

Diagnostyka i leczenie miastenia gravis u dzieci

¹Pracownia Neurofizjologii
Kliniki Neurologii Dziecięcej

²Klinika Neurologii Dziecięcej
Katedry Neurologii Dzieci i Młodzieży,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,
Kraków
Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med. Marek Kaciński

³Poradnia Chorób Nerwowo-Mięśniowych
Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego
w Krakowie

Dodatkowe słowa kluczowe:

miastenia gravis
elektrostymulacyjna próba nużliwości
decrement
diagnostyka
leczenie
dzieci

Additional key words:

myasthenia gravis
repetitive nerve stimulation
decrement
diagnostics
therapy
children

Podziękowanie: Autorzy pracy dziękują Pani Krystynie Fiederer za pomoc techniczną przy wykonywaniu i dokumentacji badań neurofizjologicznych.

Acknowledgments: Mary thanks from authors to Mrs. Krystyna Fiederer for technical help in registration and documentation of neurophysiological data.

Adres do korespondencji:
Dr n. med. Sławomir Krocza
Pracownia Neurofizjologii
Kliniki Neurologii Dziecięcej
30-663 Kraków, ul. Wielicka 265
Tel./Fax: +48 12 6581870
e-mail: neuropedkr@cm-uj.krakow.pl

Wprowadzenie: Miastenia gravis (MG) jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym. Cechuje ją różnorodność objawów klinicznych oraz ich zmienność pod wpływem wysiłku i odpoczynku. Cel pracy: Celem tej pracy była analiza parametrów diagnostycznych MG u dzieci a także sposobu i wyników jej leczenia. Materiał i metody: W latach 2002-2007 w Pracowni Neurofizjologii Kliniki Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie wykonano elektrostymulacyjną próbę nużliwości u 44 dzieci. Obraz kliniczny i dodatni wynik próby nużliwości stanowiły podstawę do rozpoznania MG u 15 z nich (11 dziewczynek i 4 chłopców). Średni wiek zachorowania na MG w objętej badaniem grupie wynosił 12,93 lat. W 5 przypadkach próbę elektrofizjologiczną uzupełniono podaniem edrofonium. U 8 pacjentów wykonano badanie poziomu przeciwciał AchRab. U 12 pacjentów z MG wykonano badania obrazowe śródpiersia. U 9/15 pacjentów z MG po 2 miesiącach do 8 lat wykonano kontrolne badanie elektrofizjologiczne. Wyniki: Postać uogólnioną MG rozpoznano u 12 pacjentów, oczną u dwóch a u jednego opuszkową. W elektrofizjologicznej próbie nużliwości u wszystkich badanych amplituda pierwszej odpowiedzi była w normie, a spadek amplitudy odpowiedzi 4:1 u pacjentów z MG wynosił od 26% do 88%. U 3 pacjentów z MG stwierdzono grasicę resztkową, u 6 przerosł grasicy a u 2 grasiczaka. Tylko u jednego dziecka obraz śródpiersia był prawidłowy. Wśród 5/8 pacjentów (62,5%) z dodatnimi AChRab, u jednego rozpoznano oczną MG, u kolejnego opuszkową MG a u innych 3 pacjentów postać uogólnioną. Miano AChRab wahało się u nich pomiędzy 0,4 a 30,8 nmol/l (średnio 9,44 nmol/l), a spadek amplitudy odpowiedzi 4:1 wynosił od 33 do 58%. U 3/8 (37,5%) dzieci miano przeciwciał AChRab było ujemne. W leczeniu u wszystkich pacjentów zastosowano bromek pirydostygminy (Mestinon), u 3 równocześnie z nim azathioprynę a u 6 sterydoterapię. W leczeniu przełomów miastenicznych u 3 chorych wy-

Background: Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disorder. It is characterized by various clinical symptoms and their dependency upon the exertion and the rest as well. Aim of the study: It was analysis of the diagnostic parameters in MG and also types and results of its therapy. Material and methods: Between 2002-2007 in the Neurophysiology Laboratory at the Department of Pediatric Neurology, Chair of Pediatric and Adolescent Neurology, Jagiellonian University in Krakow, the electrophysiological repetitive nerve stimulation study were performed in 44 children. The clinical picture and positive electrophysiological test were the ground to diagnose MG in 15 of them (11 girls and 4 boys). The mean age at onset of MG in the examined group was 12,93 years. In 5 patients the diagnosis was completed using edrophonium test. In 8 patients the titer of AchRab was also tested. In 12 patients with MG the radiological examinations of the chest were performed. In 9/15 patients with MG the control electrophysiological testing was performed 2 to 8 months after the first one. Results: The generalized MG was diagnosed in 12 patients, ocular in 2, and bulbar in 1 of them. The amplitude of electrophysiological testing was normal during the first response in all patients, but the decrement of amplitude 4:1 in patients with MG was 26% to 88%. In 3 patients with MG the persisted thymus, while in 6 hypertrophy of thymus and in 2 thymoma was detected. Only in 1 child the result of chest examination was normal. Among 5/8 patients (62.5%) with positive AChRab, in one ocular MG was diagnosed, in the other bulbar MG and in 3 generalized MG. The titer of AChRab was between 0.4 and 30.8 nmol/l (mean 9.44 nmol/l), and the decrement of amplitude 4:1 was 33 to 58%. In 3/8 (37.5%) children the antibodies titer AChRab was negative. In the treatment pirydostygmine bromide (Mestinon) was used in all children, however in 3 of them together with azathioprine, and in 6 with steroids. In the treatment of myasthenic crisis in 3

