

МІАСТЕНІЯ. Guidelines.

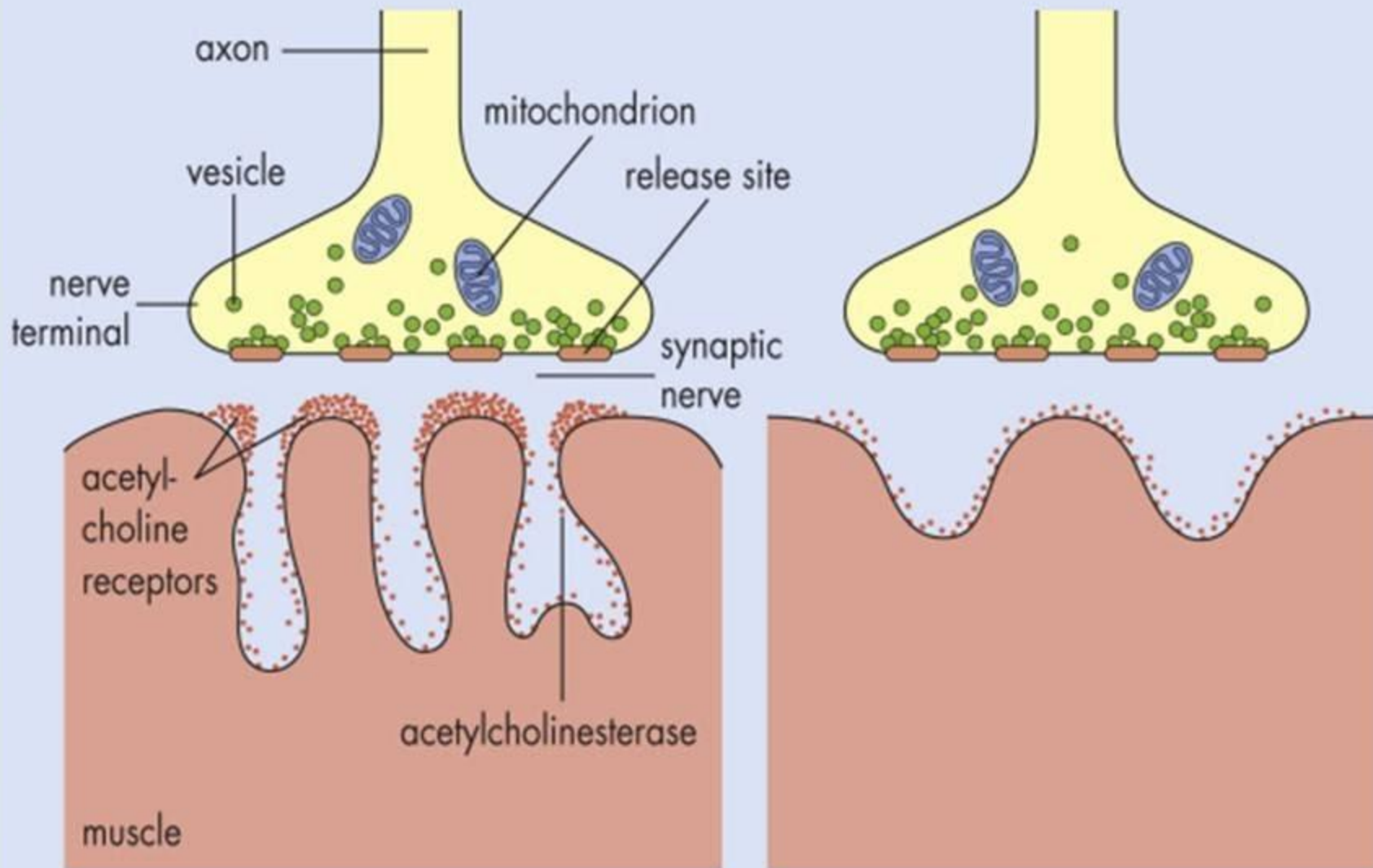


**Завідувач кафедри неврології та нейрохірургії ІФНМУ
д.м.н., професор Гриб В.А.**

NEUROMUSCULAR JUNCTIONS

NORMAL

MYASTHENIA GRAVIS



Клініка / основа

**поява / посилення слабкості
після фізичного навантаження**

сухожилльні рефлекси,

чутливість не змінюються



2016



Journal List > Neurology > PMC4977114



Neurology®

THE MOST WIDELY READ AND HIGHLY
CITED PEER-REVIEWED NEUROLOGY JOURNAL

The Official Journal of the American Academy of Neurology

Neurology. 2016 Jul 26; 87(4): 419–425.

PMCID: PMC4977114

doi: [10.1212/WNL.0000000000002790](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002790)

International consensus guidance for management of myasthenia gravis

Executive summary

[Donald B. Sanders, MD, [✉]*](#) [Gil I. Wolfe, MD, *](#) [Michael Benatar, MD, PhD,](#) [Amelia Evoli, MD,](#) [Nils E. Gilhus, MD,](#) [Isabel Illa, MD,](#) [Nancy Kuntz, MD,](#) [Janice M. Massey, MD,](#) [Arthur Melms, MD,](#) [Hiroyuki Murai, MD,](#) [Michael Nicolle, MD,](#) [Jacqueline Palace, BM, DM,](#) [David P. Richman, MD,](#) [Jan Verschuuren, MD,](#) and [Pushpa Narayanaswami, MBBS, DM*](#)

[Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) ►

