

MYASTHENIA GRAVIS (MG)



Vera Kukaj

Asistente
Universiteti i Prishtinës,
Fakulteti i Mjekësisë

Specialiste e
Neuropsikiatrisë
Qendra Klinike
Universitare e Kosovës

Myasthenia gravis (MG) është një çrregullim neurologjik autoimun i cili karakterizohet nga çrregullimi i përçueshmërisë së impulseve nervore në sinapsen neuro-muskulare. MG është kryesisht një sëmundje e trajtueshme, por mund të rezultojë me morbiditet të rëndë si dhe ka raste që përfundojnë me vdekshmëri.

MG është një sëmundje heterogjene nga pikëpamja fenotipike dhe e patogjenezës. Spektri i simptomave varion nga një formë e pastër okulare deri në një formë të rëndë të gjeneralizuar duke përfshirë dobësimin e forcës muskulore të muskujve të gjymtyrëve, bulbarë dhe muskulaturës së frymëmarrjes.

Shfaqet në të gjitha moshat (nga të porsalindurit deri në një moshë të shtyrë). Moshë më e atakuar janë femrat e moshës së re dhe meshkujt e moshuar. (1)

Sëmundja e MG, mbetet një ndër diagnozat më sfiduese në neurologji, duke pasur parasysh karakterin e zhvillimit dinamik të sëmundjes dhe ngjashmërinë që ka me sëmundjet e tjera.

Epidemiologjia

MG është sëmundje e rrallë neurologjike. MG pediatrike është edhe më e rrallë. Incidenca dhe prevalenca kanë variacione të ndryshme gjeografike, por kanë treguar tendencë të rritjes në shtatë dekadat e fundit.

MG ka një incidencë 4.1 deri në 30 raste në një milion banorë dhe prevalencë 150 deri në 200 raste në një milion banorë. Rritja e numrit të rasteve me MG i referohet përmirësimit të kushteve për diagnostikim dhe trajtim, duke e rritur kështu edhe jetëgjatësinë për rastet me këtë sëmundje. (6)

Vdekshmëria nga MG ka pësuar rënie në vitet e fundit për shkak të mundësisë së trajtimit të këtyre rasteve me inhibitorë të acetilkolin esterazës, imunosupresivë, imunoglobuline humane i.v. si dhe avancimi i trajtimit të rasteve me insuficiencë respiratore në njësitë e kujdesit intensiv.

Shkalla e vdekshmërisë të MG mbetet në vlerat 5-9%, e që është më e lartë te meshkujt se te femrat. (7)

Pasqyra klinike

Simptomat më të shpeshta janë: rënia e kapakëve të syve (ptosis), shikimi dyfish i figurave (diplopia), të folurit ndër hundë (nasal), vështirësi në përtpje dhe gëlltitje. Lodhja mund të shtohet me aktivitet të vazhdueshëm dhe mund të largohet gjatë kohës së pushimit. Dobësimi muskolor te MG përkeqësohet te muskujt të cilët më shumë përdoren. Simptomat e lodhjes së muskujve me kohë kanë tendencë të rritjes, zakonisht dobësimi shtohet brenda një viti nga fillimi i sëmundjes.

Lodhja te MG mund ta përfshijë të gjithë muskulaturën e vullnetshme, megjithatë disa grupe të muskujve janë më të prekur se të tjerët.

Muskulatura okulare. Rreth gjysma e pacientëve me MG simptomat e para i kanë në muskujt okularë si ptozë, diplopi.

Muskujt e fytyrës dhe grykës. Te personat me MG në 15% të rasteve, simptomat e para shfaqen në muskujt e fytyrës dhe grykës si të folurit e vështirësuar (nasal), vështirësi në përtpje dhe gëlltitje, dobësimi i forcës së muskujve të fytyrës.

Muskujt e qafës dhe gjymtyrëve. Te MG mund të shfaqet dobësimi i muskujve të qafës dhe i gjymtyrëve, i shoqëruar me vështirësi në ecje. Mund të përfshihet edhe muskulatura respiratore duke shkaktuar insuficiencë respiratore, e cila e rrezikon jetën e pacientit me MG.

