

Immunopatogeneza i leczenie miastonii

Immunopathogenesis and treatment of myasthenia

BARBARA EMERYK-SZAJEWSKA

Z Kliniki Neurologicznej AM w Warszawie

STRESZCZENIE. *Na podstawie współczesnych badań doświadczalnych i klinicznych, omówiono immunopatogenezę miastonii. Przytoczono informacje wskazujące, że ma ona charakter autoimmunologiczny i że stwierdzane w niej zaburzenia transmisji nerwowo-mięśniowej są wynikiem zablokowania miejsc receptorowych błony postsynaptycznej przez krążące przeciwciała, skierowane przeciw receptorom acetylocholino. W drugiej części pracy omówiono obecnie stosowane metody leczenia w miastonii.*

SUMMARY. *Immunopathogenesis of myasthenia was discussed on the grounds of current experimental and clinical studies. Reported research findings indicate the autoimmunological character of the disease. They also suggest that neuromuscular transmission disorders found in this condition result from blocking the postsynaptic membrane receptor sites by blood antibodies directed against acetylcholine receptors. In the second part of the paper methods used presently in the treatment of myasthenia are described.*

Słowa kluczowe: miastenia / immunopatogeneza / leczenie

Key words: myasthenia / immunopathogenesis / treatment

Miastenia nie jest chorobą bardzo rzadką, częstość jej występowania ocenia się bowiem na 50-125 przypadków na milion ludności [5]. Należy ona do kręgu chorób autoimmunologicznych, których osiowym objawem jest nadmierna nużliwość mięśni szkieletowych. Nużliwość ta dotyczy w nierównomiernym stopniu różnych grup mięśniowych, stąd wyróżnia się kilka postaci klinicznych tej choroby: w około 85% przypadków jest to nużliwość uogólniona, w pozostałych 15-20% objawy dotyczą głównie, lub jedynie, mięśni gałkoruchowych, niekiedy zaś mięśni odpowiedzialnych za funkcje gryzienia, polykania i artykulacji. Zwykle w przypadkach ograniczonych do określonych grup mięśniowych po kilku latach dochodzi do uogólnienia się objawów [16].

Różne były teorie patomechanizmu miastonii. Goldflam (1893) sądził, że w jej powstawaniu odgrywa rolę działanie na układ nerwowy nieznannej bliżej toksycznej substancji krążącej w krwiobiegu [wg 16]. Wkrótce potem

pojawiły się hipotezy, że substancja ta jest produktem grasicy. W latach trzydziestych do pięćdziesiątych wysunięto hipotezę o kuraropodobnej substancji produkowanej w grasicy, krążącej we krwi i blokującej czynność złącza nerwowo-mięśniowego. Rozpoczęły się wówczas dociekania, w którym anatomicznie miejscu synapsy dochodzi do bloku transmisji nerwowo-mięśniowej: czy jest to uszkodzenie presynaptyczne, powodujące zaburzenia syntezy lub uwalniania acetylocholino (ACh), czy też postsynaptyczne, związane z patologią receptorów błony postsynaptycznej. Obecnie przyjmuje się, że jest to defekt postsynaptyczny, polegający przede wszystkim na zmniejszeniu liczby receptorów błony postsynaptycznej. Wykazały to badania ze znakowaną radioaktywnie alfa-bungarotoksyną wiążącą się selektywnie i nieodwracalnie z receptorami ACh mięśni szkieletowych. Za pomocą dożylnego jej podania uzyskano u szczura doświadczalny model miastonii. Również badania

morfolologiczne (histochemiczne) biopłatów mięśni wykazały, że w synapsach nerwowo-mięśniowych osób chorych na miastenię znajduje się zaledwie 1/3 liczby receptorów ACh w porównaniu z ich liczbą w synapsach ludzi zdrowych [5]. Na ogół zmniejszenie ich liczby jest zgodne z nasileniem objawów klinicznych. Jednak nawet w miastenii ocznej, a więc pozornie ograniczonej tylko do mięśni gałkoro- ruchowych stwierdzono w mięśniach szkieletowych znaczące zmniejszenie liczby receptorów w złączu nerwowo-mięśniowym. Prócz tego, w błonie postsynaptycznej chorych na miastenię stwierdzono zmiany morfolologiczne polegające na zmniejszeniu się jej powierzchni w wyniku utraty jej pofałdowania i poszerzenie szczeliny synaptycznej (rys. 1). Ostatnie badania wykazały, że budowa receptorów ACh jest bardziej skomplikowana, niż sądzono dotychczas. Receptory te składają się z kilku podjednostek (alfa, beta, gamma, delta) ułożonych wokół kationowego kanału receptora. Najważniejsze z nich dla procesu transmisji są dwie jednakowe podjednostki alfa, które posiadają miejsca wiązań ACh zlokalizowane zewnątrzkomórkowo. W stanie spoczynku jonowy kanał receptora ACh jest funkcjonalnie zamknięty. Dopiero kiedy miejsce wiązań transmittera na podjednostkach alfa zostaje zajęte przez ACh następuje otwarcie kanału jonowego, rozpoczynające dalsze etapy transmisji nerwowo-mięśniowej. Zgodnie z immunologiczną teorią patogenyzy miastenii przyjmuje się, że w tej chorobie krążące przeciwciała skierowane przeciw receptorom ACh blokują miejsca wiązań podjednostek alfa receptora nie pozwalając na wiązanie się w tych miejscach prawidłowego transmittera, czyli ACh. To z kolei prowadzi do upośledzenia transmisji nerwowo-mięśniowej [5]. Tak więc uważa się, że miastenia spowodowana jest procesem zależnym od działania krążących autoprzeciwciała. Drachman podaje pięć kryteriów decydujących o rozpoznaniu chorób autoimmunologicznych, w których istotną rolę odgrywają przeciwciała [4]. Miastenia spełnia te kryteria.