Історія питання

- Вперше клінічні описи зроблені англійським лікарем T. Willias (1672).
- Зв'язок міастенії з тимомою і гіперплазією виличкової залози встановлена Weigert (1901) і Buzzard (1905).
- Антихолінестеразні середники (фізостигмін, потім - неостигмін) почали застосовувати з 1934.
- Лікування преднізолоном - з 1970 (Warmolts, Whitaker).
- В 1973 була виявлена дисфункція ацетилхолінових рецепторів (Fambrough, Drachman, Satyamurti).
- Азатиоприн - з 1968,
- плазмаферез - з 1976,
- в/в імуноглобулін - з 1989.

Міастенія (MYASTHENIA GRAVIS) хвороба Ерба-Гольдфлама-Джолі Етіочинники, маркери

- аутоімунне нервово-м'язове захворювання
- Основа - аутоагресія гуморального імунітету щодо елементів **нервово-м'язового СИНАПСУ**

Маркери / антитіла

- Seropositive versus Seronegative
 - AChR antibodies
 - No AChR antibodies but MuSK antibodies
 - Additional antibodies – titin, Ryanodine, LRP4
 - NO antibodies identified



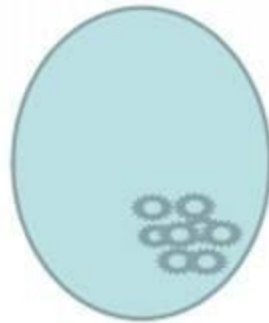
Значення маркерів

- Мішень імунної атаки - не ацетилхолінові рецептори в синапсах, а «м'язовоподібні» (міоїдні) клітини самої виличкової залози. Продукція антитіл до **ацетилхолінових рецепторів (AChR)** - **результат помилкової спрямованості імунної відповіді**