Nëntipat e MG dhe manifestimet e tyre klinike

MG me antitropa kundër AChR (AChR MG) - Antitruapat kundër receptorëve të Acetilkolines (AChR) gjenden përafërsisht në 80% të pacientëve me MG.

Antitruapat kundër AChR janë kryesisht të nënklasave IgG1 dhe IgG3. Nënklasat IgG2 dhe IgG4 janë identifikuar gjithashtu, por në më pak raste. (8,9)

Mekanizmat patogjenë dhe spektri funksional i antitropave AChR janë të ndryshëm, por në përgjithësi, ata e dëmtojnë funksionin e receptorit duke u lidhur, bllokuar ose modifikuar aktivitetin e tij.

Nëntipat e AChR MG

MG okulare - Shumica e pacientëve me MG që kanë një fillim me simptoma okulare, me kohë do të kalojnë në formën e gjeneralizuar të sëmundjes, zakonisht brenda dy vitesh. Më shumë se gjysma e pacientëve kanë antitropa pozitive kundër AChR. Ka disa sqarime pse muskujt okularë përfshihen të parët në MG. Muskujt okularë lehtë lodhen dhe kërkojnë kontraksione tonike që ta mbajnë shikimin në një drejtim, derisa fijet e muskujve okularë, kanë frekuencë më të shprehur të lëvizjeve sinoptike dhe për këtë arsye tendosen më shpejt. (16,17). Përveç kësaj, kanë dendësi më të vogël të AChR, gjë që i bën më të ndjeshëm në shfaqjen e simptomave.

MG AChR antitropa pozitiv me fillim të hershëm shfaqet te pacientët para moshës 50 vjeçare. Dominojnë femrat në raport me meshkujt 3:1. Pacientët e këtij grupi kanë frekuencë të lartë të hiperplazionit të timusit dhe timektomia e përmirëson pasqyrën klinike si dhe e minimizon nevojën për imunoterapi. (18). MG me fillim të vonshëm fillon pas moshës 50 vjeçare. Ky grup i pacientëve është i përzier për sa i përket gjinisë, mund të ketë prevalencë më

të lartë të meshkujt, sidomos pas moshës 60 vjeçare. Hiperplazioni i timusit rrallë shfaqet derisa timektomia do të jep një përmirësim të dobët.

MG e lidhur me timomë është çrregullimi më i shpeshtë paraneoplastik që lidhet me timomë. Rreth 50% të pacientëve me timomë zhvillojnë antitropa pozitive kundër AChR, pa ndonjë manifestim klinik, rreth 30% do të zhvillojnë MG. Në përgjithësi 10-20% të pacientëve me MG kanë timomë (19). Përmirësimi i gjendjes pas timektomisë është më i dobët se të rastet me fillim të hershëm të MG.

MG e lidhur me MuSK antitrupat (MuSK MG) - Mekanizmi i veprimit të MuSK antitrupave, mbështetet në një proteinë membranore, të quajtur tirozin kinaza specifike muskulore (MuSK), e cila ka veprim kyç për grupimin e AChR në sinapsën neuromuskulore. Antitrupat kundër MuSK gjenden në 7-10% të të gjithë pacientëve me MG dhe në rreth 40% të pacientëve me MG të gjeneralizuar. Titri i anti MuSK antitrupave për dallim nga titri i antitrupave kundër AChR, korrelohet me sëmundjen e rëndë. Te ky entitet femrat dominojnë në raport me meshkujt. Është e njohur edhe forma e MG e lidhur me antitrupat kundër proteinës 4 e lidhur për lipoproteinë (LRP4). Antitrupat kundër LRP4, mund të kenë rol në shfaqjen e MG.

