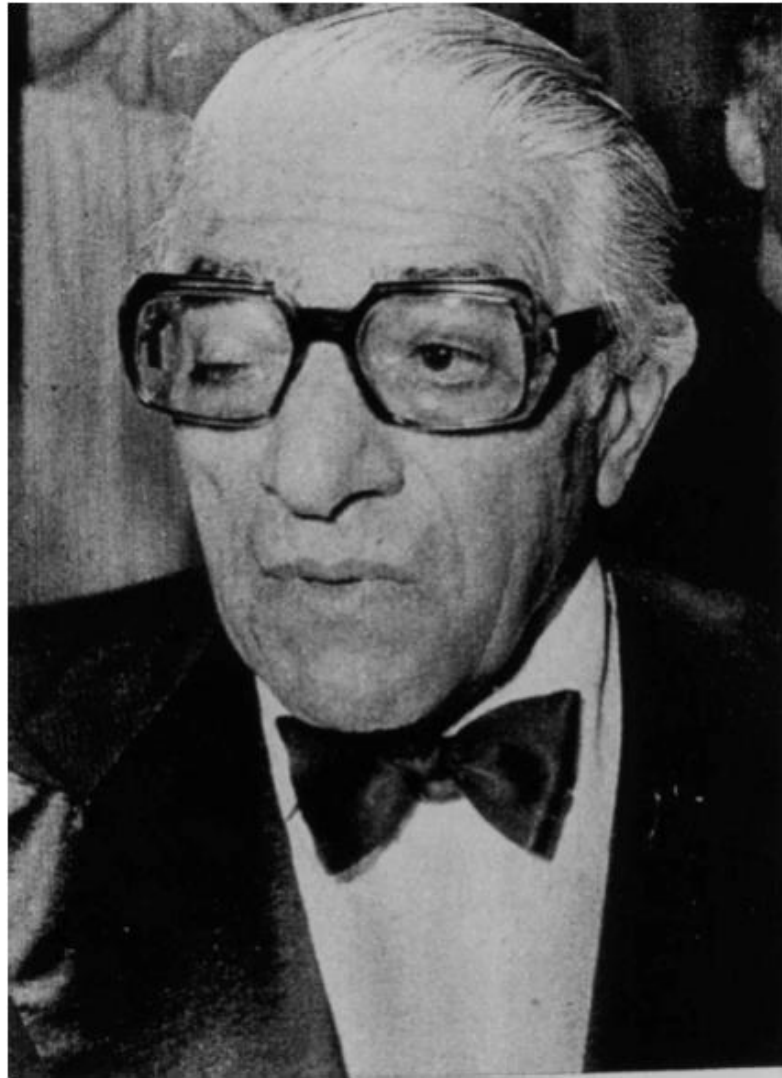


Βαριά μυασθένεια Myasthenia gravis



Αλεξάνδρα Οικονόμου



**Α. Ωνάσης: Ο πιο γνωστός
μιασθενής**

Περιγραφή

- Νευρομυϊκή αναπηρία από ελάττωση του αριθμού των υποδοχέων ACh στη νευρομυϊκή σύναψη
- **Διαταραχή αυτοανοσίας:** Ο ασθενής παράγει αντισώματα κατά του νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης
- Τα αντισώματα διαταράσσουν τη συναπτική διαβίβαση: Μειώνουν τον αριθμό των υποδοχέων ή εμποδίζουν την αλληλεπίδραση της ακετυλοχολίνης με τους υποδοχείς της
- Η ακετυλοχολίνη είναι ο **μοναδικός διαβιβαστής** στη νευρομυϊκή σύναψη

Αιτία;

- Τι προκαλεί την έναρξη παραγωγής αντισωμάτων κατά των υποδοχέων ACh;
- Δεν ανιχνεύονται αντισώματα κατά των υποδοχέων σε όλους τους ασθενείς. **Ετερογενές σύνδρομο.**