Роль тимусу

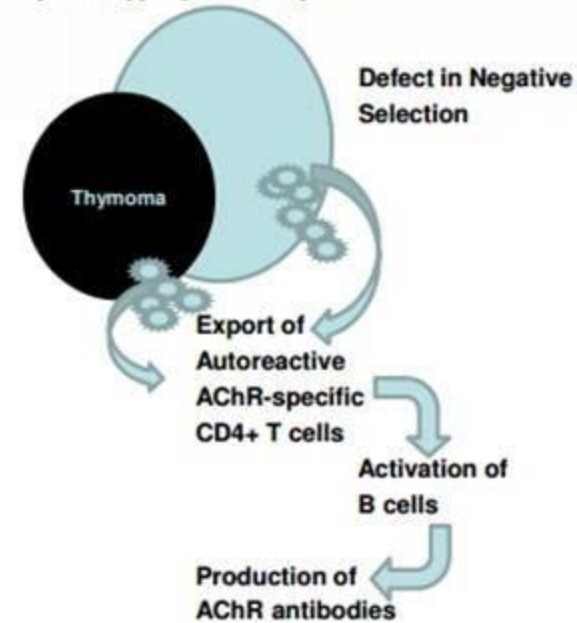
Role of the Thymus

Normal Thymus Gland



AChR-specific T cells targeted and deleted before accessing peripheral circulation

- Break in tolerance:
 - Genetic polymorphism
 - Hormonal Influences
 - Thymic Hyperplasia/Thymoma



(Mays & Butts, 2011)

антитіла до АцХР – «+», тоді

МІАСТЕНІЯ серопозитивна:

- у 80-85% з генералізованою формою
- у 70% з очною формою

антитіла до АцХР - «-», тоді

МІАСТЕНІЯ серонегативна:

- у 20-15% з генералізованою формою
- у 30% з очною формою

■ І ведеться пошук інших антитіл

- Тітін є предиктором тимусної епітеліальної пухлини (чутливість 69–80%, специфічність 90–100%).

- Наявність антитіл до титіну, RyRs асоційовано з важким перебігом міастенії з можливим розвитком міозиту і/або міокардиту.

Етіологія

Точні причини аутоімунних процесів при міастенії невідомі, але безсумнівне значення має:

- аномалії вилочкової залози (гіперплазія і неоплазія), особливо у пацієнтів з антитілами до:
 - АцХР (90%),
 - титіну (90%)
 - ріанодінових рецепторів (37%)
- генетична схильність.

Аномалії вилочкової залози

- Гіперплазія вилочкової залози – до 40 років
- Неоплазія - після 40 років

МІАСТЕНІЯ характеризується

- Відсутністю уніфікованої технології верифікації антитіл, крім γ -субодиниці АцХР
- Значимими для міастенії є позасинаптичні антигени (тітін), постсинаптичні антигени (LRP4) і **неспецифічні антигени з розвитком супутніх аутоімунних захворювань** (найчастіше – патологія щитоподібної залози).

Не виявлено прямої кореляції між титром антитіл до АцХР і вираженістю м'язової слабості.

Сприяючі чинники виникнення

- **Сімейні випадки міастенії**

- генетична схильність – 5%

- **Індукована прийомом препаратів**

- D-пеніциламін (купреніл)

- **Інші аутоімунні захворювання**

- Захворювання щитоподібної залози

- ЦД 1 тип

- Ревматоїдний артрит

- СЧВ

- БАС

- **Гормональний статус**

- Вагітність

- Післяродовий період

Grob et al., 2008; Mays et al., 2011

Маркери - антитіла при міастенії

- **Acetylcholine Receptor (AChR) Antibodies:**
 - Found in 90% with **generalized MG**
 - Found in 70% with **ocular MG**
 - Synthesis of AChR antibodies is regulated by AChR-specific T-helper cells (CD4) which react primarily with the α subunits of the receptor

Якщо AChR > N - Міастенія, серопозитивна до AChR

- **Anti-MuSK Antibodies (10%)**
 - postsynaptic membrane expresses muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK)
 - present as an antigen in 38 to 50 % of patients with **generalized MG** who are AChR antibody negative

Якщо MuSK > N - Міастенія, серопозитивна до MuSK

Якщо AChR і MuSK = abs – Міастенія, подвійно

серонегативна

- **LRP4 - Low-density lipoprotein receptor-related protein 4**
- **Muscle protein antibodies** **Може, й інші???**
 - Striated muscle antigens - titin
 - Ryanodine & ryanodine receptors (RyR)

ІНШІ аутоантитіла:

