

**ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ GRAVIS, ΠΡΙΝ ΑΠΟΦΑΣΙΣΩ ΑΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ
ΥΠΟΒΛΗΘΕΙ ΣΕ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΦΑΙΡΕΣΗ**

Ε. ΠΡΑΤΗΛΑΣ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ 417 ΝΙΜΤΣ

Η μυασθένεια gravis αποτελεί την πιο κοινή πάθηση της νευρομυικής σύναψης.

Η μυική αδυναμία που παρατηρείται οφείλεται σε μια ανοσολογική διαταραχή με παραγωγή αντισωμάτων έναντι πρωτεϊνών της μετασυναπτικής μεμβράνης (υποδοχείς ακετυλοχολίνης ή πρωτεΐνες που σχετίζονται με υποδοχείς).

Χαρακτηρίζεται από κυμαινόμενη αδυναμία των οφθαλμικών, στοματοφαρυγγικών, των άκρων και/ή των αναπνευστικών μυών.

1. ΕΤΗΣΙΑ ΕΠΙΠΤΩΣΗ 7- 23 καινούργια περιστατικά / 1.000.000
2. ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ 70 – 320 / 1.000.000
3. Τείνει να υπάρχει μια διπλή κατανομή , ως προς την ηλικία και το φύλο, της έναρξης της νόσου
 - πρώιμη κορύφωση στην 2^η και 3^η δεκαετία (female predominance)
 - μεταγενέστερη κορύφωση από την 6^η έως την 8^η δεκαετία (male predominance)
4. Συσχέτιση με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα (SEL, ρευματοειδής αρθρίτιδα, αυτοάνοση νόσος του θυροειδούς).

Carr, A. S., Cardwell, C. R., McCarron, P. O., & McConville, J. (2010). A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC neurology*, 10, 1-9.

Το 80 – 90 % των ασθενών παρουσιάζουν **αντισώματα ορού έναντι του AchR** (IgG1, IgG3). Σε κυτταρικό επίπεδο δρουν δεσμεύοντας τους υποδοχείς της Ach καθώς και διαμέσου της ενεργοποίησης του συμπληρώματος με τελικό αποτέλεσμα την καταστροφή τους.

Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν **αντισώματα έναντι MuSK** (muscle-specific receptor tyrosine kinase, IgG4). Πρόκειται για διαμεμβρανική πρωτεΐνη της μετασυναπτικής μεμβράνης, η δράση της οποίας είναι η φωσφορυλίωση και συσσωμάτωση των AchR.

Ο όρος διπλή '**οροαρνητική μυασθένεια gravis**' περιγράφει ένα ποσοστό ασθενών από 6 %-12% που εμφανίζουν αρνητικές αναλύσεις για αντισώματα έναντι AchR και Musk.

Τυπικά αντισώματα είναι έναντι

-LRP4 (IgG1). Ανευρίσκονται στο 50% των ασθενών με οροαρνητική μυασθένεια.

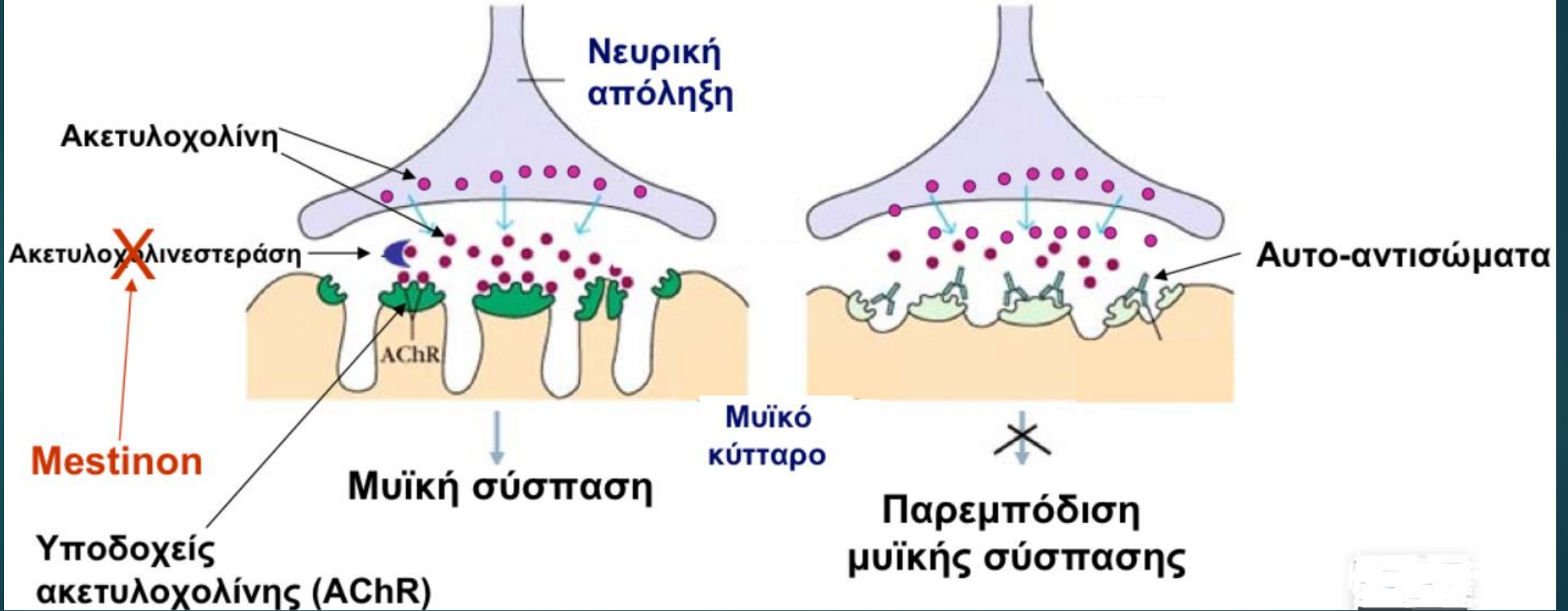
- Η πλειοψηφία των ασθενών με αντισώματα έναντι AchR, παρουσιάζουν **υπερπλασία του θύμου αδένα** (60% – 70%) και **θύμωμα** (10% - 12%).