MG e gjeneralizuar seronegative e dyfishtë - Te disa raste mund të shfaqet MG e cila nuk lidhet me antitrupat të cilat e bllokojnë acetilkolinën, MusK apo LRP4. Kjo formë e MG quhet MG seronegative. Mendohet se edhe këto raste kanë bazë autoimune, mirëpo antitrupat e tillë, ende nuk janë të dukshëm.

Ky është një grup heterogjen i pacientëve me rezultate të testeve negative për AChR dhe MuSK antitropa. Cortes-Vicente kanë raportuar pacientë me MG seronegativë të dyfishtë, të cilët kanë manifestuar pasqyrë klinike më të lehtë, më pak e kanë të prekur muskulaturën bulbare dhe pacientët e tillë i takojnë moshës më të re krahasuar me AChR MG. (12)

Sindroma miastenike kongjenitale - Te pacientët me sindromë miastenike kongjenitale për shkak të mutacionit të gjenit, sinapsat neuromuskulore janë më pak stabile dhe AChR janë të shpërndarë dhe jo të grupuar. Më shpesh shfaqet te femrat para moshës 50 vjeçare. Mund të kenë simptoma okulare dhe të gjeneralizuara.

MG pediatrike

MG Juvenile (JMG) definohet MG te moshat nën 18 vjet, me një incidencë prej 1 deri në 5 raste në një milion njerëz, me një predominim të gjinisë femërore. Në përgjithësi 16-38% të rasteve nga ky grup

janë të formës okulare.

JMG okulare shfaqet më shpesh para pubertetit, kurse JMG e gjeneralizuar shfaqet më shumë pas pubertetit. Anti AChR antitrupat janë më të shpeshtë, ngjashëm me MG të të rriturit. Rrjedha e sëmundjes së JMG është e paparashikueshme dhe mund të përcillet me përqësime duke përfshirë edhe krizat miastenike. Nga ana tjetër mund të kenë edhe remisione spontane. (20)

JMG është një entitet i ndarë nga MG neonatal tranzitore, e cila shfaqet në 10-15% te të porsalindurit nga nënat me MG. Shfaqet si pasojë e kalimit të antitrupave të nënës te foshnja. MG neonatale zakonisht tërhiqet brenda disa ditësh deri në disa muaj. I porsalinduri mund të ketë hipotoni të gjeneralizuar, distress respirator, frymëmarrje të dobësuar, dobësim të forcës së muskujve okularë dhe shpesh kërkon trajtim me neostigminë ose edhe ndërtrim të plazmës. (21)

Patofiziologjia

MG konsiderohet një model klasik i sëmundjes autoimune të ndërmjetësuar nga antitrupat. Që MG është sëmundje autoimune e sinapsës neuromuskulore, flasin gjetja e shpeshtë e hiperplazionit të timusit dhe plazmociteve perivaskulare, sëmundjet e tjera autoimune të përcjella me sindromë miastenike, shfaqja e shpeshtë e sëmundjes së bashku me hipertirozën, lupus eritematodes dhe artritin reumatik, kundërtrupat e gjetur kundër receptorëve acetilkolinikë si dhe shërimi i suksesshëm me terapi immunosupresive. Edhe pse sëmundja është autoimune, se çka e nxit fillimin e saj ende nuk dihet saktësisht. Fajësohen viruset si nxitës të mundshëm të sëmundjes.

Procesi patologjik ndodh në membranën postsinaptike të sinapsës neuromuskulore, numri i receptorëve të acetilkolinës (AChR) është i reduktuar, prandaj zvogëlohet transmissio nga nervi në muskul dhe muskuli bëhet paretik. Acetilkolina (ACh) lirohet nga mbaresat nervore presinaptike dhe pastaj lidhet me receptorët postsinaptik të Ach. Vezikulat presinaptike e lirojnë ACh pasi që të aktivizohet një potencial i aksionit përmes depërimit të Ca në mbaresat nervore. (2)

Koha e difuzionit të ACh nëpër sinapse është shumë e shkurtë dhe modulohet nga enzima ACh esteraza (AChE), e cila e bën zbërthimin e ACh. Lirimi spontan i vezikulave me ACh shkakton potencial minimal të pllakës fundore (MEPP), derisa pas stimulimit/depolarizimit të fijeve nervore, lirohen në mënyrë sinkrone shumë vezikula me ACh, duke shkaktuar një depolarizim të madh të pllakës fundore

