

Myasthenia gravis ja anestesia – mikä on muuttunut?

Eija Nilsson

Myasthenia gravis (MG, vaikea-asteinen lihasheikkous) on tavallisin aikuisiällä alkava hermolihasliitoksen toimintahäiriötä aiheuttava sairaus. Silti MG-diagnoosi on suhteellisen harvinainen. Tällä hetkellä Suomessa Kelan maksamaa MG-lääkekorvausta saa noin 1000 henkilöä, joten esiintyvyys maassamme on 200 / 1 miljoonaa asukasta kohden. Uusia MG-diagnoseja tehdään vuosittain noin 50 henkilölle. Sairastumisen esiintyvyys on kaksihuippuinen keskittyen nuoriin naisiin ja vanhempiin miehiin, joista jälkimmäisten määrä näyttää kasvavan¹.

Vaikka MG on kuvattu yli 100 vuotta sitten ja tautia on tutkittu ja hoitoa kehitelty saman aikaa, on sen suhteen vielä paljon ratkaisemattomia asioita, kuten esim. mikä laukaisee taudin tai mikä on MG:n paras hoito tai kenelle potilaista kannattaa tehdä tymektomia.

Myasthenia gravis nykykäsityksen mukaan

Myasthenia graviksessa hermolihaspäänteen toimintahäiriö affisioi postsynapsista membraania. Tautia pidetään klassisena autoimmuunisairautena. 85 %:lla MG-potilaista on mitattavissa IgG vasta-aine postsynapsista asetylkoliini-reseptoria (Ach-R) vastaan. Anti-Ach-R vasta-aineet aiheuttavat reseptorin puoliintumisajan lyhentymisen 10 päivästä keskimäärin kolmeen päivään. Lisäksi vasta-aineet aiheuttavat hermolihaspäänteen lyyisin ja solukalvon poimujen tuhoutumisen. Vasta-aineet voivat myös kiinnittyä hermolihaspäänteen estäen siten sen toiminnan. Näiden kolmen vaikutusmekanismin seurauksena MG-potilas on kliinisesti kuin ”jatkuva partielissa lihasrelaksaatioissa” anestesiologista terminologia käyttäen. 70 %:lla niistä MG potilaista, joilla ei ole anti-Ach-R vasta-aineita, on todettavissa lihasspesifis-

tä tyrosiinikinaasia vastaan vasta-aineita (MuSK) veressä².

MG :n etiologia on edelleen tuntematon, vaikkakin on ilmeisesti olemassa geneettinen predispositio kyseiselle taudille (tietyissä HLA alaryhmissä MG:tä esiintyy enemmän). On myös spekuloitu, että infektioilla on oma osuutensa taudin etiologiassa, mutta mitään selkeää näyttöä ei asiasta vielä ole². Enemmistöllä seropositivisista MG-potilaista on kateenkorvan toimintahäiriö, joka on todettavissa hyperplasiaa (60 %) tai tymoomana (10 %).

Myasthenia graviksen oireet

Tyypillistä MG:lle on tahdonalaisten lihasten heikkous ja niiden helppo väsyminen. Yleisimmät oireet ovat okulaarisia: kaksoiskuvat ja usein asymmetrisesti fluktuloiva ptoosi. Näitä okulaarioireita esiintyy 2/3:lla MG-potilaista. MG:n ensioireet useimmiten progredioivat bulbaari- ja/tai raajalihaksiin. Bulbaarioireista tyypillisimpiä ovat dysarthria (puhe muuttuu nasaaliseksi, väsymistä puhuessa tai ääni käheytyy) sekä dysphagia (nielemisvaikeuksia ja ”pala kurkussa” tunne). Proksimaaliraajojen lihasheikkous on yleisempää kuin distaaliraajojen heikkous. MG-oireisto on yleensäkin hyvin varioivaa ja potilaskohtaista.

Myasthenia graviksen diagnostiikka ja erotuneudiagnostiikka

MG:n diagnoosi perustuu kliinisiin oireisiin, tyyppilliseen ENMG löydökseen ("fading"= väsyminen toistetun stimulaation jälkeen), anti-AchR- tai MuSK-vasta-aineisiin, edrophonium (Tensilon™) testiin tai antikolinesteraaseilla saatuun positiiviseen hoitovasteeseen. Erotusdiagnostisesti tulevat kuvaan LEMS (Lambert-Eaton myasteeninen syndrooma), MS, ALS, Guillan-Barre polyneuriitti ja polyneuropathiat. Toisaalta anti-AchR vasta-aineiden löytyminen verestä on patognomonista MG:lle.

Myasthenia graviksen luokittelu

Vaikeusasteen perusteella MG luokitellaan nykyään MGFA clinical classification of MG³ asteikolla. Taulukko 1.

Taulukko 1. MGFA clinical classification of MG
(Jaretzki et al Neurology 2000)

Class I: Ocular

Class II: Mild general

Ila, predominantly limb/axial muscles

Ilb, predominantly oropharyngeal / respiratory muscles

Class III: Moderate general

IIIa, predominantly limb/axial muscles

IIIb, predominantly oropharyngeal / respiratory muscles

Class IV: Severe general

IVa, predominantly limb/axial muscles

IVb, predominantly oropharyngeal / respiratory muscles (feeding tube)

Class V: Intubation

Myasthenia graviksen hoito

Tämän hetkiseen MG:n hoitoon kuuluu:

- symptomaattinen lääkitys (Mestinon®, Ubretid®, Efedrin®),
- immunosuppressio (kortisoni, atsatiopriini, syklosporiini jne),
- immunomodulaatio (tymektomia, plasmafereesi, iv. immunoglobuliini)

Koska MG on heterogeeninen tauti, niin hoitokin varioi taudin mukaan. Symptomaattinen lääkitys eli hermolihaspäänteen toiminnan modulaatio parantaa hetkellisesti lähes kaikkien MG-potilaiden oireita. Yleisimmin käytetty immuunivastetta

suppressoiva lääke on MG:ssä kortisoni joko korkeina annoksina lyhyen aikaa ("jättikortisonihoito") tai pienempinä annoksina pitempään. Muita immunosuppressantteja (esim. atsatiopriinia) käytetään "kortisonia säästävänä" aineena tai kokonaan sen korvaajana. Plasmafereesiä ja iv immunoglobuliinia käytetään akuutin vaiheen hoitoon. Plasmafereesissä pyritään vaihtamaan 1,0–1,5 kertainen plasmavolyymi NaCl-liuokseen, albumiiniin tai jääplasmaan, jolloin AchR vasta-ainetaso voi laskea jopa 50 %:iin alkuperäisestä².

Myasthenia graviksen kuolleisuus ja prevalenssi

Ennen vuotta 1934 MG:n prevalenssiksi arvioitiin 1/200 000 asukasta kohden ja 70 % myasteenikoista kuoli pneumoniaan tai hengitysvajavuuteen. Vuonna 1934 Walker, MB keksi antikolinesteraasi fysostigmiinin MG:n diagnostiikkaan ja hoitoon. Seuraavan 20 vuoden aikana kehitettiin sulfonamidit ja antibiootit sekä huomattiin että tymektomialla oli tietyissä tapauksissa suotuisa vaikutus MG:n kulkuun. Tämän kehityksen myötä voitiin taudin prevalenssiksi määrittää 1/20 000 ja mortaliteetti 30 %. Jatkossa respiraattori- ja tehohoito sekä kortisonin käyttöönotto lasivat mortaliteetin 10 %. (v. 1966). Tällä hetkellä MG:n mortaliteetiksi on arvioitu 6 % ja prevalenssiksi 1/17 000⁴.

Tymektomia myasthenia graviksen hoidossa tänään

Gronseth G ja Barohn RJ tekemässä näyttöön perustuvassa review:ssa tymektomian hyödyttä MG-potilailla voitiin todeta, että parhaan hyödyn saivat nuoret naismyasteenikot, joilla on vaikea yleistynyt taudin kuva⁵, mutta tämä näyttö perustuu retrospektiivisiin, kontrolloimattomiin, observoiiviin tutkimuksiin. Tällä hetkellä on meneillään kansainvälinen ja monietninen satunnaistettu monikeskustutkimus, jonka tavoitteena on selvittää, hyödyttääkö laajennettu tymektomia MG-potilaita, jotka ovat joko saaneet kortisonihoitoa tai ovat olleet ilman sitä⁶.

Tällä hetkellä meillä tehdään laajennettu VATS I.a./tymektomia pääasiassa varhain taudin toteamisesta "nuorille", anti-AchR-va positiivisille potilaille, joilla on yleistynyt taudin kuva. Tymektomian ei katsota hyödyttävän myöhäisellä iällä alkaneen MG:n hoidossa eikä okulaarisen taudin yhteydessä.

Myasthenia gravis ja anestesia

MG-potilailla paikallispuudutus oli aina ensisijainen, kun se on mahdollista. Jos kuitenkin päädytään yleisanestesiaan, hyvä kokonaisvaltainen perioperatiivisen ajan hoitosuunnitelma on keskeistä. Preoperatiivinen arvio taudin nykytilanteesta on tarpeen. Siinä on syytä kiinnittää huomio erityisesti mahdollisten bulbaarioireiden esiintymiseen (äänen käheytyminen/honotus pitkään puhuessa, nielemisvaikeudet jne). Jos suunnitteilla on raskas kirurgia ja varsinkin, jos potilas ei voi ottaa muutamaan päivään postoperatiivisesti omia lääkkeitään suun kautta, on bulbaarioireiden esiintyessä syytä harkita preoperatiivista plasmafereesisarjaa (2–3 kpl) ja mahdollisesti toistaa se postoperatiivisesti etenkin, jos ilmaantuu hengitys / yskemisvaikeuksia. Preoperatiivisesti kannattaa myös suunnitella paras mahdollinen postoperatiivinen kivunhoito, joka takaa hyvän lihasvoiman. Epiduraalialgesia on tässä ensisijainen.

Anestesia-aineet ja niiden valinta

Periaatteessa MG-potilailla käytetään anesteetteja, joilla on mahdollisimman vähäinen vaikutus her-

molihaspäätteeseen ja joiden vaikutus on helposti titrattavissa ja monitoroitavissa. Tähän esim. propofoli ja remifentaniili sopivat hyvin ja ovat joustavia infuusiokäytössä edellyttäen kuitenkin anestesian riittävyyden monitoroinnin esim. BIS™:llä tai Entropialla™.

Inhaloitavat anesteetit potentoivat enemmän tai vähemmän nondepolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutusta ja huonontavat siten MG:n affisioimien hermolihaspäätteiden toimintaa, joten niitä käytettäessä on syytä monitoroida hermolihaspäätetä erityisen hyvin. Tutkimusten perusteella halotaanilla on selkeästi vähäisempi vaikutus MG-potilaan hermolihaspäätteeseen kuin isofluraanilla⁷ tai sevofluraanilla⁸. Merkittävää on, että desfluraanilla näyttäisi olevan hyvin vähäinen vaikutus myasthenia gravista sairastavan potilaan hermolihaspäätteeseen (Gritti P, Acta Anaesth Scand, in press).

Jos intubatioon tarvitaan lihasrelaksaatiota, suksametoni on hyvä vaihtoehto, mutta käytetty annos on syytä olla selkeästi normaalia isompi eli 1,5 mg/kg johtuen potilaan jatkuvasta antikolinesteraasien käytöstä. Non-deloparisoivia lihasrelaksanteja käytettäessä on parasta monitoroida lääkkeen annos-vastetta neurostimulaattorilla, sil-



VATS I.a, tymektomia, laajennettu, 12.11.2008, HUS

lä MG-potilaiden vasteet näille aineille voivat olla hyvinkin yksilöllisiä. Lihaskrelaksaation antagonsaatioon voitaneen käyttää antikolinesteraasia suhteuttaen se potilaan omaan Mestinon®-annokseen². Tällä hetkellä sugammadex tarjoaa aivan uuden ulottuvuuden rokuronin/verkuronin käytölle MG-potilailla, koska se mahdollistaa näiden nondepolarisoivien relaksanttien täydellisen kela-toimisen.

Potilastapaus havainnollistaa eri anesteettien vaikutusta MG:n affisioimaan hermolihaspäätteeseen.

Yhteenveto

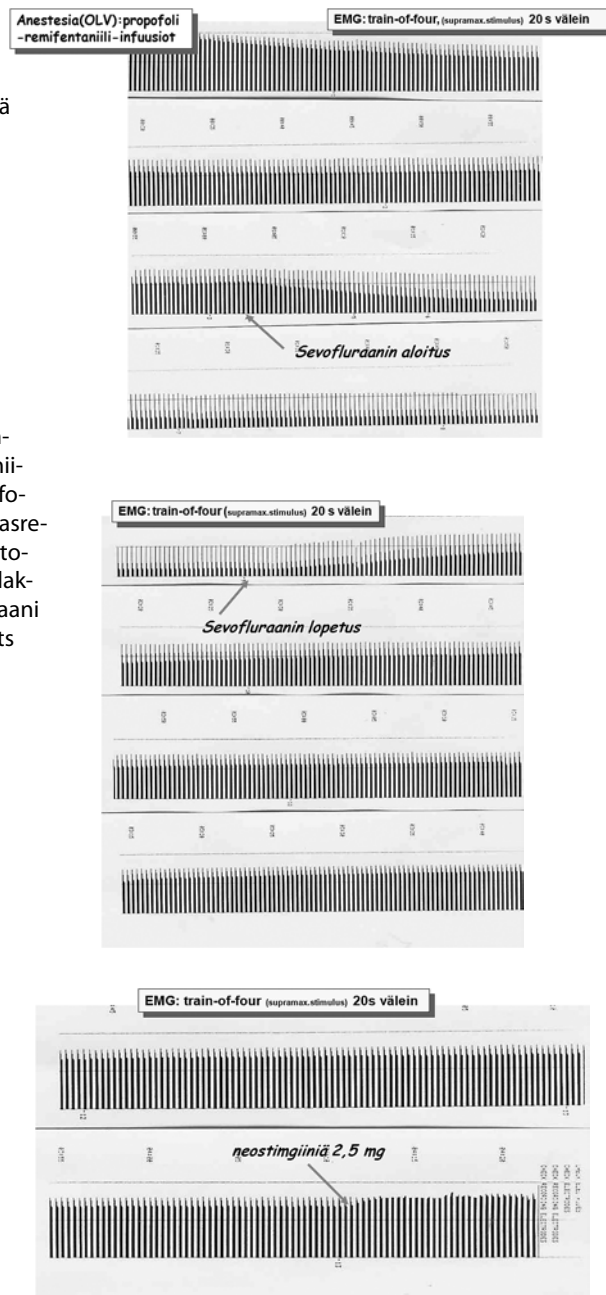
Myasthenia gravis on harvinainen autoimmuunitauti, joka affisioi perifeeristä hermolihaspäättää ja aiheuttaa potilaalle osittaista lihasrelaksaatiota

Potilastapaus havainnollistaa eri anesteettien vaikutusta MG:n affisioimaan hermolihaspäätteeseen

22-vuotias naispotilas

MG-oireet:	diplopia ja alaraajaväsymystä
MGFA-luokitus:	IIIa
ENMG:	yleistyneen MG:n kuva
Tensilon testi:	positiivinen
Anti-AchR-va:	1000 IU/ml
Kotilääkitys:	Mestinon® 240 mg/d, Ubretid 10mg iltaisin
Pulssihoito:	kliininen tilanne korjaantuu muutamaksi kuukaudeksi
Toimenpide:	VATS I.a. / tymektomia
Anestesia:	yhden keuhko ventilaatio; in- duktio: propofoli-remifentanii- li; anestesian ylläpito: propofoli- remifentanili infuusiot; lihasre- laksantteja ei käytetty; monito- rointi: arteriapaine, EMG (Relak- sography™) ja BIS™; sevofluraani kokeilu anestesian aikana (kts myöhemmin); neostigmiiniä anestesian lopuksi;
Postoperatiivinen kipulääkitys:	oksikoni, parasetamoli, ketorolaakki, interkostaalipuudutus
Postoperatiivinen vaihe:	ensimmäinen yö tehovalvonnassa sairaalassa 1 viikko

Kuva 1. Anestesian aikainen hermolihaspäättien monitorointi EMG:llä (Relaksography™): huomioi propofolin ja sevofluraanin erilainen vaikutus hermolihaspäätteeseen ja neostigmiinin selkeä vaikutus, vaikka minkäänlaisia lihasrelaksantteja ei ole käytetty.



muistuttavan kliinisen kuvan. 100 vuoden aikana taudin prevalenssi on muuttuneet huikasti ollen tällä hetkellä 1/17 000 asukasta kohden samoin mortaliteetti on laskenut 70 %:sta 6 %:iin. Edelleen taudin etiologia on epäselvä. Asetyylikoliinireseptorivasta-aineiden löytyminen verestä on patogonomista taudille. Tymektomiaa on pidetty tärkeänä hoitomahdollisuutena myasthenia gravikselle, mutta selkeä näyttö puuttuu.

MG-potilaan tullessa leikkaukseen puudutus on ensisijainen anestesiaamuoto. Tarvittaessa yleisanestesiaa anesteettien valinnassa suositetaan aineita, joilla on mahdollisimman vähäinen vaikutus hermolihaspääteeseen kuten esim. propofoli ja eri analgeetit. Non-depolarisoivien relaksanttien käytöstä on syytä pidättäytyä, jos mahdollista. Jos tarvitaan lihasrelaksaatiota, niin nondepolarisoivien relaksanttien käyttö on suotavaa annosvastetta seuraten käyttäen joko cisatrakuuria tai rokuronia+sugammadexiä. Potilaan oman antikolinesterasilääkityksen aloitus on tärkeää mahdollisimman varhain. Postoperatiivisen kivunhoidon huolellinen suunnittelu on keskeistä, koska potilaalla on yleisesti alentunut lihasvoima. □

Kirjallisuus:

1. Hirsch, NP: Neuromuscular junction in health and disease, BJA, 2007, 99: 132–7
2. Romi F, Gilhus NE, Aarli JA: Myasthenia gravis: clinical, immunological and therapeutic advances, Acta Neurol Scand 2005;111: 134–141
3. Jaretzki A III, Barohn RJ, Ernstoff RM. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Neurology 2000, 55(1), 12: 16–23
4. Grob D, Brunner N, Nambe t, Pagala M: Lifetime course of myasthenia gravis, Muscle Nerve 2008;37:141–149
5. Gronseth GS, Barohn RJ: Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review):report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, Neurology 2000; 55: 7–15
6. Newsom-Davis J, Cutter G, Wolfe GI, Kaminski HJ, Jaretzki III, A, Minisman G, Aban, I, Conwit R: Status of the thymectomy trial for nonthymomatous Myasthenia gravis patients receiving prednisone, 2008; Ann NY Acad Sci 1132: 344–347
7. Nilsson E, Muller K Neuromuscular effect of isoflurane in patients with myasthenia gravis Acta Anesth Scand, 1990; 34: 126–131
8. DellaRocca G, Coccia C, Diana L, Propofol or sevoflurane anesthesia without muscle relaxants allow the early extubation of myasthenic patients. Can J Anaesth 2003, 50; 6: 547–552

Eija Nilsson

Erikoislääkäri, LKT

Helsingin yliopistollinen sairaala, ATEK

eija.nilsson[a]hus.fi