

Diagnostyka i leczenie miastonii

MARIA H. STRUGALSKA

Z Kliniki Neurologicznej AM w Warszawie

Autorka podaje na wstępie cechy kliniczne miastonii i wskazuje na różnice pomiędzy chorobą a męczliwością mięśni w przebiegu innych procesów. Następnie, po przedstawieniu klinicznego podziału miastonii wg Ossermanna, omówione zostają zasady jej diagnostyki klinicznej. Szczegółowo opisano metody leczenia zarówno objawowego, jak i przyczynowego - immunopresyjnego i operacyjnego (red.).

Słowa kluczowe: miastenia – diagnostyka – leczenie

Nadmierna męczliwość mięśni z osłabieniem lub bez osłabienia siły mięśni może występować w wielu chorobach takich jak: miopatie metaboliczne, zapalenie wielomięśniowe, zaburzenia czynności gruczołów wydzielania wewnętrznego, w chorobach tkanki łącznej, chorobie nowotworowej. Nadmierna męczliwość mięśni występująca w miastonii charakteryzuje się zmiennością nasilenia, jest zależna od wysiłku fizycznego i ustępuje po odpoczynku, jest zmienna w ciągu dnia – bardziej nasiloną wieczorem, mniej wyrażona jest rano. Choroba może przebiegać, szczególnie w początkowym okresie, z krótkotrwałymi rzutami i remisjami. Objawy chorobowe nasilają się pod wpływem infekcji, przemęczenia, stresów psychicznych, w okresach miesiączki lub ciąży u kobiet. Nie zawsze w początkowym okresie choroby nadmiernej męczliwości mięśni towarzyszy ich osłabienie. Podejrzenie miastonii powinno nasuwać się szczególnie wtedy, gdy objawy męczliwości dotyczą mięśni gałkoro-ruchowych czy opuszkowych. Poza miastenią – chorobą o podłożu autoimmunologicznym – i zespołami miastenicznymi, rozróżnia się miastenię wrodzoną i miastenię przejściową noworodków.

Miastenia wrodzona jest chorobą występującą u dzieci urodzonych z matek zdrowych, objawy choroby wystąpić mogą najpóźniej do 2 r. życia najczęściej zaraz po urodzeniu i dotyczą głównie mięśni ocznych z niewielkimi objawami opuszkowymi i kończynowymi. U chorych tych nie

stwierdza się obecności krążących we krwi przeciwciał przeciw receptorom acetylcholino-
Nie stwierdzono poprawy po tymektomii, stosowaniu steroidów i plazmaferezy, co świadczy, że mechanizm bloku w płycie nerwowo-mięśniowej w tej grupie chorych nie ma charakteru immunologicznego, jak w miastonii nabytej.

Miastenia przejściowa noworodków występuje u około 12 % dzieci urodzonych z matek cierpiących na miastenię (w okresie remisji lub aktualnych objawów). Objawy miastonii u dzieci mogą wystąpić zaraz po urodzeniu, do 72 godzin po urodzeniu i utrzymują się około 2 do 3 tygodni. Dziecko wymaga intensywnej opieki, podawania inhibitorów esterazy cholinowej oraz karmienia sondą, aby uniknąć zachłyśnięcia się dziecka i zapalenia płuc. Po ustąpieniu miastonii u noworodka, w późniejszym okresie życia nie ma nawrotu.

CECHY KLINICZNE MIASTENII

Miastenia nabyta – choroba autoimmunologiczna dotyczy (w różnym stopniu) wszystkich ras i obu płci, występuje w naszym obszarze klimatycznym od 6 – 8 osób na 100 000 ludności. Objawy choroby mogą wystąpić u dzieci powyżej 2 roku życia i u dorosłych powyżej 70 r. życia. Najczęściej choroba ujawnia się między 18 a 30 rokiem życia i wtedy 4 do 5-krotnie częściej chorują kobiety. Następny szczyt zachorowania przypada między 45 a 55 rok życia i wtedy w jednakowym stopniu dotyczy męż-

czyn i kobiet lub nawet nieco częściej chorują mężczyźni.