konano plazmaterezę osocza. U 40% pacjentów w pierwszym roku leczenia wykonano tymektomię. Remisję kliniczną uzyskano u 88,9% pacjentów. W kontrolnym badaniu elektrofizjologicznym wykazano spadek wartości amplitudy 4:1 od 1% do 80% (średnio 36%). Remisję elektrofizjologiczną, korelującą z remisją kliniczną uzyskano u 2 pacjentów. U 6/9 pacjentów z remisją kliniczną, dekrement amplitudy 4:1 w badaniu elektrofizjologicznym utrzymywał się na podobnym poziomie jak w badaniu wyjściowym. U 1 pacjentki całkowita remisja objawów choroby umożliwiła istotną redukcję dawki Mestiononu, pomimo że w kontrolnym badaniu elektrofizjologicznym dekrement wynosił 80%. Wnioski: 1. Wśród dzieci hospitalizowanych najczęściej występowała postać uogólniona miastenia gravis. 2. Elektrostymulacyjna próba możliwości nadal jest podstawową metodą diagnostyczną w rozpoznawaniu miastenii u dzieci. 3. Nie stwierdzono korelacji stanu klinicznego z wynikami badań elektrofizjologicznych. 4. Możliwie wcześnie wykonanie tymektomii ustłwiła uzyskanie częściowej lub całkowitej remisji choroby.

Wstęp

Miastenia gravis (MG) jest chorobą, która klinicznie cechuje się nadmierną męczliwością mięśni prążkowanych, narastającą w miarę wykonywanej czynności a po odpoczynku lub lekach ustępującą częściowo lub całkowicie. Należy ona do chorób o udowodnionym podłożu autoimmunologicznym i czasem towarzyszą jej inne choroby autoimmunologiczne takie jak choroby tarczycy, gościec stawowy, czy też układowy toczeń trzewny [7]. Częstość występowania miastenii oceniana jest na 2-10/100000 ludności i jest ona większa u kobiet. Przypadki z początkiem zachorowania do 10 roku życia stanowią 4,3%, a do 20 roku życia 24% spośród wszystkich chorych na miastenię.

Udowodniono, że zaburzenie transmisji nerwowo-mięśniowej spowodowane jest zablokowaniem receptorów acetylocholiny (AChR) w błonie postsynaptycznej przez krążące we krwi swoiste przeciwciała. Wykryto je u 81,1% pacjentów z MG w tym u 96,2% pacjentów z uogólnioną i u 66,7% z oczną postacią choroby [5]. Mechanizm ich powstawania pozostaje niejasny, chociaż udowodniono związek między obecnością przeciwciał a chorobami grasicy, jak grasiczak czy przerost. W powstawaniu AChRab dużą rolę odgrywa także IL-10 [16].

W MG można wykryć również inne krążące autoprzeciwciała. U 9% pacjentów z obecnością AChRab stwierdza się ponadto przeciwciała przeciw fosfatazie alkalicznej (APAb), których obecność może predysponować do ciężkiego przebiegu klinicznego uogólnionej MG, chociaż rola, jaką odgrywają te przeciwciała, nie została jednak jeszcze dokładnie poznana [9]. Z kolei pacjenci z MG, u których stwierdza się przeciwciała przeciw specyficznej mięśniowej kinazie tyrozynowej (MuSK), mają częściej opuszkową symptomatologię choroby. Badania MR zewnętrznych mięśni oka u tych pacjentów wykazały ich atrofię z przerostem tkanki tłuszczowej, którego nie stwierdzano u pacjentów wyłącznie z AChRab. Obecność takich zmian strukturalnych może wiązać się z trudnością uzyskania remisji choroby u tych pacjentów [4]. Miano krążących przeciwciał ma znaczenie diagnostyczne, ale nie koreluje, podobnie jak wyniki badań

patients piasmmapneresis was performed. In 40% of patients thymectomy was performed during the first year after diagnosis. The clinical remission was succeed in 88,9% patients. The electrophysiological control examination detected the decrement of amplitude 4:1 in 1% to 80% (mean 36%). The electrophysiological remission, correlating with clinical remission was achieved in 2 patients. In 6/9 patients with clinical remission, the decrement of amplitude 4:1 in electrophysiological examination continued to be at the level similar to initial examination. In 1 patient remission was complete allowing significant reduction of doses of Mestinon, even though in the electrophysiological test the decrement was 80%. Conclusions: 1. Among hospitalized children, the generalized myasthenia was the most common. 2. Repetitive nerve stimulation is the fundamental diagnostic method to confirm myasthenia in children. 3. The correlation of the clinical state and electrophysiological results was not established. 4. Early simplify partial or total clinical remission.

neurofizjologicznych, z ciężkością przebiegu choroby [10].

Z kolei obecność przeciwciał przeciw jądrowym i przeciw mięśniowym nasuwa podejrzenie grasiczaka. Dla jego ujawnienia u każdego pacjenta należy wykonać badania obrazowe MR śródpiersia. Badania te mogą ujawnić przerost grasicy, który jest także wskazaniem do konsultacji torakochirurgicznej i ewentualnego usunięcia grasicy. U pacjentów z MG i grasiczakiem stwierdza się dodatkowo obecność przeciwciał przeciw IL-12 i białku P40 [17]. Oprócz zaburzeń odporności humoralnej, u 80% pacjentów z dziecięcą MG wykazano także zaburzenia odporności komórkowej (zmniejszenie CD4, CD3 i CD8) [18].

