

Informacje edukacyjne z zakresu neurologii dzieci i młodzieży

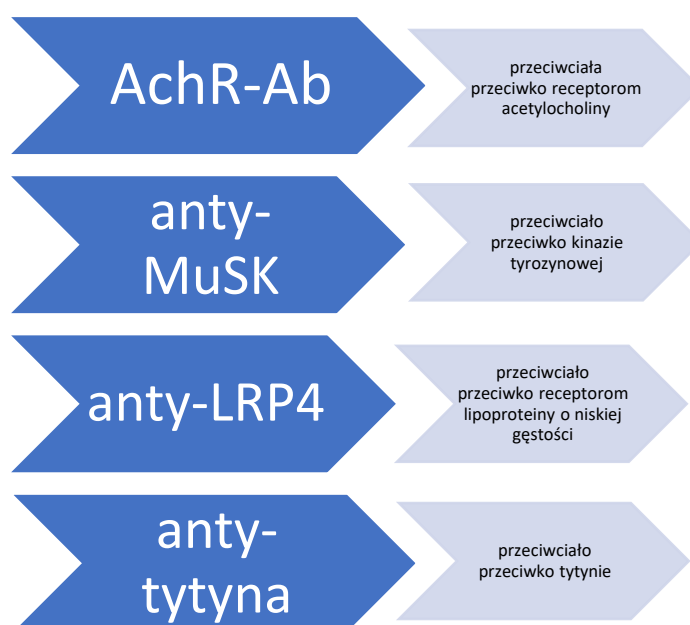
-Miastenia

Wprowadzenie

Miastenia (Myasthenia gravis, MG) to rzadka i przewlekła choroba autoimmunologiczna złącza nerwowo-mięśniowego, która objawia się osłabieniem oraz niesprawnością mięśni zależnych od woli.[1] Schorzenie to wiąże się ze znacznym obniżeniem jakości życia i zwiększoną śmiertelnością, szczególnie u osób przechodzących przełom miasteniczny.[2] Globalne rozpowszechnienie choroby szacuje się na około 20 na 100 000 osób.[3] Przypadki z początkiem zachorowania do 10 roku życia stanowią 4,3%, a do 20 roku życia 24% spośród wszystkich chorych na miastenię. Jej objawy mogą rozwinąć się w każdym wieku. U dzieci i młodzieży stanowi wyzwanie diagnostyczne do różnicowania z wieloma chorobami nerwowo-mięśniowymi uwarunkowanymi genetycznie.

Etiologia

Choroba wynika z ataku układu odpornościowego na połączenia nerwowo-mięśniowe. Destrukcja następuje poprzez przeciwciała skierowane przeciwko białkom błony synaptycznej[4]:



Schemat 1. Możliwe występujące przeciwciała w miastenii

Przyczyną miastennii jest obecność autoprzeciwciał skierowanych przeciwko białkom błony synaptycznej w złączu nerwowo-mięśniowym.[1] Zaburzenie transmisji nerwowo-mięśniowej spowodowane jest zablokowaniem receptorów acetylocholino w błonie postsynaptycznej przez krążące we krwi swoiste przeciwciała. W ponad 85% przypadków czynnikiem sprawczym są przeciwciała przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR-Ab). Brak AChR-Ab nie wyklucza choroby. Rzadszymi celami ataku immunologicznego są kinaza tyrozynowa (MuSK), białko 4 związane z receptorem lipoprotein (LRP4) lub tytyna.[2] W przypadku miastennii z obecnością przeciwciał anty-AChR kluczowym mechanizmem patologicznym jest aktywacja układu dopełniacza, co prowadzi do powstania kompleksu atakującego błonę (MAC).[5] Klasyfikacja MG zależy od rodzaju przeciwciał, stanu grasicy, genetyki i fenotypu choroby. Wyróżnia się m.in. podtypy: oczny (OMG), uogólniony (GMG), seronegatywny oraz związany z grasiczakiem.[1] Miastennia należy do chorób o podłożu autoimmunologicznym, towarzyszyć mogą jej inne choroby współistniejące takie jak cukrzyca typu 1, reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), choroby tarczycy, bielactwo.[5]