Czynnikami wyzwalającym wystąpienie pierwszych objawów choroby mogą być przeżycia emocjonalne, infekcje wirusowe czy bakteryjne, przestrojenie hormonalne (np. ciąża), niekiedy leki powodujące zaburzenia transmisji nerwo-mięśniowej (np. kurara lub preparaty kura-podobne użyte do narkozy) czy cuprenil w czasie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów.

U około 15 % chorych z MG stwierdza się obecność guzów grasicy – grasiczaków, głównie w wieku 35 do 65 i u około 70 % chorych – obecność przetrwałej grasicy. Uważa się, że u 2/3 pacjentów z grasiczakiem rozwija się miastenia niekiedy już po operacji usunięcia grasiczaka.

Nadmierna męczliwość może dotyczyć wszystkich mięśni szkieletowych ciała. Pierwsze objawy najczęściej, bo w 60 %, dotyczą mięśni ocznych i wyrażają się podwójnym widzeniem i opadaniem powiek, mogą być nawet wiele lat jedynymi objawami, dopiero potem następuje uogólnienie objawów na wszystkie mięśnie. W przypadku zajęcia mięśni twarzy otoczenie chorego zwraca uwagę na zmianę wyrazu twarzy wyrażającą się brakiem marszczenia czoła, niedomykaniem powiek, niemożnością rozciągnięcia i ściągnięcia mięśnia okrężnego ust, co powoduje tzw. uśmiech poprzeczny zwany również uśmiechem Giocondy. Przy osłabieniu mięśni żwaczy opada żuchwa, którą chory przytrzymuje sobie ręką. Nierzadko występuje opadanie głowy. Mięśnie kończyn górnych męczą się zarówno w odcinkach dosiebnych, np. przy myciu czy czesaniu włosów, jak i w odcinkach odsiebnych np. przy pisaniu. Przy męczliwości mięśni kończyn dolnych chory nie może np. wchodzić po schodach, biegać, wstać z pozycji kucznej, siedzącej czy leżącej. Niebezpiecznym jest dla chorego zajęcie mięśni opuszkowych i oddechowych.

Przebieg choroby jest różny u różnych chorych. W 8-10 % przypadkach mogą wystąpić remisje przy leczeniu tylko objawowym, pozostali chorzy muszą być leczeni objawowo i, jeżeli postępuje nasilenie objawów choroby, stosuje

się leczenie immunosupresyjne i operacyjne – tymektomię.

Uwzględniając obraz kliniczny oraz przebieg choroby wprowadzono różne podziały miastenii, najpowszechniej stosuje się modyfikację podziału Ossermana.

Kliniczny podział miastenii

Typ I – postać oczna:

objawy ograniczone tylko do mięśni gałkoro-chowych (ptoza, dwojenie obrazów, zez).

Typ II – ogólniona postać miastenii.

Podtyp IIA: postać tagodna

objawy choroby głównie oczne rozwijają się powoli z rzutami i remisjami, następnie dołączają się objawy opuszkowe i końcowe, nie występują objawy oddechowe, pacjenci dobrze odpowiadają na leczenie objawowe inhibitorami esterazy cholinowej;

Podtyp IIB: postać podostra,

objawy choroby rozwijają się ostrzej, dotyczą mięśni opuszkowych, ocznych i kończynowych bez zaburzeń oddechu, odpowiedź na leczenie objawowe nie jest pełna i często po paru miesiącach leczenia pacjent przestaje reagować na leki objawowe;

Podtyp IIC: postać ostra,

nagle wystąpienie objawów uogólnionej miastenii z ciężkimi objawami opuszkowymi i zaburzeniami oddechu, lub też nagłe zaostrzenie objawów u chorych z podgrupy IIA i IIB z dołączeniem się zaburzeń oddechowych, niekiedy dopiero po 2-3 latach choroby.

ROZPOZNANIE MIASTENII

Po zebraniu wywiadu i przeprowadzeniu badania przedmiotowego wykonuje się następujące testy dla potwierdzenia lub wykluczenia podejrzenia miastenii.

Próba lekowa – podajemy podskórnie lub domięśniowo Polstygminę i po 1/2 godzinie sprawdzamy, czy ustąpiły objawy męczliwości i osłabienia lub też podajemy dożylnie 10 mg Tensilonu. Poprawa powinna wystąpić po ± 5 minutach i utrzymywać się przez ± 5 minut. U

osób bez zaburzeń transmisji nerwowo-mięśniowej obserwujemy drżenie pęczkowe w mięśniach, szczególnie dobrze widoczne w mięśniu okrężnym oczu.