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 niemożliwe jest uzyskanie remisji, należy wykonać badania w kierunku chorób mitochondrialnych [2].

Często pierwszym objawem MG jest opadanie powiek oraz męczliwość mięśni zewnętrznych gałki ocznej z podwójnym widzeniem (miastenia oczna). MG może rozpoczynać się także od zajęcia mięśni opuszkowych, z trudnościami w jedzeniu, polykaniu śliny oraz niewyraźną i nosową mową. Zajęcie mięśni twarzy prowadzi do zubożenia mimiki ze szczytkowym, poprzecznym uśmiechem i słabym marszczeniem czoła. W tej postaci nierzadkie jest wczesne zajęcie mięśni oddechowych z gwałtownie postępującą niewydolnością oddechową. Z kolei w postaci uogólnionej pierwszymi objawami jest narastające ku wieczorowi osłabienie kończyn z nasilającymi się zaburzeniami lokomocji, a czasem nawet osłabieniem mięśni grzbietu i karku oraz opadaniem głowy.

Celem tej pracy była analiza parametrów diagnostycznych w miastenia gravis u dzieci a także sposobu i wyników jej leczenia.

Material i metody

W latach 2002-2007 u 44 dzieci (27 dziewczynek i 17 chłopców) wykonano w Pracowni Neurofizjologii Kliniki Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie elektrostymulacyjną próbę zużyciowości z istotnych wskazań klinicznych. Obraz kliniczny i dodatni wynik próby zużyciowości stanowiły podstawę do rozpoznania u 15 z nich MG, w tym u 11 dziewcząt (73,3%) i 4 chłopców (26,7%), w wieku 7-17 lat. U pozostałych dzieci skierowanych do Pracowni z podejrzeniem MG próba zużyciowości była prawidłowa. 9 pacjentów z rozpoznaniem MG pozostaje nadal pod stałą opieką Kliniki Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Jagiellońskiego i Poradni Chorób Nerwowo-Mięśniowych Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie.

Elektrofizjologiczną próbę zużyciowości wykonano przy użyciu aparatu Keypoint firmy MedtronicDantec, drażniąc nerw pachowy w punkcie Erba lub w dole pachowym. Odpowiedź rejestrowano elektrodami powierzchownymi z mięśnia naramiennego. Nerw stymulowano supramaksymalnym bodźcem prostokątnym o częstotliwości 3, 10 i 30 Hz. Oceniano wartość amplitudy pierwszej odpowiedzi, oraz wielkość spadku amplitudy odpowiedzi 4:1 w trakcie stymulacji wstępnej i tęczowej. Z dodatnią próbę uznano spadek amplitudy odpowiedzi 4 do 1 o co najmniej 15% [12]. W 5 przypadkach próbę elektrofizjologiczną uzupełniono podaniem edrofonium U 8 pacjentów wykonano także badanie poziomu AChRab i za dodatni wynik przyjęto miano powyżej 0,24 nmol/l. U 12/15 pacjentów z MG wykonano badania obrazowe śródpiersia. U 9/15 pacjentów z MG po 2 miesiącach do 8 latych wykonano kontrolne badanie elektrofizjologiczne.

Elektrofizjologiczną próbę możliwości przeprowadzono po odstawieniu Mestiononu na co najmniej 12 godzin przed badaniem. Wskazaniem do badania kontrolnego u wszystkich pacjentów była potrzeba oceny elektrofizjologicznej przed planowaną modyfikacją leczenia farmakologicznego.

Wyniki

Średni wiek zachorowania na MG w objętej badaniami grupie wynosił 12,93 lat (u dziewczynek 13,42 a u chłopców 11,58 lat). Na podstawie obrazu klinicznego miastenię oczną rozpoznano u dwóch pacjentów w wieku 10 i 17 lat, u 13 letniej dziewczynki zdiagnozowano opuszkową postać MG, a 12 dzieci manifestowało objawy miasteni uogólnionej z silnie wyrażonymi objawami opuszkowymi (tabela I).

W elektrofizjologicznej próbie zużyciowości u wszystkich badanych amplituda pierw-

Tabela I
Charakterystyka kliniczna pacjentów z miastenia gravis.
 Clinical characteristics of patients with myasthenia gravis.

Pacjent	Płeć	Wiek zachorowania (lata)	Wiek kontroli (lata)	Postać miastenia gravis
1	K	15,2	18	Uogólniona
2	K	12,8	13,5	Uogólniona z zajęciem opuszki
3	K	11		Uogólniona z zajęciem opuszki
4	M	17,11	18	Oczna
5	K	12,6		Uogólniona z zajęciem opuszki
6	K	15,6	16	Uogólniona z zajęciem opuszki
7	M	9	9,2	Uogólniona z zajęciem opuszki
8	K	14,5	22	Uogólniona z zajęciem opuszki
9	M	10,2	11,7	Opuszkowa
10	K	14,7	15,5	Uogólniona z zajęciem opuszki
11	M	10		Oczna
12	K	13,3		Opuszkowa
13	K	15	16	Uogólniona
14	K	7,2		Uogólniona
15	K	15,8		Uogólniona

Tabela II
Badania dodatkowe u pacjentów z miastenia gravis.
 Additional tests in patients with myasthenia gravis.