Συχνότητα

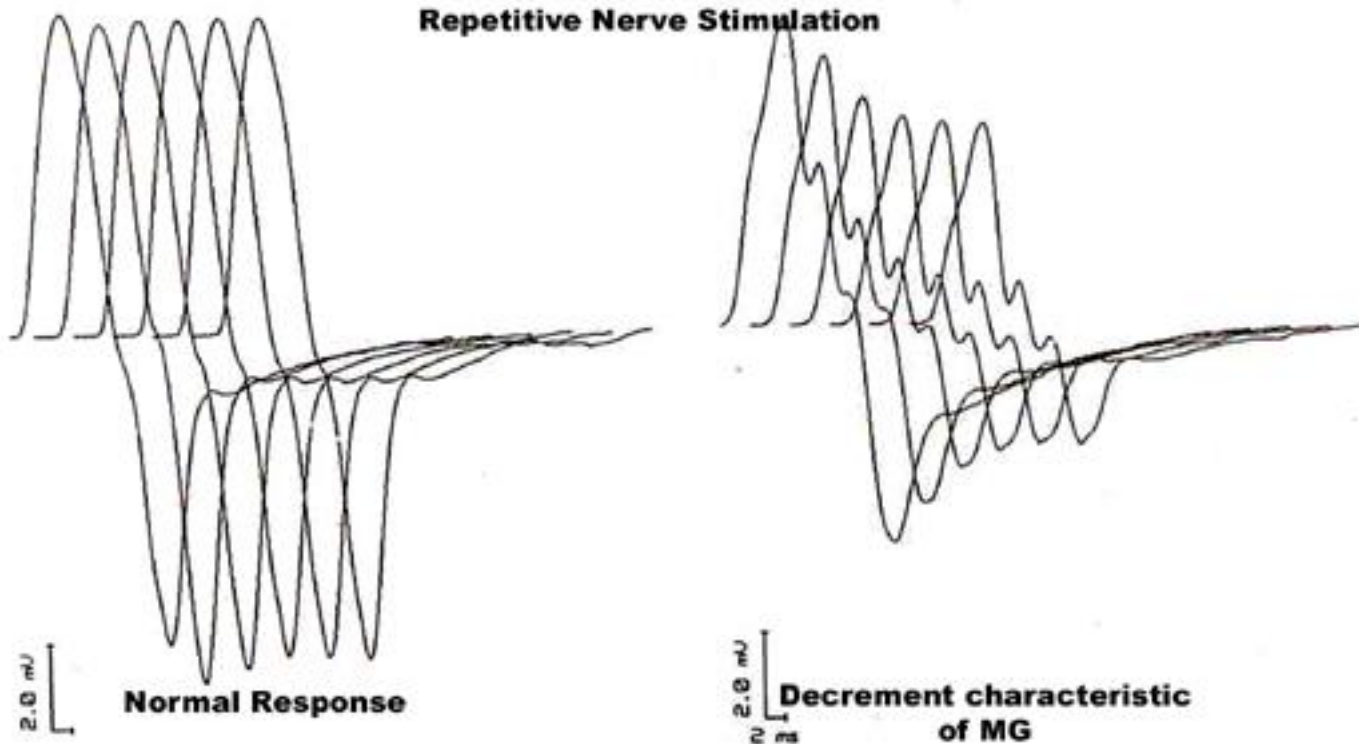
10/100.000, με αύξηση (λόγω καλύτερης διάγνωσης;)

Μηχανισμός-1

- Όταν ένα κινητικό νεύρο ερεθιστεί με ηλεκτρικό ρεύμα, η ηλεκτρική δραστηριότητα μιας ομάδας μυϊκών ινών ονομάζεται **σύνθετο δυναμικό ενέργειας**, και μπορεί να μετρηθεί με ηλεκτρόδια
- Στον φυσιολογικό μυ, το εύρος ενός προκλητού δυναμικού ενεργείας παραμένει σταθερό
- Στη βαριά μυασθένεια, το εύρος ελαττώνεται γρήγορα