Badanie elektromiograficzne mięśni – ogólnie przyjętą metodą badania jest elektrostymulacja nerwu ruchowego i ocena spadku amplitudy rejestrowanego potencjału mięśniowego. Większość pracowni ocenia stosunek spadku amplitudy czwartej do pierwszej; jeżeli spadek amplitudy odpowiedzi 4 do 1 wynosi więcej niż 15 % należy podejrzewać istnienie bloku nerwowo-mięśniowego. Nie stwierdzenie spadku amplitudy odpowiedzi 4:1 nie wyklucza rozpoznania miastonii, a może być spowodowana nieodpowiednim wyborem badanego mięśnia. Bardziej czułym badaniem jest badanie metodą pojedynczego włókna mięśniowego, które pozwala ocenić transmisję nerwowo-mięśniowe w pojedynczych włóknach mięśniowych.

W 90 % przypadków miastonii stwierdza się *obecność we krwi krążących przeciwciał* przeciw receptorom acetylcholinu na płycie nerwowo-mięśniowej - jest to badanie drogie i w Polsce niedostępne. Natomiast wykonuje się badania przeciwciał przeciw mięśniom szkieletowym, które są obecne we wszystkich przypadkach miastonii z obecnością grasiczaka.

Najwięcej trudności rozpoznawczych sprawia postać oczna miastonii, czy też te przypadki, które zaczynają się od postaci ocznej i dopiero po paru latach występują objawy uogólnionej miastonii. Niekiedy przebieg choroby z rzutami i remisjami może trwać kilkanaście lat, zanim dołączą się objawy uogólnionej miastonii, bardzo często u chorych tych stwierdza się obecność grasiczaka. Rozpoznanie jest tym trudniejsze, że pacjenci z oczną formą miastonii nie odpowiadają na leczenie objawowe inhibitorami esterazy cholinowej i badanie elektromiograficzne może być negatywne. Dopiero badanie emg metodą pojedynczego włókna mięśniowego może wykazać zaburzenia transmisji nerwowo-mięśniowej. Nawet badanie przeciwciał przeciw receptorom acetylcholinu w postaci ocznej może wypaść negatywnie.

BADANIE NAD ETIOPATOGENEZĄ MIASTENII

Badanie elektrofizjologiczne i anatomiczne, ocena w mikroskopie elektronowym płytki nerwowo-mięśniowej wykazały, że w miastonii stwierdza się obecność bloku post-synaptycznego charakteryzującego się znacznym obniżeniem wrażliwości na acetylcholinę. Ten nieprawidłowy stan może być eksperymentalnie odtworzony przez podanie kurary, która ogranicza zdolność acetylcholinu do łączenia się z mięśniem. Dalsze badania wykazały zmniejszoną liczbę czynnych receptorów acetylcholinu w związku z zablokowaniem ich przez przeciwciała. Przeciwciała przeciw receptorom acetylcholinu stwierdza się u 90 % chorych na miastenię. Od dawna wysuwano teorię, że miastenia jest chorobą autoimmunologiczną. Wskazywało na to częste występowanie łącznie z miastenią innych chorób o podłożu autoimmunologicznym. Związek z innymi autoimmunologicznymi chorobami stwierdza się w około 16 % miastonii. Najczęściej łącznie z miastenią występuje nadczynność tarczycy, reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca, toczeń rumieniowaty, choroby krwi, pęcherzyca, stwardnienie rozsiane. Innym ważnym argumentem przemawiającym za autoimmunologicznym charakterem choroby jest jej związek z grasicą.

U około 60 % chorych na miastenię stwierdza się przetrwałą grasicę, a u około 15 % – grasiczaka. Antygen zgodności tkankowej HLA typ B8 występuje częściej w miastonii niż w populacji ogólnej, a wiadomo, że ten typ antygeny jest stwierdzany u chorych z różnymi chorobami autoimmunologicznymi.

