
Miastenija, asocijuota su kitomis autoimuninėmis ligomis: klinikinis atvejis

J. Liutkienė
V. Budrys
R. Parnarauskienė
A. Klimašauskienė

*Vilniaus universiteto Medicinos
fakulteto Neurologijos ir
neurochirurgijos klinikos
Neurologijos centras*

Santrauka. Straipsnyje aprašomas klinikinis atvejis, kai ligonei diagnozuotos trys autoimuninės ligos: miastenija (akių forma), lėtinė uždegiminė demielinizuojanti polineuropatija ir difuzinė mazginė struma su tireotoksikoze.

Raktažodžiai: miastenija, lėtinė uždegiminė demielinizuojanti polineuropatija, difuzinė mazginė struma, tireotoksikozė, autoimuninės ligos.

Neurologijos seminarai 2008; 12(37): 167–169

ĮVADAS

Miastenija – tai autoimuninis susirgimas, kuriam būdinga sutrikusi neuroraumeninė transmisija, kurią lemia cirkuliuojantys antikūnai prieš acetilcholino receptorius. Miastenijos etiologija nėra žinoma. Specifiniai antikūnai prieš acetilcholino receptorius tiesiogiai veikia neuroraumeninės jungties posinapsinės membranos acetilcholino receptorius, sukeldami jų destrukciją, receptorių kiekis sumažėja, sinapsinis plyšys platinėja. Dėl to atsiranda neuroraumeninės jungties laidumo blokas, nors presinapsinės nervinės galūnėlės nepakinta [1]. Kai kuriems miastenija sergantiems ligoniams antikūnų prieš acetilcholino receptorius nenustatoma, tačiau jų ligos kilmė taip pat autoimuninė, kadangi nustatoma kitų cirkuliuojančių faktorių, slopinančių acetilcholino receptorių, Na kanalų veiklą.

Lėtinė uždegiminė demielinizuojanti poliradikuloneuropatija (LUDP) – tai lėtinė recidyvuojanti periferinės nervų sistemos liga, pasireiškianti simetrišku proksimalinių ir distalinių galūnių raumenų silpnumu, arefleksija ir elektroneuromiografiniais demielinizacijos požymiais [2]. Tai mielinopatija, pasireiškianti segmentinės šaknelių, rezginių, nervų kamienų demielinizacijos židiniiais [3]. Manoma, jog mielinas pažeidžiamas autoantikūnų reakcijos, taip pat T limfocitams ir makrofagams infiltruojant endoneuriumą [4]. Tikslī ligos patogenezė nėra žinoma, tačiau tai, jog smegenų skystyje randamas padidėjęs baltymo kiekis, gaunamas teigiamas efektas gydant imunoterapija, leidžia manyti, kad tai autoimuninė liga, kurios taikinytis – periferinis mielino baltymas [2].

Adresas:

*Justina Liutkienė
VUL SK Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
Tel. (8 5) 236 52 20, el. paštas: justina.liutkiene@gmail.com*

Pastebėta, kad miastenija sergantiems pacientams neretai nustatomos ir kitos autoimuninės ligos [5]: skydliaukės ligos, polimiozitas, sisteminė raudonoji vilkligė, reumatoidinis artritas, autoimuninis hepatitas, perniciozinė anemija ir kitos [6]. Įvairių klinikinių tyrimų duomenimis, tokios asociacijos dažnis svyruoja nuo 8 iki 26% [5]. Pvz., Norvegijoje, Danijoje, Japonijoje atlikti tyrimai įrodo miastenijos ir kitų ligų asociacinį ryšį, atitinkamai 22,9% (11/48 pacientų) [7], 9,4% (20/212 pacientų) [8] ir 19,7% (28/142 pacientų) [9], tyrimuose dalyvavusių miastenija sergančių pacientų diagnozuota kita autoimuninė liga. Daugeliu klinikinių tyrimų įrodyta, kad dažniausiai miastenija asocijuojasi su autoimuninėmis skydliaukės ligomis – 5–10% pacientų, sergančių miastenija, serga autoimunine skydliaukės liga, ir tik 0,2% sergančių skydliaukės ligomis serga ir miastenija [6]. Su miastenija dažniausiai asocijuojasi autoimuninės skydliaukės ligos, tokios kaip Greivso liga ir Hašimoto tireoiditas. Šiuos duomenis patvirtina japonų autoriai, jog tarp sergančiųjų miastenija 7,7% serga Greivso liga ir 4,2% serga Hašimoto tireoiditu [9].

