lääkitystä, mikä viittaisi vaikeampaan taudinkuvaan. Niillä myasteniapotilailla, joilla on tymooma, taudinkuva on kuitenkin usein vaikeampi. Yksi potilaista oli myös vasta-ainenegatiivinen, kun taas tymoomapotilailla vasta-ainetasot ovat usein korkeat. Yksi potilas oli diagnoosihetkellä yli 80-vuotias, joten kuvantaminen on voitu jättää tekemättä jos senkin vuoksi, ettei potilas olisi ollut leikkauskelpoinen. On myös mahdollista, että tymooma on jäänyt CT- ja MRI-tutkimusten lausujalta huomaamatta.

Beekmanin ym. (1997) tutkimuksessa seurattiin 100 myasteniapotilasta. Ensimmäisen vuoden aikana oireiden alusta diagnoosin sai 57% potilaista ja kahden vuoden sisällä 74%. 5%:lla potilaista diagnoosin saaminen viivästyi jopa 5 vuotta. Näihin lukuihin verrattuna viive diagnoosin saamiseen oli OYS:ssa lyhyempi. Diagnostiikka on toki kahdessa vuosikymmenessä myös tehostunut. Samassa tutkimuksessa havaittiin lisäksi miesten saavan diagnoosin naisia useammin kahden vuoden sisällä oireiden alusta (90% vs. 66%). OYS:n aineistossa 88.6%

miehistä ja 83.8% naisista sai diagnoosin kahden vuoden sisällä, joten ero ei tässä aineistossa osoittautunut yhtä huomattavaksi.

Diagnoosin viivästyminen saattaa luonnollisesti johtua siitä, että potilas ei ole heti hakeutunut hoitoon ohimenevien tai lievien oireiden vuoksi. Potilaan hakeuduttua hoitoon ilmeisiä syitä diagnoosin viivästymiselle ei aina ollut löydettävissä sairauskertomuksista. Muutamassa tapauksessa diagnoosi vaikutti viivästyneen siksi, että oireistoa oli pidetty TIA-kohtauksena mm. sen ohimenevän luonteen vuoksi. Erityisesti ptoosioireet ja tuntuu puutokset sekä 'tikkuilu' ohjasivat ajatuksia aivoverenkiertohäiriöön. Kahden potilaan kohdalla oireistoa pidettiin aluksi hypertyreosin aiheuttamana. Pahimmillaan potilas on saanut diagnoosin vasta ajauduttuaan myasteeniseen kriisiin ja teho-osastolle. Diagnoosiin asettamista ovat vaikeuttaneet myös epätyypilliset oireet kuten ptoosiin yhdistynyt silmäluomen punoitus ja turvotus. Toisinaan oireet ovat olleet moninaiset ja etenkin vasta-aine- sekä neurofysiologisten tutkimuksien osoittautuminen negatiivisiksi, on tehnyt diagnoosiin pääsystä haastavaa. Erityisesti ptoosioirein oireilevan, mutta myös muiden potilaiden tutkimisen ja diagnostiikan apuna voisi enemmän hyödyntää nopeasti tehtäviä vieritestejä. Ne saattavat antaa viitteen myastenian mahdollisuudesta oireiden taustalla, vaikkakin sen todennäköisyys harvinaisuutensa vuoksi on suhteellisen vähäinen.

Vasta-ainetutkimus oli uusittu 19:lle potilaalle, jotka olivat jo ensimmäisessä tutkimuksessa vasta-ainepositiivisia. Osa näistä uusituista tutkimuksista oli tarpeettomia, sillä oirekuva ei korreloi vasta-ainetason kanssa (Leite ym. 2010, Sanders ym. 2014, Gilhus ja Verschuuren 2015). Vasta-ainetason seuranta voinee olla kuitenkin perusteltua tymektomian ja immunosuppressiivisen hoidon tehon seurannassa. Muutama uusittu tutkimus oli viimeisimmältä vuosikymmeneltä.

Myastenian diagnoosi perustuu taudin tyypilliseen kliiniseen kuvaan, todettuihin autovasta-aineisiin ja neurofysiologisten tutkimusten osoittamiin muutoksiin hermo-lihasliitoksen toiminnassa. Muutamassa tuoreessa julkaisussa (Gilhus ja Verschuuren 2015, Sussman ym. 2015) on ehdotettu, että neurofysiologisista tutkimuksista voitaisiin luopua niiden potilaiden kohdalla, joiden diagnoosi on varmennettavissa kliinisen kuvan ja positiivisen vasta-

ainemäärityksen avulla. Neurofysiologisia tutkimuksia käytettäisiin vain niiden potilaiden kohdalla, joiden diagnoosi vaatii lisävahvistusta.