Obraz kliniczny

Głównym objawem klinicznym jest bezbolesne osłabienie mięśni szkieletowych, które nasila się podczas aktywności fizycznej, a zmniejsza po odpoczynku.[3] Nadmierna męczliwość mięśni prążkowanych, narastająca w miarę wykonywanej czynności, po odpoczynku lub lekach ustępuje częściowo lub całkowicie. Najczęściej występującą grupą symptomów są objawy oczne, objawiające się opadaniem powiek (ptosis) i podwójnym widzeniem (diplopia).[2] Zmęczenie jest jednym z objawów negatywnie wpływających na jakość życia pacjentów (występuje u 44%–82% chorych). U około 85% pacjentów dochodzi do rozwoju miastennii uogólnionej, która obejmuje mięśnie twarzy, mięśnie osiowe, kończyny oraz mięśnie opuszkowe.[1] Dysfunkcja mięśni opuszkowych skutkuje trudnościami w żuciu, mówieniu, połykaniu oraz oddychaniu.[3] Wzór osłabienia mięśni jest zazwyczaj symetryczny, a jego intensywność fluktuuje w ciągu dnia, często nasilając się w godzinach wieczornych.[5] Najcięższą postacią choroby jest przełom miastenniczny, charakteryzujący się niewydolnością oddechową wymagającą wsparcia wentylacyjnego.[1]

Rozpoznawanie MG u dzieci, a zwłaszcza jej postaci ocznej, może być trudne z uwagi na występowanie podobnych objawów klinicznych również w innych chorobach, jak encefalomiopatie. Dlatego u seronegatywnych pacjentów podejrzanych o MG a nie wykazujących zmian w badaniu EMG oraz u leczonych pacjentów, u których nie możliwe jest uzyskanie remisji, należy wykonać badania w kierunku chorób mitochondrialnych.

Przy diagnostyce pacjenta ważnym elementem jest wywiad i obserwacja chorego. Zmiana mowy, ograniczenie mimiki twarzy, asymetria szpar powiekowych, przymusowe ustawianie głowy celem unikania dwojenia stanowią sygnał do dalszych badań w kierunku miastennii. Dostępne są testy farmakologiczne z krótko działającymi lekami cholinergicznymi w celu oceny zmniejszenia stopnia apokamnozy po ich podaniu (edrofonium i.v., prostygmina i.m./s.c.). Istotną rolę przy rozpoznaniu pełnią badania elektrofizjologiczne tj. elektrostymulacyjna próba męczliwości (RNS), elektromiografia metodą pojedynczego włókna (SFEMG), a także tomografia komputerowa śródpiersia/MR w celu oceny obecności grasiczaka, czy badania w kierunku obecności przeciwciał ujętych wyżej.

Akronim	Pełna Nazwa	Opis
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis Score	13-punktowa skala mierząca funkcje oczne, opuszkowe, oddechowe i kończyn
MG-ADL	MG Activities of Daily Living	8-punktowa skala oceniająca funkcje w codziennym życiu (mowa, żucie, połykanie, oddychanie, szczotkowanie zębów/włosów, wstawanie z krzesła, podwójne widzenie, opadanie powiek)
SFEMG	Single-Fiber Electromyography	Precyzyjne narzędzie badające zaburzenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.
Anti-AChR	Anti-Acetylcholine Receptor Antibodies	Pomiar poziomu patogennych przeciwciał blokujących receptory.