- **ColQ** - колаген Q
- **CRMP5** - дигідропірімідиназа-асоційований протеїн-5
- **GAD** - декарбоксилаза глутамінової кислоти
- агрину
- **CASPR2** - contactin-associated protein like-2
- **SOX1** – маркер дрібноклітинного раку легень
- **AchR** /низькоафінні/ (не виявляються звичайним методом) -
генералізована форма - 66%
- очна форма – 50%
- **MuSK** /низькоафінні/ (не виявляються звичайним методом)
– 8 – 13%

Епідеміологія

На основі 55 досліджень 1950 – 2007 рр:

- захворюваність – 5,3 / 1 млн населення/рік
- поширеність – 77,7 / 1 млн населення

Carr A. S. et al. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis // BMC Neurol. – 2010. – № 18 (10). – P. 46–47.

Початок - в будь-якому віці

Умовно виділяють:

**Ранній
початок**



**Пізній
початок**

Переважно хворіють

Жінки

Чоловіки

Поширеність міастенії

у світі – 77 / 1 млн

або 7,7 / 100 тис

**Клінічна класифікація міастенії за класом
(MGFA - Myasthenia Gravis Foundation of America, 2001)**

Клас I	Очна форма. Слабкість очних м'язів. Може бути слабкість закриття очей. Сила решта м'язів нормальна.
Клас II	Легка м'язова слабкість (крім очних м'язів). Може супроводжуватися слабкістю очних м'язів будь-якої вираженості.
II - A	Домінує слабкість мускулатури кінцівок і/або аксиальної мускулатури. Може супроводжуватися МЕНЬШ вираженою слабкістю орофарингеальної мускулатури.
II - B	Домінує ураження орофарингеальної мускулатури і/або дихальної мускулатури. Може також включати МЕНЬШ виражене АБО ЕКВІВАЛЕНТНЕ ураження мускулатури кінцівок і/або аксиальної мускулатури.
Клас III	Помірна м'язова слабкість (крім очних м'язів). Може супроводжуватися слабкістю очних м'язів будь-якої вираженості.
III - A	Домінує слабкість мускулатури кінцівок і/або аксиальної мускулатури. Може супроводжуватися МЕНЬШ вираженою слабкістю орофарингеальної мускулатури.
III - B	Домінує ураження орофарингеальної мускулатури і/або дихальної мускулатури. Може також включати МЕНЬШ виражене АБО ЕКВІВАЛЕНТНЕ ураження мускулатури кінцівок і/або аксиальної мускулатури.
Клас IV	Виражена м'язова слабкість (крім очних м'язів). Може супроводжуватися слабкістю очних м'язів будь-якої вираженості.
IV - A	Домінує слабкість мускулатури кінцівок і/або аксиальної мускулатури. Може супроводжуватися МЕНЬШ вираженою слабкістю орофарингеальної мускулатури.
IV - B	Домінує ураження орофарингеальної мускулатури і/або дихальної мускулатури. Може також включати МЕНЬШ виражене АБО ЕКВІВАЛЕНТНЕ ураження мускулатури кінцівок і/або аксиальної мускулатури.
Клас V	Інтубація супроводжується або не супроводжується механічною вентиляцією, крім рутинного післяопераційного ведення. При використанні назогастрального зонду без інтубації пацієнтів відносять до класу IV - B.

Чому очна форма – ізолювана

Екстраокулярні м'язи є більш
уразливими при міастенії

- Як ізолюване ураження окорухових м'язів, так і первинне їх залучення при генералізованій формі міастенії пояснюється:
 - меншою виразністю складок постсинаптичних мембран,
 - меншою кількістю АцХР і моторних одиниць,
 - низькою експресією регуляторних факторів комплементу, тому ймовірність аутоагресії є високою.