Ηλεκτρομυογράφημα μονήρους μυϊκής ίνας

Επαναλαμβανόμενος ερεθισμός νεύρου



Φυσιολογική αντίδραση

Μείωση χαρακτηριστική της ΒΜ

Μηχανισμός-2

- Δυναμικό ενέργειας σε έναν κινητικό νευράξονα: απελευθερώνει ACh από συναπτικά κυστίδια
- Η απελευθέρωση προκαλεί ένα διεγερτικό δυναμικό. Η μεγαλύτερη ποσότητα ACh που ελευθερώνεται στη συναπτική σχισμή **υδρολύεται** από την ακετυλχολινάσταν (ACh-ase)
- Όταν ο αριθμός των υποδοχέων της ACh ελαττώνεται, ένα μόριο ACh μπορεί να υδρολυθεί προτού βρει υποδοχέα

Μηχανισμός-3

- Η μυασθένεια επιδρά και στη **μορφολογία** της μετασυναπτικής μεμβράνης, ελαττώνοντας ακόμα περισσότερο την πιθανότητα αλληλοεπίδρασης της ACh με τους εναπομείναντες υποδοχείς
- Αναστολείς ACh-ase: περισσότερα μόρια ACh παραμένουν στη συναπτική σχισμή χωρίς να υποστούν υδρόλυση
- Ο υποδοχέας της ACh αποτελείται από πεπτιδικές ακολουθίες (πρωτεΐνες)
- Το αίμα ατόμων με μυασθένεια περιέχει αντισώματα τα οποία επιτίθενται σε αυτές τις ακολουθίες

Μηχανισμός-4

ACh

Υποδοχέας ACh

Αντίσωμα ACh

● Acetylcholine (ACh)

■ ACh receptor (AChR)

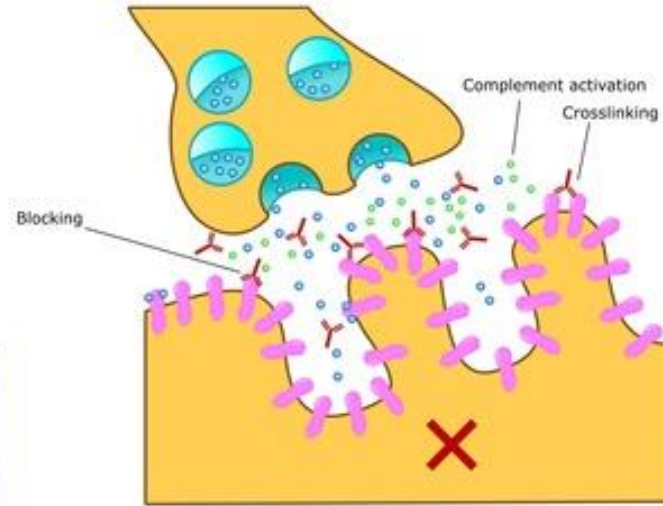
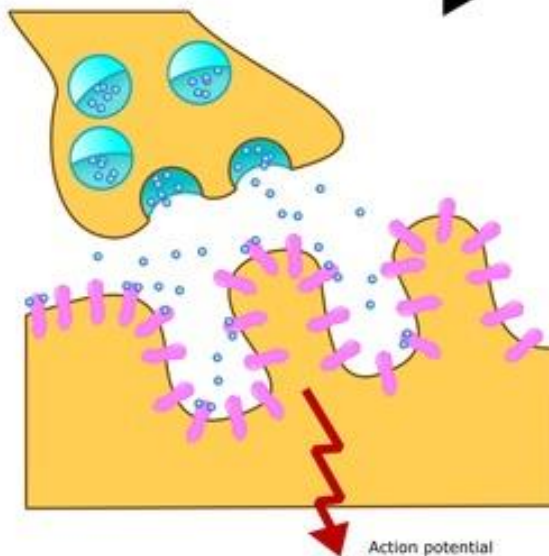
Y Antibody anti AChR

