



Myasthenia gravis: diagnostic features in general medical practice

Dovilė Geštautaitė¹, Antanas Vaitkus²

¹Lithuanian University of Health Sciences. Academy of Medicine. Faculty of Medicine.

²Lithuanian university of health sciences hospital, Neurology clinic

ABSTRACT

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease of the nervous system during which antibodies are produced against the receptors in the neuromuscular junction (NRJ) causing disruption in signal transduction and pathological muscle weakness. The disease usually manifests itself by the weakness of ocular muscles, namely diplopia, ptosis, but later it can become more generalised. It is of the utmost importance that general medical practitioners suspect this pathology because the patients' quality of life increases significantly when myasthenia is diagnosed and the disease modifying treatment is prescribed. This article presents a detailed literature review of myasthenia gravis as well as discusses the importance of the diagnosis of this disease in general medical practice.

Key words: myasthenia gravis, myasthenia gravis in general medical practice, diagnostics of myasthenia gravis

Sunkioji miastenija: diagnostikos ypatumai bendrosios medicinos praktikoje

Dovilė Geštautaitė¹, Antanas Vaitkus²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė, Neurologijos klinika

Santrauka

Sunkioji miastenija (*lot. Myastenia gravis*) (MG) - tai autoimuninė nervų sistemos liga, kurios metu gaminami antikūnai prieš receptorių neuroraumeninėje jungtyje (NRJ). Dėl to sutrinka signalo transmisija, pasireiškia patologinis raumenų silpnumas. Liga dažniausiai manifestuoja akių raumenų simptomais – diplopija, ptoze, vėliau ji gali tapti generalizuota. Bendrosios medicinos praktikos specialistams svarbu įtarti sunkiąją miasteniją, nes diagnozavus šią patologiją ir skyrus ligą modifikuojantį gydymą, ženkliai pagerėja sergančiųjų gyvenimo kokybė. Straipsnyje pateikiama išsami literatūrinė ligos analizė bei aptariama diagnostika ir jos svarba susiduriant su šia patologija bendrosios medicinos praktikoje.

Raktiniai žodžiai: sunkioji miastenija, sunkioji miastenija bendrosios medicinos praktikoje, sunkiosios miastenijos diagnostika

Įvadas

Sunkioji miastenija (*lot. Myastenia gravis*) (MG) – tai nervų sistemos liga, kuri pasireiškia raumenų silpnumu ir patologiniu nuovargiu. Taip pat sergantieji šia liga, gali skųstis sunkumu kvėpuojant, ryjant, gali pasireikšti diplopija bei ptozė [7]. Būtent dėl tokių skundų ir požymių pacientai kreipiasi į bendrosios praktikos specialistus ar neurologus.

Etiologija. Ši autoimuninės kilmės liga yra susijusi su antikūnais, kurie gaminami žmogaus organizme prieš raumenų membranos komponentus – nervo ir raumens jungties (NRJ) posinapsinius receptorių. Atlikus daugybę mokslinių tyrimų, buvo įrodyta,

kad apie 85 proc. sunkiąją miasteniją sergančių žmonių kraujyje randami autoantikūnai prieš acetilcholino receptorių (AChR) [1], apie 5 proc. randami autoantikūnai prieš specifinę raumenų kinazę (MuSK) [2]. Neseniai buvo atrastas naujas autoantigeninis taikynys – labai mažo tankio su receptorių susijęs baltymas (LRP4), tačiau autoantikūnai prieš šio tipo membraninį komponentą nustatomi retai [3,4]. Priklausomai nuo kraujo serume randamų antikūnų, sunkioji miastenija vadinama seropozityviaja, jeigu sergančiųjų kraujyje randami antikūnai prieš AChR ir seronegatyviaja, jeigu sergančiųjų kraujyje randami antikūnai prieš MuSK [6]. Sergant seropozityvios miastenijos generalizuota forma

AchR autoantikūnų randama 85 proc. pacientų, kai tuo tarpu sergant vien akių miastenijos forma – 50 - 60 proc. pacientų. Sergant seronegatyvia miastenija apie 10 -20 proc. pacientų kraujo serume nerandama AchR autoantikūnų [24].

