

Tymektomi og muskelantistoffer ved myasthenia gravis

Sammendrag

Bakgrunn. Tymektomi er en vanlig behandling ved myasthenia gravis, og flere studier viser bedring etter fjerning av thymus, særlig hos yngre pasienter.

Materiale og metode. I denne studien ble pasienter med myasthenia gravis vurdert for å se om det var sammenheng mellom klinisk resultat etter tymektomi og forekomsten av muskelantistoffer mot acetylkolinreseptor (AChR), titin og ryanodinreseptor (RyR), samt debutalder, sykdommens alvorlighetsgrad og farmakologisk behandling.

Resultater og fortolkning. Våre resultater viser at tymektomi i gruppen med tidlig debut av sykdommen gir signifikant og langvarig bedring, med mange pasienter i remisjon. I sendebutgruppen, derimot, hadde ikke tymektomi tilsvarende positiv effekt. Disse pasientene responderte godt på immunsuppressiv medikamentell behandling, som var nødvendig hos 75 %, sammenliknet med kun 25 % hos tidligdebutpasientene. Responsen på tymektomi var ikke korrelert til serumkonsentrasjonen av AChR-, titin- eller RyR-antistoffer. Titin-/RyR-antistoffer hos pasientene med sen debut av sykdommen indikerte dårlig prognose etter tymektomi.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Basert på artikler publisert i *European Journal of Neurology* (1) og *European Neurology* (2)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Fredrik Romi
fredrik.romi@haukeland.no
Nils Erik Gilhus
Johan A. Aarli
Nevrologisk avdeling
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen

Tymektomi som behandling ved myasthenia gravis ble først tatt i utstrakt bruk i 1950-årene, og det finnes kliniske studier som viser bedring etter inngrepet, særlig hos yngre pasienter (3, 4).

De aller fleste med myasthenia gravis (85 %) har antistoffer mot acetylkolinreseptor (AChR). Disse antistoffene er sentrale i patogenesen. I tillegg har noen pasienter ikke-AChR-muskelantistoffer mot titin (5) og ryanodinreseptor (RyR) (6). Dette gjelder særlig personer med tymom og med sykdomsdebut ved 50 års alder eller senere. Titin- og RyR-antistoffer forekom hyppigere hos pasienter med alvorlig myasthenia gravis (7–9). I de senere år er det blitt klart at myasthenia gravis med tidlig debut (< 50 år) og myasthenia gravis med sen debut har ulike patogener, prognose og terapeutisk respons, og at en subgruppeinndeling av myasthenia gravis er nødvendig.

Det er ikke publisert prospektive randomiserte studier om tymektomi ved myasthenia gravis i relasjon til antistoffer, og gjentatte internasjonale multisenteranstrengelser har møtt så store medisinske og etiske utfordringer at en slik studie ikke er blitt gjennomført ennå. I to nylig publiserte retrospektive studier (1, 2) har vi belyst sammenhengen mellom klinisk resultat etter tymektomi og forekomst av muskelantistoffer mot AChR, titin og RyR, samt alvorlighetsgrad av myasthenia gravis og farmakologisk behandling. Vi ønsker med dette å gi en sammenfatning av de to studiene.

Materiale og metoder

Pasienter og studiedesign

En serie av 52 pasienter med tidlig debut av sykdommen (13 menn og 39 kvinner) og 43 sendebutpasienter (23 menn og 20 kvinner) behandlet ved Haukeland Universitetssykehus i perioden 1951–2000 med tilgjengelige blodprøver og kliniske opplysninger ble inkludert i studiene. Pasienter med ren okular myasthenia gravis, pasienter uten AChR-antistoffer og pasienter med tymom ble ikke inkludert (tab 1). 34 av de 52 tidligdebutpasientene og 21 av de 43 sendebutpasientene

ble tymektomert, alle med åpen transsternal operasjon. Ikke tilstrekkelig respons på symptomatisk farmakologisk behandling med acetylkolinesterasehemmer var operasjonsindikasjon.

Sykdommens alvorlighetsgrad ble vurdert for året med symptomstart og deretter årlig med en modifisert Osserman-skala fra 0 til 5 (0 = symptomfri, 5 = meget alvorlig eller død) (1, 2).

