

СЪВРЕМЕННА ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРЕПОРЪКИ ПРИ СЕРОНЕГАТИВНА МИАСТЕНИЯ ГРАВИС

ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ



Въведение

Р. Стоянов²,
Т. Кисьов^{1,2},
Кр. Димитрова²,
М. Димитрова²

¹Медицински факултет, МУ-София

²Клиника по нервни болести, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, гр. София

Миастения гравис е аутоимунно заболяване, причинено от наличие на специфични антитела, насочени към различни постсинаптични компоненти на нервно-мускулната връзка и се характеризира клинично с наличието на умора и мускулна слабост. В етиопатогенезата централна роля играе тимусът и най-често откриваните патогенни аутоантитела са насочени към ацетилхолиновия рецептор. Увеличаването на знанията за имунологичните компоненти на нервно-мускулната връзка през последните две десетилетия е от основно значение за идентифициране на нови патогенни антитела, намаляване на процента на пациенти със серонегативна миастения^[1]. В допълнение, през последните години бяха разработени нови лекарства за лечение на пациенти с миастения гравис, които са рефрактерни на конвенционалното имunosупресивно лечение.

**МИАСТЕНИЯ ГРАВИС Е АУТОИМУННО ЗАБОЛЯВАНЕ, ПРИЧИ-
НЕНО ОТ НАЛИЧИЕТО НА СПЕЦИФИЧНИ АНТИТЕЛА**, насочени към различни постсинаптични компоненти на нервно-мускулната връзка. В случаите, в които нямаме наличие на антитела, диагнозата не може да се отхвърли, този вариант се нарича серонегативна миастения гравис и засяга около 10% от пациентите с миастения. Предполага се, че някои пациенти могат да имат патологични антитела към неидентифицирани още антигени.

Целта на тази статия е да разгледа съвременните препоръки за диагностика и лечение на тези пациенти и да се представи клиничен случай на пациент със симптоми на миастения гравис, но с негативни изследвания за антитела. В конкретния случай серонегативната миастения гравис е доказана след мускулна биопсия.

Цел

Да се разгледат наличните данни за диагностичните и терапевтичните препоръки за серонегативна миастения гравис.

Да се представи клиничен случай на пациент със симптоми на миастения гравис, но с негативни изследвания за антитела. В конкретния случай

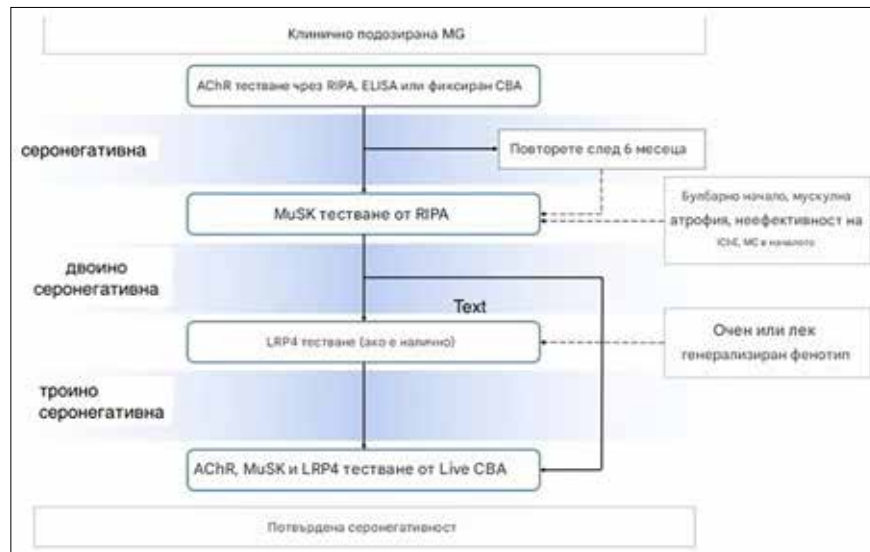
серонегативната миастения гравис е доказана след мускулна биопсия. Повечето пациенти, диагностицирани с миастения гравис, имат в кръвта си антитела срещу рецептори за ацетилхолин и срещу мускулно специфичната тирозинкиназа. Low-density-lipoprotein-receptor-associated protein 4 наскоро са установени при МГ, но много малко се знае за клиничните характеристики на този

серологичен тип. *Li* и сътрудници правят проучване с цел да се разбере клиничната проява при пациенти с анти-LRP4-антитела позитивна МГ. Общо 2172 серумни проби са събрани от различни краища на Китай. ELISA е била използвана за установяване на антитела срещу ацетилхолиновите рецептори и за тининови антитела, cell based assay за откриване на MUSK антитела и LRP4 антитела^[2]. Общо 16 (0.8%) от пациентите с LRP4-MG се откриват сред всички 2172-ма пациенти, включително и трима пациенти с AChR/LRP4-MG. Включително 13 (2.9%) от пациентите с LRP4-MG са открити сред 455 пациенти с двойно серонегативна МГ. Отношението мъже/жени сред тези 13 пациенти е 1:1,6 и 53.8% от тях са деца. 91.7% от пациентите показали първоначално очно засягане, а 58.3% от всички пациенти показали засягане на очните мускули^[2].