(EPP). Kjo e nxit një potencial të aksionit në miofibra e që rezulton me kontraktion të saj. Sasia e ACh e cila lirohet në sinapsë zakonisht është më e madhe se sa sasia e duhur për të shkaktuar një potencial të aksionit dhe kjo e mundëson një transmissio të besueshëm. (2,3)

Çrregullimet e pllakës neuro-muskulore sikurse që ndodh te MG, e pengojnë pikërisht këtë transmissio të besueshëm të kontraktionit muskular. Përveç kësaj vjen deri te reduktimi i numrit të receptorëve të ACh, si pasojë e lidhjes së komplementit me receptorët duke i dëmtuar receptorët te sëmundja e MG. Si rezultat i kësaj, potenciali neuromuskular pëson rënie (decrement) në amplitudë, gjatë stimulimeve të përsëritura (RNS) me lëkundje anormale të amplitudës dhe me bllokim të fijeve nervore, e cila vërehet te EMG e një fije nervore (SFEMG). (3)

Çrregullimet imunologjike te MG

Defekti në B tolerance

Toleranca e qelizave B është endërmjetësuar në rregullimin e receptorëve të kloneve të B qelizave të reja në palcën kurrizore kur ta arrijnë stadin e B qelizave të papjekura. Kontrolli i dytë i këtyre qelizave shfaqet në B qelizat tranzitore para se të hyjnë në stadin e B të qelizave të pjekura. Lee dhe të tjerët kanë zbuluar se shpeshtësia e B qelizave tranzitore dhe B qelizave të pjekura, me ndikim në polireaktivitet dhe në autoreaktivitet të receptorëve të B qelizave, është më e madhe te Ach MG dhe MuSk MG e që e mbështet konceptin se pacientët me MG kanë defekt në tolerancën e B qelizave. (4) Si rezultat i kësaj, këta pacientë kanë rrezik më të madh që të zhvillojnë edhe sëmundje tjera autoimune si lupus eritematoz sisemik, rheumatoid artriti, tireoiditi. (4,5)

Diagnoza e MG

Bazohet në testet farmakologjike: Testi i Edrophonium chloride (Tensilon), Testi i Piridostigminës, testet elektrofiziologjike - Testi i Stimulimit Repetitiv, EMG e një fije muskulore (SFEMG) dhe teste serologjike, përcaktimi i antitrupave kundër AChR (Anti AChR) antitrupat dhe kundër tirozin kinaza specifike muskulore (anti- MuSk) antitrupat. Një CT e timusit duhet të bëhet te rastet e dyshimit për MG për të zbuluar prezencën e thymus persisten apo thymoma e mundshme.

Vështirësitë diagnostike

Myasthenia Gravis mund të ketë simptoma të ngjashme me sëmundjet tjera si lodhja e përgjithshme, lodhja e një grupi të muskujve, të folurit e vështirësuar, përtpype dhe gëlltitje e vështirësuar. Simptoma të ngjashme mund të kenë pacientët me

infarkt trunor, sidomos infarkt të trungut trunor, dekompensim të zemrës, emboli pulmonare, infarkt të zemrës etj. Mjeku duhet menduar në myasthenia gravis kur pacienti ka simptomat e tilla pa marrë parasysh moshën e pacientit.

Trajtimi i MG

Trajtimi me medikamente. Inhibitorët e kolinesterazës si Piridostigmina (Mestinon) e përmirësojnë komunikimin në mes të nervit dhe muskulit. Këto medikamente nuk e shërojnë sëmundjen, por te disa pacientë e përmirësojnë kontrakcionin muskular dhe forcën muskulore. Nga përdorimi i këtyre medikamenteve mund të shfaqen efekte anësore si pengesa gastrointestinale, diarre, djersitje, nauzë, shtim i tajimit të pështymës.

