

Miastenija ir Lambert-Eaton miasteninis sindromas, jų gydymo rekomendacijos ir ypatumai COVID-19 pandemijos metu

A. Klimašauskienė*
R. Bunevičiūtė**

**Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika, Neurologijos centras*

***Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Neurologijos centras*

Santrauka. Miastenija ir Lambert-Eaton (LEMS) miasteninis sindromas yra autoimuninės neurologinės ligos, kurios pasireiškia raumenų silpnumu ir patologiniu nuovargiu. Miastenija yra dažniausia neuroraumeninė liga, o LEMS – labai retas susirgimas. Abi ligos simptomaiškai gydomos acetilcholinesterazės inhibitoriais, LEMS – dar ir 3,4 diaminopiridinu ir amifampiridinu, o ilgalaikiam gydymui skiriami imunosupresiniai vaistai: gliukokortikoidai, azatioprinai, kiti imunosupresantai. Timektomija pacientams su timoma ir atrinktai grupei be timomos yra esminis gydymo metodas, taikomas sergant miastenija. Abiejų ligų paūmėjimui gydomi intraveniniais imunoglobulinais ar gydomosiomis aferezėmis. Miastenijos ir LEMS gydymą pandemijos metu rekomenduojama pradėti ir tęsti pagal bendras rekomendacijas. Jei pacientams skirta imunosupresantų, šis gydymas turėtų būti tęsiamas, nes nauda yra didesnė už galimą žalą. Gydymas imunosupresantais nutraukiamas tik išsivysčius sunkiai infekcijai.

Raktažodžiai: miastenija, Lambert-Eaton miasteninis sindromas, gydymas, COVID-19.

MIASTENIJOS PAPLITIMAS IR PATOGENEZĖ

Miastenija (angl. *Myasthenia gravis*, sunkioji miastenija) yra autoimuninė liga, kurios metu gaminami antikūnai prieš posinapsinės membranos struktūras.

Miastenija – dažniausia iš neuroraumeninių ligų. Ja serga, įvairių tyrimų duomenimis, 25–142 gyventojai iš 1 milijono [1], liga nepakankamai diagnozuojama. Pirmieji simptomai gali būti pastebėti bet kuriame amžiuje, tačiau išskiriami du susirgimų pikai: 20–30 m. amžiaus asmenys, tarp kurių vyrauja moterys, po to naujų susirgimų palaipsniui daugėja, kol pasiekiamas kitas pikas 50–60 m. amžiaus grupėje, tada jau liga kiek dažniau diagnozuojama vyrams [2]. Miastenijos atvejų daugėja, nes didėja sergančiųjų vyresniame amžiuje [3].

Liga žinoma jau labai seniai. Pirmą kartą miastenija galimai aprašyta 1685 m., o kaip atskira liga išskirta 1878 m.

Adresas:

*Aušra Klimašauskienė
VUL Santaros klinikų Nervų ligų skyrius
Santariškų 2, LT-08661 Vilnius
El. paštas ausra.klimasauskiene@santa.lt*

W. Erb ir 1893 m. S. Goldflam. Miastenijos autoimuninė prigimtis galutinai įrodyta tik 1973 m. (J. Patric, V. Lennon, A. Engel darbai) [4].

Pagrindiniai antikūnai, kurie nustatomi, sergant miastenija, yra antikūnai prieš acetilcholino receptorių (AChR) – 85 % atvejų, iš likusiųjų atvejų iki 50 % randami antikūnai prieš raumenims specifinę tirozino kinazę (angl. *muscle-specific tyrosin kinase*, MuSK), baltymą, kuris yra svarbus AChR susigrupavime ir reikalingas jų funkcijai palaikyti [3, 5, 6]. Taip pat jau nustatomi antikūnai prieš agrino receptorių LRP4 (su žemo tankio lipoproteino receptoriumi susijusį 4-tą proteiną), molekulę, kuri sudaro junginį su MuSK [7]. Antikūnų prieš AChR gamyba siejama su užkrūčio liaukos (*gl. thymus*) pažeidimu, nes po timektomijos pagerėja miastenijos simptomai, o histologiniai pakitimai, pašalinus čiobrialiaukę pacientams, sergantiems miastenija, – dažni [8]. Timoma yra diagnozuojama 10 % sergančiųjų, kitais duomenimis, net 15–20 % atvejų. 80 % likusių pacientų pooperacinės medžiagos histologinio tyrimo metu nustatoma limfoidinių folikulų hiperplazija su aktyviais germinatyviniais centrais [9, 10]. Antikūnai, kurių gamyba indukuojama užkrūčio liaukos patologijos, kryžmiškai jungiasi prie AChR, blokuoja jų veikimą, o

prisijungus komplementui, dėl imuninio uždegimo įvyksta AchR destrukcija, pakinta sinapsės struktūra (mažėja receptorių, plėtėja sinapsinis plyšys) [3, 11].

Miastenija su anti-MuSK serga 2,9 asmens iš milijono, per metus registruojama 0,3 atveju milijonui gyventojų. Miastenija su anti-LRP4 sudaro tik maždaug pusę anti-MuSK miastenijos atvejų [11, 12].

Sergant miastenija, pažeista sinapsė ne visada praleidžia nervinį impulsą ir, jei tokių sinapsių raumenyje atsiranda daug, pastebime miastenijos simptomus: raumenų silpnumą ir patologinį nuovargį, kuris pasireiškia praeinančiais paralyžiais.