OYS:ssa myasteniadiagnoosin saaneille potilaille 10 vuoden aikana (1.1.2005-31.12.2014) tehdyistä AChR-vasta-ainetutkimuksista tulos oli ensimmäisellä suorituskerralla positiivinen 31 potilaalla ja negatiivinen 12 potilaalla. Tällä 10 vuoden jaksolla positiivinen vasta-ainetiitteri todettiin keskimäärin 3.1 potilaalla vuosittain. Negatiivisen vasta-ainetiitterin omaavia potilaita oli 10 vuoden ajanjaksolla keskimäärin 1.2/vuosi. Mikäli vain vasta-ainenegatiiviset ohjattaisiin neurofysiologisiin tutkimuksiin, ei tämä silti toisi merkittävää vuotuista kustannus- tai ajallista säästöä. Yksittäisen potilaan kohdalla epämiellyttävästä tutkimuksesta pidättäytyminen voi kuitenkin olla perusteltua. SFEMG- ja toistostimulaatiotutkimusten harventuminen saattaisi heikentää näitä tutkimuksia suorittavien erikoislääkäreiden harjaantuneisuutta tutkimuksen suorittamisessa ja heikentäisi mahdollisuutta erikoistuvien KNF-lääkäreiden kouluttamiseen kyseisten tutkimusten osalta. KNF-tutkimusten ohjelmointi vasta vasta-ainetutkimustulosten jälkeen saattaisi myös viivyttää negatiivisen vasta-ainetutkimustuloksen saaneiden potilaiden diagnoosin saamista.

Sanders ja Evoli (2010) julkaisivat raportin 1013 myastenipotilaan immunosuppressiivisen hoidon toteutumisesta kahdessa yliopistosairaalassa. Immunosuppressiivista hoitoa harkittiin, mikäli potilas kärsi toimintakykyä heikentävästä lihasheikkoudesta, joka ei ollut antikoliiniesteraasilla tai tymektomialla hallittavissa. Hoitotavoite vastaa siten kansainvälisen konsensuksen linjaa. Raportin mukaan immunosuppressiivista hoitoa sai vähintään vuoden verran 82% potilaista. Immunosuppressiivista hoitoa saaneiden määrä vaihteli sairauden vaikeusasteen mukaan (okulaarinen 72% vs tymooma/MuSK 93-95%). OYS:ssa yli vuoden kestoista immunosuppressiivista hoitoa sai pienempi osa potilaista. Immunosuppressiivista hoitoa (käytännössä prednisolonia tai atsatiopriinia) oli saanut vähintään yli vuoden 42.1% potilaista. Alle vuoden hoitoa saaneita oli 22.4% ja 35.5% potilaista ei ollut saanut immunosuppressiivista hoitoa missään sairauden vaiheessa. Samansuuntainen ero oli nähtävissä myös hoitoa saaneiden määrää eri myastenian alaryhmissä tarkasteltaessa (taulukko 6). Näiden lukujen valossa OYS:ssa ollaan varovaisempia pitkäkestoisen immunosuppressiivisen hoidon suhteen. Atula ym. (2017) arvioivat kolmanneksen potilaista tarvitsevan pitkäkestoista immunosuppressiivista hoitoa.

Heidän arvionsa immunosuppressiivisen hoidon tarpeesta on maltillisempi ja OYS:n hoitolinja vastaa paremmin tätä arviota. Nyt käsillä olevan OYS:ssa tehdyn tutkimuksen heikkoutena on, ettei tässä tarkasteltu potilaiden hoidon tavoitteiden toteutumista toimintakykyä ja oireistoa arvioivin mittarein, minkä vuoksi suoria johtopäätöksiä lääkityksen riittävästä toteutumisesta ei voida tehdä. Immunosuppressiiviseen hoitoon liittyy myös paljon vakavasti otettavia haittavaikutuksia, joiden vuoksi käytön aloittaminen ja käytön kesto on aina harkittava huolellisesti. Tässä tutkimuksessa ei kartoitettu immunosuppressiiviseen hoitoon liittyvien haittavaikutusten ilmaantumista, muutoin kuin atsatiopriinin osalta.