Argumenty przemawiające za immunopatogenezą miastenii

1. Obecność przeciwciał przeciw receptorowi ACh
2. Wiązanie się przeciwciał z antygenem (rp-ACh) (badanie immunochemiczne w ME)
3. Model miastenii po podaniu przeciwciał
4. Model miastenii po immunizacji antygenem
5. Obniżenie miana przeciwciał w niarę poprawy klinicznej miastenii

Po pierwsze, w 80-90% przypadków uogólnionej miastenii, w surowicy stwierdza się obecność przeciwciał skierowanych przeciw receptorowi ACh. Po drugie, przeciwciała te wiążą się z antygenem, którym jest receptor ACh. Wykazano to badaniami immunochemicznymi w mikroskopie elektronowym stwierdzając u chorych na miastenię w złączach nerwowo-mięśniowych w pobliżu receptorów ACh obecność immunoglobulin (IgG), zawierających przeciwciała. Po trzecie, okazało się, że kilkakrotne podawanie myszom immunoglobulin (IgG) zawierających przeciwciała od chorych na miastenię pozwala na otrzymanie modelu tej choroby z obecnością jej objawów klinicznych i elektrofizjologicznych. Po czwarte, również immunizacja antygenem umożliwia otrzymanie u zwierzęcia doświadczalnego modelu tej choroby. Po piąte, wykazano, że poprawa kliniczna chorych wiąże się na ogół z obniżeniem miana przeciwciał w surowicy [4].

Należałoby teraz zastanowić się, w jaki sposób przeciwciała działają na złącze nerwowo-mięśniowe. Przyjmuje się, że ich działanie odbywa się za pomocą kilku, mechanizmów.

Mechanizmy działania przeciwciał skierowanych przeciw receptorom ACh w miastenii

1. Czynnościowa blokada miejsc wiązania receptorów ACh
2. Uszkodzenie trwałe receptorów ACh
3. Degradacja receptorów ACh (endocytoza)

tępujące: (1) blokowanie miejsc receptorowych, co uniemożliwia wiązanie się w tych miejscach ACh, (2) uszkodzenie strukturalne części postsynaptycznej synapsy, o czym już wspominałam (rysunek 1), (3) przyspieszenie naturalnego procesu degradacji receptorów ACh w wyniku czego zaburzona zostaje równowaga pomiędzy ich stałym tworzeniem się i rozpadem [4]. Produkcja przeciwciał skierowanych przeciw receptorom ACh związana jest z czynnością limfocytów, zarówno typu B, jak i typu T, na co istnieją liczne dowody. Jednocześnie okazało się, że limfocyty T i B z grasicy chorych na miastenię są bardziej czynne w procesach immunologicznych i oddziaływaniu na receptory ACh, niż komórki T i B pochodzące z krwi obwodowej [19]. Wiadomo też, że u około 75% chorych na miastenię występują różne nieprawidłowości grasicy, jak grasiczaki (15-20%), przerost lub przetrwała grasicca [12, 16].

Obok dowodów doświadczalnych, istnieją przesłanki kliniczne przemawiające za zaliczeniem miastennii do kręgu chorób autoimmunologicznych.

