



Kandidaatintutkielma
Myastenia graviksen molekulaarinen
tausta

Mari Strömsund

Sisällysluettelo

| | |
|---|-----------|
| 1. Johdanto hermolihasliitoksen toimintaan | 1 |
| 1.1. AChR..... | 1 |
| 1.2. MuSK..... | 4 |
| 1.3. AChR ja MuSK yhteistoiminta..... | 6 |
| 2. Myasthenia gravis tautina | 7 |
| 2.1. Myasthenian patologian syntyminen..... | 8 |
| 3. Myasthenian mekanismit | 9 |
| 3.1. AChR-Ab myasthenia..... | 9 |
| 3.1.1. Sitoutumiskohdista kilpailu..... | 9 |
| 3.1.2. Komplementtikaskaadi..... | 10 |
| 3.1.3. Reseptorien silloittuminen..... | 11 |
| 3.2. MuSK-Ab myasthenia..... | 11 |
| 4. Myasthenian diagnosointi | 12 |
| 4.1. Serologiset -testaukset..... | 12 |
| 4.2. Farmakologiset -testaukset..... | 15 |
| 4.3. Neurofysiologiset -testaukset..... | 15 |
| 4.4. Muut testaukset..... | 16 |
| 5. Myasthenian hoito | 17 |
| 5.1. Hoitomenetelmät..... | 17 |
| 5.2. Myasthenian hoidon tulevaisuus..... | 21 |
| 6. Lähteet | 21 |