MIASTENIJOS KLINIKA IR DIAGNOSTIKA

Dažniausiai miastenija prasideda akių simptomais – tai asimetriška ptozė, dvejinimasis, akių judesių sutrikimas iki oftalmoplegijos. Akių simptomai stebimi 60 % pacientų, o 20 % visų sergančiųjų liga pasireiškia tik ptoze ir dvejinimusi, t. y. akių miastenija. Orofaringinių raumenų silpnumas prasideda kiek vėliau ligos eigoje – kliniškai stebime rijimo sutrikimus, dizartrią, disfoniją. Griaučių raumenų nusilpimas yra dar vėlesnis požymis, proksimaliniai raumenys nukentčia labiau negu distaliniai, o rankų – labiau negu kojų. Tipiškas miastenijos požymis yra silpnumo padidėjimas fizinio krūvio metu, o pailsėjus jėga pagerėja. Pavyzdžiui, kalbant balsas pradeda duslėti, kol visai išnyksta.

Simptomai apsiriboja motorine sistema, jutimų sutrikimų, skausmų, sausgyslių refleksų pakitimų, autonominės nervų sistemos pažeidimo požymių nebūna. Taip pat nėra vienas iš trijų pagrindinių antikūnų nereaguoja su širdies raumenu, nors yra stebėta širdies pažeidimo simptomų – miozitas, laidumo sutrikimai [3, 11].

Miastenija diagnozuojama pagal simptomus ir požymius, atlikus ritminę stimuliaciją ir patvirtinus laidumo sutrikimą neuroraumeninėje jungtyje (nustatomas dekrementas > 8–10 %, tai – raumens atsako sumažėjimas, stimuliuojant nervą impulsų serija), bei nustačius antikūnų prieš AchR kraujo serume (80–90 % atvejų), rečiau – prieš MuSK ir labai retai – anti-LRP4, jei yra galimybių juos iširti. Visiems pacientams atliekama krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija, ieškant timomos [3].

Miastenija skirstoma pagal sunkumą (senoji, iki šiol taikoma klasifikacija pagal Osserman), o gydymo taktikai pasirinkti padeda jos suskirstymas į potipius. Skiriami šie skirtingos eigos variantai [11]:

1) Ankstyvos pradžios miastenija su antikūnais prieš AchR. Susergama iki 50 m. amžiaus, šioje grupėje vyrauja moterys, moterų ir vyrų santykis – 3:1. Histologiškai dažna čiobrialiukės folikulų hiperplazija, timektomijos rezultatai būna geri [2].

2) Vėlyvos pradžios miastenija su antikūnais prieš AchR. Susergama po 50 m. amžiaus. Užkrūčio liaukos hiperplazija diagnozuojama retai, timektomija nepagerina ligos eigos.

3) Miastenija, susijusi su timoma. Šiuo atveju tai – paraneoplazinis susirgimas. Beveik visada nustatomi antikūnai prieš AchR, o pacientams su timoma, bet be miastenijos simptomų, taip pat gali būti nustatomi anti-AchR.

4) Miastenija su antikūnais prieš MuSK. Suserga suaugę asmenys, labai retai – vaikai. Čiobrialiukės pokyčių nenustatoma, timektomija šiems pacientams – neefektyvi. Pagrindiniai simptomai, sergant miastenija su anti-MuSK, yra galvos ir orofaringinių raumenų silpnumas, nuo jo liga ir prasideda. Labai tipiškas požymis – liežuvio pažeidimas. Silpnumo svyravimai dieną būna nežymūs, galimos raumenų atrofijos [12].

5) Miastenija, susijusi su antikūnais prieš LRP4. Kliniškai stebimas akių raumenų silpnumas, lengvas griaučių raumenų silpnumas. Užkrūčio liaukos pakitimai atitinka amžinius.

6) Miastenija be nustatytų antikūnų. Tai pagal klinikinę išraišką – heterogeninė grupė. Visada reikėtų svarstyti kitų raumeninių ar ne raumeninių susirgimų galimybę.

7) Akių miastenija. Šios grupės pacientams stebimas tik akių raumenų silpnumas, tačiau anksti ligos eigoje yra generalizacijos tikimybė.

MIASTENIJOS GYDYMAS

Miastenijos gydymas skiriamas į simptominių ir patogenetinių. Simptomus palengvina acetilcholinesterazės inhibitoriai, pagrindinis jų – piridostigmino bromidas („Mestinon“, „Kalimin“). Jo pradinė dozė yra 60 mg 4 kartus per parą, ją galima didinti iki 1 500 mg suminės dozės. Acetilcholinesterazės inhibitoriai padidina acetilcholino kiekį sinapsiniame plyšyje [10, 11, 13]. Jie yra mažiau efektyvūs, sergant anti-MuSK miastenija [12]. Vartojant didesnes dozes, būna šalutinių reiškinių dėl padidėjusio acetilcholino kiekio, kuris pasiekia muskarininius ir nikotininius receptorus. Tai – žarnyno hiper mobilumas (viduriavimas, pilvo skausmai), padidėjęs prakaitavimas, padidėjusi sekrecija žarnyne ir bronchuose, bradikardija, fascikuliacijos, mėšlungiai. Šalutiniams reiškiniams mažinti siūloma atropino, loperamido. Gydymą acetilcholinesterazės inhibitoriais galima saugiai tęsti neribotą laiką. Šių vaistų gali užtekti, jei simptomai yra lengvi [11, 13]. Nors vaistų poveikis – akivaizdus, pagal formalius reikalavimus, įrodymai tėra IV klasės – tai geros praktikos nuoroda [13].