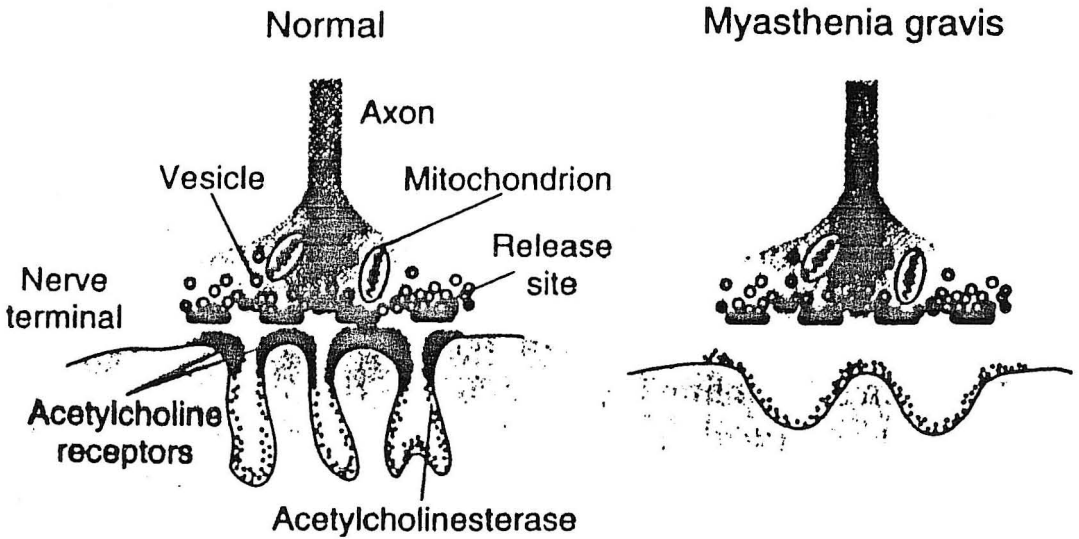
Przesłanki kliniczne przemawiające za immunologiczną patogenezą miastennii

1. Obraz kliniczny:
 - a. młody wiek zachorowania
 - b. przewaga kobiet
 - c. przebieg z remisjami i zaostrzeniami
 - d. przejściowa miastenia noworodków
 - e. współistnienie innych chorób immunologicznych
2. Badania dodatkowe:
 - a. obecność we krwi przeciwciał
 - b. obecność nacieków limfocytarnych w mięśniuraz zniian w płycce n-m
 - c. nieprawidłowości grasicy - guzy 15%, przerost 70%
3. Odpowiedź na leczenie immunosupresyjne

Podobnie jak w innych chorobach immunologicznych miastenia pojawia się częściej u kobiet, zwykle w młodym wieku i przebiega z zaostrzeniami i okresami poprawy, a nawet remisji [10]. Nierzadko, bo w około 20% ob-

serwuje się współistnienie miastennii z innymi chorobami immunologicznymi. Wymieniane są tu: choroba Gravesa-Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty, pęcherzyca, łuszczyca, cukrzyca, różne zespoły hematologiczne o pochodzeniu immunologicznym, a z chorób neurologicznych - stwardnienie rozsiane i zapalenie wielomięśniowe. U chorych na miastenię częściej niż w populacji ludzi zdrowych znajduje się antygen zgodności tkankowej HLA-B8 i DRW-3. Antygeny te występują często u chorych z innymi chorobami immunologicznymi [12, 16]. Jeszcze jednym argumentem przemawiającym za autoimmunologiczną teorią miastennii jest nierzadkie (u około 10% chorych matek) występowanie miastennii noworodków. Spowodowana jest ona przekazaniem płodowi poprzez łożysko przeciwciał krążących we krwi matki chorej na miastenię. Po kilku tygodniach dziecko zdrowieje w wyniku naturalnej degradacji otrzymanych od matki przeciwciał. Następnym dowodem przemawiającym za immunopatogenezą miastennii jest częsta obecność w surowicy chorych różnego rodzaju przeciwciał. Najważniejsze z nich i najbardziej swoiste dla miastennii są oczywiście przeciwciała przeciw receptorowi ACh, których podwyższone miano stwierdza się w 70-90% przypadków w miastennii. Miano tych przeciwciał często, ale nie zawsze, odpowiada nasileniu objawów klinicznych i przebiegowi choroby. Tak więc stwierdza się niskie miano przeciwciał lub nawet nie stwierdza się ich w ogóle w miastennii ocznej lub w okresie remisji. Wiadomo jednak, że w klasycznej miastennii uogólnionej, w 10-15% nie udaje się wykazać obecności krążących przeciwciał, a mimo tego chorzy ci oddziałują dobrze na leczenie immunosupresyjne. Wiele prac w ostatnich latach poświęconych jest właśnie miastennii seronegatywnej [15].

Znany jest związek grasicy, limfocytów B i T z wytwarzaniem przeciwciał. Jednocześnie wiadomo, że w około 15-20% miastennii stwierdza się guzy grasicy, w 60-70% jej przerost lub grasicę przetrwałą. Wiadomo również,



Rysunek 1. Prawidłowa synapsa nerwowo-mięśniowa (A) i w miastonii (B). Widoczne jest w B zmniejszenie liczby miejsc receptorowych, wygładzenie pofalowania błony postsynaptycznej i poszerzenie szczeliny synaptycznej (schemat według D.B.Drachmana, *N. Engl. J. Med.* 1994, 330, 1798 - za uprzejmą zgodą Redakcji tego pisma).