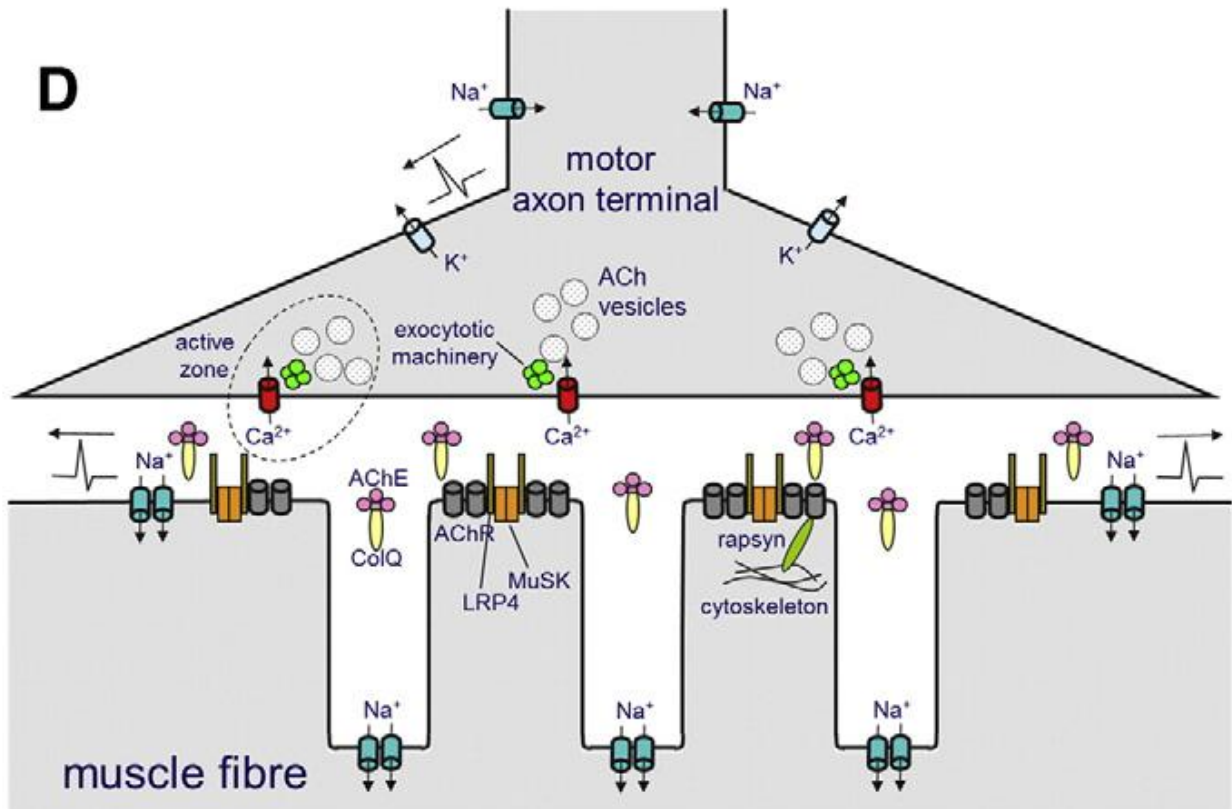
Käytetyt lyhenteet

| | |
|------------|---|
| Ab | Autovasta-aine |
| Ach | Asetyylikoliini |
| Acetyl-CoA | Asetyylikoentsyymi-A |
| AChE | Asetyylikoliiniesteraasi |
| AChR | Asetyylikoliinireseptori |
| ChAT | Koliiniasetyylitransferaasientsyymi |
| CHRNA1 | AChR alfa-alayksikköä koodaava geeni |
| CMAP | Lihaksen aktiopotentiaalien summa |
| ColQ | Asetyylikoliiniesteraasin kollageeni (eng. AChE-associated collagen) |
| CRD | Kysteiinirikasdomeiini (eng. Cystein-rich domain) |
| Dock7 | Sytokineesimäärittäjäproteiini (eng. Deducator of cytokinesis protein) |
| ELISA | Entsyymi-immunologinen määrittäminen (eng. Enzyme-linked immunosorbent assay) |
| EPP | Päätelevyn potentiaali (eng. End-plate potential) |
| FEV | Pakotetun uloshengityksen tilavuus (eng. Forced expiratory volume) |
| FVC | Pakotetun isäänhengityksen kapasiteetti (eng. Forced vital capacity) |
| IVIg | Suonensisäinen immunoglobuliini (eng. Intravenous immunoglobulin) |
| LRP4 | LDL-reseptoriproteiini 4 (eng. LDL receptor-related protein 4) |
| MG | Myasthenia gravis, myastenia |
| MIR | Immunogeeninen alue (eng. Main immunogenic region) |
| MTX | Metotreksaatti |
| MuSK | Lihasspesifinen kinaasi (eng. Muscle specific kinase) |
| NMJ | Hermolihasliitos (eng. Neuromuscular junction) |
| PEF | Uloshengityksen suurin mahdollinen virtaus (eng. Peak expiratory flow) |

| | |
|-------------|---|
| PFM | PEF-mittari (eng. Peak flow meter) |
| PFT | Keuhkojen toimintakoe (eng. Pulmonary function test) |
| RNS-terapia | Toistuva hermostimulointiterapia (eng. Repetitive neural stimulation therapy) |
| RIPA | Radioimmunopresipitaatiomääritys (eng. Radioimmunoprecipitation assay) |
| RNS | Toistostimulaatiotestaus (eng. Repetitive neural stimulation) |
| RTK | Reseptorityrosiinikinaasi |
| SBCT | Hengitysmittaus (eng. Single breath counting test) |
| SFEMG | Yksisyy-elektromyografia (eng. single-fiber electromyography) |
| SNMG | Seronegatiivinen myastenia gravis |