Vienas iš didžiausių klinikinių tyrimų, nagrinėjančių miastenijos ir kitų autoimuninių ligų asociacinį ryšį, yra 1987 m. Genkins ir bendraautorių atliktas tyrimas, kuriame ištirta 2110 miastenija sergančių pacientų. Nustatyta, kad 158 pacientai kartu sirgo ir autoimunine skydliaukės liga, 37 pacientai – reumatoidiniu artritu ir 9 – sisteminė raudonoji vilklige. Autoriai nurodo, kad gretutinės asocijuotos autoimuninės ligos buvimas rodo labiau generalizuotą autoimuninį sutrikimą, kuris gali lemti blogesnę prognozę [6]. Christensen ir kiti nurodo, kad asmenų, sergančių miastenija ir kita autoimunine liga, remisijų yra mažiau nei pacientams, kurie serga tik miastenija be asocijuotos kitos autoimuninės ligos; tai leistų manyti, kad pacientų, sergančių miastenija ir asocijuota kita autoimunine liga, imuninis atsakas yra stipresnis, nei sergančių tik miastenija [8].

Aprašomi pavieniai atvejai, kai miastenija asocijuojasi su išsėtine skleroze, Guillain-Barre sindromu, lėtine užde-

gimine demielinizuojančia polineuropatija, *alopecia areata*, Schmidto sindromu (Adisono liga ir pirminis hipotirodizmas), Satoyoshi sindromu (raumenų spazmai, alopecija ir viduriavimas), Adisono liga, autoimunine trombocitopenija, Sjögreno sindromu, sklerodermija ir kt. [2, 6, 8, 9, 17, 18]. Keliamos prielaidos, kad šių ligų patogeneziniai veiksniai yra tie patys – dėl tam tikrų priešasčių aktyvuojama imuninė sistema, todėl pradeda gamintis įvairūs autoantikūnai, kurie, cirkuliuodami kraujyje, lemia įvairių autoimuninių ligų atsiradimą. Manoma, kad reikšmės gali turėti ir genetinė predispozicija [6].

Miastenijos klinikinė išraiška labai įvairi – nuo lengvų lokalizuotų formų (akių forma) iki sunkių generalizuotų formų. Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, miastenijos akių forma dažniau asocijuojasi su autoimuninėmis skydliaukės ligomis. Šiuos duomenis galima paaiškinti taip: 1) galbūt miastenijos akių forma ir generalizuota miastenija yra atskiros ligos, kurioms būdingas skirtingas asocijuotų autoimuninių ligų spektras; 2) galbūt esama imuninės kryžminės reakcijos į skydliaukės ir akių raumenų epitopus ar autoantigenus; 3) galbūt miastenijos akių formai ir autoimuninėms skydliaukės ligoms būdinga tokia pati genetinė predispozicija. Prielaidą, kad miastenijos akių forma ir generalizuota miastenija yra atskiros ligos, pagrindžia ne tik skirtingas su jomis asocijuotų autoimuninių ligų spektras, bet ir tai, jog miastenijos akių formos atveju rečiau diagnozuojama timoma ar nustatomi antikūnai prieš acetilcholino receptorius, nustatomi skirtingi HLA tipai [6].

KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

48 m. amžiaus ligonė 2008 01 23 – 2008 02 01 gydyta VUL Santariškių klinikų Neurologijos centro Nervų ligų skyriuje.