Patogenetinis miastenijos gydymas – imunosupresija. Jis skiriamas visada, kai nepakankamai pagerėja, taikant acetilcholinesterazės inhibitorius. Pradedama nuo gliukokortikoidų, plačiausiai skiriamas prednizolonas, rečiau – metilprednizolonas. Sunkesniais atvejais pradedama nuo 0,75–1 mg/kg per dieną, t. y. 60–80 mg per parą, o mažinama pasiekus remisiją maždaug po 4–16 savaičių iki mažiausios efektyvios. Pagerėja per 2–6 savaites. Kartais siūloma taikyti prednizoloną kas antrą dieną, siekiant sumažinti šalutinius reiškinius, tačiau toks dozavimo režimas netinka sergantiesiems cukralige (sunkiai kontroliuojami gliukemijos svyravimai), be to, dienomis be vaisto raumenų jėga gali būti gerokai silpnesnė. Tokiomis dienomis siūlo-

ma skirti mažą prednizolono dozę (5–10 mg). Jei prognozuojama, kad reikės ilgalaikės imunosupresijos arba šalutiniai prednizolono reiškiniai yra ryškūs, o palaikomoji dozė – didelė, pridedama azatioprino 2–3 mg/kg per parą. Tokia gydymo schema pagal įrodymus gali būti pateikta kaip A lygio rekomendacija [13]. Steroidus taupantis azatioprino efektas tikėtinas po 3–12 mėn. Gliukokortikoidų ir azatioprino derinys yra efektyvus beveik visiems sergantiems miastenija [11].

Be azatioprino, imunosupresijai naudojami metotreksatas, ciklofosfamidai, ciklosporinas, mikofenolio mofetilis (Lietuvoje miastenijai gydyti neregistruoti), retai – kiti. Šiuos vaistus galima rinktis, jei pirmo pasirinkimo imunosupresantai yra neefektyvūs. Metotreksatas neturi įrodymų miastenijos atveju, ciklosporinas – labai toksiškas, o ciklofosfamidai skirtinai, tik jei netoleruojami visi kiti vaistai – B lygio rekomendacija [13]. Mikofenolato mofetilis mažai iširtas sergant miastenija [10, 11, 13]. Sunkiais atvejais, kai gydymas įprastiniais imunosupresantais būna neefektyvus, skiriama rituksimabo [14]. Svarstoma, kad rituksimabą galima būtų rekomenduoti pasirinkimui kaip antros eilės vaistą imunosupresijai, tačiau neužtenka įrodymų [11]. Jis kelių atvirų ir nekontroliuojamų tyrimų metu buvo efektyvus, gydant anti-MuSK miasteniją, kas yra svarbu, nes būtent šiems pacientams neretai nepagerėja skiriant pirmos eilės vaistus [11, 15].

Kadangi viena pagrindinių miastenijos patogenetinių grandžių yra užkrūčio liaukos patologija, timektomija buvo pradėta taikyti kaip vienas gydymo metodų. Atliktų tyrimų duomenimis, tarp pacientų po timektomijos dažnesnės būna remisijos, retesni pablogėjimai, jų ilgalaikė prognozė geresnė. Atlikus timektomiją, pasiekama geresnių rezultatų, nei taikant tik konservatyvius gydymo metodus, kaip acetilcholinesterazės inhibitorius, imunosupresantus ar gydomasias aferezes [16]. Timektomija, siekiant geresnės miastenijos simptomų kontrolės, mažesnių vaistų dozių rekomenduojama visiems, jei nustatoma timoma, ir jaunesniems, jei yra generalizuota miastenija su antikūnais prieš AchR. Ji turėtų būti atlikta stabilizavus paciento būklę, remiantis miastenijos patogenezę – labai ilgai nelaukiant. Miastenijos su antikūnais prieš MuSK atveju timektomijos vertė nepatvirtinta, ji neturėtų būti rekomenduojama. Amžiaus riba, iki kurios rekomenduojama atlikti timektomiją, kito, šiuo metu tai – 60 m., vyresniems jos nauja yra abejotina [13, 17].

Refrakterinės miastenijos atveju tiriami nauji vaistai – ekulizumabas, efgartigimodas. Naujausios tyrimų kryptys – paieškos veiksmingų medžiagų, kurios moduluotų AchR antikūnus, veikėtų B limfocitus, indukuotų imuninę toleranciją, veikėtų mikroRNR ir įgimtą imunitetą [18].

MIASTENINĖ KRIZĖ IR JOS GYDYMAS

Sergant miastenija, galimi ryškūs pablogėjimai, kai raumenų silpnumas pradeda greitai (per kelias dienas ar savaites) didėti. Kliniškai stebima nusvirusi galva, išsekantis ir (ar) nesuprantamas balsas, ap sunkintas rijimas, pacientas

sunkiai pakelia rankas, nepaeina, paviršutiniškai kvėpuoja. Miastenijos pablogėjimas, kai pacientas nebegali be mechaninės pagalbos nuryti ir (ar) kvėpuoti, vadinamas miastenine krize (MK).