1. Johdanto hermolihasliitoksen toimintaan

Hermolihasliitos (neuromuscular junction, NMJ) nimensä mukaisesti liittyy hermoston ja lihaksiston toisiinsa. Hermolihasliitos on tärkeä osa lihaksen toimintaa, sillä sen kautta kaikki hermoston saamat vasteet muutetaan lihaksen liikkeeksi. NMJ:n tarkoitus on aiheuttaa aktiopotentiaali lihaksessa moottorineuronin saaman vasteen perusteella, ja tätä säätelevät erilaiset jännite- ja ligandisäädellät ionikanavat. Nämä spesifiset ionikanavat tekevät NMJ:n toiminnasta hyvin luotettavaa. Asetylikoliini, kalsium, kalium ja natrium toimivat välittäjäaineina liitoksessa, kuten kuvassa 1 on esitetty. (Plomp *et al.*, 2015)

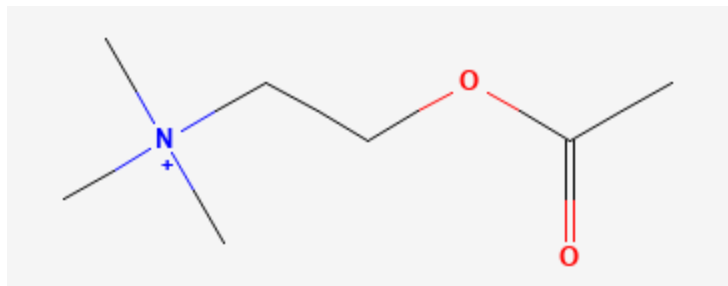


Kuva 1. Hermolihasliitos. Hermolihasliitokseen kuuluu moottoriaksoniterminaali, synaptinen välitila ja motorinen päätelevy. (Plomp *et al.* 2015, CC BY)

1.1. AChR

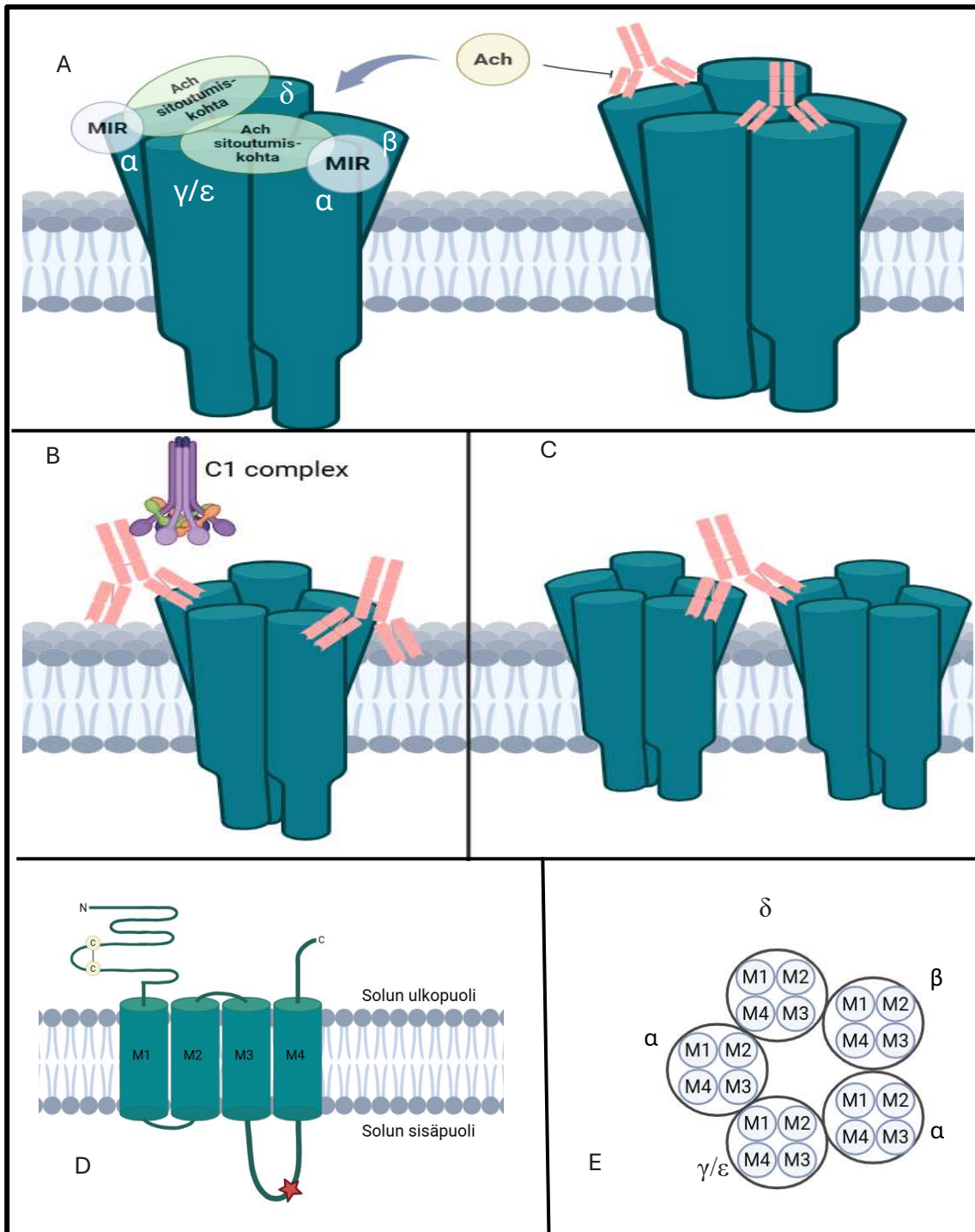
Asetylikoliinia (ACh) valmistetaan hermolihasliitoksen hermon sisällä (eng. motor end terminal) koliiniasetyylitransferaasiaentsyymien (ChAT) toimesta ja varastoidaan vesikkeleissä hermopäätössä. Vain kolinergisissa neuroneissa on ChAT-entsyymiä. Asetylikoliini (kuva 2) syntetisoidaan asetylikoentsyymi A:sta (-COCH₃) ja koliinista (C₅H₁₄NO⁺) hermon aksonissa.

