



Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας
ΠΜΣ : « Ηγεσία, Καινοτομία και
Πολιτικές Αξίας της Υγείας »

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Τίτλος : «Αξιολόγηση και μέτρηση της ποιότητας ζωής σε χρόνιους πάσχοντες με Μυασθένεια Gravis»

AM : MLEAD20001

Συγγραφέας :Αγγελινά Αφροδίτη

Αθήνα

Μάϊος 2023



Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας
ΠΜΣ : « Ηγεσία, Καινοτομία και
Πολιτικές Αξίας της Υγείας »

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Τίτλος : «Αξιολόγηση και μέτρηση της ποιότητας ζωής σε χρόνιους πάσχοντες με Μυασθένεια Gravis»

ΑΜ : MLEAD20001

Συγγραφέας : Αγγελινά Αφροδίτη

Επιβλέπων Καθηγητής : Κων/νος Αθανασάκης

Αθήνα

Μάιος 2023



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΜΣ : « ΗΓΕΣΙΑ, ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ & ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ
ΑΞΙΑΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ »

Τίτλος εργασίας

«Αξιολόγηση και μέτρηση της ποιότητας ζωής σε χρόνιους πάσχοντες με Μυασθένεια Gravis»

**Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του
Εισηγητή**

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την
κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

A/a	ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΑΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1.	ΑΘΑΝΑΣΑΚΗΣ ΚΩΝ/ΝΟΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)	ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΠΑΝ. ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ	
2.	ΠΑΒΗ ΕΛΠΙΔΑ	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ, ΚΟΣΜΗΤΩΡ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ, ΠΑΝ. ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ	
3.	ΚΑΡΑΜΠΛΗ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ	ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ, ΠΑΝ. ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/ηΑΓΓΕΛΙΝΑ
 ΑΦΡΟΔΙΤΗ.....
 του...ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ....., με αριθμό μητρώου ...MLEAD
 20001..... φοιτητής/τρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών
 ΣπουδώνΗΓΕΣΙΑ,ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ
 ΑΞΙΑΣ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ..... του
 Τμήματος ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
 της Σχολής ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

**Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες*

κείμενο της εργασίας μου μέχρι

.....ΜΑΙΟΣ 2024..... και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

Ο/Η Δηλών/ούσα

*** Ονοματεπώνυμο /Ιδιότητα**

Αγγελινά Αφροδίτη

ΑΓΓΕΛΙΝΑ ΑΦΡΟΔΙΤΗ
 Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής

Πανεπιστημίου Αθηνών

MSc, Msc, MSc (c), PGDip (Ed)

Νοσηλεύτρια, ΓΝΑ «ΛΑΙΚΟ»

Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα

(Υπογραφή)

Copyright ©, Αγγελινά Αφροδίτη 2023

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος.

All rights reserved.

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών στην Ηγεσία, Καινοτομία και Πολιτικές Αξίας Υγείας του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής. Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας.

Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές που αναφέρω έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά όπου απαιτείται και έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

(Υπογραφή)



***Αφιερωμένο σε εσένα που έκανες την
στεναχώρια σου αυτοάνοσο νόσημα***

*« Για εσένα που κατάπιες όλη τη δυστυχία σου κι αυτή
μη έχοντας να ξεσπάσει κάπου αλλού, επιτέθηκε στον
ίδιο οργανισμό που την φιλοξενούσε.*

*Για εσένα που ζύπνησες μία μέρα και είδες τα χέρια
σου πιο άσπρα από την λεύκη.*

*Για εσένα που ενώ πήγες στην δουλειά σου κανονικά,
ξαφνικά θόλωσαν τα μάτια σου και η σκλήρυνση κατά
πλάκας θα είναι σύντροφος σου στα δύσκολα.*

*Για εσένα που πήγες μία βόλτα και η δύσπνοια σου
''έκοψε'' τα πόδια, το άσθμα δεν έκανε πλάκα και από
εκείνη την στιγμή δεν πας ούτε στο διπλανό δωμάτιο
χωρίς την εισπνοή σου.*

*Για εσένα που στο μόνο που έχεις φταίξει είναι που
δεν γύρισες πίσω, όση ''σαπίλα'' δέχτηκες και τελικά
θα πρέπει να μάθεις να ζεις με τις επιπτώσεις.*

*Για εσένα που δεν σε λυπάμαι γιατί με έμαθες μόνο
να σε θαυμάζω. Γράφω και γεμίζει η καρδιά μου
συναισθήματα. Αν με διαβάξεις, τα μόνα που θέλω να
σου πω είναι ένα μεγάλο ''Μπράβο που με δίδαξες να
ΠΑΛΕΥΩ'' κι ένα ''συνέχισε να προσπαθείς''. Ίσως
κλήθηκες να κάνεις το πιο δύσκολο πράγμα του κόσμου,
ίσως να νιώθεις ότι ''οι άλλοι δεν καταλαβαίνουν τι
περνάς'', ίσως να σκέφτεσαι ''γιατί σε εμένα''. Το μόνο
σίγουρο είναι ότι δεν φταις σε τίποτα ».*

Πηγή : diaforetiko.gr

Ευχαριστίες

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία αποτελεί δημιούργημα του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών « Ηγεσία, Καινοτομία και Πολιτικές Αξίας της Υγείας » του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής. Για την ολοκλήρωση και την εκπόνηση αυτής η συμβολή ορισμένων ανθρώπων ήταν καταλυτική, οπότε και αποτελεί αναντίρρητη υποχρέωσή μου να τους αποδώσω εγκάρδια τις ευχαριστίες μου.

Καταρχήν, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον αξιότιμο κο **Κωνσταντίνο Αθανασάκη**, Επίκουρο Καθηγητή του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής , επιστημονικό υπεύθυνο, επιβλέποντα και συντονιστή για την περάτωση της διπλωματικής εργασίας στο σύνολό της τόσο για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου, όπως επίσης και για την ενθάρρυνσή του στην υλοποίηση αυτής. Η αμέριστη αρωγή του, η συνεχής παρότρυνση και υποστήριξη καθώς και η εμφύσηση των επιστημονικών δεξιοτήτων του αποτέλεσαν, αναπόσπαστα, τους ακρογωνιαίους λίθους κατά τη διάρκεια αυτής της ερευνητικής προσπάθειας. Η εμπιστοσύνη που επέδειξε στο πρόσωπό μου ήταν όχι μόνο άκρως τιμητική αλλά και συγκινητική. Η ανθρώπινη πλευρά του, δε, αποτέλεσε για εμένα παράδειγμα προς μίμηση και αποτέλεσε σπουδαίος αρωγός όχι μόνο στην ολοκλήρωση του

συγκεκριμένου πονήματος αλλά και δίδαγμα στην μετέπειτα ζωή μου. Τον ευχαριστώ ολόψυχα και αληθινά.

Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στον κα **Καραμπλή Ελευθερία**, Εργαστηριακό Διδακτικό Προσωπικό, του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, για την αμέριστη κι αέναη βοήθεια της αλλά και την εποικοδομητική κριτική της. Το συστηματικό και συνεχές ενδιαφέρον της καθώς και οι πολύτιμες συμβουλές της συνέβαλλαν σημαντικά στην καλύτερη εξέλιξη και ολοκλήρωση της προσπάθειας αυτής. Η ευκαιρία που μου δόθηκε να γίνω κοινωνός της επιστημονικής κατάρτισής της αποτέλεσε για εμένα ανεκτίμητη εμπειρία.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω τη βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου στην κα Ελπίδα Πάβη, Καθηγήτρια Οικονομικών της Υγείας, Κοσμήτωρ της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, για την καθοδήγηση, την άριστη συνεργασία και την αμέριστη βοήθεια που μου προσέφερε στην εκπόνηση αυτής της εργασίας. Ο πολύτιμος χρόνος που διέθεσε για να μου προσφέρει πολύτιμα σημαντικά στοιχεία, οι παρεμβάσεις και η καθοδήγησή της για την διεξαγωγή της έρευνας ήταν καταλυτικά για την υλοποίησή της και η υποστήριξή της, καθ' όλη την διάρκεια, ήταν καθολική.

Επιπλέον, να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον αξιότιμο κο **Ιωάννη Πανταζόπουλο**, Επίκουρο Καθηγητή Επείγουσας Ιατρικής, της Ιατρικής Σχολής και Πνευμονολόγο του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, τον αληθινό φίλο μου που ανιδιοτελώς μου

προσέφερε, απλόχερα τις γνώσεις του, τις συμβουλές του και την ηθική συμπαράστασή του σε όλες τις όμορφες αλλά κυρίως τις δύσκολες στιγμές και στάθηκε αρωγός, δίπλα μου, μέχρι και σήμερα. Τόσο σε προσωπικό όσο και σε ακαδημαϊκό επίπεδο ολοκληρώνεται με την πολύτιμη βοήθεια, σύμπραξη, ηθική συμπαράσταση και έμπρακτη συνεισφορά από αυτόν τον ξεχωριστό Άνθρωπο για τον οποίο, ειλικρινά, νιώθω ευλογημένη που υπάρχει στην ζωή μου.

Στο πλαίσιο αυτό θα ήταν παράλειψή μου να αναφέρω την πολύτιμη βοήθεια, εμπιστοσύνη και αρωγή τους κας Σπίγγου, Προέδρου του Συλλόγου Μυασθενών Ελλάδος καθώς και του κου Ζάφτη, Γενικού Γραμματέα του Συλλόγου για την ενεργό συμμετοχή τους στη διανομή του ερωτηματολογίου και στην ανεύρεση των ασθενών. Η παρέμβασή τους ήταν καταλυτική στην συγκέντρωση και την έκβαση αυτού του αποτελέσματος και τους ευχαριστώ από καρδιάς.

Δε θα μπορούσα να παραλείψω να αναφέρω ότι οφείλω ένα τεράστιο «ευχαριστώ» στους γονείς μου και στον αδερφό μου, που αγόγγυστα μου προσφέρουν όλους εκείνους τους καρπούς που συμβάλλουν στην υλοποίηση των στόχων μου και είναι αρωγοί σε όλους τους τομείς της ζωής μου. Η συνδρομή τους έχει συμβάλει σημαντικά όχι μόνο στην ολοκλήρωση του παρόντος συγγράμματος αλλά ολοκληρωτικά στην υπόστασή μου.

Επιπροσθέτως, θα ήταν, επίσης, μεγάλη παράλειψη να μην αναφέρω τους ιδιαίτερους και μοναδικούς φίλους μου, οι οποίοι, αμέτρητα χρόνια,

προσφέρουν την ψυχική τους υποστήριξη όχι μόνο στο συγκεκριμένο αλλά σε όλα τα εγχειρήματά μου, μέχρι σήμερα και είναι πάντα δίπλα μου και με ενθαρρύνουν σε όλες τις προκλήσεις.

Χωρίς την συνδρομή όλων αυτών των ανθρώπων που στάθηκαν στωικά δίπλα μου όλα αυτά τα χρόνια, θα ήταν εξαιρετικά δύσκολο να φτάσω ως εδώ.

Αφροδίτη Α. Αγγελινά

Περίληψη

Αντικείμενο: Ο σκοπός της παρούσας ερευνητικής μελέτης είναι η αξιολόγηση και μέτρηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με μυασθένεια gravis στην Ελλάδα.

Μεθοδολογία : Χρησιμοποιήθηκε μία μορφή έρευνας, που διανεμήθηκε ηλεκτρονικά, η οποία περιλαμβάνει και την κλίμακα MGQOL15-R στο ερωτηματολόγιο, με σκοπό την διερεύνηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με MG, μέσω του Συλλόγου Μυασθενών Ελλάδος.

Αποτελέσματα: Συνολικά 99 απαντήσεις ασθενών χρησιμοποιήθηκαν προς ανάλυση κι επεξεργασία. Ο μέσος όρος ηλικίας των συμμετεχόντων ήταν 48.50 (13.50) χρόνων, εκ των οποίων το 76,80% ήταν γυναίκες. Στο σύνολό τους, περίπου το 1/3 των ασθενών αναφέρουν την αδυναμία τους στην εκτέλεση της εργασίας τους ή την αναγκαστική αλλαγή αυτής λόγω ανικανότητας, μετά την διάγνωση της μυασθένειας gravis (28.30%), ενώ περίπου το ίδιο ποσοστό αναφέρει, τον υψηλού βαθμού περιορισμό στην υλοποίηση των καθημερινών αναγκών τους (26.30%). Ο μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση της βαθμολογίας της κλίμακας MGQOL15-R ήταν 13.50 ± 7.70 . Η χαμηλότερη ποιότητα ζωής αξιολογείται από τους ασθενείς που εκφράζουν σοβαρό περιορισμό στην καθημερινότητά τους ($p < 0.01$), ομοίως εκφράζουν μεγαλύτερη την ανάγκη για ψυχολογική υποστήριξη ($p < 0.01$) και βέβαια ανήκουν στην ομάδα με γενικευμένη μυασθένεια gravis ($p < 0.01$). Επίσης,

οι πάσχοντες που παρουσιάζουν μυασθενικές κρίσεις μετά την διάγνωση, παρατηρείται χαμηλότερη ποιότητα ζωής στην καθημερινότητά τους ($p < 0.01$).

Σύνοψη : Οφείλουμε να αναφέρουμε ότι η παρούσα ερευνητική προσπάθεια υλοποιείται για πρώτη φορά στην Ελλάδα, κάνοντας χρήση του ερωτηματολογίου MGQOL15-R, με την χρήση του οποίου μετρήθηκε και αξιολογήθηκε η ποιότητα ζωής σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Συστήνεται περαιτέρω έρευνα με σκοπό να διερευνηθεί βαθύτερα η αξιολόγηση της φροντίδας των μυασθενών στην Ελλάδα.

Λέξεις – κλειδιά : Μυασθένεια gravis (MG), MGQOL15-R, ποιότητα ζωής, νευρομυϊκές διαταραχές, αποτελέσματα ασθενών

Περιεχόμενα

	Σελ.
Περίληψη.....	1
Κατάλογος εικόνων.....	6
Συνομογραφίες.....	8
Πρόλογος.....	9

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

1. Εισαγωγή.....	12
1.1 Ιστορική Αναδρομή.....	14
1.2 Επιδημιολογία.....	18
1.3 Κλινική εικόνα	19

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

2.1 Διάγνωση της νόσου	41
2.1.1. Φαρμακευτικές δοκιμασίες.....	41
2.1.2 Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη.....	42
2.1.3. Ηλεκτρομυογράφημα.....	45
2.1.4. Δοκιμασία επαναληπτικών ερεθισμών	

(αντίδραση κατά Desmedt).....	46
2.1.5 Ηλεκτρομυογράφημα Μεμονωμένης	
Μυϊκής ίνας (φαινόμενο Jitter).....	48
2.2 Αντισώματα κατά των υποδοχέων	
της ακετυλοχολίνης.....	50

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

3.1 Θεραπεία της νόσου	55
3.1.1 Αναστολείς της χολινεστεράσης.....	56
3.1.2 Θυμεκτομή.....	57
3.1.3 Κορτικοστεροειδή	59
3.1.4 Ανοσοθεραπευτικά /	
Ανοσοτροποποιητικά σκευάσματα.....	61
3.2 Πλασμαφαίρεση.....	64
3.3 Ενδοφλέβια Ανοσοσφαιρίνη.....	66
3.4 Rituximab / Soliris / Vynvart.....	67
3.5 Μυασθενική κρίση.....	76

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

4.1 Ορισμός της υγείας	82
4.2 Ορισμός της ποιότητας ζωής.....	83
4.3 Παράγοντες που επηρεάζουν την	
ποιότητα ζωής στη Μυασθένεια gravis.....	86

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο**

5. Εισαγωγή.....	95
------------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

6. Σκοποί και στόχοι	98
----------------------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο

7. Μεθοδολογία.....	100
7.1 Ερωτηματολόγιο.....	101
7.2 Ζητήματα ηθικής και δεοντολογίας στην Έρευνα.....	103
7.3 Στατιστική ανάλυση.....	104

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο

8. Αποτελέσματα.....	106
8.1 Δημογραφικά στοιχεία και καθημερινή ζωή	106
8.2 Κλινικά στοιχεία και δεδομένα.....	112
8.3 MGQOL15-R.....	119

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9^ο

9. Συζήτηση.....	122
Συμπεράσματα	128
Βιβλιογραφία.....	129
Abstract.....	148

Παράρτημα.....149

Κατάλογος εικόνων

Εικόνα 1. Αριστοτέλης Ωνάσης, διάσημος ασθενής με μυασθένεια gravis.	Κεφάλαιο 1 ^ο	Σελ. 24
Εικόνα 2. Αλγόριθμος κλινικής διάγνωσης μυασθένειας gravis	Κεφάλαιο 1 ^ο	Σελ. 26
Εικόνα 3. Αναπαράσταση της νευρομυϊκής σύναψης	Κεφάλαιο 1 ^ο	Σελ. 28
Εικόνα 4. Η νευρομυϊκή σύναψη σε λεπτομέρεια. Αναπαρίστανται όλα τα γνωστά στοιχεία της νευρομυϊκής σύναψης που συμμετέχουν σε νευρολογικές παθήσεις	Κεφάλαιο 2 ^ο	Σελ. 32
Εικόνα 5. Σχηματική απεικόνιση του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης	Κεφάλαιο 2 ^ο	Σελ. 33
Εικόνα 6. Σχηματική απεικόνιση της α-υποομάδας του υποδοχέα.	Κεφάλαιο 2 ^ο	Σελ. 34
Εικόνα 7. Ακριβής ανατομική θέση του θύμου αδένα	Κεφάλαιο 2 ^ο	Σελ. 39
Εικόνα 8. Νευρομυϊκή σύναψη με παρουσία αντισωμάτων ακετυλοχολίνης	Κεφάλαιο 2 ^ο	Σελ. 50
Εικόνα 9. Τοποθέτηση fistula προς πλάσματοςφαίρεση	Κεφάλαιο 3 ^ο	Σελ. 65
Εικόνα 10. Αλγόριθμος θεραπευτικής αντιμετώπισης Μυασθένειας Gravis	Κεφάλαιο 3 ^ο	Σελ. 68
Εικόνα 11.	Κεφάλαιο 3 ^ο	Σελ. 69

Μηχανισμός δράσης του "eculizumab" έναντι της ακετυλοχολίνης		
Εικόνα 12. Η δράση του «eculizumab» έναντι του «nyngart»	Κεφάλαιο 3 ⁰	Σελ. 72
Εικόνα 13. Αλγόριθμος διαχείρισης της γενικευμένης Μυασθένειας Gravis και με συνοδό τη μυασθενική κρίση	Κεφάλαιο 3 ⁰	Σελ. 82
Εικόνα 14. Συνοπτική εικόνα παραγόντων της ποιότητας ζωής των ασθενών	Κεφάλαιο 4 ⁰	Σελ. 88

Συντομογραφίες

Musk = Muscle Tyrosine Kinase

NMJ= Neuromuscular Junction

MG = Myasthenia Gravis

QOL= Quality of Life

SD= Standard Deviation

IQR= Interquartile Range

AChR = Acetylcholine Receptor

PML = Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

MS = Multiple Sclerosis

ΕΗΔΕ = Εθνική Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας

ΠΟΥ = Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΑΚΧ = Ακετυλοχολίνη

FDA = Food and Drug Administration

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η αναζήτηση νοήματος για τη ζωή και τις σχέσεις που τη διέπουν, αποτελεί κύρια πτυχή της ανθρώπινης εμπειρίας, βασική ανθρώπινη ανάγκη και βασική προϋπόθεση για την προσαρμογή σε μία ασθένεια. Ωστόσο, αρκετές ερευνητικές μελέτες έχουν καταδείξει πως η προσπάθεια για εύρεση νοήματος αλλά και το αποτέλεσμα αυτής της προσπάθειας δεν έχει πάντα θετικές συνέπειες στην ψυχική και σωματική προσαρμογή των ατόμων με χρόνιες ασθένειες και χρήζει βελτίωσης.

Η βέλτιστη ολιστική αντιμετώπιση της Μυασθένειας Gravis αποτελεί το έναυσμα και το κίνητρο για την βελτίωση της όσο το δυνατόν καλύτερης ποιότητας ζωής του ατόμου στην καθ' ημέρα πρακτική του. Αυτό αποτέλεσε το ερέθισμα για την ενδελεχή διερεύνηση των ασθενών που πάσχουν από την συστηματική νόσο της Μυασθένειας Gravis.

Η ιδέα για την ερευνητική αυτή προσπάθεια δόθηκε από εμένα, την συγγραφέα αυτής της μελέτης και μεταπτυχιακή φοιτήτρια. Με αφορμή λοιπόν, την παρούσα εργασία θέλω να μοιραστώ μαζί σας ότι είμαι κι εγώ ασθενής, πάσχω από την συγκεκριμένη νόσο από το καλοκαίρι του 2017, με την έναρξη των πρώτων συμπτωμάτων. Η παρούσα διπλωματική εργασία γεννήθηκε σαν πυροτέχνημα στο μυαλό μου στην προσπάθεια μου να ανακαλύψω αυτή τη σπάνια ασθένεια όσο το δυνατόν βαθύτερα, να την αποδεχτώ

και να συμπορευτώ στα υπόλοιπα χρόνια της ζωής μου. Ο συγκερασμός της επιστημονικής προσέγγισης του νοσήματος με τη μέτρηση της υγείας και την διερεύνηση της μέχρι τώρα ποιότητας ζωής των πασχόντων αποτέλεσε το κίνητρο για εμένα , έχοντας τον διττό ρόλο, του επαγγελματία υγείας και του ασθενή. Άλλος ένας παράγοντας έλξης αποτέλεσε το γεγονός ότι καθώς γινόταν ανασκόπηση στην βιβλιογραφία διαπίστωσα ότι δεν είχε πραγματοποιηθεί και δημοσιευθεί κάποια ανάλογη προσπάθεια στην Ελλάδα. Η πρότασή μου έγινε αποδεκτή από τον κο Αθανασάκη, τον επιστημονικό υπεύθυνο καθηγητή, ο οποίος με μεγάλη χαρά συνηγόρησε θετικά και αποτέλεσε αρωγός, συνοδοιπόρος και η βοήθεια του ήταν πολύτιμη και καταλυτική από την αρχή έως το τέλος αυτού του εγχειρήματος οπότε και υλοποιήθηκε το παρόν σύγγραμμα.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βαριά Μυασθένεια (Myasthenia Gravis) είναι ένα ετερογενές, επίκτητο, αυτοάνοσο νόσημα, το οποίο χαρακτηρίζεται από διαταραχή στη νευροδιαβίβαση, στο επίπεδο της νευρομυϊκής διαταραχής (NMJ).¹ Προκαλείται, κυρίως, από αυτοαντισώματα έναντι του μυϊκού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης (Acetylcholine Receptor, AChR) στο 80 - 90 % περίπου, στο σύνολο των μυασθενών με γενικευμένη μυασθένεια, στο 50% με οφθαλμική μυασθένεια και δευτερευόντως έναντι άλλων δομικών στοιχείων της νευρομυϊκής σύναψης, όπως της ειδικής μυϊκής κινάσης (MuSK) στο υπόλοιπο 5% περίπου, καθώς και άλλων στοιχείων σε μικρότερο ποσοστό.² Η δέσμευση των αυτοαντισωμάτων προκαλεί δυσλειτουργία της τελικής κινητικής πλάκας. Η ακριβής αιτία της αυτοάνοσης αυτής ανωμαλίας δεν είναι γνωστή αλλά πιθανά να οφείλεται σε διαταραχές του θύμου αδένος και υπάρχει υποψία πιθανής γενετικής προδιάθεσης για την εμφάνιση της νόσου.^{2,3,4}

Τα βασικά χαρακτηριστικά της ασθένειας είναι η εύκολη κόπωση των σκελετικών μυών και η μυϊκή αδυναμία. Η μυϊκή παράλυση αυξάνεται με την κόπωση και τελικά καταλήγει σε κατάσταση παράλυσης.³ Οι μύες που πλήττονται περισσότερο είναι αυτοί που απαιτούνται για την στάση του

σώματος, οι οφθαλμικοί μύες καθώς και αυτοί του προσώπου, συμπεριλαμβανομένων της κατάποσης και της ομιλίας. Τα κλινικά συμπτώματα είναι είτε περιορισμένα στους μύες των ματιών οπότε και αναφέρονται στην οφθαλμική μυασθένεια ή γενικεύονται στον ανθρώπινο οργανισμό οπότε και αναφέρεται στη γενικευμένη μυασθένεια.^{4,5}

Η μυασθένεια πληροί τα κριτήρια της αυτοάνοσης διαταραχής : α) παρουσία αυτοαντισωμάτων στη νευρομυϊκή σύναψη β) ανοσοσφαιρίνες από μυασθενείς ή αντι-υποδοχέα αντισώματα που δοκιμάζονται / εγχύονται σε πειραματόζωα και πιο συγκεκριμένα σε τρωκτικά, προκαλώντας συμπτώματα της νόσου γ) η ανοσοποίηση των πειραματόζωων με AChR προκαλώντας τη νόσο σε πειραματικό επίπεδο δ) θεραπείες που αφαιρούν αντισώματα προκαλούν ύφεση των συμπτωμάτων.^{5,6,7}

Τα κύρια συμπτώματα της αυτοάνοσης Μυασθένειας Gravis (MG) επηρεάζουν την καθημερινή λειτουργία και την ποιότητα ζωής (QoL) των ασθενών.^{4,6} Η ποιότητα ζωής των συγκεκριμένων ασθενών σχετίζεται τόσο με την επίδραση της νόσου όσο και με τους παράγοντες που είναι ανεξάρτητοι από την ίδια την ασθένεια (επίπεδο εκπαίδευσης, εργασιακή απασχόληση, οικονομικές απαιτήσεις).⁷ Επίσης, η μυασθένεια gravis είναι μια κυμαινόμενη ασθένεια που πιθανά να οδηγήσει σε περιορισμό των καθημερινών δραστηριοτήτων σε πολλαπλά επίπεδα.^{7,8}

Ο σκοπός στην παρούσα ερευνητική προσπάθεια είναι να διερευνήσει την ποιότητα ζωής και τη

μέτρηση της υγείας των ασθενών με μυασθένεια. Το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιείται ως απαιτούμενο αλλά και ως το πιο κατάλληλο εργαλείο, χωρίζεται σε τρεις επιμέρους κατηγορίες τα δημογραφικά στοιχεία, τα εξατομικευμένα κλινικά στοιχεία και το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο MGQOL15-R, το οποίο μεταφράστηκε στην ελληνική γλώσσα και προσαρμόστηκε διαπολιτισμικά στα ελληνικά δεδομένα με σκοπό να είναι ικανό να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη τόσο στο παρόν όσο και στο μέλλον. Το κύριο πλεονέκτημα αυτού του ερωτηματολογίου είναι η εύκολη εφαρμογή και κατανόηση από τον ασθενή, η οποία μπορεί να μας οδηγήσει σε συμπεράσματα που αφορούν τον ίδιο ή το φροντιστή του, στην καθημερινή κλινική πράξη.

1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η αρχική και πιο παλιά αναφορά της νόσου είναι αμφιλεγόμενη. Πιθανόν η πρώτη περιγραφή να έγινε το 1664.^{7,8,9} Συγκεκριμένα, όπως αναφέρει ο Marsteller, τότε περιγράφεται σε κείμενο αλληλογραφίας σταλμένο από την πόλη Jamestown της Βιρτζίνια η περίπτωση ενός ασθενούς, ο οποίος ονομάζεται Opechankanough, αρχηγός των Ινδιάνων της περιοχής, με κλινική συμπτωματολογία της παθήσεως, η οποία πληρούσε την εικόνα της μυασθένειας. Το 1672, ο Sir Thomas Willis περιέγραψε μία νόσο με διαλείπουσα αδυναμία, η οποία παρουσίαζε ποικιλομορφία κατά τη διάρκεια της ημέρας και καθιστούσε τον ασθενή «βουβό και άφωνο σαν ψάρι». Παράλληλα, στην βιβλιογραφία

αναφέρεται ότι το 1685 ο ίδιος ερευνητής περιέγραψε την περίπτωση ενός ακόμη ασθενή με προμηκικά συμπτώματα τα οποία όμως θα μπορούσαν να είναι και ψυχογενή.^{8,9}

Πολύ αργότερα, το 1934, η Mary Walker χορήγησε, θεραπευτικά, φυσοστιγμίνη (αναστολέα της ακετυλοχολινεστεράσης) και παρατήρησε εντυπωσιακή βελτίωση της μυϊκής αδυναμίας του ασθενούς ενώ για πρώτη φορά, το 1935 γίνεται αποδεκτό ως φάρμακο για την πάθηση η νεοστιγμίνη. Την επομένη χρονιά, ο Dale και οι συνεργάτες του περιέγραψαν τη χημική συνιστώσα της νευρομυϊκής μεταβίβασης στην τελική κινητική πλάκα, ενώ οι Harvey και Masland ανακοίνωσαν λίγο αργότερα, το 1941, τα ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου.^{2,9,10} Στη συνέχεια, το 1944 ο Blalock και το 1946 ο Keynes εισήγαγαν τη διαστερνική θυμεκτομή, η οποία σκοπό είχε την όσο το δυνατόν πλήρη αφαίρεση του θύμου αδένου, είτε υπήρχε είτε δεν υπήρχε ύποπτη χωροκατακτητική εξεργασία, προεγχειρητικά. Το 1960, διαπιστώνεται για πρώτη φορά από τον Simpson, η συχνή συνύπαρξη της μυασθένειας με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα και διατυπώνεται η άποψη ότι η μυασθένεια είναι ανοσολογική νόσος της τελικής κινητικής πλάκας και ακολουθεί η πλήρης κατανόηση της λειτουργίας της νευρομυϊκής σύναψης και ο ρόλος της ακετυλοχολίνης από τους Katz και Miledi.^{3,10}

Την χρονική αυτή περίοδο η ίδια η φύση προσέφερε δύο δώρα, τα οποία βοήθησαν στην αναγνώριση των νικοτινικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης. Το πρώτο ήταν η ταυτοποίηση της α-bungarotoxin, που απομονώθηκε από τα φίδια και

διαπιστώθηκε ότι παρεμποδίζει την νευρομυϊκή σύναψη και το δεύτερο ήταν η αποκάλυψη των ηλεκτρικών οργάνων του χελιού *Electrophorus Electricus* με τα πλούσια αποθέματα υποδοχέων ακετυλοχολίνης.^{4,10} Το 1973, οι Patrick και Lindstrom μετά από ένεση σε κουνέλια υποδοχέων ακετυλοχολίνης, τους οποίους απομόνωσαν από τα ηλεκτρικά όργανα των χελιών κατάφεραν να παράγουν αντισώματα κατά των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης, τα οποία τελικά παρεμπόδισαν τους υποδοχείς και προκάλεσαν συμπτώματα βαριάς μυασθένειας. Η δημιουργία του πειραματικού αυτού μοντέλου της μυασθένειας επετεύχθη μετά την αυτοάνοση επίθεση κατά των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης.^{10,11} Οι Fambrough εφάρμοσαν *α-bungarotoxin* σε βιοψίες μυός της περιοχής της κινητικής νεύρωσης, ασθενών με μυασθένεια και βρήκαν σημαντική μείωση (20%) του αριθμού των υποδοχέων συγκριτικά με τους μάρτυρες. Ακολούθησε σειρά δημοσιεύσεων με τις οποίες η βασική κλινική και μορφολογική εικόνα της ανθρώπινης μυασθένειας εκδηλώθηκε σε ζώα με την παθητική μεταφορά ορού μυασθενικών, ως επίσης με την μεταφορά ειδικών μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά των υποδοχέων. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες είναι θεαματική και εντυπωσιακή η πρόοδος στην κατανόηση της μικροδομής, της φυσιολογίας και της μοριακής σύνθεσης των νικοτινικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης οι οποίοι και έχουν άμεση συσχέτιση με το κλινικό πρόβλημα της μυασθένειας. Πολλά στοιχεία, επίσης, έχουν γίνει γνωστά σχετικά με τον ρόλο των T-κυττάρων, του θύμου αδένα και των B-κυττάρων του μυελού των οστών στην παθογένεια της νόσου.¹¹

Στα τέλη του 20^{ου} αιώνα, παρατηρήθηκε ότι τα κορτικοστεροειδή και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα είχαν θετική επίδραση στα συμπτώματα της νόσου ενώ παρατηρείται έντονη αλλά πρόσκαιρη βελτίωση με την ανταλλαγή πλάσματος (πλασμαφαίρεση). Στις αρχές του 21^{ου} αιώνα παρατηρήθηκαν και καταγράφηκαν οι σοβαρές ανωμαλίες του θύμου αδένου, οι ευεργετικές επιδράσεις της αφαίρεσης αυτού στους ασθενείς που έπασχαν από μυασθένεια καθώς και οι αυξομειώσεις στην πορεία της ασθένειας.^{5,11,12} Την ίδια περίπου περίοδο, περιεγράφηκαν αυτοαντισώματα έναντι μιας άλλης πρωτεΐνης της MUSK (Muscle Tyrosine Kinase), η οποία παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη συσσώρευση των μυϊκών υποδοχέων στη μετασυναπτική μεμβράνη, τα οποία εμφανίζονται σε ένα ποσοστό μυασθενών που δε φέρουν αντισώματα κατά του μυϊκού υποδοχέα. Τα αποτελέσματα των ερευνών δηλώνουν ενός IgG αντισώματος που δεσμεύεται σε μεμβρανικό υποδοχέα εκτός από αυτόν της ακετυλοχολίνης.^{11,12}

Τα πιο πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα βασίζονται στην εμφάνιση ή μη των αντισωμάτων, ώστε να χαρακτηριστεί ως οφθαλμική ή γενικευμένη με θετικά αντισώματα ή οροαρνητική μυασθένεια gravis. Ανάλογα με το είδος και την κατηγορία της ασθένειας σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα, το φύλο, την ηλικία του ασθενούς καθορίζεται και η ανάλογη θεραπευτική αντιμετώπιση που προσφέρεται διαθέσιμη, φαρμακευτικά, μέχρι σήμερα.¹²

1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Πρόκειται για σπάνια σχετικά πάθηση και ανήκει στην κατηγορία των πολύ σπάνιων νοσημάτων, παγκοσμίως.^{3,10} Η επίπτωσή της στο γενικό πληθυσμό έχει υπολογισθεί σε ένα περιστατικό ανά 10000 -50000 άτομα το χρόνο ενώ ο επιπολασμός της υπολογίζεται σε 14 ανά 100.000 του πληθυσμού.^{1,6,13} Κατά προσέγγιση, στο σύνολο του πληθυσμού των ΗΠΑ υπολογίζονται 36.000 περιπτώσεις. Ίσως η συχνότητα να είναι μεγαλύτερη αφού αρκετές περιπτώσεις μυασθένειας δεν διαγιγνώσκονται. Παρατηρείται πιο συχνά στις γυναίκες, ενώ η συνήθης ηλικία εκδήλωσης της νόσου είναι η δεύτερη με τρίτη δεκαετία της ζωής στις γυναίκες και η έβδομη με όγδοη δεκαετία της ζωής στους άνδρες. Στα παιδιά είναι ασυνήθιστη νόσος.^{7,8,11}

Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής ο επιπολασμός εκτιμάται μεταξύ 0,5 και 20,4 περιπτώσεων ανά 100.000, με περίπου 60.000 Αμερικανούς να επηρεάζονται. Στο Ηνωμένο Βασίλειο ο αριθμός των περιπτώσεων είναι 15 ανά 100.000 άτομα. Στις αρχές της δεκαετίας του 1900, το 70% των περιπτώσεων κατέληξαν από αναπνευστικά προβλήματα πρόκλησης της νόσου.^{2,9,14} Σήμερα, ο αριθμός αυτός εκτιμάται ότι είναι 3% - 5% και αυτό αποδίδεται στην αυξημένη ευαισθητοποίηση και στα φάρμακα για την διαχείριση των συμπτωμάτων. Η παρακολούθηση ενός ατόμου που πάσχει από μυασθένεια κρίνεται απαραίτητη καθώς το 20% των ατόμων που έχουν διαγνωσθεί με αυτή τη νόσο θα βιώσουν μία ή πολλαπλά επεισόδια μυασθενικής κρίσης εντός δύο ετών ή και λιγότερο χρονικό

διάστημα απαιτώντας ταχεία εξειδικευμένη υποστήριξη.¹⁴

Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο, η επιδημιολογική εικόνα θα μπορούσε να διαχωριστεί βάσει των αντισωμάτων που εμφανίζουν οι ασθενείς έναντι της MuSK με χαρακτηριστικό φαινότυπο. Πιο συγκεκριμένα, anti - MuSK αντισώματα έχουν υπολογισθεί στο 38-71% των ασθενών με γενικευμένη οροαρνητική μυασθένεια αλλά δεν παρουσιάζουν οφθαλμική ή γενικευμένη μυασθένεια με θετικά αντισώματα έναντι της AChR. Πιο πρόσφατες κλινικές μελέτες αναφέρουν ότι υπάρχουν anti - MuSK αντισώματα σε ποσοστό 30 - 40% των ασθενών με γενικευμένη μυασθένεια δεν αναπτύσσουν αντισώματα έναντι της AChR. Η επιδημιολογική εικόνα αυτών των ασθενών συνάδει με το γυναικείο φύλο, ηλικίας κάτω των 40 χρόνων, που παρουσιάζει έντονη συμπτωματολογία με εύκολη κόπωση στους προμήκης μύες ενώ πολύ συχνά εμφανίζεται έντονη αδυναμία στους αναπνευστικούς μύες.^{3,12,15} Στους ασθενείς αυτούς πιθανά να υπάρξει βελτίωση με την βοήθεια στοχευμένης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας κι ενώ φαίνεται να μην συνυπάρχει θύμωμα, εντούτοις η αφαίρεση του θύμου αδένου θα προσφέρει, πιθανά, βελτίωση της νόσου σε μεγάλο βαθμό.¹⁵

1.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Χαρακτηριστικό σύμπτωμα της νόσου είναι η μυϊκή αδυναμία, η οποία παρουσιάζει ημερήσια διακύμανση και αφορά στους οφθαλμικούς μυς,

στους μυς του προσώπου, του στοματοφάρυγγα και των άνω και κάτω άκρων. Τα πρώτα συμπτώματα στους περισσότερους ασθενείς (62%) προέρχονται από τους οφθαλμικούς μυς και εκδηλώνονται με διπλωπία ή βλεφαρόπτωση, ενώ σχεδόν όλοι οι πάσχοντες θα εμφανίσουν διπλωπία - βλεφαρόπτωση μέσα στα δυο πρώτα χρόνια από την έναρξη της νόσου.^{6,13,14,15} Στο 17% των ασθενών οι εκδηλώσεις αφορούν τους στοματοφαρυγγικούς μυς και εκδηλώνονται με δυσκολία στη μάσηση, τη κατάποση ή την ομιλία. Σε λιγότερο από 10%, τα συμπτώματα αφορούν τους περιφερικούς μυς των άκρων. Σπανίως, η μυϊκή αδυναμία, κατά τα αρχικά στάδια, αφορά έναν ή λιγότερους μυς, όπως οι εκτίνοντες του λαιμού, των δακτύλων ή οι καμπτήρες του ισχίου ενώ μόνο το 3% των ασθενών παραπονείται για γενικευμένη κόπωση.^{2,11,16}

Η αδυναμία των προσβεβλημένων μυών παρουσιάζει χαρακτηριστικά ημερήσια διακύμανση, συνήθως είναι χαμηλής έντασης το πρωί και χειροτερεύει με την πάροδο της ημέρας ειδικά μετά από παρατεταμένη χρήση των προσβεβλημένων μυών. Τα οφθαλμικά συμπτώματα, συνήθως, επιδεινώνονται με την ανάγνωση, την παρακολούθηση τηλεόρασης και την οδήγηση, ειδικά τις βραδινές ώρες. Η αδυναμία των μυών της γνάθου τυπικά χειροτερεύει κατά την διάρκεια παρατεταμένης μάσησης. Προσεκτική εκτίμηση του αρρώστου δείχνει ότι μπορεί να προηγηθούν κλινικά σημεία, τα οποία και δεν έχουν αξιολογηθεί και διαγνωσθεί, π.χ. μπορεί ένας ασθενής να αλλάζει γυαλιά στην προσπάθεια του να βελτιώσει την όρασή του που είναι «θολή» ή να έχει αλλάξει το διαιτολόγιο

του αποφεύγοντας τις σκληρές τροφές που τον καταπονούν στη μάσηση. Επίσης, μπορεί να έχει αποφύγει ορισμένες δραστηριότητες, όπως το τραγούδι το οποίο απαιτεί και παρατεταμένη χρήση των μυών της φώνησης. Το οικογενειακό περιβάλλον μπορεί να έχει παρατηρήσει μία αλλαγή στα χαρακτηριστικά του προσώπου (πρόσωπο ανέκφραστο με λυπημένη έκφραση ή ήπια βλεφαρόπτωση).^{7, 8, 16}

Η νόσος ακολουθεί μία ποικίλη προοδευτική πορεία. Στο 10% των ασθενών η αδυναμία κατά την πορεία της νόσου παραμένει περιορισμένη στους οφθαλμικούς μυς (οφθαλμική μυασθένεια). Στους περισσότερους, όμως, ασθενείς η νόσος γενικεύεται και τελικά προσβάλλει τους προμηκικούς μυς και τους μυς των άκρων.^{17, 18} Η επέκταση από οφθαλμική σε γενικευμένη μορφή, συνήθως, λαμβάνει χώρα στον πρώτο χρόνο, μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Η νόσος εμφανίζει περιόδους αυτομάτων υφέσεων ειδικά στα αρχικά στάδια που μπορούν να διαρκούν επί έτη (μέχρι 20-30 έτη). Εάν υπάρξει ύφεση ενός έτους ή περισσότερο και παρατηρηθεί υποτροπή, η πάθηση λαμβάνει εξελικτικό χαρακτήρα.^{9, 12, 19} Σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία τα συμπτώματα εμφανίζουν διακυμάνσεις σε μικρά χρονικά διαστήματα και προοδευτικά χειροτερεύουν σε μερικά χρόνια. Μέσα σε 15-20 χρόνια στους ασθενείς που δεν λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή η αδυναμία γίνεται μόνιμη και οι πιο πολλοί από τους προσβεβλημένους μυς γίνονται ατροφικοί. Διάφοροι παράγοντες μπορεί να χειροτερέψουν την κατάσταση.²⁰ Συναισθηματική διαταραχή, συστηματικά νοσήματα (ειδικά λοιμώξεις του

αναπνευστικού, θυρεοειδοπάθειες), κύηση, εμμηνόπαυση και φάρμακα, έχει παρατηρηθεί ότι παρεμποδίζουν την νευρομυϊκή σύναψη. Η αδυναμία μπορεί επίσης να χειροτερέψει σε αύξηση της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος, σε καυτό μπάνιο ή ντους. Θα πρέπει να αναφέρουμε ότι σε αρκετές περιπτώσεις λόγω της εικόνας της νόσου και των διακυμάνσεων της είναι αρκετά συχνή στα αρχικά στάδια η εσφαλμένη διάγνωση ψυχιατρικής νόσου. Μυασθενικό σύνδρομο μπορεί επίσης να παρατηρηθεί και σε αυτοάνοσα ή άλλα νοσήματα.^{10,14,21}

Οι περισσότεροι θάνατοι παρατηρούνται στο πρώτο έτος από την εκδήλωσή της και συνδέονται με αναπνευστικά προβλήματα. Υπολογίζεται ότι στο ένα τρίτο των πασχόντων παρατηρείται βελτίωση ενώ στα υπόλοιπα δύο τρίτα η κατάσταση μένει αμετάβλητη ή επιδεινώνεται.^{21,22} Λαμβάνοντας υπόψιν ότι, μεταξύ των ασθενών που δεν έχουν προχωρήσει σε φαρμακευτική αγωγή, το 22% εμφανίζουν αυτόματη ύφεση. Παρότι αναφέρεται μεγάλη θνησιμότητα από ερευνητές, μετά την χρήση ανοσοκατασταλτικών, ουσιαστικά η θεραπεία με τα αντιχολινεστερασικά, τα ανοσοκατασταλτικά και η θυμεκτομή επηρεάζουν ευνοϊκά την εξέλιξη της παθήσεως.²⁰ Συγκεκριμένα, το ποσοστό θνητότητας των πασχόντων από μυασθένεια που υπολογίζεται στο 30-40% στην διάρκεια 1900-1950, μειώθηκε στο 15% στην εικοσαετία 1950-1970, ενώ έφθασε το 2-7%, στην δεκαετία 1970-1980, με την χρήση των ανοσοκατασταλτικών (κορτικοστεροειδών, αζαθειοπρίνης), της αναπνευστικής υποστήριξης και της θυμεκτομής.^{22,23,24}

Η φυσική εξέταση θα πρέπει να εστιάζεται στα δύο κύρια χαρακτηριστικά της νόσου, τη μυϊκή αδυναμία και την ημερήσια διακύμανσή της. Είναι απαραίτητο να εξετάζεται η μυϊκή ισχύς και στην ηρεμία και μετά από τις διάφορες δοκιμασίες κόπωσης.

❖ **Οφθαλμοκινητικοί μύες.** Η βλεφαρόπτωση μπορεί να υπάρχει στον ένα ή και στους δύο οφθαλμούς τότε είναι ασύμμετρη και σπάνια πλήρης και στα δύο μάτια. Επειδή οι λείες μυϊκές ίνες δεν προσβάλλονται η κόρη διατηρεί φυσιολογικό μέγεθος και τα αντανακλαστικά της είναι φυσιολογικά. Η βλεφαρόπτωση εμφανίζει διακύμανση κατά την διάρκεια της εξέτασης. Κατά την εξέταση ζητείται από τον ασθενή να κοιτάξει προς τα πάνω τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα. Τελικά, στην θετική δοκιμασία παρατηρείται πτώση των βλεφάρων. Με το κλείσιμο των ματιών για σύντομο διάστημα, τα βλέφαρα επανέρχονται. Άλλο κλινικό σύμπτωμα που εξετάζουμε κατά την φυσική εξέταση είναι η διπλωπία ή η απλή ασάφεια των αντικειμένων. Η διπλωπία μπορεί να υπάρχει χωρίς εμφανή πάρεση των 8 οφθαλμοκινητικών μυών. Στην ενατένιση του βλέμματος προς τις διάφορες κατευθύνσεις μπορεί να εκλυθεί μια προϋπάρχουσα διπλωπία ως και να εμφανισθεί πάρεση οφθαλμοκινητικού μυός ή και νυσταγμοειδείς κινήσεις ή και επίταση της ήδη υπάρχουσας διπλωπίας.^{23,24,25}



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

Εικόνα 1. Αριστοτέλης Ωνάσης, διάσημος ασθενής με μυασθένεια gravis. Πηγή από το διαδίκτυο, google images)

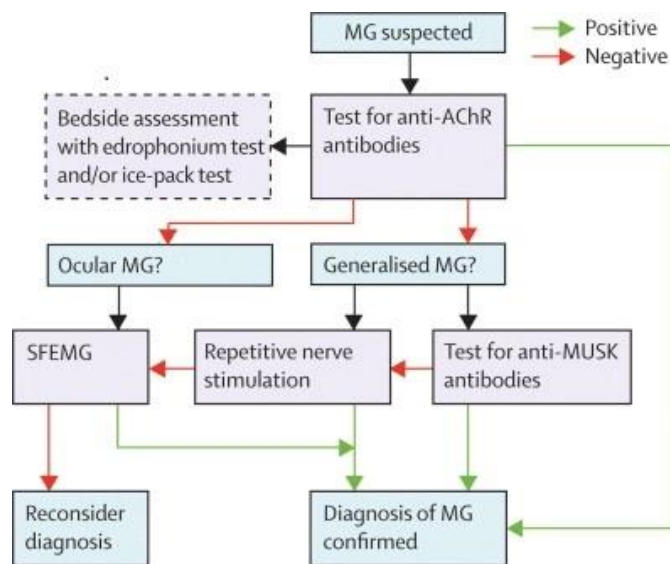
- ❖ **Στοματοφαρυγγικοί μύες.** Η αδυναμία των μυών αυτών προκαλεί αλλαγή στη χροιά της φωνής, δυσχέρεια στην κατάποση, στην μάσηση, αλλαγή στην χροιά της ομιλίας, στην εμφάνιση του προσώπου ή και δυσχέρεια της ανώτερης αναπνευστικής οδού. Η φωνή γίνεται ένρινη μετά από παρατεταμένη ομιλία μπορεί δε να παρατηρηθεί ανάρροια, λόγω αδυναμίας των μυών της υπερώας. Μπορεί, επίσης, να παρατηρηθεί βραχνάδα λόγω αδυναμίας των μυών του λάρυγγα και το οποίο μπορεί να αναπαραχθεί αν ζητηθεί από τον ασθενή να κάνει έναν ήχο “εεεεεε.....”. Η δυσκαταποσία και η δυσχέρεια στην μάσηση σημειώνονται από το ιστορικό. Πολλές φορές κατά την διάρκεια της μάσησης μπορεί να παρατηρηθεί βήχας η

δυσκολία στην κατάποση των τροφών, υπολείμματα των οποίων μπορεί να υπάρχουν στον φάρυγγα. Τα ανωτέρω είναι συνέπεια της μυϊκής αδυναμίας των φαρυγγικών και λαρυγγικών μυών. Αρκετά συχνά οι ασθενείς λόγω αδυναμίας των μυών της κάτω γνάθου συγκρατούν το πηγούνι τους με το χέρι που αποτελεί και απόλυτο χαρακτηριστικό σύμπτωμα της νόσου.^{23,24,25}

- ❖ **Μύες του κορμού και των άκρων.** Μπορεί να προσβληθούν όλοι οι μύες του κορμού αλλά εκείνοι που κατά κύριο λόγο προσβάλλονται στην μυασθένεια είναι οι εκτείνοντες την κεφαλή σε αντίθεση με την πολυμυοσίτιδα που προσβάλλει τους καμπτήρες, οι δελτοειδείς, οι εκτείνοντες του καρπού και των δακτύλων και οι κεντρομυελικοί μύες των κάτω άκρων.^{25,26}

- ❖ **Δοκιμασίες κοπώσεως.** Ο ασθενής υποβάλλεται και σε δοκιμασίες κοπώσεως μετά τον έλεγχο της μυϊκής ισχύος ηρεμίας. Οι δοκιμασίες αυτές εστιάζονται στην χρονομέτρηση της αντοχής των σκελετικών μυών στην παρατεινόμενη άσκηση. Για την εκτίμηση του παθολογικού καμάτου ο ασθενής τοποθετεί τα χέρια του οριζόντια (σε πρόταση ή απαγωγή) και τα κρατά στην θέση αυτή όσο αντέχει. Σε περίπτωση που υπάρχει παθολογικός κάματος μυών παρατηρείται πρόωρη πτώση των άκρων. Η εξέταση αυτή είναι ευαίσθητη αλλά όχι ειδική της νόσου. Για την ολοκλήρωση της φυσικής εξέτασης ζητούμε από τον ασθενή να κάνει βαθιά καθίσματα (το

φυσιολογικό άτομο μπορεί να κάνει 15-20, ενώ ο μυασθενικός πολύ λιγότερα). Παράλληλα με κλινήρη τον ασθενή εξετάζονται τα κάτω άκρα ανεγειρόμενα σε γωνία 45° από το οριζόντιο επίπεδο. (Το φυσιολογικό άτομο αντέχει 3-5 λεπτά, το μυασθενικό πολύ λιγότερο).^{23,25,26}



Εικόνα 2. Αλγόριθμος κλινικής διάγνωσης μυασθένειας gravis

Πηγή: "Gilhus NE. Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016

Dec 29;375 (26):2570–81".

ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΣΥΝΑΨΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΗΣ ΑΚΕΤΥΛΟΧΟΛΙΝΗΣ

Η παθοφυσιολογία της βαριάς μυασθένειας και των συγγενών διαταραχών της νευρομυϊκής σύναψης αφορά στην προσυναπτική νευρική απόληξη και τις ειδικές δομές της μετασυναπτικής μεμβράνης των γραμμωτών μυοκυττάρων. Κύριος νευροδιαβιβαστής της νευρομυϊκής σύναψης είναι η ακετυλοχολίνη (ΑΚΧ).²⁷ Η ΑΚΧ είναι αποθηκευμένη σε κυστίδια στις τελικές νευρικές απολήξεις και απελευθερώνεται από τα κυστίδια αυτά μετά την εκπόλωση (depolarization) της νευρικής απόληξης. Για την διεργασία αυτή απαραίτητο είναι το ασβέστιο, το οποίο συμβάλλει στην απελευθέρωση της ΑΚΧ. Κάθε συναπτικό κυστίδιο απελευθερώνει περίπου 10.000 μόρια ΑΚΧ στην συναπτική σχισμή. Παράλληλα με την απελευθέρωση της ΑΚΧ απελευθερώνεται και ΑΤΡ από τα συναπτικά κυστίδια που επηρεάζει την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης. Η άφιξη του δυναμικού ενεργείας οδηγεί στην έκλυση ακετυλοχολίνης 50-300 συναπτικών κυστιδίων. Η ακετυλοχολίνη διαχέεται, ταχέως, κατά μήκος της συναπτικής σχισμής. Στην μετασυναπτική μεμβράνη υπάρχει και η εστεράση της ακετυλοχολίνης (χολινεστεράση), η οποία και επιταχύνει την ελάττωση της συγκέντρωσης της ακετυλοχολίνης στο συναπτικό χάσμα. Η απενεργοποίηση της χολινεστεράσης παρατείνει την χρονική διάρκεια της δράσεως της ΑΚΧ. Η συγκέντρωση της χολινεστεράσης ανέρχεται σε 3000 μόρια / μm της μετασυναπτικής μεμβράνης.^{25,27,28}



Εικόνα 3. Αναπαράσταση της νευρομυϊκής σύναψης

Πηγή : "Sanders DB, et al. international consensus guidance for management of myasthenia gravis. Neurology. 2016 Jul 26;87(4):419–25".

Η μικροσκοπική δομή της μετασυναπτικής μεμβράνης κατά την εξέτασή της με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο παρουσιάζει, συγκεκριμένα, πτυχές που έχουν εύρος περίπου 50nm. Αυτές οι πρωτοπαθείς πτυχές εμφανίζουν δευτεροπαθείς πτυχώσεις με αποτέλεσμα να αυξάνεται η επιφάνεια της μετασυναπτικής μεμβράνης. Σ' αυτές τις πτυχές της μετασυναπτικής μεμβράνης υπάρχουν σε υψηλή συγκέντρωση οι υποδοχείς της ΑΚΧ (15.000-20.000 υποδοχείς ανά μm). Η συγκέντρωση των υποδοχέων της συνάψεως είναι 1.000 φορές, περίπου, μικρότερη.²⁸ Οι υποδοχείς της ακετυλοχολίνης εμφανίζουν μεγάλη συγκέντρωση στην σύναψη, διότι εκεί παράγεται και mRNA, το οποίο είναι απαραίτητο για την σύνθεση των υποομάδων των υποδοχέων της ΑΚΧ. Οι παλαιότεροι υποδοχείς που καταστρέφονται αντικαθίστανται από νέους χωρίς να ανακυκλώνονται.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής των υποδοχέων είναι 11 ημέρες. Η ανοσολογική επίθεση κατά των υποδοχέων στην μυασθένεια μπορεί να μειώσει σε ικανό βαθμό τον αριθμό τους στην τελική κινητική πλάκα. Οι υποδοχείς είναι τοποθετημένοι σε πακέτα ενώνονται δε με τα αντισώματα με αποτέλεσμα την αδυναμία δράσεως της ΑΚΧ. Στις δευτεροπαθείς πτυχές της μετασυναπτικής μεμβράνης συγκεντρώνεται η χολινεστεράση, η οποία και υδρολύει το μεγαλύτερο μέρος της ΑΚΧ, όταν αυτή απελευθερώνεται στις νευρικές απολήξεις εμποδίζοντας παράλληλα τη σύνδεση της ακετυλοχολίνης με τους υποδοχείς της.^{28,29}

Οι υποδοχείς της ακετυλοχολίνης φυσιολογικά ενεργοποιούνται μόνο μία φορά από την έκλυση του δυναμικού ενεργείας της νευρικής ίνας, δια μέσου της απελευθερωμένης ακετυλοχολίνης, στην τελική κινητική πλάκα. Στην διαδικασία της έκλυσης του δυναμικού ενεργείας παίζει ενεργό ρόλο και το νάτριο, του οποίου η συγκέντρωση είναι 5-10 φορές υψηλότερη στην τελική κινητική πλάκα συγκριτικά με περιοχές της τελικής κινητικής πλάκας και ειδικά στις ταχείες (λευκές) ίνες. Η συγκέντρωση του νατρίου είναι μεγαλύτερη στις δευτεροπαθείς πτυχές της συναπτικής σχισμής, όπου βρίσκονται και οι διάυλοι του νατρίου. Ο ρόλος του νατρίου ενισχύει την ικανότητα της τελικής κινητικής πλάκας να πυροδοτεί την παραγωγή του τελικού δυναμικού ενέργειας.^{27,28}

Η επάρκεια της νευρομυϊκής μεταβίβασης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες:

- α) την ποσότητα της απελευθερωμένης ακετυλοχολίνης,
- β) την πυκνότητα των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης,

γ) την πυκνότητα των διαύλων του νατρίου.

Ο παράγων ασφαλείας SF της νευρομυϊκής μεταβίβασης (η ικανότητα ώστε η νευρομυϊκή διαβίβαση να παραμένει αποτελεσματική κάτω από οποιοσδήποτε φυσιολογικές συνθήκες και σε καταστάσεις έντονου άγχους) μπορεί να ορισθεί ως εξής:

$$SF = E.P.P / EAP - EM$$

όπου SF είναι ο παράγων ασφαλείας της νευρομυϊκής μεταβίβασης

E.P.P είναι το εύρος του δυναμικού της τελικής κινητικής πλάκας

EAP είναι η ουδός του δυναμικού ενεργείας

EM είναι το δυναμικό ενεργείας της μεμβράνης

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες, οι οποίοι αυξάνουν τον παράγοντα ασφαλείας της νευρομυϊκής μεταβίβασης στις ταχείες μυϊκές ίνες σε σχέση με τις βραδείες μυϊκές ίνες. Μερικοί από τους παράγοντες αυτούς που συμβάλλουν θετικά είναι :

A) το μεγαλύτερο μέγεθος των νευρικών συνάψεων,
B) η μεγαλύτερη συγκέντρωση ακετυλοχολίνης στις συνάψεις ,

Γ) η μεγαλύτερη μετασυναπτική ευαισθησία.^{28,29}

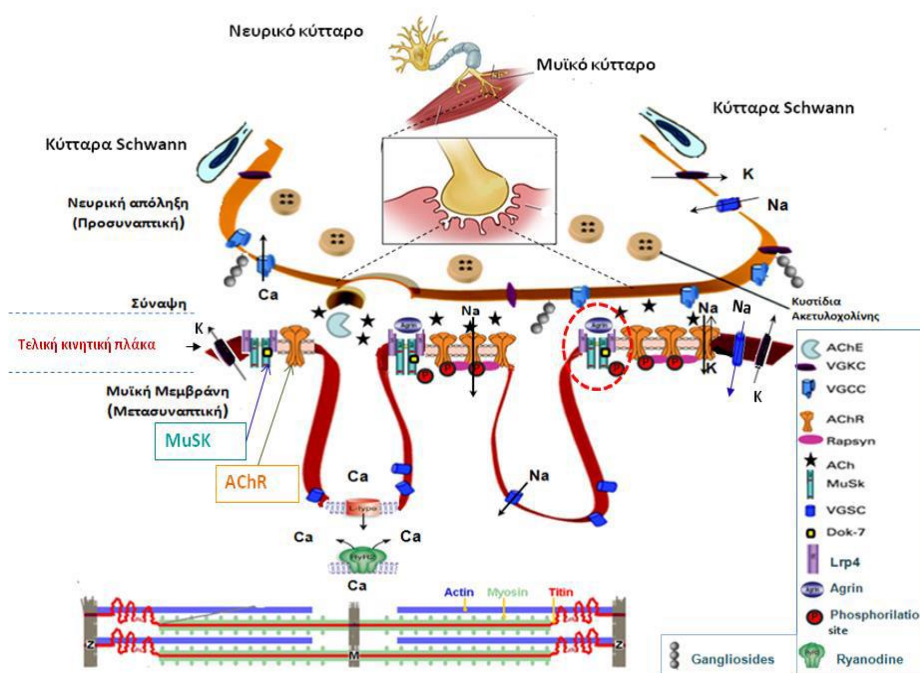
Η τελική κινητική πλάκα των ταχέων μυϊκών ινών εκπολώνεται ταχύτερα μετά την απελευθέρωση της AKX. Αυτή η αυξημένη ευαισθησία των ταχέων γραμμωτών μυϊκών ινών δεν πρέπει να οφείλεται σε περισσότερους υποδοχείς AKX ή σε διαφορετικούς τύπους υποδοχέων.²⁹ Πιθανά, η αυξημένη ευαισθησία της τελικής κινητικής πλάκας των ταχέων μυϊκών ινών στην AKX οφείλεται στην διαφορά της ευαισθησίας

των υποδοχέων των μεμβρανών των ταχέων μυϊκών ινών συγκριτικά με τις βραδείες. Η υψηλή, επίσης, συγκέντρωση των διαύλων του νατρίου αυξάνει τη νευρομυϊκή μεταβίβαση στις ταχείες μυϊκές ίνες.^{29,30}

Στη μυασθένεια το κύριο έλλειμμα είναι αποτέλεσμα μειωμένης ανταπόκρισης στην ΑΚΧ. Αυτή η κατάσταση είναι συνέπεια της αυτοάνοσης επίθεσης κατά του υποδοχέα, η οποία και προκαλεί μείωση της μετασυναπτικής ευαισθησίας στην ΑΚΧ.³⁰ Αυτό ουσιαστικά είναι αποτέλεσμα απώλειας υποδοχέων της ΑΚΧ με ταυτόχρονη απώλεια των διαύλων του νατρίου λόγω καταστροφής των συναπτικών πτυχών από την αυτοάνοση διεργασία. Ο υποδοχέας της ΑΚΧ είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που ευρίσκεται κατά κύριο λόγο στον εξωκυττάριο χώρο και πρωτογενώς συντίθεται από Ν-τελικές περιοχές των υποομάδων των υποδοχέων. Το εξωκυττάριο στοιχείο του υποδοχέα σχηματίζει ένα μεγάλο κυστίδιο η είσοδος του οποίου είναι περίπου 34 \AA^0 (διαμέτρου). Το σημείο σύνδεσης της ΑΚΧ είναι στην εξωτερική επιφάνεια του εξωκυτταρίου τμήματος του υποδοχέα. Η κύρια ανοσογόνος περιοχή βρίσκεται στην πιο ακραία εξωτερική θέση της εξωκυτταρίας μοίρας του υποδοχέα, το στενότερο δε σημείο της έχει τον χαρακτήρα φίλτρου και είναι διαμέτρου $6,5 \text{ \AA}^0$. Η εκλεκτικότητα της οπής καθορίζει ποια ιόντα θα περάσουν. Η εσωκυτταρία μοίρα του υποδοχέα είναι μικρή και αρνητικά φορτισμένη ενώ έχει δε σημεία σύνδεσης για κυτταροσκελετικές και ρυθμιστικές πρωτεΐνες, όπως είναι οι πρωτεΐνοκινάσες.^{12,29,30,31}

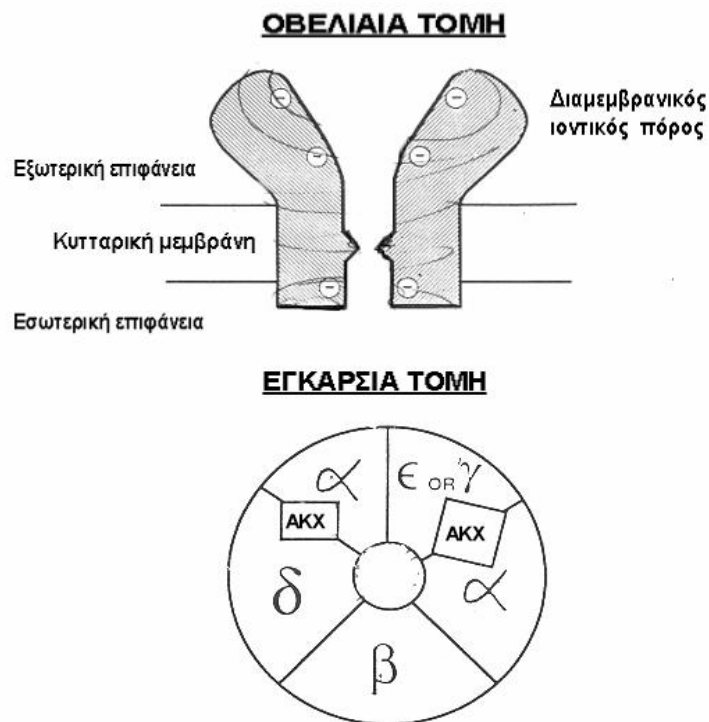
Στην Α-υποομάδα του υποδοχέα εκλεκτικά συνδέονται οι νικοτινικοί αγωνιστές και οι αντίστοιχοι

ανταγωνιστές συμπεριλαμβανομένης της τοξίνης των φιδιών α -bungarotoxin. Το κανάλι του υποδοχέα για να ανοίξει, συνήθως, απαιτεί σύνδεση με δύο μόρια ΑΚΧ.³¹ Ηλεκτροφυσιολογικά, ο υποδοχέας της ΑΚΧ των ενηλίκων μπορεί να διακριθεί από τον υποδοχέα του εμβρύου από τη χρονική διάρκεια που είναι ο υποδοχέας ανοικτός και από την αγωγιμότητα των διαύλων του. Η μέση χρονική διάρκεια που ο υποδοχέας είναι ανοικτός είναι βραχύτερη στους ενήλικες και η αγωγιμότητα του καναλιού είναι 50% μεγαλύτερη από τους υποδοχείς του εμβρύου. Οι διαφορές αυτές θεωρείται ότι οφείλονται σε αντικατάσταση της γ -υποομάδας με την ε -υποομάδα.^{31,32,33}

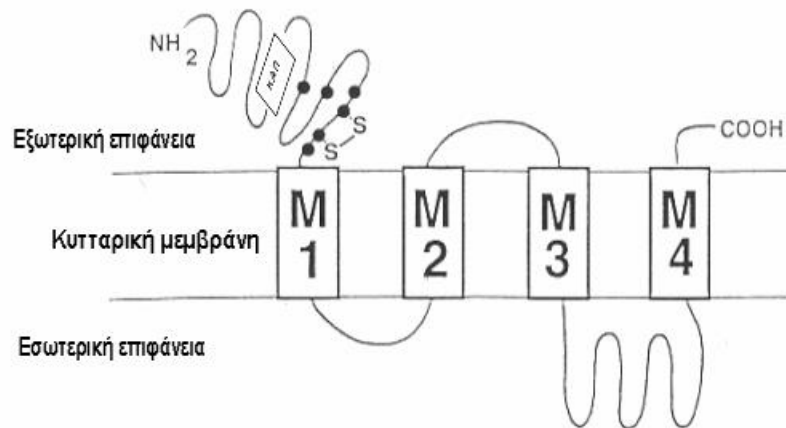


Εικόνα 4 . Η νευρομυϊκή σύναψη σε λεπτομέρεια.

Αναπαρίστανται όλα τα γνωστά στοιχεία της νευρομυϊκής σύναψης που συμμετέχουν σε νευρολογικές παθήσεις. Πηγή: "Jaretzki A, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Neurology. 2000 Jul 12;55(1):16–23"



Εικόνα 5. Σχηματική απεικόνιση του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης. Πηγή: "Lehnerer S, U, et al. Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective. J Neurol. 2022;269(6):3050–63".



Εικόνα 6 . Σχηματική απεικόνιση της α -υποομάδας του υποδοχέα. Πηγή :''Lehnerer S, et al. Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective. J Neurol. 2022;269(6):3050–63''.

Στην εικόνα 5, παρατηρούμε το διαμεμβρανικό ιοντικό πόρο, ο οποίος είναι αρνητικά φορτισμένος. Η κύρια ανοσογενετική περιοχή του υποδοχέα (ΚΑΠ) εντοπίζεται στην κορυφή της εξωκυττάριας θέσης του. Ο διαμεμβρανικός πόρος σχηματίζεται από τα M1 και τα M2 τμήματα κάθε υποομάδας. Η διαμεμβρανική σπή είναι στενή λόγω της κάμψης του M2 τμήματος. Η πιο στενή περιοχή έχει το εκλεκτικό φίλτρο. Στην εικόνα 2 - εγκάρσια τομή η ένδειξη AKX δείχνει τα σημεία α/δ και α/ϵ ή α/γ , όπου συνδέονται οι αγωνιστές. Στην εικόνα 6, φαίνεται η σχηματική απεικόνιση της α -υποομάδας μέσα στη κυτταρική μεμβράνη. Κάθε υποομάδα έχει 4 διαμεμβρανικά τμήματα που ονομάζονται M1- M4. Οι κηλίδες στις N εξωκυττάριας περιοχές είναι σημεία εντόπισης των αμινοξέων που κατανέμονται στα σημεία σύνδεσης των αγωνιστών με την α -υποομάδα. Τα αμινοξέα είναι α -τυροσίνη στα α -93, α -190 και α -198, κυστεΐνη στα

α-199 και α-193 και τρυπτοφάνη στο α-149. Θα πρέπει να σημειώσουμε ότι οι N απολήξεις και οι C απολήξεις της υποομάδας είναι εξωκυττάριας.³⁴ Οι διαμορφώσεις των άλλων υποομάδων είναι παρόμοιες με αυτές της α-υποομάδας. Η κύρια ανοσογόνος (MIR) περιοχή του υποδοχέα της AKX είναι το σημείο όπου κατευθύνονται τα περισσότερα αντισώματα στην κλινική και πειραματική αυτοάνοση μυασθένεια. Κάθε υποδοχέας έχει δυο κύριες ανοσογόνες περιοχές που ευρίσκονται στην N απόληξη της α-υποομάδας της θέσης από 61 μέχρι 76. Η κύρια ανοσογόνος περιοχή του υποδοχέα βρίσκεται στην ανώτερη εξωτερική θέση της εξωκυττάριας μοίρας του υποδοχέα της AKX το κύριο δε τμήμα της εκτείνεται μεταξύ των αμινοξικών καταλοίπων 67 και 76 της α-υποομάδας. Συμπερασματικά, η νευρομεταβίβαση εξαρτάται από το ποσόν της AKX που απελευθερώνεται από τις νευρικές απολήξεις, τον αριθμό των υποδοχέων της AKX και της συγκέντρωσης των διαύλων νατρίου στην τελική κινητική πλάκα. Ο υποδοχέας της ακετυλοχολίνης είναι μια σύνθετη διαμεμβρανική πρωτεΐνη, η οποία αποτελείται από υποομάδες. Μεταβολές της αλληλουχίας των αμινοξέων στις υποομάδες του υποδοχέα μπορεί να μεταβάλλουν την συμπεριφορά του έναντι της AKX κατά τη διάρκεια που ο διάυλος των ιόντων παραμένει ανοικτός.^{33,34,35}

Η βαριά μυασθένεια οφείλεται στην δράση ειδικών αντισωμάτων, τα οποία προκαλούν απώλεια ή αδρανοποίηση των υποδοχέων της AKX στην νευρομυϊκή σύναψη. Τα αντισώματα αυτά τα οποία κυκλοφορούν στον ορό των μυασθενικών ασθενών ανιχνεύονται με ειδικές ραδιοανοσολογικές

τεχνικές.³⁵ Η αντίχνευσή τους θεωρείται ως η ασφαλέστερη μέθοδος για την διάγνωση της μυασθένειας. Στην οφθαλμική μορφή της νόσου θετικά αντισώματα ανευρίσκονται σε ποσοστά 60-70%, στην γενικευμένη μορφή σε ποσοστό 85%, ενώ σε περίπτωση συνύπαρξης θυμώματος ο τίτλος τους είναι συνήθως πολύ υψηλός μέχρι 100%. Δεν υπάρχει καλή σχέση μεταξύ του τίτλου των αντισωμάτων κατά των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης στους ορούς των μυασθενικών και της κλινικής τους κατάστασης. Αντιθέτως, παρατηρείται πολύ ικανοποιητική σχέση μεταξύ των αλλαγών στη κλινική κατάσταση με τον χρόνο και την αυξομείωση του τίτλου των αντισωμάτων.^{36,37}

Η πρώτη αναφορά για την παρουσία αντισωμάτων στην μυασθένεια έγινε το 1973 με δύο σημαντικές δημοσιεύσεις. Η πρώτη δημοσίευση έδειξε ότι ένεση υποδοχέων ακετυλοχολίνης (AChR) σε πειραματόζωα προκαλεί πειραματική μυασθένεια, ενώ η δεύτερη έδειξε ότι οι μυασθενικοί έχουν ελαττωμένο αριθμό υποδοχέων ακετυλοχολίνης στις νευρομυϊκές συνάψεις. Η παραγωγή των αντισωμάτων κατά των υποδοχέων εξαρτάται από τα T-λεμφοκύτταρα, η ενεργοποίηση των οποίων επιτυγχάνεται αφενός μέσω των συμβατικών μακροφάγων, αφετέρου μέσω των ειδικών για τον υποδοχέα της AChR B-λεμφοκυττάρων που φέρουν στην επιφάνεια τα αντί-AChR αντισώματα. Και στις δύο περιπτώσεις έχουμε ενδοκυττάρωση του υποδοχέα, πέψη, επεξεργασία και παρουσίαση των πεπτιδίων του στα T-λεμφοκύτταρα. Τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες και παράγοντες διαφοροποίησης για τα B-λεμφοκύτταρα κυρίως, οι οποίοι δρουν κυρίως στα αντι - AChR, B-

λεμφοκύτταρα όχι με ειδικό τρόπο αλλά επειδή τα τελευταία βρίσκονται σε επαφή με τα Τ-λεμφοκύτταρα ενώ τα μη ειδικά Β-λεμφοκύτταρα είναι απομακρυσμένα. Τα σημεία σύνδεσης των Τ-λεμφοκυττάρων με τον υποδοχέα της ΑΚΧ είναι διαφορετικά από αυτά των Β-λεμφοκυττάρων. Μεταξύ των ειδικών για τον υποδοχέα της ακετυλοχολίνης Τ-λεμφοκυττάρων τα πιο αποτελεσματικά είναι εκείνα έναντι της Α-υποομάδας της AchR.^{37,38,39}

Η απώλεια της νευρομυϊκής μεταβίβασης λόγω των παραγομένων αυτοαντισώματων οφείλεται είτε σε μείωση του αριθμού των υποδοχέων, είτε σε παρεμπόδιση της δράσης τους. Αναλυτικότερα προβάλλονται οι κατώτεροι μηχανισμοί:

Α) Αντιγονική τροποποίηση. Τα δισθενή αντισώματα συνδέονται με τους υποδοχείς που βρίσκονται στην μυϊκή μεμβράνη με αποτέλεσμα την αύξηση της εισαγωγής τους, ενδοκυττάρια κατά 2-3 φορές. Όταν γίνεται η εισαγωγή τους στο εσωτερικό του κυττάρου σχηματίζονται αβαθή εκκολπώματα που κλείνουν, δημιουργώντας κυστίδια που καταλήγουν στα λυσοσώματα και ακολουθεί ενζυματική αποικοδόμηση του υποδοχέα.

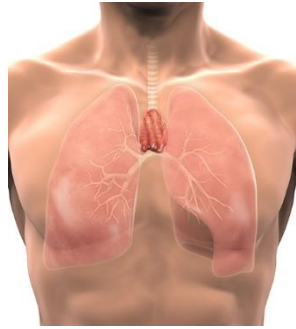
Β) Επίδραση του συμπληρώματος. Η σύνδεση του συμπληρώματος με το σύμπλοκο υποδοχέας – αντίσωμα προκαλεί λύση και καταστροφή της μυϊκής μεμβράνης που περιέχει τον υποδοχέα. Με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διαπιστώνεται η παρουσία C3 και C9 σε κομμάτια της κατεστραμμένης μεμβράνης.

Γ) Ένα μικρό κλάσμα των αντισωμάτων κατά του υποδοχέα ενώνεται επάνω ή κοντά στο σημείο

πρόσδεσης της ακετυλοχολίνης και εμποδίζει την λειτουργία μερικών υποδοχέων που έχουν παραμεινει στην νευρομυϊκή σύναψη. Αυτά τα αντισώματα δεν φαίνεται να παίζουν ρόλο στους περισσότερους ασθενείς.^{23,28,39}

ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΘΥΜΟΥ ΑΔΕΝΑ

Ο ρόλος του θύμου αδένου στη μυασθένεια είναι αναμφισβήτητα κρίσιμος, παρόλο που ο μηχανισμός εμπλοκής του δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Ο θύμος, εμβρυολογικά, προέρχεται από το τρίτο βρογχικό τόξο και κατά την εμβρυογένεση κατεβαίνει στο πρόσθιο μεσοθωράκιο. Στα πρώτα χρόνια της ζωής, έχει ικανό μέγεθος αλλά στην συνέχεια ατροφεί εμβρυολογικά, ενώ κατάλοιπα του αδένου βρίσκονται διάσπαρτα στο μεσοθωρακικό λίπος μέχρι το διάφραγμα, γύρω από την αορτή αλλά και στον τράχηλο μέχρι την βάση του κρανίου. Σε πρόσφατη ανατομική μελέτη βρέθηκε θυμικός ιστός έκτοπος, στο πρόσθιο μεσοθωράκιο στο 44% και στον όπισθεν της τρώπιδας λιπώδης ιστός, στο 7% . Σε όλες αυτές τις έκτοπες θέσεις μπορούν να αναπτυχθούν θυμώματα, τα οποία αναφέρονται στην βιβλιογραφία ως έκτοπα.^{12,40}



Εικόνα 7. Ακριβής ανατομική θέση του θύμου αδένος. Πηγή από το διαδίκτυο, google images

Στις κλασσικές περιγραφές της νόσου στις αυτοψίες που κατεγράφησαν από τους Campbell και Bramwell δεν υπάρχει καμία αναφορά για ανωμαλίες του θύμου αδένος. Για πρώτη φορά το 1901, οι Laquer και Weigert περιέγραψαν έναν ασθενή με μυασθένεια και όγκο στον θύμο αδένος.⁴⁰ Μεταγενέστερα, οι Bell και Blalock βρήκαν υπερπλασία (διόγκωση) του θύμου στη μυασθένεια ή σημεία ανάπτυξης όγκου στον θύμο σε ασθενείς που χειρουργήθηκαν ή απεβίωσαν και τους έγινε νεκροτομή. Έχει υπολογιστεί ότι η συχνότητα παρουσίας θυμώματος στην μυασθένεια ποικίλλει από 15-30%. Είναι πιο συνηθισμένη στη μεγαλύτερη ηλικία (<3% για άτομα μικρότερα των 20, 12% για ενήλικες 21-45 ετών και 35% για ηλικίες άνω των 46 ετών). Αν και η εντόπιση του θυμώματος στις περισσότερες των περιπτώσεων ακολουθεί την κλινική διάγνωση της μυασθένειας μπορεί να παρατηρηθεί και το αντίθετο.^{28,41} Ασθενείς με θυμώμα έχουν αυξημένη συχνότητα παρουσίας αυτοάνοσων νευρολογικών παθήσεων, όπως μεταχιακή εγκεφαλίτιδα, νευρομυοτονία, περιφερική νευροπάθεια, πολυμυοσίτιδα και δερματομυοσίτιδα αλλά και πρωτοπαθή απλασία της ερυθράς σειράς, πανκυτταροπενία, ρευματοειδής αρθρίτιδα, υπερθυρεοειδισμός, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, γιγαντοκυτταρική

μυοκαρδίτιδα, νόσος Addison και κρυοσφαιριναιμία. Σπανιότατα, μπορεί να παρατηρηθούν με μικρότερη συχνότητα νεοπλάσματα και εκτός του θύμου σε πάσχοντες από μυασθένεια, όπως στο μαστό, το ήπαρ, τους πνεύμονες, το στομάχι και τον θυρεοειδή. Στην βιβλιογραφία αναφέρεται εκτός από την συνύπαρξη μυασθένειας με θύμωμα και η συνύπαρξη συνδρόμου «LAMBERT-EATON» με θύμωμα.^{42,43}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

2.1 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η διάγνωση της νόσου στηρίζεται στην κλινική εικόνα που ήδη έχει περιγραφεί και επιβεβαιώνεται με τις φαρμακευτικές δοκιμασίες, την ηλεκτροφυσιολογική και τη μέτρηση των αντισωμάτων κατά των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης.^{27,44}

2.1.1 Φαρμακευτικές δοκιμασίες

Δοκιμασία προστιγμίνης. Χορηγείται προστιγμίνη ενδομυϊκά σε δόση 15mcg. Προηγείται ενδομυϊκή ένεση 0,5 χιλ. θεικής ατροπίνης για την αποφυγή τυχόν μουσκαρινικών παρενεργειών. Η προστιγμίνη δρα σε 15-30 λεπτά και η δράση της διαρκεί 2-4 ώρες. Στο χρονικό αυτό διάστημα ελέγχονται πολλές μυϊκές ομάδες. Τα συμπτώματα του αρρώστου βελτιώνονται ή και εξαφανίζονται. Σε περίπτωση ύπαρξης χολινεργικής κρίσεως, η δοκιμασία προστιγμίνης μπορεί να επιδεινώσει προσωρινά την κατάσταση. Στις περιπτώσεις αυτές είναι προτιμότερο το test Tensilon (edrophonium).^{14,29,44,45}

Δοκιμασία Tensilon. Χορηγείται ενδοφλέβια από φύσιγγες των 10 χιλ. Χορηγούνται, αργά, ενδοφλέβια τα πρώτα 2 χιλ. και η έγχυση σταματά όταν εμφανιστούν χολινεργικά σημεία (βραδυκαρδία, ασυστολία, δακρύρροια, σπασμός της γλωττίδας, δεσμιδώσεις, επίταση της μυϊκής αδυναμίας) και χορηγείται ενδοφλέβια θεική ατροπίνη. Σε περίπτωση

πού δεν εμφανιστούν τέτοια φαινόμενα χορηγείται το υπόλοιπο του περιεχομένου της φύσιγγας αν και συνήθως είναι αρκετά τα 6 χιλ. Η αντίδραση είναι θετική για την μυασθένεια όταν βελτιωθούν ή υποχωρήσουν τα συμπτώματα του ασθενούς, άμεσα. Η δράση του φαρμάκου είναι άμεση και διαρκεί 3-10 λεπτά. Στο χρονικό διάστημα αυτό πρέπει να εκτιμηθούν τα κλινικά σημεία του ασθενούς. Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε περιπτώσεις βρογχικού άσθματος η καρδιακών αρρυθμιών. Η δοκιμασία είναι προτιμότερο να γίνεται σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Η δοκιμασία προστιγμίνης είναι προτιμότερη στην οφθαλμική μορφή ενώ το tensilon χρησιμοποιείται για τον έλεγχο ανταπόκρισης της θεραπείας στα αντιχολινεστερασικά.^{26,39,45}

2.1.2 Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη

Η επικοινωνία μεταξύ του νεύρου και του μυός πραγματοποιείται με την νευρική ώση που οδηγεί στην έκλυση ΑΚΧ κατά μήκος της νευρομυϊκής σύναψης. Ευαισθητοποιημένες σε αυτή την λειτουργία και ειδικές είναι οι τελικές νευρικές απολήξεις και οι μεμβράνες των μυϊκών ινών. Στις τελικές απολήξεις των νευροαξόνων υπάρχουν κυστίδια, τα οποία περιέχουν ακετυλοχολίνη (αυτή σχηματίζεται από χολίνη και ακετυλοσυνένζυμο – Α με την δράση της ακετυλοτρανσφεράσης). Τα κυστίδια της ΑΚΧ διακρίνονται σε δύο τύπους, αυτά που είναι έτοιμα για άμεση απελευθέρωση (1.000-2.000 σε κάθε απόληξη) και αυτά που είναι

αποθηκευμένα αλλά απελευθερώνονται αμέσως. Αυτά που είναι έτοιμα για άμεση απελευθέρωση βρίσκονται σε ειδικές ενεργείς περιοχές των τελικών νευρικών απολήξεων ακριβώς απέναντι από την μετασυναπτική μυϊκή μεμβράνη και συγκεκριμένα απέναντι από τις πρωτογενείς πτυχές, όπου και υπάρχουν οι υποδοχείς της AKX σε υψηλή συγκέντρωση. Με την έλευση της νευρικής ώσεως απελευθερώνεται AKX, η οποία λόγω της υπάρχουσας ανατομικής δομής έχει πιθανότητα να συνδεθεί με τον υποδοχέα.^{45,46,47}

Ο αριθμός των κυστιδίων AKX στον προσυναπτικό νευρώνα που απελευθερώνεται εξαρτάται από τον υπάρχοντα αριθμό κυστιδίων που είναι έτοιμα πριν από την εκπόλωση, την συγκέντρωση του ασβεστίου, το δυναμικό ενέργειας και την χρονική διάρκεια εκπόλωσης της προσυναπτικής μεμβράνης. Όταν γίνει εκπόλωση αυτής το ασβέστιο εισέρχεται στο κύτταρο και ενεργοποιεί μια πρωτεΐνη που ονομάζεται calmodulin. Η ενεργοποιημένη αυτή πρωτεΐνη συνδέεται με ένα πρωτεϊνικό υποδοχέα πλησίον της ενεργού ζώνης επιτρέποντας την κίνηση των κυστιδίων προς την ενεργό ζώνη. Ο αριθμός των κυστιδίων που απελευθερώνεται είναι αυτός που απαιτείται για να δημιουργηθεί το δυναμικό ενεργείας της κυτταρικής μεμβράνης. Η σύνδεση της AKX με τους υποδοχείς προκαλεί την διάνοιξη του διαύλου του νατρίου και την είσοδο του στο κύτταρο. Ένα και μόνο κυστιδίο περιέχει ικανό αριθμό μορίων AKX για να προκληθεί η εκπόλωση της τελικής κινητικής πλάκας του μυϊκού κυττάρου στα 0,5-1,0mV. Αυτή η μικρή ποσότητα δημιουργεί ένα στοιχειώδες δυναμικό ενεργείας της

τελικής κινητικής πλάκας (miniature end plate potential). Το δυναμικό ενέργειας του κινητικού νευράξονα απελευθερώνει μεγάλο αριθμό κυστιδίων με συνέπεια την μεγαλύτερη εκπόλωση της τελικής κινητικής πλάκας. Όταν το δυναμικό ενεργείας της τελικής κινητικής πλάκας υπερβεί την ουδό, δίνει γένεση στο δυναμικό ενέργειας της μυϊκής ίνας που προκαλεί την σύσπαση. Όταν τώρα ο κινητικός άξονας ενεργοποιηθεί επανειλημμένα μειώνεται ο αριθμός των κυστιδίων που απελευθερώνονται και το δυναμικό ενέργειας της τελικής κινητικής πλάκας μειώνεται.^{34,47} Πάντως, στην φυσιολογική νευρομυϊκή σύναψη η νευρομεταβίβαση παραμένει επιτυχής διότι ο αριθμός των κυστιδίων που διασπώνται και ο αριθμός των υποδοχέων είναι μεγαλύτερος από αυτόν που απαιτείται, υπό φυσιολογικές συνθήκες. Κάθε διαδικασία που μειώνει τον αριθμό των κυστιδίων ή των υποδοχέων αυξάνει τον κίνδυνο αποτυχίας της νευρομυϊκής διαβίβασης, διότι το δυναμικό ενεργείας της τελικής κινητικής πλάκας δεν υπερβαίνει την ουδό και δεν δημιουργείται δυναμικό ενεργείας της μυϊκής ίνας, δηλαδή μπλοκάρεται η νευρομυϊκή μεταβίβαση.^{47,48} Αυτό το μπλοκάρισμα της νευρομυϊκής μεταβίβασης μπορεί να παρατηρηθεί σε μεμονωμένες νευρομυϊκές συνδέσεις. Σε πειραματικό επίπεδο παρατηρήθηκε ότι σε μυϊκές ίνες που απομονώθηκαν από πάσχοντες με μυασθένεια, η προοδευτική μείωση των δυναμικών της τελικής κινητικής πλάκας προκαλεί ενεργοποίηση προοδευτικά μειωμένου αριθμού μυϊκών ινών και μείωση του σύνθετου μυϊκού δυναμικού ενεργείας. Σε νοσήματα που χαρακτηρίζονται από μειωμένη απελευθέρωση κυστιδίων ΑΚΧ, όπως το σύνδρομο Lambert-Eaton, η αρχική κινητική τελική εκπόλωση

μπορεί να απελευθερώσει τόσα λίγα κυστίδια, ώστε το δυναμικό ενεργείας της τελικής κινητικής πλάκας να μην φθάνει την ουδό, με αποτέλεσμα την μη παραγωγή (εξάπλωση) του σύνθετου μυϊκού δυναμικού ενεργείας (CMAP). Εάν αυτό συμβεί σε ικανοποιητικό αριθμό νευρομυϊκών συνάψεων το επακόλουθο CMAP από ένα υπερμέγιστο ερέθισμα θα είναι χαμηλού εύρους. Όταν το νεύρο επανειλημμένα ενεργοποιηθεί σε μεγάλη συχνότητα το ασβέστιο συναθροίζεται προσυναπτικά, προκαλώντας συνεχώς απελευθέρωση μεγαλύτερου αριθμού κυστιδίων, δίνοντας την δυνατότητα σε μεμονωμένες μυϊκές ίνες να φθάσουν την ουδό. Έτσι κατά την διάρκεια επαναληπτικού ερεθισμού του νεύρου επιτυγχάνεται η αύξηση του συνθέτου δυναμικού ενέργειας στο σύνδρομο Lambert-Eaton^{35,37,49}

2.1.3 Ηλεκτρομυογράφημα

Ο κλασικός ηλεκτρομυογραφικός έλεγχος είναι χρήσιμος στην μελέτη των νόσων της νευρομυϊκής σύναψης με την χρήση ομοαξονικών βελονοειδών ηλεκτροδίων. Εκτιμώνται η διάρκεια, το ύψος και η μορφολογία των κινητικών μονάδων και μελετάται το διάγραμμα για την αποκάλυψη της φύσης της αδυναμίας των μυών. Στους μυασθενικούς ασθενείς τα δυναμικά των κινητικών μονάδων προϋούσης της κόπωσης των μυών εκπίπτουν σε ύψος και μειώνονται σε διάρκεια. Το ίδιο κατά κανόνα παρατηρείται και στο μυασθενικό σύνδρομο. Σπανίως, στο μυασθενικό σύνδρομο τα δυναμικά των κινητικών μονάδων μπορεί να βελτιωθούν σε ύψος στην παρατεταμένη

άσκηση, καθώς η αύξηση της απελευθέρωσης ΑΚΧ βελτιώνει την νευρομυϊκή μεταβίβαση.^{37,49,50}

2.1.4 Δοκιμασία Επαναληπτικών ερεθισμών (αντίδραση κατά Desmedt)

Η δοκιμασία αυτή είναι το ηλεκτροφυσιολογικό ισοδύναμο της κλινικής δοκιμασίας της κόπωσης. Με την μέθοδο αυτή μελετάται η συμπεριφορά του σύνθετου δυναμικού ενέργειας σε επαναληπτικούς ηλεκτρικούς ερεθισμούς του νεύρου. Πάνω στον μυ τοποθετείται επιφανειακό καταγραφικό ηλεκτρόδιο. Με ένα άλλο ηλεκτρόδιο ερεθισμού, ερεθίζεται το νεύρο που νευρεί αυτόν τον μυ σε διάφορες συχνότητες για καθορισμένα χρονικά διαστήματα. Σε κάθε ερεθισμό καταγράφεται από ένα μυϊκό δυναμικό.⁵⁰

Για την δοκιμασία επιλέγεται, συνήθως, ένας μυς του χεριού στο θέναρ ή το οπισθέναρ με ερεθισμό του μέσου ή του ωλένιου νεύρου, αντίστοιχα. Μπορεί να επιλεγεί και κάποιος κεντρομυελικός μυς (πχ. δικέφαλος, βραχιόνιος) με ερεθισμό του μυοδερματικού νεύρου στην μασχάλη ή κάποιος μυς του προσώπου (πχ σφιγκτήρας του βλεφάρου) με ερεθισμό του προσωπικού νεύρου. Ενισχύονται τα ερεθίσματα ανεβάζοντας την ένταση του ρεύματος μέχρι να φτάσει το δυναμικό στο μέγιστο του εύρους του. Στην συνέχεια, η ουδός της έντασης μεγαλώνει κατά 20% της προηγούμενης (υπερμέγιστο ερεθισμό), ακολουθούν μια σειρά από (5) πέντε υπερμέγιστους ερεθισμούς 3Hz και καταγράφονται τα λαμβανόμενα μυϊκά δυναμικά. Μετά από ένα λεπτό χορηγείται μια

δεύτερη παρόμοια σειρά ερεθισμών και καταγράφονται πάλι τα δυναμικά. Κατόπιν χορηγούνται πέντε υπερμέγιστα ερεθίσματα στον αριθμό συχνότητας 10Hz και στην συνέχεια τετανικό ερέθισμα $> \text{ή} = 30\text{Hz}$ και συνεχώς καταγράφονται τα λαμβανόμενα δυναμικά. Αμέσως μετά και μετά 30'' και 1' λεπτό επαναλαμβάνεται η καταγραφή στα 3Hz από 5 ερεθίσματα. Παράλληλα, σημειώνεται το εύρος των δυναμικών, τα οποία δεν παρατηρείται διαφορά μεγαλύτερη του 10%. Σε ένα φυσιολογικό άτομο το τελευταίο δυναμικό μπορεί να είναι ίσο, ελάχιστα μειωμένο ($< 10\%$ του αρχικού του εύρους) ή και λίγο υψηλότερο του πρώτου (λόγω της απελευθέρωσης ΑΚΧ και λόγω της αύξησης των ιόντων από την δοκιμασία επαναληπτικού ερεθισμού).^{50,51,52}

Στη μυασθένεια το τελευταίο δυναμικό κάθε σειράς είναι μικρότερο του πρώτου $> 10\%$. Μετά την άσκηση ή την τετανική σύσπαση μπορεί να προκληθεί μία πρόσκαιρη ώση του δυναμικού, γρήγορα όμως αναφαίνεται πάλι η μείωση του, στους επόμενους ερεθισμούς των 3Hz. Η δοκιμασία των επαναληπτικών ερεθισμών στις μικρές και μεγάλες συχνότητες χαρακτηρίζεται σαν θετική, εφόσον παρατηρείται αυτή η μείωση του εύρους του δυναμικού. Είναι δε χαρακτηριστικό ηλεκτροδιαγνωστικό εύρημα της μυασθένειας σε ποσοστό που κυμαίνεται από 50-80%. Στο σύνδρομο Lambert - Eaton το μυϊκό δυναμικό είναι αρχικά χαμηλό και σε ερεθίσματα, σε σειρά συχνότητας 3Hz, χαμηλώνει ακόμα περισσότερο. Είναι, δηλαδή, όπως στη μυασθένεια σε υψηλής όμως συχνότητας ερεθισμούς ($> \text{ή} = 10$) ή μετά από μικρής διάρκειας κόπωση του μυός για 15-30 δευτερόλεπτα επέρχεται

σημαντική αύξηση του εύρους του δυναμικού (200-300%). Εάν η μέθοδος εφαρμοσθεί σε κάποιο μικρό μυ του χεριού αποβαίνει θετική σε ποσοστό 50% των μυασθενικών. Η καταγραφή από κεντρομυελικό μυ (δικέφαλο βραχίονα, δελτοειδή) δίνει θετικά αποτελέσματα στο 65% των περιπτώσεων, ενώ για τους μυες του προσώπου φθάνει το 80%. Η έκπτωση του εύρους του δυναμικού στις χαμηλές συχνότητες χαρακτηρίζει τις παθήσεις της νευρομυϊκής σύναψης μπορεί όμως να παρατηρηθεί και στην νόσο του Charcot, στις μυοτονίες, στην περιοδική παράλυση και στην νόσο του Mc Ardle.^{50,51,52,53}

2.1.5 Ηλεκτρομυογράφημα Μεμονωμένης Μυϊκής Ινας (φαινόμενο Jitter)

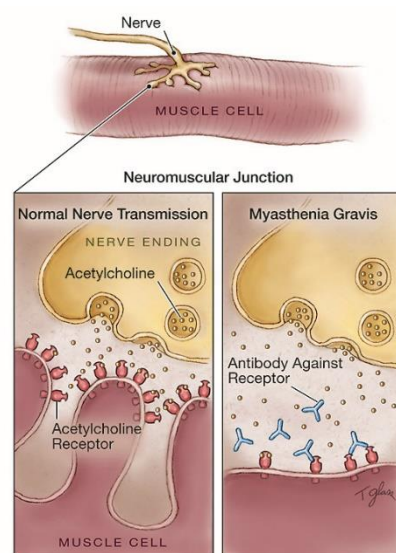
Η παρούσα εξέταση κρίνεται μεγάλης διαγνωστικής αξίας για τις παθήσεις της νευρομυϊκής σύναψης και ειδικότερα για τη μυασθένεια. Χρησιμοποιείται το κατάλληλο ηλεκτρόδιο και καταγράφονται δυναμικά χωριστών μυϊκών ινών της ίδιας κινητικής μονάδας. Αυτό που έχει σημασία και υπολογίζεται είναι ο χρόνος μεταξύ των δυο καταγραφόμενων δυναμικών. Ο χρόνος αυτός υπολογίζεται, συνεχώς σε διαδοχικά επαναλαμβανόμενες εκπυρσοκροτήσεις διαφορετικών ζευγών δυναμικών και φυσιολογικά παραλλάσσει από 10-50 msec, το φαινόμενο αυτό καλείται «Jitter».^{50,51} Μελετώντας ένα μυ προκύπτει ότι διάφορα ζεύγη δυναμικών μυϊκών ινών εκπυρσοκροτούν και κάθε φορά καταγράφονται οι χρονικές αποστάσεις μεταξύ τους. Στην συνέχεια πραγματοποιείται η ανάλυση των δεδομένων και η

δημιουργία ιστογράμματος, κατόπιν υπολογίζεται ο μέσος όρος του «Jitter» και ο αριθμός των ζευγών που το «Jitter» ξεπέρασε τα 50 msec. Η δοκιμασία αυτή γίνεται συνήθως, από τον εκτίνοντα τους δακτύλους, τον δελτοειδή και στην οφθαλμική μυασθένεια από τον μετωπιαίο μυ ή τον σφιγκτήρα των βλεφάρων. Το φαινόμενο «Jitter» είναι παθολογικό στις περισσότερες νόσους της νευρομυϊκής σύναψης αλλά ανωμαλίες του «Jitter» ανευρίσκονται και σε καταστάσεις απονεύρωσης - επανανεύρωσης και σε ορισμένες νευροπάθειες. Εάν σε έναν αδύνατο μυ βρεθεί φυσιολογικό το «Jitter», τότε αποκλείεται η μυασθένεια. Συγκριτικά, μελετώντας την διαγνωστική αξία του ΗΜΓ μεμονωμένης μυϊκής ίνας και των αντισωμάτων κατά των υποδοχέων της ΑΚΧ τονίζονται τα εξής :

- 1) Σε, επιτυχώς, θεραπευμένη μυασθένεια το «Jitter» είναι παθολογικό στο 74% των περιπτώσεων, ενώ τα αντισώματα είναι παθολογικά στο 65%.
- 2) Σε μη καλώς ανταποκρινόμενες στην θεραπεία περιπτώσεις το «Jitter» είναι παθολογικό στο 100%, ενώ τα αντισώματα στο 76%.
- 3) Στην οφθαλμική μορφή, το «Jitter» είναι παθολογικό στο 92% των περιπτώσεων ενώ τα αντισώματα είναι θετικά στο 57% των περιπτώσεων.^{51,52,53}

2.2. Αντισώματα κατά των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης

Η βαριά μυασθένεια οφείλεται στην δράση ειδικών αντισωμάτων, τα οποία προκαλούν απώλεια ή αδρανοποίηση των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης στην νευρομυϊκή σύναψη. Η παραγωγή των αντισωμάτων κατά των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης εξαρτάται από τα T λεμφοκύτταρα εντούτοις η αιτία παραγωγής τους δεν έχει αποκαλυφθεί.^{36,45,51} Ο έλεγχος των αντισωμάτων κατά των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης αποτελεί μια πολύ καλή διαγνωστική εξέταση για την βαριά μυασθένεια αν και παρουσιάζει δύο σοβαρά μειονεκτήματα.⁵⁴



Εικόνα 8. Νευρομυϊκή σύναψη με παρουσία αντισωμάτων ακετυλοχολίνης. Πηγή : “ Deenen JCW et al. The Epidemiology of Neuromuscular Disorders: A Comprehensive Overview of the Literature. Journal of Neuromuscular Diseases. 2015 Jan 1;2(1):73–85”.

Στο 15% των ασθενών δεν ανιχνεύονται αντί - AchR αντισώματα και η συγκέντρωση των αντισωμάτων δεν συσχετίζεται με την βαρύτητα της νόσου. Αντισώματα έναντι του υποδοχέα της ΑΚΧ ανιχνεύονται στο 85% των ασθενών που πάσχουν από γενικευμένη μυασθένεια. Η ανίχνευση τους γίνεται με ραδιοανοσολογικό προσδιορισμό, θεωρείται δε η ασφαλέστερη μέθοδος για την διάγνωση της μυασθένειας. Ο έλεγχος γίνεται με την χρήση εκχυλισμάτων, είτε μυών από ακρωτηριασμένα πόδια είτε πιο πρόσφατα από καλλιέργειες σειρών ανθρώπινων μυϊκών κυττάρων. Οι υποδοχείς της ακετυλοχολίνης αυτών των εκχυλισμάτων ραδιοσημαίνονται έμμεσα με απλή επώαση με α-bungarotoxin προσημασμένη με I_{125} . Το ραδιοσημασμένο εκχύλισμα επωάζεται με τον υπό εξέταση ορό. Ακολουθεί επώαση με αντι-ανοσοσφαιρινικό ορό, ο οποίος καθιζάνει τις ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες συμπαρασύροντας και τους προσδεμένους σε αυτές σημασμένους υποδοχείς. Από την ποσότητα της ραδιενέργειας στο ίζημα υπολογίζεται εύκολα η συγκέντρωση των αντισωμάτων στον ορό που δίνεται σε nmmls/L.^{54,55,56}

Η συγκέντρωση αντισωμάτων που είναι ίση ή μεγαλύτερη του 1nmmls/L θεωρείται θετική για τη μυασθένεια ενώ η συγκέντρωση μικρότερη των 0,4 nmml/L είναι αρνητική. Γενικά, σε υγιή άτομα δεν ανιχνεύονται αντισώματα κατά των υποδοχέων εκτός των παρακάτω εξαιρέσεων:

Α) Τα περισσότερα νεογέννητα από μυασθενικές μητέρες φέρουν αντισώματα κατά των υποδοχέων της ΑΚΧ από τις μητέρες τους χωρίς όμως να εμφανίζουν

συμπτώματα βαριάς μυασθένειας με εξαίρεση το μυασθενικό σύνδρομο των νεογνών που παρατηρείται σε ποσοστό 15% των ζωντανών νεογνών των μυασθενικών μητέρων.

Β) Μυασθενικοί ασθενείς σε ύφεση συνεχίζουν να έχουν αντισώματα κατά των υποδοχέων της ΑΚΧ.

Γ) Συγγενείς μυασθενικών παρουσιάζουν αντισώματα κατά των υποδοχέων της ΑΚΧ αν και αυτό αμφισβητείται σε ορισμένες βιβλιογραφικές μελέτες.^{55,56,57}

Η παρουσία αντισωμάτων κατά των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης έχει παρατηρηθεί και σε ασθενείς με άλλα νοσήματα, τα οποία κατά κύριο λόγο χαρακτηρίζονται ως αυτοάνοσα. Επιπλέον, έχουν παρατηρηθεί και σε πάσχοντες από άλλα νοσήματα που δεν συγκαταλέγονται στην κατηγορία των αυτοάνοσων νοσημάτων. Συγκεκριμένα, αναφέρεται παρουσία αντισωμάτων κατά των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης σε χολική κίρρωση 94%, όψιμη δυσκινησία 65%, αιματολογικές ασθένειες 13%, σύνδρομο Down 24%, θύμωμα χωρίς βαρεία μυασθένεια 31%, πλάγια μυατροφική σκλήρυνση 5%, ρευματοειδή αρθρίτιδα μετά από χρήση D – πενικιλλαμίνης 264 χωρίς εκδήλωση βαριάς μυασθένειας, μεταμόσχευση μυελού των οστών 40%.^{57,58}

Μία άλλη κατηγορία ασθενών είναι η τρίτη και η τέταρτη ηλικία που παρουσιάζει αντί - θυρεοειδικά αντισώματα, φαίνεται να έχει αντισώματα κατά των υποδοχέων της ΑΚΧ, σε ποσοστό 7%. Οι τίτλοι των αντισωμάτων στις προηγούμενες περιπτώσεις είναι σχεδόν πάντα πολύ χαμηλοί (<1nm) και ανευρίσκονται με ELISA και όχι με ραδιοάνοσο

προσδιορισμό. Πρόκειται, κυρίως, για αντισώματα έναντι άλλων ανοσογόνων, τα οποία προκαλούν χαμηλής συγγένειας, ίσως μη ειδικές διασταυρούμενες αντιδράσεις με τον υποδοχέα της ακετυλοχολίνης. Σε ποσοστό 10-15% των μυασθενικών δεν ανιχνεύονται αντισώματα κατά των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης (οροαρνητική βαριά μυασθένεια).^{58,59} Οι οροαρνητικοί ασθενείς αντιδρούν θετικά στην πλασμαφαίρεση και στα ανοσοκατασταλτικά, ενώ έχει αναφερθεί και περίπτωση νεογνικής βαριάς μυασθένειας σε βρέφος μητέρας με οροαρνητική μυασθένεια. Η οροαρνητική μορφή οφείλεται σε δράση αυτοαντισωμάτων, τα οποία δρουν σε διαφορετική αλλά κοντινή θέση αυτής που δρουν τα αντί-AchR. Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι σε ποσοστό 70% των ασθενών με γενικευμένη οροαρνητική μυασθένεια την παρουσία αντί – Musk αντισωμάτων (muscle – specific receptor tyrosine kinase: Musk). Τα αντί-Musk αντισώματα δεν ανιχνεύονται στην οροθετική μορφή της νόσου. Ο ειδικός υποδοχέας της τυροσίνης – κινάσης (Musk) παίζει σημαντικό ρόλο στην λειτουργία της νευρομυϊκής σύναψης και κυρίως στην ανάπτυξη των μυών από την γέννηση. Κατά την ανάπτυξη των μυών απελευθερώνεται αγρίνη από το κινητικό νεύρο, η οποία και αντιδρά με τον Musk υποδοχέα. Η αντίδραση αυτή οδηγεί σε μία σειρά μεταβολών μη κατανοητών πλήρως που προκαλούν φωσφορυλίωση του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης και συνάθροιση του.⁶⁰ Ακόμη οι Mossaman και συνεργάτες έδειξαν ότι η χορήγηση των ανοσοσφαιρινών από οροαρνητικούς ασθενείς σε ποντίκια προκάλεσε εμπόδια στην λειτουργία της νευρομυϊκής διαβίβασης. Κλάσμα από ορό μυασθενικών οροαρνητικών

παρεμποδίζει την λειτουργία του υποδοχέα σε ανθρώπινες κυτταροκαλλιέργειες Αναφέρεται στην βιβλιογραφία ότι οροί υγιών ατόμων ή πασχόντων από σύνδρομο Lambert - Eaton δεν ήταν δραστικοί, αντίθετα οι ασθενείς με απομυελινωτική νόσο προκάλεσαν μερική παρεμπόδιση της ΑΚΧ. Οι οροαρνητικοί ασθενείς προφανώς διαθέτουν άλλου τύπου αντισώματα κατά των υποδοχέων της ΑΚΧ.^{48,56,61}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

3.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

^{6,62}

Το 22% των ασθενών που δεν υπεβλήθησαν σε φαρμακευτική αγωγή εμφανίζει αυτόματη ύφεση ενώ το 18% που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή σημειώνει σημαντική βελτίωση. Στόχος της θεραπείας είναι ο έλεγχος των συμπτωμάτων, ιδεώδης θεραπεία είναι αυτή που εφαρμόζεται εύκολα και παρουσιάζει λιγότερες παρενέργειες στον πάσχοντα.⁶³ Είναι πολύ σημαντικό να αναφερθεί ότι η χρήση των συγχρόνων θεραπευτικών μεθόδων έχει μειώσει την θνησιμότητα της νόσου. Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν τον καθορισμό της θεραπείας, όπως είναι η βαρύτητα της νόσου, η κατανομή της αδυναμίας, οι υποτροπές και οι κρίσεις.⁶⁴ Η μακρόχρονη θεραπεία εξαρτάται από την ηλικία, το φύλο, την ύπαρξη άλλων νοσημάτων (όπως θυρεοειδοπάθειας, σακχαρώδη διαβήτη) καθώς και την συνεργασία του ασθενούς. Κατά την διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν το γεγονός ότι διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν την κλινική εικόνα της νόσου. Αιτίες έξαρσης της νόσου μπορεί να είναι συντρέχουσες λοιμώξεις, παθήσεις του θυρεοειδούς, η κύηση, η υψηλή θερμοκρασία του περιβάλλοντος ή το έντονο ψυχικό "stress". Είναι απαραίτητο να ενημερώνεται πλήρως ο ασθενής για την νόσο του (πορεία, συμπτώματα) και τα πιθανά προβλήματα της θεραπείας, όπως είναι οι παρενέργειες των φαρμάκων, ώστε να μετέχει στην λήψη των αποφάσεων (informed - consent) για την θεραπεία του.^{65,66,67}

3.1.1 Αναστολείς της χολινεστεράσης

Οι αναστολείς της χολινεστεράσης βελτιώνουν τον πάσχοντα από μυασθένεια για κάποιο χρονικό διάστημα. Συχνά, χρησιμοποιούνται σαν αρχική θεραπεία. Η ομάδα των φαρμάκων αυτών εμποδίζει την υδρόλυση της ακετυλοχολίνης στην νευρομυϊκή σύναψη.^{68,69} Η θεραπεία με αναστολείς της χολινεστεράσης σπάνια είναι ικανοποιητική από μόνη της και συνήθως χρειάζεται πρόσθετη θεραπεία. Οι αναστολείς της χολινεστεράσης που χρησιμοποιούνται είναι η βρωμιούχος πυριδοστιγμίνη (Mestinon) και η βρωμιούχος νεοστιγμίνη (προσιγμίνη) που είναι τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα σκευάσματα. Η αρχική δόση της πυριδοστιγμίνης είναι 60mg κάθε 4 - 6 ώρες. Η δόση και ο τρόπος χορήγησης μπορεί να εξατομικευτεί για καλύτερα αποτελέσματα. Σε ασθενείς με μυϊκή αδυναμία των στοματοφαρυγγικών μυών θα πρέπει να χορηγείται αναστολέας της χολινεστεράσης 30-60 λεπτά πριν την λήψη των γευμάτων.^{68,69} Οι πιο συνήθεις παρενέργειες των φαρμάκων αυτών είναι γαστρεντερικά ενοχλήματα, αυξημένες εκκρίσεις από το στόμα και το ανώτερο αναπνευστικό αλλά και βραδυκαρδία. Η υπερβολική έκκριση σιέλου μπορεί να επιβαρύνει την ήδη υπάρχουσα δυσκαταποσία ή την δυσχέρεια στην αναπνοή. Όταν υπάρχουν τέτοια συμπτώματα μπορεί να παρατηρηθεί και χολινεργική κρίση (εκπολωτικό μπλοκ των συνάψεων).^{68,69,70} Σε περίπτωση που θα χρειαστεί περαιτέρω αύξηση της χορήγησης του χολινεργικού φαρμάκου λόγω μη ικανοποιητικού θεραπευτικού αποτελέσματος, κρίνεται αναγκαία η πρόσθετη θεραπευτική παρέμβαση. Η πυριδοστιγμίνη (Mestinon) είναι το

φάρμακο που χορηγείται απαραίτητα στην θεραπεία της μυασθένειας, έχει τις λιγότερες παρενέργειες και την πιο παρατεταμένη δράση (3 - 6 ώρες). Η δοσολογία των δισκίων προσαρμόζεται στις ανάγκες του ασθενούς. Η βρωμιούχος νεοστιγμίνη (προστιγμίνη δισκία των 15 χιλ.) επιδρά για βραχύτερο χρονικό διάστημα (1-3 ώρες) και έτσι πρέπει να χορηγείται σε περισσότερες δόσεις στην ημέρα. Έχει πιο συχνές παρενέργειες από το Mestinon. Το edrophonium (Tensilon) έχει βραχεία δράση και δεν χρησιμοποιείται θεραπευτικά ενώ χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της επάρκειας της αγωγής και επιβεβαίωσης σε περίπτωση υπερδοσολογίας (χολινεργικής κρίσεως).^{38,70,71}

3.1.2 Θυμεκτομή

Έχει ήδη αναφερθεί ότι η σχέση ανάμεσα στον θύμο αδένα και την παθογένεια της βαριάς μυασθένειας δεν είναι πλήρως κατανοητή. Πρώτη παρατήρηση του θεραπευτικού ρόλου της θυμεκτομής στην μυασθένεια αναφέρεται βιβλιογραφικά το 1939, μετά την αφαίρεση κυστικού όγκου του θύμου αδένα. Έκτοτε η θυμεκτομή καθιερώθηκε προοδευτικά ως θεραπευτική μέθοδος αν και εξακολουθούν να υπάρχουν διχογνωμίες για το είδος της θυμεκτομής και τους παράγοντες που σχετίζονται με την απώτερη πρόγνωση της νόσου μετά την θυμεκτομή. Η σύγχρονη χειρουργική άποψη είναι ότι όσο λιγότερος υπολειμματικός θυμικός ιστός έκτοπος παραμένει, τόσο περισσότερο αποτελεσματική αναμένεται να είναι η επέμβαση.^{70,71,72}

Χειρουργικά, διακρίνονται τέσσερις διαφορετικοί τύποι θυμεκτομής, η διατραχηλική, η κλασσική διαστερνική, η εκτεταμένη διαστερνική και η μεγίστη θυμεκτομή. Στις βιβλιογραφικές πηγές αναφέρεται ως σχετική αντένδειξη της θυμεκτομής στην γενικευμένη μυασθένεια και σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 14 ετών και μεγαλύτερης των 65 ετών. Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες, ασθενείς \leq 45χρ., ανεξάρτητα από το φύλο, αλλά που εμφανίζουν θετικά αντισώματα (anti-musk) σε γενικευμένη μυασθένεια και μόνο, έχουν απόλυτη ένδειξη αφαίρεσης του θύμου αδένου. Ωστόσο, η αντιμετώπιση της μυασθένειας πρέπει να γίνεται σε καλά οργανωμένο κέντρο που περιλαμβάνει Νευρολογική και Θωρακοχειρουργική Κλινική καθώς και Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.^{71,72,73}

Η προεγχειρητική πλασμαφαίρεση και η χορήγηση κορτικοστεροειδών ελαττώνει την μετεγχειρητική νοσηρότητα προλαμβάνοντας την ανάπτυξη μυασθενικής κρίσης ή αναπνευστικών επιπλοκών. Τα θετικά αποτελέσματα της θυμεκτομής στην κλινική εικόνα της μυασθένειας (ύφεση ή βελτίωση) δεν εμφανίζονται άμεσα μετά την χειρουργική επέμβαση. Ξεκινούν από τον πρώτο μετεγχειρητικό χρόνο και προοδευτικά αυξάνεται τρία με πέντε χρόνια μετά την θυμεκτομή.^{72,73,74}

Χειρουργικές τεχνικές θυμεκτομής

Τεχνική	Χρονική περίοδος
Στερνεκτομή	Έναρξη 1900
Ελάχιστα επεμβατική	1980
Διατραχηλική	1988
Θωρακοσκοπική στερνεκτομή με καθοδηγητική βιντεοσκόπηση	Τέλη δεκαετίας 1990
Ρομποτική (DaVinci)	Αρχή δεκαετίας 2000

Πίνακας 3. Χειρουργικές τεχνικές θυμεκτομής

3.1.3 Κορτικοστεροειδή

Τα πρώτα ανοσοκατασταλτικά που χορηγήθηκαν στην βαριά μυασθένεια είναι τα κορτικοστεροειδή. Οι περισσότεροι ασθενείς βελτιώνονται με την χρήση τους.⁷⁵ Η πρεδνιζολόνη είναι το πιο κοινά χρησιμοποιούμενο κορτικοστεροειδές.^{34,67,71} Η χρήση καθημερινά υψηλής δόσεως πρεδνιζολόνης (60-80mg) έχει σαν αποτέλεσμα την ταχεία βελτίωση ενώ συχνά δεν προκαλεί πλήρη υποχώρηση της αδυναμίας.

Συχνά, την πρώτη έως και την δεύτερη εβδομάδα παρατηρείται μια έξαρση της μυϊκής αδυναμίας. Αν και στους περισσότερους των ασθενών αυτό μπορεί να αντιμετωπιστεί με την χορήγηση αναστολέων της χολινεστεράσης ή να προηγηθεί θεραπεία με πλασμαφαίρεση. Κρίνεται απαραίτητο η εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο, ειδικά στην περίπτωση χρήσης μεγάλης δόσης κορτικοστεροειδών προκειμένου να προληφθεί οποιαδήποτε επιπλοκή.⁷³ Όταν επιτευχθεί το μέγιστο της βελτίωσης η κορτιζόνη διατηρείται σε σταθερή δόση για τυχόν υποτροπή των συμπτωμάτων και στην συνέχεια επιχειρείται σταδιακή μείωση μέχρι να σταθεροποιηθεί η κλινική εικόνα του ασθενή. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή συνήθως γίνεται σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Τα πλεονεκτήματα της θεραπείας, με κορτικοστεροειδή είναι η ταχεία βελτίωση των περισσότερων ασθενών, η δυνατότητα συνδυασμού με άλλα ανοσοκατασταλτικά, η εύκολη χρήση και η προσιτή τιμή τους. Τα μειονεκτήματα τους είναι η αναγκαία πολλές φορές μακρόχρονη χρήση τους ως και οι γνωστές παρενέργειες τους.^{37,49,68,76}

Πιο συγκεκριμένα, οι παρενέργειες των κορτικοστεροειδών είναι η παχυσαρκία, το προσωπείο Cushing, οι μεταβολές στο δέρμα, ο καταρράκτης, τα έλκη του πεπτικού ή έκλυση σακχαρώδη διαβήτη ή η επιδείνωση ήδη υπάρχοντος, η υπέρταση, η οστεοπόρωση και οι φλεγμονές. Για την μείωση των παρενεργειών από την χορήγηση των στεροειδών το πιο αποτελεσματικό μέσο είναι η ανά διήμερο χορήγησή τους, πρακτική η οποία ακολουθείται, ήδη, διεθνώς. Άλλα μέσα για την

πρόληψη των παρενεργειών είναι η δίαιτα πτωχή σε νάτριο και ζάχαρη, η χορήγηση βιταμίνης D, η χορήγηση αντιυπερτασικών, αντιδιαβητικών και λοιπών φαρμάκων για την αντιμετώπιση επαγόμενων νοσημάτων από τη μακροχρόνια λήψη κορτικοστεροειδών.^{76,77,78}

3.1.4 Ανοσοθεραπευτικά / ανοσοτροποποιητικά σκευάσματα

Αζαθειοπρίνη

Πρόκειται για αντιμεταβολίτη της πουρίνης, σχετικά ασθενές ανοσοκατασταλτικό φάρμακο με καθυστερημένη εμφάνιση ευεργετικού αποτελέσματος. Χορηγείται σε δόση 2-3mg/kg /ημέρα και η βελτίωση της μυϊκής ισχύος εμφανίζεται μετά από 2-8 μήνες, αν και το μέγιστο ευεργετικό αποτέλεσμα απαιτεί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (12-24 μήνες).⁷⁷ Με βαθμιαία αύξηση της δόσης, οι παρενέργειες είναι συνήθως ήπιες και όταν παρουσιαστούν συνίστανται σε καταστολή του μυελού των οστών και ηπατοτοξικότητα. Είναι απαραίτητο, κατά συνέπεια, να γίνεται συχνά έλεγχος των λευκών αιμοσφαιρίων και της ηπατικής λειτουργίας. Οι παρενέργειες είναι αναστρέψιμες με τη μείωση ή διακοπή του φαρμάκου.^{56,78} Στο 15-20% των ασθενών παρατηρείται τις πρώτες εβδομάδες, με την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου, ένα γριπώδες σύνδρομο με ναυτία, εμέτους, εξάνθημα. Αυτοί, συνήθως, οι ασθενείς δεν ανέχονται το φάρμακο και είναι απαραίτητο να διαφοροποιηθεί η θεραπεία.

Μακροπρόθεσμα δεν είναι πλήρως γνωστά τα αποτελέσματα της αζαθειοπρίνης και υποστηρίζεται ότι διαμορφώνει αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας.^{78,79}

Εάν τα κορτικοστεροειδή αντενδείκνυνται, η αζαθειοπρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν πρώτη θεραπεία εκλογής. Εφόσον υπάρχει ανταπόκριση στη θεραπεία μπορεί να ελαττωθεί η δόση αν και τότε οι ασθενείς εμφανίζουν υποτροπή της μυϊκής αδυναμίας. Η αζαθειοπρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με την κορτιζόνη (πρεδνιζολόνη) και ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που απαιτείται μακρόχρονη χορήγηση υψηλής δόσεως πρεδνιζολόνης ώστε να διατηρηθεί η βελτίωση του ασθενούς. Η προσθήκη αζαθειοπρίνης επιτρέπει σε ορισμένες περιπτώσεις, την μείωση της δόσολογίας της κορτιζόνης και τον βέλτιστο έλεγχο των παρενεργειών της. Τα πλεονεκτήματα της αζαθειοπρίνης είναι ότι γενικά είναι καλώς ανεκτό φάρμακο, απλό στην χρήση με σταθερό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Τα μειονεκτήματα του είναι η καθυστερημένη εμφάνιση βελτίωσης, οι παρενέργειες, η αλλεργία, την οποία εμφανίζει το 10% των ασθενών, η χρόνια χορήγηση και η απαιτούμενη στενή παρακολούθηση του αρρώστου.^{54,80}

Στους περισσότερους από τους ασθενείς με μικρές δόσεις ανοσοκατασταλτικών επιτυγχάνεται σταθερή ύφεση, η οποία και παραμένει για όσο χρονικό διάστημα χορηγούνται. Κάθε ένα από τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα έχει την δυνατότητα να βελτιώνει τα συμπτώματα και συγκεκριμένα την μυϊκή αδυναμία που προκαλεί η νόσος. Είναι δεδομένο ότι όλες οι κατηγορίες

ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων ενέχουν τον κίνδυνο αυξημένης συχνότητας εμφάνισης φλεγμονής καθώς και πρόκλησης κακοήθειας. Συνεπώς, τα συγκεκριμένα σκευάσματα θα πρέπει να επιλέγονται με ιδιαίτερη προσοχή λαμβάνοντας πάντοτε υπόψιν την κλινική εικόνα του ασθενούς, τη γενική κατάσταση του, τις ενδείξεις αλλά και τις παρενέργειες του φαρμάκου.^{27,69,81} Ένας ασθενής με ήπια μυϊκή αδυναμία μακροχρόνια και κυρίως από τους οφθαλμικούς μυς μπορεί να αντιμετωπίζεται χωρίς ανοσοκατασταλτικά ενώ ένας ασθενής με ταχέως εγκαθιστάμενη και προοδευτικά επιδεινούμενη μυϊκή αδυναμία με δυσκαταποσία χρειάζεται άμεσο και επιθετικό σχήμα ανοσοκατασταλτικής αγωγής.^{82,83}

Κυκλοσπορίνη

Πρόκειται για ανοσοκατασταλτικό και ανοσοτροποποιητικό φάρμακο, το οποίο αναστέλλει την ενίσχυση της ανοσοαπάντησης των T-λεμφοκυττάρων. Έχει χρησιμοποιηθεί με ικανοποιητικά αποτελέσματα σε ασθενείς που δεν είχαν ανταποκριθεί σε άλλες μορφές θεραπείας. Η ημερήσια δόση είναι 3-6mg / kg ανά 12 ώρες με παράλληλο έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας και της αρτηριακής πίεσης και παρακολούθηση των επιπέδων της στο αίμα για την πρόληψη τοξικότητας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με την κορτιζόνη.^{82,83,84}

Κυκλοφωσφαμίδη

Χρησιμοποιείται σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε προηγούμενες μορφές θεραπείας. Χορηγείται από το στόμα σε δόση 3-5mg/Kg , μπορεί δε να χρησιμοποιηθεί και ενδοφλεβίως σε δόση 20mg ημερησίως για πέντε ημέρες. Οι παρενέργειες που παρατηρούνται είναι λευκοπενία, αιμορραγική κυστίτιδα, γαστρεντερικά ενοχλήματα και ανορεξία. Η αλωπεκία είναι συνήθως ήπια εκτός και εάν χορηγηθεί ενδοφλέβια. Εφόσον επιτευχθεί ικανοποιητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα, η δόση μπορεί να μειωθεί σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς.^{85,86,87}

3.2 Πλασμαφαίρεση

Αποτελεί μια μέθοδο θεραπείας της βαριάς μυασθένειας με άμεσο αλλά πρόσκαιρο αποτέλεσμα και εφαρμόζεται στην περίπτωση ύπαρξης εντόνων συμπτωμάτων.^{48,52,80,87,88} Εκτός από τις περιπτώσεις έξαρσης της νόσου χρησιμοποιείται και προεγχειρητικά για την προετοιμασία του ασθενούς. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε έξαρση της νόσου μετά από φτωχή ανταπόκριση της θεραπείας με τα κορτικοστεροειδή και την ανοσοκαταστολή. Ο τρόπος δράσης της πλασμαφαίρεσης συνίσταται στην αποβολή των αντισωμάτων κατά των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης αν και έχει παρατηρηθεί ότι και οροαρνητικοί ασθενείς βελτιώνονται, κάτι το οποίο υποδηλώνει και την συμμετοχή και άλλων χημικών στοιχείων στον παθογενετικό μηχανισμό της νόσου.^{88,89,90}



Εικόνα 9. Τοποθέτηση fistula προς πλασμασφαίρεση
Πηγή από το διαδίκτυο, google images

Τα τελευταία χρόνια έχουν εφαρμοσθεί νέες τεχνικές εκλεκτικής αφαίρεσης μεγάλων μορίων, όπως οι ανοσοσφαιρίνες και τα ανοσοσυμπλέγματα, χωρίς την ανάγκη συμπληρώματος πλάσματος. Με τις εφαρμοζόμενες μεθόδους σε κάθε συνεδρία αφαιρούνται 2-3lt πλάσματος, τα οποία και αντικαθίστανται με παράγωγα του ανθρώπινου αίματος. Η κλινική ανταπόκριση ανέρχεται στο 70-90% και είναι συνήθως ταχεία, αρχίζει από την τρίτη συνεδρία και διαρκεί 6-8 εβδομάδες. Επιπλοκές της πλασμαφαίρεσης είναι η υπόταση, η υπασβεστιαμία, η υποσφαιριναιμία και οι διαταραχές της πηκτικότητας. Πραγματοποιούνται 3-5 πλασμαφαιρέσεις σε διάστημα μιας εβδομάδας. Τα πλεονεκτήματα της θεραπείας αυτής είναι η άμεση βελτίωση ενώ τα μειονεκτήματα είναι το πρόσκαιρο αποτέλεσμα, οι αλλεργικές αντιδράσεις κατά την εφαρμογή της. Πέρα από το υψηλό κόστος θα πρέπει να αναφέρουμε ότι για να γίνουν πλασμαφαιρέσεις θα

πρέπει να υπάρχει ειδική νοσοκομειακή μονάδα με ιδιαίτερη υποδομή.^{90,91,92}

3.3 Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη

Ένας μικρός αριθμός ασθενών βελτιώνεται μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης σε υψηλές δόσεις. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι πλήρως γνωστός.^{58,90} Χορηγούνται δόσεις 0,4gr/kg βάρους σώματος για τρεις έως πέντε ημέρες, παρατηρείται βελτίωση μέσα στην πρώτη εβδομάδα, η οποία εμμένει για εβδομάδες ή μήνες. Οι περισσότερες παρενέργειες είναι ήπιες και συνήθως συνίστανται σε κεφαλαλγία, πυρετό, και ναυτία. Επιπλέον, μέσα στις πρώτες εικοσιτέσσερις με σαράντα οκτώ ώρες μπορεί να παρατηρηθεί παροδική λευκοπενία. Άλλες σπανιότερες παρενέργειες είναι η άσηπτη μηνιγγίτιδα και η νεφρική ανεπάρκεια. Στην βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί σπανιότατα περιπτώσεις ηπατίτιδας C με μια ειδική μορφή γ-σφαιρίνης. Πριν από την χορήγηση οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται για τυχόν έλλειψη IgA διότι παρατηρείται αναφυλακτική αντίδραση από τη δράση της IgG. Τα αποτελέσματα της χορήγησης ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης είναι βραχυπρόθεσμα και ανάλογα της πλασμαφαίρεσης. Η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί, συγχρόνως με αναστολείς της χολινεστεράσης ή ανοσοκατασταλτικά. Ο μηχανισμός δράσης της δεν είναι σαφώς διευκρινισμένος. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η γ-ανοσοσφαιρίνη δρα πιθανώς μέσω ενεργοποίησης των ουδετερόφιλων, δια

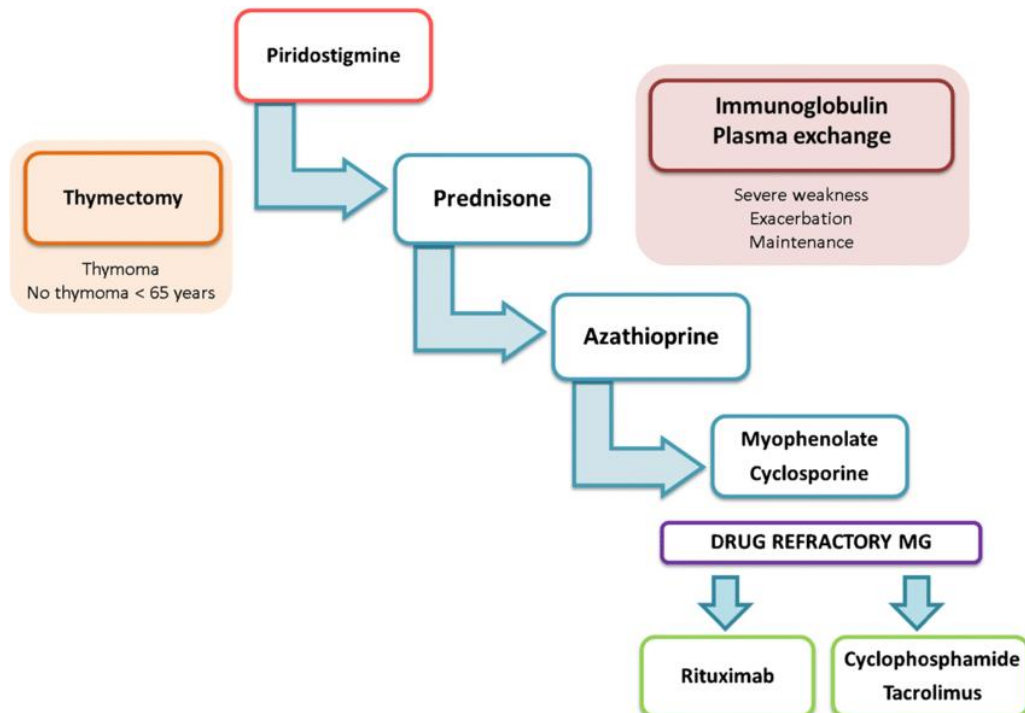
μέσου της ενεργοποίησης των μακροφάγων κυττάρων.^{90,91,92,93}

3.4 RITUXIMAB (ΡΙΤΟΥΞΙΜΑΜΠΗ)

Το Rituximab με δραστική ουσία τη ριτουξιμάμπη, αποτελεί ένα γενετικά τροποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού - ανθρώπου που στρέφεται κατά του CD20, μιας διαμεμβρανικής πρωτεΐνης που βρίσκεται επιλεκτικά στην επιφάνεια των φυσιολογικών και κακοήθων Β-λεμφοκυττάρων. Το rituximab μειώνει τον αριθμό των κυκλοφορούντων CD20⁺ Β κυττάρων καταστέλλει την παραγωγή αντισωμάτων και τη χημική ανοσία. Μια περίπτωση ασθενούς MG ανθεκτικού στη θεραπεία με εμφανή ανταπόκριση στο rituximab παρείχε αρχικά, στοιχεία που μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο στη θεραπεία MG. Η θεραπεία με rituximab ενέχει παρενέργειες στα σημεία ελέγχου ανοχής Β-κυττάρων στη MG.⁹⁴

Η βέλτιστη δόση rituximab για MG δεν έχει τεκμηριωθεί. Ένα, συχνά, χρησιμοποιούμενο επαγωγικό σχήμα είναι οι εγχύσεις 375 mg/m² που χορηγούνται εβδομαδιαίως για 4 εβδομάδες. Μια άλλη μέθοδος που χρησιμοποιούμε συχνά είναι η χορήγηση 1 g και επαναλαμβανόμενης ίδιας δόσης σε 2 εβδομάδες. Οι ασθενείς λαμβάνουν τη συγκεκριμένη θεραπεία κάθε 4 έως 6 μήνες, αλλά το χρονικό διάστημα δεν είναι γνωστό. Επίσης, άγνωστο παραμένει είναι το όφελος από τη μέτρηση του αριθμού των Β-κυττάρων (CD20) πριν από τη

χορήγηση της επόμενης δόσης. Η προοδευτική πολυεστιακή εγκεφαλοπάθεια (PML) είναι μία από τις σοβαρές επιπλοκές της θεραπείας με rituximab που εμφανίζεται μετά την επανενεργοποίηση του ιού JC. Μέχρι σήμερα, μόνο 1 ασθενής έχει αναφερθεί με PML στο πλαίσιο της θεραπείας με rituximab για MG, και κυρίως στο πλαίσιο προηγούμενης μακροχρόνιας χρήσης άλλων ανοσοκατασταλτικών. Μια πρόσφατη μελέτη ανέφερε μια μεγάλη σειρά περιπτώσεων PML στο πλαίσιο της θεραπείας με rituximab και natalizumab, κυρίως για λεμφογενείς και ρευματικές παθήσεις. Αυτή η μελέτη πρότεινε ότι η μεγαλύτερη ηλικία και το αρσενικό φύλο αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη PML.^{94,95,96,97}



Εικόνα 10. Αλγόριθμος θεραπευτικής αντιμετώπισης Μυασθένειας Gravis. Πηγή : " Sanders DB, et al.

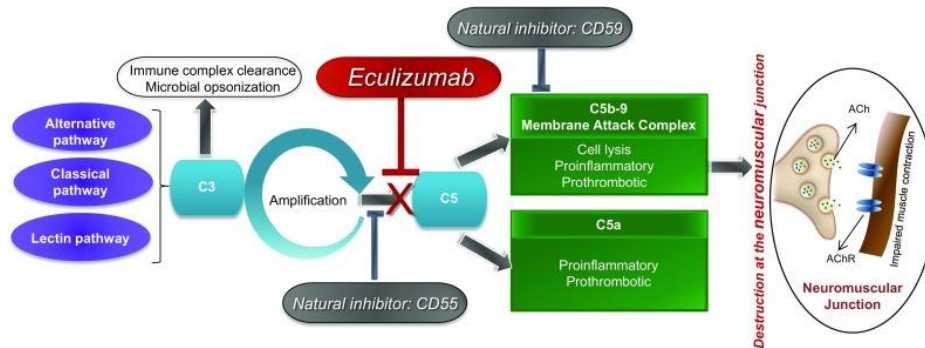
International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology*. 2016 Jul 26;87(4):419–25''.

Εκουλιζιμάμπη (Eculizumab – Soliris)

Στην παρούσα νόσο το soliris έχει σχεδιαστεί για να εμποδίζει ένα μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος που συμβάλλει στην ανάπτυξη κι εξέλιξη της νόσου. Το συγκεκριμένο σκεύασμα συνδέεται με μια πρωτεΐνη που ονομάζεται C5, εμποδίζοντας άλλα συστατικά του συμπληρώματος και τελικά την εμπόδιση της ενεργοποίησης του συμπληρώματος.⁹⁸ Η χορήγησή του γίνεται ενδοφλέβια. Το δοσολογικό σχήμα είναι 900mg / την εβδομάδα για τις πρώτες τέσσερις εβδομάδες, ακολουθούμενο από 1200mg για την πέμπτη δόση μια εβδομάδα αργότερα και στην συνέχεια 1200mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε μελέτες του Gmg φαίνεται να είναι ο μυοσκελετικός πόνος, κοινό κρυολόγημα, πονοκέφαλο, ναυτία και διάρροια.^{98,99,100}

Το soliris ενοχοποιείται για σοβαρές μηνιγγιτοδοκοκκικές λοιμώξεις και βακτηριακή λοίμωξη που μπορεί να είναι θανατηφόρα. Οι ασθενείς θα πρέπει να εμβολιάζονται κατά της μηνιγγιτοδοκοκκικής νόσου τουλάχιστον δύο εβδομάδες πριν από την έναρξη του soliris. Όταν προϋπάρχει οποιαδήποτε συστηματική λοίμωξη η

θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται ή να μην ξεκινά καθόλου.^{48,100}



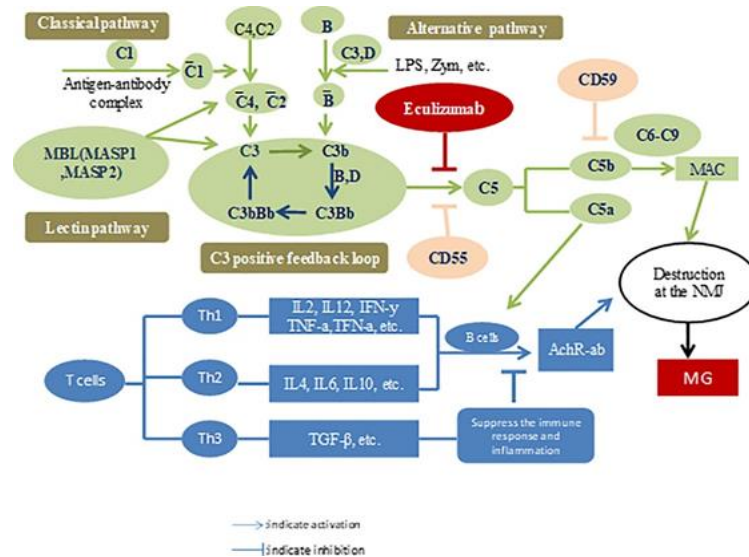
Εικόνα 11. Μηχανισμός δράσης του "eculizumab" έναντι της ακετυλοχολίνης. Πηγή: " Sohita Dhillon. Eculizumab: A Review in Generalized Myasthenia Gravis. *Drugs*. 2018; 78(3): 367–376

Vyvgart (efgartimod)

Το vyvgart είναι η πρώτη έγκριση μιας νέας κατηγορίας φαρμάκων για την αντιμετώπιση της μυασθένειας gravis στους ενήλικες. Τον Δεκέμβριο του 2022 έλαβε έγκριση από τον FDA (επίσημος οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ) και αποτέλεσε ένα σημαντικό βήμα στην παροχή μιας νέας θεραπευτικής επιλογής για τους ασθενείς και υπογραμμίζεται η δέσμευση του οργανισμού να συμβάλει στη διάθεση νέων θεραπευτικών επιλογών για άτομα που ζουν με σπάνιες παθήσεις.^{100,101}

Το συγκεκριμένο σκεύασμα αποτελεί ένα θραύσμα αντισώματος που συνδέεται με το νεογνικό υποδοχέα

Fc (FcRn), εμποδίζοντας τον FcRn να ανακυκλώσει την ανοσοσφαιρίνη G (IgG) στο ολικό αίμα. Έχει επίδραση παρόμοια με την ανταλλαγή πλάσματος αλλά χρησιμοποιεί ένα αντίσωμα για να αφαιρέσει τα αυτοαντισώματα που έχει δημιουργήσει το ίδιο το ανθρώπινο σώμα, ώστε να επιτεθεί στον υποδοχέα της ακετυλοχολίνης. Το φάρμακο προκαλεί μείωση των συνολικών επιπέδων IgG, συμπεριλαμβανομένων των μη φυσιολογικών αντισωμάτων AChR που υπάρχουν στη νόσο. Άλλο ένα σημαντικό πλεονέκτημα έναντι της ριτουξιμάμπης (mabthera) και άλλων ανοσοκατασταλτικών θεραπειών είναι ότι δεν βλάπτει τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που παράγουν αντισώματα, ενώ δρα πολύ γρήγορα σε σύγκριση με άλλες ανάλογες θεραπείες.^{88,92,101}



Εικόνα 12. Η δράση του «eculizumab» έναντι του vvggart. Πηγή : '' Tania Riley et al. An update of the pharmacological treatment options for generalized myasthenia gravis in adults with anti-acetylcholine receptor antibodies. Am J Health Syst Pharm. 2023 Feb 13;zxad03

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση του Vyngart περιλαμβάνουν λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού, κεφαλαλγία και λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Έχουν εμφανισθεί, επίσης, αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως οίδημα βλεφάρων, δύσπνοια και εξάνθημα. Είναι αυτονόητο ότι δεν προχωρά ο επαγγελματίας υγείας σε χορήγηση της θεραπείας αν προϋπάρχει οποιαδήποτε μορφή λοίμωξης.^{101,102}

Λοιπές προσεγγίσεις

Οι θεραπείες αυτές δεν έχουν ευρεία χρήση. Σε αυτές περιλαμβάνονται η ολική ακτινοβολία του σώματος, η σπληνεκτομή, η παροχέτευση της λέμφου από τον θωρακικό πόρο, η εφαρμογή αντι - thymocyte σφαιρίνης. Ο αριθμός των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε αυτές τις θεραπείες είναι πολύ μικρός.^{67,98}

Συμπερασματικά, εφόσον τεθεί η διάγνωση της μυασθένειας πρέπει να γίνει ένα πλάνο για την θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών. Θα πρέπει να συνεκτιμηθούν η αναμενόμενη ωφέλεια από το φάρμακο σε σχέση με τις παρενέργειες του και όλα αυτά να συζητηθούν με τον άρρωστο. Δεν υπάρχει κάποια αξιόπιστη σχέση ανάμεσα στις εργαστηριακές δοκιμασίες και στην ανταπόκριση στην φαρμακευτική αγωγή. Η κλινική πορεία της νόσου καθορίζει το θεραπευτικό σχήμα, το οποίο και τροποποιείται κατά την εξέλιξη της νόσου και ανάλογα με την βαρύτητα των συμπτωμάτων.

Ασθενείς με οφθαλμικά συμπτώματα θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά κατά την διάρκεια των δύο πρώτων ετών για τυχόν εμφάνιση γενικευμένης μυϊκής αδυναμίας. Εάν ο ασθενής έχει μόνο οφθαλμικά σημεία είναι, συνήθως, αρκετή η χρήση αναστολέων της χολινεστεράσης αν και ορισμένες φορές χρειάζεται να προστεθούν και μικρές δόσεις κορτικοστεροειδών ή αζαθειοπρίνης. Στη γενικευμένη μορφή της νόσου σε νεαρή ή μέσης ηλικίας άτομα, ισχύει ο κανόνας της διενέργειας θυμεκτομής αν και σε μερικές πρόσφατες μελέτες αμφισβητείται. Η συνυπάρξη θυμώματος αποτελεί απόλυτη ένδειξη θυμεκτομής.^{45,96} Σε ασθενείς με αξιοσημείωτη μυϊκή αδυναμία χρειάζεται να γίνεται προεγχειρητική προετοιμασία με πλασμαφαίρεση ή ανοσοκατασταλτικά για την βελτίωση της γενικής κατάστασης, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της προεγχειρητικής φροντίδας. Στην βαριά μυασθένεια σε εκτεταμένη χρήση είναι τα κορτικοστεροειδή και η αζαθειοπρίνη αντίθετα από τα άλλα ανοσοκατασταλτικά, τα οποία έχουν και σοβαρές παρενέργειες.^{87,93}

Ένα ειδικό πρόβλημα στην θεραπεία της μυασθένειας είναι η συνύπαρξη κύησης, η οποία δεν φαίνεται να επιδεινώνει την νόσο, καθιστά όμως προβληματική την ακεραιότητα του εμβρύου με την χρήση όλων των φαρμάκων που αναφέραμε. Ο θεράπων θα πρέπει να λαμβάνει σοβαρά υπόψιν την τυχόν επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας, η οποία μπορεί να αποβεί μοιραία για την μητέρα και το έμβρυο. Η κλινική εικόνα και το γενικό προφίλ του ασθενή καθορίζεται το πλάνο της θεραπείας. Με την σωστή φαρμακευτική αγωγή, συνεχή και στενή

παρακολούθηση επιτυγχάνονται το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα που παρέχει στον ασθενή την δυνατότητα ικανοποιητικής, λειτουργικής και παραγωγικής ζωής.¹⁰³

Δεκαετία 1930: φυσοστιγμίνη, νεοστιγμίνη

Δεκαετία 1940: θυμεκτομή

Δεκαετία 1950: μηχανικός αερισμός, χλωριούχο εδροφόνιο, πυριδοστιγμίνη

Δεκαετία 1960: κορτικοστεροειδή και ανταλλαγή πλάσματος

Δεκαετία 1970: αζαθειοπρίνη

Δεκαετία 1980: κυκλοσπορίνη, κυκλοφωσφαμίδη

Δεκαετία 1990: ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη

Δεκαετία 2000: μυκοφαινολάτη (cell -cept)- Mofetil/ Tacrolimus

Πίνακας 1. Σκευάσματα θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου ανά δεκαετία μέχρι αρχές 21^{ου} αι.

Θεραπευτικές προσεγγίσεις για τη
Myasthenia Gravis

2007

2018

1st Line

Tensilon®

Enlon®

Pyridostigmine

Pyridostigmine

Prednisone

Prednisone

Thymectomy?

Thymectomy! YES

2nd Line

Azathioprine

Azathioprine

Mycophenolate mofetil

Cyclosporine/Tacrolimus

Cyclosporine

IVIG

3rd Line

IVIG

Plasma exchange

Plasma exchange

**Mycophenolate /Mofetil/
Methotrexate**

4th Line

2007	2018
None	Eculizumab (Soliris®) Rituximab
<i>5th Line</i>	
None	Cyclophosphamide

Πίνακας 2. Νεότεροι τρόποι θεραπευτικής αντιμετώπισης

3.5 Μυασθενική κρίση

Η μυασθενική κρίση είναι η έξαρση της μυϊκής αδυναμίας, που οδηγεί σε έντονη αναπνευστική δυσχέρεια που απαιτεί ενδοτραχειακή διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό. Η απειλητική για την ζωή του ατόμου αναπνευστική ανεπάρκεια δημιουργείται από την συμμετοχή στη νοσηρή διεργασία των αναπνευστικών μυών (διαφράγματος και μεσοπλευρίων).^{77,104} Η κατάσταση αυτή οδηγεί σε μειωμένη έκπτυξη του πνεύμονα, ήπιο βήχα, στοματοφαρυγγική αδυναμία με συνεπαγόμενη κατακράτηση των εκκρίσεων και ελλιπή καθαρισμό του ανώτερου αναπνευστικού. Οι ασθενείς με επικείμενη αναπνευστική κρίση επιδεινώνονται ξαφνικά και η εξέλιξη είναι ραγδαία γι' αυτό και

χρηζουν συστηματικής παρακολούθησης στα αρχικά στάδια της κατάστασης.^{104,105}

Η παθοφυσιολογία της νευρομυϊκής αναπνευστικής κάμψης μοιάζει με φαύλο κύκλο. Προϊούσης της αναπνευστικής μυϊκής αδυναμίας χάνεται η ικανότητα έκπτυξης των αναπνευστικών μυών, μειώνεται το αντανακλαστικό του βήχα που συνεπάγεται τον μη καθαρισμό των αεροφόρων οδών.^{105,106} Οι ασθενείς από τα αρχικά στάδια είναι συμπτωματικοί αλλά καθώς επιτείνεται η μυϊκή αδυναμία μειώνεται η ζωτική χωρητικότητα του πνεύμονα και από 30 ml μπορεί να φθάσει τα 15 ml με ταχείς και ρηχές αναπνοές αλλά και υπερκαπνία ενώ παράλληλα γίνεται χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών με μορφή αναπνοής « δίκην τραμπάλας». Σε αυτή την φάση η κατάσταση μπορεί να χειροτερέψει λόγω επιδείνωσης της ήδη υπάρχουσας βαριάς μυϊκής αδυναμίας. Ένα ποσοστό 30% των ασθενών με βαριά μυασθένεια εμφανίζουν κάποιο βαθμό αναπνευστικής μυϊκής αδυναμίας, ενώ το 15-20% έχουν παρουσιάσει ένα ή και περισσότερα επεισόδια μυασθενικής κρίσης. Αν και η μυασθενική κρίση μπορεί να παρατηρηθεί σε κάθε ασθενή με μυασθένεια, το θύμωμα φαίνεται ότι είναι ένας σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας και γενικά συνδυάζεται με πιο επιθετική πορεία της νόσου. Συγκεκριμένα, περίπου 30% των ασθενών με μυασθένεια με θύμωμα εκδηλώνουν μυασθενική κρίση, ενώ το 15% όταν δεν υπάρχει θύμωμα.^{106,107,108}

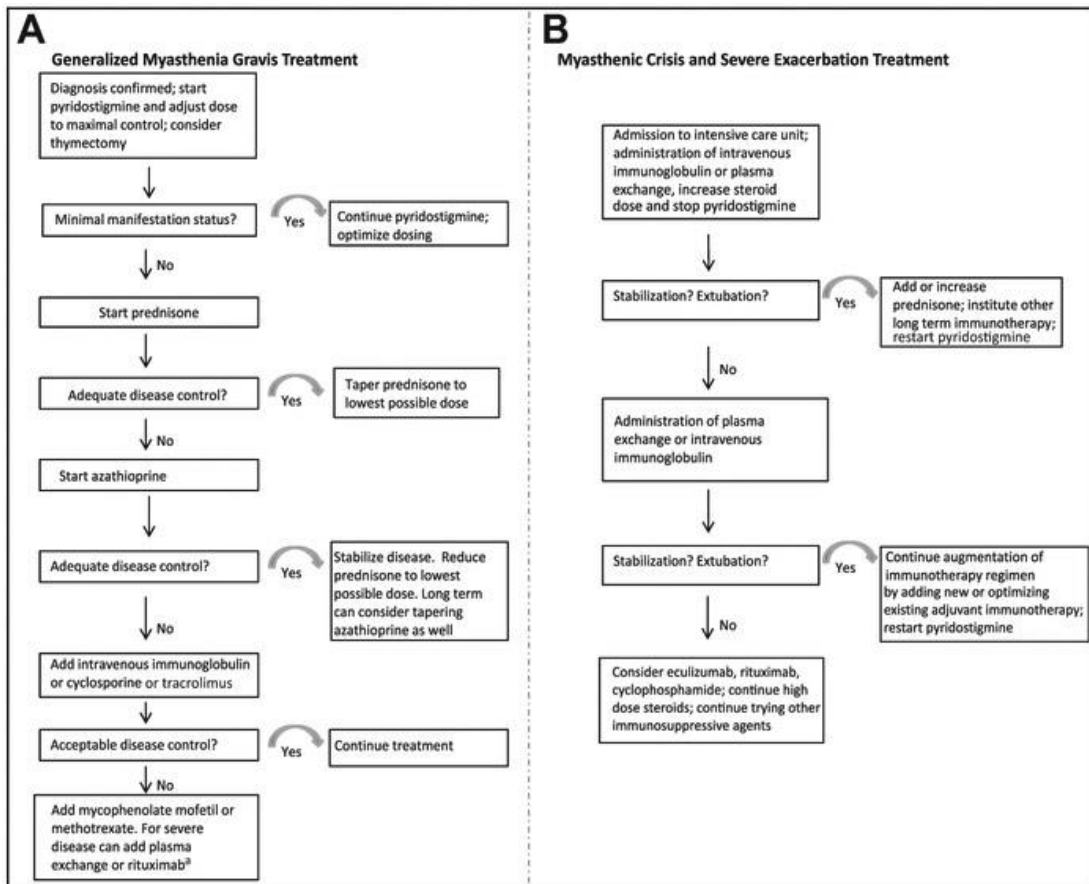
Η μυασθενική κρίση, συνήθως, εμφανίζεται στα αρχικά στάδια της νόσου και έχει παρατηρηθεί ότι το 75% των περιπτώσεων εμφανίζουν την κρίση στα πρώτα δύο χρόνια από την έναρξη της νόσου. Αυτό

συμφωνεί με την άποψη ότι η μυασθένεια έχει μεγαλύτερη βαρύτητα τα πρώτα 2-3 χρόνια της νόσου.¹⁰⁹ Φαίνεται ότι η επιθετική ανοσοκατασταλτική αγωγή και η θυμεκτομή έχουν συμβάλει σημαντικά στην συχνότητα των μυασθενικών κρίσεων. Το φύλο και η ηλικία δεν παίζουν ρόλο στην εμφάνιση της μυασθενικής κρίσης. Η μυασθενική κρίση μπορεί να προκληθεί από φλεγμονή (40%), συνήθως βακτηριακή πνευμονία με προσβολή του ανώτερου αναπνευστικού και βρογχίτιδα. Ακριβώς για αυτόν τον λόγο κάθε ασθενής με μυασθενική κρίση θα πρέπει να ελέγχεται για φλεγμονή. Είναι δεδομένο ότι θα πρέπει να αποφεύγεται η εμπειρική αντιφλεγμονώδης θεραπεία σε περίπτωση λοιμώξεων ή πνευμονίας από εισρόφηση. Άλλοι σημαντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η οξεία πνευμονίτιδα από εισρόφηση (10%), μεταβολές στην θεραπευτική αγωγή (8%), όπως διακοπή των κορτικοστεροειδών ή των αντιχολινεστερασικών, έναρξη στεροειδών σε μεγάλη δόση ή χορήγηση αμινογλυκοσιδών. Παρόλα αυτά σε ένα ποσοστό 30% των ασθενών δεν αναφέρονται προδιαθεσικοί παράγοντες και η μυασθενική κρίση είναι τυχαία.^{22,85,102}

Η διαφορική διάγνωση της μυασθενικής κρίσης και συγκεκριμένα της γενικευμένης μυϊκής αδυναμίας με πρόσφατη έναρξη θα πρέπει να περιλαμβάνει την δηλητηρίαση με οργανοφωσφορικούς εστέρες, αλλαντίαση, πολυμυοσίτιδα, νόσο κινητικού νευρώνα, μιτοχονδριακές μυοπάθειες και αγγειακή νόσο του στελέχους (π.χ. ανεύρυσμα). Στην διαφορική διάγνωση θα πρέπει να λάβουμε σοβαρά υπόψιν μας

το ενδεχόμενο υπερδοσολογίας των αντιχολινεστερασικών (χολινεργική κρίση). Η χρήση αντιχολινεστερασικών, όπως η πυριδοστιγμίνη, προκαλεί εκπολωτικό μπλοκ και εκδηλώσεις μυϊκής αδυναμίας, αυξημένης έκκρισης ιδρώτα, διάρροιες, βραδυκαρδία, δεσμιδώσεις και μύση. Σαν όριο ασφάλειας μπορεί να χρησιμοποιηθεί το εύρος της κόρης που δεν πρέπει να είναι μικρότερο από τα δύο χιλιοστά στο κανονικό φωτισμό του δωματίου. Όταν ένας μυσθενικός ασθενής εισέρχεται στο νοσοκομείο είναι απαραίτητο να διακόπτουμε και να μην χορηγούμε φάρμακα, τα οποία μπορεί να επιδεινώσουν την μυϊκή αδυναμία. Φάρμακα τα οποία επιδεινώνουν την μυϊκή αδυναμία είναι ορισμένα **αντιβιοτικά** (αμινογλυκοσίδες, τετρακυκλίνες, κλινδαμυκίνη, σιπροφλοξασίνη, αμπικιλίνη), **αντιαρρυθμικά** (κινιδίνη, προκαιναμίδη, λιδοκαΐνη), **blockers της νευρομυϊκής σύναψης** (πανκουρόνιο βεκουρόνιο), **κινίνη, στεροειδή, θυρεοειδικές ορμόνες, b-blockers, υδαντοΐνη**. Η χολινεργική κρίση προκαλείται από μεγάλες δόσεις χολινεργικών φαρμάκων. Οι εκδηλώσεις δε αυτής διακρίνονται σε μουσκαρινικές και νικοτινικές. Οι μουσκαρινικές εκδηλώσεις είναι ακίνδυνες κι έχουν αντίδοτο την ατροπίνη. Οι νικοτινικές, αντίθετα, είναι περισσότερο επικίνδυνες διότι δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Τα συμπτώματα των μουσκαρινικών εκδηλώσεων περιλαμβάνουν εφίδρωση, σιελόρροια, δακρύρροια, ναυτία, έμετο, βρογχόρροια, δύσπνοια και μύση της κόρης. Οι νικοτινικές παρενέργειες περιλαμβάνουν δεσμιδώσεις, επώδυνες μυϊκές συσπάσεις, γενική αδυναμία, κεφαλαλγία, σύγχυση, κόμα, σπασμούς ακόμη και θάνατο. Κατά την διάρκεια της χολινεργικής κρίσης, ορισμένοι μύες εμφανίζουν

μυασθενική αδυναμία, ενώ είναι σε εκπολωτικό μπλοκ. Ο κλινικός γιατρός είναι απαραίτητο να διακρίνει την μορφή της κρίσης, τον εκλυτικό παράγοντα επιδείνωσης της κατάστασης του ασθενούς, εάν δηλαδή η επιδείνωση οφείλεται σε μυασθενική κρίση ή χολινεργική κρίση. Η δοκιμασία με Tensilon είναι πολύτιμη για την διάκριση αυτών των δύο καταστάσεων. Η γενική κατάσταση του ασθενούς και η ταχύτητα εμφάνισης της δύσπνοιας είναι καθοριστικοί παράγοντες για την περαιτέρω αντιμετώπιση. Η μεταφορά του ασθενούς στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας για την υποστήριξη της αναπνοής αποβαίνει σωτήρια και λυτρωτική.^{102,103,104,105}



Εικόνα 13. Αλγόριθμος διαχείρισης της γενικευμένης Μυασθένειας Gravis και με συνοδό τη μυασθενική κρίση. Πηγή : ‘ ‘ Jamie Roper et al. Myasthenia Gravis and Crisis: Evaluation and Management in the Emergency Department. J Emerg Med. 2017 Dec;53(6):843-853 ‘ ‘.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

4.1 Ορισμός της υγείας

Ο ορισμός της υγείας αποτελεί ένα ιδιαίτερα πολύπλοκο ζήτημα καθώς κατά την αναζήτηση στην βιβλιογραφία διατυπώνονται πολλαπλές και διαφορετικές εκδοχές. Πολλές ειδικότητες, όπως οι κοινωνιολόγοι, οι δημογράφοι και οι ψυχολόγοι χρησιμοποιούν διαφορετικές προσεγγίσεις προκειμένου να προσεγγίσουν εννοιολογικά την διάστασή της. Η υγεία αποτελεί μία πολυδιάστατη έννοια καθώς περικλείει τόσο την ιατρική και την κλινική όσο και την κοινωνική, ψυχολογική και τη φυσική κατάσταση του ατόμου.

Το 1948, ο ΠΟΥ όρισε την υγεία ως «...την κατάσταση της πλήρους σωματικής, ψυχικής και κοινωνικής ευεξίας και όχι απλά την απουσία της ασθένειας ή της αναπηρίας». Με τον ορισμό αυτό καθορίζονται, για πρώτη φορά, οι τρεις διαστάσεις της υγείας, η σωματική, ψυχική και κοινωνική ευεξία.¹⁰⁷ Η πλειοψηφία του ανθρώπινου πληθυσμού ταυτίζει την υγεία με την απουσία της νόσου, προσδίδοντάς της αρνητικό και ιατροκεντρικό χαρακτήρα. Ο ΠΟΥ προβάλλει την έννοια της θετικής υγείας και αναγνωρίζει τον κεντρικό ρόλο της κοινωνικής και ψυχικής ευεξίας. Παρά ταύτα, ο ορισμός αυτός, παρά την γενική παραδοχή του, επικρίθηκε ως ασαφής, υπερβολικός και μη μετρήσιμος.¹⁰⁸ Η έννοια της υγείας καθορισμένη με επιχειρησιακούς κι εργασιακούς όρους καθώς και η δημιουργία προγραμμάτων για την διατήρησή της και βελτίωσή

της, κατάφερε να εκριζώσει την αντίληψη ότι η υγεία είναι απλά η απουσία της ασθένειας.^{109,110}

4.2 Ορισμός της ποιότητας ζωής

Η έννοια της ποιότητας ζωής έχει απασχολήσει την ανθρωπότητα από την εποχή του Αριστοτέλη, ο οποίος ταυτίζει την έννοια της ευδαιμονίας με τον όρο "ποιότητα ζωής". Η ευδαιμονία χαρακτηρίζεται από το φιλόσοφο ως "το τέλειο και αυτάρκες αγαθό" που αποτελεί τον τελικό σκοπό των πράξεων του ανθρώπου. Ωστόσο, σημειώνει τις διαφορετικές απόψεις που εκφράζονται ως προς τον ορισμό της ποιότητας ζωής. Διαφωνούν πολλοί με το τι είναι η ευδαιμονία και δεν την αποτιμούν όλοι με τον ίδιο τρόπο, διότι εκείνοι την κατατάσσουν στα απτά και φανερά πράγματα, όπως είναι η ηδονή, ο πλούτος ή ακόμη και η τιμή.^{67,87,110}

Ποιότητα ζωής, ευημερία, καλή ζωή είναι οι όροι που βρίσκονται στο επίκεντρο του επιστημονικού ενδιαφέροντος, διαχρονικά και αξιολογούνται στο πλαίσιο των οικονομικών, κοινωνικών, ψυχολογικών και ιατρικών επιστημών. Καθώς διαφέρει η οπτική γωνία προσέγγισης του θέματος από την κάθε επιστήμη, έχουν διατυπωθεί, κατά καιρούς, διαφορετικοί ορισμοί.^{108,110,111} Στις δεκαετίες 1950 και 1960, εκδηλώθηκε έντονο ενδιαφέρον από κοινωνικούς επιστήμονες, φιλοσόφους και πολιτικούς για την ποιότητα ζωής με έρεισμα την αντιμετώπιση των προβλημάτων λόγω της άνιση κατανομής των

πόρων, συνδυαστικά, με την αύξηση του πληθυσμού. Στις πιο πρόσφατες εννοιολογικές προσεγγίσεις η ποιότητα ζωής ορίζεται ως η σωματική, ψυχική και κοινωνική ευημερία του ατόμου καθώς και η ικανότητά του να ανταποκρίνεται στις καθημερινές λειτουργίες της ζωής του, διαχωρίζοντάς την από τις συνθήκες διαβίωσης της καθημερινής ζωής των ανθρώπων, έτσι όπως αντικατοπτρίζονται στο εισόδημα και στα καταναλωτικά πρότυπα.^{110,111,112}

Ο ΠΟΥ ορίζει την ποιότητα ζωής, ως την αντίληψη του ατόμου για τη θέση του στη ζωή, στο πλαίσιο πολιτισμού και του συστήματος αξιών, στο οποίο ζει και σε σχέση με τους στόχους, τις προσδοκίες, τους στόχους, τα πρότυπα και τις ανησυχίες. Αποτελεί μία έννοια ευρύτερη που επηρεάζεται με πολύπλοκο τρόπο από τη σωματική υγεία του ατόμου, την ψυχολογική κατάσταση, τις προσωπικές πεποιθήσεις, τις κοινωνικές σχέσεις και την σχέση του με τα χαρακτηριστικά του περιβάλλοντος.¹¹³ Βάσει των προαναφερθέντων ορισμών, για την ολοκληρωμένη μελέτη σχετικά με την ποιότητα ζωής, είναι αναγκαίο να συνυπολογίζονται, τόσο η προσωπική εμπειρία του ατόμου για την ζωή του (υποκειμενική διάσταση), όσο και η εκτίμηση των εξωτερικών παραγόντων που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής του (αντικειμενική διάσταση).

Με την απουσία ενός συγκεκριμένου και αποδεκτού ορισμού, προκύπτουν ασάφειες με συνέπεια η συζήτηση για την εξέλιξη και τον προσδιορισμό της να είναι μία συνεχώς εξελισσόμενη διαδικασία και να υπάρχει διαφορετική προσέγγιση από τα διαφορετικά επιστημονικά πεδία, όπως οι

επιστήμες Υγείας, η ψυχολογία, η κοινωνιολογία, οι οικονομικές επιστήμες και όλες όσες ασχολούνται με τον άνθρωπο και το περιβάλλον του.¹¹⁴ Η οικονομολογική προσέγγιση εστιάζει στην κατανομή των πόρων. Για την σύγκριση της ποιότητας ζωής μεταξύ των πληθυσμών σημαντικός παράγοντας είναι το Εθνικό Ακαθάριστο προϊόν, η κατανομή των πόρων και η ανέχεια. Η κοινωνιολογική προσέγγιση συνεκτιμά την αντικειμενική και την υποκειμενική διάσταση. Σύμφωνα με τους ερευνητές, οι παράγοντες που καθορίζουν την ποιότητα ζωής είναι: η αυτοαντίληψη, η οικογενειακή κατάσταση, το οικονομικό επίπεδο, οι οικογενειακές δραστηριότητες, η διάθεση και η κατανομή του χρόνου, οι δραστηριότητες ελεύθερου χρόνου, η υγεία, η εργασία και η πρόσβαση σε υπηρεσίες και αγορά.^{114,115} Η ψυχολογική προσέγγιση εστιάζει στην καλή ψυχική υγεία, με σκοπό την βελτίωση της ποιότητας ζωής, ενώ τα πιο πρόσφατα μοντέλα συνδυάζουν τους ψυχολογικούς και κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες σε τρεις σφαίρες: εξωτερικές συνθήκες (οικονομία, εργασία, στέγη), διαπροσωπικές σχέσεις (οικογένεια, φίλοι, σύντροφος) κι εσωτερική ισορροπία (διάθεση, αυτοεκτίμηση). Η ιατρική προσέγγιση δίνει έμφαση στην επίδραση που έχουν διάφορα νοσήματα και οι διαφορετικές θεραπευτικές παρεμβάσεις στην ποιότητα ζωής.^{112,113,115} Συμπερασματικά, προκύπτει ότι η ποιότητα ζωής είναι μια πολυδιάστατη έννοια που περικλείει τόσο τις αρχές της καθολικότητας όσο και της εξατομίκευσης.

4.3 Παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής στη Μυασθένεια Gravis

Η Μυασθένεια Gravis χαρακτηρίζεται από ποικιλομορφία συμπτωμάτων και ελλειμμάτων στην ζωή του πάσχοντα, τα οποία καταλήγουν σε προοδευτική εξασθένηση και αναπηρία. Τα σωματικά και ψυχικά προβλήματα, η γνωστική εξασθένηση, η κοινωνική απομόνωση και οι οικονομικές απώλειες, λόγω της ανικανότητας για εργασία και οι αιτίες για τη συνεχή μείωση της ποιότητας ζωής των ατόμων με MG. Στις ποσοτικές μελέτες γίνεται διερεύνηση και συσχετίζεται με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, τα συμπτώματα, το βαθμό αναπηρίας, τις ψυχικές διαταραχές, τις θεραπείες και την ύπαρξη κοινωνικής υποστήριξης.^{116,117} Στις ποιοτικές μελέτες, εστιάζεται σε πιο εξειδικευμένα θέματα, όπως το βίωμα της νόσου, την επίδραση των συμπτωμάτων, την διαχείριση των υποτροπών/ κρίσεων, την επίδραση της νόσου στην λειτουργικότητα και την εργασία και όπως όλα τα παραπάνω επιδρούν στην ποιότητα ζωής τους.^{102,115} Οι περισσότερες μελέτες διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με MG παρουσιάζουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής όχι μόνο από τον γενικό πληθυσμό αλλά και από εκείνους που πάσχουν από άλλες χρόνιες παθήσεις, καθώς επιδρούν αρνητικά με την εκδήλωση της σωματικής αναπηρίας, την έλλειψη αποτελεσματικών μεθόδων θεραπείας και τις άγνωστες αιτίες της νόσου.^{117,118} Βάσει των ερευνών οι παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών:

✚ Εύκολη Κόπωση

Η εύκολη κόπωση είναι ένα από τα κοινά συμπτώματα στη MG και σχετίζεται με τη μειωμένη ποιότητα ζωής. Εκδηλώνεται ως ανεξέλεγκτη θεραπεία, έλλειψη ενέργειας, αίσθημα εξάντλησης χωρίς να συνδέεται απαραίτητα με την κατάθλιψη ή τη μυϊκή αδυναμία. Η κόπωση, ως αποτέλεσμα της νόσου επιδεινώνεται με την ζέστη ενώ η κόπωση που σχετίζεται με την κατάθλιψη είναι συνεχής κι επίμονη. Στις περισσότερες μελέτες σε ποσοστό 50-60% των ασθενών η κόπωση αναφέρεται ως κύριος παράγοντας κακής ποιότητας ζωής. Επιπροσθέτως, αποτελεί το κύριο σύμπτωμα περίπου στο 90% των πασχόντων, παρεμποδίζει την κοινωνική και οικογενειακή ζωή ενώ απόρροια της είναι η νευρολογική δυσλειτουργία, η κινητική αδυναμία, οι διαταραχές ύπνου, η κατάθλιψη και το άγχος.^{106,107}



Εικόνα 14. Συνοπτική εικόνα παραγόντων της ποιότητας ζωής των ασθενών. Πηγή διαδικτύο, google images

✚ Κατάθλιψη και άγχος

Η κατάθλιψη αποτελεί έναν καθοριστικό παράγοντα στην ποιότητα ζωής των ασθενών με MG και δεν είναι εύκολο να εντοπιστεί και να αντιμετωπιστεί. Καταδεικνύεται από διάφορες μελέτες ότι ο επιπολασμός της κατάθλιψης είναι υψηλός ακόμα και σε σύγκριση με άλλες ομάδες χρόνιων νοσημάτων, ενώ διαφαίνεται μεγάλη πιθανότητα αυτοκτονίας στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Τα καταθλιπτικά σύνδρομα που σχετίζονται με MG εμφανίζονται σε όλο το φυσικό ιστορικό της νόσου, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με ήπια μορφή. Επίσης, σε ορισμένες μελέτες φαίνεται ότι συνδέεται η κατάθλιψη με το βαθμό αναπηρίας της νόσου και σε άλλες αναφέρεται μεγαλύτερος κίνδυνος στην εμφάνιση αυτής κατά το πρώτο έτος διάγνωσης της μυασθένειας και σε ηλικία κάτω των 35 ετών.^{107,108}

Σε αντίθεση με την κατάθλιψη, στην βιβλιογραφία δεν παρατηρείται τόσο εκτενή αναφορά στις διαταραχές του άγχους. Ο επιπολασμός των κλινικών σημείων κυμαίνεται από 25 - 41%. Η πιο κοινή διαταραχή μεταξύ των ασθενών είναι η γενικευμένη διαταραχή άγχους κι εμφανίζεται στο 18,6% των ασθενών. Επιπλέον, παρατηρείται διαγνωσμένη καταθλιπτική διαταραχή. Σε μία από τις μελέτες αναφέρεται ότι μόνο το 34% των ασθενών έλαβε τεκμηριωμένη ψυχιατρική διάγνωση, ενώ οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς δεν έλαβαν καμία θεραπεία.^{38,97,108}

✚ Βαθμός αναπηρίας

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ) η αναπηρία είναι ένας όρος που περικλείει τη βλάβη, τον περιορισμό της δραστηριότητας και της συμμετοχής. Στη συγκεκριμένη νόσο η αναπηρία μπορεί να περιορίσει τις καθημερινές δραστηριότητες, την εργασία, τους κοινωνικούς ρόλους και τελικά να οδηγήσει στην πτώση της ποιότητας ζωής. Σύμφωνα με βιβλιογραφικές αναφορές, η κινητική αναπηρία μειώνει τη συμμετοχή στην κοινότητα και την ποιότητα ζωής, ενώ πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν ότι στις χρόνιες ασθένειες, όπως η MG, η ανεργία, η γνωστική και η σωματική αναπηρία προκαλούν έκπτωση της ποιότητας ζωής. Είναι, επίσης, αξιοσημείωτο ο περιορισμός στην κινητικότητα επηρεάζει περισσότερο τις ψυχικές διαταραχές στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Η μείωση της κινητικότητας, που υπολογίζεται στο 45% των ασθενών, επηρεάζει δυσμενώς την λειτουργική δραστηριότητα, την απασχόληση, την ανεξαρτησία, την σωματική και ψυχική δραστηριότητα των ασθενών.¹⁰⁸ Σε έρευνα για τους παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής, το 70% θεωρεί ην κινητικότητα ως ύψιστη δραστηριότητα, ενώ σε άλλη μελέτη, το 78% των ασθενών θεωρεί την δυσλειτουργία στο περπάτημα ως το μεγαλύτερο πρόβλημα στη Μυασθένεια Gravis.¹⁰⁹

✚ Εργασία

Η διατήρηση της εργασίας στους ασθενείς με MG είναι απαραίτητη καθώς σχετίζεται με την ποιότητα ζωής, την διαχείριση της νόσου, τη μειωμένη απώλεια παραγωγικότητας και τη μειωμένη ανάγκη για κοινωνική υποστήριξη. Η απώλεια της εργασίας, συνήθως, συνδέεται άμεσα με παράγοντες που αφορούν στη νόσο, τις απαιτήσεις της θέσης εργασίας, το εργασιακό περιβάλλον και τους προσωπικούς παράγοντες. Μελέτες για την απασχόληση και την απώλεια της εργασίας, στους ασθενείς με μυασθένεια αναφέρουν ποσοστά ανεργίας 24-70%. Οι ασθενείς με υψηλό ποσοστό αναπηρίας είναι δύσκολο να εργαστούν διότι παρουσιάζουν μειωμένη κινητικότητα, εύκολη κόπωση, γνωστική έκπτωση και φτωχότερες επιδόσεις σε νευροψυχολογικές εξετάσεις.¹¹⁰ Αξιοσημείωτο είναι να αναφερθεί ότι παγκόσμια έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2015 κατέδειξε ότι το 21% του πληθυσμού, κατά τα τρία πρώτα χρόνια της διάγνωσης ήταν άνεργο λόγω της νόσου, ενώ το 34% έχασε την εργασιακή του θέση εξαιτίας της νόσου, τα πρώτα δέκα χρόνια από την διάγνωση. Επίσης, στη συγκεκριμένη μελέτη εμφανίζεται έντονα η τάση της πρόωρης αλλαγής ή ακόμη και τερματισμό της εργασίας κατά τα πρώιμα στάδια της ασθένειας ακόμη και σε απουσία μόνιμων περιοριστικών λειτουργικών αλλαγών. Η μείωση ή η διακοπή της εργασίας πιθανά να προκαλέσει σημαντικές δυσκολίες σε οικονομικό, κοινωνικό, ψυχολογικό επίπεδο με αποτέλεσμα την έκπτωση στην ποιότητα ζωής τους. Η έγκαιρη παρέμβαση και η παροχή πληροφοριών στους ασθενείς συμβάλλει

σημαντικά στην διατήρηση της εργασίας τους ή στην επανένταξή τους στην αγορά εργασίας.¹¹¹

✚ Σεξουαλικές διαταραχές

Η σεξουαλική δυσλειτουργία αποτελεί ένα ανεπαρκώς αναφερόμενο και υποδιαγνωσμένο σύμπτωμα που οφείλεται σε ανατομικούς, βιολογικούς, ιατρικούς και ψυχολογικούς παράγοντες κι επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών με μυασθένεια. Βάσει των επιστημονικών ερευνών, εμφανίζεται περισσότερο στις γυναίκες ασθενείς με συγκεκριμένη συμπτωματολογία, όπως τη μειωμένη σεξουαλική επιθυμία, την δυσκολία στην επίτευξη του οργασμού, τη μείωση της αισθητικότητας στη μηριαία και την γεννητική περιοχή καθώς επίσης και την ξηρότητα του κόλπου. Στους άνδρες ασθενείς, η στυτική δυσλειτουργία, η δυσκολία εκσπερμάτισης, η μειωμένη ερωτική επιθυμία και η ανοργασμία αποτελούν από τις πιο συχνές αρνητικές επιπτώσεις. Η παγκόσμια έρευνα Σεξουαλικής Στύσης και Συμπεριφοράς έδειξε ότι η "πρόωρη εκσπερμάτιση" είναι η πιο συχνή αναφερόμενη δυσλειτουργία σε ποσοστό 14%. Ενώ για τον γυναικείο πληθυσμό σε αντίστοιχη έρευνα αναδεικνύεται ότι το 22% αναφέρει χαμηλή σεξουαλική επιθυμία, το 35% προβλήματα σεξουαλικής διέγερσης και το 40% περίπου, οργασμικές δυσκολίες.¹¹²

Οικονομικό κόστος

Η Μυασθένεια Gravis εμφανίζεται συνήθως σε νεαρή ηλικία επηρεάζοντας τα άτομα στα πιο παραγωγικά χρόνια της ζωής τους. Η προοδευτική αναπηρία, η μείωση της παραγωγικότητας, η δυσκολία στην εύρεση αλλά και στην διατήρηση της εργασίας, το αυξημένος κόστος της φαρμακευτικής θεραπείας και των ιατρικών υπηρεσιών επιβάλλουν μεγάλη οικονομική επιβάρυνση τόσο στους ασθενείς όσο και στις οικογένειές τους. Αρκετές βιβλιογραφικές μελέτες ανέδειξαν ότι η οικονομική επιβάρυνση αυξάνεται ανάλογα με την αναπηρία καθώς η ανάγκη είναι μεγαλύτερη γι' αυτούς που πλήττονται περισσότερο, ενώ επιβαρύνονται οικονομικά και λόγω των χαμένων ωρών εργασίας, της ανεργίας αλλά και του κόστους που αποδίδεται προκειμένου να αντιμετωπιστούν τα λειτουργικά και κινητικά προβλήματα.^{78,97,110}

Κοινωνικές σχέσεις

Οι ασθενείς με την παρούσα νόσο, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σφαιρικά και όχι μεμονωμένα στα διάφορα προβλήματα τους. Η κοινωνική υποστήριξη αποτελεί αναγκαιότητα γι' αυτούς, διότι αυξάνει την ποιότητα ζωής τους και ταυτόχρονα μειώνει τα ποσοστά κατάθλιψης. Σύμφωνα με βιβλιογραφικές πηγές, η κοινωνική στήριξη βοηθά τον ασθενή να προσαρμοστεί στα δεδομένα της ασθένειας, να έχει θετική επίδραση στην υγεία του και κατ' επέκταση στην ζωή των φροντιστών του, μειώνοντας την επιβάρυνση του. Επίσης, σε πολλές χώρες ανά τον κόσμο έχουν δημιουργηθεί ομάδες και προγράμματα

υποστήριξης προσαρμοσμένα στις ιδιαίτερες ανάγκες των συγκεκριμένων ασθενών, που συνδέονται με υψηλά επίπεδα ικανοποίησης της ζωής αλλά και μείωση του άγχους για την εξέλιξη της νόσου.^{111,112}

Η παρούσα εργασία στόχο έχει να αναπτύξει, εκτενώς, σύμφωνα με τις βιβλιογραφικές πηγές αλλά και την παρούσα ερευνητική μελέτη μέσω του διαμοιρασμού του ερωτηματολογίου, τη μέτρηση και την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών στον Ελλαδικό χώρο και την επιρροή που έχουν μέχρι και σήμερα στην υγεία τους, ολιστικά.



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

5. Εισαγωγή

Η Μυασθένεια Gravis αποτελεί αδιαμφισβήτητα μία χρόνια, αυτοάνοση νευρομυϊκή διαταραχή με σταδιακή και βαθμιαία προοδευτική εξέλιξη της κλινικής εικόνας των πασχόντων, ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται ότι συμπεριλαμβάνονται ένα σύμπλεγμα πολλαπλών παθολογικών νοσημάτων και συννοσηρότητας.^{1,17,90,113} Η επιδημιολογική εικόνα, όπως έχει ήδη προαναφερθεί, καθιστά τη συγκεκριμένη νόσο στα σπάνια νοσήματα, αφού μόλις 0,3 – 2,8 νοσούν στους 100.000, ενώ ο μέσος αριθμός, κατά γενική ομολογία, είναι 10 / 100.000 του πληθυσμού. Αποτελεί ένα ετρογενές, επίκτητο αυτοάνοσο νόσημα που προκύπτει από διαταραχή στο επίπεδο της νευρομυϊκής σύναψης. Η αιτία πρόκλησης παραμένει άγνωστη στα επιστημονικά πεδία της νευρολογίας, εντούτοις είναι δεδομένο ότι προκαλείται από αυτοαντισώματα έναντι του μυϊκού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης (Acetylcholine Receptor, AChR) στο 80 % με 90% των ασθενών με γενικευμένη και στο 50% των ασθενών με οφθαλμική μυασθένεια.^{24,65,90,114}

Παρά το γεγονός ότι η κατανόηση των μηχανισμών δράσης της μυασθένειας έχουν αυξηθεί δραματικά τις τελευταίες πέντε δεκαετίες, η διάγνωση είναι ακριβέστερη, οι θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι περισσότερο αποτελεσματικές και η θνησιμότητα σχεδόν μηδενική, ωστόσο υπάρχουν κενά ως προς τα παθογενετικά αίτια, την εξέλιξη, την διάγνωση και

την ίαση της νόσου αλλά και σε πρακτικό επίπεδο ως προς την διαχείριση αυτής από τους ασθενείς.^{26,115} Πιο συγκεκριμένα, η καθημερινότητα της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών παρουσιάζει αρκετές δυσκολίες ως προς την εξυπηρέτηση των απλών καθημερινών αναγκών τους στην υλοποίησή τους. Η σύγκριση με την περίοδο πριν την εκδήλωση της νόσου και μετά σε σχέση με τις ικανότητές τους και την δυναμική τους είναι χαοτική, εξαιτίας, κυρίως, της μεγάλης μυϊκής αδυναμίας και της εύκολης κόπωσης. Το 2000, ο οργανισμός «Task Force of the Medical Scientific Advisory Board» της Μυασθένειας gravis, στην Αμερική, αναγνώρισε επίσημα ότι οι ασθενείς με τη συγκεκριμένη νόσο παρουσιάζουν πολλές δυσκολίες στην καθημερινή πράξη με συνέπεια την κατακόρυφη πτώση της ποιότητας ζωής τους και την κακή επιρροή στην υγεία τους.^{116,117}

Στις περισσότερες και πολύ πρόσφατες βιβλιογραφικές πηγές διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με MG παρουσιάζουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής όχι μόνο από τον γενικό πληθυσμό αλλά και από εκείνους που πάσχουν από άλλες χρόνιες παθήσεις, καθώς επιδρούν αρνητικά η σωματική αναπηρία, η έλλειψη αποτελεσματικών μεθόδων θεραπείας και οι άγνωστες αιτίες της νόσου.^{118,119} Οι ασθενείς με MG, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σφαιρικά και όχι μεμονωμένα στα διάφορα προβλήματά τους. Η κοινωνική υποστήριξη αποτελεί αναγκαιότητα γι' αυτούς τους ασθενείς, διότι αυξάνει την ποιότητα ζωής τους και ταυτόχρονα μειώνει τα ποσοστά κατάθλιψης.¹²⁰ Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, η κοινωνική στήριξη βοηθά τον ασθενή να προσαρμοστεί στα δεδομένα της ασθένειας, να έχει θετική επίδραση στην υγεία του και

κατ' επέκταση στην ζωή των φροντιστών του, μειώνοντας την επιβάρυνσή του.^{121,122,123}

Επίσης, σε πολλές χώρες ανά τον κόσμο έχουν δημιουργηθεί ομάδες και προγράμματα υποστήριξης προσαρμοσμένα στις ιδιαίτερες ανάγκες των συγκεκριμένων ασθενών, που συνδέονται με υψηλά επίπεδα ικανοποίησης της ζωής αλλά και μείωση του άγχους για την εξέλιξη της νόσου.^{123,124}

Με το έναυσμα και την αφύπνιση που δόθηκε από τον συγκεκριμένο φορέα / οργανισμό, τόσο στην Αμερική όσο και πολλά αναπτυγμένα κράτη αποτέλεσε αφορμή να γίνει αντικείμενο μελέτης η μέτρηση της υγείας και της ποιότητας ζωής των ασθενών με MG και σε άλλα κράτη ενώ η ενασχόληση με αυτό προσέφερε νέα δεδομένα στην επιστημονική κοινότητα με απώτερο σκοπό την βελτίωση, ολιστικά.^{124,125,126} Στην Ελλάδα, δεν έχει πραγματοποιηθεί ανάλογη έρευνα μέχρι σήμερα. Η διερεύνηση, η προσέγγιση αλλά και οι επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών αποτέλεσε το κίνητρο και τον σκοπό αυτής της μελέτης, με τα διαθέσιμα εργαλεία που ήδη προϋπήρχαν, προκειμένου τα αποτελέσματα να γνωστοποιηθούν ανά τον κόσμο, αλλά κυρίως να συμβάλουν σημαντικά βάζοντας ένα λιθαράκι στην διεθνή βιβλιογραφία και στην βελτίωση του τρόπου ζωής αλλά και της καθημερινότητας των μυσασθενών, τόσο στον Ελλαδικό χώρο όσο και σε πολλά κράτη, ανά τον κόσμο.

Κεφάλαιο 6^ο

6. Σκοποί και στόχοι

Οι ασθενείς με MG τείνουν να αναφέρουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής από τον γενικό πληθυσμό. Αυτή η μειωμένη ποιότητα ζωής μπορεί να οφείλεται στην εξασθενημένη λειτουργία τους στην καθημερινή ζωή, περισσότερο εάν απαιτείται βοήθεια από φροντιστές, εμποδίζοντας τις οικογενειακές σχέσεις, την εργασιακή και κοινωνική δυναμική. Ο αντίκτυπος της MG στην υγεία μπορεί να επηρεαστεί από πολλούς παράγοντες που σχετίζονται με ασθένειες, όπως το επίπεδο αναπηρίας ή τον βαθμό της ασθένειας και μεμονωμένους παράγοντες, όπως η κοινωνική υποστήριξη, η εκπαίδευση, η ηλικία ή η απασχόληση. Ο προσδιορισμός των κινδύνων και των προστατευτικών παραγόντων είναι ένα βασικό σημείο στην εφαρμογή στρατηγικών για τη βελτίωση της ζωής των ασθενών. Σε αυτό το πλαίσιο, όλες οι επιρροές πρέπει να θεωρηθούν ότι συμβάλλουν στην ποιότητα ζωής. Εκτός από την παροχή χρήσιμων πληροφοριών στους ασκούμενους σχετικά με τον αντίκτυπο των συμπτωμάτων και της θεραπείας στη ζωή του ασθενούς, το QOL είναι, επίσης, ένας δείκτης επιτυχίας της θεραπείας αλλά και ένας ακόμη προγνωστικός παράγοντας.

Τα σωματικά, ψυχικά προβλήματα, η γνωστική εξασθένηση, η κοινωνική απομόνωση και οι οικονομικές απώλειες λόγω της ανικανότητας για εργασία και οι αιτίες για τη συνεχή μείωση της ποιότητας ζωής των ατόμων με MG δίνουν το έναυσμα διερεύνησης της νόσου. Στις περισσότερες

ερευνητικές προσπάθειες διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με MG παρουσιάζουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής όχι μόνο από τον γενικό πληθυσμό αλλά και από εκείνους που πάσχουν από άλλες χρόνιες παθήσεις, καθώς επιδρούν αρνητικά η σωματική αναπηρία, η έλλειψη αποτελεσματικών μεθόδων θεραπείας και οι άγνωστες αιτίες της νόσου. Οι ασθενείς με MG, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σφαιρικά και όχι μεμονωμένα στα διάφορα προβλήματα τους. Η κοινωνική υποστήριξη αποτελεί αναγκαιότητα γι' αυτούς τους ασθενείς, διότι αυξάνει την ποιότητα ζωής τους και ταυτόχρονα μειώνει τα ποσοστά κατάθλιψης. Επίσης, σε πολλές χώρες ανά τον κόσμο έχουν δημιουργηθεί ομάδες και προγράμματα υποστήριξης προσαρμοσμένα στις ιδιαίτερες ανάγκες των συγκεκριμένων ασθενών, που συνδέονται με υψηλά επίπεδα ικανοποίησης της ζωής αλλά και μείωση του άγχους για την εξέλιξη της νόσου.

Σκοπός της παρούσας ερευνητικής μελέτης είναι η διερεύνηση της ποιότητας ζωής (QOL) των ασθενών με βαριά μυασθένεια και οι επιπτώσεις στην καθημερινότητά τους. Ο σχεδιασμός της συγκεκριμένης μελέτης αποτελεί μία πρώτη προσπάθεια διερεύνησης της ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών που πάσχουν από Μυασθένεια Gravis στην Ελλάδα, για πρώτη φορά. Αυτή η μελέτη ίσως να γίνει το εφαλτήριο για την γέννηση και άλλων παρόμοιων μελετών στην επιστημονική κοινότητα με απώτερο σκοπό την βελτίωση σε όλα τα επίπεδα για τους μυασθενείς ασθενείς.

Κεφάλαιο 7^ο

7. Μεθοδολογία

Πραγματοποιήθηκε διαδικτυακή έρευνα ερωτηματολογίου. Η ψηφιακή διαμόρφωση και η διανομή του ερωτηματολογίου πραγματοποιήθηκε μέσω της πλατφόρμας «Google Forms».

Η επιλογή των συμμετεχόντων στην έρευνα του ερωτηματολογίου πραγματοποιήθηκε με δειγματοληψία ευκολίας (convenience sampling). Ειδικότερα στην έρευνα προσκλήθηκαν να συμμετάσχουν το σύνολο των εγγεγραμμένων μελών του Συλλόγου Μυασθενών Ελλάδος, οι οποίοι διαθέτουν προσωπική διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου (email).

Η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών κλήθηκε να συμμετάσχει εθελοντικά ενώ ο καθένας από αυτούς θα έπρεπε να πληροί τα ακόλουθα κριτήρια: 1. Να είναι ενεργό μέλος του Συλλόγου Μυασθενών Ελλάδος, 2. να είναι στο ηλικιακό φάσμα ≥ 18 ετών, 3. και να είναι διαγνωσμένη η μορφή της Μυασθένειας Gravis. Τα μέλη του Συλλόγου Μυασθενών Ελλάδος έλαβαν ένα email, το οποίο αποτελούσε την πρόσκληση συμμετοχής στην έρευνα και περιελάμβανε μία σύντομη περιγραφή της και τον σύνδεσμο στο ηλεκτρονικό ερωτηματολόγιο, μέσω του ηλεκτρονικού μας ταχυδρομείου από τον Σύλλογο Μυασθενών Ελλάδος στις 18/10/2022. Στην συνέχεια, εστάλησαν δύο ηλεκτρονικά μηνύματα υπενθύμισης για την συμπλήρωση του ερωτηματολογίου στις 5/11/2022 και 25/11/2022, αντίστοιχα. Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου

πραγματοποιήθηκε ανώνυμα. Οι απαντήσεις των συμμετεχόντων εξήχθησαν αυτόματα σε βάση δεδομένων Excel και μεταφέρθηκαν στο στατιστικό πρόγραμμα SPSS για την στατιστική επεξεργασία.

7.1 Ερωτηματολόγιο

Το εργαλείο που χρησιμοποιείται για την εκτέλεση της παρούσας ερευνητικής μελέτης είναι κατάλληλα δομημένο ερωτηματολόγιο, αναπτύχθηκε με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία και είναι στοχευμένο στις απαιτήσεις της ποιότητας ζωής των ασθενών με MG. Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από τις ακόλουθες ενότητες:

1. Δημογραφικά στοιχεία
2. Κλινικά χαρακτηριστικά
3. Ποιότητα ζωής των ασθενών
4. Ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής ασθενών με MG (MGQOL15-R)

Την πρώτη σελίδα του ηλεκτρονικού ερωτηματολογίου, αποτελούσε το κείμενο ενημέρωσης των συμμετεχόντων σχετικά με την έρευνα. Πιο συγκεκριμένα, το μέρος του ερωτηματολογίου που αφορά τις 15 ερωτήσεις μόνο για την ποιότητα ζωής MGQOL15-R αυτών των ασθενών και την αξιολόγησή της αποτελεί μια ήδη δοκιμασμένη προσπάθεια, που παρόλο που έχει μεταφραστεί σε 11 γλώσσες ανά τον κόσμο,^{127,128,129} εντούτοις δεν είχε γίνει μέχρι πρότινος στην Ελλάδα.

Προκειμένου να χρησιμοποιηθεί στην παρούσα έρευνα, πραγματοποιήθηκε μετάφραση και διαπολιτισμική προσαρμογή του.

Μετάφραση και διαπολιτισμική προσαρμογή του ερωτηματολογίου MGQoL15-R

Το ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής ασθενών με MG (MGQOL15-R) είναι ένα εργαλείο μεταφρασμένο σε 11 γλώσσες και στοχεύει στην διερεύνηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με βαριά μυασθένεια. Η άδεια χρήσης του ερωτηματολογίου έχει δοθεί από τον κ. Ted Burns, Νευρολόγο - Καθηγητή Νευρολογίας στο Πανεπιστήμιο Βιρτζίνια, μετά από ηλεκτρονική αλληλογραφία. Το ερωτηματολόγιο αυτό έχει αναπτυχθεί στην αγγλική γλώσσα. Για τη χρήση του στην παρούσα έρευνα έγινε μετάφραση και δια-πολιτισμική προσαρμογή στην ελληνική γλώσσα έχοντας ως βάση τη διεθνή πρακτική.^{104,105,113,126}

Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε μετάφραση του πρωτότυπου ερωτηματολογίου στα ελληνικά (forward translation), εναρμόνιση ή συμφιλίωση (reconciliation) και στη συνέχεια, προς τα πίσω μετάφραση του ελληνικού ερωτηματολογίου στα αγγλικά (backward translation). Προκειμένου να ολοκληρωθεί η διαδικασία της διαπολιτισμικής προσαρμογής (cross-cultural adaptation) της κλίμακας MGQOL15-R, πριν από την πραγματοποίηση της έρευνας ερωτηματολογίου στα μέλη του Συλλόγου Μυασθενών Ελλάδος πραγματοποιήθηκε η διαδικασία γνωστικής ανασκόπησης (cognitive debriefing) του ερωτηματολογίου MGQOL15-R. Η διαδικασία πραγματοποιήθηκε σε ένα δείγμα 5

ασθενών με MG, για να διαπιστωθεί εάν το ερωτηματολόγιο της έρευνας είναι σαφές και πολιτισμικά κατάλληλο. Οι συμμετέχοντες στην διαδικασία γνωστικής ανασκόπησης επιλέχθηκαν με δειγματοληψία σκοπιμότητας, ώστε το δείγμα να είναι όσο το δυνατόν πιο αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού-στόχου.

Οι συμμετέχοντες στην διαδικασία γνωστικής ανασκόπησης δύνανται να ανήκουν στον κοινωνικό κύκλο των ερευνητών ή να υποδειχθούν από τον Σύλλογο Μυασθενών Ελλάδος. Η συμμετοχή τους αφορούσε στην πραγματοποίηση μιας ημι-δομημένης συνέντευξης μέσω τηλεφώνου ή Διαδικτύου μέσω MS Teams/Zoom/Skype, με την ερευνήτρια/μεταπτυχιακή φοιτήτρια, με σκοπό τη διερεύνηση της κατανόησης του ερωτηματολογίου από τους συμμετέχοντες.

Μετά την διαδικασία γνωστικής ανασκόπησης, διαμορφώθηκε το τελικό ερωτηματολόγιο MGQOL15-R στα ελληνικά.

7.2 Ζητήματα ηθικής και δεοντολογίας της έρευνας

Η παρούσα έρευνα, προτού ξεκινήσει η υλοποίησή της, έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας από το Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής (ΠΑΔΑ) με αριθμό πρωτ. 78607/07-09-2022 και από τον Σύλλογο Μυασθενών Ελλάδας ημερομηνία έγκρισης 15/09/2022, που εκπροσωπεί και όλα τα εγγεγραμμένα μέλη στην Ελλάδα.

Η συμμετοχή των ασθενών στην έρευνα ήταν εθελοντική. Οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να

διαβάσουν ενημερωτικό κείμενο στην πρώτη σελίδα του ερωτηματολογίου, το οποίο περιείχε πληροφορίες σχετικά με: τον τίτλο και τον σκοπό της μελέτης, την ταυτότητα των ερευνητών, τον εθελοντικό χαρακτήρα της συμμετοχής τους, τη διασφάλιση της ανωνυμίας τους, τα στοιχεία επικοινωνίας για τυχόν απορίες /διευκρινίσεις/παράπονα/ καταγγελίες, καθώς και ότι η μελέτη έχει λάβει την έγκριση του Συλλόγου Μυασθενών Ελλάδος και της ΕΗΔΕ του ΠΑΔΑ.

Λόγω της επιλεγμένης μεθοδολογίας (ανώνυμη συμπλήρωση), η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου αποτελούσε και συγκατάθεση των συμμετεχόντων για την συμμετοχή τους στην έρευνα.

7.3 Στατιστική ανάλυση

Συλλέχθηκαν όλα τα δεδομένα με συγκεκριμένο κωδικό αριθμό και τέθηκαν σε στατιστική ανάλυση σε συγκεκριμένο λογισμικό. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS στατιστικά με Macintosh, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp. Η κανονικότητα ελέγχθηκε με Shapiro - Wilk test. Οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως ποσοστιαίες μετρήσεις. Περαιτέρω, οι συνεχείς μεταβλητές με κανονικά κατανομημένες αποκλίσεις παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση (SD) και η σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων έγινε με «two-tailed» τεστ και η δοκιμασία ANOVA για δύο ή περισσότερες ομάδες. Η ανάλυση «Tukey» τεστ χρησιμοποιήθηκε για τις μεταanalύσεις. Επιπλέον, τα δεδομένα που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή είναι διάμεσος (ενδοτεταρτημοριακό εύρος - IQR) ενώ η σύγκριση των δύο ομάδων πραγματοποιήθηκε με «Kruskal –

Wallis H » τέστ με μετανάλυση .Το «Cronbach's alpha» χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της εσωτερικής κατανομής στο μεταφρασμένο ερωτηματολόγιο. Για την ολοκλήρωση της στατιστικής ανάλυσης έγινε έλεγχος των παραμέτρων και μετρήσεων με « Spearment's Rank» τη συνάρτηση του συντελεστή που επεξηγεί και την σχέση των τιμών μεταξύ τους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο

8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η συλλογή των ερωτηματολογίων πραγματοποιήθηκε σε χρονικό διάστημα περίπου δύο μηνών. Ο αριθμός ανέρχεται στα 123 ερωτηματολόγια στο σύνολο των 323 ατόμων – ασθενών που πληρούσαν τα κριτήρια και συμπεριελήφθησαν στην συγκεκριμένη ερευνητική μελέτη. Κατά την επεξεργασία / έλεγχο της πληρότητας των ερωτηματολογίων εξαιρέθηκαν τα 24 στην στατιστική ανάλυση, λόγω ότι δεν είχαν απαντήσει σε όλες τις ερωτήσεις οι συμμετέχοντες με συνέπεια να ήταν απαραίτητο να εξαιρεθούν και να τεθούν σε επεξεργασία τα 99 ερωτηματολόγια.

8.1 Δημογραφικά στοιχεία και καθημερινή ζωή

Αναλύοντας τα δημογραφικά στοιχεία ο μέσος όρος ζωής των ασθενών / συμμετεχόντων είναι μόλις 48,5 (13,5) έτη. Διαχωρίζοντας τους στα δύο φύλα , οι 22 (22,2%) αποτελούν άνδρες ενώ οι 76 (76,8%) είναι γυναίκες και ένας ασθενής που επέλεξε να μην δώσει συγκεκριμένη απάντηση. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς στο σύνολό τους , οι 57 με ποσοστό 57,6% αναφέρουν ότι είναι παντρεμένοι ενώ οι 62 με ποσοστό 62,6% αναφέρουν ότι έχουν παιδιά. Γενικότερα, οι ασθενείς αυτοί, σε αριθμό 73 και σε ποσοστό 73,7% αναφέρουν ότι η διαβίωση τους μοιράζεται με ένα ακόμη τουλάχιστον άτομο.

Στην πλειοψηφία των ερωτηθέντων με αριθμό 78 και ποσοστό 78,8% είναι ασφαλισμένοι από δημόσιο φορέα κοινωνικής ασφάλισης και περίπου το 1/3 των ασθενών (34) με ποσοστό 34,3% είναι σε συνταξιοδότηση. Επιπλέον, όσον αφορά το επαγγελματικό προφίλ τους, οι 28 συμμετέχοντες με ποσοστό 28,3% αδυνατούν να εργαστούν ή αναγκάστηκαν να αλλάξουν τομέα εργασίας λόγω της νοσηρότητας του νοσήματος. Επιπρόσθετα, αξίζει να αναφερθεί ότι οι 22 ερωτηθέντες με ποσοστό 22,2% συνταξιοδοτήθηκαν λόγω της νόσου ενώ οι 33 με ποσοστό 33,3% αναφέρουν ότι "σοβαρά" ή και "πολύ σοβαρά" οικονομικά προβλήματα στην οικογένειά τους.

Στα πλαίσια του ερωτηματολογίου που αφορά την καθημερινότητα των συμμετεχόντων, οι 53 με ποσοστό 53% και οι 26 με ποσοστό 26,3% αντιμετωπίζουν ήπιους και σοβαρούς περιορισμούς, αντίστοιχα. Μόνο ένας ασθενής αναφέρει ότι δεν υπάρχει δυνατότητα εκτέλεσης οποιασδήποτε ενέργειας χωρίς εξωτερική βοήθεια. Οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς στο σύνολό τους, 14 / 27 με ποσοστό 51,9% στις ερωτήσεις "σημαντικό περιορισμό στην καθημερινότητα" ή "πλήρη αδυναμία να εκτελέσουν τις δραστηριότητές τους χωρίς βοήθεια" δηλώνουν ότι λαμβάνουν βοήθεια από κάποιο άλλο μέλος που ζει στο ίδιο σπίτι. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι στην ερώτηση που αφορά την λήψη βοήθειας από κάποιο γειτονικό πρόσωπο για την κάλυψη των καθημερινών αναγκών, η πλειονότητα των συμμετεχόντων απάντησε ότι είναι "δύσκολο" οι 29 με ποσοστό 29,3% ή "πολύ

δύσκολο'' οι 33 με ποσοστό 33,3%. Ολοκληρώνοντας αυτή την ενότητα, οι 67 ερωτηθέντες με ποσοστό 67% , αναφέρουν ότι ένιωσαν μεγαλύτερη την ανάγκη για ψυχολογική υποστήριξη το προηγούμενο έτος σε σύγκριση με τα προηγούμενα έτη.

Ερωτήσεις	Απαντήσεις / επιλογές	Απαντήσεις - N (%)	MG-QoL15R βαθμολογία [Mean±SD; Μέσος όρος (IQR)] ή Συσχέτιση μεταξύ MG-QoL15R βαθμολογία and μεταβλητές (r _s)	p value
20. Φύλο	α. Αρσενικό β. θηλυκό γ. Δεν επιθυμώ να απαντήσω	22 (22.20) 76 (76.80) 1 (1)	α: 12.10±7.50 β: 14.10±7.60	0.29
21. Έτος γέννησης	Ημερομηνία	Μέση ηλικία (IQR): 48.50 ± 16	0.005	1
22. Οικογενειακή κατάσταση	α. άγαμος β. παντρεμένος/η γ. διαζευγμένο/σε διάσταση δ. χήρος/α ε. δεν επιθυμώ να απαντήσω	30 (30.30) 57 (57.60) 7 (7.10) 5 (5.10) -	α+γ+δ: 13.40±8.20 β: 13.50±7.40	0.92
23. Πόσα παιδιά έχετε?	Ανοιχτή απάντηση	Μέσος αριθμός (IQR): 1 (2)	Έχουν παιδιά: 14.10±7.50 Δεν έχουν παιδιά: 12.50±8.10	0.31
24. Με πόσα άτομα μένετε μαζί?	Ανοιχτή απάντηση	Μέσος αριθμός (IQR): 2 (1)	Μένω με άλλους: 14.10±7.50 Μένω μόνος: 11.90±8.10	0.21

25. Επιλέξτε το μορφωτικό σας επίπεδο	α. Δεν έχω τελειώσει το δημοτικό σχολείο β. Δημοτικό σχολείο γ. Δευτεροβάθμια εκπαίδευση δ. λύκειο ε. κολλέγιο/τεχνολογική εκπαίδευση στ. Πανεπιστήμιο ζ. Μεταπτυχιακές σπουδές η. Δεν ξέρω/ δεν απαντώ	- 2 (2) 2 (2) 29 (29.30) 17 (17.20) 34 (34.30) 15 (15.20) -	b+c+d: 13.90±8.30 ε+στ+ζ: 13.20±7.40	0.70
26. Σε ποια περιοχή ζείτε?	α. Ανοιχτή απάντηση β. Δεν επιθυμώ να απαντήσω	Αττική: 53 (53.50) Υπόλοιπη Ελλάδα: 38 (38.40) Δεν επιθυμώ να απαντήσω: 8 (8.10)	Αθήνα: 13.20±7.60 Υπόλοιπος πληθυσμός Ελλάδας: 14.20±8.30	0.50
27. Ποια είναι η επαγγελματική σας κατάσταση?	α. αυτοαπασχολούμενος β. Μισθωτός υπάλληλος γ. Εργαζόμενος σε οικογενειακή επιχείρηση δ. συνταξιούχος ε. άνεργος στ. Φοιτητής/οικιακά ζ. άλλο	16 (16.20) 33 (33.30) 2 (2) 34 (34.30) 10 (10.10) 2 (2) 1 (1) 1 (1)	-	-

	η. Δεν επιθυμώ να απαντήσω			
28. Ποιο από τα παρακάτω αντιπροσωπεί καλύτερα την ασφαλιστική σας ικανότητα?	α. δημόσια β. ιδιωτική γ. Δημόσια και ιδιωτική δ. χωρίς ασφάλεια ε. Κάλυψη για άπορους ανθρώπους στ. δεν επιθυμώ να απαντήσω	78 (78.80) 4 (4) 13 (13.10) 3 (3) - 1 (1)	<u>Μέση τιμή</u> α: 51.20 β: 91.50 γ: 29.70 δ: 34.70	< 0.01
30. Ποιο από τα παρακάτω αντιπροσωπεί καλύτερα την οικονομική σας κατάσταση?	α. Πολύ σοβαρές οικονομικές δυσκολίες β. Σοβαρές οικονομικές δυσκολίες γ. Ορισμένες οικονομικές δυσκολίες δ. Καλό οικονομικό επίπεδο ε. Πολύ καλό οικονομικό επίπεδο στ. Εξαιρετικό οικονομικό επίπεδο ζ. Δεν ξέρω / δεν επιθυμώ να απαντήσω	9 (9.10) 24 (24.20) 35 (35.40) 18 (18.20) 10 (10.10) 2 (2) 1 (1)	<u>Μέση τιμή</u> α+β: 65.10 γ+δ: 44.40 ε+στ: 29.40	< 0.01

Πίνακας 3. Απαντήσεις των συμμετεχόντων σχετικά με τα δημογραφικά στοιχεία

8.2 Κλινικά στοιχεία και δεδομένα

Γενικότερα, στο καθημερινό προφίλ οι περισσότεροι συμμετέχοντες 40 στο σύνολό τους φαίνεται να περιγράφουν ως «μέτρια» με ποσοστό 40% ή «καλή» με αριθμό 32 των συμμετεχόντων με ποσοστό 32,3%, ενώ ο μέσος όρος ασθενών (IQR) ανέφεραν ως αποτέλεσμα 67 (30) σε κλίμακα από 0-100. Οι υπόλοιποι 54 σε ποσοστό 54,5% ανέφεραν ότι είχαν εναλλακτικά της συγκεκριμένης ασθένειας και άλλες χρόνιες παθήσεις με διάρκεια άνω των έξι μηνών. Τα συγκεκριμένα δεδομένα αναπαρίστανται στον πίνακα 3, όπως παρατίθεται παρακάτω.

Ερώτηση(Q)	Απαντήσεις/ επιλογές	Απαντήσεις - N (%)	MG- QoL15R βαθμολογία [Mean±SD; Median (IQR)]	p value
1. Πώς θα περιγράφατε την καθημερινότητά σας με τη Μυασθένεια gravis?	a. Καμία αλλαγή στην καθημερινότητα b. Ήπιος περιορισμός στην καθημερινή c. Σοβαρός περιορισμός στην καθημερινότητα d. Ανικανότητα να φέρω εις πέρας την	19 (19.20) 53 (53.50) 26 (26.30) 1 (1)	α+β: 10.80±6.60 γ+δ: 20.70±5.50	<0.01

	καθημερινότητα χωρίς βοήθεια			
2. Αν απαντήσατε 'γ' ή 'δ' στο Q1, ποιος σας προσφέρει βοήθεια στην καθημερινότητα?	<p>α. Κάποιο μέλος που μένει στο ίδιο σπίτι με εμένα</p> <p>β. Σύντροφος ή συγγενής που δεν ζει μαζί μου</p> <p>γ. Κάποιος που δε μένει μαζί και δεν πληρώνεται για να προσφέρει βοήθεια (π.χ. γείτονας, φίλος, συνάδελφος)</p> <p>δ. Κάποιος που πληρώνεται για βοήθεια από εμένα</p> <p>ε. Κάποιος από οργανωμένο πρόγραμμα προσφοράς βοήθειας</p> <p>στ. Άλλο</p> <p>ζ. Δεν επιθυμώ να απαντήσω</p> <p>α+β</p> <p>α+γ</p>	<p>14/27</p> <p>3/27</p> <p>3/27</p> <p>3/27</p> <p>1/27</p> <p>-</p> <p>1/27</p> <p>1/27</p> <p>1/27</p>	-	-
3. Πώς θα αξιολογούσατε το επίπεδο του ενδιαφέροντος από τους άλλους στην καθημερινότητά τους?	<p>A. Κανένα</p> <p>B. μέτριο</p> <p>Γ. μέτριο</p> <p>Δ. υψηλό</p> <p>ε. Δεν ξέρω / δεν είμαι σίγουρος/η</p> <p>στ. Δεν επιθυμώ να απαντήσω</p>	<p>12 (12.10)</p> <p>23 (23.20)</p> <p>33 (33.30)</p> <p>23 (23.20)</p> <p>5 (5.10)</p> <p>3 (3)</p>	<p>α+β:</p> <p>12.50±7.00</p> <p>γ+δ :</p> <p>14.10±8.30</p>	0.35

4. Πόσο εύκολο είναι να έχεις βοήθεια από τον ή τους γείτονες αν χρειαστεί?	α. Πολύ δύσκολο β. δύσκολο γ. πιθανό δ. εύκολο ε. πολύ εύκολο στ. δεν επιθυμώ να απαντήσω	33 (33.30) 29 (29.30) 26 (26.30) 5 (5.10) 4 (4) 2 (2)	α+β: 14.10±7.30 γ: 13.10±8.40 δ+ε : 10.20±9.00	0.37
5. Σε πόσα άτομα μπορείς να βασιστείς όταν αντιμετωπίζεις σημαντικά θέματα?	α. 0 β. 1-2 γ. 3-5 δ. 6+ ε. Δεν γνωρίζω/δεν επιθυμώ να απαντήσω	2 (2) 45 (45.50) 39 (39.40) 13 (13.10) -	α: 18.00±4.20 β: 14.80±7.90 γ: 11.50±6.80 δ: 14.00±8.90	0.20
6. Τον τελευταίο χρόνο, χρειάστηκες περισσότερη ψυχολογική υποστήριξη σε σχέση με το παρελθόν?	α. Ναι β. όχι γ. Δεν ξέρω /δεν επιθυμώ να απαντήσω	67 (67.70) 31 (31.30) 1 (1)	α: 15.10±7.60 β: 10.10±6.90	<0.01
29. έχει επηρεάσει την επαγγελματική σου κατάσταση η μυασθένεια?	Α. όχι β. Μειωμένες ώρες γ. αλλαγή εργασίας δ. Δεν είμαι ικανός/ή να εργαστώ λόγω της ασθένειας ε. συνταξιοδότηση λόγω ανικανότητας	27 (27.30) 14 (14.10) 12 (12.10) 16 (16.20) 22 (22.20)	<u>Μέση τιμή</u> α: 28.50 β: 49.40 γ: 41.30 δ: 67.40 ε: 52.30	p<0.01
31. Κατά την διάρκεια των τελευταίων 12 μηνών , πόσο πιστεύετε έχει	α. Δεν έχει επηρεαστεί β. Ελάχιστα έχει επηρεαστεί	14 (14.10) 39 (39.40) 24 (24.20) 11 (11.10) 7 (7.10)	α+β: 11.60±7.30 γ: 15.20±7.30	p<0.01

επηρεάσει η νόσος το οικονομικό κόστος που σχετίζεται άμεσα με το νοικοκυριά σας?	γ. Έχει επηρεαστεί λίγο δ. Έχει επηρεαστεί σημαντικά ε. Έχει επηρεαστεί πάρα πολύ στ. Δεν γνωρίζω η. Δε θέλω να απαντήσω	1 (1) 3 (3)	δ+ε : 18.30±7.00	
---	--	----------------	---------------------	--

Πίνακας 4. Απαντήσεις των συμμετεχόντων σχετιζόμενες με την ποιότητα ζωής

Οι περισσότεροι από τους ερωτηθέντες σε αριθμό 86 με ποσοστό 86,9% αναφέρουν γενικευμένη μυασθένεια ενώ ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη της διάγνωσης ήταν τα 13 χρόνια, με ποσοστό 13,5%. Αξιοσημείωτο είναι ότι το ένα τρίτο του συνόλου των συμμετεχόντων 34 με ποσοστό 34,3%, ανέφεραν ότι παρουσιάζουν μυασθενικές κρίσεις ως μέρος της ασθένειας. Παρόλα αυτά, οι 58 συμμετέχοντες με ποσοστό 58,6 % , αναφέρουν ότι υπάρχει νευρολογικό έλλειμμα άνω του 50% που είναι απόλυτα συνυφασμένο με τη πάθηση. Τα πιο κοινά συμπτώματα με βάση και τους αριθμούς αναπαρίστανται στον πίνακα 4, παρακάτω.

Ερώτηση (Q)	Απαντήσεις/επιλογές	Απαντήσεις - N (%)	MG-QoL15R score [Mean±SD; Median (IQR)]	p value
7. Πώς θα αξιολογούσατε την τωρινή σας κλινική εικόνα?	α. Πολύ κακή β. κακή γ. μέτρια δ. καλή ε. πολύ καλή στ. Δεν ξέρω / δεν απαντώ	5 (5.10) 14 (14.10) 40 (40.40) 32 (32.30) 7 (7.10) 1 (1)	<u>Μέση τιμή</u> α+β : 64.50 γ: 58.50 δ+ε: 33.00	p< 0.01
8. Αξιολόγησε την υγεία σου με βάση την κλίμακα 0-100 (0: κοντά στο θάνατο, 100: εξαιρετικά)	0-100	Μέσος όρος (IQR): 67 (30)	- 0.60	p< 0.01
10. Πότε διαγνώστηκες με μυσθθένεια gravis? (χρόνια)	Ημερομηνία	Μέσος χρόνος από την στιγμή της διάγνωσης (IQR): 13 (13.50)	-0.15	0.16
11. Πάσχω από	α. Οφθαλμική μυσθθένεια β. Γενικευμένη μυσθθένεια	13 (13.10) 86 (86.90)	α: 5.90±5.40 β: 14.60±7.30	<0.01
12. Αν απαντήσατε το "β" στην προηγούμενη ερώτηση, επιλέξατε το στάδιο της	α. Πρώτο β. Δεύτερο γ. Τρίτο δ. τελικό ε. δεν ξέρω στ. δεν επιθυμώ να απαντήσω	7 (7.10) 8 (8.10) 17 (17.20) 5 (5.10) 46 (46.50) 3 (3)	α: 11.70±9.50 β: 11.50±6.60	<0.01

νόσου που βρίσκεστε			γ: 18.80±5.4 0 δ: 22.80±5.4 0	
13. Ποιο από τα ακόλουθα συμπτώματα εμφανίζετε πιο συχνά?	α. Μυϊκή αδυναμία β. βλεφαρόπτωση γ. Εύκολη κόπωση δ. Αναπνευστική δυσχέρεια ε. Διπλωπία στ. άλλο	75 (75.80) 44 (44.40) 79 (79.80) 34 (34.30) 44 (44.40) 8 (8.10)	-	-
14. Έχετε μυασθενικές κρίσεις?	α. Ναι β. όχι γ. Δεν ξέρω / δεν απαντώ	34 (34.30) 60 (60.60) 5 (5.10)	α: 17.10±6.8 0 β: 11.20±7.3 0	<0.01
15. Εάν απαντήσατε "ναι" στην προηγούμενη ερώτηση, πόσα επεισόδια κρίσεων είχατε τους τελευταίους τρεις μήνες?	α. αριθμός β. Δεν ξέρω / δεν απαντώ	0 επεισόδια: 13/34 1 επεισόδιο: 10/34 2 επεισόδια: 3/34 4 επεισόδια: 2/34 9 επεισόδια: 1/34 15 επεισόδια: 1/34 20 επεισόδια: 1/34 25 επεισόδια: 2/34 Δεν ξέρω/δεν απαντώ : 1/34	-	-
16. Παίρνετε φάρμακα για τη μυασθένεια?	α. Ναι β. όχι γ. Δεν επιθυμώ να απαντήσω	94 (94.90) 5 (5.10) -	-	-

17. Εάν απαντήσατε "ναι" στην προηγούμενη ερώτηση διαλέξατε την κατάλληλη απάντηση	α. Μόνο πυριδοστιγμίνη β. πυριδοστιγμίνη και κορτιζόνη γ. πυριδοστιγμίνη, κορτιζόνη και ανοσοκαταστολή δ. Άλλο ε. Δεν ξέρω / δεν επιθυμώ να απαντήσω	24/94 22/94 36/94 12/94 -	α: 12.00±7.6 β: 11.70±8.0 γ: 15.40±6.9 δ: 14.70±7.4 Καθόλου φάρμακα: 12.00±12.10	0.30
18. Έχετε κάποιο άλλο χρόνιο νόσημα? (>6 μήνες)	α. Ναι β. όχι γ. Δεν ξέρω/ δεν επιθυμώ να απαντήσω	54 (54.50) 38 (38.40) 7 (7.10)	α: 14.60±7.2 β: 11.50±8.2	0.05
19. Έχετε κάποιο βαθμό αναπηρίας πάνω από 50% ως αποτέλεσμα της μυασθένειας gravis?	α. Ναι β. όχι γ. Δεν επιθυμώ να απαντήσω	58 (58.60) 34 (34.30) 7 (7.10)	α. 15.70±6.5 β. 10.10±8.7	<0.01

Πίνακας 4. Συσχέτιση κλινικών στοιχείων με τη MG μεταξύ των συμμετεχόντων

8.3 MGQOL15-R

Ο μέσος όρος της βαθμολογίας που αφορά στις απαντήσεις της κλίμακας MGQoL15-R της ποιότητας ζωής των ασθενών αντιστοιχεί σε $13,5 \pm 7,70$. Οι ασθενείς που αναφέρουν καθόλου ή πολύ μικρή αλλαγή στην καθημερινή ρουτίνα τους με στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p < 0.01$) με χαμηλότερο μέσο όρο στην κλίμακα (10.80 ± 6.60) σε σύγκριση με αυτούς τους ασθενείς που ανέφεραν σημαντική δυσκολία ή αδυναμία να εκτελέσουν την καθημερινή τους ρουτίνα (20.70 ± 5.50). Επιπλέον, οι συμμετέχοντες που ανέφεραν συναισθηματική υποστήριξη κατά την διάρκεια του προηγούμενου έτους είχαν υψηλότερη βαθμολογία και ήταν στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p < 0.01$) στην κλίμακα MGQoL15-R που αφορά την ποιότητα ζωής (15.10 ± 7.60) σε σύγκριση με αυτούς που δεν είχαν την συγκεκριμένη ανάγκη (10.10 ± 6.90). Οι ασθενείς με οφθαλμική μυασθένεια (5.80 ± 5.40) ανέφερα στατιστικά χαμηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα ($p < 0.01$) όταν συγκρίνονται με τους ασθενείς που έχουν γενικευμένη μυασθένεια (14.60 ± 7.30). Οι ασθενείς που δεν παρουσιάζουν μυασθενικές κρίσεις στα πλαίσια της νόσου 11.20 ± 7.30 αναφέρεται στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p < 0,01$) σημαντικά χαμηλότερη στην κλίμακα της ποιότητας ζωής (11.20 ± 7.30) σε σύγκριση με τους ασθενείς που παρουσιάζουν μυασθενικές κρίσεις.

Συνεχίζοντας την παράθεση των αποτελεσμάτων και αναλύοντας την κλίμακα MGQoL15-R μία στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p < 0.01$, H: 22.50) που αφορά την ποιότητα ζωής, δίνοντας έμφαση στην ερώτηση για το πώς θα χαρακτηριζόταν το επίπεδο

του κάθε ασθενή σε συνάρτηση με τη MG, στον συνολικό αριθμό που ανταποκρίθηκαν οι 33 απαντούν χαρακτηριστικά «πολύ καλή» και «καλή», το 58.50 αφορά στην απάντηση «μέτρια» το επίπεδο ζωής και το 64.50 για τη «πτωχή» και «πολύ πτωχή», αντίστοιχα. Σε μια μετανάλυση αποδείχθηκε ότι υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p < 0.01$) στις συγκρίσεις μεταξύ της «πολύ καλής» και «καλής» έναντι της «μέτριας» στην συγκεκριμένη ομάδα ασθενών και ακόμη μία σύγκριση μεταξύ της «πολύ καλής» και «καλής» έναντι της «πτωχής» και της «πολύ πτωχής», στην ίδια ομάδα. Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα αποτέλεσαν μία ακόμη αρνητική απόδειξη στην σύγκριση μεταξύ της αριθμητικής αξίας και της αξιολόγησης των συμμετεχόντων του επιπέδου διαβίωσης τους (0-100) και την βαθμολογία της κλίμακας MGQoL15-R που αφορά την ποιότητα ζωής (0.60, $p < 0.01$). Όπως ήταν αναμενόμενο, οι ασθενείς που είχαν αναπηρία μεγαλύτερο από 50% με (15.70 ± 6.50) υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p < 0.01$) υψηλότερα στην κλίμακα της ποιότητας ζωής σε σύγκριση με αυτούς που δεν είχαν αναπηρία (10.10 ± 8.60). Ολοκληρώνοντας την αναφορά των αποτελεσμάτων της παρούσας ερευνητικής μελέτης αξίζει να αναφερθεί ότι οι οικονομικές προκλήσεις που προκύπτουν σε αυτούς τους ασθενείς φαίνεται να συνδέονται με στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p < 0.01$ H : 17.70) στην κλίμακα της ποιότητας ζωής, ενώ παρόμοια αποτελέσματα σχετίζονται με τα έξοδα που αφορούν αποκλειστικά και μόνο τη νόσο κι επηρεάζουν το οικονομικό τους επίπεδο, με στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p < 0.01$, F : 6.40)

υψηλότερα στην βαθμολογία της κλίμακας
MGQoL15-R, αντίστοιχα.

Κεφάλαιο 9^ο

9. Συζήτηση

Η μέτρηση της υγείας και η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με μυασθένεια gravis αποτέλεσε το αντικείμενο της παρούσας ερευνητικής μελέτης. Στα περισσότερα αυτοάνοσα νοσήματα έχει προκύψει, μέσα από τις βιβλιογραφικές πηγές, ανά τον κόσμο, ότι σημαντικό ρόλο παίζει η σωστή διάγνωση και η θεραπευτική αντιμετώπιση της πάθησης του κάθε ασθενή εξατομικευμένα αρκετές φορές αφού τροποποιείται ανάλογα με τις ανάγκες του περιστατικού. Επειδή, όμως αναφερόμαστε σε χρόνια αυτοάνοσα νοσήματα θα πρέπει να αναλογιστούμε ως επαγγελματίες υγείας την πραγματική υγεία και εάν υπάρχει ή όχι και σε ποιο στάδιο η ποιότητα ζωής των χρόνιων νοσούντων. Η διερεύνηση εξαρτάται από πολλαπλούς παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά ή θετικά στην έκβαση του τελικού αποτελέσματος. Είναι γεγονός ότι έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές ερευνητικές μελέτες στοχευμένες, ως επί το πλείστον, στη θεραπευτική αντιμετώπιση της συγκεκριμένης νόσου αλλά και της μέτρησης της ποιότητας ζωής σε άλλα κράτη μέχρι σήμερα. Για πρώτη φορά πραγματοποιείται και στην Ελλάδα, αμιγώς με πρωταγωνιστές τους ασθενείς με MG. Αν και συγκαταλέγεται στα σπάνια χρόνια νοσήματα η συγκεκριμένη πάθηση, και ίσως αυτό να αποτελεί αιτία χρονοκαθυστέρησης στην προσέγγισή της, ωστόσο οι μεταβολές και οι γρήγορες διακυμάνσεις που έχουν παρατηρηθεί, αποτέλεσαν πόλο έλξης για την περαιτέρω βελτίωση στην καθημερινότητα αυτών των ασθενών και στον Ελλαδικό χώρο.

Η απαρχή της έρευνας δόθηκε μέσω ενός συγκεκριμένου ερωτηματολογίου, όπως έχει ήδη προαναφερθεί εκτενώς και αυτό αποτέλεσε το πιο αντικειμενικό εργαλείο μέτρησης και αληθινής αποκρυπτογράφησης της ποιότητας ζωής των χρόνιων πασχόντων με μυασθένεια gravis. Στο σύνολο των ασθενών που συμμετείχαν και απάντησαν στο συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο προέκυψε ότι η μεγάλη πλειοψηφία αυτών αναφέρουν ήπιο ή σοβαρό περιορισμό στην καθημερινότητά τους, αποδεικνύοντας ότι είναι αναγκαία η φροντίδα κάποιου φροντιστή ή άλλου ατόμου που θα προσφέρει την βοήθειά του προκειμένου τα άτομα αυτά να ανταποκριθούν στις καθημερινές τους ανάγκες.^{115,127,128,129} Το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών αναφέρουν ότι δεν παρουσιάζουν μυασθενικές κρίσεις στα πλαίσια της πάθησης, εντούτοις όμως το ίδιο ποσοστό των ασθενών, που ξεπερνάει το 50% , αναφέρει κάποια μορφή αναπηρίας ως αποτέλεσμα της νόσου.

Στα πλαίσια εξαγωγής και διατύπωσης των αποτελεσμάτων της μελέτης και χρησιμοποιώντας ως οδηγό το ερωτηματολόγιο και τις απαντήσεις των πασχόντων προκύπτει ότι υπάρχουν διαφορές ανάμεσα σε αυτούς που έχουν διαγνωσθεί με οφθαλμική έναντι αυτών που έχουν γενικευμένη μυασθένεια. Οι διαφορές αυτές ανάμεσα στις δύο μορφές της νόσου παρατηρούνται κυρίως στη χαμηλή ποιότητα ζωής με αρκετούς περιορισμούς στην καθημερινότητά αυτών των ασθενών με γενικευμένη μυασθένεια ενώ παράλληλα εκδηλώνουν μεγαλύτερη ανάγκη για συναισθηματική υποστήριξη σε σχέση με αυτούς που έχουν οφθαλμική μυασθένεια. Όπως ήταν

αναμενόμενο, οι ασθενείς που αναφέρουν μυασθενικές κρίσεις έχουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με αυτούς που δεν αναφέρουν. Επίσης, αξίζει να αναφερθεί ότι ακόμη και οι πάσχοντες που έχουν καλύτερο οικονομικό προφίλ σχετιζόμενο πάντα με τη μυασθένεια παρατηρείται κακή η ποιότητα της ζωής τους.

Παλαιότερες διεθνείς ερευνητικές μελέτες σχετιζόμενες με την MG αναδεικνύουν ότι η χαμηλή ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών σχετίζεται με αυξημένες ανάγκες και υποστήριξη τόσο σε συναισθηματικό όσο και σε οικονομικό αλλά και σε φαρμακευτικό επίπεδο.^{130,131,132} Η κλίμακα MGQOL15-R στο ερωτηματολόγιο σχετίζονται άμεσα με την καθημερινή πρακτική των ασθενών και την συσχέτιση με τις προσπάθειες τους με τη συγκεκριμένη νόσο.^{133,134} Πιο συγκεκριμένα, οι συγγραφείς / νευρολόγοι μέσα από τις μελέτες σε αυτούς τους ασθενείς συγκεντρώνουν πληροφορίες παρατηρώντας τους ενδεδειγμένα, έχοντας επαφή ανά τακτά χρονικά διαστήματα, μελετώντας τις υπόλοιπες έρευνες γύρω από την ασθένεια και συγκρίνοντας τις μελέτες αυτές στους ασθενείς με MG, στην κλινική πράξη.^{135,136,137} Ο μέσος όρος της βαθμολογίας της κλίμακας MGQOL15-R 13.50 ± 7.70 που προκύπτει από την δική μας έρευνα είναι σχεδόν ίδια με προηγούμενες μελέτες που χρησιμοποίησαν ως ερευνητικό εργαλείο το ίδιο ερωτηματολόγιο.

Η συσχέτιση μεταξύ της μυασθένειας και της συμπεριφοράς των ασθενών αποτυπώνεται βιβλιογραφικά κι αυτό αποφαίνεται σε διάφορες ερευνητικές μελέτες που η κακή ποιότητα ζωής συνδέεται άμεσα με καταθλιπτικά σύνδρομα που

αναφέρουν οι ίδιοι.^{138,139,140} Στην παρούσα έρευνα αυτό αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης που συνεπάγεται με κακή ποιότητα ζωής των ασθενών που εκφράζουν μεγάλη ανάγκη ψυχολογικής υποστήριξης (μέσος όρος MGQOL15-R 15.10 ± 7.60) έναντι των ασθενών που δεν εκφράζουν μεγάλη ανάγκη ψυχολογικής υποστήριξης, (μέσος MGQOL15-R, 10.10 ± 6.90) αντίστοιχα. Οι επαγγελματίες υγείας που βρίσκονται κοντά στους συγκεκριμένους ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν σοβαρά υπόψιν αυτές τις ψυχολογικές παραμέτρους. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς με γενικευμένη μυασθένεια παρουσιάζουν πολύ χειρότερη ποιότητα ζωής, όπως ήταν αναμενόμενο, σε σχέση με τους ασθενείς που έχουν οφθαλμική μυασθένεια, όπως έχει ήδη αναφερθεί. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η ερευνητική μελέτη από την Κίνα, στην οποία γίνεται αναφορά και συσχέτιση του γυναικείου φύλου και της αναφοράς των γυναικών στην κακή ποιότητα ζωής τους. Οι συγγραφείς βασιζόμενοι σε αυτό το αποτέλεσμα το αποδίδουν άμεσα σε πολλούς ορμονικούς και φαρμακοκινητικούς παράγοντες ως πιθανή αιτιολογία.^{140,141} Η εξαγωγή τέτοιου αποτελέσματος δεν προέκυψε στην δική μας έρευνα.

Στην παρούσα ερευνητική προσπάθεια, όπως και σε προηγούμενες μεγάλες μελέτες αντίστοιχα, σπουδαίος αριθμός ασθενών με MG αναφέρει σημαντικά αποτελέσματα τόσο στο οικονομικό προφίλ τους όσο και στην ανεργία που οδηγούνται οι ίδιοι ως συνέπεια της νόσου, άλλο ένα γεγονός που συμβάλλει στην κακή ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών. Μέσα από την έρευνα μας φαίνεται ότι τα αποτελέσματα συνάδουν με άλλες μελέτες που οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν διαφορετικά

ερωτηματολόγια. Πιο συγκεκριμένα, όπως έχει προαναφερθεί η κρισιμότητα των συμπτωμάτων αλλά και η συχνότητα των μυασθενικών κρίσεων σχετίζονται άμεσα με την κακή ποιότητα ζωής, όπως προκύπτει σε ερωτηματολόγιο (SF-36), το οποίο πραγματεύεται και άλλες παραμέτρους.^{142,143} Επίσης, στην δική μας μελέτη συμπεριλαμβάνεται το οικονομικό κόστος που προκύπτει εξαιτίας της νόσου, σε αντίθεση με άλλες στις οποίες δεν έχει τονισθεί αυτή η παράμετρος για αυτούς τους ασθενείς. Αυτό που προκύπτει στις μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει το (SF -36) ερωτηματολόγιο είναι ότι οι ασθενείς με MG που έχουν υψηλές δαπάνες σχετικά με τη νόσο αναφέρουν χειρότερη βαθμολογία στην αξιολόγηση της ποιότητας της ζωής τους.

Επιπροσθέτως, αξίζει να αναφερθούμε σε ορισμένους περιορισμούς που παρατηρούνται στη μελέτη και είναι σημαντικό να αναφερθούν. Το δείγμα των ασθενών με MG ήταν μικρό αν συγκριθεί με άλλα κράτη που έχουν και μεγαλύτερο πληθυσμό.^{68,135,141} Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα αποτυπώνουν ακριβώς την πραγματικότητα στον Ελλαδικό χώρο. Επιπλέον, τα δεδομένα συγκεντρώθηκαν διαδικτυακά μέσω του συλλόγου Μυασθενών Ελλάδος και όχι από ασθενείς που νοσηλεύονται ή είχαν νοσηλεία παλαιότερα, συνεπώς και δεν υπήρξαν περισσότερες κλινικές πληροφορίες σχετικά με τους συμμετέχοντες. Συνεπώς, δεν υπήρχε η δυνατότητα συλλογής ατομικού αναμνηστικού ιστορικού, ή κλινικών πληροφοριών πιο ειδικών για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά. Άλλος ένας παράγοντας που πιθανά να προκάλεσε κάποιες μορφές δυσκολίας ήταν ο τρόπος διεξαγωγής της έρευνας, που ήταν αμιγώς

διαδικτυακός , ώστε κάποιιοι από τους ερωτηθέντες να μην ήταν εξοικειωμένοι με την παρούσα διαδικασία , είτε λόγω ηλικίας, είτε γιατί δεν είχαν εύκολη πρόσβαση στο διαδίκτυο.

Εν κατακλείδι, η ερευνητική μας μελέτη δεν συμπεριελάμβανε στοιχεία που να αφορούσαν διαχρονική εκτίμηση και πρόοδο ή ύφεση της κλινικής εικόνας της πάθησης για τον κάθε ασθενή εξατομικευμένα ή συνολικά.

Συμπεράσματα

Συνοπτικά, η παρούσα ερευνητική μελέτη αποδεικνύει τον υψηλό βαθμό δυσκολίας στην καθημερινότητα των ασθενών με MG συνυπολογίζοντας την κρισιμότητα της κλινικής τους κατάστασης. Η χρήση του ερωτηματολογίου MGQOL15-R αποτελεί ένα πολύ χρήσιμο και αποτελεσματικό κλινικό και ερευνητικό εργαλείο για την αξιολόγηση και την παρακολούθηση των μυασθενών. Η συνεχής προσπάθεια αποδεικνύει την βελτίωση της ιατρικής, φαρμακευτικής και κοινωνικής διαχείρισης με την συμβολή συγκεκριμένων μέσων αντιμετώπισης, ώστε να επιτευχθεί αξιόλογη βελτίωση στην ποιότητα της ζωής των ασθενών με MG.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Soltys, J., Kusner, L.L., Young, A., Richmonds, C., Hatala, D., Gong, B., Shanmugavel, V., Kaminski, H.J., 2009. Novel complement inhibitor limits severity of experimentally myasthenia gravis. *Ann Neurol* 65, 67-75.
2. Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet* 1934; 223(5779):1200–1.
3. Grob D, Brunner N, Namba T, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;37(2):141–9.
4. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, et al. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2010; 10:46. [PubMed: 20565885]
5. Pascuzzi, R.M., 1994. The history of myasthenia gravis. *Neurol Clin* 12, 231-242.
6. Phillips, L.H., 2nd, 2003. The epidemiology of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 998, 407-412.
7. Proudfoot A The early toxicology of physostigmine: a tale of beans, great men and egos. *Toxicol Rev* 2006;25(2):99–138. [PubMed: 16958557]
8. Walker MB. The James Lind Library: treatment of myasthenia with Physostigmine. Video of original Mary Walker patient treated with physostigmine. 1934 Available at: <http://www.jameslindlibrary.org/walker-mb-1934/>. Accessed June 13, 2017.
9. Walker M Case showing the effect of prostigmin on myasthenia gravis. *Proc R Soc Med* 1935; 28:759–61.
10. Osserman KE, Teng P, Kaplan LI. Studies in myasthenia gravis; preliminary report on therapy with

- mestinon bromide. *J Am Med Assoc* 1954;155(11):961–5. [PubMed: 13162833]
11. Schwab RS, Timberlake WH. Pyridostigmin (mestinon) in the treatment of myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1954;251(7):271–2. [PubMed: 13185412]
12. Tether JE. Mestinon in myasthenia gravis; preliminary report. *Dis Nerv Syst* 1954;15(8):227–31. [PubMed: 13191272]
13. Mygland, A., Vincent, A., Newsom-Davis, J., Kaminski, H., Zorzato, F., Agius, M., Gilhus, N.E., Aarli, J.A., 2000. Autoantibodies in thymoma-associated myasthenia gravis with myositis or neuromyotonia. *Arch Neurol* 57, 527-531
14. Westerberg MR, Magee KR. Mestinon in the treatment of myasthenia gravis. *Neurology* 1954;4(10):762–72. [PubMed: 13214277]
15. Hatanaka Y, Hemmi S, Morgan MB, et al. Nonresponsiveness to anticholinesterase agents in patients with MuSK-antibody-positive MG. *Neurology* 2005; 65(9):1508–9.
16. Pasnoor M, Wolfe GI, Nations' S, et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve* 2010;41(3):370–4. [PubMed: 19882635]
17. VanderPluym J, Vajsar J, Jacob FD, et al. Clinical characteristics of pediatric myasthenia: a surveillance study. *Pediatrics* 2013;132(4):e939–944. [PubMed: 24019417]
18. Kupersmith MJ, Ying G. Ocular motor dysfunction and ptosis in ocular myasthenia gravis: effects of treatment. *Br J Ophthalmol* 2005;89(10):1330–4. [PubMed: 16170126]
19. Mittal MK, Barohn RJ, Pasnoor M, et al. Ocular myasthenia gravis in an academic neuro-

- ophthalmology clinic: clinical features and therapeutic response. *J Clin Neuromuscul Dis* 2011;13(1):46–52. [PubMed: 22361625]
20. Warmolts JR, Engel WK. Benefit from alternate-day prednisone in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1972;286(1):17–20. [PubMed: 4331158]
18. Jenkins RB. Treatment of myasthenia gravis with prednisone. *Lancet* 1972; 1(7754):765–7. [PubMed: 4111245]
21. Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984;15(3):291–8. [PubMed: 6721451]
22. Benatar M, McDermott MP, Sanders DB, et al. Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthenia (EPITOME): a randomized, controlled trial. *Muscle Nerve* 2016;53(3):363–9. [PubMed: 26179124]
23. Lindberg C, Andersen O, Lefvert AK. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study. *Acta Neurol Scand* 1998;97(6):370–3. [PubMed: 9669469]
24. Sideris, S., Lagoumintzis, G., Kordas, G., Kostelidou, K., Sotiriadis, A., Poulas, K., Tzartos, S.J., 2007. Isolation and functional characterization of anti-acetylcholine receptor subunit-specific autoantibodies from myasthenic patients: receptor loss in cell culture. *J Neuroimmunol* 189, 111-117.
25. Shigemoto, K., Kubo, S., Jie, C., Hato, N., Abe, Y., Ueda, N., Kobayashi, N., Kameda, K., Mominoki, K., Miyazawa, A., Ishigami, A., Matsuda, S., Maruyama, N., 2008. Myasthenia gravis experimentally induced with muscle-specific kinase. *Ann N Y Acad Sci* 1132, 93-98.

26. Seybold ME, Drachman DB. Gradually increasing doses of prednisone in myasthenia gravis. Reducing the hazards of treatment. *N Engl J Med* 1974;290(2):81–4.
27. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71(6):394–9.
28. Benatar M, Kaminski HJ. Evidence report: the medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;68(24):2144–9.
29. Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2003;60(2):243–8.
30. Monsul NT, Patwa HS, Knorr AM, et al. The effect of prednisone on the progression from ocular to generalized myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2004;217(2):131–3.
31. Barohn RD, Dimachkie MM. Immunomodulatory therapies in myasthenia gravis In: Mazia C, editor. *Myasthenia gravis y trastornos relacionados*. Buenos Aires (Argentina): Editorial Inter-Medica; 2017 p. 273–88.
32. Mertens HG, Hertel G, Reuther P, et al. Effect of immunosuppressive drugs (azathioprine). *Ann N Y Acad Sci* 1981; 377:691–9.
33. Witte AS, Cornblath DR, Parry GJ, et al. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1984;15(6):602–5.
34. Liu C, Gui M, Cao Y, et al. Tacrolimus improves symptoms of children with myasthenia gravis

refractory to prednisone. *Pediatr Neurol* 2017;77:42–7.

35. De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, et al. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002; 26(1):31–6.

36. Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA. Treatment of refractory myasthenia: “rebooting” with high-dose cyclophosphamide. *Ann Neurol* 2003;53(1):29–34.

37. Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W, et al. Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review. *Muscle Nerve* 2017;56(2):185–96.

38. Zaja F, Russo D, Fuga G, et al. Rituximab for myasthenia gravis developing after bone marrow transplant. *Neurology* 2000;55(7):1062–3.

39. Vander Heiden JA, Stathopoulos P, Zhou JQ, et al. Dysregulation of B cell repertoire formation in myasthenia gravis patients revealed through deep sequencing. *J Immunol* 2017;198(4):1460–73. [PubMed: 28087666]

40. Collongues N, Casez O, Lacour A, et al. Rituximab in refractory and nonrefractory myasthenia: a retrospective multicenter study. *Muscle Nerve* 2012; 46(5):687–91.

41. Hain B, Jordan K, Deschauer M, et al. Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab. *Muscle Nerve* 2006;33(4):575–80.

42. Diaz-Manera J, Martinez-Hernandez E, Querol L, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012;78(3):189–93.

43. Romi, F., Gilhus, N.E., Aarli, J.A., 2005. Myasthenia gravis: clinical, immunological, and

therapeutic advances. *Acta Neurol Scand* 111, 134-141.

44. Roxanis, I., Micklem, K., Willcox, N., 2001. True epithelial hyperplasia in the thymus of early-onset myasthenia gravis patients: implications for immunopathogenesis. *J Neuroimmunol* 112, 163-173

45. Ruff, R.L., Lennon, V.A., 2008. How myasthenia gravis alters the safety factor for neuromuscular transmission. *J Neuroimmunol* 201-202, 13-20.

46. Richman, D.P., Agius, M.A., 2003. Treatment principles in the management of autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 998, 457-472.

47. Poulas, K., Tsibri, E., Papanastasiou, D., Tsouloufis, T., Marinou, M., Tsantili, P., Papapetropoulos, T., Tzartos, S.J., 2000. Equal male and female incidence of myasthenia gravis. *Neurology* 54, 1202-1203.

48. Psaridi-Linardaki, L., Trakas, N., Mamalaki, A., Tzartos, S.J., 2005. Specific immunoadsorption of the autoantibodies from myasthenic patients using the extracellular domain of the human muscle acetylcholine receptor alpha-subunit. Development of an antigen-specific therapeutic strategy. *J Neuroimmunol* 159, 183- 191.

49. Papapetropoulos, T.H., Ellul, J., Tsibri, E., 2003. Development of generalized myasthenia gravis in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 60, 1491-1492.

50. Rowin, J., 2008. Etanercept treatment in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1132, 300- 304.

49. Romi, F., Gilhus, N.E., Aarli, J.A., 2004. [Thymectomy and muscle antibodies in myasthenia gravis]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 124, 629-631.

51. Papapetropoulos, T.H., Ellul, J., Tsibri, E., 2003. Development of generalized myasthenia gravis in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 60, 1491-1492
52. Niks, E.H., Kuks, J.B., Roep, B.O., Haasnoot, G.W., Verduijn, W., Ballieux, B.E., De Baets, M.H., Vincent, A., Verschuuren, J.J., 2006. Strong association of MuSK antibodypositive myasthenia gravis and HLA-DR14-DQ5. *Neurology* 66, 1772-1774.
53. Mantegazza, R., Baggi, F., Bernasconi, P., Antozzi, C., Confalonieri, P., Novellino, L., Spinelli, L., Ferro, M.T., Beghi, E., Cornelio, F., 2003. Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy and extended transsternal thymectomy (T-3b) in nonthymomatous myasthenia gravis patients: remission after 6 years of follow-up. *J Neurol Sci* 212, 31-36.
54. Lindstrom, J.M., Seybold, M.E., Lennon, V.A., Whittingham, S., Duane, D.D., 1976b. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 26, 1054-1059.
55. Lindstrom, J., Luo, J., Kuryatov, A., 2008. Myasthenia gravis and the tops and bottoms of AChRs: antigenic structure of the MIR and specific immunosuppression of EAMG using AChR cytoplasmic domains. *Ann N Y Acad Sci* 1132, 29-41.
56. Lindstrom, J., 2004. Is "seronegative" MG explained by autoantibodies to MuSK? *Neurology* 62, 1920-1921.
57. Lindstrom, J., 2008. 'Seronegative' myasthenia gravis is no longer seronegative. *Brain* 131, 1684-1685.

58. Kostelidou, K., Trakas, N., Zouridakis, M., Bitzopoulou, K., Sotiriadis, A., Gavra, I., Tzartos, S.J., 2006. Expression and characterization of soluble forms of the extracellular domains of the beta, gamma and epsilon subunits of the human muscle acetylcholine receptor. *FEBS J* 273, 3557-3568.
59. Kuks, J.B., Das, P.C., 1998. Plasma exchange in myasthenia gravis. *Int J Artif Organs* 21, 188-191.
60. Leite, M.I., Jacob, S., Viegas, S., Cossins, J., Clover, L., Morgan, B.P., Beeson, D., Willcox, N., Vincent, A., 2008. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain* 131, 1940-1952.
61. Jaretzki, A., 3rd, Barohn, R.J., Ernstoff, R.M., Kaminski, H.J., Keeseey, J.C., Penn, A.S., Sanders, D.B., 2000. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 55, 16-23.
62. Kalamida, D., Poulas, K., Avramopoulou, V., Fostieri, E., Lagoumintzis, G., Lazaridis, K., Sideri, A., Zouridakis, M., Tzartos, S.J., 2007. Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Structure, function and pathogenicity. *FEBS J* 274, 3799- 3845.
63. Hoch, W., McConville, J., Helms, S., Newsom-Davis, J., Melms, A., Vincent, A., 2001. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 7, 365-368.
64. Howard, F.M., Jr., Lennon, V.A., Finley, J., Matsumoto, J., Elveback, L.R., 1987. Clinical correlations of antibodies that bind, block, or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 505, 526-538.

65. Giraud, M., Vandiedonck, C., Garchon, H.J., 2008. Genetic factors in autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1132, 180-192.
66. Ghazanfari, N., Fernandez, K.J., Murata, Y., Morsch, M., Ngo, S.T., Reddel, S.W., Noakes, P.G., Phillips, W.D. 2011, Muscle specific kinase: organiser of synaptic membrane domains. *Int J Biochem Cell Biol* 43, 295-298.
67. Drachman, D.B., McIntosh, K.R., Yang, B., 1998. Factors that determine the severity of experimental myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 841, 262-282.
68. Drachman, D.B., Adams, R.N., Hu, R., Jones, R.J., Brodsky, R.A., 2008. Rebooting the immune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1132, 305-314.
69. Dalakas, M.C., 2008. B cells as therapeutic targets in autoimmune neurological disorders. *Nat Clin Pract Neurol* 4, 557-567.
70. Dalakas, M.C., 2004a. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA* 291, 2367-2375.
71. Conti-Fine, B.M., Milani, M., Kaminski, H.J., 2006. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 116, 2843-2854.
72. Cole, R.N., Reddel, S.W., Gervasio, O.L., Phillips, W.D., 2008. Anti-MuSK patient antibodies disrupt the mouse neuromuscular junction. *Ann Neurol* 63, 782-789.
73. Chan, K.H., Lachance, D.H., Harper, C.M., Lennon, V.A., 2007. Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 36, 651-658.

74. Aragonés, J.M., Bolibar, I., Bonfill, X., Buñill, E., Mummany, A., Alonso, F., Illa, I., 2003. Myasthenia gravis: a higher-than-expected incidence in the elderly. *Neurology* 60, 1024-1026.
75. Batocchi, A.P., Evoli, A., Di Schino, C., Tonali, P., 2000. Therapeutic apheresis in myasthenia gravis. *Ther Apher* 4, 275-279.
76. Boneva, N., Hamra-Amitay, Y., Wirguin, I., Brenner, T., 2006. Stimulated-single fiber electromyography monitoring of anti-sense induced changes in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Neurosci Res* 55, 40-44.
77. Farrugia, M.E., Vincent, A. 2010. Autoimmune mediated neuromuscular junction defects. *Curr Opin Neurol* 23, 489-495.
78. Fostieri, E., Tzartos, S.J., Berrih-Aknin, S., Beeson, D., Mamalaki, A., 2005. Isolation of potent human Fab fragments against a novel highly immunogenic region on human muscle acetylcholine receptor which protect the receptor from myasthenic autoantibodies. *Eur J Immunol* 35, 632-643.
79. Farrugia, M.E., Bonifati, D.M., Clover, L., Cossins, J., Beeson, D., Vincent, A., 2007. Effect of sera from AChR-antibody negative myasthenia gravis patients on AChR and MuSK in cell cultures. *J Neuroimmunol* 185, 136-144.
80. Franciotta, D., Martino, G., Brambilla, E., Zardini, E., Locatelli, V., Bergami, A., Tinelli, C., Desina, G., Cosi, V., 1999. TE671 cell-based ELISA for anti-acetylcholine receptor antibody determination in myasthenia gravis. *Clin Chem* 45, 400-405.
81. Gajdos, P., Chevret, S., Clair, B., Tranchant, C., Chastang, C., 1998. Plasma exchange and intravenous

- immunoglobulin in autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 841, 720-726.
82. Hutchinson , W.P., McHugh J, Gorman G, O'Riordan S, Connolly S, Hager H, Yu P, Becker CM, Vincent A, 2008. Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: a novel glycine receptor antibody. *Neurology*, 71, 1291-1292.
83. Lennon, V.A., Kryzer, T.J., Griesmann, G.E., O'Suilleabhain, P.E., Windebank, A.J., Woppmann, A., Miljanich, G.P., Lambert, E.H., 1995. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 332, 1467-1474.
84. McConville, J., Vincent, A., 2002. Diseases of the neuromuscular junction. *Curr Opin Pharmacol* 2, 296-301.
85. Rowin, J., 2008. Etanercept treatment in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1132, 300- 304.
86. Ruff, R.L., Lennon, V.A., 2008. How myasthenia gravis alters the safety factor for neuromuscular transmission. *J Neuroimmunol* 201-202, 13-20.
87. Melms, A., Nicolle, M.W., Solomons, N., Richman, D.P., 2008. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 71, 400-406.
88. Schwendimann, R.N., Burton, E., Minagar, A., 2005. Management of myasthenia gravis. *Am J Ther* 12, 262-268.
89. Skeie, G.O., Apostolski, S., Evoli, A., Gilhus, N.E., Hart, I.K., Harms, L., Hilton-Jones, D., Melms, A., Verschuuren, J., Horge, H.W., 2006b. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 13, 691-699.

90. Soltys, J., Kusner, L.L., Young, A., Richmonds, C., Hatala, D., Gong, B., Shanmugavel, V., Kaminski, H.J., 2009. Novel complement inhibitor limits severity of experimentally myasthenia gravis. *Ann Neurol* 65, 67-75.
91. Sophianos, D., Tzartos, S.J., 1989. Fab fragments of monoclonal antibodies protect the human acetylcholine receptor against antigenic modulation caused by myasthenic sera. *J Autoimmun* 2, 777-789.
92. Tada, M., Shimohata, T., Oyake, M., Igarashi, S., Onodera, O., Naruse, S., Tanaka, K., Tsuji, S., Nishizawa, M., 2006. Long-term therapeutic efficacy and safety of low-dose tacrolimus (FK506) for myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 247, 17-20.
93. Tindall, R.S., 1980. Humoral immunity in myasthenia gravis: effect of steroids and thymectomy. *Neurology* 30, 554-557.
94. Voltz, R., Hohlfeld, R., Fateh-Moghadam, A., Witt, T.N., Wick, M., Reimers, C., Siegele, B., Wekerle, H., 1991. Myasthenia gravis: measurement of anti-AChR autoantibodies using cell line TE671. *Neurology* 41, 1836-1838.
95. Zisimopoulou, P., Lagoumintzis, G., Kostelidou, K., Bitzopoulou, K., Kordas, G., Trakas, N., Poulas, K., Tzartos, S.J., 2008. Towards antigen-specific apheresis of pathogenic autoantibodies as a further step in the treatment of myasthenia gravis by plasmapheresis. *J Neuroimmunol* 201-202, 95-103.
96. Kostelidou, K., Trakas, N., Zouridakis, M., Bitzopoulou, K., Sotiriadis, A., Gavra, I., and Tzartos, S. J. (2006) Expression and characterization of soluble forms of the extracellular domains of the beta, gamma and epsilon subunits of the human muscle acetylcholine receptor, *FEBS J* 273, 3557-3568.

97. Tzartos, S. J., Bitzopoulou, K., Gavra, I., Kordas, G., Jacobson, L., Kostelidou, K., Lagoumintzis, G., Lazos, O., Poulas, K., Sideris, S., Sotiriadis, A., Trakas, N., and Zisimopoulou, P. (2008) Antigen-specific apheresis of pathogenic autoantibodies from myasthenia gravis sera, *Myasthenia Gravis and Related Disorders: 11th International Conference 1132*, 291-299.
98. Zisimopoulou, P., Lagoumintzis, G., Kostelidou, K., Bitzopoulou, K., Kordas, G., Trakas, N., Poulas, K., and Tzartos, S. J. (2008) Towards antigen-specific apheresis of pathogenic autoantibodies as a further step in the treatment of myasthenia gravis by plasmapheresis, *J Neuroimmunol 201-202*, 95-103.
99. Kostelidou, K., Trakas, N., Gavra, I., Sotiriadis, A., and Tzartos, S. (2005) Towards an antigen-specific therapy for myasthenia gravis: Immunoabsorption of antiacetylcholine receptor antibodies by the use of recombinant extracellular receptor domains, *European Journal of Neurology 12*, 28-28.
100. Trakas, N., and Tzartos, S. J. (2001) Conjugation of acetylcholine receptorprotecting Fab fragments with polyethylene glycol results in a prolonged half-life in the circulation and reduced immunogenicity, *J Neuroimmunol 120*, 42-49.
101. Valko P, Bassetti C, Bloch K, Held U, Baumann C. Validation of the Fatigue Severity Scale in a Swiss Cohort. *Sleep*.2008; 31(11):1601-1607.
102. Bourdin A, Schlupe M, Bugnon O, Berger J. Promoting transitions of care, safety, and medication adherence for patients taking fingolimod in community pharmacies. *Am J Health Syst Pharm*. 201976(15):1150– 57.

103. Dunand M, Botez SA, Borruat FX, Roux-Lombard P, Spertini F, Kuntzer T. Unsatisfactory outcomes in myasthenia gravis: influence by care providers. *J Neurol*. 2010; 257:338–43.
104. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB, Muscle SG. Less is more, or almost as much: a 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008; 38:957–63.
105. Burns TM, Grouse CK, Conaway MR, Sanders DB. mg c, mg-qol15 study g. Construct and concurrent validation of the MG-QOL15 in the practice setting. *Muscle Nerve*. 2010; 41:219–26.
106. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology*. 1998; 50:1778–83.
107. Philippe G, Sylvie C, Bernard C, Christine T, Claude C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 1997; 41:789–96.
108. Boldingh MI, Dekker L, Maniaol AH, et al. An up-date on health-related quality of life in myasthenia gravis -results from population-based cohorts. *Health Qual Life Outcomes*. 2015; 13:115.
109. Paul RH, Nash JM, Cohen RA, Gilchrist JM, Goldstein JM. Quality of life and well-being of patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2001; 24:512–6.
110. Winter Y, Schepelmann K, Spottke AE, et al. Healthrelated quality of life in ALS, myasthenia gravis and facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Neurol*. 2010; 257:1473–1481.

111. Martinez-Lapiscina EH, Erro ME, Ayuso T, et al. Myasthenia gravis: sleep quality, quality of life, and disease severity. *Muscle Nerve*. 2012; 46:174–180.
112. Drachman DB. Myasthenia gravis. *Semin Neurol*. 2016; 36:419–424.
113. Burns, T.M.; Sadjadi, R.; Utsugisawa, K.; Gwathmey, K.G.; Joshi, A.; Jones, S.; Bril, V.; Barnett, C.; Guptill, J.T.; Sanders, D.B.; et al. International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. *Muscle Nerve* 2016, 54, 1015–1022.
114. Lee, I.; Kaminski, H.J.; Xin, H.; Cutter, G. Gender and quality of life in myasthenia gravis patients from the myasthenia gravis foundation of America registry. *Muscle Nerve* 2018, 58, 90–98.
115. Twork, S.; Wiesmeth, S.; Klewer, J.; Pöhlau, D.; Kugler, J. Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. *Health Qual. Life Outcomes* 2010, 11, 129.
116. Raggi, A.; Leonardi, M.; Mantegazza, R.; Casale, S.; Fioravanti, G. Social support and self-efficacy in patients with Myasthenia Gravis: A common pathway towards positive health outcomes. *Neurol. Sci.* 2010, 31, 231–235.
117. Barnett, C.; Wilson, G.; Barth, D.; Katzberg, H.D.; Bril, V. Changes in quality of life scores with intravenous immunoglobulin or plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2013, 84, 94–97.
118. Mullins, L.L.; Carpentier, M.Y.; Paul, R.H.; Sanders, D.B.; McDermott, M.; Thornton, C.; Tawil, R.; Barohn, R.J.; Group, M.S. Disease-specific

- measure of quality of life for myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008, 38, 947–956.
119. Padua, L.; Evoli, A.; Aprile, I.; Caliandro, P.; Mazza, S.; Padua, R.; Tonali, P. Health-related quality of life in patients with myasthenia gravis and the relationship between patient-oriented assessment and conventional measurements. *Neurol. Sci.* 2001, 22, 363–369.
120. Rostedt, A.; Padua, L.; Stålberg, E.V. Correlation between regional myasthenic weakness and mental aspects of quality of life. *Eur. J. Neurol.* 2006, 13, 191–193.
121. Wolfe, G.I.; Herbelin, L.; Nations, S.P.; Foster, B. Bryan, W.W. Barohn, R.J. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology* 1999, 52, 1487–1489.
122. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016 Dec 29;375(26):2570–81.
123. Deenen JCW, Horlings CGC, Verschuuren JGM, Verbeek ALM, van Engelen BGM. The Epidemiology of Neuromuscular Disorders: A Comprehensive Overview of the Literature. *Journal of Neuromuscular Diseases.* 2015 Jan 1;2(1):73–85.
124. Chen J, Tian DC, Zhang C, Li Z, Zhai Y, Xiu Y, et al. Incidence, mortality, and economic burden of myasthenia gravis in China: A nationwide population-based study. *The Lancet Regional Health – Western Pacific* [Internet]. 2020 Dec 1 cited 2023 Mar 13];5.
125. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. international consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology.* 2016 Jul 26;87(4):419–25.
126. Burns TM, Sadjadi R, Utsugisawa K, Gwathmey KG, Joshi A, Jones S, et al. International clinimetric

evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. *Muscle Nerve*. 2016 Dec;54(6):1015–22.

127. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: Report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value in Health*. 2005;8(2):94–104.

128. Lehnerer S, Jacobi J, Schilling R, Grittner U, Marbin D, Gerischer L, et al. Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective. *J Neuro* 2022;269(6):3050–63.

129. Szczudlik P, Sobieszczuk E, Szyluk B, Lipowska M, Kubiszewska J, Kostera-Pruszczyk A. Determinants of Quality of Life in Myasthenia Gravis Patients. *Front Neurol*. 2020 Sep 23; 11:553626.

130. Zhang HY, Xie WF, Zhang JS, Yang GL. Assessment of The Quality of Life in Chinese Myasthenia Gravis Patients. *Value in Health*. 2015 May 1;18(3): A155.

131. Saccà F, Barnett C, Vu T, Peric S, Phillips GA, Zhao S, et al. Efgartigimod improved health-related quality of life in generalized myasthenia gravis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (ADAPT). *J Neurol*. 2023 Jan 4;

132. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB, Muscle Study Group. Less is more, or almost as much: a 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008 Aug;38(2):957–63.

133. Gelinis D, Parvin-Nejad S, Phillips G, Cole C, Hughes T, Silvestri N, et al. The humanistic burden of

- myasthenia gravis: A systematic literature review. *Journal of the Neurological Sciences* [Internet]. 2022 Jun 15 [cited 2023 Mar 12];437. Available from: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(22\)00130-7/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(22)00130-7/fulltext)
134. Barnett C, Wilson G, Barth D, Katzberg HD, Bril V. Changes in quality-of-life scores with intravenous immunoglobulin or plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Jan;84(1):94–7.
135. Martínez-Lapiscina EH, Erro ME, Ayuso T, Jericó I. Myasthenia gravis: sleep quality, quality of life, and disease severity. *Muscle Nerve*. 2012 Aug;46(2):174–80.
136. Howard JF, Barohn RJ, Cutter GR, Freimer M, Juel VC, Mozaffar T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2013 Jul;48(1):76–84.
137. Contreras JP, Salinas R, Vidal C, Hoffmeister L, Wolfe GI, Cea G. Validation of Spanish version of 15-item myasthenia gravis quality-of-life questionnaire. *Acta Neurol Scand*. 2021 Nov;144(5):546–52.
138. Alanazy MH, Abuzinadah AR, Muayqil T. Translation and validation of the arabic version of the revised 15-item myasthenia gravis quality-of-life questionnaire. *Muscle Nerve*. 2018 Apr;57(4):581–5.
139. Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, Kabasawa C, Suzuki Y, et al. The MG-QOL15 Japanese version: validation and associations with clinical factors. *Muscle Nerve*. 2012 Aug;46(2):166–73.
140. Alanazy MH, Binabbad RS, Alromaih NI, Almansour RA, Alanazi SN, Alhamdi MF, et al.

Severity and depression can impact quality of life in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2020 Jan;61(1):69–73.

141. Dong D, Chong MK Chun, Wu Y, Kaminski H, Cutter G, Xu X, et al. Gender differences in quality of life among patients with myasthenia gravis in China. *Health Qual Life Outcomes*. 2020 Sep 3; 18:296.

142. Nagane Y, Murai H, Imai T, Yamamoto D, Tsuda E, Minami N, et al. Social disadvantages associated with myasthenia gravis and its treatment: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open*. 2017 Feb 23;7(2): e013278.

143. Kulkantrakorn K, Sawanyawisuth K, Tiamkao S. Factors correlating quality of life in patients with myasthenia gravis. *Neurol Sci*. 2010 Oct;31(5):571–3.

Abstract

Objective: The aim of the current study was to evaluate the quality of life (QoL) of patients with myasthenia gravis (MG) in Greece.

Methods: We utilized an electronically distributed survey, which included the MG-QoL15R questionnaire, to study the QoL of adult patients enrolled in the Hellenic Myasthenia Gravis Association registry.

Results: Overall, 99 valid responses were submitted. The median age (interquartile range) of the participants was 48.50 (13.50) years and 76.80% were females. Around one third of the patients mentioned that they could not work or changed jobs after their diagnosis with MG (28.30%) and that they face severe restriction of their everyday activities (26.30%). The mean \pm standard deviation (SD) MGQoL15-R score was 13.50 ± 7.70 . A lower QoL was reported by patients with important restriction of everyday activities ($p < 0.01$), by patients with more pronounced need of emotional support ($p < 0.01$) and by patients with generalized MG ($p < 0.01$). Those with myasthenic crises also reported lower QoL ($p < 0.01$).

Conclusion: We report, for the first time in the Greek population using the MG-QoL15R questionnaire, that patients with MG report an affected QoL. Further work should be done to incorporate the routine evaluation of QoL in the care of patients with MG.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΠΡΟΣΚΛΗΣΗΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΤΗΝ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Καλείστε να συμμετέχετε σε μία έρευνα που πραγματοποιείται στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος « Ηγεσία, Καινοτομία και Πολιτικές Αξίας στην Υγεία » από το Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής. Ο τίτλος της έρευνας είναι « *Αξιολόγηση και μέτρηση της ποιότητας ζωής σε χρόνιους πάσχοντες με Μυασθένεια gravis* ».

Μπορείτε να επιλέξετε να συμμετέχετε ή όχι στην παρούσα έρευνα. Η συμμετοχή σας στην έρευνα είναι εθελοντική και μπορείτε να αποχωρήσετε οποιαδήποτε στιγμή χωρίς καμία συνέπεια. Μπορείτε, επίσης, να αρνηθείτε να απαντήσετε σε οποιοδήποτε ερωτήσεις εάν δεν επιθυμείτε να απαντήσετε.

Ο ερευνητής και το Πανεπιστήμιο δεσμεύεται να τηρεί πλήρη εμπιστευτικότητα για όλες τις πληροφορίες που θα αποκτηθούν στο πλαίσιο της συγκεκριμένης έρευνας. Τα δεδομένα θα φυλάσσονται με ευθύνη του ερευνητή. Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου γίνεται ανώνυμα. Τα ανώνυμα δεδομένα θα φυλαχθούν μόνιμα για ενδεχόμενη μελλοντική τους χρήση από τους ερευνητές. Οι ερευνητές δεν θα έχουν πρόσβαση στις IP διευθύνσεις των συμμετεχόντων στη μελέτη. Στην περίπτωση που προκύψουν οποιοδήποτε πληροφορίες που θα μπορούσαν να σας ταυτοποιήσουν προσωπικά στο πλαίσιο της παρούσας έρευνας, αυτές θα παραμείνουν απόρρητες. Σε

περίπτωση που τα αποτελέσματα της έρευνας δημοσιευτούν ή παρουσιαστούν σε συνέδρια δεν θα συμπεριληφθούν πληροφορίες που θα αποκαλύπτουν την ταυτότητά σας. Με την συμμετοχή σας συμβάλλετε σημαντικά στην κατανόηση της επίδρασης που έχει η νόσος στην ποιότητα ζωής των Μυασθενών στην Ελλάδα και στη διατύπωση προτάσεων για τη βελτίωση και καλύτερη πρακτική αντιμετώπισης του σπάνιου αυτού νοσήματος στην καθημερινότητα. Δεν θα έχετε κάποιο οικονομικό όφελος από τη συμμετοχή σας στην παρούσα έρευνα. Για τυχόν απορίες σε θέματα αναφορικά με την επιστημονική έρευνα, μπορείτε να επικοινωνήσετε με την υπεύθυνη ερευνήτρια:

Αγγελινά Α. Αφροδίτη, Μεταπτυχιακή φοιτήτρια ΠΜΣ «Υγεία, Καινοτομία και Πολιτικές Αξίας στην Υγεία», Τμήμα Πολιτικών Δημόσιας Υγείας, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής. Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ, email: afroaggel@gmail.com.

Η έρευνα δε χρηματοδοτείται από κάποια πηγή, καθώς πραγματοποιείται στο πλαίσιο διπλωματικής εργασίας. Για οποιαδήποτε καταγγελία σχετικά με τη διεξαγωγή της έρευνας μπορείτε να απευθυνθείτε στην Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής (ethics@uniwa.gr). Για οποιαδήποτε καταγγελία σχετικά με τη διαχείριση των προσωπικών σας δεδομένων μπορείτε να απευθυνθείτε και στον Υπεύθυνο Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, κ. Αγιοπετρίτη Ιωάννη (agiop@uniwa.gr). Σε περίπτωση μη επίλυσης του προβλήματός σας μπορείτε να απευθυνθείτε στην Αρχή Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων,

συμπληρώνοντας το σχετικό έντυπο που βρίσκεται στην ιστοσελίδα αυτής (complaints@dpa.gr).

Εάν είστε 18 και άνω ετών και πάσχετε από βαριά μυασθένεια, μπορείτε να προχωρήσετε στη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου που ακολουθεί. Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου θα μπορούσε να γίνει δια αντιπροσώπου εφόσον κάποιος/α δεν δύναται λόγω αναπηρίας να το συμπληρώσει μόνος/η. Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου αποτελεί και συγκατάθεση για τη συμμετοχή σας στην έρευνα.

A. Ποιότητα ζωής των ασθενών

1. Πώς θα χαρακτηρίζατε την καθημερινότητά σας με τη νόσο, σήμερα; (επιλέξτε την απάντηση που σας αντιπροσωπεύει)

α. Συνήθης φυσιολογική δραστηριότητα χωρίς αλλαγές

β. Ήπιος περιορισμός της καθημερινής δραστηριότητάς σας

γ. Σοβαρός περιορισμός της συνήθους φυσικής δραστηριότητας – αναγκαία βοήθεια από άλλο άτομο/ φροντιστή

δ. Ανικανότητα εκτέλεσης οποιασδήποτε φυσικής δραστηριότητας χωρίς τη βοήθεια άλλου ατόμου / φροντιστή.

2. Αν απαντήσατε γ ή δ στην προηγούμενη ερώτηση (είναι αναγκαία η βοήθεια από άλλο άτομο / φροντιστή) ποιος σας παρέχει αυτή τη βοήθεια; (δυνατότητα πολλαπλής επιλογής)

- Κάποιο μέλος του νοικοκυριού (μένετε μαζί σε μόνιμη βάση)

- Συγγενής / σύντροφος που δε μένει μαζί σας

- Άλλο άτομο που δεν αμείβεται και δε μένει

- μαζί σας (πχ συνάδελφοι, φίλοι, γείτονες)
- Άτομο που αμείβεται από εσάς
 - Άτομο στο πλαίσιο οργανωμένου προγράμματος (πχ. βοήθεια στο σπίτι)
 - Κάποιο άλλο άτομο
 - Δεν απαντώ

3. Πόσο νοιάζονται ή δείχνουν ενδιαφέρον οι γύρω σας για τις δραστηριότητές σας; (παρακαλώ δώστε μία απάντηση)

- 1= Καθόλου
- 2= Λίγο
- 3= Αρκετά
- 4= Πολύ
- 5= Δεν ξέρω/ δεν είμαι σίγουρος/η
- 6= Δεν απαντώ

4. Κατά πόσο είναι εύκολο να έχετε πρακτική βοήθεια από τους γείτονες, αν χρειαστεί; (παρακαλώ δώστε μία απάντηση)

- | | |
|-----------------|--------------------------|
| 1= Πολύ δύσκολο | <input type="checkbox"/> |
| 2= Δύσκολο | <input type="checkbox"/> |
| 3= Εφικτό | <input type="checkbox"/> |
| 4= Εύκολο | <input type="checkbox"/> |
| 5= Πολύ εύκολο | <input type="checkbox"/> |
| 6= Δεν απαντώ | <input type="checkbox"/> |

5. Πόσοι άνθρωποι είναι τόσο κοντινοί σας που μπορείτε να βασίζεστε σε αυτούς αν αντιμετωπίσετε σοβαρά προσωπικά προβλήματα; (παρακαλώ δώστε μία απάντηση)

- | | |
|-------------------------|--------------------------|
| 1. 0 (κανένας) | <input type="checkbox"/> |
| 2. 1 έως 2 | <input type="checkbox"/> |
| 3. 3 έως 5 | <input type="checkbox"/> |
| 4. 6 και περισσότεροι | <input type="checkbox"/> |
| 5. Δεν ξέρω /δεν απαντώ | <input type="checkbox"/> |

6. Τον τελευταίο χρόνο, νιώσατε ότι χρειάζεστε περισσότερη συναισθηματική βοήθεια και υποστήριξη απ' ότι είχατε στο παρελθόν;

α. Ναι

β. Όχι

γ. Δεν ξέρω/ δεν απαντώ

7. Πώς θα χαρακτηρίζατε την υγεία σας σήμερα;
(δώστε μία απάντηση που σας αντιπροσωπεύει)

1= Πολύ κακή

2= Κακή

3= Μέτρια

4= Καλή

5= Πολύ καλή

6= Δεν ξέρω /δεν απαντώ

Παρακαλώ σημειώστε κατά πόσο ίσχυε για εσάς καθεμία από τις παρακάτω φράσεις (κατά τις τελευταίες εβδομάδες)

1. Είμαι απογοητευμένος/η και ενοχλημένος/η από μυασθένειά μου
2. Δυσκολεύομαι με τα μάτια μου λόγω της μυασθένειάς μου (π.χ. διπλή όραση)
3. Δυσκολεύομαι να φάω λόγω της μυασθένειας
4. Έχω περιορίσει την κοινωνική μου δραστηριότητα λόγω της μυασθένειάς μου
5. Η μυασθένειά μου περιορίζει την ικανότητά μου να απολαμβάνω τα χόμπι μου και να διασκεδάζω
6. Δυσκολεύομαι να καλύψω τις ανάγκες της οικογένειάς μου λόγω της μυασθένειάς μου
7. Πρέπει να κάνω σχέδια με βάση τη μυασθένειά μου
8. Με ενοχλούν οι περιορισμοί στο να κάνω τη δουλειά μου (συμπεριλαμβάνονται οι δουλειές στο σπίτι)

Καθόλου	Κάπως	Πάρα πολύ
0	1	2

λόγω της
μυασθένειάς μου

9. Έχω δυσκολία στην ομιλία λόγω της μυασθένειάς μου
10. Έχω χάσει κάποια από την προσωπική ανεξαρτησία λόγω της μυασθένειάς μου (π.χ. να οδηγώ, να πηγαίνω για ψώνια, να κάνω εξωτερικές δουλειές)
11. Είμαι μελαγχολικός/ή για τη μυασθένειά μου
12. Δυσκολεύομαι να περπατήσω λόγω της μυασθένειάς μου
13. Δυσκολεύομαι να μετακινούμαι σε δημόσιους χώρους λόγω της μυασθένειάς μου
14. Αισθάνομαι ότι η μυασθένειά μου με έχει καταβάλει
15. Δυσκολεύομαι να εκτελώ τις ανάγκες της προσωπικής μου περιποίησης

**Συνολική
βαθμολογία
MGQOL-R**

|

B. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

9. Πότε διαγνωστήκατε με βαριά μυασθένεια (MG);
(συμπληρώστε το έτος)

10. Πάσχετε από:

α. Οφθαλμική μυασθένεια

β. Γενικευμένη μυασθένεια

11. Αν πάσχετε από γενικευμένη μυασθένεια, παρακαλώ σημειώστε το στάδιο της νόσου, στο οποίο βρίσκεστε: (παρακαλώ δώστε μία απάντηση)

A. Αρχικό στάδιο

B. Δευτέρου βαθμού

Γ. Τρίτου βαθμού

Δ. Τελικό στάδιο

E. Δεν γνωρίζω σε ποιο στάδιο της νόσου
βρίσκομαι

ΣΤ. Δεν απαντώ

12. Ποιο είναι το πιο συχνό /κοινό χαρακτηριστικό σύμπτωμα της νόσου που εμφανίζετε; (Δώστε μία ή περισσότερες απαντήσεις)

- Μυϊκή αδυναμία
- Βλεφαρόπτωση
- Εύκολη κόπωση
- Αναπνευστική δυσχέρεια
- Διπλωπία
- Άλλο

Παρακαλώ συμπληρώστε το σύμπτωμα το οποίο εμφανίζετε:

13. Παρουσιάζετε μυασθενικές κρίσεις στα πλαίσια της νόσου;

- α. Ναι
- β. Όχι
- γ. Δεν γνωρίζω / δεν απαντώ

14. Αν απαντήσατε «ΝΑΙ» στην προηγούμενη ερώτηση, πόσες κρίσεις είχατε τους τελευταίους τρεις μήνες; (απαντήστε με αριθμό, αν δεν είχατε καμία συμπληρώστε μηδέν)

Δεν γνωρίζω / δεν απαντώ

15. Λαμβάνετε φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της νόσου;

α. Ναι

β. Όχι

γ. Δεν απαντώ

16. Αν απαντήσατε «ΝΑΙ» στην προηγούμενη ερώτηση, παρακαλώ σημειώστε τι φαρμακευτική αγωγή λαμβάνετε σήμερα για τη μυασθένειά :
(Δώστε την απάντηση που σας αντιπροσωπεύει)

- A. Μόνο πυριδοστιγμίνη (mestinon)
- B. Πυριδοστιγμίνη (mestinon) και κορτιζόνη
- Γ. Πυριδοστιγμίνη (mestinon), κορτιζόνη και
κάποιο ανοσοκατασταλτικό φάρμακο
- Δ. Κάποιο άλλο φάρμακο
- Ε. Δεν απαντώ/δεν γνωρίζω

17. Έχετε κάποιο/α χρόνια πρόβλημα υγείας ή χρόνια πάθηση (πέραν της βαριάς μυασθένειας);
(Χρόνιο πρόβλημα υγείας ή χρόνια πάθηση θεωρείται το πρόβλημα ή η πάθηση που διαρκεί ή πρόκειται να διαρκέσει περισσότερους από 6 μήνες, με ή χωρίς φαρμακευτική αγωγή.)

- Ναι
- Όχι
- Δεν γνωρίζω, δεν είμαι σίγουρος/η, δεν απαντώ

18. Έχετε ποσοστό αναπηρίας , άνω του 50%,
λόγω της Μυασθένειας;

- Ναι
- Όχι
- Δεν απαντώ

23. Πόσα άτομα συνολικά ζείτε στο ίδιο σπίτι;
Παρακαλώ συμπεριλάβετε και τον εαυτό σας.

(Συμπληρώστε τον αριθμό)

24. Παρακαλώ σημειώστε το ανώτατο επίπεδο σπουδών που έχετε ολοκληρώσει: (Παρακαλώ επιλέξτε μία απάντηση)

α. Δεν έχω πάει καθόλου σχολείο / έχω παρακολουθήσει κάποιες τάξεις δημοτικού

β. Απόφοιτος Δημοτικού

γ. Απόφοιτος τριτάξιου Γυμνασίου

δ. Απόφοιτος Λυκείου (Γενικού, Επαγγελματικού κλπ.)/Εξατάξιου Γυμνασίου/ Επαγγελματικής σχολής (ΕΠΑΣ, ΤΕΣ, ΤΕΕ κλπ.)

ε. Πτυχιούχος/Διπλωματούχος Ι.Ε.Κ., Κολεγίου, Ανωτέρας σχολής 3ετούς διάρ.

στ. Πτυχιούχος/Διπλωματούχος Ανώτατης Εκπαίδευσης (ΤΕΙ, ΑΣΠΑΙΤΕ, ΑΕΙ, Ανώτατης Στρατιωτικής σχολής κλπ.)

ζ. Κάτοχος Μεταπτυχιακού ή Διδακτορικού διπλώματος

η. Δε γνωρίζω/ δεν απαντώ

25. Σε ποια γεωγραφικό νομό ζείτε μόνιμα, σήμερα;

Παρακαλώ συμπληρώστε -

- Δεν απαντώ

26. Παρακαλώ σημειώστε ποια είναι η εργασιακή σας κατάσταση σήμερα. (Παρακαλώ επιλέξτε μία απάντηση)

- Αυτοαπασχολούμενος/η με ή χωρίς
μισθωτούς

- Μισθωτός/ή

- Εργαζόμενος/η χωρίς αμοιβή

σε οικογενειακή επιχείρηση ή

γεωργική εκμετάλλευση

- Συνταξιούχος

- Άνεργος/η / προσωρινά

εκτός δουλειάς

- Μαθητής/ φοιτητής/ οικιακά

- Άλλο (πχ. εισοδηματίας)

- Δεν απαντώ

27. Ποια από τις παρακάτω επιλογές αφορούν στην ασφαλιστική σας κάλυψη;

- Δημόσια ασφάλιση

- Ιδιωτική ασφάλιση

- Δημόσια και ιδιωτική ασφάλεια

- Ανασφάλιστος

- Βιβλιάριο απορίας

- Δεν απαντώ

28. Έχει επηρεάσει η μυασθένειά σας την εργασιακή σας κατάσταση; (παρακαλώ επιλέξτε την απάντηση που ταιριάζει περισσότερο στην περίπτωση σας)

- Δεν την έχει επηρεάσει καθόλου
 - Παρέμεινα στη δουλειά μου με μειωμένο ωράριο
 - Αναγκάστηκα να αλλάξω εργασία
 - Δε μπορώ να εργαστώ λόγω της μυασθένειάς μου
 - Συνταξιοδοτήθηκα λόγω αναπηρίας
 - Δεν
- απαντώ

29. Σκεφθείτε το συνολικό οικογενειακό σας εισόδημα, καθώς και τις υποχρεώσεις σας. Ποια από τις παρακάτω φράσεις ανταποκρίνεται καλύτερα στην οικονομική σας κατάσταση, σήμερα; [Δώστε μία απάντηση]

- Έχουμε πολύ σοβαρές οικονομικές δυσκολίες
- Έχουμε αρκετές οικονομικές δυσκολίες
- Έχουμε ορισμένες οικονομικές δυσκολίες
- Τα καταφέρνουμε καλά
- Τα καταφέρνουμε αρκετά καλά

- Τα καταφέρνουμε πολύ καλά
- Δεν γνωρίζω / Δεν απαντώ

30. Κατά τους τελευταίους 12 μήνες, θεωρείτε ότι τα έξοδα που σχετίζονται με τη Μυασθένεια σας (θεραπείες, βοήθεια από άλλο άτομο κλπ.) επιβάρυναν την οικονομική κατάσταση του νοικοκυριού σας: *(δώστε μία απάντηση)*

- Καθόλου
- Λίγο
- Αρκετά
- Πολύ
- Πάρα πολύ
- Δε γνωρίζω
- Δεν απαντώ