że usunięcie grasicy przynosi u większości chorych (70-80%) poprawę, a niekiedy (20-25%) pełną remisję. Podobnie za immunologiczną patogenezą miastonii przemawia dobra odpowiedź większości chorych na leczenie immunosupresyjne i plazmaferezy [3, 6, 12, 14, 16].

LECZENIE

Rokowanie u chorych na miastenię zmieniło się ogromnie w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat. Leczenie farmakologiczne miastonii rozpoczęło się od 1934 roku, kiedy to po raz pierwszy Mary Walker zastosowała w terapii miastonii fizostyginę, którą wkrótce potem zastąpiła prostygmina. Był to przełom w leczeniu miastonii, który można porównać do przełomu w leczeniu cukrzycy, jakim było wprowadzenie insuliny. Chorzy na miastenię skazani przedtem na pewną śmierć mogli od tej pory mieć nadzieję na dłuższe przeżycie, chociaż na ogół z mniejszym lub większym inwalidztwem. W tym samym czasie dopiero

wprowadzono do leczenia miastonii tymektomię [Blalock, 1939, wg 5], mimo że już od dawna podejrzewano, że grasicca odgrywa istotną rolę w patomechanizmie miastonii. Wprowadzenie w latach pięćdziesiątych nowych środków cholinergiczných, pirydostryminy (Mestinon) i ambenonium (Mytelaza) stanowiło dalszy postęp w leczeniu. Mimo to, śmiertelność w miastonii nadal była wysoka, sięgając 30%, a przebieg choroby w przypadkach przewlekłych był na ogół powoli postępujący lub stacjonarny. Zaledwie u 20-30% chorych obserwowano poprawę [12]. Dopiero szerokie wprowadzenie leczenia immunosupresyjnego w postaci steroidoterapii, azatiopryny, cyklofosfamidu, a ostatnio cyklosporyny oraz w szczególnych przypadkach plazmaferezy i immunoglobulin zmieniło radykalnie sytuację. Przyczyniło się do tej zmiany również poszerzenie wskazań do tymektomii, przeprowadzanie jej we wczesnym stosunkowo okresie choroby i często w skojarzeniu z immunosupresją farmakologiczną. Rozwój anestezjologii i intensywnej terapii przyczynił

się do zmniejszenia niebezpieczeństwa leczenia chirurgicznego i przełomów miastenicznych. Obecnie rokowanie w miastenii jest dość dobre, śmiertelność niska, a chorzy w większości przypadków są zdolni do prowadzenia prawie normalnego życia rodzinnego, a często i zawodowego. Mamy w naszej obserwacji wielu chorych z pełną remisją po leczeniu, kobiet z miastenią, które stają się matkami, wielu chorych zdolnych do zdobywania zawodu i aktywnego życia. Nie znaczy to jednak, że choroba ta przestała być groźna i ciężka, ale tym bardziej ważne jest jej wczesne rozpoznanie i wdrożenie prawidłowego leczenia.

Lekami pierwszego rzutu w miastenii pozostają leki cholinergiczne. Mechanizm ich działania polega na właściwościach przeciwocholinesterazowych, a więc spowolniających rozkład transmittera oraz na ułatwianiu łączenia się ACh z receptorem. Najpopularniejszym i łatwo dostępnym w Polsce lekiem jest neostygmina (Polstygmina) podawana doustnie (tabl. po 15 mg) lub parenteralnie (amp. 0,5 mg). Dawkowanie jest bardzo różne i zależy od stanu chorego. Działanie tego leku trwa kilka godzin, przy czym okres ten jest różny u różnych chorych. Zmniejsza się ono dość gwałtownie, powodując niekiedy u chorych w ciągu doby niepożądane wahania siły i nużliwości mięśni. Poza tym wywołuje on często objawy uboczne, muskarynowe w postaci ślinotoku, bólów brzucha i biegunek. Objawy te udaje się zwykle złagodzić podaniem co kilka godzin atropiny doustnie lub parenteralnie.

Pirydostygmina (Mestinon) ma dłuższy okres działania, nie powoduje gwałtownego nasilenia objawów pod koniec działania dawki, wywołuje rzadziej i mniejsze objawy uboczne. Stosuje się ją doustnie w tabletkach po 60 mg lub 180 mg o przedłużonym działaniu, w dawkach zależnych od stanu chorego. U dzieci Mestinon podawany jest czasem w postaci syropu. Można go również stosować w iniekcjach, np. u chorych, którzy mają trudności w połykaniu lub są w ciężkim stanie.