Ligonė serga nuo 1992 m., kai nusileido kairės akies vokas, pradėjo dvejetainis žiūrintis tiesiai ir į šalis. Remiantis klinikiniais ir elektroneuromiografiniais duomenimis, nustatyta miastenijos akių formos diagnozė. Gydyta acetilcholinesterazės inhibitoriumi kaliminu 3 tab./d., plazmaferezėmis, prednizolonu 60 mg kas antrą dieną. Panašūs paūmėjimai pasikartoję 1992 m. pabaigoje, 1993 m., 1995 m., 2000 m., 2006 m. Kaskart taikytas kompleksinis gydymas acetilcholinesterazės inhibitoriumi, prednizolonu ir plazmaferezėmis, kadangi gydymas monoterapija nebūdavo pakankamai efektyvus. Šių paūmėjimų metu nebuvo konstatuota ligos generalizacijos požymių, kaskart diagnozuojama miastenijos akių forma. Tarp paūmėjimų ligonės būklė visiškai stabili, jokių klinikinių miastenijos požymių nenustatoma, todėl tarp paūmėjimų neskiriamas joks medikamentinis gydymas.

1992 m. atlikta galvos KT – be patologijos, 2000 m. tarpuplaučio KT – be patologijos, 1992 m. ENMG – teigiama miasteninė reakcija, 2000 m. antikūnai prieš acetilcholino receptorius – teigiami (1 : 20, norma < 1 : 10).

Šįkart savijauta pablogėjo 2007 m. vasarą, kai palaipsniui pradėjo tirpti abiejų rankų ir kojų pirštai, tirpimas išplito į delnų šoninius paviršius, padus, tapo sunku vaikš-

čioti, ypač lipti laiptais, visiškai negalėjo paeiti ant kulnų. Į gydytojus nesikreipė, būklė 2007 m. gruodžio mėnesį pradėjo spontaniškai gerėti, išliko nedidelis rankų pirštų galų ir padų aptirpimas, pagerėjo kojų jėga, pagerėjo eisena, tačiau vis dar negalėjo paeiti ant kulnų. Panašus trumpalaikis lengvesnis epizodas su kairiojo kulno ir rankų pirštų aptirpimu, buvęs prieš 2 metus, praėjo savaime, negydant. 2007 m. gruodžio 31 d. staiga atsinaujino dvejinimasis akyse, daugiau žiūrint į kairę, ir nusileido dešinės akies viršutinis vokas. Ligonė savarankiškai atnaujino acetilcholinesterazės inhibitoriaus mestinono 3 tab./d. vartojimą, tačiau būklė nedaug pagerėjo. Hospitalizuota į VUL Santariškių klinikų Neurologijos centrą diagnozei patikslinti ir gydyti.

Ligonei nuo 1992 m. diagnozuojama difuzinė-mazginė struma. Reguliariai stebimi skydliaukės funkcijos rodikliai. 2006 m. nustatyta tireotoksikozės diagnozė, gydyta thiamazoliu (metizoliu). Skydliaukė echoskopiskai difuziškai padidėjusi, mazguota, yra tireoidito požymių. Šiuo metu skydliaukės funkcija normali, gydymas metizoliu nutrauktas nuo 2007 m. spalio mėn.

Šeiminė anamnezė – šeimoje daug mirčių dėl vėžinių susirgimų: ligonės motina mirusi nuo kiaušidžių vėžio, tėvas – nuo limfogramuliozės.

2008 01 23 objektyvios neurologinės apžiūros metu matoma dalinė dešiniojo voko ptozė. Akių judesiai laisvi visomis kryptimis. Kitų galvinių nervų patologijos nenustatyta. Sausgysliniai refleksai rankose labai silpni, kojose kelių ir Achilo refleksai neišgaunami. Raumenų jėga kojose distaliai – 3–4 balai, proksimaliai – apie 4 balus. Nepaeina ant kulnų. Aiškių paviršinio jutimo sutrikimų nėra. Sutrįkę gilieji jutimai kojose. Patologinių refleksų nėra. Dubens organų funkcija nesutrikusi.

Atlikti bendri ir biocheminiai kraujo tyrimai: be esminių patologinių pokyčių. Skydliaukės funkcijos rodikliai atitinka normą: TTH – 0,563 mU/l (N 0,4–4 mU/l), LT3 – 6,07 pmol/l, LT4 – 14,8 pmol/l. ATPO antikūnai – 10155 (norma < 35).