Pacjent	Obrazowanie grasicy	Autoprzeciwciała AChRAb	Próba zużyciwości diagnostyczna decrement 4:1	Próba zużyciwości kontrolna decrement 4:1
1	resztkowa		38	
2	przerost	<0,24	59	1
3	przerost		88	
4	resztkowa	0,4	54	33
5	prawidłowa		60	
6	grasiczak	30,8	58	55
7	przerost	1,58	37	35
8	przerost	6,5	33	80
9	grasiczak	<0,24	62	13
10	przerost		43	46
11	przerost	<0,24	27	
12			26	21
13	resztkowa	7,9	45	40
14			25	
15			51	

szej odpowiedzi była prawidłowa. W grupie 29 pacjentów, u których w badaniu EMG nie potwierdzono MG, spadek amplitudy 4:1 wyniósł 1-12% (średnio 7,06%). Natomiast spadek amplitudy tych odpowiedzi u 15 pacjentów z MG wyniósł od 26% do 88% (średnio 47%) (tabela II). Po podaniu edrofonium u wszystkich 5 dzieci zarejestrowano zmniejszenie się spadku (dekrementu) amplitudy, będące wynikiem częściowego ustąpienia zaburzeń przewodnictwa transsynaptycznego (rycina 1).

U 3/12 dzieci z MG i badaniem MR śródpiersia ujawniono grasicę resztkową, u 6 przerost grasicy, u kolejnych 2 wysunięto podejrzenie grasiczaka a u jednego dziecka obraz śródpiersia był prawidłowy (tabela II).

U 3/8 (37,5%) dzieci miano przeciwciał AchRAb było zerowe (tabela II). Wśród tych dzieci u jednego chłopca rozpoznano miastenię oczną, a u dziewczynki i chłopca miastenię uogólnioną. Dekrement amplitudy stwierdzany w badaniu EMG wynosił u nich odpowiednio 27%, 59% i 68%. W badaniu TK u pacjenta z oczną postacią MG ujawniono przerost grasicy, natomiast u pacjenta z postacią uogólnioną wysunięto podejrzenie grasiczaka, a u dziewczynki przerost grasicy. Pacjent z uogólnioną MG był leczony ponadto z powodu toczenia układowego trzewnego. Wśród pozostałych 5/8 pacjentów (62,5%) z dodatnimi mianami AChRAb, u jednego rozpoznano oczną MG, u innego opuszkową MG a u innych 3 pacjentów po-

stać uogólnioną. Miano AChRAb wahało się u nich pomiędzy 0,4 a 30,8 nmol/l (średnio 9,44 nmol/l), a spadek amplitudy odpowiedzi 4:1 wyniósł od 33% do 58% (średnio 45,4%). U 17 letniego chłopca z postacią oczną MG, u którego poziom AChRAb wyniósł 0,4 nmol/l zarejestrowano spadek amplitudy 4:1 o 54%. Natomiast 15,5 letnia dziewczynka z uogólnioną postacią MG i wysokim mianem przeciwciał (30,8 nmol/l) była dodatkowo leczona w Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży UJ z powodu wola Hashimoto.

W leczeniu u wszystkich pacjentów zastosowano 2,5-6,5 tabletek bromku pirydostygminy (Mestinon 60 mg) w 3-6 dawkach, a u 3 (20%) stosowano przez okres 3-12 miesięcy równocześnie azathioprynę. U 6 (40%) chorych stosowano w okresie 6-10 miesięcy sterydoterapię, w tym u jednego z nich pulsy metylprednisolonu (1 g/dawkę) a u pozostałych przewlekłe prednison w dawce 1 mg/kg/dobę (tabela III).

U 4 pacjentów MG rozpoczęła się gwałtownie, w krótkim czasie doprowadzając do wystąpienia przełomów miastenicznych. Natomiast u 5 wystąpiły przełomy w przebiegu leczenia MG, w tym u 4 miały one charakter miasteniczny których przyczyną były infekcje nosogardzieli, a w 1 przypadku cholinergiczny w okresie okołoperacyjnym przed i po zabiegu tymektomii. W leczeniu przełomów miastenicznych u 3 chorych wykonano plazmaferezę osocza. U jednej dziewczynki obserwowano zakrzepicę żyły udowej, jako powikłanie założonego cewnika do plazmaferezy.

U 6/15 (40%) pacjentów w pierwszym roku leczenia wykonano tymektomię. U jednej dziewczynki z grasicą resztkową wskazaniem do pilnej tymektomii był przełom miasteniczny, u pozostałych były wskazania zarówno kliniczne jak i radiologiczne (przerost grasicy, podejrzenie grasiczaka).

9 spośród 15 pacjentów z rozpoznaną MG było objętych długoterminową systematyczną opieką w Poradni Chorób Nerwowo-Mięśniowych. U większości z nich (8/9, 88,9%) uzyskano remisję kliniczną, a w kontrolnym badaniu elektrofizjologicznym zarejestrowano spadek wartości amplitudy 4:1 od 1 do 80% (średnio o 36%). U jednej pacjentki z uogólnioną postacią MG, przebieg choroby jest wysoce niestabilny. Pomimo systematycznego leczenia Mestinonem, Azathiopryną i pulsami sterydów oraz wykonania tymektomii, przeżyła ona 3 przełomy miasteniczne, które wymagały zastosowania plazmaferezy. Pomimo wieloletniego leczenia nie udało się u niej zredukować dawek Mestinonu i w chwili zakończenia obserwacji (w wieku 18 lat) wymagała jeszcze podawania 7,5 tabletek Mestinonu, w 7 dawkach dobowych. Nie uzyskano u niej także remisji elektrofizjologicznej, zaś spadek amplitudy w badaniu wstępnym wyniósł 43% a w kontrolnej stymulacji tężkowej 46% [2].