Muutamalla potilaalla asetyylikoliiniesteraasi-inhibiittorin päivittäinen annostus ylitti suomalaisessa ohjeistuksessa annetun viitteellisen ohjeen immunosuppressiohoidon aloittamisrajasta. Heistäkin suurimmalla osalla immunosuppressiivinen lääkitys oli ollut hoitoon kombinoituna jossain vaiheessa. Jokaisen potilaan kohdalla hoitolinjaukset on joka tapauksessa laadittava yksilöllisesti mm. sairauden heterogeenisyyden vuoksi ja siten yksittäisen potilaan hoitoratkaisuja on mahdotonta arvioida tässä tutkimuksessa kerätyin tiedoin. Yleinen linjaus hoidossa vaikuttaa kuitenkin olevan suositusten mukainen. Viimeisimmissä artikkeleissa ja hoitosuosituksissa suositellaan kortisonihoitoa joka toinen päivä annosteltuna. Kortisonihoidon toteuttaminen tällä tavoin ei ole vielä kovin yleinen käytäntö OYS:ssa. Sitä käytettiin jonkin verran vasta kortisonihoidon purkuvaiheessa, kun annokset olivat jo hyvin pieniä.

Tymektomioiden kohdentaminen vaikuttaisi alaryhmäjaottelua tarkasteltaessa olevan hoitosuosituksen mukaista. Tymektomia oli hoito-ohjeiden mukaisesti tehty kaikille tymoomaa sairastaville ja lähes kaikille varhain puhjennutta myasteniaa sairastaville. Varhain alkanutta myasteniaa sairastaville tymektomia oli tehty lähes kaikille suositusten mukaisesti alle kahden vuoden sisällä diagnoosista. Tymektomia oli tehty lähes kaikille potilaille suositusten mukaisesti hyvin pian diagnoosin asettamisen jälkeen. Tymektomia oli tosin tehty myös huomattavalle osalle myöhään puhjennutta myasteniaa sairastavista, joilla tymektomian hyöty on ollut kiistanalainen (Gilhus ym. 2016). Tymektomia kannattaisi mahdollisesti tässä alaryhmässä kohdentaa heihin, jotka ovat sairastuneet 50-65 vuoden iässä ja joilla on todettavissa kateenkorvan hyperplasia (Gilhus ym. 2016). Kansainvälisessä hoitosuosituksessa ei kuitenkaan oteta kantaa tymektomian kohdentamiseen edellä mainituissa alaryhmissä. Kortisonin tarpeen

havaittiin vähenevän yhden ja kahden vuoden seurannassa tymektomian jälkeen. Atsatiopriinia käyttävillä potilailla samaa vaikutusta ei ollut nähtävissä. Potilasmäärät olivat kuitenkin molempien analyysien osalta varsin pienet. Tymektomian vaikutuksen ilmaantuminen voi myös kestää pidempään kuin tässä tutkimuksessa on tarkasteltu. Tämän tutkimuksen heikkoutena on myös se, ettei tässä kerätty tietoa tymektomian vaikutuksesta oireistoon.

Myastenian diagnostiikka ja hoito toteutuivat OYS:ssa pääosin hoitosuosittelun mukaisesti. Kertaalleen positiivisia vasta-ainemittauksia on turha toistaa, ellei ole tarkoitus seurata immunosuppressiivisen hoidon tehoa. MuSK-vasta-aineet on syytä määrittää, mikäli AChR-vasta-aineet osoittautuvat negatiivisiksi. Kateenkorva tulisi kuvata sopivalla menetelmällä kaikilta potilailta. Nopeasti tehtävät vieritestit ovat hyvä työkalu myastenian mahdollisuutta arvioitaessa. Tulevaisuudessa potilaiden hoitovalintoja on hyvä pyrkiä tekemään taudin alaryhmäluokituksen ohjaamana. Vahva näyttö hoitovalintojen tekemiseen alaryhmäsuositusten mukaisesti on vielä vähäistä, mutta alaryhmäjaottelu voi silti auttaa yksittäisen potilaan hoitoratkaisujen tekemisessä. Pitkäkestoisen immunosuppressiivisen hoidon käyttö OYS:ssa oli varovaisempaa kahteen ulkomaalaiseen yliopistosairaalaan verrattuna. Jokaisen potilaan kohdalla on hyvä tarkastella täyttyvätkö kansainvälisen hoitosuosituksen asettamat hoidon tavoitteet ja tarvittaessa aloitettava immunosuppressiivinen hoito. Tiopuriinimetyylitransferaasin toiminnan tutkiminen ennen atsatiopriinihoidon aloittamista olisi suositeltavaa vähentämään haitallisia lääkkereaktioita ja tunnistamaan potilaat, joilla lääkkeen käyttö tulee aloittaa varovaisemmin.

9. LÄHDELUETTELO

AAEM quality assurance committee. Practice parameter for repetitive nerve stimulation and single fiber EMG evaluation of adults with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: summary statement. *Muscle and nerve* 2001;24:1236-1238.

Ali H, Salort-Campana E, Grapperon A, Gallard J, Franques J, Sevy A, et al. New strategy for improving the diagnostic sensitivity of repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis. *Muscle and nerve* 2016; epub Saatavissa: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.25374/pdf>.