Sammenlikningen mellom tymektomerte og ikke-tymektomerte pasienter ble foretatt på tre ulike måter. I en åpen kohortstudie ble pasienten flyttet fra ikke-tymektomert til tymektomert gruppe etter tymektomi. I en lukket kohortstudie ble alle tymektomerte pasienter plassert i tymektomert gruppe fra begynnelsen av. I en tredje sammenliknende studie ble alle av tymektomerte pasienter vurdert ved sykdomsstart og før og etter tymektomi.

Full remisjon ble definert som fravær av alle symptomer på myasthenia gravis i minst ett år uten bruk av medikamenter (10). Farmakologisk remisjon ble definert som fravær av alle symptomer ved samtidig bruk av medikamenter (10).

Tidligdebutpasientene ble fulgt opp etter fem, 10, 15 og 20 år, sendebutpasientene etter to, tre og fem år.

Blodprøver ble tatt før ev. behandling med immunsuppressiver. Kortikosteroiddoseringen ble gradvis økt til 60–80 mg per døgn og deretter trappet ned til ofte omkring 20 mg annenhver dag. Ytterligere immunsuppresjon med azatioprin ble brukt når det var nødvendig med langvarig behandling.

Analysen av muskelantistoffer

AChR-antistoffer ble analysert med radioimmunoassay (RIA), med bruk av ¹²⁵I-AChR som antigen (1, 2, 11). Titinantistoffene ble analysert med ELISA, med bruk av MGT-30



Hovedbudskap

- Tymektomi gir signifikant og langvarig bedring hos pasienter med myasthenia gravis der sykdommen debuterer tidlig, men ikke der den debuterer sent
- Immunsuppressiv behandling har positiv effekt hos pasienter med sen debut av sykdommen
- Forekomst av titin-/RyR-antistoffer indikerer dårligere prognose etter tymektomi hos pasienter med sen debut

Tabell 1 Pasienter inkludert i oppfølgingsstudiene, med kliniske og immunologiske data: Tymektomerte og ikke-tymektomerte pasienter, samt totalt, for personer med henholdsvis tidlig og sen debut av myasthenia gravis

	Tidligdebutgruppen			Sendebutgruppen		
	Tymektomerte	Ikke-tymektomerte	Totalt	Tymektomerte	Ikke-tymektomerte	Totalt
Antall pasienter	34	18	52	21	22	43
Menn/kvinner	9/25	4/14	13/39	11/10	12/10	23/20
Alder ved start (år)	25 (± 11)	27 (± 9)	26 (± 10)	63 (± 8)	69 (± 7)	66 (± 8)
Alder ved diagnosen (år)	27 (± 11)	31 (± 7)	28 (± 10)	64 (± 7)	69 (± 8)	67 (± 8)
Alder ved tymektomi (år)	32 (± 11)			64 (± 8)		
Alvorlighetsgrad av myasthenia gravis						
Ved start	2,7	2,2	2,2	2,9	2,6	2,7
Ved første blodprøve	2	2,4	2,2	2,9	2,6	2,7
AChR-antistoffer						
Konsentrasjon	88,2 (± 190)	104 (± 187)	93,7 (± 187)	24,8 (± 64,1)	36,6 (± 59,3)	30,2 (± 61,2)
Titinantistoffer						
Antall positive	4	2	6	10	12	22
Titer	1 200 (± 1 347)	1 000 (± 849)	1 133 (± 1 115)	8 080 (± 7 335)	6 333 (± 9 237)	7 127 (± 7 344)
RyR-antistoffer						
Antall positive	0	0	0	5	1	6
Titer				2 240 ± 2 360	3 200	2 400 (± 2 147)

som antigen (1, 2, 11). RyR-antistoffene ble analysert med ELISA og Western blot, med bruk av pcRy1-fusjonsprotein som antigen (1, 2).

Statistisk analyse

AChR-, titin-, RyR-antistoffkonsentrasjon og titer ble sammenliknet med t-test. Andelen av antistoffpositive pasienter ble sammenliknet ved hjelp av khikvadrat uavhengighetstest med Yates korreksjon. Alvorlighetsgrad av myasthenia gravis ble sammenliknet ved hjelp av khikvadratstest. P-verdier mindre enn 0,05 ble betraktet som signifikante.

