

Sergančiųjų *Myasthenia gravis* remisijos prognoziniai veiksniai

D. Rastenytė*

A. Vaitkus**

*Kauno medicinos universiteto
Kardiologijos institutas,
Kauno medicinos universiteto
Neurologijos klinika

**Kauno medicinos universiteto
Neurologijos klinika

Santrauka. Darbo tikslas. Išnagrinėti prognoziniai veiksniai siekiant *Myasthenia gravis* remisijos.

Darbo objektas ir metodika. Tiriamąją grupę sudarė 82 miasteniija sergantys ligoniai, kurie 1992–2001 metais buvo tiriami ir gydomi KMUK Neurologijos klinikoje. Ligoniai klasifikuoti į grupes naudojant pasaulyje priimtas skales. Ligonų stebėjimas vertintas kaip prasidejęs diagnozės nustatymo momentu ir besitęsiantis iki paskutiniojo gydymo stacionare. Statistinės analizės požiūriu „galinis“ studijos taškas buvo „ligonio būklės pagerėjimas“ per pirmuosius trejus ligos metus, į kurio sąvoką įėjo remisija, ženklus pagerėjimas ir pagerėjimas. Buvo nagrinėjami šie spėjami prognoziniai veiksniai: lytis, ligonio amžius pirmųjų ligos simptomų pasireiškimo metu, ligos forma diagnozės nustatymo metu, timektomija. Santykinės rizikos reikšmės ir jų 95% pasikliautinieji intervalai apskaičiuoti, naudojant logistinės regresijos modelį.

Rezultatai. Iš visų analizuotų veiksnių tik ligonio lytis buvo statistiškai reikšmingai susijusi su *Myasthenia gravis* remisija: moterys turėjo beveik 4 kartus didesnę tikimybę pasiekti remisiją negu vyrai. Ligonio amžius ir ligos forma ligos pradžioje bei timektomija neturėjo reikšmės prognozuojant *Myasthenia gravis* remisiją. Stratifikacija pagal lytį ir dvi amžiaus grupes (<50 metų ir 50 metų) logistinės regresijos rezultatų nepakeitė.

Išvada. Tirtoje ligonių grupėje moteriška lytis buvo vienintelis nepriklausomas veiksnys prognozuojant miasteniijos remisiją.

Raktažodžiai: miasteniija, remisija, prognozė

Neurologijos seminarai 2004; 4(22): 33–36

ĮVADAS

Myasthenia gravis yra nedažna, įgyta neuroraumens jungties autoimuninė liga, pasižyminti labai įvairia klinicine simptomatika. Dėl plačiai taikomų intensyvios terapijos priemonių bei naujų chirurginio ir medikamentinio gydymo, veikiančio į imuninę sistemą, metodų įdiegimo į kasdienę praktiką, sergančiųjų *Myasthenia gravis* prognozė per pastaruosius kelis dešimtmečius labai pagerėjo [1]. Kadangi atvejo-kontrolės perspektyvines studijas sunku organizuoti dėl mažo *Myasthenia gravis* paplitimo bei biomedicininės etikos problemų, miasteniijos gydymo algoritmai buvo sukurti remiantis ne tiek mokslinė, kiek praktinė patirtimi [2]. Nors šiuo metu natūrali miasteniijos eiga yra

ženkliai veikiama medicininės intervencijos, didelis klinikinės eigos variabilškumas verčia tęsti observacines studijas, nagrinėjančias prognoziniai miasteniijos evoliucijos veiksniai. Be to, jeigu įvairiose Europos ir pasaulio šalyse jau atlikta ne viena tokio pobūdžio studija, Lietuvoje ši problema iki šiol detalčiau nebuvo nagrinėta. Todėl šio darbo tikslas buvo išnagrinėti prognoziniai veiksniai siekiant *Myasthenia gravis* remisijos.