Atula S, Pfau K, Salmi T, Sihvo E, Haapio M, et al. Myasthenia graviksen diagnostiikka ja hoito. *Duodecim* 2017;133:1053-62.

Beekman R, Kuks, JBM, Oosterhuis, HJGH. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol* 1997;244:112-118.

Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2006;16:459-467.

Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: A comprehensive review of immune dysregulation and ethiological mechanisms. *Autoimmunity* 2013;52:90-100.

Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2014;48-49:143-148.

Carr A, Cardwell C, McCarron P, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol* 2010;10(46) Saatavissa: <http://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-10-46>.

Cavalcante P, Cufi P, Mantegazza R, Berrih-Aknin S, Bernasconi P, Le Panse R. Etiology of myasthenia gravis: Innate immunity signature in pathological thymus. *Autoimmun Rev* 2013;12:863-874.

Chiou-Tan F, Gilchrist J. Repetitive nerve stimulation and single-fiber electromyography in the evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: review of recent literature. *Muscle and nerve* 2015;52:455-462.

Conti-Fine B, Milani M, Kaminski H. Myasthenia gravis: past, present and future. *J Clin Invest* 2006;116:2843-2854.

Cruz P, Al-Hajjar M, Huda S, Jacobson L, Woodhall M, Jayawant S, et al. Clinical features and diagnostic usefulness of antibodies to clustered acetylcholine receptors in the diagnosis of seronegative myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 2015;72(6):642-649.

- Daube, J, Rubin, D. Electrodiagnosis of muscle disorders. In: Engel, A, Franzini-Armstrong, C. Myology. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 619-654.
- Deenen J, Horlings C, Verschuuren J, Verbeek A, van Engelen B. The Epidemiology of Neuromuscular Disorders: A Comprehensive Overview of the Literature. *J Neuromuscul Dis* 2015;73-85.
- Diaz A, Black E, Dunning J. Is thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis of any benefit? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18:381-389.
- Engel, A. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. In: Noseworthy, J. Neurological therapeutics principles and practise. 2nd ed. UK: Informa Healthcare; 2006. p. 2696-2704.
- Engel, A, Hohlfeld, R. Acquired autoimmune myasthenia gravis. In: Engel, A, Franzini-Armstrong, C. Myology. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 1755-1790.
- Evoli A, Padua L. Diagnosis and therapy of myasthenia gravis with antibodies to muscle-specific kinase. *Autoimmun Rev* 2013;12:931-935.
- Färkkilä M. Myasthenia gravis ja myasteeninen oireyhtymä. Lääkäriin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim. (luettu 10.11.2015). www.terveysportti.fi.
- Gilhus N, Verschuuren J. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015;14:1023-1036.
- Gilhus N. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016;375:2570-2581.
- Gilhus N, Skeie G, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol* 2016;12:259-268.
- Gold R, Dalakas M, Toyka K. Immunotherapy in autoimmune neuromuscular disorders. *Lancet Neurol* 2003;2:22-32.
- Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle and nerve* 2008;37:141-149.
- Guptill J, Sanders D, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle and nerve* 2011;44:36-40.
- Hokkanen E. Epidemiology of myasthenia gravis in Finland. *Journal of the Neurological Sciences* 1969;9(3):463-478.
- Jacob S, Viegas S, Leite M, Webster R, Cossins J, Kennett R, et al. Presence and pathogenic relevance of antibodies to clustered acetylcholine receptor in ocular and generalized myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2012;69(8):994-1001.

- Kerty E, Elsais A, Argov Z, Evoli A, Gilhus N. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol* 2014;21:687-693.
- Kusner L, Puwanant A, Kaminski H. Ocular myasthenia diagnosis, treatment and pathogenesis. *Neurologist* 2006;12(5):231-239.
- Leite M, Waters P, Vincent A. Diagnostic use of autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010;43(5-6):371-379.
- Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Ströbel P. The different roles of thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev* 2013;12:875-884.
- Meriggioli M, Sanders D. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009;8:475-490.
- Odel J, Winterkorn J, Behrens M. The sleep test for myasthenia gravis. *J Neuroophthalmol* 1991;11(4):288-292.
- Reddel SW, Morsch M, Phillips WD. Clinical and scientific aspects of muscle-specific tyrosine kinase-related myasthenia gravis. *Curr opin Neurol* 2014;27(5):558-65.
- Sanders D, Wolfe G, Benatar M, Evoli A, Gilhus N, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology* 2016;87:419-425.
- Sanders D, Burns T, Cutter G, Massey J, Juel V, Hobson-Webb L. Does change in acetylcholine receptor antibody level correlate with clinical change in myasthenia gravis? *Muscle and nerve* 2014;49:483-486.
- Sanders D, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010;43(5-6):428-435.
- Scherer K, Bedlack R, Simel D. Does this patient have myasthenia gravis? *JAMA* 2005;293(15):1906-1914.
- Skeie G, Apostolski S, Evoli A, Gilhus N, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010;17:893-902.
- Spillane J, Higham E, Kullman D. Easily missed? Myasthenia gravis. *BMJ* 2012;345(e8497):4.1.2017-1-3 Saataavissa: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e8497>.
- Sussman J, Farrugia M, Maddison P, Hill M, Leite M, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol* 2015;15:199-206.