Immunolodzy dzielą miastenię na podstawie innych kryteriów niż klinicyści na następujące postacie:

- 1) *postać oczna miastonii*
- 2) *postać miastonii z obecnością, grasiczaka*
- 3) *postać miastonii uogólniona z wystąpieniem choroby przed 40 rokiem życia*
- 4) *postać miastonii uogólniona z wystąpieniem choroby po 40 roku życia.*

LECZENIE MIASTENII

W ciągu ostatnich 20 lat w leczeniu miastenii nastąpił ogromny postęp. W 1970 r., mimo leczenia objawowego i już stosowanej tymektomii, śmiertelność z powodu miastenii wynosiła około 10 % do 15 %. Wprowadzenie leczenia sterydami i innymi lekami immunosupresyjnymi oraz postęp w intensywnej opiece zapewniający dobre prowadzenie chorych z niewydolnością oddechową spowodowały, że śmiertelność z powodu miastenii spadła praktycznie do 0. W naturalnym przebiegu choroby, w około 10 % występuje samoistna remisja. Lekarz, który zaczyna leczyć chorego z miastenią, ma do dyspozycji:

- 1) *leki objawowe – inhibitory esterazy cholinowej,*
- 2) *steroidy,*
- 3) *leki immunosupresyjne,*
- 4) *tymektomię,*
- 5) *plazmaferezę.*

Lekarz musi podjąć decyzję, od którego z tych sposobów leczenia rozpocząć, w jakiej kolejności stosować lub jak łączyć je w jednoczesnym stosowaniu. Noworozpoznaną miastenię bez guza grasicy należy leczyć objawowo inhibitorami esterazy cholinowej, leki te mają działanie uboczne, które należy wziąć pod uwagę przy leczeniu. Nie ma żadnej obiektywnej oceny, który z preparatów inhibitorów esterazy cholinowej jest najbardziej efektywny, jak ustalić najbardziej efektywną dawkę leku, nie można monitorować poziomu leku w surowicy krwi i uzależnić od tego dawki leku, gdyż reakcja na rodzaj preparatu i jego dawkę jest bardzo indywidualna. Dawka potrzebna choremu może zmieniać się nie tylko z dnia na dzień, ale nawet w ciągu jednego dnia. W związku z tym oraz z koniecznością ustalenia strategii postępowania, należy przede wszystkim odbyć z chorym rozmowę i ustalić współpracę. Należy choremu wyjaśnić charakter jego choroby i ustalić, jak ma sam regulować leki objawowe.

Inhibitory esterazy cholinowej:

- 1) Polstygmina (amp. 0,5 mg, tabl. 15 mg) – lek działa po około 1/2 godziny od przyjęcia przez

około 1 godzinę i może mieć objawy uboczne: ślinienie, bóle brzucha, nudności, biegunki,

- 2) Mestinon (tabl. 60 mg),
- 3) Mytelase (tabl. 10 mg).

Dwa ostatnie leki mają dłuższy okres działania (do 6 godzin) i wykazują mniej nasilone działania uboczne. Zwykle rozpoczynamy leczenie od zastosowania leczenia Mytelazą 3 x dziennie 1 tabl. przez 10 dni, a następnie 10 dni podajemy również 3 x dziennie 1 tabl. Mestinonu. Pacjent sam wybiera, który z leków daje mu wyraźniejszą poprawę, a mniej wyrażone objawy uboczne. Polstygminę traktujemy jako leczenie uzupełniające. Np. u chorych z zaburzeniami połykania na 20 minut przed posiłkiem podajemy 1 tabl. Polstygminy, aby w czasie gryzienia i połykania poprawić siłę mięśni opuszkowych.

Jeżeli po paru miesiącach leczenia objawowego nie ma remisji, a nawet nasilają się objawy choroby i pacjent stale zwiększa dawkę leku, proponujemy leczenie tymektomią, niezależnie od tego jaki jest wynik badania oceniającego grasicę. Rowland uważa, że każdy dorosły chory z uogólnioną postacią miastenii powinien być poddany leczeniu tymektomią.