Elektroneuromiografija (ENMG): visų tirtų nervų nervinio impulso laidumas ryškiai sulėtėjęs, kai kurie nervų atsakai su dispersija. Proksimaliniuose segmentuose yra laidumo blokai. Kojų nervų F bangos negautos, rankų – gaunamos, su stipriai prailgėjusia latencija. Sensoriniai nervai: *n. medianus* amplitudė sumažėjusi ir latencija prailgėjusi. Kiti sensoriniai nervai atitinka normą. Tiriant H refleksą, atsakų negauta. Išvada: motorinė demielinizuojančio tipo polineuropatija, galimas ir neryškus sensorinis pažeidimas. Yra visi lėtinės uždegiminės demielinizuojančios polineuropatijos elektrodiagnostiniai kriterijai.

Atliktas neuroraumeninės jungties tyrimas ritminės stimuliacijos būdu: atsakų dekrementas nei po krūvio, nei prieš krūvį negautas.

Krūtinės ląstos rentgenografija, ezofagogastroduodenoskopija, vidaus organų sonoskopija, ginekologinis ištyrimas – be esminių pakitimų.

Stacionare taikytas gydymas plazmaferezėmis, mestinonu 60 mg 3 k./d., prednizolonu 60 mg kas antrą dieną, fizioterapinėmis procedūromis, masažu. Ligonės būklė pa-

gerėjo: sumažėjo dvejimasis akyse, dešiniojo voko ptozė išryškėja tik po krūvio mėginių, mažiau tirpsta rankų pirštai, tačiau išliko kojų distalinių dalių silpnumas apie 3–4 balus, ryškus giliųjų jutimų sutrikimas kojose. Ligonė tęsė ambulatorinės reabilitacijos procedūras. Rekomenduota neurologo konsultacija neurologinės būklės dinamiškai, skiriant prednizoloną, vertinti.

APTARIMAS

Literatūroje dažniausiai aprašomi klinikiniai miastenijos, asocijuotos su autoimuninėmis skydliaukės ligomis, atvejai, o miastenijos asociacija su lėtine uždegimine demielinizuojančia polineuropatija sutinkama itin retai. Pavyko rasti aprašytus tik 8 atvejus ligonių, sirgusių šiomis dviem ligomis [2, 7, 11–16].

Mūsų aprašomas klinikinis atvejis yra unikalus tuo, jog ligonei, remiantis klinikiniais, laboratorinių ir instrumentinių tyrimų duomenimis, buvo diagnozuotos net trys autoimuninės ligos: miastenija (akių forma), lėtinė uždegiminė demielinizuojanti polineuropatija ir difuzinė mazginė struma su tireotoksikoze (šiuo metu, nutraukus gydymą tireostatikais, skydliaukės funkcija yra normali).

Nuo pat miastenijos pradžios skiriamas kompleksinis gydymas plazmaferezėmis, acetilcholinesterazės inhibitoriumi kalaminu / mestinonu, prednizolonu. Skiriant vien tik kalaminą / mestinoną be ar su plazmaferezėmis, gautas nepakankamas efektas. Būklė ima sparčiai gerėti pradėjus skirti gydymą kortikosteroidais. Nustatytas ryškiai padidėjęs ATPO antikūnų kiekis, ENMG konstatuojamas ryškus periferinių motorinių ir iš dalies sensorinių, nervų pažeidimas. Paskyrus gydymą prednizolonu paskutinio miastenijos paūmėjimo metu, ima gerėti ir kojų būklė – ima nykti rankų ir kojų pirštų tirpimas. Tai leidžia manyti, jog ligonės imuninė sistema dėl nepatikslingų priežasčių aktyvinama labai stipriai, gaminami dideli kiekiai autoantikūnų, kurie, atakuodami įvairias organizmo struktūras, ir lemia trijų, tarpusavyje susijusių autoimuninių ligų atsiradimą. Neabejotina, kad šių ligų patogenezinis mechanizmas yra bendras, kadangi šios ligos, atskirai paimitos, bendroje populiacijoje yra retos, o atsitiktinis trijų autoimuninių ligų derinys – mažai tikėtinas. Neatmestina ir genetinės predispozicijos reikšmė.