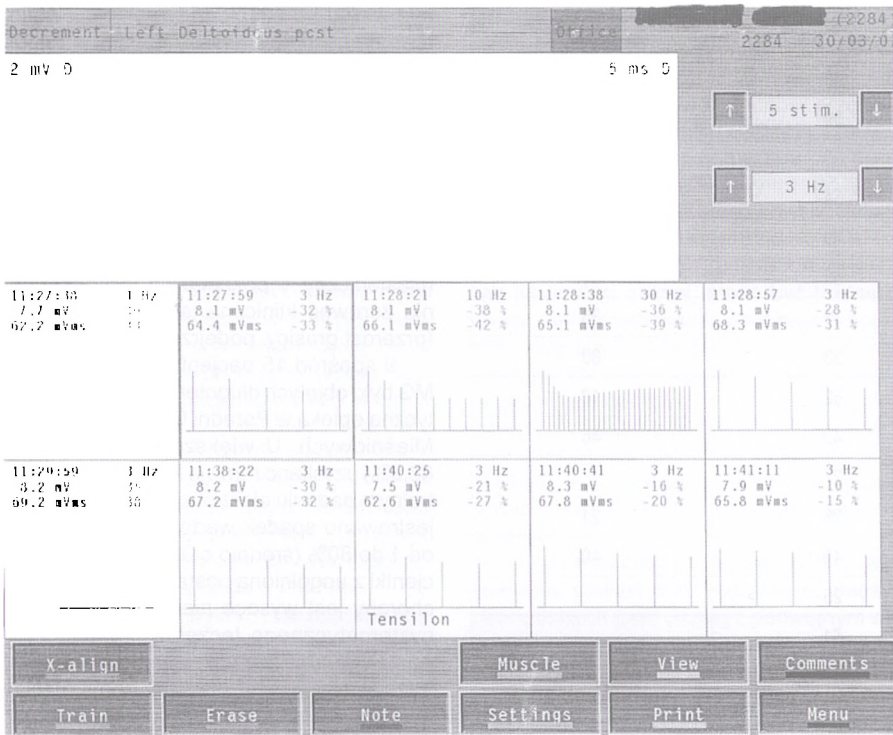
Remisję elektrofizjologiczną korelującą z remisją kliniczną, uzyskano tylko u dwójga seronegatywnych pacjentów. U jednej dziewczynki w przebiegu choroby wystąpił przełom miasteniczny a w leczeniu stosowano sterydy, azathioprynę i tymektomię. Pozostaje ona nadal na leczeniu Mestino-

Tabela III

Leczenie pacjentów z miastenią gravis.

Patients with myasthenia gravis therapy.

Pacjent	Mestion tabl 60 mg /dawki dobowe leczenie wstępne	Mestion tabl 60 mg /dawki dobowe badanie kontrolnym	Azathiopryna	Sterydy	Plazmafereza	Tymektomia
1	6/6	2/3	Tak	Tak	Tak	Tak
2	5/6	1/3	Tak	Tak	Nie	Tak
3	5,5/5		Nie	Nie	Nie	Nie
4	6,5/6	5/5	Nie	Tak	Nie	Zaplanowano
5	2,5/5		Nie	Nie	Nie	Nie
6	3	2/3	Nie	Nie	Nie	Brak zgody
7	4,5/5	2/3	Nie	Nie	Nie	Tak
8	6/6	1,5/3	Nie	Nie	Nie	Tak
9	2,5/4	0	Nie	Tak	Nie	Tak
10	5/5	7,5/7	Tak	Tak-pulsy	Tak	Tak
11	4/4		Nie	Nie	Nie	Nie
12	N		Nie	Tak	Nie	Nie
13	5/5	4/5	Nie	Nie	Tak	Nie
14	4/4		Nie	Nie	Nie	Nie
15	6/6		Nie	Nie	Nie	Nie



Rycina 1

Elektrostymulacyjna próba zużycia z tensilonem u 9 letniego chłopca z miastenią gravis.

Myasthenic test with tensilon in 9-years-old boy with myasthenia gravis.

nem, którego dawkę zmniejszono jednak z 5 tabletek/dobę w 6 dawkach do 1,5 tabletki/dobę w 3 dawkach. Remisję elektrofizjologiczną uzyskano również u chłopca z postacią opuszkową MG, leczonego Mestionem i sterydami. Usunięto u niego grasiczaka i po 5 latach leczenia odstawiono całkowicie farmakoterapię. W badaniu kontrolnym podczas stymulacji wstępnej spadek amplitudy odpowiedzi 4:1 wyniósł 13%, a po zastosowaniu bodźca tężowego 4% (ry-

cina 3). U innej pacjentki całkowita remisja objawów choroby umożliwiła istotną redukcję Mestionu z 6 tabletek podawanych w 6 dawkach dobowych do 1,5 tabletki w 3 dawkach, pomimo iż w kontrolnej elektrofizjologicznej próbie zużycia dekrement wyniósł aż 80%. U 6/9 pacjentów z remisją kliniczną dekrement amplitudy 4:1 w badaniu elektrofizjologicznym utrzymywał się na podobnym poziomie jak w badaniu wyjściowym.