METODIKA

Šiame straipsnyje analizuojami 82 ligonių, sergančių *Myasthenia gravis*, kurie 1992–2001 metais buvo tiriami ir gydomi Kauno medicinos universiteto klinikų (KMUK) Neurologijos klinikoje, medicinos duomenys. Duomenys analizei surinkti retrospektyviai peržiūrint visas šių ligonių ligos istorijas, gautas iš KMUK archyvo. Iš viso buvo peržiūrėtos 285 ligos istorijos. Informacija iš ligos istorijų buvo perkelta į specialų klausimyną, registruojant demogra-

Adresas:

Habil. dr. Daiva Rastenytė
KMU Kardiologijos institutas
Sukilėlių g. 17, Kaunas

Mob. (8-687) 17695, el. paštas: daiva.rastenyte@kmu.lt

finius duomenis, pirmuosius ligos simptomus, ligos progresavimo ypatumus, diagnostikos bei gydymo metodus, gydymo rezultatus.

Myasthenia gravis diagnozė buvo peržiūrėta klinikinių diagnostinių kriterijų atitikimo požiūriu: 1) vieno raumens ar raumenų grupės silpnumas ar greitas nuovargis; 2) raumenų silpnumas, ryškėjantis fizinio krūvio metu ir atsistantis pailsėjus; 3) ryškus teigiamas atsakas į anticholinesterazinius vaistus.

Miastenijos forma buvo nustatyta vadovaujantis Oserman ir Genkins klasifikacija [3]: I – oftalminė forma (akių vokų ptozė, dvejinimasis); IIA – lengva generalizuota (akių raumenų, galūnių raumenų silpnumas, bulbarinių reiškinų nėra arba jie neišreikšti); IIB – vidutinė generalizuota (akių raumenų silpnumas ir/arba bulbariniai reiškiniai, įvairaus laipsnio kitų raumenų grupių silpnumas, nėra krizių); III – greitai besivystanti generalizuota forma su išreikštais bulbariniais reiškiniais ir krizėmis; IV – vėlyva sunki generalizuota su išreikštais bulbariniais reiškiniais ir krizėmis.

Kiekvienam ligoniui taip pat įvertinta ligos eiga naudojant 6 balų Oosterhuis invalidumo skalę [4]: 0 – remisija; 1 – minimalūs simptomai, neturintys įtakos kasdieniam gyvenimui; 2 – akivaizdūs klinikiniai miastenijos požymiai, nedidelis ribotumas kasdieninėje veikloje; 3 – vidutinis neįgalumas, reikalinga kitų asmenų pagalba kasdienėje veikloje; 4 – visiškai priklausomas kasdienėje veikloje; 5 – reikalinga dirbtinė plaučių ventiliacija.

Klasifikuodami *Myasthenia gravis* pagal jos pradžią ligonio amžiaus atžvilgiu bei pasirinkdami 50 metų ribiniu amžiumi, vadovavomės Somnier [5] ir Beekman [6] rekomendacijomis bei patyrimu.

Visais atvejais timomos diagnozė buvo patvirtinta patologiniu-histologiniu tyrimu.

Gydymo rezultatai ligos metu buvo vertinti naudojant paprastą 5 lygių skalę: remisija, ženklus pagerėjimas, pagerėjimas, be pakeitimų ir pablogėjimas [7].

Ligonų stebėjimas vertintas kaip prasidėjęs diagnozės nustatymo momentu ir besitęsiantis iki paskutiniojo gydymo stacionare. Statistinės analizės požiūriu „galinis“ studijos taškas buvo „ligonio būklės pagerėjimas“ per pirmuosius trejus ligos metus, į kurio sąvoką įėjo remisija, ženklus pagerėjimas ir pagerėjimas.