Krizės ir pablogėjimai labiausiai tikėtini per pirmuosius metus nuo susirgimo pradžios. 70 % pacientų sunkūs pablogėjimai išrinka per pirmus sirgimo metus, o per trejus – 85 % visų pacientų. Jų priežastys pirmiausia yra nepakankamas gydymas – 41 % atvejų, gydymo režimo nesilaikymas – 23 % atvejų, infekcijos – dar 23 % atvejų ir šalutinis vaistų poveikis – 13 %. Krizės išrinka 15–20 % sergančiųjų miastenija, dauguma atvejų diagnozuojami per pirmuosius dvejus metus. Mirštamumas, ištikus MK, iki šiol siekia 3–8 %. MK rizikos veiksniai yra didesnis nei 40 m. paciento amžius, trumpa sunkios ligos anamnezė, timoma [19].

Kvėpavimo nepakankamumas MK metu vystosi dėl diafragmos ir pagalbinių kvėpuojamųjų raumenų silpnumo. Dirbtinės plaučių ventilacijos taip pat gali prireikti dėl orofaringinių raumenų silpnumo, stridoro dėl balso klosčių parėzės, hipersekrecijos [20].

Gydamosios aferezės – pasirinkimo metodas (ekspertų nuomone), esant MK ir sunkiam pablogėjimui (gresiančiai krizei). Vis tik reikalaujamų įrodymų šis metodas neturi pakankamai [21]. Atliekamos 5–6 pakaitinės gydamosios aferezės kas dieną arba kas antrą dieną, pakeičiant per 1 sesansą 2–4 l kraujo. Taip pat galima taikyti dvigubos filtracijos aferezės, imunoabsorbiciją. Intraveninių imunoglobulinų (IVIg) infuzijos taip pat skiriamos esant MK, dozė yra 0,4 g/kg per 3–5 dienas (iš viso iki 2 g/kg svorio) [22]. Savo efektyvumu jos yra lygiavertės gydamosioms aferezėms, tik pagerėjimo sulaukiama kiek vėliau [10, 13]. Gydymo IVIg privalumas – mažesni šalutiniai reiškiniai. Nėra pakankamai duomenų, įrodančių IVIg arba gydomųjų aferezinių pranašumą, bet vis tik yra tyrimų, kurie leidžia manyti, kad, esant sunkiai krizei, gydamosios aferezės – pranašesnės [23].

Esant MK arba sunkiam pablogėjimui (gresianti krizė), reikia keisti gliukokortikoidų dozę. Problema – gliukokortikoidai sukelia raumenų silpnumo padidėjimą 4–10 dieną po paskyrimo. Rekomenduojama pradėti gydymą 10–25 mg prednizolono dozę didinant kas antrą dieną po 10 mg iki 60–80 mg, o jei būklė sunki arba jau pradėta dirbtinė plaučių ventilacija, iškart skiriama 60–80 mg prednizolono. Jei pacientas jau ilgai vartojo prednizolono, dozė didinama iki 60–80 mg. Galima skirti metilprednizolono 60 mg kas 6–8 val. į veną, jei taikoma DPV arba netoleruojami geriamieji vaistai [19].

IVIg ir pakaitinės gydamosios aferezės, nors pagrindinė jų indikacija yra ryškus MG pablogėjimas ir MK, gali būti bandomos sunkios miastenijos atvejais ir nesant ryškaus pablogėjimo, kai geriamieji vaistai yra nepakankamai efektyvūs arba esama sunkių jų šalutinių reiškinų. Problema – pagerėjimai būna trumpalaikiai [21]. Pacientai, sergantys akių miastenija ir lengva generalizuota miastenija, po IVIg infuzijos dažniausiai nepagerėja. Taip pat gydamosios aferezės rekomenduojamos ruošiant pacientą timektomijai [10, 13].

Kaip skirti acetilcholinesterazės inhibitorius, esant MK, bendro sutarimo nėra. Jei pacientas nevartojo acetilcholinesterazės inhibitorių, skiriama 1 ml syntostigmino tirpalo (0,5 mg neostigmino) į veną arba į raumenis po 0,5–2,5 mg kas 1 valandą, maksimali paros dozė – 10 mg. Jei pacientas vartojo acetilcholinesterazės inhibitorių, galimas jų perdozavimas. Jis tikėtinas, jei viršyta 16 tablečių piridostigmino per parą dozė ir kartu su silpnumu yra išreikšti cholinerginiai reiškiniai, vadinamojo SLUDGE (angl. *salivation, lacrimation, urination, defecation, gastrointestinal distress, emesis*) sindromo požymiai (seilėtekis, ašarojimas, šlapimo nelaikymas, žarnyno hipermobilitumas, vėmimas). Dauguma ekspertų pasisako už tai, kad, pradėjus dirbtinę plaučių ventiliaciją (DPV), acetilcholinesterazės inhibitorius reikia nutraukti 48–72 valandoms [13, 19].