Νευρομυϊκή σύναψη

Neuromuscular junction

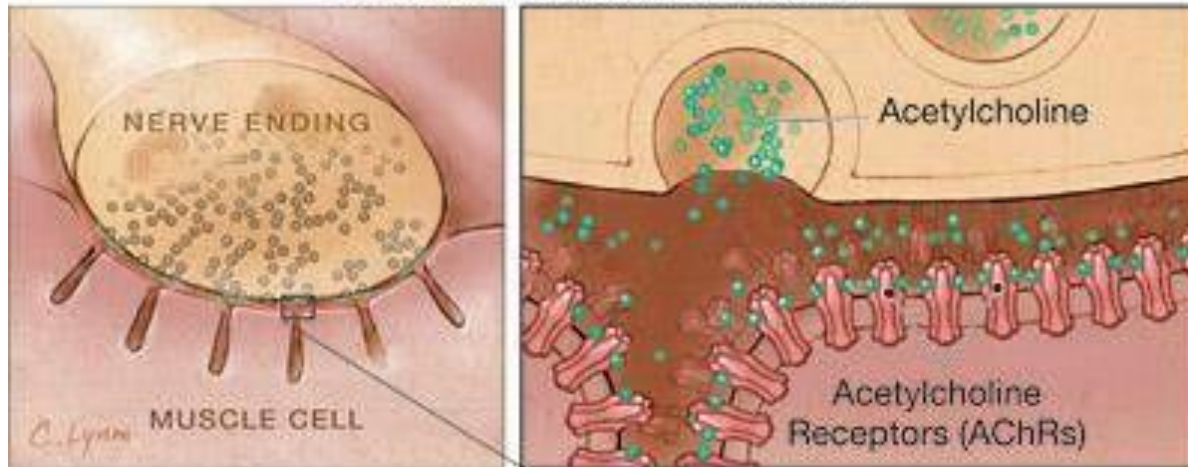
Normal Φυσιολογική

Myasthenia gravis Βαριά Μυασθένια

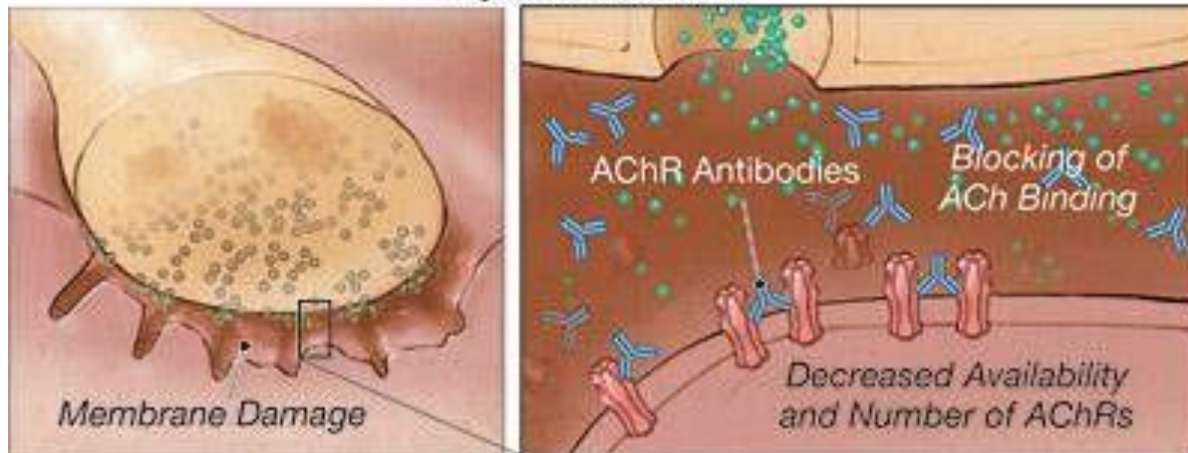


Δυναμικό ενέργειας

Normal Neuromuscular Junction



Myasthenia Gravis



Ιστορία της νόσου-1

- Πρώτη περιγραφή: Thomas Willis, 1672 (ιατρός)
- Αναγνώριση ως νόσος το 1880 από τους Erb & Jolly (Γερμανοί νευρολόγοι)
- 1895: όνομα «Myasthenia Gravis»
- 1850: Claude Bernard: το κουράριο (curare) εμποδίζει την ενεργοποίηση των μυών από τους νευρώνες