Buvo nagrinėjami šie spėjami prognoziniai veiksniai: lytis (kategorinis kintamasis, vyrai (1), moterys (0)); ligonio amžius pirmųjų ligos simptomų pasireiškimo metu (tolydinis kintamasis, metai); ligos forma diagnozės nustatymo metu (kategorinis kintamasis, oftalminė (0), lengva generalizuota (1), vidutinė generalizuota (2)); timektomija (kategorinis kintamasis: neatlikta (0), atlikta, rasta timoma (1), atlikta, timomos nerasta (2)).

Statistinei duomenų analizei naudoti standartiniai statistinių programų paketai. Analizuojamų požymių skirtumas buvo tikrinamas naudojant Stjudento (t) kriterijų. Diskretinių požymių poros buvo analizuojamos naudojant ² kriterijų. Santykinės rizikos reikšmės ir jų 95% pasikliaujamieji intervalai apskaičiuoti, naudojant logistinės regresijos modelį.

1 lentelė. *Myasthenia gravis* sergančių ligonių demografinės ir klinikinės charakteristikos

Ligonų skaičius:	
Vyrai	25 (30,5%)
Moterys	54 (69,5%)
Vidutinis amžius (m.) ligos pradžioje (m±s):	
Vyrai	47,1 ± 3,4
Moterys	31,7 ± 2,3
<i>Myasthenia gravis</i> forma ligos pradžioje:	
I	34,1%
IIA	35,4%
IIB	30,5%
Timektomija	53 (64,6%)
Užkrūčio liaukos histologija:	
Hiperplazija	36 (67,9%)
Rezidualinė	-
Timoma	15 (28,3%)
Uždegiminiai pokyčiai	2 (3,8%)
Timoma	
Vyrai	28,0%
Moterys	14,0%
<50 m.	22,3%
50 m.	38,5%

REZULTATAI

Klinikinė nagrinėjamos ligonių grupės charakteristika pateikta 1 lentelėje. Moterų buvo per du kartus daugiau negu vyrų, ir jos buvo vidutiniškai daugiau kaip 15 m. jaunesnės negu vyrai ligos debiuto pradžioje. Ligos pradžioje ligonių pasiskirstymas pagal *Myasthenia gravis* formas buvo beveik vienodas. Timektomija atlikta daugiau kaip 2/3 ligonių, 28,3% atvejų patologinio-histologinio tyrimo metu nustatyta timomos diagnozė. Analizuojant ligonius, kuriems buvo atlikta timektomija ir rasta timoma, nustatyta, kad timoma diagnozuota 28% vyrų ir 14% moterų ($p>0,05$). Taip pat kiek dažniau timoma diagnozuota 50 m. ir vyresnių ligonių grupėje, tačiau statistinis reikšmingumas nebuvo pasiektas. Būklė pagerėjo per penkerius metus 46,3% ligonių.

Daugiamatės analizės, prognozuojant *Myasthenia gravis* remisiją, rezultatai pateikti 2 lentelėje. Iš visų analizuotų veiksnių tik ligonio lytis buvo statistiškai reikšmingai susijusi su *Myasthenia gravis* remisija: moterys turėjo beveik 4 kartus didesnę tikimybę pasiekti remisiją negu vyrai. Ligonio amžius ir ligos forma ligos pradžioje bei timektomija neturėjo reikšmės prognozuojant *Myasthenia gravis* remisiją. Stratifikacija pagal lytį ir dvi amžiaus grupes (<50 metų ir 50 metų) logistinės regresijos rezultatų nepakeitė.

REZULTATŲ APTARIMAS

Šiame darbe analizuoti klinikiniai miastenijos požymiai labai nesiskyrė nuo požymių, analizuotų kitose retrospek-

2 lentelė. *Myasthenia gravis* remisijos prognoziniai požymiai. Daugiamatė analizė

Požymis	Santykinė rizika	95% PI	p reikšmė
Amžius ligos pradžioje, m.	0,99	0,96–1,02	0,7
Lytis ¹	3,82	1,17–12,48	0,03
Ligos forma: IIB	1,00		
I	1,32	0,40–4,38	0,8
IIA	0,86	0,27–2,77	0,8
Timektomija, timoma yra	1,00		
Timektomija, timomos nėra	1,55	0,38–6,37	0,7
Timektomija neatlikta	1,32	0,33–5,19	0,5

¹Moterys vyrų atžvilgiu.