Tymektomia

Wskazania do tymektomii:

- 1) stwierdzenie obecności grasiczaka u chorego, niezależnie od jego stanu klinicznego,
- 2) brak poprawy lub nawet pogorszenie po kilkumiesięcznym leczeniu objawowym,
- 3) ostra postać uogólnionej miastenii z zaburzeniami opuszkowymi i oddechowymi,
- 4) brak odpowiedzi na leczenie objawowe u chorych z postacią oczną miastenii, wyrażającą się znacznym двоjeniem obrazów.

Po tymektomii uzyskuje się przeciętnie 25 % pełnej remisji, 34 % znacznej poprawy pozwalającej na małej dawce leków objawowych prowadzić normalny tryb życia. U 30 % następuje mierna poprawa, u 10 % brak poprawy.

Najlepsze wyniki uzyskuje się u chorych operowanych w okresie do 1 roku od pierwszych objawów choroby, u których w badaniu histopatologicznym grasicy stwierdzono obecność ośrodków rozrodczych. W piśmiennictwie pod-

kreśla się gorsze wyniki leczenia operacyjnego u chorych z grasiczakiem. Z doświadczenia Kliniki warszawskiej wynika, że rokowanie u chorych z guzami grasicy uzależnione jest od tego, czy grasiczak jest otorbiony i nie nacieka nawet własnej torebki, czy też jest guzem naciekającym własną torebkę lub też otaczające tkanki np. opłucną. W przypadkach grasiczaków otorbionych rokowanie jest w naszym doświadczeniu takie same jak w przypadkach przetrwałej grasicy. W przypadkach guzów naciekających należy włączyć bezpośrednio po zabiegu sterydy i cyclophosphamid lub azathioprin oraz naświetlanie promieniami rtg. Pacjenci po operacji naciekającego grasiczaka wymagają w 80 % przypadków stałego leczenia immunosupresyjnego i przy takim prowadzeniu przeżywają w dobrym stanie ponad 10 lat. Większość autorów zajmujących się leczeniem miastonii uważa, że tymektomia jest leczeniem bezpiecznym i efektywnym. Stale dyskutowany jest problem, czy przed tymektomią należy podawać sterydy i wykonywać plazmaferezę. Według doświadczeń Kliniki Neurologicznej sterydy przed tymektomią należy podawać u chorych z objawami opuszkowymi i zaburzeniami oddechu celem przygotowania ich do zabiegu i zapobiegania konieczności stosowania przetrwałej intubacji i kontrolowanego oddechu. Jeżeli jest możliwe wykonanie plazmaferezy, powinna być ona wykonana przed i po zabiegu.

Leczenie steroidami

Encorton

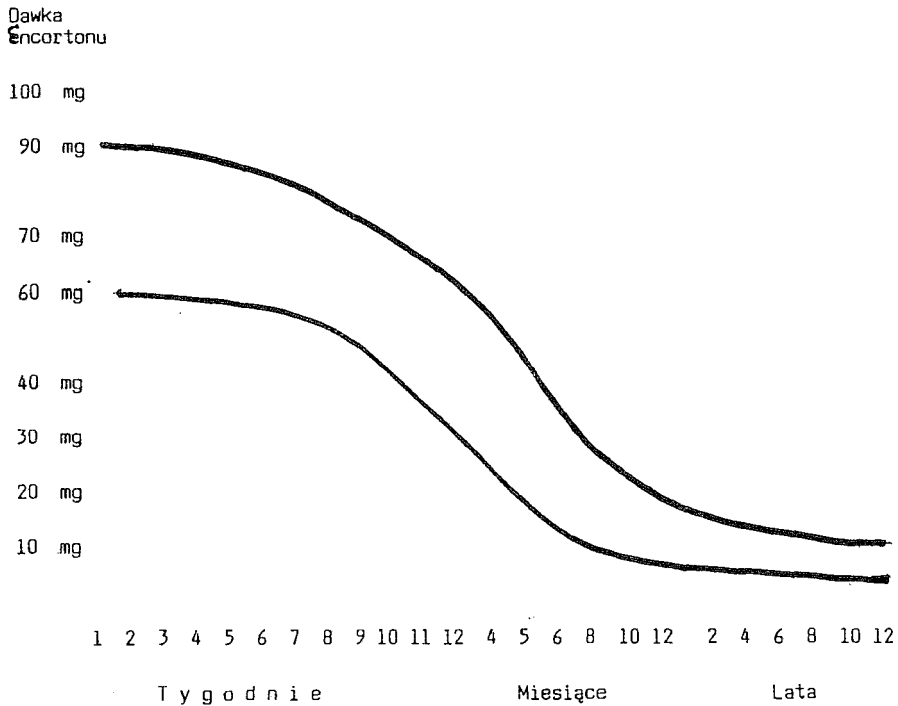
Wskazania do leczenia Encortonem:

- 1) ciężka postać miastonii z objawami opuszkowymi i zaburzeniami oddechu,
- 2) przed tymektomią u chorych z zaburzeniami oddechu dla zapobiegania przetrwałej intubacji i kontrolowanego oddechu,
- 3) ponowne wystąpienie objawów choroby w okresie pełnej remisji,
- 4) po operacji naciekających guzów grasicy,
- 5) brak poprawy u chorych będących na maksymalnej dawce leków cholinergicznym,
- 6) Oczna postać miastonii ze szczególnie silnym dwojeniem obrazów bez reakcji na leki cholinergiczne.

Po podjęciu decyzji o leczeniu Encortonem należy pamiętać, że leczenie to musi być konsekwentnie prowadzone, że okres leczenia nie może być krótszy od 3 miesięcy i że w pierwszych dniach leczenia do 3 tygodni można nie tylko nie uzyskać jeszcze poprawy stanu zdrowia, ale może wystąpić pogłębienie objawów choroby. W czasie leczenia steroidami pozostawiamy oczywiście leczenie objawowe inhibitorami esterazy cholinowej, dodajemy leki osłabiające błonę śluzową przewodu pokarmowego (głównie żołądka) i podajemy potas do 3 gramów na dobę, niezależnie od poziomu potasu w surowicy krwi. Dawkę Encortonu i czas trwania kuracji uzależnia się od stanu pacjenta. Jeżeli chory nie może przyjmować leku doustnie można w tym czasie podawać go domięśniowo (np. dostępny u nas Ultracorten H). Kurację rozpoczyna się od dawki 1 do 1,5 mg na kilogram wagi ciała i utrzymuje się ją do uzyskania poprawy około 3 tygodnie a następnie powoli redukuje. Według doświadczenia Kliniki ustalono następujący schemat podawania leku (ryc. 1).

Lek podajemy w dawce jednorazowej wcześniej rano po bardzo małym posiłku. Istnieją inne sposoby podawania Encortonu. Część autorów uważa, że dla uniknięcia czy zminimalizowania objawów ubocznych sterydoterapii i ochrony nadnerczy Encorton powinien być podawany w dawce jednorazowej, wcześniej rano i co drugi dzień. Część autorów uważa, że pacjenci lepiej znoszą powolne wprowadzanie leku i zaczynają od małych dawek a w miarę leczenia zwiększają dawki. Jeszcze inni dzielą dawkę na 2 do 3 podań w ciągu dnia.

Według naszych doświadczeń najlepsze wyniki uzyskuje się podając Encorton codziennie, w dawce jednorazowej rano wcześniej \pm godz. 6 i rozpoczynając leczenie od maksymalnej dawki czyli 1 do 1,5 mg na kg wagi ciała wg podanego schematu. Po uzyskaniu poprawy dawkę leku należy redukować powoli, nie wolno odstawić leku gwałtownie nawet po uzyskaniu pełnej remisji, należy wtedy odstawić leki cholinergiczne ale dawkę Encortonu redukować stopniowo i kuracja powinna trwać najmniej pół roku. Odstawienie gwałtownie leku lub zbyt krótki czas



Rycina 1. Schemat stosowania Encortonu (dawka: 1-1,5 mg/kg wagi ciała)

leczenia powoduje nawrót choroby. Po zmniejszeniu dawki leku należy obserwować chorego i w razie pogorszenia jego stanu zdrowia wrócić do poprzedniej dawki; niekiedy dawka 20 do 30 mg Encortonu musi być stosowana miesiącami, a nawet latami.

Objawy uboczne leczenia sterydami:

przybytek wagi	70 %
zaburzenia miesiączkowania	25 %
zespół Cushinga	15 %
osteoporoza	20%
złamania kości	3 %
infekcje	10 %
półpasiec	10%
owrzodzenie żołądka	3 %
nadciśnienie	
zaburzenia psychiczne	3 %
zaćma	1 %

Dla zminimalizowania tych objawów należy chorym zalecić diety niskowęglowodanową.