Това проучване показва, че честотата на проява на LRP4-MG е по-висока при жени и деца, като най-често засяга очните и мускулите на крайниците. Въпреки че процентът, открит при серонегативни пациенти е малък, това не трябва да изключва МГ на фона на анти-LRP4-антитела^[2].

B. Szczudlik и сътрудници провеждат проучване, състоящо се от 295 пациенти, от които 188 жени и 107 мъже, на възраст между 12-89 години. 164 от пациентите имали рано започваща миастения гравис, а 131 – късно започваща. 26 пациенти имали тимома.

Проучването показало, че антитиновите антитела имат висок PPV и NPV за тимома в рано започваща миастения. При пациенти без тимома антитиновите антитела може да са маркер за късно започваща миастения, но нямат голямо диагностично значение^[3].



Фигура: 1
 Диагностичен алгоритъм при наличие на съмнение за серонегативна миастения гравис

MG: миастения гравис, IChE: инхибитор на ацетилхолинестераза; CBA: клетъчен анализ; RIPA: радиоимунопреципитационни анализ; AChR: ацетилхолинов рецептор; MuSK: мускулно-специфични тирозин киназа. Адаптирана по Diagnosis and Management of Seronegative Myasthenia Gravis: Lights and Shadows Claudia Vinciguerra, 2023

Ако пациент няма тези антитела, но отговаря на други критерии, отново може да бъде диагностициран с МГ. Този вариант се нарича серонегативна миастения гравис и засяга около 10% от пациентите с миастения.

Процентът може да бъде и по-голям, защото повечето от тях остават недиагностицирани^[2]. Чести симптоми са птоза на единия или двата клепача, замъглено двойно виждане, проксимална слабост, затруднения в глъчването и говора.

За успешната диагноза могат да помогнат електромиографията на единично мускулно влакно и тестът с лег. При пациенти с птоза тестът с леден пакет за миастения гравис е прост и евтин. Този тест включва измерване на отвора на клепача, поставяне на пакет с лед върху окоето за 2-5 минути, след което повторно измерване на отвора на клепача.

Тестът с леден пакет е положителен, ако има намаляване птозата с 2 mm или повече.

При пациенти с птоза тестът с лег има подобна диагностична точност за очна форма на миастения гравис (OMG) подобна на SFEMG.

Инхибиторите на AChE (AChE), особено пероралният пиридостигмин, остават основното симптоматично лечение на МГ^[8,10]. Тези инхибитори обикновено са ефективни за повечето пациенти с анти-AchR Abs, но положителни резултати са наблюдавани и при пациенти с анти-LRP4 Abs^[8,10] и/или анти-Agrin Abs, както и при тези с тройна/четворна SN-MG. Обратно, пациентите с MuSK-MG обикновено не изпитват подобрене с пиридостигмин. Дори при лечение с ниска доза, тези пациенти често съобщават за холинергични нежелани реакции като мускулни крампи и фасцикулации. В някои случаи техните симптоми могат да се влошат^[8,10].

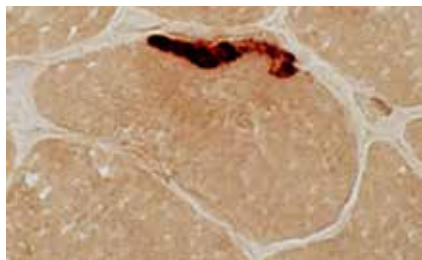
Повечето пациенти с МГ разчитат на лекарства за имunosупресия, за да контролират своите симптоми. Индивиди, които изпитват незадоволителен

Фигура 2:

КТ на главен мозък с отлагане на калций в базалните ганглии

**Фигура 3:**

Хистологичен препарат от мускулна биопсия с промени, съответстващи на тези при засягане на мускула от генервационен тип б

**Фигура 4:**

КТ на медиастиnum без данни за тимо



контрол на симптомите с AChE-инхибитори, често стават кандидати за лечение с глюкокортикостероиди.