Диференціальна діагностика

- Синдром Ламберта-Ітона
- Ботулізм, дифтерія, отруєння ФОС, укуси павука «Чорна вдова»
- Транзиторна неонатальна міастенія
- Вроджені міастенічні синдроми
 - - Вроджена міастенія
 - - Синдром повільних каналів
- Розсіяний склероз, БАС
- Синдром Гійєна-Барре (Міллера-Фішера)
- Міопатія (e.g. Грефе – окулофарингеальна)
- Астенія, депресія, неврози
- Гліома стовбура мозку
- Інсульт
- Гіпокаліємія, гіпофосфатемія

Діагностичні тести

- **КЛІНІКА**

- **патологічна втомлюваність**

- **динамічність симптоматики**

Діагностичні тести

- Едрофоній (~ прозерин)
- Тест «мішок з льодом» (не рандомізовані дослідження на 156 пацієнтах)

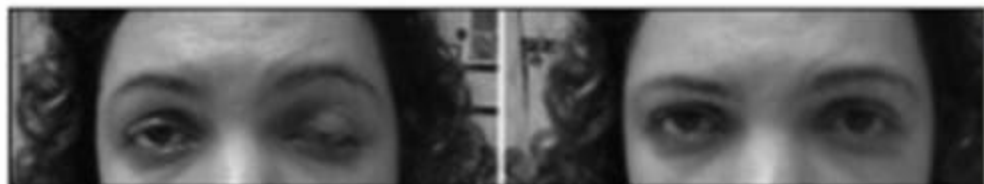


Fig 1. Before the ice pack test (left) and immediately after the ice pack test (right).



Fig 2. Before the ice pack test (left) and immediately after the ice pack test (right).

Діагностичні тести

■ Серологічні тести антитіла до

- ацетилхолінових рецепторів
 - м'язової специфічної тирозинкінази
 - білку-4, пов'язаному з рецепторами ЛПНЦ
 - ріанодінових рецепторів
 - тітіну
1. **AChR**
 2. **MuSK**
 3. **LRP4**
 4. **Ryanodine**
 5. **Titin**



Діагностичні тести

■ Електродіагностика

- Міастенічні стандартні тести
- SFEMG

■ Дослідження переднього середостіння

- КТ
- МРТ

Лікування



Лікування

Інгібітори холінестерази + **препарати калію** (**не панангін, аспаркам** – містять магній)

При загостренні - імунотерапія (ПФ, ВВІГ)

Кортикостероїди, цитостатики

Тимектомія, променева терапія

Іноді необхідна тривала, часто пожиттєва імуносупресивна терапія

Відносні протипокази до АХЕ

- - бронхіальна астма
- - виражений атеросклероз (ІХС, ІМ)
- - епілепсія

З даних Кохрейнівської бібліотеки: Порівняли ефективність плазмаферезу, ІГЛП.

- Для лікування загострень міастенії:

Ефективність ІГЛП = плазмаферезу
(клас доказовості I; рівень рекомендацій A).

- З позиції побічних ефектів:

ІГЛП > ПФ
(клас доказовості I)

Review Article
Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis: Putting into practice
Authors


- Hiroyuki Murai

• **First published:** 14 January 2015 [Full publication history](#)

• **DOI:** 10.1111/cen3.12180 [View/save citation](#)

• **Cited by:** 4 articles

Citation tools

•  [Crossref](#) 1

Вибір між PE і ВВІГ

Тривале застосування ВВІГ

- залежить від пацієнта.

Наприклад,

- **PE не може бути використаний** у пацієнтів з сепсисом, гіпопротеїнемією
- **ВВІГ – не використовують** при нирковій недостатності, гіперкоагуляції.
- ПФ є більш ефективним, ніж IVIg при MuSK-MG.
- Тривало ВВІГ застосовують при:
 - важкому перебігу
 - відсутності ефекту від стероїдів і / або імуносупресивних препаратів навіть при max дозах
 - рефрактерній М або для тих, у яких ІС протипоказані

Короткострокова терапія

■ Плазмаферез –

40-50 мл плазми на 1 кг маси тіла

■ Імуноглобулін людський простий

(0,4 г)/кг/добу (0,2 г – мінімальна доза)
впродовж 3–7 діб.