Ιστορία της νόσου-2



- 1934: η Dr. Mary Walker παρατήρησε πως τα συμπτώματα της μυασθένειας είναι παρόμοια κατάσταση με αυτά που προκαλεί το **κουράριο** (τοξίνη στα βέλη ορισμένων ινδιάνων του Αμαζονίου)
- Το κουράριο δεσμεύεται από τους υποδοχείς της ACh
- Το αντίδοτο του κουραρίου είναι η **νεοστιγμίνη (physostigmine)**, η οποία αναστέλλει τη δράση της ACh-ase & αυξάνει τη διάρκεια της ACh στη νευρομυϊκή σύναψη
- Η Dr. Mary Walker υπέθεσε πως αν η νεοστιγμίνη αναστρέφει τα συμπτώματα του κουραρίου, **τότε θα αναστρέψει και τα συμπτώματα της μυασθένειας**

Συμπτώματα-1

- Το χαρακτηριστικό σύμπτωμα: **κούραση**. Βελτίωση μετά από ξεκούραση.
- Μυϊκή αδυναμία. Στην αρχή είναι **ήπια**. Το άτομο μπορεί να αισθάνεται πως κουράζεται εύκολα. Τα βλέφαρα μπορεί να αρχίζουν να κλείνουν.
- Χωρίς θεραπεία, το άτομο έχει απώλεια της κίνησης και συνήθως πεθαίνει σε λίγα χρόνια από πνευμονία (λόγω δυσκολίας αναπνοής και βήχα).



Συμπτώματα-2

- Συνήθως μυς ματιών & βλεφάρων, έκφρασης προσώπου, κατάποσης
- Η έναρξη μπορεί να είναι ξαφνική
- Η επίδραση μπορεί να είναι εστιασμένη (π.χ. πτώση βλεφάρου) ή γενικευμένη
- Άλλα συμπτώματα: διπλωπία, διαταραχή στη βάδιση, αδυναμία (χέρια, πόδια), διαταραχή στην κατάποση, δυσαρθρία, διαταραχή στην αναπνοή

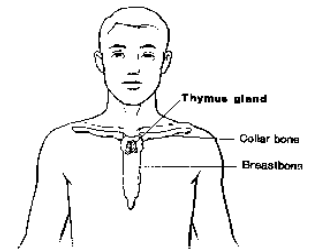
Κατηγορίες

- Είναι πιθανόν να υπάρχουν **δύο τύποι** μυασθένειας:
 - μια **επίκτητη** αυτοάνοση μορφή (εκδηλούμενη σε μεγαλύτερα παιδιά και ενηλίκους)
 - μια **μη άνοση**, κληρονομήσιμη, συγγενής μυασθένεια (χωρίς αντισώματα κατά του υποδοχέα ACh)

Θεραπεία

- Τα συμπτώματα υποχωρούν με τη χορήγηση **αναστολέων της ACh-ase**. Με αυτό τον τρόπο παρατείνουν τη δράση του διαβιβαστή (ACh).
- Η χορήγηση **νεοστιγμίνης** αναστέλλει τη δράση της ACh-ase & αυξάνει τη διάρκεια της ACh στη νευρομυϊκή σύναψη
- Συνήθης θεραπεία: αφαίρεση του θύμου αδένου. Υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά την αφαίρεση. Το 15% των ενηλίκων ασθενών παρουσιάζουν καλοήγη όγκο.
- Χρησιμοποιώντας μοντέλα ζώων, ερευνητές έχουν κατορθώσει να από-ευαισθητοποιήσουν το ανοσοποιητικό σύστημα ώστε αυτό να μην καταστρέφει τους υποδοχείς της ACh

Ο Θύμος



location of the thymus

- Αδένας με σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος στην παιδική ηλικία
- Σχετικά μεγάλος στα βρέφη, μεγαλώνει ως την εφηβεία, μετά μικραίνει
- Στη ΒΜ: υπερπλασία, περιέχει ομάδες ανοσοποιητικών κυττάρων
- Σε κάποια άτομα με ΒΜ: όγκοι του θύμου, συνήθως καλοήθεις

Ο θύμος –συν.

- Ρόλος του θύμου στη ΒΜ;
- Λανθασμένες οδηγίες στα αναπτυσσόμενα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος;
- Ανάπτυξη διαταραχής αυτοανοσίας, παραγωγή αντισωμάτων της ACh

Μελλοντικές κατευθύνσεις

- Τι προκαλεί την αυτοάνοση αντίδραση;
- Σχέση θύμου με νόσο;
- Νέες θεραπείες (ανοσοθεραπείες...)