Tabela 1. Przykładowe narzędzia oceny klinicznej w miastenii.[3]

Leczenie

Celem leczenia miastenii jest osiągnięcie remisji lub stanu minimalnych objawów, które nie zakłócają codziennej aktywności.[2] W zależności od nasilenia objawów i przebiegu choroby oraz od typu klinicznego leczenie może obejmować wyłącznie farmakoterapię objawową lub składać się z szeregu różnych działań terapeutycznych.[4]

Leki stosowane w leczeniu miastenii:

-inhibitory acetylocholinoesterazy, które ułatwiają przesyłanie sygnałów między nerwami a mięśniami (zwykle w krótkim czasie po ich włączeniu pacjenci wymagają dołączenia leków immunosupresyjnych): pirydostymina, chlorek ambenonium, neostygmina, [2]

-leki immunosupresyjne: azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, takrolimus,[1]

-steroidy: metyloprednizolon, prednizon,

-immunoglobuliny dożylne (IVIg) w przełomach miasteczniczych lub u kobiet w ciąży w zaostrzeniach,

-plazmafereza lecznicza (PLEX) -w przełomach miasteczniczych, [1]

-nowoczesne terapie biologiczne: inhibitory dopełniacza (ekulizumab, rawulizumab, zilukoplan) [3], antagoniści receptora FcRn (efartigimod, rozanoliksizumab, batoclimab) oraz przeciwciała celowane w komórki B (rytuksymab, belimumab),[2]

-leczenie chirurgiczne: tymektomia (usunięcie grasicy) -zalecana u pacjentów z grasiczakiem oraz rozważana u osób seropozytywnych (AChR+) bez nowotworu grasicy.[1]

Nowości w badaniach naukowych na temat miastonii (2025r.):

- I. Efgartigimod to fragment Fc ludzkiej IgG1, zaprojektowany w celu zwiększenia powinowactwa do neonatalnego receptora Fc (FcRn). Badanie kliniczne ADAPT NXT, które analizowało skuteczność i bezpieczeństwo różnych schematów dawkowania leku Efgartigimod u pacjentów z miastenią wykazało, że zarówno podawane cykle stałe leku w postaci dożylniej, jak i w dawkach podawanych co dwa tygodnie zapewniają trwałą poprawę kliniczną. Badanie to potwierdza, że dawkowanie tego leku można elastycznie dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta bez utraty efektywności leczenia. Wzmacnia także dowody na korzyści płynące z blokady FcRn, oferując terapię o szybkim działaniu i wysokim profilu bezpieczeństwa, która nie wpływa na inne parametry metaboliczne (albumina, cholesterol).[6]
- II. Zilukoplan jest peptydem działającym jako inhibitor składowej C5 dopełniacza. Lek jest podawany samodzielnie przez pacjenta w formie codziennych wstrzyknięć podskórnych (0,3 mg/kg). Badanie RAISE-XT ocenia długofalowe skutki działania Zilukoplanu u pacjentów z miastenią. Sprawdzano, czy ten lek pozwala na ograniczenie przyjmowania kortykosteroidów oraz leków immunosupresyjnych, które przy dłuższym czasie stosowania wykazują szereg działań niepożądanych i powikłań metabolicznych. Dane z 120 tygodni obserwacji wykazały, że u większości uczestników udało się zredukować lub całkowicie odstawić sterydy zachowując przy tym stabilność kliniczną i kontrolę nad objawami choroby.[7]
- III. Randomizowane badanie kontrolowanego (RCT) przeprowadzone przez Chang i współpracowników oceniło wpływ 6-tygodniowego programu łączącego trening mięśni wdechowych oraz ćwiczenia aerobowe na pacjentów z miastenią po wypisie ze szpitala. Analiza wykazała, że krótki, intensywny program interwałowy o umiarkowanej intensywności znacząco poprawia siłę mięśni oddechowych, wydolność fizyczną oraz funkcje płuc, jednocześnie redukując nasilenie duszności. Kluczowym wnioskiem jest fakt, że interwencja ta stanowi skuteczną strategię wczesnej rehabilitacji, która może zapobiegać powikłaniom oddechowym i poprawiać jakość życia pacjentów w fazie powrotu do zdrowia po zaostrzeniu choroby.[8]
- IV. Badanie kliniczne RINOMAX ocenia skuteczność Rytuksymabu w leczeniu nowo zdiagnozowanej miastonii. Zostały przeanalizowane dane pacjentów którzy otrzymali lek wcześniej z osobami poddanymi terapii z opóźnieniem lub otrzymującymi placebo. Wyniki pokazały, że wczesne podanie leku wiąże się z trwale niższą aktywnością choroby, rzadszymi hospitalizacjami i mniejszą potrzebą stosowania leczenia ratunkowego. Analiza długofalowa potwierdza, że korzyści z zastosowania Rytuksymabu wczesnego rzutu przewyższają ryzyka dla większości pacjentów z uogólnioną miastenią o nowym początku, co czyni tę terapię istotną alternatywą dla standardowego leczenia.[9]