Podaje się również ambenonium (Mytelaza) w tabletkach po 10 i 25 mg. Lek ten odznacza się w porównaniu z pirydostygminą znacznie silniejszym działaniem. Jego działanie rozpoczyna się już po 20 minutach. Działa on długo, bo około 6-7 godzin i jest dość dobrze tolerowany przez chorych.

Należy pamiętać, że chory może dobrze reagować na jeden z tych leków, a znacznie gorzej na inny. Dlatego, w razie niepowodzeń w leczeniu, trzeba próbować kolejno ich podawania. Niekiedy dobre wyniki uzyskuje się podawaniem dwóch leków, np. Mestinonu na noc, a w ciągu dnia Mytelazy lub Polstygminy [6, 8]. Do tej grupy leków należy również chlorek endrophonium (Tensilon), który jednak ze względu na jego szybki rozpad już po kilku minutach i dożylną drogę podawania używa się na ogół do celów diagnostycznych. Przydatny jest on w różnicowaniu przełomów miastenicznych i cholinergicznych. Niekiedy jest on niezmiernie użyteczny terapeutycznie w stanach zagrożenia, kiedy chodzi o szybkie działania, np. w przełomach miastenicznych.

Leczenie preparatami cholinergicznymi stwarza wiele problemów. Trzeba pamiętać o dość elastycznym dawkowaniu, np. chorzy w okresach wymagających od nich większej aktywności wymagają niekiedy okresowo wyższej dawki leku. Podobnie zwiększone zapotrzebowanie na lek zgłaszają niekiedy kobiety w okresie miesiączek. Należy też liczyć się z możliwością wytwarzania się niewrażliwości na te leki w trakcie długotrwałego leczenia. Omawiane leki stanowią arsenał podstawowego, klasycznego leczenia miastenii.

Leczenie przyczynowe lub przynajmniej zbliżone do przyczynowego polega na immunosupresji. Może to być leczenie chirurgiczne (tymektomia) i farmakologiczne.

Wskazania do tymektomii są szerokie, obejmują nie tylko chorych, u których istnieje podejrzenie grasiczaka lub przerostu grasicy, ale również chorych z uogólnioną miastenią, u których wynik CT śródpiersia jest prawidłowy. Kontrowersyjne są poglądy co do wykonywania tego zabiegu u małych dzieci oraz u

Tablica 1. Niepożądane działania leków podawanych w miasteni

Lek	Działanie niepożądane
Leki cholinergiczne	bóle brzucha, biegunki, ślinotok
Tymektomia	obniżenie odporności, nowotwory, występowanie innych chorób immunologicznych
Steroidy	przybytek wagi, z. endokrynologiczne, osteoporoza, zaćma, nadciśnienie, cukrzyca, infekcje, półpasiec, owrzodzenie żołądka, z. psychiczne
Azatioprina	obniżenie odporności, leukopenia, spadek płytek krwi, nowotwory
Cyklofosfamid	leukopenia, krwotoczne zapalenie pęcherza, nowotwory, alopecia
Cyklosporyny	uszkodzenie nerek i wątroby, zmiany skórne

ludzi starych, w zasadzie jednak wiek nie jest przeciwwskazaniem, a niekiedy wyniki leczenia chirurgicznego w tych grupach chorych okazują się pomyślne. Nasza grupa operowanych dzieci z miastenią, podobnie jak doniesienia innych autorów, wskazuje na częstą poprawę ich stanu i niewystępowanie późnych powikłań, których obawiano się u nich [2, 18]. Przedmiotem dyskusji są wskazania do zabiegu u chorych z miastenią ograniczoną, np. oczną i te przypadki wymagają specjalnego, indywidualnego rozważenia. Jest ważne dla rokowania i poprawy, aby nie odkładać bardzo zabiegu i wykonywać go wcześniej, w pierwszych 2 latach choroby, gdyż wyniki są wówczas lepsze. Nie jest to jednak regułą i niekiedy uzyskuje się poprawę i w późniejszych okresach choroby. Należy pamiętać, że rozwój anestezjologii zmniejszył bardzo ryzyko operacyjne, a śmiertelność związana z operacją jest znikoma. Jeśli chory jest w ciężkim stanie należy go przygotować do zabiegu odpowiednim leczeniem, np. steroidami lub plazmaferezą tak, aby poprawić przed zabiegiem jego stan.