Verschuuren J, Huijibers M, Plomp J, Niks E, Molenaar P, Martinez-Martinez P, et al. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Autoimmun Rev* 2013;12:918-923.

Vincent A, Palace J, Hilton-Jones, D. Myasthenia Gravis. *Lancet* 2001;357:2122-8.

Wolfe G, Kaminski H, Aban I, Minisman G, Kuo H, Marx A, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016;375(6):511-522.

Zisimopolou 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 Autoimmun* 2014;52:139-145.

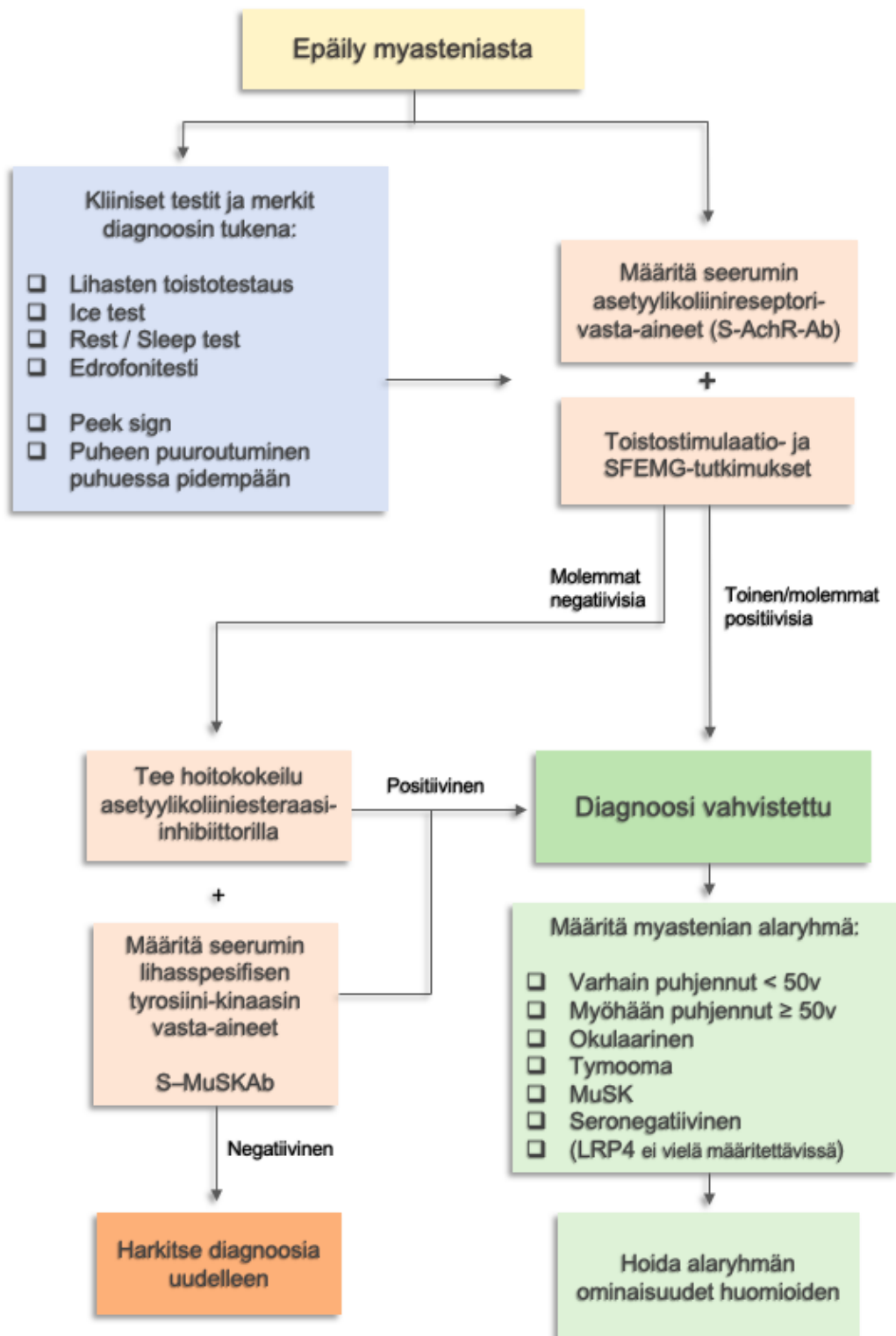
Huomioita myastenian oireistosta, diagnostiikasta ja hoidosta alaryhmittäin