Epidemiologija

Sergamumas sunkiąja miastenija pasaulyje – 2 atvejai 10 000 gyventojų. Ši liga gali pasireikšti įvairių etninių grupių žmonėms, nepriklausomai nuo amžiaus. Moterys serga dažniau nei vyrai - santykiu 3:2 [15]

Patofiziologija

Nervo - raumens jungtis – tai sinapsė, kurioje yra perduodamas signalas iš motorinio neurono raumeninei skaidulai, tam, kad raumuo susitrauktų [5]. Sergant seropozityvia sunkiąja miastenija, autoantikūnai, jungdamiesi su AchR, sumažina normaliai funkcionuojančių receptorių kiekį. Dėl to sutrinka nervinio signalo transmisija, pasireiškianti patologiniu raumenų silpnumu [6]. Dėl AchR stokos galinės plokštelės jautrumas neuroraumeninėje jungtyje sumažėja, išsiskiria nepakankamas kiekis acetilcholino, todėl raumens veikimo potencialas tampa sunkiai pasiekiamas [5]. Normoje MuSK receptoriai, aktyvinami proteoglikano agrino, jungiasi su kitais baltymais ir sudaro agregatus su AchR. Sergant seronegatyvia sunkiąja miastenija, autoantikūnai prieš MuSK slopina AchR agregaciją ir ekspresiją raumenų ląstelėse, todėl sutrinka nervinio signalo impulso plitimas, raumuo nesusitraukia [6].

Ryšys su užkrūčio liauka

Užkrūčio liaukos patologijos dažnai siejamos su miastenija [7]. Dauguma sergančių seropozityvia miastenija turi užkrūčio liaukos patologijų: užkrūčio liaukos hiperplazija (60 – 70 proc. sergančiųjų), timoma (10 – 12 proc. sergančiųjų) [8]. Vyresniems nei 40 metų amžiaus žmonėms, sergantiems miastenija, timomos nustatomos vienodai, nepriklausomai nuo lyties, kai tuo tarpu užkrūčio liaukos hiperplazija dažniau randama jaunoms moterims. Ryšys su užkrūčio liaukos hiperplazija yra susijęs su T ląstelių autoimunizacija. Jos metu užkrūčio liaukoje formuojasi germinalinių ląstelių plotai, kuriuose B ląstelės gamina autoantikūnus prieš AchR [1, 17]. Atlikus timektomiją t.y. pašalinus autoantikūnų gamybos šaltinį, pacientų savijauta ženkliai pagerėja, tai rodo stiprų miastenijos ir užkrūčio liaukos patologijos ryšį [17].

Klinikinis pasireiškimas

Skiriamos dvi pagrindinės ligos formos: akių miastenija ir generalizuota miastenija. Apie 15 proc. žmonių, sergančių sunkiąja miastenija, pasireiškia tik akių miastenijos forma, kuriai būdingi simptomai – diplopija, ptozė. Tačiau apie 85 proc. susirgusių simptomatika progresuoja per pirmuosius metus ir liga tampa generalizuota [1]. Ligos pradžioje apie 50 proc. žmonių pažeidžiami akių raumenys, o 15 proc. žmonių gali pasireikšti bulbariniai simptomai. Mažiau nei 5 proc. žmonių pirmasis ligos požymis – išreikštas galūnių silpnumas [18, 19]. Sergant miastenija,

pacientai dažnai skundžiasi bendru nuovargiu ir silpnumu, tačiau būdingi ir kiti simptomai, kurie rodo atitinkamos raumenų grupės silpnumą (1 lentelė) [18]. Reikėtų nepamiršti, kad sergant sunkiąja miastenija kaip ir dauguma lėtinių ligų, pacientams gali pasireikšti įvairių psichikos sutrikimų, tokių kaip depresija ar nerimas [7], todėl labai svarbu laiku pastebėti ir koreguoti šias gretutines patologijas.