Kortikosteroidët - Kortikosteroidet si prednison, e inkubojnë sistemin imunologjik duke e kufizuar prodhimin e antitropave. Nga ana tjetër përdorimi i gjatë i kortikosteroidëve mund të shkaktojë komplikime serioze të tilla si hollimi i kockave, shtim në peshë, diabeti dhe rrezik i shtuar nga infeksionet.

Imunosupresivet - Medikamentet si Azathioprine, Mukofenolat Mofetil, Ciklosporin, Metotrexat ose Takrolimus kanë efekt imunosupresiv gjithashtu. Veprimi i tyre zgjat me muaj dhe mund të kombinohen me kortikosteroidë.

Pacientët me MG të cilët nuk kanë reagim të mirë në terapinë antikolinesterazike, imunosupresive dhe në timektomi, mund të kenë përgjigje shumë të mirë në plazmaferezë dhe në terapinë me lmunoglobulinë humane i.v.

Sëmundjet të cilat mund të shfaqen në komorbiditet me myasthenia gravis Sëmundjet e timusit, hiperplazioni ose tymoma, sëmundjet e tjera autoimune si: tireoidi, artriti reumatoid, lupusi sistematik, anemia pernicioze, etj.

Shkaqet e përkeqësimit të sëmundjes MG

Reduktimi i barnave te pacienti i cili është duke u trajtuar, sëmundjet sistemike, sëmundjet infektive, gjendjet me temperaturë të rritur, çrregullimet e funksionit të tiroides (hiperfunksioni ose hipofunksioni), shtatzënësia dhe cikli menstrual, stresi emocional dhe lodhja fizike, barnat të cilat e prekin transmissioin neuromuskular

Barnat dhe myasthenia gravis

Ka barna të cilët e dëmtojnë transmissioin neuromuskular duke shkaktuar keqësim të sëmundjes së MG. Asnjë nga këto barna nuk ka kundër indikacion absolut por pacienti duhet të përcillet gjatë marrjes së këtyre barnave.

Barnat të cilat nuk preferohen te myasthenia gravis janë:

Nga grupi i antibiotikëve: Gentamicyn, Streptomycin, Neomycin, Amikacin, Erythromicine, Sulfonamidet, Lincomycine, Beta-blokatorët (Propranolol, Oxprenolol, Atenolol, Timolol-oftalmik), bllokuesit e kanaleve të kalciumit (Nifedipine, Verapamil), Procainamidi, Chlorpromazina, Haloperidol, Phenytoina, Lithium, Magnesium sulfate, Chloroquine, Penicillamine, Mopprhine, Codeine, Benzodiazepinet.

Shtatzënia dhe myasthenia gravis

Femrat me MG mund të lindin fëmijë. Përcjellja e rregullt e gjendjes nga ana e neurologut është e domosdoshme. MG shpesh i prek femrat e reja në dekadën e dytë dhe të tretë të jetës, moshë e cila përputhet me lindshmërinë. Te 1/3 e rasteve me MG mund të kenë gjendje stabile gjatë shtatzënisë, te 1/3 prej tyre mund të ketë përkeqësime, kurse te 1/3 mund të ketë përmirësime. Rreziku më i madh për përkeqësim është në periudhën pas lindjes. Te 1/8 e rasteve MG mund të përcillet në mënyrë sekondare me rrugë transplacentare në receptorët e ACH te i porsalinduri.

Kriza miastenike dhe kriza kolinergjike

Gjendje konfuze në trajtimin e pacientëve me MG është subdozimi i barnave (kriza miastenike) dhe mbidozimi i barnave (kriza kolinergjike). Që të dy gjendjet kanë ngjashmëri. Kriza kolinergjike shfaqet për shkak të tepërimit të barnave inkubiorë të kolinesterazës (p.sh. Neostigmina, Pyridostigmina, Physostigmina). Mbidozimi i këtyre barnave i imiton helmimimet me substanca organofosforike. Në këto raste rritja e stimulimit të acetilkolinës të muskulaturës së vullnetshme shkakton paraliza flakcide të cilat klinikisht duken si paralizat te MG. Pastaj, mioza (zvogëlimi i bebëzës), tajitje e shtuar e pështymës, lotimi i shtuar, inkontinencë urinare, diarre, mundimi dhe vjellje janë simptoma që shfaqen gjithashtu te kriza kolinergjike.