Wyniki leczenia Encortonem:

- 21 % przypadków uzyskuje pełną remisję po jednym kursie leczenia,
- 18 % leczonych wymaga przewlekłej terapii trwającej 5 do 10 lat,
- 41 % leczonych wymaga powtarzania kursów leczenia,
- 20 % chorych nie odpowiada na leczenie sterydami.

Ponowne rzuty choroby mogą wystąpić z następujących powodów:

- 1) gwałtowne obniżenie dawki lub odstawienie Encortonu,
- 2) infekcje,
- 3) zabiegi operacyjne,
- 4) szczepienia,
- 5) ciąża.

Leczenie metylprednisolonem

Leczenie tak zwane szokowe dużymi dawkami metylprednisolonu we wlewach dożylnych stosuje się u chorych, u których po leczeniu Encortonem występują bardzo nasilone objawy uboczne, lub też u chorych, którzy nie reagują na leczenie Encortonem, a wyczerpano już wszystkie inne sposoby leczenia. Metylprednisolon dostępny u nas, Solu-medrol w dawce 30 mg na kg wagi ciała podaje się we wlewie dożylnym, w 200 ml roztworu 0,9 % NaCl, bardzo powoli w ciągu 2 godzin, rano bardzo wcześnie, przez 3 kolejne dni. Po 1 dniu przerwy następnym – czwartym wlew, dzień przerwy i ostatni, piąty wlew. W czasie kuracji pozostawiamy leki cholinergiczne, dodaje się potas i leki osłaniające błonę śluzową żołądka. Po 3 lub 4 wlewie może nastąpić nasilenie objawów miastonii a poprawa występuje około 2 tygodnie po ostatnim wlewie. U części chorych zostawia się przewlekłe leczenie małymi dawkami Encortonu lub cyclophosphamidem lub azathiopriną, u innych tylko leczenie objawowe, a wlewy z Solu-medrolu powtarza się w odstępach rocznych.

Azathioprin

Lek stosowany jest w dawce 100 do 200 mg na dobę w dawce jednorazowej rano. Może być podawany łącznie z Encortonem 20 mg do 40 mg na dobę, u chorych po tymektomii z powodu naciekającego grasiczaka. Główne wskazania do leczenia azathiopriną to brak poprawy po stosowaniu sterydów lub też istniejące przeciwwskazanie do sterydoterapii. Poprawa w czasie leczenia azathiopriną występuje najwcześniej po 6 tygodniach, średnio po 1/2 rocznej kuracji, a cała kuracja powinna trwać 2 do 3 lat. Bardzo rzadko lek musi być odstawiony z powodu zaburzeń gastrycznych. W czasie leczenia należy kontrolować poziom płytek krwi.

Cyclophosphamid

Stosowany jest dożylnie i doustnie. Dożylnie podaje się "z ręki" 200 mg w dawce jednorazowej, doustnie 100 do 200 mg również w dawce jednorazowej. Poprawy należy oczekiwać między trzecim a szóstym tygodniem leczenia. Naj-

częściej stosowany kurs leczenia, to codzienne podawanie leku przez około 3 miesiące, następnie stosuje się dziesięciodniową przerwę i 10 dni podawania leku, 10 dni przerwy i dawkę podtrzymującą, przez 10 dni w ciągu miesiąca z dwudziestodniową przerwą. Najczęściej cyclophosphamid stosowany jest łącznie z Encortonem u chorych po operacji naciekającego grasiczaka.

Naświetlanie grasicy promieniami rentgenowskimi

Niektórzy autorzy są zwolennikami naświetlania promieniami rentgena grasicy przed zabiegiem, większość jednak, w tym polscy chirurdzy, uważa, że po tej kuracji są gorsze warunki operacji. Rtg-terapię stosujemy zawsze po operacji naciekającego grasiczaka oraz w tych przypadkach miastonii, w których nie ma poprawy po leczeniu tymektomią i immunosupresją lekową wychodząc z założenia, że mogły pozostać u nich małe, wysepkowe, dodatkowe utkania grasicy. W przypadkach nie poddających się żadnej z wyżej wymienionych form leczenia, niektórzy autorzy zalecają naświetlanie całego ciała w pozycji płodowej. W Klinice Neurologicznej AM w Warszawie nie stosowaliśmy tego typu leczenia.