Klasifikacija

Pagal susirgimo pradžios laiką miasteniją galima klasifikuoti į ankstyvą (*ang. early – onset Myasthenia gravis (EOMG)*), ir vėlyvą (*ang. late – onset Myasthenia gravis (LOMG)*). Ankstyva sunkioji miastenija vadinama tuomet, kai liga prasideda iki 50 metų amžiaus žmonėms. Ji dažniau pasireiškia moterims (60 – 70 proc.), kai tuo tarpu ligos manifestacija 50 – 60 metų amžiaus žmonėms vienoda tarp abiejų lyčių [15]. Vėlyva šios ligos forma laikoma, kai susergera vyresni nei 60 metų amžiaus žmonės ir ji būdingesnė vyrams [16]. Sunkiąją miasteniją taip pat galima klasifikuoti pagal kraujo serume rastus autoantikūnus. Priklausomai nuo antikūnų rūšies skiriasi ligos klinikinė išraiška, amžius, kada liga prasidėjo ir galimi pokyčiai užkrūčio liaukoje (2 lentelė) [1]. Miastenijos sunkumui įvertinti buvo sukurta Amerikos sunkiosios miastenijos fondo (*angl. Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA*) klasifikacija, pagal kurią sprendžiama apie tinkamiausią gydymo metodą bei prognozę (3 lentelė) [20].

Diagnostikos ypatumai

Bendrosios praktikos specialistui įtariant sunkiąja miasteniją, labai svarbu surinkti detalią ligos anamnezę. Būtina išsiaiškinti simptomų trukmę, jų kitimą dienos eigoje. Ligai būdinga tai, jog raumenų silpnumas ir nuovargis dienos eigoje

2 lentelė.

MG klasifikacija pagal autoantikūnų ryšį [1]

	AchR	MuSK	LRP4
Pacientai (proc.)	85	5	2
Tikslinė populiacija	EOMG: M > V LOMG: M=V	Jaunos moterys	Jaunos moterys
Klinikinė išraiška	Akių miastenijos forma, generalizuota miastenija	Sunki generalizuota forma	Vidutinio sunkumo generalizuota forma
Užkrūčio liaukos patologija	EOMG: hiperplazija LOMG: timoma	?	?

1 lentelė.

Dažniausiai pažeidžiamos raumenų grupės ir sukeliama simptomai [18]

Raumenų grupė	Simptomai
Akių raumenys	Vienpusė ar abipusė ptozė, diplopija
Bulbarinių raumenys	Nuovargis kramtant, ypatingai kieto konsistencijos maistą, regurgitacija, dizartrija (nosinė kalba), disfagija.
Veido raumenys	Susilpnėjusios veido išraiškos „depresiškas“, liūdnas veidas
Kaklo ir galūnių raumenys	Galvos nulinkimas, galūnių silpnumas (dažniau proksimalinių galūnių; dažniau rankų nei kojų)
Kvėpavimo raumenys	Pasunkėjęs kvėpavimas, kvėpavimo nepakankamumas (miasteninė krizė)

progresuoja [24]. Įvairūs, lengvai atliekami provokaciniai mėginiai gelbsti praktikoje įtariant sunkiąja miasteniją (pvz. paprašius pacientą kelis kartus smarkiai užsimerkti - akių vokai nukrenta, o ilgiau palaikius ištiestą ranką - ji pradeda svirti) [1]. Ledo testas – tai paprastas tyrimas, leidžiantis diferencijuoti sunkiosios miastenijos sukeltą ptozę nuo kitų sutrikimų. Sergant akių miastenijos forma raumenų silpnumas sumažėja po 2-3 minučių po ledo