LAMBERT-EATON MIASTENINIS SINDROMAS

Lambert-Eaton miasteninio sindromo (LEMS) atveju nustatomi antikūnai prieš presinapsinius su įtampa susijusius kalcio kanalus (angl. *voltage gated calcium channels*, anti-VGCC), dėl ko sumažėja acetilcholino patekimas į sinapsinį plyšį [5]. Tai – retas susirgimas, miastenija yra 46 kartus dažnesnė nei LEMS. Jis daug dažniau diagnozuojamas vyrams, kurie sudaro 60–75 % sergančiųjų. 60 % atvejų jis yra susijęs su smulkialąstelinio plaučių vėžiu, nors jauniems asmenims ši sąsaja – retesnė. Dėl savo dažnos sąsajos su vėžiu, LEMS yra skirstomas į paraneoplastinį ir idiopatinį. Vidutinis susirgimo neparaneoplastiniu LEMS amžius yra 35 m., kai paraneoplastiniu – 58 m. [24].

LEMS KLINIKA IR DIAGNOSTIKA

Lambert-Eaton miasteninio sindromo klinika yra panaši į miastenijos, taip pat stebimas patologinis raumenų nuovargis, raumenų silpnumas be atrofijų, tačiau labiausiai nusilpusių raumenų pasiskirstymas yra kitoks. Vėlgi proksimaliniai raumenys nukentčia labiau nei distaliniai, tačiau, skirtingai nuo miastenijos, pirmiausia nusilpsta ne rankų, o kojų raumenys. Akių ir orofaringiniai raumenys pažeidžiami tik jau pažengus ligai, gerokai rečiau, nei sergant MG [25]. Skirtingai nuo miastenijos, po krūvio galimas labai trumpalaikis jėgos pagerėjimas. Sausgyslių refleksai pažemėja, jie gali pagyvėti po krūvio. Pacientai jaučia mialgijas, būna cholinerginės disautonomijos požymių: sausa burna, sumažėjęs prakaitavimas, posturalinė hipotenzija, impotencija [25]. Labai tikėtina, kad LEMS yra nepakankamai diagnozuojamas, ypač tarp sergančiųjų plaučių smulkialąstelinio vėžiu, nes simptomai aiškinami nusilpimu dėl vėžinio proceso ar vaistų, skiriamų vėžiui gydyti, šalutiniu poveikiu.

LEMS diagnozuojamas pagal klinikinius požymius. Tai – tipiška triada: proksimalinių raumenų silpnumas, pažemėję sausgyslių refleksai ir autonominė disfunkcija

[26]. Diagnozė patvirtina ritminė nervo stimuliacija, kurios metu nustatomas posinapsinio tipo laidumo sutrikimas neuroraumeninėje jungtyje (žemi raumens atsakai, stimuliuojant nervą, dekrementas > 8–10 % – raumens atsako sumažėjimas, stimuliuojant nervą impulsų serija, tačiau atsakai padidėja, o dekrementas išnyksta po krūvio arba stimuliuojant nervą didelio dažnio impulsų serija) [3, 27]. Antikūnų, anti-VGCC, radimas kraujo serume yra labai svarbus diagnostinis kriterijus, nes jie nustatomi net 85 % LEMS atvejų [28].

LEMS GYDYMAS

LEMS gydomas pagal tuos pačius principus, kaip ir miastenija, vaistai skiriami siekiant pagerinti nervinio impulso perdavimą neuroraumeninėje jungtyje – tai simptominis gydymas, o patogenetiniame gydyme, nepakankant simptominio, reikalingi imunomoduliuojantys vaistai [3]. Laidumą sinapsėje, sergant LEMS, pagerina piridostigminas, guanidinas, 4-aminopiridinas, 3,4-diaminopiridinas (3,4-DAP). Efektyviausias jų – 3,4-DAP (Lietuvoje neregistruotas). Jo molekulės prisijungia prie nuo įtampos priklausančių kalcio kanalų, jie ilgiau lieka atviri [29]. 2009 m. 3,4-DAP patvirtintas Europoje LEMS gydyti, o nuo 2010 m. rekomenduojamas kaip pirmo pasirinkimo vaistas simptominiame LEMS gydyme [30]. Naujausias vaistas – amifampridinas („Firdapse“) yra 3,4-DAP druska, gydyti juo pradama nuo 15–30 mg 3 kartus per dieną.

Guanidinas taip pat gerina laidumą neuroraumeninėje jungtyje, jis padidina acetilcholino išsiskyrimą į sinapsinį plyšį. Skiriamas ribotai, kadangi yra daug šalutinių reiškinų, tačiau tinka monoterapijai arba kartu su piridostigminu, jei netoleruojamas amifampridinas arba jo nėra. Rekomenduojamos dozės – iki 1000 mg per dieną.

Piridostigminas yra geriausiai toleruojamas iš visų acetilcholinesterazės inhibitorių. Jis taip pat rekomenduojamas simptominiame LEMS gydyme, dozė priklauso nuo efekto – nuo 30 iki 180 mg per dieną [31].

Jei simptominis gydymas nepakankamai efektyvus, o taip būna dažniausiai, pradedamas imunomoduliuojantis gydymas. Skiriama gliukokortikoidų, įprastai prednizolono, vartojimo schema ta pati, kaip sergant miastenija: pradedama nuo 1–1,5 mg/kg per dieną ir mažinama, pagerėjus paciento būklei. Taip pat gali būti skirta azatioprino: pradedant nuo 50 mg du kartus per dieną ir didinant iki 2–3 mg/kg dienos dozės [3, 31]. Šie abu vaistai įprastai vartojami Lietuvoje, kitose šalyse yra skiriama ir mikofenolato mofetilio bei ciklosporino.