Poprawa po tymektomii oceniana jest różnie przez różnych autorów, na ogół przyjmuje się, że pełne remisje (chory bez objawów, bez leków) uzyskuje się w 30-35%, a poprawę w dalszych 50% [6, 9, 13, 16]. Poprawa ta nie występuje od razu po zabiegu, czasem obser-

wuje się jednak kilkudniową poprawę w okresie pooperacyjnym, kiedy można nawet zmniejszyć dawki leków cholinergicznych. Zwykle uzyskuje się trwalszą poprawę dopiero po kilku miesiącach lub roku. Często po tymektomii należy kontynuować kortykosteroidoterapię. Zależy to od stanu chorego i powinno być ustalane indywidualnie.

Leczenie farmakologiczne, immunosupresyjne prowadzone jest u chorych w wielu sytuacjach: (1) w przypadkach, w których oddziaływanie na leki cholinergiczne okazuje się niewystarczające, (2) jako przygotowanie do tymektomii w przypadkach ciężkich, np. z objawami opuszkowymi, zmniejszoną pojemnością życiową, aby poprawić stan chorego - niektórzy autorzy są przeciwni steroidoterapii w tym okresie uważając, że zwiększa ona ryzyko infekcji poprzez zmniejszenie odporności (zalecają raczej plazmaferezy, co nie zawsze, chociażby ze względu na koszt tego leczenia, jest możliwe [5]), (3) u chorych po tymektomii, u których poprawa nie jest wystarczająca. Leczenie jest długotrwałe, trwa wiele miesięcy, prowadzone jest różnie w różnych ośrodkach. Niektórzy proponują podawanie prednisonu co drugi dzień, co chroni, wg nich, czynność nadnerczy i jest bezpieczniejsze - jakoby rzadziej występują wówczas objawy uboczne [11, 20]. Inne ośrodki stosują prednison codziennie w jednej dawce rannej.

Niektórzy rozpoczynają kurację od wysokich dawek (80-100 mg/die) i po kilku miesiącach powoli zmniejszają je, inni, przeciwnie, rozpoczynają od niskiej dawki, podwyższając ją podczas kuracji. W naszej Poradni Chorób Mięśni w Warszawie stosuje się na ogół prednison w dawce 1,0-1,5 mg/kg mc/die rozpoczynając od pełnej dawki i kontynuując to leczenie przez kilka miesięcy, a potem zmniejszając dawkę. Należy podkreślić, że zmniejszanie dawki powinno być bardzo powolne i ostrożne, gdyż zbyt szybkie jej obniżenie lub odstawienie leku może spowodować nawrót objawów. Nie mogę podać sztywnych schematów leczenia kortykosteroidami, gdyż w miastonii prowadzenie tego leczenia musi być indywidualne i dostosowane do konkretnego chorego. Leczenie kortykosteroidami przynosi często w miastonii dużą poprawę, niekiedy pełne remisje i - naszym zdaniem - jest bardzo ważną metodą leczenia tej choroby. Należy jednak pamiętać o objawach ubocznych związanych z przewlekłą kortykosteroidoterapią (tabl. 1).

Niekiedy w razie nasilenia objawów miastonii stosuje się metyloprednisolon (Solumedrol) w postaci serii wlewów dożylnych, zwykle w dawce 30 mg/kg/die przez 5-6 kolejnych dni lub co drugi dzień [17]. Uzyskuje się często dość szybką poprawę, należy jednak pamiętać, że na początku kuracji może wystąpić nasilenie objawów, zmuszające niekiedy na-

wet do umieszczenia chorego w oddziale intensywnej terapii celem stosowania wspomaganego oddechu. Obserwowaliśmy takie przypadki. Często po ukończeniu kuracji pulsami metyloprednisolonu stosuje się nadal leczenie podtrzymujące prednisonem. Niekiedy u chorych nie reagujących dobrze na kortykosteroidy stosuje się, mimo jego znacznej toksyczności, cyklofosfamid (Endoxan) - niekiedy wywołuje on uszkodzenie szpiku. Podaje się go doustnie w dawce 100 mg/die jako leczenie przewlekłe nieraz przez wiele miesięcy.

W arsenale leków immunosupresyjnych znajduje się azatioprina (Imuran), którą podaje się doustnie przez wiele miesięcy w dawce 100-150 mg na dobę. Niekiedy stosuje się nawet wyższe dawki, do 3 mg/kg/24 h. Lek ten przynosi poprawę w 60-70% przypadków, ale dopiero po kilku (3-12) miesiącach leczenia. Niestety, niekiedy wywołuje on leukopenię, małopłytkowość, może również uszkadzać wątrobę. Dlatego lek ten wymaga dokładnego monitorowania. Należy o nim pamiętać, zwłaszcza w sytuacjach, gdy istnieją przeciwwskazania do kortykosteroidoterapii.