- V. W tym artykule skupiono się na opracowaniu modelu mającego na celu ustalenie optymalnego dawkowania Nipokalimabu u pacjentów z miastenią. Nipokalimab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, zaprojektowanym w celu selektywnego blokowania receptora FcRn. Ustalono, że dawka podtrzymująca 15 mg/kg co dwa tygodnie poprzedzona dawką nasycającą 30 mg/kg jest najskuteczniejszym schematem terapeutycznym.[10]
- VI. Zilukoplan to 15-aminokwasowy makrocycliczny peptyd będący inhibitorem składowej C5 dopełniacza. W badaniu RAISE potwierdzono skuteczność zilukoplanu u pacjentów z miastenią. Zilukoplan wykazuje znaczącą i porównywalną poprawę kliniczną zarówno u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej immunoglobulin (dożylnych lub podskórnych) ani zabiegów wymiany osocza (PLEX), jak i u osób z historią takiego leczenia. Wyniki te sugerują, że zilukoplan może być skutecznie stosowany na wcześniejszych etapach leczenia miastenii, po niewystarczającej odpowiedzi na kortykosteroidy lub leki immunosupresyjne.[11]
- VII. Badanie kliniczne opisuje Rozonaliksizumab u pacjentów z osłabieniem mięśniowym. Wykazano że preparat przynosi statystycznie istotną ulgę w codziennych dolegliwościach, znacząco poprawiając jakość życia uczestników. Rozanoliksizumab jest efektywną opcją terapeutyczną celującą w szerokie spektrum kliniczne miastenii -znacząca poprawa w zakresie męczliwości mięśni, zmęczenia fizycznego oraz osłabienia mięśni opuszkowych w porównaniu z placebo.[12]
- VIII. Raport z 12-miesięcznej obserwacji w ramach badania klinicznego NCT04146051, oceniającego skuteczność terapii Descartes-08 – nowatorską terapię komórkową rCAR-T ukierunkowaną na antygen dojrzewania komórek B w leczeniu miastenii. Terapia prowadzi do selektywnej redukcji autoprzeciwciał (anty-AChR) przy jednoczesnym zachowaniu ogólnego poziomu immunoglobulin i większości przeciwciał poszczepiennych. Analiza dostarcza dowodów na trwałość i bezpieczeństwo terapii, która w przeciwieństwie do konwencjonalnych metod CAR-T może być stosowana w trybie ambulatoryjnym. Terapia Descartes-08 wykazuje precyzyjne działanie na układ odpornościowy, redukując źródła autoprzeciwciał bez wywoływania szerokiej immunosupresji.[13]
- IX. Wyniki badania klinicznego dotyczącego bezpieczeństwa i skuteczności sugammadexu w porównaniu z neostygminą u pacjentów z miastenią poddawanych operacji wycięcia grasicy. Autorzy dowodzą, że sugammadex pozwala na znacznie szybsze i bardziej przewidywalne przywrócenie sprawności mięśni po zastosowaniu rokuronium, skracając czas wybudzania średnio o 12 minut. Stosowanie tego nowoczesnego leku wiązało się z **mniejszą liczbą powikłań oddechowych** oraz stabilniejszymi parametrami krążenia tuż po zabiegu. Wyniki sugerują, że w tej wysokiego ryzyka grupie chorych, sugammadex stanowi **lepszą i bezpieczniejszą alternatywę** dla tradycyjnych metod farmakologicznych. Jest to jedna z nielicznych prac wypełniających lukę w wiedzy na temat opieki anestezyjologicznej nad osobami cierpiącymi na rzadkie schorzenia nerwowo-mięśniowe.[14]