Resultater

Kliniske data

I tidligdebutgruppen hadde 21 tymektomerte pasienter remisjon (17 full remisjon, fire farmakologisk remisjon), mens kun fire

ikke-tymektomerte hadde remisjon (to full remisjon og to farmakologisk). Ingen tymektomerte sendebutpasienter med titinantistoffer hadde remisjon.

Tymektomerte tidligdebutpasienter hadde signifikant færre symptomer på myasthenia gravis ved oppfølging enn ikke-tymektomerte. Dette gjaldt i alle oppfølgingsgruppene fra to år etter sykdomsdebut ($p = 0,005$) (fig 1a). I sendebutgruppen var det stort sett ingen forskjell i sykdommens alvorlighetsgrad mellom tymektomerte og ikke-tymektomerte pasienter ved oppfølging, men fire år etter debuten var sykdommen mer alvorlig hos de tymektomerte enn hos de ikke-tymektomerte ($p = 0,025$) (fig 1b). Tymektomerte tidligdebutpasienter viste signifikant og langvarig bedring allerede et år etter inngrepet i forhold til tilstanden ett år før tymektomien og ved debuttidspunktet

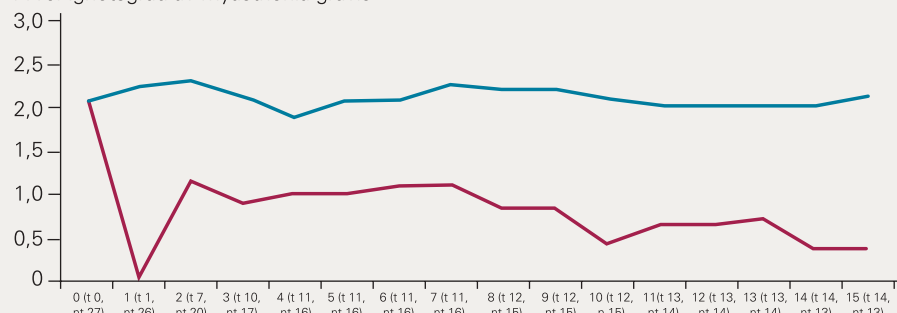
($p = 0,001$), og bedringen varte gjennom hele studieperioden. Tymektomerte sendebutpasienter hadde kun en forbigående bedring etter inngrepet, og to år etter tymektomien var sykdommens alvorlighetsgrad ikke annerledes enn den var før.

I tidligdebutgruppen var det ingen dødelighet relatert til sykdommen i oppfølgingsperioden, kun én pasient døde av annen årsak. Tre tymektomerte sendebutpasienter døde av respiratorisk svikt relatert til sykdommen, alle var titinantistoffpositive. Fem tymektomerte pasienter døde av andre sykdommer i oppfølgingsperioden.

Alle pasientene i begge gruppene ble behandlet med pyridostigmin. Tymektomerte pasienter ble behandlet med immunsuppressiver etter inngrepet hvis pyridostigmineffekten ikke var tilstrekkelig. Antall pasienter behandlet med immunsuppressiver økte i

Figur 1

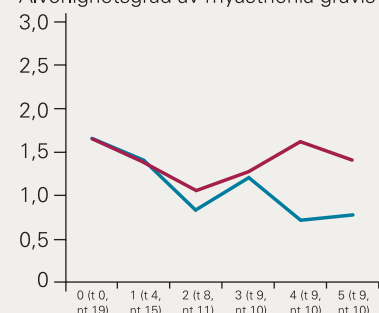
Alvorlighetsgrad av myasthenia gravis



a Antall år fra sykdomsdebut

— Tymektomerte (t) — Ikke-tymektomerte (nt)