Od kilku lat do leczenia miastonii wprowadzono cyklosporynę, lek o silnym działaniu immunosupresyjnym, który według wielu opinii może przynieść poprawę u chorych, u których zawiodły inne sposoby leczenia. Podaje go się zwykle w dawce 3-6 mg/kg/24 h, a poprawę uzyskuje się po 2-12 tygodniach le-

Tablica 2. *Orientacyjne dawki leków*

Lek	Dawka
Steroidy: - prednison (Encorton) - metyloprednisolon (Solumedrol)	1,0-1,5 mg/kg/die - p.o. 30 mg/kg = 1,4-1,0 g/die w kroplówce: 500 ml 0,9% NaCl (2-3 godz.)
Cyklofosfamid (Endoxan)	100 mg/die
Azatioprina (Imuran)	100-150 mg/die (2,5-3,0 mg/kg/die)
Cyklosporyny	3-6 mg/kg/die
Immunoglobuliny	0,4 g/kg/die - i.v.
Leki cholinergiczne	zależna od stanu chorego

czenia. Lek ten może mieć efekt nefrotoksyczny. Jest on kosztowny i być może dlatego niezbyt rozpowszechniony w leczeniu miastennii [14].

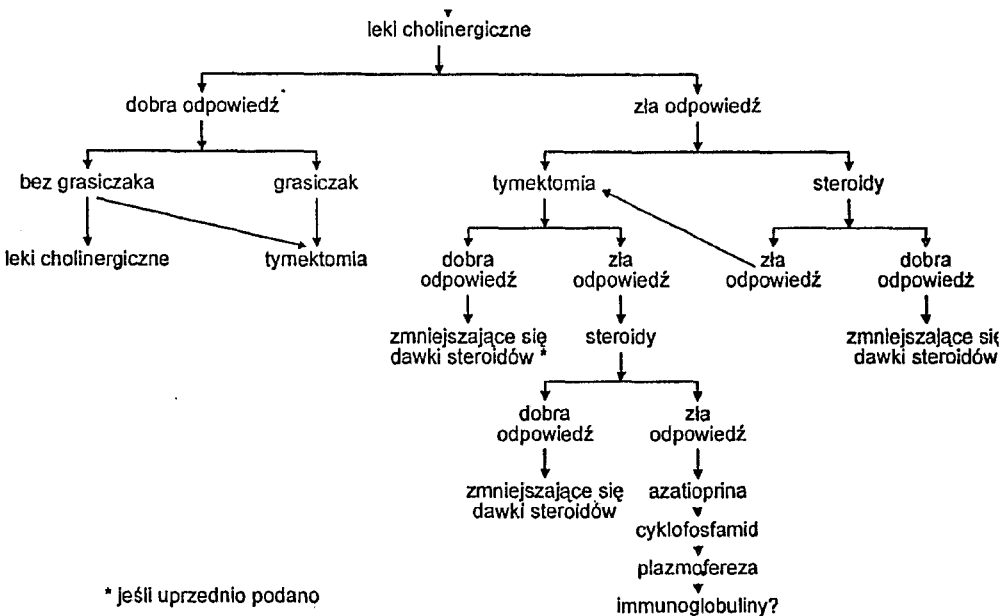
W ciężkich przypadkach miastennii, a przede wszystkim w przełomach miastennicznych stosuje się leczenie plazmaferezą. Mechanizm tego leczenia polega na usunięciu choremu osocza zawierającego przeciwciała blokujące receptory ACh i zastąpienia go osoczem dawcy. Aby plazmafereza była skuteczna należy wymienić 2-4 litry osocza podczas każdego zabiegu (około 5% wagi ciała). Zazwyczaj przeprowadza się serię 5 zabiegów. Oczywiście istnieją różne schematy tego leczenia. Ponieważ po uzyskaniu poprawy musimy liczyć się z tym, że nie będzie ona trwała i po pewnym czasie miano przeciwciał wzrośnie, po serii plazmaferez prowadzimy podtrzymujące leczenie immunosupresyjne. Należy też pamiętać, że sam zabieg niesie z sobą pewne ryzyko, a poza tym jest to leczenie kosztowne [3, 14].

Istnieje od niedawna możliwość leczenia immunoglobuliną (IgG), do której wskazania

są podobne, jak do leczenia plazmaferezami. Mechanizm działania IgG w miastennii jest dotąd nie wyjaśniony [7], nie stwierdzono też stałego i wyraźnego obniżenia miana przeciwciał w czasie tego leczenia. Mimo tego w wielu przypadkach opornych na inne metody leczenia uzyskuje się za pomocą IgG pożądany efekt u około 70% chorych [1]. IgG podaje się dożylnie, w dawce 400 mg/kg/die zwykle przez 5-6 dni. W niektórych ośrodkach prowadzi się potem leczenie podtrzymujące podając IgG raz w miesiącu przez pół roku. Jest to leczenie w porównaniu z plazmaferezami łatwe (lek podaje się dożylnie) i stosunkowo bezpieczne, ale jeszcze kosztowniejsze. Orientacyjne dawki omawianych leków podaje tabl. 2.