aplikacijos. Tyrimo specifiškumas > 90 proc. [14]. Dar vienas nesudėtingas testas - acetilcholinesterazės inhibitoriaus injekcija – atlikus šį testą nustatomas staigus raumenų jėgos padidėjimas. Tyrimo jautrumas 80 – 90 proc., tačiau jis nėra specifinis, nes gali būti teigiamas sergant ir kitomis ligomis [21]. Serologiniai ir elektroфизиologiniai tyrimai yra patikimiausi diagnostikos metodai, leidžiantys patvirtinti sunkiosios miastenijos diagnozę. Kartotinė nervų stimuliacija – stimuliuojant nervą 6 – 10 kartų 3 Hz dažniu, raumens veikimo potencialas mažėja, tai rodo nervinio impulso plitimo sulėtėjimą ir progresuojantį raumens silpnumą. Šis tyrimo metodas yra specifiškas, tačiau jautrumas siekia tik 70 proc., be to šiuo metodu sunku įvertinti akių raumenų silpnumą [14]. Pavienės skaidulos elektromiografija – techniškai sudėtingas tyrimo metodas, tačiau jis labai jautrus diagnozuojant sunkiąja miasteniją [22]. Serologiniai tyrimai labai specifiški [1], jų metu ieškomi anksčiau minėti autoantikūnai pacientų kraujo serume. Nustatyta, kad AchR autoantikūnų radimas kraujo serume beveik 100 proc. specifinis požymis sunkiąja miastenijai [17].

Radiologiniai tyrimai praktikoje naudojami, kai įtariama užkrūčio liaukos patologija [14].

*Poklasiai A ir B taikomi apibūdinant II, III, IV klases.

Svarbu įtarti

MG klinikiniai simptomai gali būti įvairūs, o požymiai, randami kliniškai ištyrus pacientą, nespecifiniai, būtent todėl šios ligos diagnostika gali tapti itin sunki. Nyderlanduose atliktoje studijoje aprašyta, kad 13 proc. pacientų, kurie kreipėsi į gydytojus dėl nuolatinio nuovargio ir raumenų silpnumo, miastenijos diagnozė buvo nustatyta vėliau nei po 2 metų, o 26 proc. pacientų buvo atlikti netinkami ir nespecifiniai tyrimai [10].

3 lentelė

Amerikos sunkiosios miastenijos fondo (*angl. Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA*) klasifikacija [20]

Klasė Klinikiniai simptomai

I	Akių raumenų silpnumas
II	Nedidelis raumenų (išskyrus akių raumenų) silpnumas; taip pat gali pasireikšti įvairaus intensyvumo akių raumenų silpnumas (A;B)
III	Vidutinio intensyvumo raumenų (išskyrus akių raumenų) silpnumas; taip pat gali pasireikšti įvairaus intensyvumo akių raumenų silpnumas (A;B)
IV	Didelio intensyvumo raumenų (išskyrus akių raumenų) silpnumas; taip pat gali pasireikšti įvairaus intensyvumo akių raumenų silpnumas (A;B)
V	Nustatoma, esant intubacijos poreikiui (su arba be mechanine ventiliacija)
A*	Labiausiai pažeisti yra galūnių arba ašiniai raumenys, arba abi raumenų grupės; taip pat gali pasireikšti orofaringinių arba kvėpavimo raumenų silpnumas, arba abiejų raumenų grupių silpnumas
B*	Labiausiai pažeisti yra orofaringiniai arba kvėpuojamieji raumenys, arba abi raumenų grupės; taip pat gali pasireikšti galūnių arba ašinių raumenų silpnumas, arba abiejų raumenų grupių silpnumas

Senyvo amžiaus žmonėms, dėl gretutinių ligų, įtarti šią ligą gali būti ypač sunku. Disfagija, nuovargis, ap sunkinta kalba senyvo amžiaus žmonėms pasireiškia sergant ir kitomis ligomis, tokiomis kaip Parkinsono liga, motorinio neurono ligos ar galvos smegenų insultas [11-13]. Taip pat, vienas iš pirminių ligos požymių - ptozė tokio amžiaus žmonėms dažnai siejamas su amžiniais voko pokyčiais [14]. Todėl vyresniems pacientams sunkioji miastenija yra nediagnozuojama arba

diagnozuojama vėlai. Esant akių miastenijos formai diagnostika taip pat gali būti sunki dėl neigiamų serologinių tyrimų ir normalių elektrofiziologinių tyrimų rezultatų [9]. Vis dėlto, tikslinga anamnezė ir atidus paciento ištyrimas, ypač pirminėje sveikatos grandyje, gali padėti išvengti diagnostikos klaidų, nes diagnozavus ligą ir paskyrus atitinkamą gydymą ženkliai pagerinama pacientų gyvenimo kokybė ir išvengiama gyvybei pavojingų ligos paūmėjimų.