Alvorlighetsgrad av myasthenia gravis



b Antall år fra sykdomsdebut

Alvorlighetsgrad av myasthenia gravis registrert årlig hos a) tymektomerte og ikke-tymektomerte der sykdommen debuterte tidlig og b) hos pasienter der sykdommen debuterte sent i åpen kohort

tidligdebutgruppen – fra 2/12 tymeptomerte og 0/33 ikke-tymeptomerte etter to år til 5/14 tymeptomerte og 2/13 ikke tymeptomerte etter 15 år. I sendebutgruppen økte antall pasienter behandlet med immunsuppressiver fra 5/12 tymeptomerte og 8/30 ikke-tymeptomerte etter ett år til 8/9 tymeptomerte og 5/10 ikke-tymeptomerte etter fem år. Immunsuppressiver kunne seponeres hos fire tidligdebutpasienter, alle tymeptomerte, samt hos fire tymeptomerte og to ikke-tymeptomerte sendebutpasienter. Tre år etter debut av myasthenia gravis, da de fleste tymeptomene var utført, var plasmaferese nødvendig pga. akutt forverring uten relasjon til tymeptomien hos fem tymeptomerte og to ikke-tymeptomerte tidligdebutpasienter samt tre tymeptomerte og tre ikke-tymeptomerte sendebutpasienter.

Immunologiske data

Det var ikke forskjell i sykdommens alvorlighetsgrad hos dem med lav og hos dem med høy konsentrasjon av AChR-antistoffer. Ingen pasienter med tidligdebut hadde RyR-antistoffer, og kun seks hadde titinantistoffer. Det var betydelig flere titin- og RyR-antistoffpositive pasienter i sendebutgruppen (tab 1). Forekomsten av titin- eller RyR-antistoffer kunne imidlertid ikke forutsi utfallet av tymeptomi med statistisk sikkerhet.

Thymushistologi

Histologisk undersøkelse av thymus i tidligdebutgruppen viste hyperplasi og germinale sentre hos alle tymeptomerte pasienter. Alle tymeptomerte sendebutpasienter hadde thymusatrofi, men germinale sentre fantes hos seks av dem. Titin- og RyR-antistoffer tenderte til å være vanligere hos sendebutpasienter uten germinale sentre (8/16) enn hos sendebutpasienter med germinale sentre (2/6), men forskjellen var ikke signifikant.

Diskusjon

Våre resultater indikerer at tymeptomi hos pasienter med tidlig debut av myasthenia gravis gir høy signifikant bedring i løpet av første år, med vedvarende positiv effekt. Tidligdebutpasientene oppnår ikke tilsvarende klinisk bedring uten tymeptomi, til tross for behandling med pyridostigmin og immunsuppressiver. I sendebutgruppen, derimot, hadde tymeptomi ikke samme effekt. Den forbigående bedringen vi så hos noen pasienter, var mest sannsynlig relatert til plasmaferesebehandlingen som ble gitt umiddelbart før tymeptomien.

Våre resultater er forenlige med tidligere undersøkelser av prognosen etter tymeptomti, som var bedre hos yngre enn hos eldre (12–16). Våre studier viser at det er alderen ved debut av myasthenia gravis som er mest avgjørende for prognosen etter tymeptomti, ikke alderen ved inngrepet.

Utfallet av tymeptomien var ikke mulig å forutsi ut fra serumkonsentrasjonen av AChR-, titin- eller RyR-antistoffer, men i

sendebutgruppen hadde alle de tre tymeptomerte pasienter som døde av sykdomsrelatert respirasjonssvikt titinantistoffer, og alle de seks tymeptomerte pasientene som hadde remisjon i observasjonsperioden var titinantistoffnegative. Dette kan tale for at forekomsten av titin-/RyR-antistoffer gir dårligere prognose etter tymeptomti hos sendebutpasientene.

Sendebutpasientene responderer godt på immunsuppressiv medikamentell behandling, som ble gitt til 75 % av dem. Kun 25 % av tidligdebutpasientene fikk slik behandling. Tilsvarende resultater er rapportert fra andre (17).