Bibliografia:

1. Salari N, Fatahi B, Bartina Y, Kazeminia M, Fatahian R, Mohammadi P, Shohaimi S., Mohammadi M., (2021) "Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis", *Journal of Translational Medicine*
2. Manolopoulos A, Alzuabi M, Elmashala A, Cashwell J, Murad MH, Naddaf E. (2025) "Immunoglobulin for myasthenia gravis", *Cochrane Database of Systematic Reviews*
3. Smith AG, Wolfe GI, Habib AA, Qi CZ, Yang H, Du M., Chen X., Gelinas D., Brauer E., Phillips G., Sacca F., (2024) "Risk-Benefit Analysis of Novel Treatments for Patients with Generalized Myasthenia Gravis", *Advances Therapy*
4. Braun A, Shekhar S, Levey DF, Straub P, Kraft J, et al. (2024), "Genome-wide meta-analysis of myasthenia gravis uncovers new loci and provides insights into polygenic prediction", *Nature Communications*
5. Guan C, Zhao P, Song M, Lu J, Cui H, Li D, et al. (2025), "Comparative efficacy and acceptability of novel biologics in the treatment of myasthenia gravis: systematic review and network meta-analysis of randomized trials", *Systematic Reviews*
6. Habib AA, Claeys KG, Bril V, Hussain Y, Gwathmey K, Sahagian G, et al. (2025), "ADAPT NXT: Fixed cycles or every-other-week IV efgartigimod in generalized myasthenia gravis", *Annals of Clinical Translational Neurology*
7. Hewamadduma C, Freimer M, Genge A, Leite MI, Utsugisawa K, Vu T, et al. (2025), "Changes in corticosteroid and non-steroidal immunosuppressive therapy with long-term zilucoplan treatment in generalized myasthenia gravis", *Journal of Neurology*
8. Chang CL, Fang TP, Tsai HM, Chen HC, Liu SF, Lin HL, et al. (2025), "Inspiratory muscle training and aerobic exercise for respiratory muscle strength in myasthenia gravis post-hospitalization- a randomized controlled trial", *BMC Pulmonary Medicine*
9. Wu J, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, Feresiadou A, Hansson W, Hietala MA, et al. (2025), „Rituximab in New-Onset Generalized Myasthenia Gravis: Long-Term Follow-Up of the RINOMAX Clinical Trial", *European Journal of Neurology*
10. Valenzuela B, Neyens M, Zhu Y, Ramchandren S, Dosne AG, Leu JH, et al. (2025), "Nipocalimab Dose Selection in Generalized Myasthenia Gravis", *CPT Pharmacometrics & Systems Pharmacology*
11. Utsugisawa K., Masuda M, Boroojerdi B, Grimson F, Howard JF Jr; RAISE Study Team (2025), "Efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis who have not previously received immunoglobulin or plasma exchange: A subgroup analysis from the Phase 3 RAISE study", *Journal of the Neurological Sciences*
12. Kaminski HJ, Antozzi C, Habib AA, Pascuzzi RM, Sacconi S, Utsugisawa K, et al. (2025), „Improvement in patient-reported symptoms of generalised myasthenia gravis with rozanolixizumab in the randomised phase 3 MycarinG study using the MG Symptoms PRO", *European Journal of Neurology*
13. Chahin N, Sahagian G, Feinberg MH, Stewart CA, Jewell CM, Kurtoglu M, et al. (2025), "Durability of response to B-cell maturation antigen-directed mRNA cell therapy in myasthenia gravis", *Annals of Clinical Translational Neurology*
14. Hu C, Liu S, Xi C, Du Y, Su S, Wang Y, et al. (2025), "Sugammadex versus neostigmine reversal after thoracoscopic thymectomy in myasthenia gravis: a multicenter, randomized controlled trial", *Drug Design, Development and Therapy*

Opracowała Justyna Proniewska