Leczenie miastennii wymaga dużego doświadczenia, a wybór sposobu leczenia jest często trudny. Dlatego podaję przykład schematu postępowania i wyboru leczenia miastennii w nowo rozpoznanych przypadkach, zdając sobie sprawę, że są to tylko ogólne propozycje postępowania (tabl. 3).

Tablica 3. Schemat leczenia miastennii (nowo rozpoznane przypadki). Modyfikacja H. Strugalskiej według schematu A.P. Galdiego. A.F.P. 1978, 17, 102



Ogólne zasady leczenia miastonii, o których powinno się pamiętać - to wybór leków dających u konkretnego chorego dobry efekt immunosupresyjny (najlepiej kontrolowany mianem przeciwciał, co nie jest jeszcze możliwe w Polsce), przy czym leki te powinny być mało toksyczne i dzięki temu nadawać się do przewlekłego leczenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Arsura E.: Experience with intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1989, 53, suppl., S170-S179.
2. Badurska B., Ryniewicz B., Strugalska H.: Immunosuppressive treatment for juvenile myasthenia gravis. *Eur. J. Pediatr.* 1992, 151, 215-220.
3. Comelio F., Antozzi C.: Immunosuppressive treatments. Their efficacy on myasthenia gravis patients outcome and on the natural course of the disease. W: Penn A. i wsp. (red.): *Myasthenia gravis a. related disorders.* Ann. NY Acad. Sci. 1993, 681, 594-602.
4. Drachman D.B.: How to recognize an antibody-mediated autoimmune disease: criteria. W: Waksman B.H. (red.): *Immunologic mechanisms in neurologic and psychiatric disease.* Vol. 68 of Research Publ. Raven Press, New York 1990, 183-186.
5. Drachman D.B.: Myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.* 1994, 330, 1797-1810.
6. Drachman D.B., McIntosh K.R., Reim J., Balcer L.: Strategies for treatment of myasthenia gravis. W: Penn A. i wsp. (red.): *Myasthenia gravis a. related disorders.* Ann. NY Acad. Sci. 1993, 681, 515-528.
7. Dwyer J.M.: Manipulating the immune system with immune globulin. *N. Engl. J. Med.* 1992, 326, 107-116.
8. Emeryk B., Strugalska M.: Ocena metod leczenia miastonii na podstawie materiału Kliniki Neurologicznej w Warszawie. *Neur. Neurochir. Pol.* 1970, 20, 347-354.
9. Emeryk B., Strugalska H.: Evaluation of results of thymectomy in myasthenia gravis. *J. Neurol.* 1976, 211, 155-168.
10. Emeryk B., Rowińska K., Nowak-Michalska T.: Do true remissions in myasthenia really exist? An electrophysiological study. *J. Neurol.* 1985, 231, 331-335.
11. Engel W.K.: Myasthenia gravis. *Ann. Intern. Med.* 1974, 81, 225-231.
12. Grob D., Brunner N.G., Namba T.: The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. *Ann. NY Acad. Sci.* 1981, 377, 652-669.
13. Maggi G., Casadio C., Cavallo A., Cianci R., Molinatti M., Ruffini E.: Thymectomy in myasthenia gravis. Results of 662 cases operated upon 15 years. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.* 1989, 3, 504-511.
14. Matell G.: Immunosuppressive drugs: azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann. NY Acad. Sci.* 1987, 505, 588-594.
15. Mossman S., Vincent A., Newsom-Davis J.: Myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibody: a distinct disease entity. *Lancet* 1986, 1, 116-119.
16. Oosterhuis H.J.G.H.: *Myasthenia gravis.* Churchill Livingstone, Edinburgh 1984.
17. Owczarek E., Emeryk-Szajewska B., Strugalska-Cynowska M.: Wyniki leczenia miastonii pulsami metylprednizolonu. *Doniesienie wstępne.* *Neur. Neurochir. Pol.* 1995, 29, 651-661.
18. Seybold M.E., Lindstrom J.M.: Myasthenia gravis in infancy. *Neurology* 1981, 31, 476-480.
19. Sommer N., Willcox N., Beeson D., Newsom-Davis J.: Myasthenic thymus and thymoma are selectively enriched in acetylcholine receptor-reactive T cells. *Ann. Neurol.* 1990, 28, 312-319.
20. Warmolts J.R., Engel W.K.: Benefit from alternate-day prednisone in myasthenia gravis. *JAMA* 1972, 286, 17-20.

*Adres: Prof. Barbara Emeryk-Szajewska, Klinika Neurologiczna AM,
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa*