

**MYASTHENIA GRAVIS PIRKANMAAN
SAIRAAHOITOPIIRIN ALUEELLA**

Elina Turunen
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Joulukuu 2011

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

TURUNEN ELINA: MYASTHENIA GRAVIS PIRKANMAAN SAIRAANHOITOPUIRIN
ALUEELLA

Kirjallinen työ, 26 s.
Ohjaaja: professori Irina Elovaara

Joulukuu 2011

Avainsanat: asetyylikoliinireseptori, autoimmuunitauti, hermo-lihasliitoksen sairaus,
kateenkorva, lihasväsyvyys, tymektomia

TIIVISTELMÄ

Myasthenia gravis on harvinainen autoimmuuniperäinen hermo-lihasliitoksen sairaus, joka ilmenee poikkijuovaisten lihasten heikkoutena. Tyypillisesti oireisto alkaa okulaariseudusta. Suurella osalla potilaista sairaus yleistyy ja hermo-lihasliitoksen häiriöitä esiintyy myös bulbaariseudussa ja muualla elimistössä. Diagnostiikka perustuu kliinisiin oireisiin, asetyylikoliinireseptorivasta-aineisiin sekä neurofysiologisiin testeihin. Tautia ei voida parantaa, mutta monella potilaalla tauti saadaan remissioon lääkityksen ja tymektomian avulla.

Tutkimus käsittelee Pirkanmaan sairaanhoitopiirin myastheniapotilaita. Alueella ei ole aiemmin tehty vastaavanlaista tutkimusta. Mukana ovat Tampereen yliopistollisessa sairaalassa 01.01.1999–02.07.2009 hoidetut myastheniapotilaat, joita oli yhteensä 113. Tutkimusta varten heidän potilaspapereistaan poimittiin mielenkiinnon kohteina olleita muuttujia. Kiinnostuneita oltiin esimerkiksi potilaiden ikä- ja sukupuolijakaumasta, sairastumishetkestä ja taudinkulusta sekä hoidosta.

Myasthenian esiintyvyys oli Pirkanmaalla hieman keskimääräistä suurempi. Aineistossa oli enemmän miehiä kuin naisia, mikä on myasthenialle epätyypillistä. Miesten ja naisten sairastumisiät vastasivat aiempien tutkimusten tuloksia. Tauti diagnosoitiin melko nopeasti, keskimäärin viiden kuukauden kuluttua oireiden alkamisesta. Suurella osalla potilaista tauti saatiin ajan myötä remissioon. Patologinen kateenkorva löytyi huonosti rintakehän kuvantamistutkimuksilla. Kateenkorvan histologista hyperplasiaa esiintyi huomattavasti enemmän kuin kuvantamislöydösten perusteella olisi voinut olettaa. Lääkkeistä yleisimmin käytössä olivat pyridostigmiini, kortikosteroidit ja atsatiopriini. Pyridostigmiini kuului lähes joka potilaan lääkitykseen. Vajaalla puolella se oli ainoana lääkkeenä. Kortikosteroidi oli käytössä alle puolella. Vajaalla kolmanneksella potilaista oli lääkityksenä sekä pyridostigmiini, kortisoni että atsatiopriini. Tymektomia oli tehty yli puolelle.

SISÄLLYS

1. JOHDANTO.....	4
1.1 MYASTHENIA GRAVIS.....	4
1.2 EPIDEMIOLOGIA	4
1.3 TAUDINKUVA	4
1.4 PATOFYSIOLOGIA	6
1.5 DIAGNOSTIIKKA	7
1.6 HOITO	8
1.6.1 SYMPTOMAATTINEN LÄÄKEHOITO	8
1.6.2 IMMUNOSUPPRESSIIVINEN LÄÄKEHOITO.....	9
1.6.3 MYASTENIAN PAHENEMISVAIHEEN JA MYASTEENISEN KRIISIN HOITO	10
1.6.4 TYMEKTOMIA.....	10
1.7 ENNUSTE.....	11
2. AINEISTO JA MENETELMÄT	12
3. TULOKSET	14
3.1 EPIDEMIOLOGIA	14
3.2 DIAGNOSTIIKKA	15
3.3 HOITO	17
4. POHDINTA	20
LÄHTEET	24
LIITE 1	26

1. JOHDANTO

Tutkimuksessa tarkasteltiin Tampereen yliopistollisessa sairaalassa hoidettuja myasthenia gravis -potilaita. Tavoitteena oli selvittää, kuinka suuri ja millainen potilaskohortti Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella on. Erityisen kiinnostuneita oltiin myastheniapotilaiden ikä- ja sukupuolijakaumasta, sairastumishetkestä ja taudinkulusta sekä hoidosta.

1.1 MYASTHENIA GRAVIS

Myasthenia gravis (MG) on autoimmuunisairaus, jossa tahdonalaisten lihasten hermolihasliitoksen toiminta on häiriintynyt (Färkkilä 2009, Matell & Pirttilä 2006). Suurella osalla potilaista häiriö johtuu asetyylikoliiniinireseptoreita vastaan kehittyneistä vasta-aineista (Luchanok & Kaminski 2008, Vincent ym. 2001). Tauti on heterogeeninen ja sen oireet, alkamisikä sekä kateenkorvan patologia ovat moninaisia (Matell & Pirttilä 2006, Vincent ym. 2001).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

Myasthenia on harvinainen sairaus. Sen vallitsevuus on noin 10/100 000 (Kalb ym. 2002, Ööpik ym. 2003). Carrin ym. (2010) tekemässä systemaattisessa katsauksessa vallitsevuus vaihteli välillä 1,5–17,9/100 000. Suomessa myasthenia gravista sairastaa vajaa tuhat henkilöä. Uusia tapauksia maassamme todetaan 40–50 vuosittain. (Matell & Pirttilä 2006.) Sekä taudin vallitsevuus että ilmaantuvuus ovat jatkuvasti kasvussa (Carr ym. 2010, Somnier 2005, Vincent ym. 2001).

1.3 TAUDINKUVA

Potilaiden sairastumisikä vaihtelee. Tyypillisesti naiset sairastuvat nuorempina kuin miehet (Grob ym. 2008). Oireiden alkamisikää kuvaavassa käyrässä voidaan havaita kaksi huippua: alle 40-vuotiaat naiset ja 60–70-vuotiaat miehet (Somer 2006). Tutkimusten mukaan sairastumisikä sekä miehillä että naisilla on kuitenkin jatkuvasti kohoamassa. Nykyään

myasteniaa diagnosoidaankin eniten iäkkäillä henkilöillä. (Carr ym. 2010, Somnier 2005, Vincent ym. 2001.)

Myasthenia gravis voi aiheuttaa minkä tahansa poikkijuovaisen lihaksen heikkoutta (Luchanok & Kaminski 2008, Matell & Pirttilä 2006). Kliininen taudinkuva onkin yksilöllinen. Oireet voivat olla yhdessä lihaksessa tai lihasryhmässä tai tauti voi yleistyä ja vaikuttaa kaikkiin poikkijuovaisiin lihaksiin. Tauti alkaa suurella osalla paikallisesti, useimmiten silmän seudun lihaksista. Oireita ovat silmäluomien roikkuminen ja kaksoiskuvat. (Matell & Pirttilä 2006, Vincent ym. 2001.) Silmälihaksiin rajoittuvaa tautimuotoa kutsutaan okulaariseksi myasteniaksi. Rajoittunutta myasteniaa sairastaa 15–20 % potilaista. (Luchanok & Kaminski 2008, Matell & Pirttilä 2006, Somer 2006.) Suurella osalla tauti yleistyy ensimmäisten vuosien aikana (Benatar & Kaminski 2007, Luchanok & Kaminski 2008, Matell & Pirttilä 2006). Yleistynyt myastenia voi ilmetä bulbaari- ja kasvolihasten väsymisenä, jolloin oireita ovat puuromainen ja honottava puhe, nielemis- ja puremisvaikeus, hengityselinten heikkous sekä kasvojen ilmeettömyys. Niskalihasten väsyminen tulee esiin pään roikkumisena. Raajalihasten väsyvyys ilmenee yleensä niiden proksimaaliosissa sekä sormien ojentajissa. (Matell & Pirttilä 2006, Vincent ym. 2001.) Tyypillistä taudille on, että oireet pahenevat rasituksessa ja iltaa kohti sekä helpottuvat levossa (Matell & Pirttilä 2006, Somer 2006). Suurimmalla osalla potilaista sairaus on hankalimmillaan parin ensimmäisen vuoden aikana. Sairauden kehittyminen tänä aikana määrittää useimmilla sen yleistymisen, vakavuuden ja kliinisen ilmentymisen. (Grob ym. 2008.)

Myasteenisella kriisillä tarkoitetaan taudin pahenemiseen liittyvää hengitysfunktion heikkenemistä. Noin viidennekselle potilaista kehittyy myasteeninen kriisi jossain sairauden vaiheessa. Taudin hoidossa käytetyt lääkkeet, asetyylikoliiniesteraasit, voivat aiheuttaa kolinergisen kriisin lamauttamalla hermo-lihasliitoksen. Sen erottaminen myasteenisesta kriisistä voi olla hankalaa. Myasteenisen ja kolinergisen kriisin oireet on kuvattu taulukossa 1. Kolinergisen kriisin oireet pahenevat tyypillisesti lääkkeen oton jälkeen. (Matell & Pirttilä 2006.)

Taulukko 1. Myasteenisen ja kolinergisen kriisin oireet

Myasteeninen kriisi	Kolinerginen kriisi
bulbaari- ja hengitys- lihasten heikkous	bulbaari- ja hengitys- lihasten heikkous
syljen valuminen (nielupareesi)	syljen valuminen (lisääntynyt erityys)
levottomuus	levottomuus
hikoilu	hikoilu
takykardia	bradykardia
	lihaskrampit ja nykinät
	hankalat suolisto-oireet

1.4 PATOFYSIOLOGIA

Myasthenia gravis on vasta-ainevälitteinen autoimmuunisairaus, jonka patofysiologia tunnetaan hyvin. Hermolihasliitoksen asetyylikoliinireseptoria vastaan kohdentuvat seerumin autovasta-aineet ovat keskeisiä taudin synnyssä. Vasta-aineet vaikuttavat reseptorin toimintaan ainakin kolmella eri mekanismilla. Ne voivat nopeuttaa asetyylikoliinireseptorin aineenvaihduntaa, muuttaa sen elimistölle vieraaksi sitoutumalla kahteen vierekkäiseen reseptoriin (cross-linking) sekä estää asetyylikoliinin tarttumista siihen. (Conti-Fine ym. 2006, Matell 2006, Richman & Agius 2003, Vincent ym. 2001.) Tämä johtaa häiriöihin hermo-lihasliitoksen toiminnassa ja siten aiheuttaa kliinisen taudinkuvan (Schwendimann ym. 2005). Vasta-aineiden määrän ei kuitenkaan ole todettu korreloivan taudin vaikeusasteeseen (Grob ym. 2008, Matell & Pirttilä 2006).

Yleistyneessä tautimuodossa 80–90 %:lla potilaista on autovasta-aineita asetyylikoliinireseptoreita vastaan (Conti-Fine ym. 2006, Färkkilä 2009, Grob ym. 2008, Matell & Pirttilä 2006, Schwendimann ym. 2005, Somer 2006, Vincent ym. 2001). Okulaarisessa muodossa näitä todetaan noin puolella (Conti-Fine ym. 2005, Färkkilä 2009, Grob ym. 2008, Luchanok & Kaminski 2008, Schwendimann ym. 2005, Somer 2006, Vincent ym. 2001). Lisäksi lähes puolella potilaista, joiden veressä ei ole vasta-aineita asetyylikoliinireseptoreille, on osoitettavissa anti-MuSK-vasta-aineita. Potilaita, joiden seerumista todetaan vasta-aineita, kutsutaan seropositiivisiksi, muita seronegatiivisiksi.

Pienissä potilasryhmissä esiintyy lisäksi anti-titiini- ja anti-ryanodiinireseptori-vasta-aineita sekä vasta-aineita adrenergisiä reseptoreja kohtaan. (Matell 2006, Richman & Agius 2003.)

Kateenkorvalla on tärkeä osuus T-solujen kehityksessä, mutta sen merkitys myasthenia graviksessa on edelleen epäselvä (Matell & Pirttilä 2006, Tsinzerling ym. 2007).

Kateenkorvan hyperplasiaa todetaan 70–80 %:lla ja tymooma 10–15 %:lla myastheniapotilaista (Färkkilä 2009, Matell & Pirttilä 2006, Schwendimann ym. 2005, Somer 2006, Tsinzerling ym. 2007). Myastheniapotilaiden rintakehä kuvannetaan tymooman poissulkemiseksi (Vincent ym. 2001).

Myasthenia gravis liittyy tiettyihin HLA-haplotyypeihin, erityisesti HLA B8- ja Dr3-antigeeneihin (Färkkilä 2009, Matell 2006, Somer 2006). Muut autoimmuunisairaudet ovat yleisempiä myastheniapotilailla kuin muulla väestöllä. Usein esiintyviä sairauksia ovat tyreoidiitti, nivelreuma, SLE, perniosis anemia ja keliakia. (Färkkilä 2009, Somer 2006.)

1.5 DIAGNOSTIIKKA

Taudin osoittamiseksi on useita testejä. Tärkein diagnostinen koe on kliinisen lihasväsyvyyden osoittaminen rasitustestein, joita ovat esimerkiksi käsien kannattelu, kyykistely sekä luomien räpyttely (Matell & Pirttilä 2006). Muita käytettyjä testejä ovat seerumin asetyylikoliinireseptorivasta-aineet, Tensilon- sekä neurofysiologiset testit (Färkkilä 2009, Matell & Pirttilä 2006, Ööpik ym. 2008).

Asetyylikoliinireseptorivasta-aineet ovat lähes spesifisiä myasthenia gravikselle. Niiden löytyminen seerumista puhuu vahvasti taudin puolesta. Vasta-aineiden puuttuminen ei kuitenkaan poissulje tautia. Erityisesti okulaarista myastheniaa sairastavat potilaat ovat usein seronegatiivisia. (Benatar 2006, Conti-Fine ym. 2006, Luchanok & Kaminski 2008, Matell & Pirttilä 2006, Vincent ym. 2001.)

Tensilon-testissä potilaan laskimoon ruiskutetaan lyhytvaikutteista antikolinesteraasia, joka estää asetyylikoliiniesteraasin toimintaa. Tämän seurauksena myastheniapotilaan lihasvoimat paranevat hetkellisesti. (Luchanok & Kaminski 2008, Vincent ym. 2001). Benatarin (2006)

systemaattisen katsauksen mukaan testin diagnostista luotettavuutta ei kuitenkaan ole tutkittu riittävästi.

Neurofysiologisina testeinä käytetään toistohermostimulaatiota (RNS) ja yksi-säie elektromyografiaa (SFEMG). RNS on spesifinen testi, mutta sen sensitiivisyys on melko huono. SFEMG puolestaan on sensitiivinen, mutta vähemmän spesifinen testi. (Benatar 2006, Luchanok & Kaminski 2008, Matell & Pirttilä 2006.)

1.6 HOITO

Myasthenia graviksen hoidon tavoite on vähentää taudin oireita ja saavuttaa remissio siten, että käytettyjen lääkkeiden sivuvaikutukset ovat mahdollisimman vähäiset (García-Carrasco ym. 2007, Luchanok & Kaminski 2008, Richman & Agius 2003).

Okulaarisen myasthenia graviksen hoidossa ollaan kiinnostuneita erityisesti siitä, voidaanko taudin yleistyminen estää. Toistaiseksi satunnaistettuja, kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty, mutta immunosuppressiivisten lääkkeiden hyödyllisestä vaikutuksesta on tehty havaintoja. (Benatar ja Kaminski 2007, Luchanok ja Kaminski 2008.)

1.6.1 SYMPTOMAATTINEN LÄÄKEHOITO

Symptomaattisena lääkityksenä käytetään antikoliiniesteraaseja, efedriiniä, teofyllamiinia sekä kaliumvalmisteita (Färkkilä 2009). Antikoliiniesteraasi pyridostigmiini on myasthenian hoidossa eniten käytetty lääke (Matell & Pirttilä 2006). Antikoliiniesteraasit estävät asetyylikoliiniesteraasien toimintaa, mikä johtaa lisääntyneeseen asetyylikoliinin pitoisuuteen hermolihasliitoksessa (Richman & Agius 2003, Schwendimann ym. 2005).

Antikoliiniesteraasit helpottavat potilaiden oireita ja ovat usein tehokkaita lievässä sairaudessa sekä sairauden alkuvaiheessa. Yleisiä haittavaikutuksia ovat maha-suolikanavan ongelmat. Kolinerginen kriisi on antikoliiniesteraasien vakava haittavaikutus. (García-Carrasco ym. 2007, Richman & Agius 2003, Schwendimann ym. 2005.) Pyridostigmiinin lisäksi voidaan käyttää myös muita antikoliiniesteraaseja, kuten ambenonia ja neostigmiinia.

Efedriiniä käytetään erityisesti potilailla, joilla esiintyy bulbaari- tai hengityselinlihasoireita. Se tehostaa antikoliiniesteraasien vaikutusta. (Matell & Pirttilä 2006.)

1.6.2 IMMUNOSUPPRESSIIVINEN LÄÄKEHOITO

Kortikosteroidit ovat ensilinjan immunosuppressiivinen hoito myasthenia graviksessa. Niiden tarkka vaikutusmekanismi tautiprosessiin ei ole tiedossa, mutta useat tutkimukset ovat todenneet ne tehokkaaksi hoitomuodoksi. (García-Carrasco ym. 2007, Schwendimann ym. 2005.) Kortikosteroidi aloitetaan pienellä annoksella ja annosta nostetaan vähitellen. Tällä pyritään välttämään lääkehoidon aloituksen provosoima myastheniaoireiden paheneminen. (Richman & Agius 2003, Sathasivam 2008, Schwendimann ym. 2005.) Tyypillisesti kortikosteroidien hyöty tulee esiin 6 viikon – 3 kuukauden käytön jälkeen (Richman & Agius 2003, Schwendimann ym. 2005). Steroidien käyttöä rajoittavat laaja-alaiset haittavaikutukset. Pitkäaikaisessa käytössä pyritäänkin pienimpään mahdolliseen annokseen, jolla oireet pysyvät poissa. (García-Carrasco ym. 2007, Richman & Agius 2003, Sathasivam 2008, Schwendimann ym. 2005, Vincent ym. 2001.) Kortikosteroideja voidaan käyttää myastheniapotilaalla myös pulssihoitona, jolloin lääkettä annetaan suuria annoksia suonensisäisesti. Hoidon vaikutus tulee esiin nopeasti, mutta hyöty on usein lyhytaikainen. (Matell & Pirttilä 2006.)

Myasthenia graviksen hoidossa käytettyjä immunosuppressiivisia lääkkeitä ovat lisäksi atsatiopriini ja siklosporiini. Atsatiopriini on eniten käytetty immunosuppressantti kortikosteroidien jälkeen. Se aloitetaan, jos steroideilla ei saada riittävää hoitovastetta. (García-Carrasco ym. 2007, Schwendimann ym. 2005.) Se on myös ensilinjan immunosuppressiivinen lääke pitkäaikaiskäytössä (García-Carrasco ym. 2007, Schwendimann ym. 2005). Kombinoimalla atsatiopriini potilaan lääkitykseen saadaan usein vähennettyä kortikosteroidien määrää (Richman & Agius 2003, Sathasivam 2008). Atsatiopriinin teho myasthenian hoidossa on todettu useissa tutkimuksissa (Conti-Fine ym. 2006, García-Carrasco ym. 2007, Richman & Agius 2003, Schwendimann ym. 2005). Lääkkeen hyötyvaikutus tulee esiin hitaasti, useiden kuukausien kuluttua sen aloituksesta (Conti-Fine ym. 2005, Schwendimann ym. 2005, Vincent ym. 2001). Vajaa kolmasosa saa lääkkeestä niin pahoja sivuvaikutuksia, että sen käyttö on lopetettava (Matell & Pirttilä 2006). Siklosporiinia voidaan käyttää myasthenian hoidossa, jos atsatiopriini ei sovi tai tehoa potilaalle (García-Carrasco ym.

2007). Ongelma on lääkkeen munuaistoksisuus. (Matell & Pirttilä 2006, Schwendimann ym. 2005.)

Myasthenia graviksen lyhytvaikutteisia, immuunivälitteisiä hoitoja ovat plasmafereesi eli plasman vaihto sekä IVIg eli suonensisäiset immunoglobuliinit. Plasmafereesin teho perustuu verenkierrossa olevien vasta-aineiden poistumiseen. IVIg:n tarkka vaikutusmekanismi ei ole tiedossa. (Conti-Fine ym. 2006, Richman & Agius 2003, Schwendimann ym. 2005.)

Plasmafereesin ja immunoglobuliinien teho tulee esiin nopeasti, mutta niiden vaikutusaika on melko lyhyt. Niiden käyttö on tavallista sairauden vakavissa pahenemisvaiheissa. (García-Carrasco ym. 2007, Richman & Agius 2003, Schwendimann ym. 2005.) Niitä käytetään myös tehostamaan steroidilääkitystä (Richman & Agius 2003). Tutkimusten mukaan plasmafereesi ja immunoglobuliinit ovat yhtä tehokkaita (Richman & Agius 2003, Schwendimann ym. 2005).

1.6.3 MYASTENIAN PAHENEMISVAIHEEN JA MYASTEENISEN KRIISIN HOITO

Myastenian akuutti paheneminen vaatii tehokasta ja kiireellistä hoitoa (Gilhus ym. 2011). Sairauden pahenemisen taustalla on usein jokin hoidettavissa oleva syy, tavallisimmin infektio. Myasteniaoireiston pahentuessa tärkeintä on turvata elintoiminnot.

Pahenemisvaiheessa hengityselinten toiminta heikkenee. Hengitystä avustetaan ja tarvittaessa potilas laitetaan respiraattoriin. Symptomaattisena lääkityksenä käytetään parenteraalista antikoliiniesteraasia, neostigmiinia. (Färkkilä 2009, Matell & Pirttilä 2006.)

Potilaalle annetaan immunosuppressiivisena hoitona immunoglobuliineja tai tehdään plasmafereesi, tarvittaessa toistetusti (Richman & Agius 2003). Molemmat hoitomuodot on todettu tehokkaaksi akuutissa pahenemisvaiheessa (Gilhus ym. 2011). Lisäksi pahenemisvaiheissa käytetään metyyliprednisolonia pulssihoidona (Gilhus ym. 2011, Richman & Agius 2003). Potilaalle aloitetaan jatkohoidona immunosuppressantti, tavallisimmin atsatiopriini (Richman & Agius 2003).

1.6.4 TYMEKTOMIA

Sairauden kirurgisena hoitona käytetään tymektomiaa eli kateenkorvan poistoa. Sen teho on osoitettu retrospektiivisissä tutkimuksissa, mutta tarkkaa vaikutusmekanismia oireiden

vähentämisen taustalla ei tiedetä. (Matell & Pirttilä 2006, Schwendimann ym. 2005.) Kaikki potilaat, joilla on todettu tymooma, pyritään leikkaamaan. Lisäksi tymektomia tulisi harkita taudin varhaisessa vaiheessa kaikille yleistynyttä myasteniaa sairastaville, erityisesti kun oireet ovat alkaneet nuorella iällä. Myös iäkkäät potilaat voivat hyötyä leikkauksesta, joten leikkausharkinta tulisi tehdä yksilöllisesti. (Gilhus ym 2011.) Useiden tutkimusten mukaan leikkaus on hoitomuotona sitä tehokkaampi, mitä aikaisemmassa vaiheessa sairautta se tehdään (Richman & Agius 2003).

1.7 ENNUSTE

Tautia ei voida parantaa, mutta sen ennuste on hyvä. Oireet helpottavat tai remission saavuttaa suuri osa potilaista. (Grob ym. 2008, Matell & Pirttilä 2006.) Parantuneet hoitomahdollisuudet ovat laskeneet kuolleisuutta merkittävästi (Grob ym. 2008, Schwendimann ym. 2005). Nykyään myasteniapotilaiden kuolleisuus ei eroa väestöstä yleensä (Matell & Pirttilä 2006).

2. AINEISTO JA MENETELMÄT

Tampereen yliopistollinen sairaala kuuluu Pirkanmaan sairaanhoitopiiriin, joka tuottaa terveydenhuollon palveluja lähes puolelle miljoonalle asukkaalle 22 kunnan alueella. Lisäksi TAYS tuottaa erityistason sairaanhoidon palveluja noin 1,2 miljoonalle ihmiselle Kanta-Hämeen, Etelä-Pohjanmaan ja Vaasan sairaanhoitopiireissä sekä Päijät-Hämeen sosiaali- ja terveystyöryhmässä. (Pirkanmaan sairaanhoitopiiri 2011.)

Tutkimusaineiston tarkoitus oli kattaa kaikki myasthenia gravis -potilaat, jotka olivat hoidettavina Tampereen yliopistollisessa sairaalassa kymmenen viime vuoden aikana. Tämä toteutettiin tekemällä haku potilastietojärjestelmästä. Kriteerinä oli, että potilaspapereihin oli merkitty myasthenia graviksen ICD-10-koodi G70.0 ajanjaksolla 01.01.1999–02.07.2009. Tutkimusaineistoksi saatiin yhteensä 134 potilasta.

Alkuperäisestä aineistosta jouduttiin jättämään pois 21 potilasta. Heistä 16:lla myasthenia gravis -diagnoosi ei ollut varmistunut tai sairautta vasta epäiltiin tai oli epäilty jossakin taudinkulun vaiheessa. Lisäksi neljällä potilaalla oli kirjoitusvirhe ICD-10-koodissa. Yksi potilas oli syntyperältään ulkomaalainen (Lähi-idästä). Hänet jätettiin pois lopullisesta aineistosta sekoittavana tekijänä.

Lopulliseen tutkimukseen saatiin 113 potilasta. Heistä suurimman osan ($n = 80$) diagnostiikka ja hoito toteutettiin kokonaisuudessaan Tampereen yliopistollisessa sairaalassa. Tällöin käytössä oli kattavat tiedot koko sairauden kulusta. Mukana oli kuitenkin myös potilaita, joiden diagnostiikka tai osa hoidosta oli toteutettu muualla ($n = 19$). Näissä tapauksissa potilaspaperit eivät olleet käytettävissä koko taudinkulun ajalta ja kerätyt tiedot jäivät osittain vaillinaisiksi. Puutteellisiksi jäivät myös niiden potilaiden tiedot, joilla oli perussairautena myasthenia mutta jotka olivat TAYSissa hoidossa jonkin muun sairauden vuoksi ($n = 4$). Lisäksi muutama potilas oli TAYSissa vain tymektomiassa ($n = 5$) tai saamassa sädehoitoa tymoomaan ($n = 1$), ja myasthenian varsinainen hoito tapahtui toisaalla. Muutamalla potilaalla kyseessä oli lääkärin konsultaatio ($n = 4$).

Tietoja potilaista kerättiin sekä sähköisestä potilastietojärjestelmästä että paperiarkistosta. Tiedot koottiin Excel-taulukon. Yhteensä taulukon kerättiin kolmetoista muuttujaa

kaikista potilaista sekä lisäksi kolme muuttujaa niistä potilaista, joille oli tehty tymektomia. Tarkemmat tiedot muuttujista ovat nähtävissä liitteessä 1. Aineistoa käsiteltiin Excel-
taulukko-ohjelmaa apuna käyttäen.

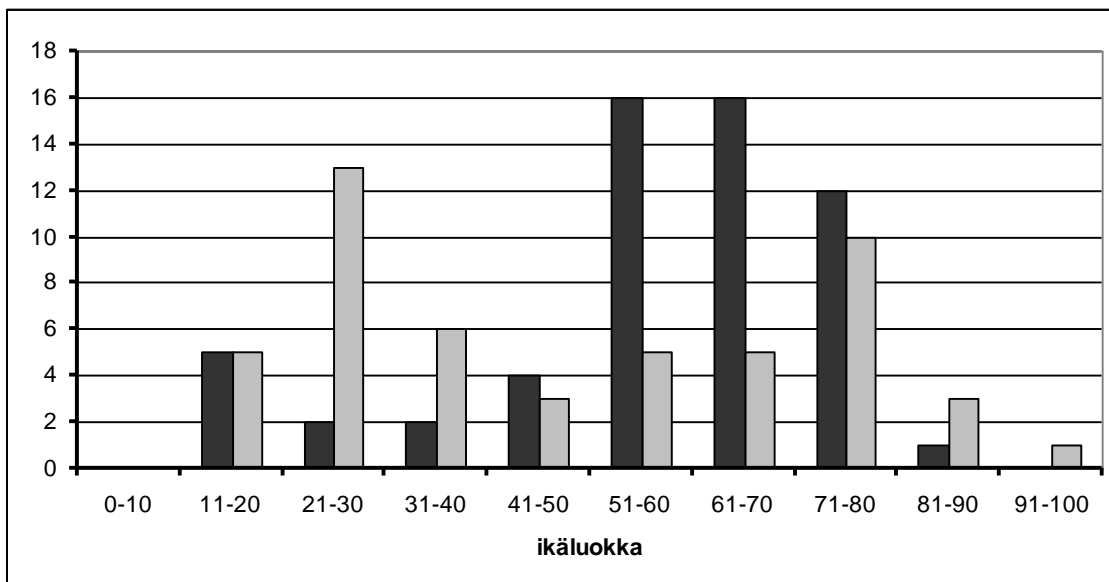
3. TULOKSET

3.1 EPIDEMIOLOGIA

Tampereen yliopistollisessa sairaalassa hoidettiin 01.01.1999–02.07.2009 113 suomalaista potilasta, joiden diagnoosiksi asetettiin myasthenia gravis (ICD-10-koodi G70.0). Heistä 59 (52,2 %) oli miehiä ja 54 (47,8 %) naisia. Taudin prevalenssiksi saatiin noin 20/100 000.

Potilaiden ikä oli tutkimus- tai kuolinhetkellään $65,5 \pm 18,3$ vuotta ja iän mediaani 70 (vaihteluväli 16–101) vuotta.

Tauti diagnosoitiin potilailla keskimäärin $53,2 \pm 21,1$ vuoden iässä. Sairastumisiän mediaani oli 59 (vaihteluväli 11–91) vuotta. Neljän (3,5 %) potilaan tiedot puuttuivat. Kuvassa 1 on nähtävissä sairastuneiden ikä- ja sukupuolijakauma. Vaaleat pylväät kuvaavat naisten ja tummat miesten lukumäärää. Miesten sairastumisikä oli keskimäärin $57,1 \pm 17,1$ vuotta ja sairastumisiän mediaani 60,5 (vaihteluväli 14–82) vuotta, naisilla vastaavat arvot olivat $48,8 \pm 24,1$ vuotta ja 49 (vaihteluväli 11–91) vuotta.



Kuva 1. Miesten ja naisten sairastumisiät

Taudinkesto oli keskimäärin $12,1 \pm 11,6$ vuotta. Se mediaani oli 9,5 (vaihteluväli 0,5–49) vuotta. Kuuden (5,3 %) potilaan tiedot eivät olleet käytettävissä. Yleistynyttä myasteniaa

sairasti 94 (83,2 %) ja okulaarista 17 (15,0 %) potilasta. Tieto puuttui kahdesta (1,8 %) potilaasta.

Potilaista oli tutkimushetkellä elossa 87 (77,0 %). Valittuna ajanjaksona (01.01.1999–02.07.2009) 24 potilasta (21,2 %) kuoli. Heistä 12:n (10,6 %) kuolinsyy ei selvinnyt potilasraporteista. Viidessä (4,4 %) tapauksessa tiedettiin, että kuolema ei liittynyt myastheniaan. Myasthenia gravis oli peruskuolinsyy kahdella (1,8 %) potilaalla. Myötävaikuttavana tekijänä se oli viidellä (4,4 %) potilaalla. Tästä potilasryhmästä yhden henkilön peruskuolinsyy oli metastasoinut tymooma. Kahdesta (1,8 %) potilaasta ei ollut varmuutta, olivatko he tutkimushetkellä elossa.

3.2 DIAGNOSTIIKKA

Aika potilaan ensimmäisistä oireista myasthenia gravis -diagnoosin asettamiseen oli $11,0 \pm 16,8$ kuukautta. Ajan mediaani oli viisi (vaihteluväli 0,5–87 kuukautta) kuukautta. Tietoa ei ollut käytettävissä 20 (17,7 %) potilaasta. Yhden potilaan aika oli huomattavasti muista poikkeava, 20 vuotta. Hänen tietonsa jätettiin analyysin ulkopuolelle. Ensimmäisen vuoden kuluessa oireiden alusta taudin diagnoosin sai 83 % ($n = 94$) potilaista.

Autovasta-aineita asetyylikoliinireseptoria vastaan oli 83 potilaalla (73,4 %). Seronegatiivisia oli 9 (8,0 %) potilasta. Tieto puuttui 21 potilaasta (18,6 %).

Vasta-aineiden esiintyminen yleistyneessä ja okulaarisessa myasteniassa kuvataan taulukossa 2. Seropositiivisia potilaita oli huomattavasti seronegatiivisia enemmän sekä yleistynyttä ($n = 68$; 72,3 %) että okulaarista ($n = 15$; 88,2 %) myasteniassa sairastavissa.

Taulukko 2. Vasta-aineiden esiintyminen yleistyneessä ja okulaarisessa myasteniassa

	yleistynyt	okulaarinen	ei tietoa	yhteensä
seropositiivinen	68	15	0	83
seronegatiivinen	8	1	0	9
ei tietoa	18	1	2	21
yhteensä	94	17	2	113

Potilaista 110:n (97,3 %) rintakehä oli kuvannettu myastenia-diagnoosin varmentumisen jälkeen. Kuvannetuista potilaista 87:llä (79,1 %) löydös oli normaali kateenkorva, kuudella (5,5 %) oli todettu kateenkorvan hyperplasia, viidellä (4,5 %) tymooma. Näiden lisäksi oli vielä kaksitoista (10,9 %) potilasta, joiden papereissa ei ollut mainintaa poikkeavasta kuvantamislöydöksestä. Kuvantaminen oli suoritettu CT-laitteella 99 potilaalle. 11 potilaalla natiivi-thorax-kuvaus oli ainoa kuvantamismenetelmä. Heillä kaikilla radiologisena löydöksenä oli normaali kateenkorva.

Taudinkulku määritettiin stabiiliksi, fluktuoivaksi tai kriisivaiheita sisältäneeksi. Stabiililla taudinkuvalla tarkoitetaan myasteniaa, johon ei liity pahenemisvaiheita tai kriisitilanteita. Käytännössä tähän ryhmään kuuluivat potilaat, joilla taudin alkuvaiheessa oli oireita mutta sopivan lääkityksen löydyttyä oireisto pysyi hallinnassa. Fluktuoivassa taudinkulussa puolestaan oli erotettavissa yksi tai useampi selkeä pahenemisvaihe, joka ei kuitenkaan edennyt kriisiasteelle. Kriisitilanteiksi luettiin sekä myasteninen että kolinerginen kriisi. Taudinkulku oli stabiili 69 (61,1 %) potilaalla, fluktuoiva 23:lla (20,3 %) ja kriisivaiheita esiintyi 16 (14,2 %) potilaalla. Tieto puuttui 5:ltä (4,4 %).

Myasteniapotilaiden sairastamat muut autoimmuunisairaudet on koottu taulukkoon 3. Yleisimpiä sairauksia olivat astma, hypotyreoosi ja nivelreuma.

Taulukko 3. Muut autoimmuunisairaudet

Sairaus	<i>n</i>	%
astma	10	8,8
Basedowin tauti	2	1,8
hypotyreoosi	7	6,2
neuromyelitis optica	1	0,9
nivelreuma	7	6,2
polymyalgia rheumatica	1	0,9
psoriasis	3	2,7
Sjögrenin syndrooma	1	0,9
SLE	1	0,9

3.3 HOITO

Taulukkoon 4 on kerätty kaikki potilaspapereissa mainitut myasteniaalääkkeet sekä hoidettujen potilaiden määrä. Yleisimmin käytetty lääke oli pyridostigmiini (Mestinon). Se kuului lähes kaikkien potilaiden lääkitykseen. Distigmiini (Ubretid) oli käytössä tai sitä oli kokeiltu lähes kolmannekselle. Muita potilaiden käyttämiä symptomaattisia lääkkeitä olivat ambenoni (Mytelase), neostigmiini (Neostigmin), efedriini (Efedrin) sekä teofylliini (Retafyllin).

Kortisonilääkkeitä (Prednisolon, Prednison) oli käyttänyt suun kautta noin 41 % ja pulssihoitona niitä oli saanut noin 25 % potilaista. Atsatiopriini (Azamun, Imurel) oli yleisin käytössä ollut immunosuppressantti. Lisäksi yksittäisille potilaille oli aloitettu siklosporiini (Sandimmun) tai mykofenolaattimofetiili (CellCept).

Lyhytvaikutteisista hoidoista plasmafereesi oli yleisemmin käytetty kuin suonensisäiset immunoglobuliinit.

Taulukko 4. Hoidossa käytetyt lääkkeet

Lääkeaine/hoito	<i>n</i>	%
antikolinesteraasit		
pyridostigmiini	111	98,2
distigmiini	35	31,0
ambenoni	1	0,9
neostigmiini	8	7,1
hengitysteiden lääkkeet		
efedriini	22	19,5
teofylliini	1	0,9
glukokortikoidit		
prednisoloni/prednisoni	46	40,7
metyyliprednisoloni	28	24,8
immunosuppressantit		
atsatiopriini	39	34,5
mykofenolaattimofetiili	1	0,9
siklosporiini	2	1,8
lyhytvaikutteiset hoidot		
immunoglobuliini	9	8,0
plasmafereesi	16	14,2
ei lääkitystä	1	0,9
ei tietoa	1	0,9

Antikolinerginen lääkitys oli riittävä 51 (45,1 %) potilaalle. Neljä heistä oli lisäksi tarvinnut hengitysteihin vaikuttavaa lääkettä. Tämän lisäksi oli yksi potilas, joka oli saanut pyridostigmiinin lisäksi vain suonensisäisen immunoglobuliinihoidon.

Kortisonivalmisteet olivat hoitona 53 (46,9 %) potilaalla. Heistä 25 oli käyttänyt vain peroraalista lääkettä, seitsemän oli saanut kortisonia vain intravenaalisesti ja 21:tä oli hoidettu molemmilla.

Neljällätoista potilaalla antikolinergisiin ja hengitysteiden lääkkeisiin oli liitetty ainoastaan kortisonihoito. Lisäksi oli kuusi potilasta, jotka näiden lisäksi olivat saaneet immunoglobuliineja tai plasmafereesin tai molemmat.

Antikolinergeilla ja hengitysteiden lääkkeillä sekä immunosuppressanteilla oli hoidettu kuutta (5,3 %) potilasta. Heistä yksi oli saanut edellä mainittujen lisäksi immunoglobuliineja ja yksi plasmafereesihoidon.

Antikolinergeja, hengitysteiden lääkkeitä, kortisonia ja immunosuppressantteja oli tarvinnut 33 (29,2 %) potilasta. Heistä 13 oli saanut lisäksi immunoglobuliineja tai plasmafereesin tai molemmat.

Lyhytvaikutteisia hoitoja oli annettu kaikkiaan 22 potilaalle. Heistä 6:lle oli annettu intravenaalista immunoglobuliinia, plasmafereesi oli tehty 13:lle ja kolme potilasta oli saanut molemmat hoidot.

Tymektomia oli tehty 63 (55,7 %) potilaalle, 47 (41,6 %) potilasta ei ollut leikattu. Kolmen (2,7 %) potilaan tieto puuttui. Tymektomiapotilaista oli naisia 29 (46,0 %) ja miehiä 34 (54,0 %). Heistä neljällä (6,3 %) oli okulaarinen tautimuoto, muilla (93,7 %) systeeminen. Potilaiden ikä leikkaushetkellä oli $45,9 \pm 19,6$ vuotta, mediaani oli 47 (vaihteluväli 14–78) vuotta. Neljän (6,3 %) potilaan tieto puuttui.

Leikkaushetkellä taudin kesto oli $14,9 \pm 20,4$ kuukautta, mediaani 7 (vaihteluväli 0,25–102) kuukautta. Seitsemän (11,1 %) potilaan tieto puuttui. Lisäksi yhdellä (1,6 %) potilaalla taudin kesto oli huomattavasti muita suurempi (14 vuotta). Hänen tietonsa jätettiin analyysin ulkopuolelle.

Poistetun kateenkorvan histologia oli normaali 30 (47,6 %) potilaalla, hyperplasiaa oli 20: llä (31,8 %), tymooma löytyi 5 (7,9 %) potilaalta. Tieto puuttui kahdeksalta (12,7 %).

Taulukkoon 5 on kerätty potilaiden rintakehän kuvantamistulokset sekä leikattujen potilaiden kateenkorvan histologinen löydös.

Taulukko 5. Kateenkorvan radiologiset ja histologiset löydökset

	radiologia % (n)	histologia % (n)
normaali	79,1 (87)	47,6 (30)
hyperplasia	5,5 (6)	31,8 (20)
tymooma	4,5 (5)	7,9 (5)
ei tietoa	10,9 (12)	12,7 (8)
ei kuvannettu/ ei tymektomiaa	(3)	(50)

Suurimmalla osalla potilaista, lähes 80 %:lla, rintakehän kuvantamisella oli todettu normaali kateenkorva. Alle puolella leikatuista potilaista histologia vahvisti kateenkorvan normaaliksi. Hyperplasia puolestaan oli löydetty kuvantamalla reilulta viideltä prosentilta, histologisesti löydös varmennettiin hyperplasiaksi lähes kolmanneksella leikatuista potilaista.

Tymooma oli todennettu radiologisesti ja histologisesti viidellä potilaalla. Kolmella potilaalla tymooma todettiin kummallakin menetelmällä. Lisäksi kuvantamalla tymoomaksi epäilty kateenkorva varmentui histologian perusteella yhdellä potilaalla normaaliksi ja toisella hyperplasiaksi. Yksi histologisesti varmennettu tymooma löytyi normaaliksi tulkitun kuvantamislöydöksen jälkeen ja yhden taustalla ollutta radiologista diagnoosia ei ollut käytettävissä.

4. POHDINTA

Tutkimuksen tarkoituksena oli kartoittaa Pirkanmaan sairaanhoitopiirin myasteniapotilaat ja selvittää, kuinka suuri ja millainen potilaskohortti on. Vastaavanlaista tutkimusta ei ole aiemmin tehty tällä alueella.

Myasthenia gravis on harvinainen sairaus, niin myös Pirkanmaan sairaanhoitopiirin alueella. Taudin vallitsevuudeksi saatiin noin 20/100 000. Samansuuntaisia, joskin pienempiä tuloksia on saatu monissa tutkimuksissa (Carr ym. 2010, Heldal ym. 2009, Kalb ym. 2002, Vincent ym. 2001, Ööpik ym. 2003). Tuoreessa systemaattisessa katsauksessa havaittiin myasthenian prevalenssin olevan jatkuvassa kasvussa (Carr ym. 2010). Sairauden parantunut hoito ja vähentynyt kuolleisuus sekä ihmisten elinajan pidentyminen selittävät osaltaan havaintoa. Samankaltaiset seikat saattoivat vaikuttaa myös tutkimuksessa saatuun vallitsevuuteen. Vallitsevuuden laskeminen yhtenä ajanhetkenä ei ollut mahdollista, joten mukaan otettiin kaikki potilaat kymmenen vuoden ajalta.

Tutkimuspotilaista noin 83 %:lla todettiin yleistynyt myasthenia ja 15 %:lla okulaarinen. Jakauma vastaa aiemmin tehtyjä havaintoja (Benatar & Kaminski 2007, Conti-Fine ym. 2006, Färkkilä 2009, Grob ym. 2008, Luchanok & Kaminski 2008, Matell & Pirttilä 2006, Sathasivam 2008, Schwendimann ym. 2005).

Autovasta-aineita asetyylikoliinireseptoria vastaan todettiin suurella osalla sekä yleistynyttä (n. 72 %) että okulaarista myastheniaa (n. 88%) sairastavista. Aiemmin tehdyissä tutkimuksissa autovasta-aineita on löydetty yleistyneessä tautimuodossa 80–90 %:lta (Conti-Fine ym. 2006, Färkkilä 2009, Grob ym. 2008, Matell & Pirttilä 2006, Schwendimann ym. 2005, Somer 2006, Vincent ym. 2001) ja okulaarisessa muodossa noin puolelta (Conti-Fine ym. 2005, Färkkilä 2009, Grob ym. 2008, Luchanok & Kaminski 2008, Schwendimann ym. 2005, Somer 2006, Vincent ym. 2001). Tutkimuksessa vasta-aineiden esiintyminen jäi epäselväksi 18 yleistynyttä myastheniaa sairastavalla potilaalla, mikä vastaa n. 19 %:a ryhmän potilaista. Näin suuri puuttuvien potilaiden määrä vaikuttaa merkittävästi lopputulokseen. Okulaarista myastheniaa sairastavia oli tutkimuksessa vähän ($n = 17$). Tässä ryhmässä seropositivisten määrä oli huomattavasti suurempi kuin aiemmissa tutkimuksissa. Puuttuvien tietojen sekä pienen potilasmäärän vuoksi saatuja tuloksia voidaan pitää vain suuntaa-antavina.

Naiset sairastuvat myasthenia gravikseen keskimäärin useammin kuin miehet. Useissa tutkimuksissa naispotilaat ovat olleet selvä enemmistö. (Grob ym. 2008, Heldal ym. 2009, Tsinkerling ym. 2007, Ööpik ym. 2003.) Tässä tutkimuksessa suurempi osa myasteenikoista oli kuitenkin miehiä ($n = 59$; 52,2 %) kuin naisia ($n = 54$; 47,8 %).

Sairastumisiässä havaittiin eroja sukupuolten välillä. Miehet sairastuivat keskimäärin vanhempina kuin naiset. Naisten sairastumisiässä havaittiin kaksi muita suurempaa ryhmää, 21–30- ja 71–80-vuotiaat. Selvästi suurin osa miehistä taas sairastui 51–80-vuotiaana. Myös Carrin ym. (2010) systemaattisessa katsauksessa todettiin naisten sairastuvuudessa kaksi huippua (20–30- ja 60–80-vuotiaat). Miehillä suurin sairastuvuus oli 60–80-vuotiaana. Heldal ym. (2009), Vincent ym. (2001) ja Ööpik ym. (2003) ovat tutkimuksissaan todenneet vastaavansuuntaisen ilmiön.

Yhtenä mielenkiinnon kohteena oli, kuinka kauan kuluu aikaa ensimmäisten oireiden alusta oikean diagnoosin löytymiseen. Aikaisempia tutkimuksia aiheesta on tehty vähän (Ööpik ym. 2003). Mediaani ajalle oli viisi ja vaihteluväli 0,5–87 kuukautta. Enemmistöllä diagnoosin asettamiseen kului muutamia kuukausia. Ensimmäisen vuoden kuluessa myastenia diagnosoitiin 83 %:lla potilaista. Selitys poikkeavan pitkään diagnoosiaikaan oli pääasiassa potilaiden hidas hoitoon hakeutuminen. Heillä oireisto kehittyi vähitellen tai oireita oli satunnaisesti. Hyvin aikaisessa vaiheessa diagnoosin saaneilla potilailla oireet progredioivat alun jälkeen nopeasti, tällöin diagnoosiin johtavat tutkimuksetkin tehtiin tavanomaista nopeammin. Ööpik ym. (2003) ovat tutkineet asiaa virolaisessa väestössä. Heidän havaintonsa olivat samankaltaisia saatujen tulosten kanssa.

Potilaiden tauti eteni oireiston alkamisen jälkeen vaihtelevasti. Suurimmalla osalla, yli 60 %:lla, tauti stabiloitui oikean lääkityksen löytymisen myötä. Sopiva lääkitys löydettiin osalle potilaista nopeasti. Osalla lääkitystä jouduttiin muokkaamaan useankin kuukauden ajan. Varsinaisia pahenemisvaiheita oli reilulla 20 %:lla, ja kriisitilanne kehittyi vajaalle 15 %:lle. Pahenemisvaiheelle ei kirjallisuudessa ole tarkkoja kriteerejä. Tässä tutkimuksessa pahenemisvaiheiksi luettiin tilanteet, joissa potilaan toimintakyky selvästi laski ilmaantuneiden oireiden vuoksi ja tilannetta ei saatu korjattua jo käytössä olevien lääkkeiden annosnostolla. Monella potilaalla pahenemisvaihe vaati uuden lääkkeen käyttöönoton. Kriisitilanteeksi tutkimuksessa laskettiin sairaalakäynti, joka oli merkitty potilaspapereihin myasteeniseksi tai kolinergiseksi kriisiksi. Useissa muissakin tutkimuksissa stabiili tai

vähäoireinen taudinkulku on todettu tyypillisimmäksi (Grob ym. 2008, Tsinzerling ym. 2007, Ööpik ym. 2008).

Tutkimuksessa verrattiin kateenkorvan radiologisia ja histologisia löydöksiä toisiinsa. Kuvantamalla suurin osa kateenkorvista todettiin normaaleiksi (79,1 %) ja vain muutamalla potilaalla löydettiin hyperplasia (5,5 %) tai tymooma (4,5 %). Kuitenkin potilaista, joille oli tehty tymektomia, vain noin puolella (47,6 %) kateenkorvan histologia oli normaali ja lähes kolmanneksella (31,8 %) hyperplasia. Kuvantamalla löydetty tymooma varmistui histologisesti tuumoriksi kolmella potilaalla. Yhteensä tymooma todettiin viidellä potilaalla (7,9 %). Tuloksia verrattaessa aiemmin tehtyihin havaintoihin todettiin, että kateenkorvan histologista poikkeavuutta (hyperplasia tai tymooma) oli tutkimuksen potilailla selvästi vähemmän ja normaalilöydöksiä enemmän kuin muissa tutkimuksissa (Färkkilä 2009, Huang ym. 2005, Schwendimann ym. 2005, Somer 2006, Tsinzerling ym. 2007). Tutkimustuloksista voidaan päätellä, että rintakehän normaali kuvantamislöydös ei poissulje kateenkorvan hyperplasiaa. Tymooman löytämisessä menetelmä on herkempi, mutta asia vaatii lisätutkimuksia suuremmalla aineistolla.

Muut autoimmuunisairaudet on todettu keskimääräistä yleisemmiksi myasteniapotilailla. Tavallisimpia ovat kilpirauhasen sairaudet. (Kanazawa ym. 2007.) Tutkimuksessa tehtiin samansuuntaisia havaintoja. Astma oli myasteniapotilaiden yleisin autoimmuunisairaus. Se todettiin 8,8 %:lla potilaista. Astman aikuisväestön esiintyvyydeksi on arvioitu noin 6 % (Astma: Käypä hoito -suositus 2006). Seuraavaksi yleisin tautiryhmä oli kilpirauhasen sairaudet. Niitä esiintyi yhteensä 8,0 %:lla potilaista. Nivelreuma oli perussairautena 6,2 %:lla, kun sen yleiseksi esiintyvyydeksi Suomessa on arvioitu 0,5–1,0 % (Nivelreuma: Käypä hoito -suositus 2009).

Myasthenia graviksessa ensilinjan lääkkeenä käytetään yleisimmin pyridostigmiinia. Mikäli sillä ei saada riittävää hoitovastetta, lääkitykseen lisätään immunosuppressantti, useimmiten kortikosteroidi. Toinen laajalti käytetty immunosuppressiivinen lääke on atsatiopriini, joko yksin tai yhdessä kortisonin kanssa. (Gilhus ym. 2011, Kumar & Kaminski 2011, Richman & Agius 2003.) Suurimmalle osalle potilaista pelkkä symptomaattinen lääkitys ei ole riittävä (Kumar & Kaminski 2011). Sanders ja Evolin (2010) yli tuhannen myasteniapotilaan tutkimuksessa jokin immunosuppressantti oli ollut käytössä 82 %:lla vähintään vuoden ajan. Tutkimuksemme potilailla immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttö ei ollut yhtä yleistä.

Potilaista lähes kaikilla (98,2 %) oli lääkityksenä pyridostigmiini, ja yhdessä hengitysteiden lääkkeiden kanssa sillä saatiin riittävä hoitovaste noin 45 %:lle potilaista. Kortisonihoitoa oli saanut noin 47 %. Atsatiopriini ilman kortisonilääkettä oli käytössä vain pienellä osalla potilaista (5,3 %). Sekä kortisoni että atsatiopriini olivat käytössä noin 29 % potilaista. Muita immunosuppressiivisia lääkkeitä käyttivät vain yksittäiset potilaat. Lyhytvaikutteisia hoitoja käytetään yleisimmin myastenian pahenemisvaiheiden hoidossa (García-Carrasco ym. 2007, Richman & Agius 2003, Schwendimman ym. 2005). Potilaista noin viidennes (19,5 %) oli saanut immunoglobuliineja tai plasmafereesin tai molemmat.

Tymektomia oli tehty noin 56 %:lle potilaista. Tsinzerlingin ym. (2007) ja Ööpikin ym. (2008) tutkimuksissa tymektomoitujen potilaiden määrä kaikista myasteniaa sairastavista oli samansuuruinen, 61 % ja 51 %. Gronseth ja Barohn (2000) toteavat systemaattisessa katsauksessaan, että tymektomiaan päädytään yleisimmin nuorilla ja naispotilailla sekä heillä, joilla on vakava, yleistynyt tauti. Potilaiden ikä leikkaushetkellä olikin huomattavasti alhaisempi (45,9 vuotta) kuin kohortin keski-ikä (65,5 vuotta), ja suurin osa leikatuista potilaista (93,7 %) sairasti yleistynyttä myasteniaa. Sukupuolen vaikutusta ei tutkimuksessa nähty.

LÄHTEET

Astma [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry:n, Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Kliinisen Fysiologian Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2012 [päivitetty 19.5.2006]. www.kaypahoito.fi

Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders* 2006; 16:459-67.

Benatar M, Kaminski HJ. Evidence report: The medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review). *Neurology* 2007; 68:2144-9.

Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurology* 2010; 10:46.

Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *The Journal of Clinical Investigation* 2006; 116:2843-54.

Färkkilä M. Myasthenia gravis ja myasteeninen oireyhtymä. [päivitetty 29.5.2009]. Lääkäriin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2010. www.terveysportti.fi, artikkeli: ykt00921.

García-Carrasco M, Escárcega RO, Fuentes-Alexandro S, Riebeling C, Cervera R. Therapeutic options in autoimmune myasthenia gravis. *Autoimmunity reviews* 2007; 6:373-8.

Gilhus NE, Owe JF, Hoff JM, Romi F, Skeie GO, Aarli JA. Myasthenia Gravis: A Review of Available Treatment Approaches. [päivitetty 11.8.2011]. *Autoimmune Diseases* 2011. www.hindawi.com, artikkeli: ID 847393.

Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle&Nerve* 2008; 37:141-9.

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. *American Academy of Neurology* 2000; 55:7.

Heldal AT, Owe JF, Gilhus NE, Romi F. Seropositive myasthenia gravis: a nationwide epidemiologic study. *Neurology* 2009; 73(2): 150-1.

Kalb B, Matell G, Pirskanen R ym. Epidemiology of myasthenia gravis: a population-based study in Stockholm, Sweden. *Neuroepidemiology* 2002; 21:221-5.

Kanazawa M, Shimohata T, Tanaka K, Nishizawa M. Clinical features of patients with myasthenia gravis associated with autoimmune diseases. *European Journal of Neurology* 2007; 14:1403-4.

Kumar V, Kaminski HJ. Treatment of Myasthenia Gravis. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2011; 11:89-96.

- Luchanok U, Kaminski HJ. Ocular myasthenia: diagnostic and treatment recommendations and the evidence base. *Current Opinion in Neurology* 2008; 21:8-15.
- Matell R. Hermolihasliitoksen sairauksien immunologia. Kirjassa: Elovaara I, Pirttilä T, Färkkilä M, Hietaharju A, toim. Kliininen neuroimmunologia. Helsinki: Yliopistopaino 2006, s. 39-45.
- Matell R, Pirttilä T. Myasthenia gravis. Kirjassa: Elovaara I, Pirttilä T, Färkkilä M, Hietaharju A, toim. Kliininen neuroimmunologia. Helsinki: Yliopistopaino 2006, s. 206-14.
- Nivelreuma [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Reumatologisen yhdistyksen asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2012 [päivitetty 18.9.2009]. www.kaypahoito.fi
- Pirkanmaan sairaanhoitopiiri [verkkodokumentti]. Pirkanmaan sairaanhoitopiiri 2011 [päivitetty 20.1.2012]. www.pshp.fi
- Richman DP, Agius MA. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology* 2003; 61:1652-61.
- Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010; 43(5-6):428-35.
- Sathasivam S. Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. *Nature Clinical Practice Neurology* 2008; 4(6):317-27.
- Schwendimann RN, Burton E, Minagar A. Management of myasthenia gravis. *American Journal of Therapeutics* 2005; 12:262-8.
- Somer H. Hermo-lihasliitoksen sairaudet. Kirjassa: Soinila S, Kaste M, Somer H, toim. Neurologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2006, s. 530-3.
- Somnier FE. Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. *Neurology* 2005; 65:928-30.
- Tsinzerling N, Lefvert A, Matell G, Pirskanen-Matell R. Myasthenia gravis: a long term follow-up study of Swedish patients with specific reference to thymic histology. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2007; 78:1109-12.
- Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet* 2001; 357: 2122-8.
- Ööpik M, Kaasik A-E, Jakobsen J. A population based epidemiological study on myasthenia gravis in Estonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2003; 74: 1638-43.
- Ööpik M, Puksa L, Lüüs SM, Kaasik AE, Jakobsen J. Clinical and laboratory-reconfirmed myasthenia gravis: a population-based study. *European Journal of Medicine* 2008; 15:246-52.

LIITE 1

Kaikista potilaista kerättiin kolmetoista muuttujaa:

- ikä
 - tilanne 02.07.2009 tai kuolinhetkellä
- sukupuoli
- sairastumisikä
- aika oireiden alusta diagnoosihetkeen
- taudin kesto
 - tilanne 02.07.2009 tai kuolinhetkellä
- lääkitys myasteniaan
 - koko tiedossa olevan sairaushistorian ajalta
 - kaliumvalmisteiden käytön raportoinnissa oli suurta vaihtelua, tieto jätettiin keräämättä
- muut autoimmuunisairaudet
- radiologiset löydökset kateenkorvassa
- okulaarinen vai yleistynyt myasteniamuoto
- seroposiitivinen vai -negatiivinen myasteniamuoto
- tymektomia tehty vai ei
- taudinkulku
 - stabiili eli tauti remissiossa
 - fluktuoiva eli tauti ei ole stabiloitunut, pahenemisvaiheita
 - kriisivaiheita eli potilaalla myasteeninen tai kolinerginen kriisi/kriisejä
- potilas elossa vai kuollut.

Lisäksi potilaista, joille oli tehty tymektomia, kerättiin vielä kolme muuttujaa:

- ikä leikkaushetkellä
- taudin kesto leikkaushetkellä
- histologiset löydökset kateenkorvassa.