- БІОВЕН МОНО - 5% 50 мл (2,5г) і 25 мл

- БІОВЕН - 10% 50 мл (5г) і 25 мл

Маса хворого – 70 кг

- $70 \times 0,4 \text{ г} = 32 \text{ г}$ 5 г – 50 мл

32 г - x

x = 320 мл = 6 фл

EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases

EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases

Members of the Task Force: I. Elovaara^a, S. Apostolski^b, P. van Doorn^c, N. E. Gilhus^d, A. Hietaharju^e, J. Honkaniemi^f, I. N. van Schaik^g, N. Scolding^h, P. Soelberg Sørensenⁱ and B. Udd^j



Despite high-dose intravenous immunoglobulin (IVIG) is widely used in treatment of a number of immune-mediated neurological diseases, the consensus on its optimal use is insufficient. To define the evidence-based optimal use of IVIG in neurology, the recent papers of high relevance were reviewed and consensus recommendations are given according to EFNS guidance regulations. The efficacy of IVIG has been proven in Guillain-Barré syndrome (level A), chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (level A), multifocal mononeuropathy (level A), acute exacerbations of myasthenia gravis (MG) and short-term treatment of severe MG (level A recommendation), and some paraneoplastic neuropathies (level B). IVIG is recommended as a second-line treatment in combination with prednisone in dermatomyositis (level B) and treatment option in polymyositis (level C). IVIG should be considered as a second or third-line therapy in relapsing–remitting multiple sclerosis, if conventional immunomodulatory therapies are not tolerated (level B), and in relapses during pregnancy or post-partum period (good clinical practice point). IVIG seems to have a favourable effect also in paraneoplastic neurological diseases (level A), stiff-person syndrome (level A), some acute-demyelinating diseases and childhood refractory epilepsy (good practice point).


Імуносупресивна терапія

■ Кортикостероїди

- починати з 96 мг метипреду із поступовим зниженням дози (через день або щодня)
- починати з 8 – 16 мг метипреду із поступовим підвищенням дози (через день або щодня)

■ Цитостатики

- Азатиоприн (2-3 мг/кг/добу 2 р/д)
- Циклоспорин (3-5 мг/кг/добу 1-2 р/д)
- Циклофосфамід (3-5 мг/кг/добу 1-2 р/д)
- Метотрексат
- Рітуксимаб



Контроль кількості
тромбоцитів, лейкоцитів

Рефрактерна МІАСТЕНІЯ

Коли виникає

обмеження функціонування на фоні стероїдотерапії і не менше, ніж 2-х інших ІС препаратів в адекватних дозах, внаслідок важкого перебігу міастенії або побічної дії ліків.

■ При рефрактерній МІАСТЕНІЇ:

- 1 раз на 3 міс - ВВІГ або ПФ
- циклофосфамід
- ритуксимаб (даних за ефективність ще не достатньо).

МІАСТЕНІЯ

Ускладнення:

- МІАСТЕНІЧНИЙ КРИЗ (8-11%)
- ХОЛІНЕРГІЧНИЙ КРИЗ (92-89%)

Тактика:

- ШВЛ
- Відміна АХЕ препаратів
- Плазмаферез, ІГЛП,
- Гормонотерапія



Якщо хворий заінтубований:

- Відмінити АХЕ
- Продовжити препарати калію
- Продовжити кортикостероїди
- Продовжити імунномодуляцію (ПФ або ВВІГ)
- При відновленні сили в м'язах (3-5 днів):
 - прозерин 1,5-2 мл п/ш
 - спробувати переводити на самостійне дихання.
- Після цього - АХЕ (калімін) схемою.

Thymectomy effective in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: The MGTX trial

August 12, 2016 | James Roebker and Shaidah Deghan, MSc.



Share on Facebook



Tweet on Twitter



Journal of Thoracic Disease

[J Thorac Dis.](#) 2016 Oct; 8(10): E1375–E1378.

doi: [10.21037/jtd.2016.10.15](https://doi.org/10.21037/jtd.2016.10.15)

PMCID: PMC5107546

A crucial first randomized controlled trial of thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis

[Pierre R. Bourque](#)^{1,2,3} and [Jodi Warman Chardon](#)^{1,2,3,4}