Myastenian alaryhmä	Oireet ja diagnostiikka	Hoito
Varhain puhjennut <40-50v	Usein muita autoimmunisairauksia ¹ .	Osalle riittää pelkkä oireenmukainen lääkitys ² . Immunosuppressiivisen lääkityksen tarve on usein väliaikainen ² . Harkitse tymektomiaa mahdollisimman varhaisessa vaiheessa ^{1,2,3} .
Myöhään puhjennut ≥40-50v	Usein vaikeampi taudinkulku, spontaanit remissiot harvinaisia ⁴ . Erityisesti poikkijuovalihastautainepositiivisilla potilailla vaikea taudinkuva orofaryngeaalioirein ² .	Suurin osa tarvitsee oireenmukaisen lääkityksen lisäksi immunosuppressiivisen lääkityksen ² . Täydellinen IS-lääkkeestä luopuminen aiheuttaa usein oireiden pahenemisen ² . Harkitse tymektomiaa, jos potilaalla on kateenkorvan hyperplasia, ei titiini- ja RyR-vasta-aineita ja ikä on <60-65v ^{1,2} .
Tymooma		Suurin osa tarvitsee oireenmukaisen lääkityksen lisäksi immunosuppressiivisen lääkityksen ² . Täydellinen IS-lääkkeestä luopuminen aiheuttaa usein oireiden pahenemisen ² . Tymektomia kaikille ^{1,2,5,6} , stabiloi ensin myastenia.
Okulaarinen		Oireenmukainen lääkitys. Monoterapia kortisonilla, mikäli tarvitaan immunosuppressiota ^{2,7} , alussa riittää usein pienempi maksimiannos yleistyneeseen myasteniaan verrattuna ⁷ . Kolmannes tarvitsee pitkäaikaista kortisonihoitoa ⁷ . Mikäli oireita ei saada hallintaan kortisonilla voidaan aloittaa atsatiopriini ^{3,7} . Myös mykofenolaattimofetiili, siklosporiini, takrolimuusi ja metotreksaatti ovat mahdollisia tarvittaessa ⁷ . Tymektomiaa ei suositella ^{1,2,7} , mutta sitä voidaan harkita, jos läkehoidossa epäonnistutaan ⁷ .
MuSK	Ensioire bulbaarilihasheikkous yli 40%:lla ¹ . Kraniaali- ja bulbaarilihasasten oireet hallitsevia ^{1,5} ja näissä lihaksissa voi esiintyä huomattavaa atrofiaa ⁸ . Usein niska- ja	Pyridostigmiini on osalle tehoton ja osalle aiheuttaa oireiden vaikeutumista ^{1,5} . Kolienergiset haittavaikutukset yleisempiä ⁵ . Jos pyridostigmiini ei auta, kokeile sen sijaan 3,4-diamoniopyridiiniä ² . Useimmat tarvitsevat immunosuppressiivista hoitoa ² . Täydellinen IS-lääkkeestä luopuminen aiheuttaa usein oireiden pahenemisen ^{2,6} . Kortisoni on ensilinjan lääke ¹ . Rituximabia harkittava varhain ^{5,6} , mutta