Gauta:
2008 08 11

Priimta spaudai:
2008 09 10

Literatūra

1. Vaičienė N, Parnarauskienė R. Miastenija. In: Budrys V, ed. Klinikinė neurologija. Vilnius, Vaistų žinios, 2003; 644.
2. Mori M, Kuwabara S, Nemoto Y, Tamura N, Hattori T. Concomitant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and myasthenia gravis following cytomegalovirus infection. *Journal of the Neurological Sciences*; 240(1–2): 103–6.
3. Ščiupokas A, Pauza V. Lėtinė uždegiminė demielinizuojanti polineuropatija. In: Budrys V, ed. Klinikinė neurologija. Vilnius, Vaistų žinios, 2003; 612.

4. Lewis RA, Zvartau-Hind M. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. <http://www.emedicine.com/neuro/TOPIC467.HTM>
5. Drachman DB. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*; 330: 1797.
6. Téllez-Zenteno JF, Cardenas G, Estañol B, Garcia-Ramos G, Weder-Cisneros N. Associated conditions in myasthenia gravis: response to thymectomy. *European Journal of Neurology* 2004; 11(11): 767–73.
7. Thorlacius S, Aarli JA, Riise T, et al. Associated disorders in myasthenia gravis: autoimmune diseases and their relation to thymectomy. *Acta Neurologica Scandinavica* 1989; 80: 290–5.
8. Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, et al. Associated autoimmune disease in myasthenia gravis. *Acta Neurologica Scandinavica* 1995; 91: 193–5.
9. Kanazawa M, Shimohata T, Tanaka K, Nishizawa M. Clinical features of patients with myasthenia gravis associated with autoimmune diseases. *European Journal of Neurology* 2007; 14(12): 1403–4.
10. Marinó M, Ricciardi R, Pinchera A, Barbesino G, Manetti L, Chiovato L, Braverman LE, Rossi B, Muratorio A, Mariotti S. Mild clinical expression of myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2): 438–43.
11. Weinreb H, Klein J, Kupersmith M. Ocular myasthenia gravis and chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *N Y State J Med* 1986; 86: 439–42.
12. Inatsu A, Ohi T, Shioya K, Matsukura S. A case of myasthenia gravis occurring in the period of remission of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Rinsho Shinkeigaku* 1992; 32: 878–9.
13. Patwa HS, Fecko JF, Goldstein JM. Concurrent myasthenia gravis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1996; 19: 1059–60.
14. Kimura K, Nezu A, Kimura S, Otsuki N, Kobayashi T, Nomura Y, et al. A case of myasthenia gravis in childhood associated with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neuropediatrics* 1998; 29: 108–12.
15. Tam DA, Chalmers A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and myasthenia gravis. *J Child Neurol* 1999; 14: 478–9.
16. Shankar V, Sayeed ZA. Myasthenia gravis with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy – a case report. *Neurol India* 1999; 47: 78–9.
17. McAlpine JK, Thomson JE. Myasthenia gravis and Schmidt syndrome. *Postgrad Med J* 1988; 64(756): 787–8.
18. Satoh A, Tsujihata M, Yoshimura T, Mori M, Nagataki S. Myasthenia gravis associated with Satoyoshi syndrome: muscle cramps, alopecia, and diarrhea. *Neurology* 1983; 33(9): 1209–11.

J. Liutkienė, V. Budrys, R. Parnarauskienė,
A. Klimašauskienė

MYASTHENIA GRAVIS ASSOCIATED WITH OTHER AUTOIMMUNE DISORDERS: A CASE REPORT

Summary

The article describes a unique case of three associated autoimmune diseases: myasthenia (ocular form), chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), and diffuse-nodular goiter with thyrotoxicosis.

Keywords: myasthenia, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), goiter with thyrotoxicosis.