Plazmafereza

Zabieg "wyptukujący" przeciwciała we krwi krążącej polegający na oddzieleniu masy komórkowej od plazmy i ponownym wprowadzeniu do łożyska naczyniowego krwinek i płynów zastępujących usuniętą surowicę, najlepiej roztworu albumin. Jednorazowa wymiana osocza powinna wynosić około 3 litrów, żeby zabieg był skuteczny. Plazmafereza jest oczywiście leczeniem wyłącznie wspomagającym, najbardziej efektywnym w kryzysach, głównie miastenicznej. Jest stosowana przed i po tymektomii oraz jako uzupełnienie farmakologicznego leczenia immunosupresyjnego.

Postępowanie w kryzysie

W przebiegu miastonii może wystąpić znaczne zaostrzenie objawów choroby, zwane kryzą

miasteniczną lub przełomem miastenicznym. Rozróżnia się dwa rodzaje przełomów: miasteniczny i cholinergiczny. Oba cechuje wystąpienie ostro narastającego osłabienia czynności mięśni łącznie z mięśniami opuszkowymi i oddechowymi.

Przełom miasteniczny może wystąpić wskutek gwałtownego postępu choroby, stosowania niewystarczających dawek leków lub zmniejszenia wrażliwości chorego na te preparaty.

Przełom cholinergiczny jest następstwem przedawkowania inhibitorów esterazy cholinowej. Poza objawami osłabienia mięśni, występują więc w tym przełomie również objawy cholinergiczne, jak: niewyraźne widzenie, bardzo wąskie źrenice, ślinotok, przyspieszone bicie serca, poty, wymioty, biegunki, zwiększenie wydzieliny w oskrzelach, uczucie lęku, zrywanie i kurcze mięśni.

Nie zawsze obraz kliniczny w czasie przełomu jest jednoznaczny i sprawia trudności w różnicowaniu przełomu, pomocnym jest wtedy podanie dożylnie Tensilonu 10 mg. Nasilenie objawów choroby przemawia za kryzą cholinergiczną, a poprawa za kryzą miasteniczną. Zaburzenia oddechu kwalifikują do zaintubowania chorego. Należy wtedy odstawić inhibitory esterazy cholinowej, natomiast jeżeli chory otrzymywał leki immunosupresyjne, utrzymać je. Po pewnym czasie (paru dniach), wprowadza się inhibitory esterazy cholinowej i, po uzyskaniu poprawy, usuwa rurkę intubacyjną.

Postępowanie w czasie ciąży

Ciąża jest często czynnikiem wyzwalającym pierwsze objawy miastenii. W pierwszym okresie chora czuje się gorzej, a następnie, w drugiej połowie ciąży, objawy choroby są mniej nasilone lub ustępują. Nie ma przeciwwskazań do podawania w czasie ciąży, porodu, położu i karmienia dziecka inhibitorów esterazy cholinowej (Myltelazy lub Mestinonu do około 5 tabl.). Poród powinien odbywać się siłami natury, do innego rozwiązania ciąży mogą być tylko wskazania położnicze. Przerwanie ciąży powoduje bardzo znaczne nasilenie objawów choroby. Pacjentki po tymektomii i parę miesięcy po lekowym leczeniu immunosupresyjnym mogą zająć w ciąży.

Leki przeciwwskazane w miastenii:

- 1) kurara i leki kuraropodobne,
- 2) Cuprenil,
- 3) antybiotyki: streptomycyna, kanamycyna, neomycyna, polymixin B, ostrożnie – gentamycyna i tetracykliny,
- 4) beta-blokery – propranolol,
- 5) Diphenylhydantoina i Relanium (dożylnie),
- 6) leki antymalaryczne,
- 7) magnez (dożylnie).

Ograniczać dawki leków psychotropowych. Szczepienia tylko w razie bezwzględnych życiowych wskazań. Można usuwać zęby w znieczuleniu miejscowym nowokainą.