Si kriza miastenike ashtu edhe kriza kolinergjike mund të shkaktojnë bronkospazmë me sulme astmatike, sekretim të shtuar në bronke, dobësim të frymëmarrjes dhe cianoze.

Testi i Tensilonit (Edophonium) përdoret për të diagnostikuar MG por edhe për të diferencuar krizën miastenike nga kriza kolinergjike dhe atë duke iu falënderuar vetisë së tij të veprimit të shpejtë. Te pacienti me MG mund të shihet përmirësim i shpejtë dramatik i gjendjes brenda 1 min. Pacienti duhet të monitorohet për shkak se Endophoniumi mund të shkaktojë bradikardi, bllok në përcueshmëri dhe

asistoli.

Te pacienti me krizë kolinergjike dhënia e Endophoniumit mund të shkaktojë rritje të sekretimit të pështymës dhe të sekretimit bronkopulmonal si dhe pengesa gastrike. Nëse shfaqen këto pengesa, ky medikament shpejt edhe largohet sepse kohëzgjatja e veprimit të endophoniumit është e shkurtër (përafërsisht 10 min.).

Prognoza

Trajtimi adekuat i MG me kombinim të barnave inkubitorë të kolinesterazës, barna imunosupresive, plazmaferezë, terapi me lmunoglobuline humane i.v.si dhe trajtimi në njësitë e kujdesit intensiv, në rast se shfaqen vështirësitë në frymëmarrje, u mundëson shumicës së pacientëve me MG jetëgjatësi normale. Pas timektomisë te disa pacientë shfaqet remisioni i plotë. Megjithatë prognoza mbetet shumë e ndryshueshme, duke u ranguar nga remisioni i plotë deri në vdekje.

Literatura:

1. McGrogan A., Sneddon S., de Vries C.S. The Incidence of Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review. *Neuroepidemiology*. 2010;34:171-183. doi: 10.1159/000279334. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

2. Konecny I., Herbst R. Myasthenia Gravis: Pathogenic Effects of Autoantibodies on Neuromuscular Architecture. *Cells*. 2019;8:671. doi: 10.3390/cells8070671. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

3. Ruff R.L., Lisak R.P. Nature and Action of Antibodies in Myasthenia Gravis. *Neurol. Clin.* 2018;36:275-291. doi: 10.1016/j.ncl.2018.01.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

4. Kaul R., Shenoy M., Goluszko E., Christadoss P. Major histocompatibility complex class II gene disruption prevents experimental autoimmune myasthenia gravis. *J. Immunol.* 1994;152:3152-3157. [PubMed] [Google].

5. Somnier F.E., Engel P.J.H. The Occurrence of Anti-Titin Antibodies and Thymomas: A Population Survey of MG 1970-1999. *Neurology*. 2002;59:92-98. doi: 10.1212/WNL.59.1.92. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

6. MacDonald B.K., Cockerell O.C., Sander J.W., Shorvon S.D. The Incidence and Lifetime Prevalence of Neurological Disorders in a Prospective Community-Based Study in the UK. *Brain*. 2000;123 (Pt 4):665-676. doi: 10.1093/brain/123.4.665. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

7. Alsheklee A., Miles J.D., Katirji B., Preston D.C., Kaminski H.J. Incidence and Mortality Rates of Myasthenia Gravis and Myasthenic Crisis in US Hospitals. *Neurology*. 2009;72:1548-1554. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a41211. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

8. Morgan B.P., Chamberlain-Banoub J., Neal J.W., Song W., Mizuno M., Harris C.L. The Membrane Attack Pathway of Complement Drives Pathology in Passively Induced Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis