

Sari Atula, Kathrin Pfau, Tapani Salmi, Eero Sihvo, Mikko Haapio, Mika Saarela ja Mari Auranen

## Myasthenia graviksen diagnostiikka ja hoito

Myasthenia gravis on yleisin hermo-lihasliitoksen sairaus. Se aiheuttaa poikkijuovaisten lihasten heikkoutta ja väsyvyyttä. Taudinkulku on yksilöllinen, ja oirekuva voi muuttua nopeasti esimerkiksi infektion tai raskauden yhteydessä. Nykydiagnostiikassa korostuu sairauden oikeanlainen luokittelu, jossa käytetään kliinisen kuvan lisäksi serologiaa ja elektrofysiologisia tutkimuksia. Tarkka diagnoosi antaa suuntaviivat lääkitykseen ja auttaa taudinkulun ennustamisessa ja seurannassa. Esittelemme suomalaiset suosittukset myasthenia gravis -potilaiden diagnostiikasta, hoidosta ja jatkoseurannasta.

**M**yasthenia gravis (MG) on autoimmuunisairaus, jossa hermoimpulssien kulku hermo-lihasliitoksessa on häiriintynyt. Tämä johtaa rasituksessa paheneviin eriasteisiin tahdonalaisten lihasten heikkous- ja väsyvysoireisiin. Sairaus on kuvattu ensimmäisen kerran lähes 350 vuotta sitten. Englantilainen lääkäri Samuel Wilks raportoi ensimmäisen ”nykyaikaisen” potilaskuvauksen vuonna 1877 (1).

Suurimmalla osalla potilaista esiintyy vasta-aineita hermo-lihasliitoksen postsynaptisella kalvolla olevia asetyylikoliinireseptoreita (AChR) kohtaan, mikä johtaa reseptoreiden määrän vähentymiseen ja edelleen impulssin kulun heikentymiseen poikkijuovaisen lihaksiston hermo-lihasliitoksissa. Potilaiden lihasheikkousoireiden perusteella heidät luokitellaan kliinisesti okulaarista tai yleistynyttä MG:tä sairastaviin.

Okulaarisen MG:n oireet rajoittuvat silmiin. Sairaus aiheuttaa kaksoiskuvia tai riippuluomen (ptosis palpebrae). Yleistyneen MG:n yhteydessä lihasheikkoutta todetaan eniten niskan, hartia- ja lantioseudun proksimaalisissa lihaksissa. Myös nielun alueen lihaksissa ja hengitysilhaksissa voi esiintyä heikkoutta. Tyypillisesti myastheniaoireisto pahenee rasituksessa

tai iltaa kohden. Diagnoosi perustuu kliinisiin lihasväsyvyyttesteihin, neurofysiologisiin tutkimuksiin, vasta-ainelöydöksiin sekä muiden sairauksien poissulkuun. Tutkimusten avulla pyritään myös tautityypin tarkempaan luokitteluun ja ennustearvioon. Esimerkiksi potilailla, joilta löytyy lihasspesifisen tyrosiinikinaasin (muscle specific kinase, MuSK) vasta-aineita, vallitsevia ovat nielun ja kasvojen alueen lihasoireet. Käsittelemme aikuisiällä alkavia tautimuotoja, joiden etiologia on immuunivälitteinen. Erytyisesti lapsuusiässä alkavissa sairauksissa tulee erotusdiagnostisesti huomioida myös perinnöllisten myasteenisten sairauksien mahdollisuus.

### Esiintyvyys

MG:n esiintyvyys on noin 15/100 000 ja ilmaantuvuus noin 0,3–2,8/100 000 (2). Viimeisimmässä epidemiologisessa suomalaistutkimuksessa vuonna 1969 MG-potilaita arveltiin olevan 700 (3). Nykyään heitä uskotaan olevan noin 900 (professori Irina Elovaara, suullinen tiedonanto). Taudin yleisyydessä Euroopassa on maakohtaisia eroja (4). Ruotsissa MG:n esiintyvyys on lähes kaksinkertaistunut reilun kymmenen vuoden seuranta-aikana: 2000-luvun alussa se oli 14,1/100 000 ja uudessa tut-



**TAULUKKO 1.** Kliiniset lihasväyvyystestit.

Tutkimukset	Normaali suoritus	Vaikea MG
Käsien nyrkistys yläraajat nostettuna eteen hartiatasolle	> 90 s, nyrkistys > 70 kertaa	< 10 s, < 10 kertaa
Ylöspäin katsominen	> 1 min (2 min). Ilmaantuuko kaksoiskuvia tai riippuluomi siten, että mustuainen peittyä ainakin osittain? Ilmaantumisaika kirjataan.	Kaksoiskuvat tai riippuluomi ilman rasitusta
Silmien sulkeminen	Silmien voimakas sulkeminen ja avaaminen 20 kertaa	Riippuluomi voimistuu
Pään nosto alustalta	> 20 kertaa	< 5 kertaa
Alaraajojen kannatus 30° kulmassa	> 60 s	< 10 s
Selinmakuulta ylös nousu	Ilman apua	Tarvitsee apua
Irvistäminen	>20 kertaa	< 5 kertaa, hypomimia
Vihellys	Normaali	Ei onnistu
Puhe	Ei väsy 120 s aikana	Dysartrista, honottavaa

kimuksessa 24,8/100 000 (5,6). Muissakin väestöissä on havaittu sairauden ilmaantuvuuden lisääntyvän, ilmeisesti parantuneen tunnistamisen vuoksi. Alle 40-vuotiaana sairastuvat ovat enimmäkseen naisia, yli 50-vuotiaana sairastuneiden joukossa sukupuolieroja ei ole (7).

## Diagnostiikka

**Kliininen oireisto.** Silmälihasten heikkoutta esiintyy yli 90 %:lla potilaista jossain taudin vaiheessa ja noin puolella heti sen alkuvaiheessa. Tyypilliset oireet ovat päivän aikana, esimerkiksi lukiessa, korostuva yläluom(i)en roikkuminen ja diplopia. Kaksoiskuvaoireet johtuvat yhden tai useamman silmälihaksen heikkoudesta erilaisina yhdistelminä. Silmäoirein alkanut taudinkuva kehittyy kahden vuoden kuluessa noin 50–60 %:lla yleistyneeksi MG:ksi. Noin 15 %:lla potilaista oireisto rajoittuu jatkossakin silmiin, jolloin tautimuotoa yhdessä siihen sopivan ENMG-löydöksen kanssa kutsutaan okulaariseksi MG:ksi. Varma okulaarisen MG:n diagnoosi voidaankin asettaa vasta kahden vuoden seurannan jälkeen.

Noin 10 %:lle potilaista ensioire ilmaantuu nielun alueelle puremis-, nielemis- tai puhevaikeuksina eli niin sanottuina bulbaarioireina, ja 10 %:lle raajojen lihasväyvytytenä. Tällöinkin mukana on useimmiten myös kasvojen alueen

lihassheikkoutta. Kun oireita ilmenee silmälihasten heikkouden lisäksi laajemmin tahdonalaisissa lihaksissa, puhutaan yleistyneestä MG:stä. Raajaheikkous alkaa tavallisesti alaraajoista ja painottuu erityisesti niskalihaksiin sekä hartioiden ja lantion lihasten alueelle. On harvinaista, että lihassheikkous rajoittuisi ainoastaan hengityslihaksiin tai niskan koukistajalihaksiin.

Lihassväyvytyden mittaamiseen käytetään kohdennettuja lihasten rasituskokeita, jotka ovat vastaanotolla käyttökelpoinen keino potilaan arvioimiseen (**TAULUKKO 1**). Testitulokset soveltuvat myös seurantaan ja lääkevasteen arviointiin.

**Vasta-ainemittaukset.** Seerumin vasta-ainemäärityksiä käytetään osana MG:n diagnosointia ja luokittelua (**TAULUKKO 2** ja **KUVA**) (6,8,9). Negatiivinen vasta-ainemääritys ei kuitenkaan sulje pois sairautta. Vasta-ainepitoisuudet eivät riipu oireista eivätkä siten sovellu taudinkulun seurantaan.

AChR-vasta-aineita löytyy noin 85 %:lta yleistynyttä ja noin 50 %:lta okulaarista MG:tä sairastavista (10). Poikkeavasta kateenkorvakudoksesta peräisin olevat AChR-alayksiköt toimivat antigeneina, joita kohtaan muodostuneet vasta-aineet aiheuttavat autoimmunireaktion hermo-lihasliitoksessa. AChR-vasta-aineet tuhoavat motorista päätelevyä komplementtijärjestelmän aktivaation kautta, nopeuttavat

**TAULUKKO 2.** Myasthenia graviksen (MG) alatyypit (6,8,9).

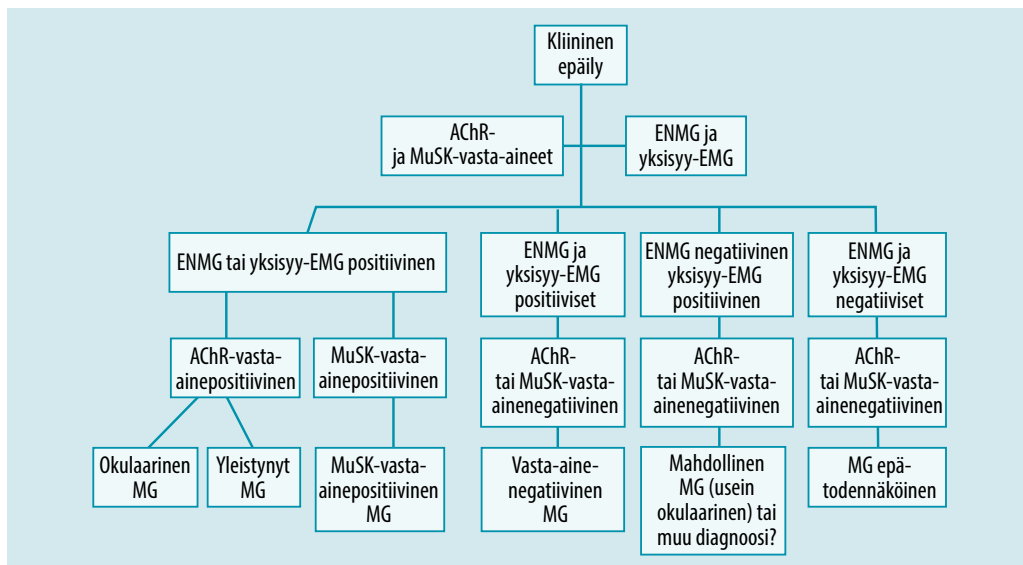
Alatyypit	Vasta-aineet	Alkamisikä	Sukupuoli	HLA-assosiaatio	Kateenkorva	Tymektomia
Varhain alkava	AChR-positiiviset	< 50 v	N > M	DR3-B8-A1	Liikakasvu	Vaste hyvä
Myöhään alkava	AChR-positiiviset	> 50 v	M > N	DR2, B7, DRB1-15	Normaali tai liikakasvu	Vaste epäselvä
Tymooma	AChR-positiiviset	Vaihtelee	N = M	DQA1-04, DQB1-06	Lymfoepiteliooma	Vaste hyvä
MuSK-MG	MuSK-positiiviset	Vaihtelee	N > M	DR14-DQ5, DRB1-16, DQB1-05	Normaali	Vaste on heikko tai puuttuu
LRP4-MG Tavallisesti okulaarinen tai lievä yleistynyt MG	LRP4-positiiviset	Vaihtelee	N > M	–	Normaali	Vaste on heikko tai puuttuu
Vasta-ainenegatiivinen MG	Negatiiviset	Vaihtelee	N = M	–	Normaali tai liikakasvu	

N = naiset, M = miehet, AChR = asetyylkoliinireseptori, MuSK = lihasspesifinen tyrosiinikinaasi, LRP4 = low density lipoprotein receptor related protein

ACh:n sisäänottoa soluun ja hajottamista sekä inaktivoivat reseptoreita suoraan (11). Seurauksena hermosolusta vapautuneen ACh:n teho hermo-lihasliitoksessa vähentyy ja lihasaktiopotentiaali syntyy hitaasti tai puuttuu. Vasta-aineita on tähän mennessä osoitettu sekä AChR:ää että siihen liittyviä rakenteita vastaan.

MuSK-vasta-aineita esiintyy 4–5 %:lla kaikista MG-potilaista. Niitä löytyy noin 40 %:lta AChR-vasta-ainenegatiivisista yleistynyttä

MG:tä sairastavista, muttei yleensä okulaarista tautimuotoa sairastavilta (8). MuSK-proteiini osallistuu hermo-lihasliitoksessa AChR:n järjestäytymiseen. Mikäli AChR-vasta-ainemittaukset ovat negatiiviset, suositellaan MuSK-vasta-aineiden määrittystä taudin luokittelemiseksi (TAULUKKO 2). Mikäli näidenkin määrittys jää negatiiviseksi, uusitaan AChR-vasta-ainemäärittys parin vuoden kuluttua. LRP4-vasta-aineita (low density lipoprotein receptor related



**KUVA.** Myasthenia graviksen diagnostiikka. AChR = asetyylkoliinireseptori, MuSK = lihasspesifinen tyrosiinikinaasi, ENMG = hermo-lihassähkötkutkimus, EMG = lihassähkötkutkimus, MG = myasthenia gravis

**TAULUKKO 3.** Myasthenia graviksen (MG) erotusdiagnostiikassa huomioitavia sairauksia tai oireita.

Erotusdiagnostisia vaihtoehtoja	Erot MG:hen nähden
Aivoverenkiertohäiriöt	Äkillinen alku, halvaus tai tuntopuutokset noudattavat neuroanatomiaa
Motoneuronisairaus (ALS, spino-bulbaarinen lihasatrofia)	Etenevä, toispuolisesti painottunut oireisto, ei pahene rasituksessa ENMG-löydös poikkeava
Lihassairaudet	Yleensä perinnöllisiä ja hitaasti eteneviä (esim. mitokondriotaudit, FSHD, LGMD, DM1)
Lambert-Eatonin oireyhtymä	Heijasteet tavallisesti puuttuvat, proksimaalinen lihasheikkous, ENMG-löydös poikkeava Liittyy usein syöpään
Toiminnallinen lihasheikkous	Epäloogiset statuslöydökset, silmäoireet puuttuvat, yhdistetty edrofoni- ja keittosuolatestaus voi selvittää tilannetta
Botulismi	Äkillinen alku, oireet etenevät nopeasti silmistä (laajat, valojäykät pupillit) bulbaari- ja muihin lihaksiin
Basedowin tauti	Kaksoiskuvien lisäksi mukana oftalmoplegia ja eksoftalmus
Fisherin oireyhtymä osana polyradikulittia	Oireina oftalmoplegia, ataksia ja arefleksia
MS-tauti	Mukana voi olla bulbaari- ja kaksoiskuvaoireita, usein lisäksi toispuoliset raajaoireet tai toisen silmän näön heikentyminen, oireet aaltomaiset, eivät pahene rasituksessa Aivojen magneettikuvauksen ja aivo-selkäydinnestetutkimuksen löydökset poikkeavia

ALS = amyotrofinen lateraaliskleroosi, ENMG =hermo-lihassähkötutkimus, FSHD = kasvo-hartiaseudun lihasdystrofia, LGMD = hartia-lantiodystrofia, DM1 = tyypin 1 myotoninen dystrofia

protein 4) esiintyy 2–27 %:lla seronegatiivisista MG-potilaista. Pienellä osalla on kuvattu myös agriini-, titiini- tai ryanodiinireseptorivastaaineita, joista kaksi jälkimmäistä liittyvät ty-mooman aiheuttamaan MG:hen (8). Niitä ei toistaiseksi käytetä kliinisessä diagnostiikassa.

Tutkimusmenetelmien kehittyttyä on aiemmin seronegatiivisilta MG-potilailta löydetty AChR-vastaaineita määrittämällä solukalvoilla olevia rekombinanttiantigeenideterminantteja (12). Aiemmin seronegatiiviset potilaat saattavatkin siis todellisuudessa olla vasta-ainepositiivisia, mutta nykyiset diagnostiset menetelmät eivät riitä sen toteamiseen. Tämän vuoksi diagnostiikassa vasta-ainemäärityksiä tärkeämpiä ovat toiminnalliset eli neurofysiologiset tutkimukset.

**Neurofysiologiset tutkimukset.** Hermolihaskliitoksen transmissiohäiriötä epäiltäessä hermo-lihassähkötutkimuksella (ENMG) saadaan objektiivisesti havainnoitua hermolihaskliitoksen toimintaa (KUVA). Tyypillisessä MG:ssä hermojen johtonopeusmittaukset ja tavanomaiset neula-EMG-löydökset ovat nor-

maalit. Pyridostigmiini- ja muu myasthenialääkitys tulisi tauottaa 24 tunnin ajaksi ennen tutkimusta.

Liikehermon toistostimulaatiolla 3 Hz:n taajuudella seurataan syntyvää lihaksen liikevasteen voimakkuutta. Transmissiohäiriössä diagnostinen löydös on amplitudin yli 10 %:n harveneminen (dekrementti) yläraajan distaalilihaksissa, hartioiden alueella tai kasvilihaksissa. Lihaksen liikevasteen muutos liittyy kolinergisen transmission postsynaptiseen salpautumiseen hermo-lihaskliitoksessa. Toistostimulaatio on yleistyvän MG:n yhteydessä diagnostinen tutkimus jopa 80 %:lla potilaista, okulaarisen MG:n yhteydessä vain noin puolella.

Lievä transmissiohäiriö voidaan osoittaa yksisy-EMG:llä (single fiber EMG, SFEMG). Siinä arvioidaan saman liikehermon hermottavia synapseja. Poikkeava transmissiohäiriö ilmenee ajallisena poikkeavuutena, niin sanottuna syyvärinä (jitter), joka kuvastaa AChR:n toimintaa. Syyvärinän mittausta on hyvin herkkä ja havaitsee transmissiohäiriön ilman johtumiskatkosta, siis subkliinisestikin vaurioituneessa

lihaksessa. Normaali syyvärinä kliinisesti heikossa lihaksessa viittaa muuhun etiologiaan kuin MG:hen. Poikkeava syyvärinä raajalihak- sessa on yleistyneen MG:n kan- nalta viitteellinen, vaikka oireet olisivat vain silmien alueella.

**Edrofonitesti.** Muiden diag- nostisten menetelmien paran- nuttua edrofonitestiä käytetään nykyään vähän. Sairaalaoloissa annetaan hitaasti suoneen 2 mg edrofonia ja samalla tarkkaillaan sen vaikutusta kohdelihaksiin. Positiivinen vaikutus tulee esiin parissa minuutissa. Varalla on oltava atropiinia mahdollisiin hengitysvaikeuksiin. Tulkinnan varmistamiseksi voidaan antaa suoneen fysio- logista keittosuolaliuosta.

**Erotusdiagnoosiikka** esitetään **TAULUKOSSA 3**.

## Hoito

**Lääkehoito** aloitetaan heti diagnoosin varmis- tuttua tai niin sanottuna hoitokeiluna, kun tautiepäily on vahva. Eri lääkehoitojen yksi- tyiskohtainen toteutus esitetään **INTERNETTAU- LUKOSSA** (13–17). Käytössä on sekä erityisesti MG:n hoitoon tarkoitettuja koliiniesteraasin es- täjiä että useita yleisemmin autoimmunisaira- uksien hoitoon tarkoitettuja valmisteita. MG:n hoidossa käytetyistä lääkkeistä ei juuri ole lume- kontrolloituja, satunnaistettuja tutkimuksia.

Oireenmukaiseen hoitoon käytetään ensisi- jaisesti koliiniesteraasin estäjä pyridostigmiiniä ja lisälääkkeenä tarvittaessa erityisluvallista distigmiiniä. Lumekontrolloidut tutkimukset puuttuvat, mutta kliinisessä käytössä nämä lääkkeet ovat osoittautuneet tehokkaiksi MG:n hoi- dossa (18). Lääkitys aloitetaan annosta asteit- tain lisäämällä, kunnes toivottu hoitovaikutus saavutetaan. Pitkävaikutteista distigmiiniä voi- daan käyttää varsinkin aamuöiseen oireiluun, ja toisinaan ainoana lääkkeenäkin. Lääkeannokset ovat yksilöllisiä ja riippuvat muun muassa poti- laan fyysisestä aktiivisuudesta. Lääke otetaan useita kertoja päivässä, usein ennen rasitusta. Liiallinen kolinerginen vaikutus aiheuttaa syl- jeneritystä, lihasnykäyksiä ja vatsan löysyyttä, ja näistä vaikutuksista kannattaa kysellä potilaalta, kun lääkehoidon sopivuutta arvioidaan.

**Okulaarisen ja yleistyneen MG:n lääkehoito- periaatteet ovat samanlaiset.**

Mikäli pyridostigmiinin teho ei riitä ja vuo- rokausiannos suurenee yli 300 mg:n, suositel- laan siihen liitettäväksi immunosuppressiivinen lääkitys. Prednisolonihoidolla saa- vutetaan oireiden merkittävä vähe- neminen tai remissio yli 75 %:lla potilaista. Noin kolmasosa poti- laista tarvitsee taudin vaikeutu- misen vuoksi pitkäaikaista glukokortikoidihoitoa tai toista immu- nosuppressiivista hoitoa, jonka

avulla glukokortikoidiannosta päästään vähen- tämään (19). Atsatiopriini on ensisijainen vaihto- ehto, mutta myös mykofenolaattimofetiilia, metotreksaattia tai takrolimuusia käytetään. Metotreksaatti ja takrolimuusi eivät kuitenkaan ole tutkimuksissa vähentäneet glukokortikoi- din tarvetta enempää kuin lume (20,21).

Vaikka eri MG-tyyppjä tunnetaankin (**TAU- LUKKO 2** ja **KUVA**), lääkevalintaa ei toistaiseksi voida tehdä tautimuodon perusteella. Varhai- nen immunosuppressio saattaa estää okulaari- sen MG:n yleistymisen, mutta tutkimustulok- set ovat vähäisiä ja ristiriitaisia (22). Okulaari- sen ja yleistyneen MG:n lääkehoitoperiaatteet ovat samanlaiset. Lääkevasteessa on kuiten- kin eroja, koliiniesteraasin estäjät eivät tehoa MuSK-vasta-ainepositiivisiin yhtä hyvin kuin AChR-vasta-ainepositiivisiin (23).

**Tymektomia.** MG:n varmistuttua tehdään rintakehän tietokonetomografia. Tutkimuk- sella etsitään kateenkorvan poikkeavuuksia ja etenkin kateenkorvakasvainta eli tymoomaa. Kasvain löytyy 10–15 %:lta MG-potilaista (24,25). Tymooma tai sen epäilykin on aina tymektomian syy, jos potilas on leikkauskel- poinen. Yleistyneen MG:n yhteydessä jopa 70 %:lla on kateenkorvan liikakasvu (25). Vaikka tutkimusnäyttö tymektomian hyödyistä yleistyneen MG:n hoidossa on puutteellista, on se osa potilaan kokonaisvaltaista hoitoa riippu- matta kateenkorvan poikkeavuudesta tai taudin vaikeudesta (26). Noin 70 % potilaista hyötyy leikkauksesta (24,27). Toimenpiteen hyöty on hieman suurempi, jos kateenkorvan liikakasvu on todettu, sillä noin 88 % saavuttaa remis- sioon toimenpiteen jälkeen (24).

Tuoreessa tymektomian ja lääkehoidon te- hoja vertailevassa katsauksessa todettiin tymek-

**TAULUKKO 4.** Myasteenisen ja kolinergisen kriisin oireet.

Myasteeninen kriisi	Kolinerginen kriisi
Lihashyökkö, joka helpottaa ohimenevästi lääkkeen oton jälkeen	Lihashyökkö, joka pahentuu 30–60 min lääkkeen otosta
Nielemisvaikeus, syljen valuminen	Lisääntynyt syljeneritys
Dysartria	Lihashyökkö ja -kouristukset
Hengitysvaikeus	Hengityksen tihentyminen
Sydämen tiheilyöntisyys	Ripuli
Kasvojen ilmeettömyys	Pahoinvointi
Silmäluomien roikkuminen	Hikoilu
Silmien liikevajaus	Pienet mustuaiset
Tajunnan heikkeneminen	Näön sumentuminen

tomian hyödyttävän potilaita. Leikkauksella hoidetuista potilaista 10–54 % saavutti remission, kun taas läkehoidolla vastaava luku oli 6–34 % (26). Tehon on myös todettu säilyvän, sillä kolme vuotta tymektomian jälkeen leikatuilla potilailla havaittiin vähemmän MG:n oireita ja pienempi käytössä oleva glukokortikoidiannos verrattuna leikkaamattomiin potilaisiin (28). Lisäksi tymektomian läpikäyneet potilaat tarvitsivat harvemmin immunosuppressiivista lääkitystä (17 % vs 48 %) tai sairaalahoitoa taudin akuutin vaikeutumisen vuoksi (9 % vs 37 %) (28).

Kateenkorvan poistotekniikoita on useita pienemmistä mini-invasiivisista toimenpiteistä perinteiseen, rintalastan läpi tehtävään leikkaukseen. Tekniikoita ei ole verrattu satunnaistetuissa tutkimuksissa, mutta kaikista on julkaistu yhtäläisiä pitkäaikaishyötyjä. Potilaalle vähiten rasittava ja Suomessa käytetty tekniikka on kateenkorvan poisto rintaontelon tähytyksessä tai robottivälineillä. Kateenkorvan sädehoito on vaihtoehto, mikäli potilaan yleiskunto ei salli leikkausta. Tymektomia tehdään tavallisesti polikliinisesti ja pyritään aikataulutamaan ajankohtaan, jolloin potilaan lääkitys ja vointi ovat toimenpiteelle optimaalisimmat. Suunnitelmallisuuden tavoitteena on vähentää mahdollisia leikkauksenaikaisia komplikaatioita ja edistää toimenpiteen jälkeistä toipumista. Jos tauti on vaikeahoitoinen, voidaan 2–3 viikkoa ennen tymektomiaa antaa jaksoittainen metyyliiprednisolonipulssihoito tai vaihtoehtoisesti antaa immunoglobuliinia laskimoon (IVIG-hoito) tai tehdä plasmanvaihto.

Tymektomian hyöty ei ilmene heti leikkauksen jälkeen. Lääkitystä tuleekin aluksi jatkaa leikkausta edeltävillä annoksilla, mutta sitä voidaan usein lähteä keventämään viimeistään 1–2 vuoden kuluttua. Osa potilaista voi lopettaa lääkitykset pysyvästikin, usein 3–4 vuoden kuluessa. Prednisolonin vähentämisen on raportoitu tapahtuneen valtaosin 18 kuukauden kuluessa leikkauksesta (28).

Toistaiseksi on epäselvää, estääkö tymektomia okulaarista MG:tä sairastavan potilaan taudin yleistymistä. Mikäli okulaarista MG:tä sairastavan vaikeita silmäoireita ei saada lääkityksellä hallintaan, harkitaan tymektomiaa. Takautuvan tutkimuksen mukaan 85 % okulaarista MG:tä sairastavista hyötyi toimenpiteestä (13). Vastaavanlainen tulos saatiin, kun tymektomian jälkeen seurattiin 115:tä okulaarista MG:tä sairastavaa kiinalaispotilasta kahden vuoden ajan. Heidän vasteensa immunosuppressiivisiin hoitoihin oli ollut huono (29).

Tymektomiaa ei yleensä harkita, kun sairaus on pitkäaikainen, yli kymmenen vuotta kestänyt, ja lieväoireinen. Nykykäsityksen mukaan MuSK- ja LRP4-vasta-ainepositiiviset potilaat eivät hyödy merkittävästi tymektomiasta. Yleensä MuSK-vasta-ainepositiivisilla ei todeta kateenkorvan poikkeavuuksia. Ilmeisesti myöskään AChR-vasta-ainepositiiviset potilaat, jotka sairastuvat yli 50-vuotiaana ja joiden kateenkorva on normaali, eivät hyödy tymektomiasta (TAULUKKO 2) (8).

On harvinaista, että kirurgisesti hoidettu tymektomia uusiutuu. Tuoreessa katsausartikkelissa havaittiin, että uusintaleikkaus pystytään yleensä

sä tekemään ilman merkittävää sairastuvuuden tai kuolleisuuden lisääntymistä. Uusintaleikkauksen pitkäaikaiset hyödyt vaikuttaisivat olevan lääkehoitoja paremmat. Näin ollen on perusteltua harkita rintakehän uusintakuvausta yksittäisille potilaille, joiden tauti on hyvin hoitoresistentti (30).

## Erityistilanteet

**Myasteeninen kriisi.** Noin 10–20 % MG-potilaista saa jossakin vaiheessa myasteenisen kriisin (**TAULUKKO 4**). Sille altistavat muun muassa yleissairaudet, hengitystie- tai muut infektiot, leikkaukset, stressi, raskaus, hypokalemia ja tietyt lääkkeet (**TAULUKKO 5**) (31,32). Myös yli 50-vuotiaana sairastuneiden tai toista autoimmuunisairautta sairastavien riski on suurempi (33).

Vuodeosastohoidossa ja okulaarisen MG:n hoitona käytetään suuriannoksista jaksoittaista metyyliiprednisolonipulssihoitoa. Pyridostigmiinilääkitys voidaan nielemisen heikentyessä tarvittaessa vaihtaa laskimoon annettavaan neostigmiiniin. Hengityksen toiminnan heikentymistä seurataan valvontaolosuhteissa. Tehohoitoon joutuvat potilaat hoidetaan plasmanvaih dolla tai IVIG-hoidolla, joiden tehossa ei liene eroja (14). Yhdessä tutkimuksessa plasmanvaih dolla hoidettujen sairaalahoitoaika oli kuitenkin pidempi ja komplikaatoriski (esimerkiksi intubaation tarve) suurempi kuin IVIG:llä hoidettujen (34). IVIG-hoidon ja plasmanvaih don annokset ja haittavaikutukset esitetään **INTERNETTAULUKOSSA**.

**Kolinerginen kriisi** on paljon harvinaisempi mutta muistuttaa oireistoltaan osin myasteenista kriisiä (**TAULUKKO 4**). Tila johtuu tavallisimmin pyridostigmiinin yliannoksesta (vähintään 120 mg kolmen tunnin välein). Tämän vuoksi vastaanotolla on tärkeää kysyä ylläkirjittaisoireista. Usein myasteeninen ja kolinerginen kriisi voidaan erottaa toisistaan selvittämällä, onko pyridostigmiinannosta hiljattain muutettu ja onko potilaalla myasteeniselle kriisille altistavia tekijöitä. Kolinergisen kriisin hoitona on lääkityksen vähentäminen.

**Anestesiaa vaativat toimenpiteet.** MG-potilas tarvitsee anestesian aikanaan säännöl-

**TAULUKKO 5.** Myasthenia gravis -potilaiden muussa lääkityksessä huomioitavat asiat (31,32).

Yleisesti käytetyt kielletyt lääkkeet	
Mikrobilääkkeet	Aminoglykosidit, makrolidit (atsitromysiini, klaritromysiini, erytromysiini, roksitromysiini, telitromysiini)
Rytmihäiriölääkkeet	Disopyramidi, meksiletiini, kinidiini
Muut	Penisillamiini, klorokiini
Syytä välttää	
Mikrobilääkkeet	Tetrasykliini, fluorokinolonit (moksifloksasiini, norfloksasiini, ofloksasiini, siprofloksasiini)
Verenpainelääkkeet	Kalsiuminestäjät
Psyykenlääkkeet	Litium, fentiatsiinin johdokset, bentsodiatsepiinit
Unilääkkeet	Lyhytvaikutteiset unilääkkeet
Lihaskrelaksantit	Baklofeeni, titaaniidiini
Muut	Asetatsoliamidi, fenytoiini, etosuksimidi, magnesium
Käytettävä varoen	
Mikrobilääkkeet	Sulfonamidit, doksisykliini
Verenpainelääkkeet	Beetasalpaajat (myös silmätipat)
Muut	Ehkäisytabletit, statiinit, alfa- ja beetainterferoni, antikolinergit, paikallisuudutteet kasvojen ja suun alueella

lisen pyridostigmiinilääkityksen. Leikkaushoito pyritään suunnittelemaan potilaan voinnin kannalta vakaaseen hetkeen, jotta välttyttäisiin hengityskonehoidon pitkittymiseltä. Neurologi voi tarvittaessa ennen leikkausta arvioida potilaan lääkitystä. Puudutus on aina ensisijainen anestesia-aine, mikäli mahdollista. Periaatteena on välttää suoraan hermo-lihasliitokseen vaikuttavia lääkkeitä, kuten lihasrelaksanteja. Turvallisina anestesia-aineina voidaan pitää propofolia ja fentanyyliä. Kivun hoidoksi suositellaan tulehduskipulääkkeitä ja mikäli tarpeen, mahdollisimman lyhytvaikutteisia opioideja. Anestesia- ja kolinergisten lääkkeiden käyttöä on lopullisesti rajoitettava anestesia- ja kolinergisten lääkkeiden käyttöä (35).

**Raskaus ja synnytys.** Taudinkulku ei useimmiten muutu olennaisesti raskausaikana. Noin kolmasosan potilaista oireet pahentuvat, usein heti raskauden alussa, ja kolmasosan lievittyvät.

## Ydinasiat

- ▶ Myasthenia gravis on yleisin hermo-lihasliitoksen sairaus, joka aiheuttaa rasituksen korostuvaa poikkijuovaisten lihasten väsyvyyttä.
- ▶ Diagnoosi tehdään kliinisen kuvan, vastaainemääritysten ja ENMG:n avulla.
- ▶ Ensisijainen hoito on pyridostigmiinilääkitys, johon voidaan tarvittaessa yhdistää immunosuppressiivisia ja muita lääkkeitä.
- ▶ Tymektomia kuuluu yleistyneen MG:n hoitoon, ja taudin etenemisen hillitsemiseksi se tulisi tehdä riittävän varhain.
- ▶ Potilaiden tarkempi diagnostiikka, hoidon aloitus, alkuseuranta ja lääkitysmuutokset on keskitetty erikoissairaanhoidoon.

Pyridostigmiini-, prednisoloni- ja IVIG-hoitoja voidaan käyttää raskauden ja imetyksen aikana. Ensisijaisesti pyritään normaaliin alatietyntykykseen sairaalassa, jossa on mahdollisuus vastasyntyneiden tehohoitoon. Epiduraalipuudutus annetaan normaalia varhaisemmin ja pienempänä annoksena. Lihäsväsyvyyttä saattaa esiintyä ponnistusvaiheessa, ja noin 9 %:n potilaista synnytystä joudutaan auttamaan imukupilla tai pyridostigmiinillä. Raskausaikana prednisolonia käyttäneille potilaille annetaan 50–100 mg:n annos hydrokortisonia synnytyksen aikana. MG-potilaiden pre-eklampsian hoito on haastavaa, koska magnesiumsulfaatin käyttö on vasta-aiheista ja sedatiivien ongelmallista (36).

Noin kolmasosalla synnyttäneistä myasteniaoireet lisääntyvät, joten lääkitysmuutosten tarvetta seurataan tavallisesti sairaalassa 7–10 päivän ajan (36). Vauvoista noin 10–20 %:lla esiintyy ohimeneviä neonataalimyastenia oireita, jotka ilmaantuvat noin kolmen vuorokauden kuluessa syntymästä ja ohittuvat tavallisesti kahdessa viikossa. Vastasyntyneitä saatetaan joutua hoitamaan valvontaolosuhteissa mahdollisen koliiniesteraasin estohoidon ja hengitystuen tarpeen vuoksi. Äitejä kannustetaan imetykseen, ellei neonataalimyasteniaa ilmene.

Tymektomia ennen raskautta vähentää neonataalimyastenia riskiä (37).

## Seuranta ja ennuste

MG-potilaiden seuranta tapahtuu neurologian poliklinikassa. Taudin oirekuva vaihtelee paljon, minkä vuoksi etenkin immunosuppressiivista hoitoa saavien potilaiden tulisi olla pysyvästi neurologin seurannassa. Mikäli hoitotasapaino on hyvä, seurantakäynti 6–12 kuukauden välein riittää, mutta tarvittaessa potilaita seurataan tiheämmin. Potilaan haastattelun lisäksi vastaanotolla tehdään lihasten rasituskokeet (TAULUKKO 1) ja tarpeen mukaan laajempi fysioterapeutin arvio kuntoutussuunnitelmaa ajatellen. Seurannassa pyritään arvoa 4,0 mmol/l suurempaan kaliumpitoisuuteen, etenkin prednisolonihoidon aikana. Kilpirauhasarvojen määrittystä suositellaan vuosittain MG:hen liittyvän hypotyreoosin havaitsemiseksi.

Taudin ennuste on hyvä, ja valtaosa potilaisista hyötyy lääkehoidosta. Täydellinen parantuminen on kuitenkin harvinaista, vaikka oireet usein helpottuvatkin vuosien myötä. Suurin osa potilaista tarvitsee pitkäaikaista lääkehoitoa ja jatkuvaa seurantaa. Perusterveydenhuollon seurantaan voidaan siirtyä, mikäli lääkehoidon tarvetta ei ole tai mikäli potilaan vointi on pysynyt pidempään vakaana samalla pyridostigmiinannoksella. Oireiden lisääntyminen vaatii MG:n hoitoon perehtyneen neurologin konsultaatiota.

## Lopuksi

Käynnissä olevissa MG-tutkimuksissa pyritään kehittämään uusia tehokkaita lääkehoitoja sekä selkiyttämään tymektomian tarvetta eri potilasryhmissä. Lääkehoidon tavoitteena on kehittää immunologisesti spesifisesti MG:hen vaikuttavia täsmälääkkeitä. Näistä lupaavimmat vaikuttavat T-solujen viestintään ja B-soluihin. Satunnaistettu monikeskustutkimus ekulitsumabin käytöstä vaikean MG:n hoidossa on käynnissä. Tutkimuksen kohteena on myös rokotteita, Fc-reseptorien modulaatiota muuttavia aineita sekä hoitoja, jotka korjaisivat MG:n vuoksi vaurioitunutta postsynaptista lihaskalvoa. Tule-



vaisuudessa, kun MG on mahdollista tyypittää vieläkin tarkemmin, voidaan alatyypin perusteella valita kullekin potilaalle parhaiten soveltuva hoito ja ennustaa paremmin yksilöllistä taudinkulkua (38). ■

\* \* \*

Kiitämme professori Irina Elovaaraa arvokkaista ja rakentavista kommentteista käsikirjoitukseemme.

**SARI ATULA, dosentti, neurologian erikoislääkäri**  
**KATHRIN PFAU, LL, neurologiaan erikoistuva lääkäri**  
Kliiniset neurotieteet, neurologia, Helsingin yliopisto ja neurologian klinikka, Hyks

**TAPANI SALMI, dosentti, kliinisen neurofysiologian erikoislääkäri**  
Kliinisen neurofysiologian osasto, Hyks ja Helsingin yliopisto

**EERO SIHVO, dosentti, thorax- ja verisuonikirurgian erikoislääkäri, kirurgian ylilääkäri**  
Kirurgia, Keski-Suomen keskussairaala

**MIKKO HAAPIO, LT, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri, osastonlääkäri**  
Vatsakeskus, nefrologia, Hyks

**MIKA SAARELA, LL, neurologian erikoislääkäri, geriatrian erikoislääkäri, kuntoutuksen erityispatvevyys**  
Kliiniset neurotieteet, neurologia, Helsingin yliopisto ja neurologian klinikka, Hyks

**MARI AURANEN, dosentti, neurologian erikoislääkäri**  
Kliiniset neurotieteet, neurologia, Helsingin yliopisto ja neurologian klinikka, Hyks  
Molekyylineurologian tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

#### SIDONNAISUUDET

**Sari Atula:** Luentopalkkio (Novartis, Genzyme), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Biogen, TEVA, Novartis, Genzyme)  
**Kathrin Pfau, Tapani Salmi ja Eero Sihvo:** Ei sidonnaisuuksia  
**Mikko Haapio:** Asiantuntijapalkkio (Kustannus Oy Duodecim), luentopalkkio (Abbott, Amgen, Fresenius Medical Care Suomi, Novartis, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (B. Braun Avitum, Fresenius Medical Care Suomi, MSD, Roche)  
**Mika Saarela:** Asiantuntijapalkkio (Neuroliitto), luentopalkkio (Baxter, CSL Behring, Sanofi, Neuroliitto)  
**Mari Auranen:** Ei sidonnaisuuksia

#### KIRJALLISUUTTA

- Hughes T. The early history of myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2005;15:878–86.
- Deenen JCW, Horlings CGC, Verschuuren JGGM, ym. The epidemiology of neuromuscular disorders: a comprehensive overview of the literature. *J Neuromuscul Dis* 2015;2:73–85.
- Hokkanen E. Epidemiology of myasthenia gravis in Finland. *J Neurol Sci* 1969;9:463–78.
- Boldingh MI, Maniaol AH, Brunborg C, ym. Geographical distribution of myasthenia gravis in Northern Europe – results from a population-based study from two countries. *Neuroepidemiology* 2015;44:221–31.
- Kalb B, Matell G, Pirskanen R, Lambe M. Epidemiology of myasthenia gravis: a population-based study in Stockholm, Sweden. *Neuroepidemiology* 2002;21:221–5.
- Fang F, Sveinsson O, Thormar G, ym. The autoimmune spectrum of myasthenia gravis: a Swedish population-based study. *J Intern Med* 2015;277:594–604.
- Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, ym. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2010;10:46.
- Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015;14:1023–36.
- Zagoriti Z, Kambouris ME, Patrinos GP, ym. Recent advances in genetic predisposition of myasthenia gravis. *Biomed Res Int* 2013;2013:404053.
- Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2014;48-49:143–8.
- Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present and future. *J Clin Invest* 2006;116:2843–54.
- Rodriguez Cruz PM, Al Hajjar M, Huda S, ym. Clinical features and diagnostic usefulness of antibodies to clustered acetylcholine receptors in the diagnosis of seronegative myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 2015;72:642–9.
- Kerty E, Elsaïs A, Argov Z, ym. EFNS/ENS guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol* 2014;21:687–93.
- Dhawan PS, Goodman BP, Harper CM, ym. IVIG versus PLEX in the treatment of worsening myasthenia gravis: what is the evidence?: a critically appraised topic. *Neurologist* 2015;19:145–8.
- Melzer N, Ruck T, Fuhr P, ym. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol* 2016;263:1473–94.
- Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, ym. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology* 2016;87:419–25.
- Gilhus N. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016;375:2570–81.
- Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD006986. DOI 10.1002/14651858.CD006986.pub3.
- Sussmann J, Farrugia ME, Maddison P, ym. Myasthenia gravis. Association of British Neurologists management guidelines. *Pract Neurol* 2015;15:199–206.
- Pasnoor M, He J, Herbelin L, ym. Randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology* 2016;87:57–64.
- Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, Takamori M. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:970–7.
- Wong SH, Plant GT, Cornblath W. Does treatment of myasthenia gravis with early immunosuppressive therapy prevent secondary generalization and should it be offered to all such patients? *J Neuroophthalmol* 2016;36:98–102.
- Sudlagunta SR, Sepehrar M, Sodala-gunta MB, ym. Refractory myasthenia gravis – clinical profile, comorbidities and response to rituximab. *Ger Med Sci* 2016;14:Doc12.
- Tsinzerling N, Lefvert AK, Matell G, Pirskanen-Matell R. Myasthenia gravis: a long term follow-up study of Swedish patients with specific reference to thymic pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1109–12.
- Hohlfeld R, Wekerle H. The role of the thymus in myasthenia gravis. *Adv Neuroimmunol* 1994;4:373–86.

26. Taioli E, Paschal PK, Liu B, ym. Comparison of conservative treatment and thymectomy on myasthenia gravis outcome. *Ann Thorac Surg* 2016;102:1805–13.
27. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55:7–15.
28. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, ym. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016; 375:511–22.
29. Liu Z, Feng H, Yeung SC, ym. Extended transsternal thymectomy for the treatment of ocular myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1993–9.
30. Dai J, Song N, Yang Y, Jiang G. Is it valuable and safe to perform reoperation for recurrent thymoma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;21:526–31.
31. MG-taudin hoito ja kuntoutus. Suomen MG-yhdistys ry 2009. [www.suomenmg-yhdistys.fi/mg-taudin-hoito](http://www.suomenmg-yhdistys.fi/mg-taudin-hoito).
32. Agrov Z. Management of myasthenic conditions: nonimmune issues. *Curr Opin Neurol* 2009;22:493–7.
33. De Meel R, Lipka AF, van Zwet EW, ym. Prognosis factors for exacerbations and emergency treatment in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2015;282:123–5.
34. Gilhus NE. Acute treatment for myasthenia gravis. *Nat Rev Neurol* 2011;7:132–4.
35. Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD. Anesthesia and myasthenia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:17–22.
36. Elovaara I, Matell R. Myasthenia gravis: raskaus, synnytyks ja imetys. *Suom Lääkäril* 2009;64:3839–43.
37. Roth TC, Rath J, Carboni G, ym. Effect of pregnancy and birth on the course of myasthenia gravis before or after transsternal radical thymectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:231–5.
38. Guptill JT, Soni M, Meriggioli MN. Current treatment, emerging translational therapies and new therapeutic targets for autoimmune myasthenia gravis. *Neurotherapeutics* 2016;13:118–31.

## SUMMARY

### Diagnosics and current care of myasthenia gravis

Myasthenia gravis (MG) is the most common neuromuscular transmission disorder, causing weakness of skeletal muscles on exertion. The course of the disease is highly variable, symptoms and signs may change rapidly due to infection or pregnancy. MG is classified using serological, electrophysiological and pharmaceutical tools. A precise diagnosis allows for the choice of right treatment, predicts the course of disease and hence helps with the follow-up. In this review we present Finnish guidelines for diagnostics, treatment and follow-up of MG patients.