Intraveniniai imunoglobulinai standartinėmis dozėmis rekomenduojami LEMS gydyti kaip pirmo pasirinkimo vaistas, jei jėga negerėja, tačiau jų efektas yra trumpalaikis [13, 31].

Gydamosios aferezės gali būti skiriamos kartu su kitu imunosupresiniu gydymu, jei nepavyksta pasiekti pakankamo simptomų pagerėjimo. Vėlgi rekomenduojama ta pati schema, kaip ir gydant miasteniją – 5 pakaitinės gydamosios aferezės [3].

Jei kiti imunosupresantai – neefektyvūs, skiriama rituksimabo 375 mg/m² kartą per savaitę 4 savaites, po to kartą per mėnesį kitus du mėnesius [14].

Tumoro pašalinimas, jei jis diagnozuotas, pagerina ligos simptomus [31].

PACIENTŲ, SERGANČIŲ MIASTENIJA IR LEMS, PRIEŽIŪROS REKOMENDACIJOS COVID-19 PANDEMIJOS METU

Bendra informacija

Koronaviruso liga 2019 (COVID-19) – naujojo koronaviruso sukeltas susirgimas, pažeidžiantis viršutinius kvėpavimo takus ir plaučius. Ligai būdingas karščiavimas, kosulys, dusulys, plaučių uždegimas, viduriavimas, skonio ir kvapų jutimų sutrikimai. Daliai pacientų naujasis virusas gali sukelti ūmų respiracinio distreso sindromą, pagal tai šis virusas ir pavadintas 2-uoju koronavirusu, kuris sukelia ūmų sunkų respiracinio distreso sindromą (angl. *severe acute respiratory distress syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2*). Virusas yra išplitęs beveik visose pasaulio šalyse, o specifinis gydymas šiuo metu dar nėra patvirtintas.

Nėra pakankamai duomenų, kaip COVID-19 infekcija veikia neuroraumeninių ligų eigą ir kaip neuroraumeninės ligos bei jų gydymas gali turėti įtakos imlumui SARS-CoV-2. Remiantis Pasaulio raumenų asociacijos (angl. *World Muscle Society*) pozicija, į didelės rizikos grupę susirgti sunkiu COVID-19 patenka pacientai, sergantys neuroraumeninėmis ligomis, jei:

- 1) diagnozuotas kvėpavimo raumenų silpnumas ir forsuota iškvėpimo gyvybinė plaučių talpa (angl. *forced vital capacity, FVC*) yra < 60 %;
- 2) diagnozuotas orofaringinių raumenų silpnumas;
- 3) pradėta dirbtinė plaučių ventiliacija ar taikomos pagalbinės kvėpavimo priemonės;
- 4) pažeistas širdies raumuo;
- 5) diagnozuotos neuroraumeninės jungties ligos, kurių eigą gali pabloginti infekcija;
- 6) kartu sergama cukriniu diabetu, nutukimu;
- 7) gydoma gliukokortikoidais ar imunosupresantais.

Neuroraumeninių ligų priežiūros taktika pandemijos metu skirtingose šalyse varijuoja. Toliau pateikiamos MG/LEMS gydymo gairės, remiantis apibendrintomis Pasaulio raumenų asociacijos, Tarptautinės MG/LEMS darbo grupės ir Britų neurologų asociacijos parengtomis rekomendacijomis [32–34].

Pacientai, kuriems skiriamas simptominis ir imunoterapinis miastenijos ar LEMS gydymas

1. Nėra įrodymų, kad acetilcholinesterazės inhibitorius piridostigminas ir 3,4-DAP didintų COVID-19 infekcijos riziką, todėl gydymas šiais vaistais turėtų būti tęsiamas, jei neatsiranda kitų kontraindikacijų.
2. Pacientai, vartojantys didesnes nei 20 mg prednizolono dozes per parą, priskiriami didelės COVID-19 infekci-

jos rizikos grupei, tačiau, esant aktyviai ligai, vaisto nutraukti nerekomenduojama, nes vertinama, kad paūmėjimo rizika – didesnė.

3. Pacientams, vartojantiems azatioprino, mikofenolato mofetilio, metotreksato su (be) prednizolonu, gydymas turėtų būti tęsiamas. Nors ir trūksta duomenų, ar šių vaistų vartojimas didina užsikrėtimo naujuoju koronavirusu ir jo komplikacijų tikimybę, manoma, kad rizika nėra didesnė nei vaisto nauda, slopinant autoimuninio proceso aktyvumą.
4. Rituksimabo ar okrelizumabo skyrimas didina imlumą virusinėms infekcijoms, tačiau daugeliu atvejų šis alternatyvus gydymas skiriamas sunkioms, refrakterinėms miastenijos ar LEMS formoms gydyti. Remiantis ekspertų rekomendacijomis, gydymas galėtų būti tęsiamas, jei nėra kitų alternatyvų ir vaisto nauda viršija riziką.