	<p>hengityslihasoireita^{1,5}. Myasteeniset kriisit yleisiä⁵. Harvemmin raaja- ja okulaarilihasheikkoutta¹. Vähemmän oireiden flukтуаatiota².</p>	<p>myös atsatiopriini ja vaikeassa taudissa syklofosfamidi käyvät⁵. Plasmafereesi on parempi vaihtoehto kuin IVIg (suurempi osa saa vasteen)^{5,6}. Tymektomiaa ei suositella^{1,5,6}.</p>
LRP4	<p>Edrofonitesti negatiivinen 25-30% ja 20% aiheuttaa oireiden pahentumista⁴.</p> <p>Okulaarinen tai lieväoireinen yleistynyt myastenia^{1,9}. 66%:lla bulbaari- ja hengityslihasoireita, 34%:lla raajalihasoireet pääosassa⁹. Hengityslihasseikkous harvinaista, paitsi LRP4+/MuSK+-tuplapositiivisilla^{1,4}. LRP4+/AchR+ tuplapositiivisilla vaikea taudinkuva⁹. 6.6%:lla myasteeninen kriisi⁹.</p>	<p>Lievien oireiden vuoksi immunosuppressiota ei yleensä tarvita². Yhdessä tutkimuksessa n.70% kuitenkin tarvitsi immunosuppressiota tyydyttävään oireiden hallintaan⁹. 34% saavutti remission⁹. Tymektomiaa ei suositella^{1,6}.</p>
	<p>Heterogeeninen ryhmä. 7.2%:lla myasteeninen kriisi⁹. Osalla vasta-aineita löydettävissä solupohjaisin menetelmin¹.</p> <p>Toista vasta-ainetestit 6-18kk kuluttua².</p>	<p>Harkitse tymektomiaa varhain alkaneessa taudissa, jossa yleistyneet oireet⁵ ja potilas ei vastaa IS-hoitoon tai ei siedä sitä⁶, tai alaryhmän tarkentuessa².</p>
Seronegatiivinen		

1) Gilhus ja Verschuuren 2015, 2) Gilhus ym. 2016, 3) Sussman ym 2015 4) Meriggioli ja Sanders 2009, 5) Reddel ym. 2014, 6) Sanders ym. 2016, 7) Kerty ym. 2014, 8) Meriggioli ja Sanders 2012, 9) Zisimopolou ym. 2014.