95% PI – 95% pasikliautinis intervalas.

tyvinėse studijose [8–13]. Pakankamai ilgas kiekvieno ligonio stebėjimo laikotarpis sudarė prielaidas tam tikriems prognoziniais skaičiavimams atlikti. „Galinį“ studijos tašką, „ligonio būklės pagerėjimas“ per pirmuosius trejus ligos metus pasiekė daugiau kaip 46% stebėtų ligonių. Kadangi studijose naudojami įvairūs „galinio“ taško, šiuo atveju miastenijos remisijos apibrėžimai, rezultatai tarp studijų yra sunkiai palyginami. E. Beghi ir kt. duomenimis [9], ne trumpesnė kaip 1 metų trukmės remisija buvo pasiekta 21% visų ligonių. Kitų studijų duomenimis, 33% ligonių be timomos [14] ir 27% ligonių, kuriems buvo atlikta timektomija [15], buvo pasiekta klinikinė remisija. V. Cosi su bendraautoriais atliktos studijos duomenimis, stabili klinikinė remisija per penkerius metus buvo pasiekta 9,5% sergančių miastenija ligonių, o remisija praėjus 6 mėnesiams nuo ligos pradžios – 21,3% ligonių [8].

Nurodoma, kad moterys turi didesnę miastenijos generalizacijos riziką nei vyrai [8]. Be to, *Myasthenia gravis* tarp moterų yra daugiau paplitusi negu tarp vyrų [6]. Nepaisant to, keliuose studijose, tarp jų ir mūsų, buvo nustatyta, kad remisijos tikimybė yra didesnė moterų nei vyrų [12, 16].

Daugelis studijų nurodo, kad jaunesnis amžius ligos pasireiškimo momentu yra susijęs su didesne klinikinės remisijos tikimybe [9–15]. Kita vertus, studija, kurią atliko V. Cosi su bendraautoriais [8], šio stebėjimo nepatvirtino. Pastarosios studijos duomenimis, priešingai, vyresnio amžiaus asmenys ligos pradžioje turėjo didesnę farmakologinės remisijos tikimybę. Mūsų duomenys taip pat parodė, kad ligoniai, kurie buvo vyresnio amžiaus *Myasthenia gravis* debiuto momentu, turėjo tendenciją pasiekti gerų gydymo rezultatų. Kai kurie autoriai tai aiškina gesniu vyresnių ligonių atsaku į imunosupresantus [8, 17, 18].

Kaip nurodo daugelis atliktų studijų, timoma yra blogos *Myasthenia gravis* prognozės požymis [6, 8, 13]. Mūsų studijoje statistinis reikšmingumas nebuvo pasiektas, tačiau remisijos tikimybė turėjo tendenciją būti didesnis tais atvejais, kai timoma nebuvo diagnozuota.

Šiame darbe mes nenagrinėjome ankstyvo gydymo reikšmės miastenijos prognozei. Tačiau, kaip nurodo V. Cosi ir bendraautoriai, ankstyva medikamentinė tera-

pija pagerina sergančiųjų miastenija prognozę [8]. Tai turėtų skatinti bendrosios praktikos gydytojus įtarti MG visiems ligoniams, besiskundžiantiems greitu raumenų nuovargiu, ir nedelsiant nukreipti specialisto konsultacijai.

IŠVADA

Tirtoje ligonių grupėje moteriška lytis buvo vienintelis nepriklausomas veiksnys prognozuojant miastenijos remisiją.