Tidligdebutgruppen skiller seg fra sendebutgruppen på mange måter. AChR-antistoffkonsentrasjonen er høyere hos tidligdebutgruppen, mens forekomsten av ikke-AChR-antistoffer, som titin- og RyR-antistoffer, er betydelig høyere i sendebutgruppen (11). Myasthenia gravis er mer alvorlig hos sendebutgruppen (7–9). Mens tymeptomti er en god behandling for tidligdebutgruppen, er inngrepet ikke så effektivt som behandling for dem som har sen debut av sykdommen. Pasienter med sen debut av myasthenia gravis responderer derimot best på immunsuppressiver. Histologisk ser man thymushyperplasi i tidligdebutgruppen og thymusatrofi i sendebutgruppen (18–20), hvilket tyder på at thymus er immunologisk aktiv hos tidligdebutpasientene. Dette kan forklare den høyere AChR-konsentrasjonen hos disse. Sendebutpasientene har en immunologisk profil som likner den man ser hos tymphompatientene, med høy forekomst av ikke-AChR-antistoffer (11). Denne profilen kan være den direkte årsaken til den dårlige effekten av tymeptomti hos sendebutpasientene. Alderen ved debut av myasthenia gravis er derfor avgjørende når man skal planlegge behandlingsstrategien for den enkelte.

Litteratur

- Romi F, Gilhus NE, Varhaug JE, Myking A, Skeie OG, Aarli JA. Thymectomy and anti-muscle autoantibodies in late-onset myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2002; 1: 55–61.
- Romi F, Gilhus NE, Varhaug JE, Myking A, Skeie OG, Aarli JA. Thymectomy in non-thymoma early-onset myasthenia gravis, in correlation with disease severity and muscle autoantibodies. *Eur Neurol* 2003; 49: 210–7.
- Venuta F, Rendina EA, De Giacomo T, Della Rocca G, Antonini G, Ciccione AM et al. Thymectomy for myasthenia gravis: a 27-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 621–5.
- Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review). *Neurology* 2000; 55: 7–15.
- Aarli JA, Stefansson K, Marton LSG, Wollmann RL. Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. *Clin Exp Immunol* 1990; 82: 284–8.
- Mygland Å, Tysnes OB, Aarli JA, Flood PR, Gilhus NE. Myasthenia gravis patients with a thymoma have antibodies against a high molecular weight protein in sarcoplasmic reticulum. *J Neuroimmunol* 1992; 37: 1–7.
- Mygland Å, Aarli JA, Matre R, Gilhus NE. Ryanodine receptor antibodies related to severity of thymoma associated myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 843–6.

- Skeie GO, Mygland Å, Aarli JA, Gilhus NE. Titin antibodies in patients with late onset myasthenia gravis: clinical correlations. *Autoimmunity* 1995; 20: 99–104.
- Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies. *Arch Neurol* 2000; 57: 1596–600.
- Jaretski A III, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS 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; 55: 16–23.
- Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients. *J Neurol* 2000; 247: 369–75.
- Keynes G. The results of thymectomy in myasthenia gravis. *BMJ* 1949; 2: 611–6.
- Simpson JA. An evaluation of thymectomy in myasthenia gravis. *Brain* 1958; 81: 112–4.
- Perlo VP, Arnason B, Castleman B. The thymus gland in elderly patients with myasthenia gravis. *Neurology* 1975; 25: 294–5.
- Frist WH, Thirumalai S, Doehring CB, Merrill WH, Stewart JR, Fenichel GM et al. Thymectomy for the myasthenia gravis patient: factors influencing outcome. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 334–8.
- Busch C, Machens A, Pichlmeier U, Emskötter T, Izbicki JR. Long-term outcome and quality of life after thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Surg* 1996; 224: 225–32.
- Slesak G, Melms A, Gerneth F, Sommer N, Weisert R, Dichgans J. Late-onset myasthenia gravis. Follow-up of 113 patients diagnosed after age 60. *Ann NY Acad Sci* 1998; 841: 777–80.
- Müller-Hermelink HK, Marx A, Kirchner T. The pathological basis of thymoma associated myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1993; 681: 56–65.
- Wilcox N, Vincent A. Myasthenia gravis as an example of organ specific autoimmune disease. I: Bird G, Calvert JE, red. B lymphocytes in human disease. Oxford: Oxford University Press, 1988: 469–506.
- Myking AO, Skeie GO, Varhaug JE, Andersen KS, Gilhus NE, Aarli JA. The histomorphology of the thymus in late onset, non-thymoma myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 1998; 5: 401–5.