Θεαματική βελτίωση ή και εξάλειψη της νόσου μετά την εξαίρεση του θύμου αδένα.

Νευρομυϊκή σύναψη στον υγιή και στο μασθενή

Φυσιολογική κατάσταση

Στη μασθένεια



*ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΜG

- ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ (βλέφαρα, εξωφθάλμιους μύες)
- ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ (συνδιασμός οφθαλμικών, στοματοφαρυγγικών, των άκρων και αναπνευστικών μυών).

Η ΜG μπορεί να σταδιοποιηθεί με βάση την σοβαρότητα και την έκταση της μυικής αδυναμίας (MGFA)

- * ΣΤΑΔΙΟ I - αδυναμία περιορισμένη στους οφθαλμικούς μύες
- * ΣΤΑΔΙΟ II - ήπια γενικευμένη αδυναμία που περιλαμβάνει τους μύες του οφθαλμού
- * ΣΤΑΔΙΟ III - μέτρια γενικευμένη αδυναμία που περιλαμβάνει τους μύες του οφθαλμού
- * ΣΤΑΔΙΟ IV - σοβαρή γενικευμένη αδυναμία που περιλαμβάνει τους μύες του οφθαλμού.
- * ΣΤΑΔΙΟ V - διασωλήνωση λόγω αδυναμίας αναπνευστικών μυών

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ MG

- * ΟΦΘΑΛΜΟΙ (βλεφαρόπτωση, διπλωπία)
- * ΣΤΟΜΑΤΟΦΑΡΥΓΓΑΣ (δυσαρθρία, δυσφαγία, εισρόφηση)
- * ΑΥΧΕΝΑΣ ΚΑΙ ΜΥΕΣ ΤΩΝ ΑΚΡΩΝ (πτώση της κεφαλής, αδυναμία επικράτησης των άκρων έναντι της βαρύτητας).
- * ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΙ ΜΥΕΣ (αναπνευστική ανεπάρκεια)

ΠΡΟΓΝΩΣΗ MG

- + εξαρτάται από την σοβαρότητα των συμπτωμάτων και από την ανταπόκριση στην θεραπεία
- + Χειρότερη πρόγνωση παρουσιάζουν οι ασθενείς με
 - > Συχνές παροξύνσεις
 - > Σοβαρά συμπτώματα εκ του στοματοφάρυγγα με επικείμενη εισρόφηση
 - > Μυασθενική κρίση
 - > Θύμωμα
 - > Έναρξη της νόσου >50 έτη

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜG

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ (TENSILON TEST, ΠΡΟΣΤΙΓΜΙΝΗ)

ΟΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ (αντισώματα έναντι AChR, έναντι MUSK, έναντι LRP4)

ΗΛΕΚΤΡΟΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ για να επιβεβαιώσουμε την διάγνωση σε ασθενείς με αρνητικές ορολογικές δοκιμασίες (EMG, RNS)

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ χρήσιμες στην διαφοροδιάγνωση (MRI εγκεφάλου, CT και U/S οφθαλμικών κόγχων, ΟΝΠ)

ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ για συνυπάρχουσες ασθένειες - ΘΥΜΩΜΑ (CT, MRI θώρακος προς εξαίρεση).
- ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ (θυροειδούς αδένα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, SEL)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜG

- ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (αναστολείς Ach sterase) **ΠΥΡΙΔΟΣΤΙΓΜΗΝΗ**
- ΧΡΟΝΙΕΣ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΕΣ (γλυκοκορτικοειδη και ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες) που έχουν σαν στόχο την υποκείμενη ανοσολογική διαταραχή. **ΑΖΑΘΙΟΠΡΙΝΗ , ΜΜF**
- ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΜΙΚΡΗΣ ΧΡΟΝΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΔΟΥ ΔΡΑΣΗΣ (**θεραπευτική πλασμαφαίρεση και IVIG**)
- ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ (**εξαίρεση θύμου αδέννα**)

Narayanaswami, P., Sanders, D. B., Wolfe, G., Benatar, M., Cea, G., Evoli, A., ... & Verschuuren, J. (2021). International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. *Neurology*, 96(3), 114-122

Commonly used therapies for myasthenia gravis

	Time to onset of effect*	Time to maximal effect*
Symptomatic therapy		
Pyridostigmine	10 to 15 minutes	2 hours
Chronic immunotherapies		
Prednisone	2 to 3 weeks	5 to 6 months
Azathioprine	~12 months	1 to 2 years
Mycophenolate mofetil	6 to 12 months	1 to 2 years
Cyclosporine	~6 months	~7 months
Tacrolimus	~6 months	~12 months
Efgartigimod alfa	1 to 2 weeks	~4 weeks
Ravulizumab	1 to 2 weeks	~4 to 10 weeks
Rozanolixizumab	1 to 2 weeks	~4 weeks
Rapid immunotherapies		
Plasmapheresis	1 to 7 days	1 to 3 weeks
Intravenous immune globulin	1 to 2 weeks	1 to 3 weeks
Surgery		
Thymectomy	1 to 10 years	1 to 10 years

* Estimated times are rough guidelines based upon clinical experience in myasthenia gravis.

* ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΙΝΑΙ ΝΑ ΕΛΑΧΙΣΤΟΠΟΙΗΣΟΥΜΕ Ή ΝΑ ΕΧΟΥΜΕ ΠΛΗΡΗ ΥΦΕΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ.

*Η ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΩΝ AChR ΑΛΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ ΣΑΝ ΔΕΙΚΤΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΝ ΣΥΝΙΣΤΑΤΑΙ.

*ΠΟΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΕΠΙΔΕΙΝΩΝΟΥΝ ΤΗΝ ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΗ ΣΥΝΑΨΗ (ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ, ΦΛΟΥΟΡΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ, ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ, Β ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΠΡΟΚΑΝΑΜΙΔΗ, ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ, ΜΑΓΝΗΣΙΟ, ΠΕΝΙΚΙΛΛΑΜΙΝΗ).

Sanders, D. B., Burns, T. M., Cutter, G. R., Massey, J. M., Juel, V. C., Hobson-Webb, L., & Muscle Study Group. (2014). Does change in acetylcholine receptor antibody level correlate with clinical change in myasthenia gravis?. *Muscle & nerve*, 49(4), 483-486.

Η **ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ** αποτελεί μια θεραπεία με «γρήγορη» έναρξη δράσης (ημέρες) αλλά με βραχεία συνολική περίοδο δράσης (3 – 6 εβδομάδες).

1. ΟΞΕΙΕΣ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ συμπεριλαμβανομένης της ΜΥΑΣΘΕΝΙΚΗΣ ΚΡΙΣΗΣ.

2. ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ πριν από εξαίρεση θύμου αδένου ή άλλο χειρουργείο.

3. Σε ασθενείς στους οποίους πρέπει να αποφύγουμε ή να ελαχιστοποιήσουμε την χρήση γλυκοκορτικοειδών, η πλασμαφαίρεση έχει ένδειξη ως θεραπεία- γέφυρα προς άλλες ανοσοθεραπείες (αζαθιοπρίνη, MMF).

American Society for Apheresis 2019 indications for therapeutic apheresis and cytapheresis procedures

Myasthenia gravis			
▪ Acute, short-term treatment	TPE/IA	I	1B
▪ Long-term treatment	TPE/IA	II	2B

Category

- Category I: Disorders for which apheresis is accepted as first-line therapy, either as a standalone treatment or in conjunction with other therapies.
- Category II: Disorders for which apheresis is accepted as second-line therapy, either as a standalone treatment or in conjunction with other therapies.
- Category III: Disorders for which the optimum role of apheresis therapy is not established.
- Category IV: Disorders for which published evidence demonstrates or suggests apheresis to be ineffective or harmful.

Evidence

- Evidence grade 1: Strong recommendation.
- Evidence grade 2: Weak recommendation.
- Evidence quality A: High-quality evidence.
- Evidence quality B: Moderate-quality evidence.
- Evidence quality C: Low-quality or very low-quality evidence.