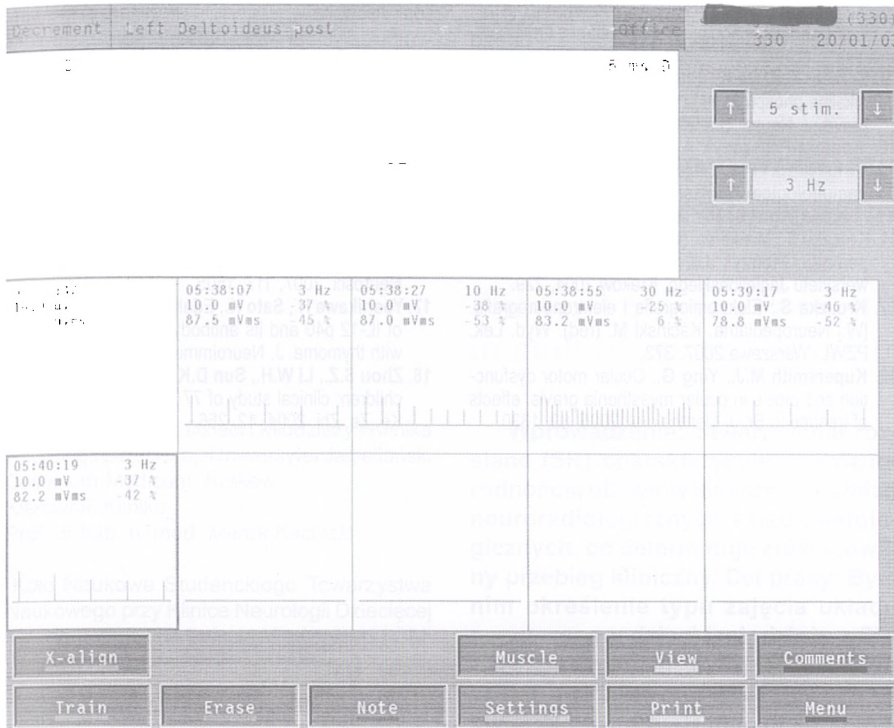
Dyskusja

Wśród zagadnień diagnostycznych, w naszym materiale zwraca uwagę mała częstość występowania miasteni ocznej (13,3%), to jest niemal 3-krotnie mniejsza niż w badaniach Ashraf i wsp. [1]. Z kolei miana autoprzeciwciał AchRAB były dodatkowo u 62,5% naszych chorych a częstość ich występowania u pacjentów z MG była podobna jak podana przez Bilińską i wsp. [3]. Ich obecność stanowiła jednak tylko potwierdzenie immunologiczne wcześniej rozpoznanej klinicznie i elektrofizjologicznie miasteni.

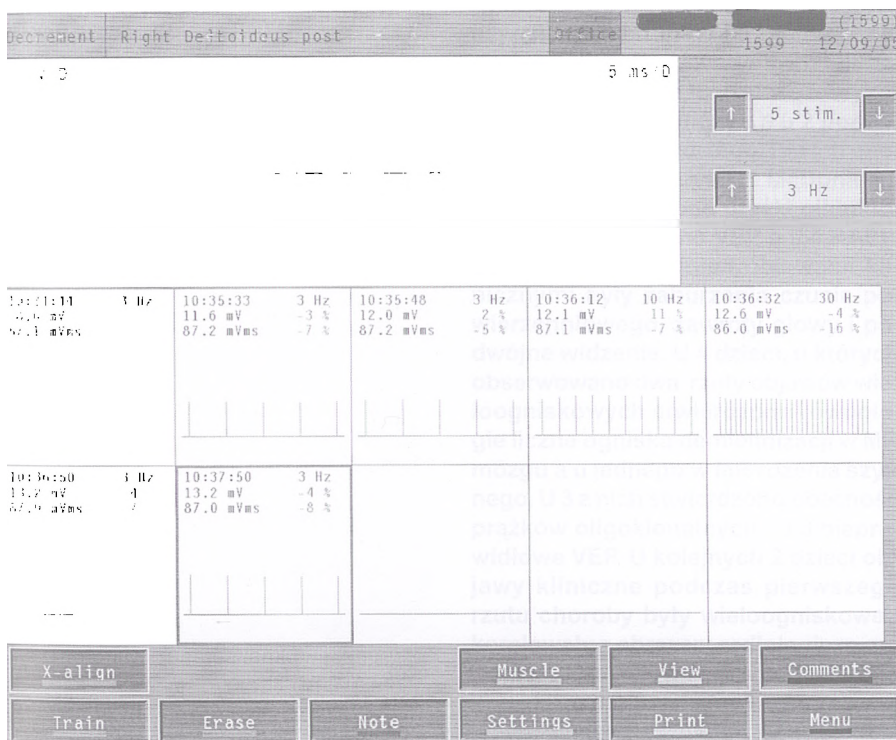
Innym elementem tego opracowania jest zestawienie sposobu i wyników leczenia MG w wieku rozwojowym. Dla poprawienia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego użyto pirydostygminy (Mestionu), w kilku (4-6) dawkach dobowych. W celu uniknięcia objawów niepożądanych oraz możliwości wywołania przełomu cholinergicznego, dawkę dobową zwiększano stopniowo aż do uzyskania dawki skutecznej terapeutycznej. W trakcie leczenia nie doszło u żadnego pacjenta do spadku wrażliwości na acetylocholiny, a co za tym idzie do wyczerpywania się skuteczności leczenia, chociaż zdaniem innych autorów dla uniknięcia tego zjawiska konieczne jest zastosowanie w początkowym okresie choroby leczenia immunosupresyjnego [13]. U dzieci objętych obecną analizą zastosowano sterydy kory nadnercza oraz azathioprynę, jednak wyłącznie jako leczenie wspomagające leczenie pirydostygminą. Należy przypomnieć, że sterydoterapia może być czasem niebezpieczna, powodując zaskakujące nasilenie objawów choroby, chociaż w naszej grupie nie obserwowano tego niekorzystnego przebiegu leczenia MG. Według Kupersmith i wsp. w leczeniu miasteni ocznej lepsze bliskie i odległe wyniki uzyskuje się u pacjentów leczonych prednisonem niż pirydostygminą [13]. Sterydoterapia może zapobiegać także w znacznym stopniu transformacji miasteni ocznej w uogólnioną, a u ponad 50% pacjentów z ochną MG w przebiegu 2 lat rozwija się uogólniona MG. Transformacja ta nie ma związku z poziomem AChRAB, ale u pacjentów seropozytywnych jest częstsza. U jednego z naszych pacjentów z ochną MG, stosowano równocześnie pirydostygminę i prednison, chociaż u innego ze względu na łagodny przebieg choroby wcale nie włączono farmakoterapii.