Miastenijos ir LEMS gydymas gydomosiomis aferezėmis ir intraveniniais imunoglobulinais

1. Šiuo metu nėra aiškių įrodymų, kad gydymas gydomosiomis aferezėmis ar IVIg padidina užsikrėtimo naujuoju virusu riziką. Indikacijos gydymui turi būti įvertintos individualiai, siekiant išvengti nebūtinų procedūrų skyrimo.
2. Kadangi, taikant IVIg infuzijas ir gydomasias aferezes, reikalingas reguliarus atvykimas į ligoninę ar hospitalizacija, rekomenduojama individualiai įvertinti regioninę COVID-19 paplitimą ir procedūrų tikslumą, naudoti ir rizikos santykį. Jei yra galimybė, rekomenduojama skirti poodines IVIg formas.
3. Gydomosios aferezės ar IVIg turi būti skiriami tik sunkaus ligos pablogėjimo metu, esant miastenei krizei, ar greitai progresuojant ligos simptomams, kai išskyla miasteninės krizės grėsmė.
4. Tais atvejais, kai gydomosios aferezės ar IVIg infuzijos skiriamos periodiškai kaip palaikomasis gydymas – jis turėtų būti tęsiamas, siekiant išvengti ligos pablogėjimo.

Kontrolinių kraujo tyrimų atlikimas pacientams, gydomiems imunoterapija

Būtinai kontroliniai kraujo tyrimai turi būti atliekami imunosupresinį gydymą gaunantiems pacientams ir pandemijos metu. Kraujas tyrimams turi būti paimtas kiek įmanoma sumažinant tiesioginių kontaktų su gydymo įstaigos personalu skaičių. Visus tyrimus reikėtų paimti vieno apsilankymo metu, rezultatai pranešami nuotoliniu būdu. Jei yra galimybė, kraujo mėginiai tyrimui gali būti paimti namuose.

Kada pradėti imunoterapinį gydymą miastenija ir LEMS sergantiems pacientams?

Esant aktyviai miastenei ar LEMS, gydymą piridostigminu, 3,4-DAP, prednizolonu, azatioprinu rekomenduojama

pradėti įprasta tvarka, siekiant išvengti ligos simptomų blogėjimo.

Jei epidemijos metu planuojama skirti B limfocitų skaičių mažinančius vaistus (rituksimabo, okrelizumabo), rekomenduojama įvertinti ligos blogėjimo ir užsikrėtimo naujuoju virusu riziką. Jei įmanoma, rekomenduojama atidėti imunoterapinį gydymą bent jau iki pandemijos piko pabaigos regione.

Miastenija ir LEMS sergančių pacientų priežiūra, užsikrėtus COVID-19

1. Daugumai COVID-19 infekuotų pacientų pasireiškia lengvi simptomai, todėl imunoterapinis gydymas turėtų būti tęsiamas.
2. Jei infekcijos fone miastenijos simptomai pablogėja, o infekcijos simptomai yra lengvi, gliukokortikoidų dozė gali būti didinama.
3. Esant sunkiai infekcijai (pneumonijai, sepsiui), imunosupresinį gydymą rekomenduojama nutraukti, paliekant tik simptominį gydymą.
4. Svarbu atkreipti dėmesį, kad šiuo metu COVID-19 infekcijai gydyti taikomi vaistai – hidroksichlorokvinas, azitromicinas, kai kurie antivirusiniai preparatai – gali bloginti miastenijos simptomus, todėl, prieš skiriant gydymą, būtina atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį. Jeigu gydymas šiais vaistais yra būtinas, reikia nuosekliai stebėti neurologinę pacientų būklę, užtikrinant dirbtinės plaučių ventiliacijos prieinamumą, ligai pablogėjus.

IŠVADOS

Pacientai, sergantys neuroraumeninėmis ligomis, gali turėti kvėpuojamųjų ir orofaringinių raumenų silpnumą, naudoti palaikomąsias priemones kvėpavimui ar jiems net gali būti taikoma dirbtinė plaučių ventiliacija. Tad šie pacientai priklauso COVID-19 rizikos grupei. Neuroraumeninių ligų gydymą pandemijos metu rekomenduojama pradėti ir tęsti pagal bendras rekomendacijas. Jei pacientams skirta imunosupresantų, šis gydymas turėtų būti tęsiamas, nes nauda yra didesnė už galimą žalą.

Literatura

1. McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2010; 34(3): 171–83. <https://doi.org/10.1159/000279334>
2. Heldal AT, Owe JF, Gilhus NE, et al. Seropositive myasthenia gravis: a nationwide epidemiologic study. *Neurology* 2009; 73: 150–1. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ad53c2>
3. Nicolle MW. Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Continuum* 2016; 6: 1978–2005. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000415>
4. Younger DS, Worrall BB, Penn AS. Myasthenia gravis: historical perspective and overview. *Neurology* 1997;