Apibendrinimas

- Sunkioji miastenija - tai autoimuninė nervų sistemos liga, kurios metu gaminami autoantikūnai prieš receptorius neuroraumeninėje jungtyje (NRJ), dėl to sutrinka nervinio signalo transmisija, pasireiškia patologinis raumenų silpnumas.
- Priklausomai nuo pažeistos raumenų grupės, būdingi tam tikri simptomai, kurie leidžia įtarti šią autoimuninės kilmės ligą, tačiau liga dažniausiai manifestuoja akių raumenų pažeidimo simptomais.
- Senyvo amžiaus žmonėms ar esant lengvai ligos formai įtarti šią ligą gali būti ypač sunku, tačiau apie šią patologiją reikėtų pagalvoti, jeigu simptomai varginantys pacientus dienos eigoje yra progresuojantys.

Literatūros sąrašas

- Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *Journal of Autoimmunity*. 2014;01.003;1-6
- Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med*. 2001;7:365-8.
- Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to lowdensity lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2011;69:418-22.
- Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma NC, Karakatsani A, Schalke B, et al. AntiLRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol*. 2012;259:427-35
- Gomez AM, Van Den Broeck J, Vrolix K, Janssen S, Lemmens MAM, Van Der Esch E, Duimel H et al. Antibody effector mechanisms in myasthenia gravis —Pathogenesis at the neuromuscular junction. 2010;43(5–6):353–370
- Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med*. 2001;7:365–368
- Kulaksizoglu IB. Mood and anxiety disorders in patients with myasthenia gravis: aetiology, diagnosis and treatment. 2007;21(6):473-81
- Yuan H. K, Huang B- S, Kung S- Y, Kao K- P. The effectiveness of thymectomy on seronegative generalized myasthenia gravis: comparing with seropositive cases. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2007;115 (3);181-184
- Palace J, Vincent A, Beeson D. Myasthenia gravis: diagnostic and management dilemmas. *Curr Opin Neurol*. 2001;14:583-9
- Beekman R, Kuks JB, Oosterhuis HJ. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol*. 1997;244:112-8.
- Libman R, Benson R, Einberg K. Myasthenia mimicking vertebrobasilar stroke. *J Neurol*. 2002;249:1512-4.
- Montero-Odasso M. Dysphonia as first symptom of late-onset myasthenia gravis. *J Gen Intern Med*. 2006;21:C4-6.
- Vincent A, Clover L, Buckley C, Grimley Evans J, Rothwell PM. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2003;74:1105-8

14. Spillane J, Higham E, Kullmann DM. Myasthenia gravis. *BMJ*. 2012;345:e8497
15. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol*. 2010;10:46.
16. Alkhawajah NM, Oger J. Late onset myasthenia gravis: a review when incidence in the older adults keeps increasing. *Muscle Nerve* 2013;48:705-10.
17. Fujii Y. The thymus, thymoma and myasthenia gravis. 2013;5:461–466
18. Clinical manifestations of myasthenia gravis. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-myasthenia-gravis>. Accessed August 24, 2017.
19. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008; 37:141.
20. Jaretzki A, Barohn RJ. Recommendations for clinical research standards. *Neurology*. 2000; 55: 16-23.
21. Pascuzzi RM. The edrophonium test. *Semin Neurol*. 2003; 23:83.
22. Diagnosis of myasthenia gravis. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-myasthenia-gravis>. Accessed August 24, 2017.
23. Yokoyama K, Hattori N. Management of myasthenia gravis in daily practice for general neurologists and healthcare professionals. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2017;8:162–170.
24. Thanvi BR, Lo TCN. Update on myasthenia gravis. *Postgraduate Medical Journal* 2004;80:690-700.