Diagnoosikaavio



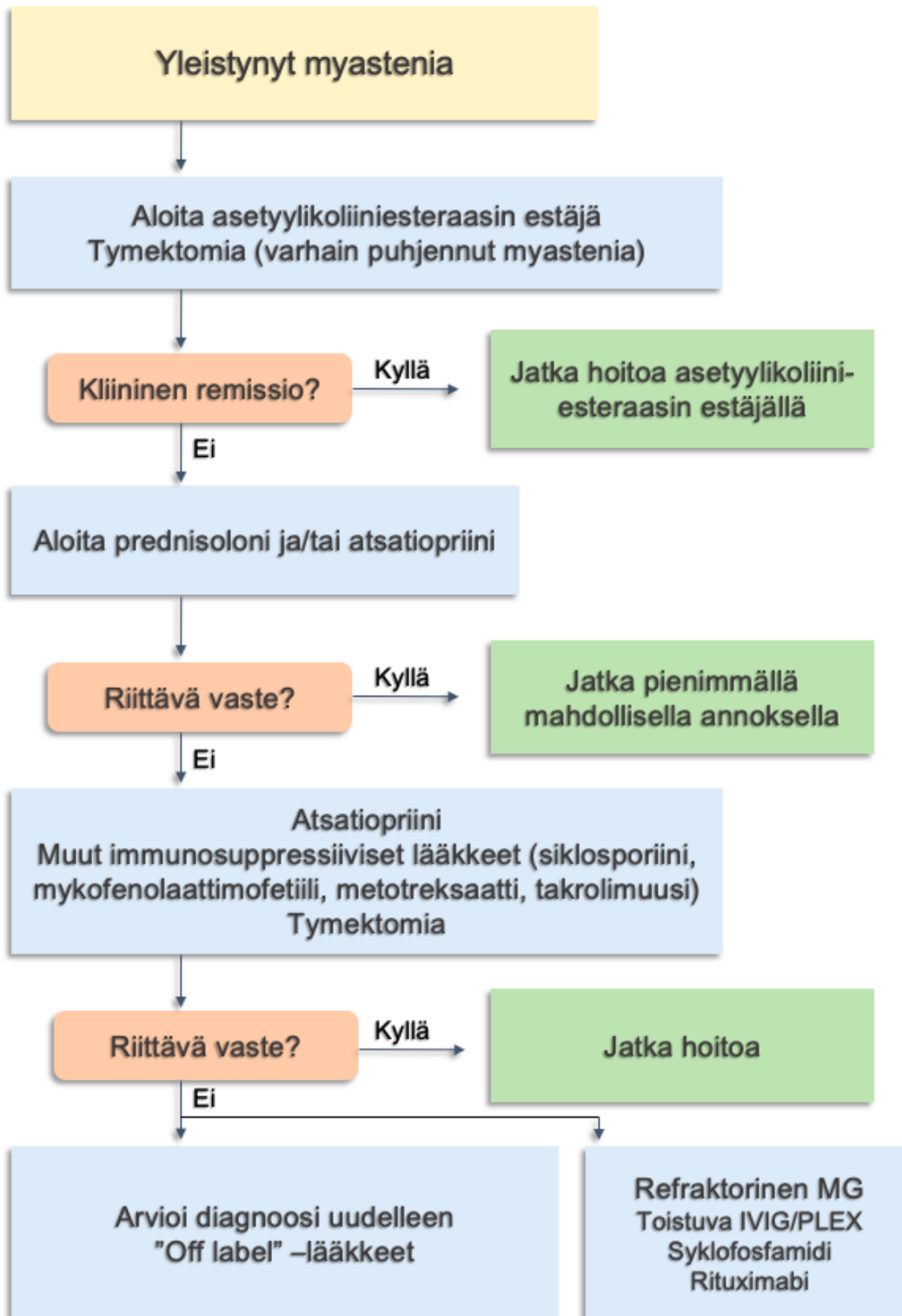
Myastenian erotusdiagnostiikka

		Vaihtoehtoinen diagnoosi	Erotusdiagnostisia vihjeitä
Yleistynyt myastenia	Muut hermo-lihasliitoksen sairaudet	Lambert-Eatonin myasteeninen syndrooma	Okulaarilihasten ja aivohermojen säästyminen Vaimentuneet refleksit Autonomisen hermoston häiriöt KNF Suurella osalla keuhkosyöpä tai muita maligniteetteja
		Kongenitaalinen myasteeninen syndrooma	Seronegatiivisuus Sairauden alku lapsuudessa tai nuoruudessa Ei vastetta immuunijärjestelmään vaikuttavissa hoidoissa Geenitesti
		Neurotoksiinit (esim. botulismi)	Nopea ja tasaisesti etenevä taudinkulku Pupillit Autonomisen hermoston oireet Toksiinit ulosteesta
	Idiopaattiset tulehdukselliset demyelinisoivat polyradikuloneuropatiat	Akuutti (Guillain-Barré)	Refleksien puuttuminen Tunto-oireet KNF <i>Ei flukтуаatiota (myös Miller-Fisher)</i> <i>Yhtäkkäinen oireiston alku (myös Miller-Fisher)</i> <i>Likvornäyte (myös Miller-Fisher, krooninen)</i>
		Miller-Fisherin syndrooma	Ataksia ja refleksien muutokset (Miller-Fisher)
		Krooninen	Ks. edellä
	Monet myopatiat	Idiopaattiset tulehdukselliset	
		Metaboliset	
		Dystrofiset (harvoin)	

	Muut	Aivorungon ja keskushermoston sairaudet	Yhtäkkinen oireiston alku Tajunnan, koordinaation ja tunnon häiriöt Okulaariheikkous yksittäisen aivohermon osalta
		Kallonsisäiset kompressiota aiheuttavat leesiot	Alussa vain yhden aivohermon oireilu KNF (ei dekrementtiä) Vaikea dysfagia ja dysartria ilman muita oireita MRI
		Periodinen paralyysi	Aivohermot säästyvät Epänormaali seerumin kalium Kohtauksien aikana refleksit häviävät Usein sukuhistoria KNF geenitesti
		Neurastenia	Lihaskramppeja Vasta-aineet negatiivisia KNF (ei dekrementtiä)
	Intoksikaatiot	Magnesiumintoksikaatio	Äkkinäinen alku Magnesiumia sisältävien ulostuslääkkeiden käyttö Korkea seerumin magnesium
		Organofosfaatti-intoksikaatio	Altistus Keskushermosto-oireet Seerumin alhainen butyryylikoliiniesteraasitaso KNF
Bulbaarinen myastenia		Aivorunkoinfarkti	
		Motoneuronitauti	Kortikobulbaarisia piirteitä Lihaskramppeja Faskikulaatiota Atrofiaa Merkkejä ylemmän motoneuronin häiriöstä
Okulaarinen myastenia	Mitokondriaaliset toimintahäiriöt	Progressiivinen eksterni oftalmoplegia	Sairauden puhkeaminen asteittain Ei fluktuatiota Symmetrinen heikkous Yleensä ei diplopiata

			Laktasidemia Lihاسبiopsia KNF
	Muut	Okulofaryngeaalinen lihastystrofia	Ei oirefluktuaatiota Ei diplopiata KNF (ei dekrementtiä) Lihاسبiopsia Geenitestit
		Kilpirauhanen, oftalmopatia	Proptoosi
		Hornerin syndrooma	Mioosi Saman puolen puutteellinen hikoilu
		Kongenitaalinen ekstraokulaarilihasten fibroosi	Ei fluktuaatiota Silmän duktation rajoittuminen ja mahdollisesti paikoilleen jäänyt silmämuna tai karsastus Usein bilateraallinen pysyvä ptoosi; Voi olla familiaalinen Voi liittyä systeemioireilua

Yleistyneen myastenian hoitokaavio



Okulaarisen myastenian hoitokaavio