Gauta:
2004 09 26

Priimta spaudai:
2004 10 30

Literatūra

1. Verma P, Oger J. Treatment of acquired autoimmune myasthenia gravis: a topic review. *Can J Neurol Sci* 1992; 19: 360–75.
2. Engel AG. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. In: Rowland LP, Di Mauro S, eds. *Handbook of clinical neurology*. 18^{ed}. Elsevier, Amsterdam, New York; p. 14.
3. Osserman KE, Jenkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med* 1971; 38: 497–534.
4. Oosterhuis HJGH. *Myasthenia gravis*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984.
5. Somnier FE, Keiding N, Paulson OB. Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark. A longitudinal and comprehensive population survey. *Arch Neurol* 1991; 48: 733–9.
6. Beekman R, Kuks JB, Oosterhuis HJGH. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol* 1997; 244: 112–8.
7. Lindner A, Schalke B, Toyka KV. Outcome in juvenile-onset myasthenia gravis: a retrospective study with long-term follow-up of 79 patients. *J Neurol* 1997; 244: 515–20.
8. Cosi V, Romani A, Lombardi M, et al. Prognosis of myasthenia gravis: a retrospective study of 380 patients. *J Neurol* 1997; 244: 548–55.
9. Beghi E, Antozzi C, Batocchi AP, et al. Prognosis of myasthenia gravis: a multicenter follow-up study of 844 patients. *J Neurol Sci* 1991; 106: 213–20.

10. Donaldson DH, Ansher M, Horan S, et al. The relationship of age to outcome in myasthenia gravis. *Neurology* 1990; 40: 786–90.
11. Mantegazza R, Beghi E, Pareyson P, et al. A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy. *J Neurol* 1990; 237: 339–44.
12. Mantegazza R, Baggi F, Antozzi C, et al. Myasthenia gravis (MG): epidemiological data and prognostic factors. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 998: 413–23.
13. Lopez-Cano M, Ponseti-Bosch JM, Espin-Basany E, et al. Clinical and pathologic predictors of outcome in thymoma-associated myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1643–9.
14. Lindberg C, Andersen O, Larsson S, Oden A. Remission rate after thymectomy in myasthenia gravis when the bias of immunosuppressive therapy is eliminated. *Acta Neurol Scand* 1992; 86: 323–8.
15. Durelli L, Maggi G, Casadio C, et al. Actuarial analysis of the occurrence of remissions following thymectomy for myasthenia gravis in 400 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 406–11.
16. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1797–810.
17. Pascuzzi RM, Costlett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984; 15: 291–8.
18. Sghirlanzoni A, Pelucchetti D, Mantegazza R, et al. Myasthenia gravis: prolonged treatment with steroids. *Neurology* 1984; 34: 170–4.

D. Rastenytė, A. Vaitkus

PROGNOSTIC FACTORS IN ACHIEVING REMISSION IN PATIENTS WITH MYASTHENIA GRAVIS

Summary

The aim. To assess the influence of certain prognostic factors in achieving remission in patients with myasthenia gravis.

Material and methods. The series consisted of 82 patients with myasthenia gravis who were treated in the Clinic of Neurology of the Kaunas University Hospital during 1992 to 2001. Patients were classified in the groups using worldwide-accepted scales. Patients' follow-up started at myasthenia gravis diagnosis and ended at the last hospitalization. Endpoint of the current study was "improvement in general condition" that included "remission", "much improvement" and "improvement". The following putative prognostic variables were judged: gender, age and onset, clinical picture at onset, and thymectomy. Relative risk estimates and their 95% confidence intervals were estimated using logistic regression model.

Results. In multivariate analysis, just gender emerged as the only independent variable influencing prognosis of myasthenia gravis: probability of achieving remission was almost four times higher among women compared with men. Patient' age and clinical picture of disease' onset, and thymectomy were not associated with remission of myasthenia gravis. Stratification by age and the two age groups (<50 years and ≥50 years) did not change the overall results.

Conclusion. In this series, just female sex was independently associated with favourable prognosis of myasthenia gravis.

Keywords: myasthenia gravis, remission, prognosis.