Оралният преднизон или преднизолон е първичната имунотерапия, използвана като лечение от първа линия за МГ. В клиничната практика обикновено се изисква комбинация от имunosупресори за повечето пациенти за предотвратяване на рецидив на МГ и минимизиране на нежеланите ефекти, свързани с употребата на стероиди^[8,10]. Аза-

тиоприн, микофенолат мофетил (ММФ), циклоспорин и такролимус са основните агенти, използвани при лечението на МГ, с нива на отговор от поне 80%^[8,10]. Имunosупресията е показала значителна ефикасност не само при AChR антитяло-позитивни форми на МГ, но също и при двойна серонегативна МГ (dSNMG) и тройна серонегативна МГ (tSNMG). Въпреки това отговорът при анти-MuSK МГ форми е относително по-слабо изразен.

Роми и др. изследват дългосрочните прогнози и отговорите на лечение между анти-AChR серопозитивни и dSNMG в норвежка популация. И в двете групи всички пациенти са лекувани с холинестеразни инхибитори. Процент от серонегативните (24%) и серопозитивните (32%) пациенти с МГ също са били лекувани с имunosупресивни лекарства. Дозировката и продължителността на имunosупресивното лекарствено лечение са сходни между серонегативни и серопозитивни пациенти с МГ. Оттеглянето на имunosупресивните лекарства беше успешно при двама серонегативни (12%) и четирима серопозитивни (9%) пациенти с МГ. Малък брой пациенти и в двете групи са подложени на плазмафереза поради остро влошаване на МГ, независимо от планираната операция на тимуса. Лечението с плазмафереза довежда до подобрене както при серонегативни, така и при серопозитивни пациенти с МГ^[8,10].

Тимектомията е по-честа при серопозитивни пациенти с МГ в сравнение със серонегативни пациенти с МГ ($p < 0.001$). Сред тимектомираните SnMG пациенти, двама са имали хиперплазия на тимуса и един е имал атрофия на тимуса. Хистологичните характеристики на хиперплазия

и атрофия на тимуса са сходни между серонегативни и серопозитивни пациенти с МГ. Сред тимектомираните серопозитивни пациенти с МГ, шестнадесет са имали хиперплазия на тимуса и четири са имали атрофия на тимуса. Тимектомията обикновено се извършва приблизително 2,6 години след началото на МГ. Не са докладвани значителни усложнения, свързани с операцията нито в една от двете групи^[8,10].

Материали и методи

Касае се жена на 47 години, постъпила с оплаквания от спадане на гласа до пълното му изчезване, двойно виждане и слабост в проксималната мускулатура на горни крайници. Две седмици преди датата на постъпване пациентката усетила слабост в крайниците, появило се затруднено преглъщане, двойно виждане. Проведа електромиография и неврография с данни за миогенна увреда. От проведени имунологични изследвания: ANA(+), MDA5=7, SAE-1=6, титър IgG – 1212. Ацетилхолинрецепторни АТ (-) резултат, MuSK (-). От КТ и МРТ на главен мозък – без данни за огнищни промени в мозъчния паренхим и с данни за натрупване на калций в базалните ганглии (Фиг. 2). След проведена консултация с ревматолог се взема решение за провеждане на кожно-мускулна биопсия. От проведената кожно-мускулна биопсия, данни за атрофични промени в група мускулни снопчета с фиброзиране – промени, съответстващи с тези при генервационен тип б (Фиг. 3). От неврологичния статус данни за диплопия, дисфония, намалена мускулна сила.

Хистологичен препарат от мускул-

на биопсия с промени, съответстващи на тези при засягане на мускула от генервационен тип б.

Резултати

От проведена в клиниката електромиография и електроневрография – данни за декремент при репетитивна нервна стимулация от м. назалис двустранно. От проведен КТ на медустициум – без патологични изменения (Фиг. 3). От проведени ПКК и биохимия – данни за хиперхолестеролемиа. Проведе се проба с Kalupin с добър клиничен отговор на скалата за обективна оценка на миастения гравис (84-90 т.). Отчете се подобрение в мускулната сила. Започна се лечение с Калимин 4x30 mg п.о. и Урбазон 60 mg и.в., с постепенна редукция на последния. При възвръщане на симптомите, след намаляване на дозата на кортикостероидния препарат, се включи допълнително Имуран 50 mg по схема в покачваща се доза до 3x1 таблетка п.о. След редукция в неврологичния статус с добра поносимост към проведеното лечение пациентката се изписа с подобрение. Пациентката е под наблюдение през 3 месеца с оглед преценки за оптимизиране на терапията.

Обсъждане

Според Myasthenia Gravis Foundation of America^[1] при нетимусна, генерализирана миастения гравис с ацетилхолинрецепторни антитела, на възраст между 18-50 г., тимектомията трябва да се обсъди като първи терапевтичен опит при лечение.