Nowoczesne metody leczenia zachowawczego powinny uwzględniać także dożylną podawanie wysokich dawek immunoglobulin (nie stosowane u prezentowanych w tej pracy chorych). Nieco bardziej agresywną formą leczenia, pozwalającą jednak na uzyskanie szybkiej chociaż nietrwałej poprawy jest plazmafereza. Okazała się ona szczególnie przydatna w leczeniu przełomów u 3 trojga naszych pacjentów, którzy ze względu na głębokie zaburzenia oddechowe wymagały przez okres kilku dni respiratoroterapii.

Koniecznym i powszechnie stosowanym uzupełnieniem farmakoterapii MG jest usunięcie grasicy, nie osiągnięto jednak konsensusu co do najkorzystniejszego momentu, w którym należy wykonać tymektomię. Podejście grasiczaka i przerostu grasicy w



Rycina 2
Elektrostymulacyjna próba zużliwości u 15,5 letniej dziewczynki bez remisji klinicznej i elektrofizjologicznej.
 Myasthenic test in 15,5-years-old girl without clinical and electrophysiological remission.



Rycina 3
Elektrostymulacyjna próba zużliwości u 11,7 letniego chłopca z miastenią oczną w remisji klinicznej i elektrofizjologicznej.
 Myasthenic test in 11,7-years-old boy with ocular myasthenia with clinical and electrophysiological remission.

badaniach obrazowych stanowi bezwzględne wskazanie do tymektomii. Ze względu na konieczność ograniczenia wyżej wymienionych niepożądanych objawów związanych z leczeniem zachowawczym, wczesna tymektomia powinna być szczególnie zalecana właśnie u dzieci [15]. Wydają się to potwierdzać także wyniki naszej analizy wyników leczenia MG. Innymi wskazaniami do leczenia operacyjnego są: postać opuszkowa

miastonii, znaczne nasilenie objawów, występowanie w wywiadzie przełomów oraz słaba odpowiedź na leczenie zachowawcze. Wcześniej wykonana tymektomia pozwala u około 40-60% pacjentów osiągnąć remisję w ciągu kilku miesięcy po zabiegu. W innych przypadkach możliwe jest zmniejszenie dawek antagonistów AChE do wartości podtrzymujących. W grupie własnej remisję kliniczną uzyskano u prawie wszystkich pacjen-

tów (8/9) pozostających w długoterminowej opiece ambulatoryjnej, w tym u 5/9 pacjentów, u których wykonano tymektomię. Zabieg ten wykonano u nich wcześniej, to jest w pierwszym roku trwania choroby. Całkowita lub częściowa remisja wystąpiła u 4/5 poddanych tymektomii (80%). U jednego chłopca odstawiono farmakoterapię, u 3 istotnie zredukowano dawki. Podobne wyniki uzyskano w materiale Wagner i wsp. [14], Kattach i wsp. [8] a także Ashraf i wsp. [1]. U jednej dziewczynki z grupy prezentowanej w tej pracy nie uzyskano poprawy po tymektomii.

Remisji klinicznej nie zawsze odpowiada jednak normalizacja w badaniach elektrofizjologicznych i istotne obniżenie poziomu AchRab [10,18]. U 2 naszych pacjentów, wraz z remisją kliniczną uzyskano również remisję elektrofizjologiczną. Znaczna redukcja Mestinonu u jednego i decyzja o całkowitym odstawieniu leku u drugiego, były łatwiejsze z uwagi na nie występowanie u nich dodatkowego miana przeciwciał AChRab.