- 48(Suppl 5): S1–7. https://doi.org/10.1212/WNL.48.Suppl_5.1S
5. Lennon VA. Serologic profile of myasthenia gravis and distinction from the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1997; 48(Suppl 5): 23–7. https://doi.org/10.1212/WNL.48.Suppl_5.23S
6. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, et al. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Ant Med* 2001; 7: 365–8. <https://doi.org/10.1038/85520>
7. Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2014; 48–49: 143–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.003>
8. Le Panse R, Bismuth J, Cizeron-Clairac G, Weiss JM, et al. Thymic remodeling associated with hyperplasia in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010; 43: 401–12. <https://doi.org/10.3109/08916930903563491>
9. Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneh G, Meims A, Strobel P. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 875–84. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.03.007>
10. Silvestri NJ, Wolfe GI. Myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2012; 32: 215–26. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329200>
11. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015; 14: 1023–36. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00145-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00145-3)
12. Guptill J, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 2011; 44: 36–40. <https://doi.org/10.1002/mus.22006>
13. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus N, et al; European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurology* 2010; 17(7): 893–902. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x>
14. Maddison P, McConville J, Farrugia MA, et al. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 671–3. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.197632>
15. Keung B, Robeson KR, DiCapua DB, et al. Long-term benefit of rituximab in MuSK autoantibody myasthenia gravis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1407–9. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303664>
16. Rashid MH, Yasir HK, Piracha MU, et al. Review analysis on thymectomy vs conservative medical management in myasthenia gravis. *Cureus* 2020; 12(3): e7425. <https://doi.org/10.7759/cureus.7425>
17. Gronseth GS, Baron RJ. Thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology* 2000; 55: 7–15. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.1.7>
18. Mantegazza R, Bernasconi P, Cavalcante P. Myasthenia gravis: from autoantibodies to therapy. *Curr Opin Neurol* 2018; 31: 517–25. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000596>
19. Jani-Asjadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci* 2007; (261): 127–33. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.04.045>
20. Damian MS, Wijdicks EF. The clinical management of neuromuscular disorders in intensive care. *Neuromuscul*

- Disord 2019; 29: 85–96. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.12.005>
21. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD002275. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002275>
 22. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD002277. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002277.pub3>
 23. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011; 76(23): 2017–23. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821e5505>
 24. Elrington GM, Murray NM, Spiro SG, Newsom-Davis J. Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer. A prospective survey of 150 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 764–7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.54.9.764>
 25. Titulaer MJ, Wirtz PW, Kuks JB, et al. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome 1988–2008: a clinical picture in 97 patients. *J Neuroimmunol* 2008; 15: 153–8. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.05.025>
 26. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011; 10: 1098–107. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70245-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70245-9)
 27. Chiou-Tan FY, Tim RW, Gilchrist JM, et al. Practice parameter for repetitive nerve stimulation and single fiber EMG evaluation of adults with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: summary statement. *Muscle Nerve* 2001; 1: 1236–8.
 28. Gilhus NE. Lambert-Eaton myasthenic syndrome; pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Autoimmune Dis* 2011; 2011: 973808. <https://doi.org/10.4061/2011/973808>
 29. Sanders DB, Juel VC, Harati Y, et al. 3,4-diaminopyridine base effectively treats the weakness of Lambert-Eaton myasthenia. *Muscle Nerve* 2018; 57: 561–8. <https://doi.org/10.1002/mus.26052>
 30. Kesner VG, Oh SJ, Dimachkie MM, Baron RJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurol Clin* 2018; 36: 379–94. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.008>
 31. Anwar A, Saleem S, Ahmed M, et al. Recent advances and therapeutic options in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cureus* 2019; 11(8): e5450. <https://doi.org/10.7759/cureus.5450>
 32. Covid-19 and people with neuromuscular disorders: World Muscle Society position and advice. April 20th, 2020, 3rd update. Available from: <https://www.worldmusclesociety.org/news/view/150>
 33. Association of British Neurologists Guidance on COVID-19 for people with neurological conditions, their doctors and carers. Prepared by The ABN Executive in association with subspecialist Advisory Groups. Version 5, 26 March 2020. Available from: https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/65C334C7-30FA-45DB-93AA-74B3A3A20293/ABN_Neurology_COVID-19_Guidance_v5_26.3.20.pdf
 34. International MG/COVID-19 Working Group; Jacob S, Muppidi S, et al. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci* 2020; 412: 116803. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116803>

A. Klimašauskienė, R. Bunevičiūtė

MYASTHENIA GRAVIS AND LAMBERT-EATON MYASTHENIC SYNDROME: TREATMENT OPTIONS AND GUIDANCE FOR MANAGEMENT DURING COVID-19 PANDEMIC

Summary

Myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) are immune-mediated neurologic disorders characterized by muscle weakness and fatigue. MG is the most common neuromuscular junction disorder while LEMS is an extraordinary rare disease. The symptomatic treatment of MG and LEMS includes acetylcholinesterase inhibitors. Amifampridine (3,4-diaminopyridine) is effective in reducing symptoms of the LEMS. Long term immunosuppressive treatment involves corticosteroids, azathioprine, and mycophenolate mofetil. Thymectomy is an essential component of treatment for thymomatous MG patients. Thymectomy also has a therapeutic role for selected non-thymomatous MG patients. The treatment of severe exacerbations and myasthenic crises includes intravenous immunoglobulins and plasma exchange.

During the COVID-19 pandemic, MG/LEMS patients should continue ongoing treatment and are advised not to stop any immunosuppressive agents used. Altering or stopping an immunosuppressive agent may increase disease activity and/or MG exacerbation or crisis. Immune depleting agents should not be given if symptoms and signs of serious infections appear.

Keywords: myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, therapy, COVID-19.

Gauta:
2020 05 14

Priimta spaudai:
2020 06 08