В случая нашата пациентка беше с AchR AT(-). Антитяло-негативна генерализирана миастения гравис пред-

ставява хетерогенна група, като някои пациенти имат антитела с нисък афинитет или с ниска концентрация, недоловима с настоящите имунни технологии. Някои пациенти могат да имат патологични антитела към неидентифицирани още антигени. При тези пациенти трябва да се изключат други заболявания, наподобяващи myasthenia gravis^[4].

С развитието на медицината и въвеждането на съвременни подходи за лечение, смъртността при миастенията е намалена драстично. Новите терапевтични подходи при лечение на миастения включват ритуксимаб, който е моноклонално антитяло, насочено срещу CD20, което е повърхностен антиген, присъстващ в В-клетките, Fc-рецепторни блокери, инхибитори на комплементата, които имат отношение при резистентните на лечение форми на миастения^[5]. При сравнително проучване на ефикасността на новите медикаменти има доказателства, че екулизумаб (инхибитор на комплементата) и ефгартигимод (Fc-рецепторен блокер) могат да се използват в клиничната практика за намаляване на увреждането при пациенти с генерализирана MG. Екулизумаб има щадящ в сравнение със стероид ефект^[9].

Поставянето на диагнозата понякога е предизвикателство, както в описания случай. Анализът на двигателната крайна плоча (MEP) на мускулни биопсии според S. Bhuyan, е много по-ефективен при диагностицирането на имуномедирана миастения гравис (MG) при серонегативни пациенти с подобни на миастения симптоми. Проучване от Nagaoka, проведено при 20 пациенти със серонегативна форма на миастения показва, че при изследване на С3 на комплементата и плътността

на ацетилхолиновите рецептори при мускулна биопсия от бицепсовия мускул може да увеличи в пъти точността на диагнозата при серонегативни пациенти с миастения^[7].

Заключение

Миастения гравис не бива да се изключва като възможна диагноза само при отрицателни стойности на AchR-AT, липопротеиново рецептор с ниска плътност (Lrp4) и MuSK антитела. Понякога провеждането на репетитивна нервна стимулация не дава категорични резултати. Използването на иглена електромиография на единично мускулно влакно е затруднено поради липса на специалисти, които да я използват. Това поставя на преден план провеждането на ред изследвания, като в случая за поставяне на диагнозата се използва кожно-мускулна биопсия. Възможностите за лечение на серонегативната форма на миастения не се различават съществено от тези при серопозитивната форма, като резултатите за съжаление, не са толкова добри. Навлизането на все повече съвременни лекарствени средства като възможен избор за лечение на генерализираните форми и в частност миастенните кризи, създава нови терапевтични възможности, които биха могли да променят по-лошите резултати в лечението на серонегативната форма на MG. ■

Книгопис:

1. Myasthenia Gravis Foundation of America – RARE DISEASE WEEK: HIGHLIGHTING SERONEGATIVE MG. A "RARE-OF-THE-RARE" DISEASE by Kate Storer MAR 02, 2023
2. Clinical analysis of Chinese anti-low-density-lipoprotein-receptor-associated protein 4 antibodies in patients with myasthenia gravis. M Li 1, J DOI: 10.1111/ana.12979
3. P Szczubik 1, B Szylak 1, M Lipowicz 1, B Ryniewicz 1, J Kubiszewska 1, M Dutkiewicz 1, N E Gilhus 1, A Kostera-Pruszyk 1. Antitelin antibody in early- and late-onset myasthenia gravis DOI: 10.1111/ana.12271
4. National Library of Medicine-Seronegative myasthenia gravis. Angela Vincent 1, John McConville, Maria Elena Fatagahi, John Newman-Davis. 2004 Mar; 24(1):125-33. doi: 10.1055/s-2004-829599
5. Национален консенсус за диагностика и лечение на myasthenia gravis. Под редакцията на акад. проф. д-р И. Муланов, д.м.н. и доц. д-р М. Муланова, д.м. Софий, 15.03.2021 г.
6. Soumitra Bhuyan, PhD, MPH. MBBS Analysis of Muscle Biopsies May Be Useful in MG Diagnosis Publish Date January 13, 2023
7. Atsushi Nagoka Motor end-plate analysis to diagnose immune-mediated myasthenia gravis in seronegative patients. Affiliations expand PMID: 36403297
8. Diagnosis and Management of Seronegative Myasthenia Gravis: Lights and Shadows Claudia Vinciguerra 2023 Sep 5;13(9):1286. doi: 10.3390/brains13091286
9. A real-life experience with eculizumab and ritigimod in generalised myasthenia gravis patients Chiara Pane. Published: 30 July 2024. springer nature - Volume 271, pages 6209-6219, (2024)
10. Национален консенсус за диагностика и лечение на myasthenia gravis. Под редакцията на акад. проф. д-р И. Муланов, д.м.н. и доц. д-р М. Муланова, д.м. Софий, 15.03.2021 г.