Równoległe z prowadzoną farmakoterapią pacjentom z miastenią zalecano prowadzenie higienicznego trybu życia (unikanie przemęczenia fizycznego, niedoboru snu, dłuższego nasłoneczniania), jak również unikania oraz starannego leczenia infekcji. Szczególnie ostrożnie stosuje się u nich niektóre leki: kurarę, suksametomium w anestezji, aminoglikozydy, acetazolamid, diazepam, czy fenytoinę. Przeciwwskazane są natomiast D-penicylamina oraz chinina. Chorzy na miastenię byli zwolnieni ze szczepień ochronnych, a w koniecznych przypadkach decyzje co do szczepienia rozważano indywidualnie.

Każdy pacjent z miastenią, nawet w okresie pełnej remisji, miał zapewnioną stałą opiekę lekarską, przestrzegał wszystkich zakazów i unikał czynników zaostrzających zaburzenia transmisji nerwowo-mięśniowej. [6,11]. Żaden z naszych pacjentów leczonych w czasie 6 lat nie zmarł, chociaż zgony u dzieci z MG są opisywane [1]. Wiąże się to najpewniej z możliwością wielodyscyplinarnego leczenia pacjentów z MG, włącznie z możliwością szybkiej intubacji pacjenta w czasie przełomu i monitorowaniem w oddziale intensywnej terapii, ale przede wszystkim z wnikliwą i systematyczną opieką ambulatoryjną nad pacjentami z MG w Poradni Chorób Nerwowo-Mięśniowych naszego szpitala.

Wnioski

1. U dzieci częściej występowała postać uogólniona miastenia gravis.
2. Elektrostymulacyjna próba możliwości nadal pozostaje podstawową metodą diagnostyczną w rozpoznawaniu MG u dzieci.
3. Nie stwierdzono korelacji stanu klinicznego z wynikami badań elektrofizjologicznych.
4. Możliwie wczesne wykonanie tymektomii ułatwia uzyskanie częściowej lub całkowitej remisji choroby.

Piśmiennictwo

1. Ashraf V.V., Taly A.B., Veerendrakumar M., Rao S.: Myasthenia gravis in children: a longitudinal study. Acta Neurol. Scand. 2006, 114, 119.
2. Ben Yaou R., Laforet P., Bécane H.M. et al.:

- Misdiagnosis of mitochondrial myopathies: a study of 12 thymectomized patients. *Rev. Neurol.* 2006, 162, 339.
3. **Bilińska M., Dobrzyńska L., Hebel R., Szutowicz A.**: Badanie poziomu przeciwciał przeciw receptrom acetylocholin w surowicy chorych z miastenią. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1999, 32, (Supl. 6), 167.
 4. **Farrugia M.E., Robson M.D., Clover L. et al.**: MRI and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody-associated myasthenia gravis. *Brain* 2006, 129, 1481.
 5. **Hsu S.Y., Tsai R.K., Wang H.Z. et al.**: A comparative study of ocular and generalized myasthenia gravis. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2002, 18, 62.
 6. **Kaciński M.**: Miastenia. [W:] *Neuropediatrics*. Kaciński M. (red) Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2007, 368.
 7. **Kanazawa M., Shimohata T., Tanaka K. et al.**: Clinical features of patients with myasthenia gravis associated with autoimmune diseases. *Eur. J. Neurol.* 2007, 14, 1403.
 8. **Kattach H., Anastasiadis K., Cleuziou J. et al.**: Transsternal thymectomy for myasthenia gravis: surgical outcome. *Ann. Thorac. Surg.* 2006, 81, 305.
 9. **Konishi T., Ohta K., Shigemoto K., Ohta M.**: Anti-alkaline phosphatase antibody positive myasthenia gravis. *J. Neurol. Sci.* 2007, 263, 89.
 10. **Kostera-Pruszczyk A., Emeryk-Szajewska B., Switalska J. et al.**: Clinical, electrophysiological and immunological remissions after thymectomy in myasthenia gravis. *Clin. Neurophysiol.* 2002, 113, 615.
 11. **Krocza S.**: Miastenia. [W:] *Wybrane zagadnienia z pediatrii*. Pietrzyk J.J. (red). Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2004, 229.
 12. **Krocza S.**: Elektromiografia i elektroneurografia. [W:] *Neuropediatrics*. Kaciński M. (red). Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2007, 373.
 13. **Kupersmith M.J., Ying G.**: Ocular motor dysfunction and ptosis in ocular myasthenia gravis: effects of treatment. *Br. J. Ophthalmol.* 2005, 89, 1330.
 14. **Wagner A.J., Cortes R.A., Strober J. et al.**: Long-term follow-up after thymectomy for myasthenia gravis: thoracoscopic vs open. *J. Pediatr. Surg.* 2006, 41, 50.
 15. **Wang W., Shang L.Q., Wen F. et al.**: Effect of thymectomy in treatment of myasthenia gravis: analysis of 67 cases *Zhonghua Yi. Xue. Za. Zhi.* 2006, 86, 1978.
 16. **Yapici Z., Tüzün E., Altunayoglu V. et al.**: High interleukin-10 production is associated with anti-acetylcholine receptor antibody production and treatment response in juvenile myasthenia gravis. *Int. J. Neurosci.* 2007, 117, 1505.
 17. **Yoshikawa H., Sato K., Edahiro S. et al.**: Elevation of IL-12 p40 and its antibody in myasthenia gravis with thymoma. *J. Neuroimmunol.* 2006, 175, 169.
 18. **Zhou S.Z., Li W.H., Sun D.K.**: Myasthenia gravis in children: clinical study of 77 patients *Zhonghua Er. Ke. Za. Zhi.* 2004, 42, 256.