Asetyyli-CoA on osa energia-aineenvaihduntaa ja koliini on välttämätön ravinne, joka saadaan suurimmaksi osaksi ravinnosta. Aineenvaihdunta pystyy tuottamaan jonkin verran koliinia, mutta suurin osa siitä on saatava ravinnosta (National Institute of Health, 2022). Aktiopotentiaali kulkee hermosolun aksonia synapsiin, muokaten synapsin kalvojen rakennetta siten, että kalsiumkanavat (Ca^{2+}) aukeavat, jolloin kalsium pääsee liikkumaan synapsin sisälle. Asetyylikoliinia sisältävät vesikkelit pääsevät liikkumaan ja fuusioitumaan synapsikalvon kanssa ja kulkemaan synapsin kalvon läpi (eng. presynaptic membrane). Tällöin asetyylikoliini vapautuu hermo-lihasliitoksen välitilaan (eng. synaptic cleft). (Plomp *et al.*, 2015)



Kuva 2. Asetyylikoliinin rakenne. (NCBI, 2025. Asetyylikoliinimolekyylin rakenne. PubChem, National Center for Biotechnology Information, CC BY 4.0)

ACh kulkee hermolihaskliitoksen välitilan läpi lihaksen pinnalle, jossa asetyylikoliinireseptorit (AChR) sijaitsevat. AChR:t ovat nikotiinireseptoreita, jotka koostuvat seuraavista alayksiköistä: kaksi α -yksikköä, yksi β -yksikkö, yksi δ -yksikkö ja kasvun myötä vaihtuva γ - tai ϵ -yksikkö, jotka ovat läsnä sikiö- tai aikuissoluissa. Sitoutumiskohdat ovat kilpailevia ja agonistisia. Sitoutumiskohdat ovat reseptorin α -yksikköjen ja niiden viereisten alayksiköiden (γ / ϵ tai δ) välissä (kuva 3A). Reseptorien immunogeeniset alueet (valkoiset ympyrät), joihin esimerkiksi vasta-aineet pystyvät sitoutumaan, sijaitsevat α -yksikköjen kohdalla. Kuvan 3A oikealla puolella oleva reseptori kuvaa autovasta-aineiden kilpailua asetyylikoliinimolekyylin kanssa. Jokainen AChR:n alayksikkö (α^2 , β , δ , γ/ϵ) koostuu neljästä transmembraanidomeenista M1, M2, M3 ja M4, kuten kuvassa 3D on esitetty. Transmembraanidomeenien lisäksi alayksiköt koostuvat N-terminaalista solun ulkoisesta rakenteesta, jossa on Cys-silmukka, PAR-motiivi domeenien M1/M2 välissä ja M3/M4-domeenien välissä sijaitseva sytoplasmisesta silmukasta (kuva 3D).



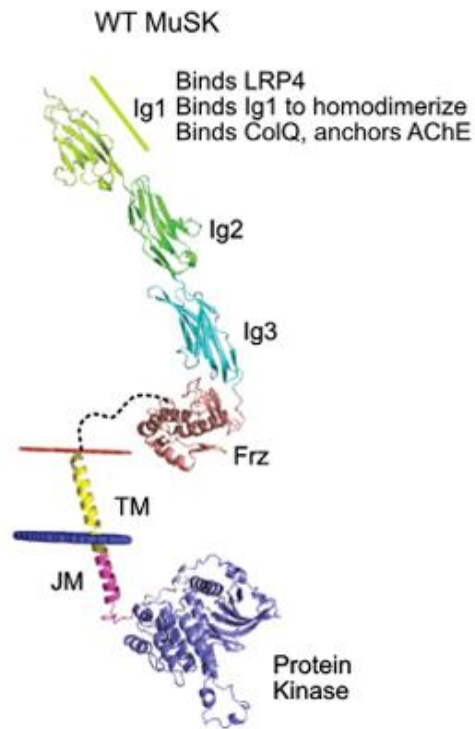
Kuva 3. Asetylikoliinireseptorin rakenne ja AChR-Ab myasthenian mekanismit. A: Viidestä alayksiköstä (α^2 , β , δ , γ/ϵ) koostuva reseptori. Sitoutumiskohdat (vihreät ovaalit), immunogeeniset alueet (valkoiset ympyrät) ja asetilykoliinimolekyylit (keltaiset ympyrät). B: Komplementti kompleksi (violetti) sitoutuu vasta-aineen avulla reseptoriin. C: Reseptorien silloittuminen toisiinsa vasta-aineilla. D) Jokainen reseptorin alayksikkö koostuu neljästä transmembraanidomeenista M1, M2, M3 ja M4. Transmembraanidomeenien lisäksi alayksiköt koostuvat N-terminaalista solun ulkoisesta rakenteesta, jossa on Cys-silmukka, domeenien

M1/M2 välissä sijaitseva sytoplasminen silmukka ja M3/M4-domeenien välissä sijaitseva sytoplasminen silmukka. Punainen tähti merkitsee M3-M4 välisen silmukan vaihtuvaa sekvenssiä, riippuen onko alayksikkö γ vai ϵ -yksikkö. γ -alayksikössä sekvenssiä ei ole, mutta ϵ -yksikössä on. E) Alayksiköt ylhäältä päin katsottuna. Kuva luotu Biorender.com -työkalulla (Kuva muokattu lähteistä: Cetin, et al., 2020 (CC BY); Lindroos et al., 2024 (CC BY 4.0))

Asetyylikoliinin sitoutuminen AChR:ihin aiheuttaa ionien kulkeutumista normaalin konsentraatiogradientin vastaisesti, jolloin natrium alkaa kerääntymään lihaksen sisälle. Tämä aiheuttaa motorisen päätelevyn potentiaalin (eng. end plate potential, EPP) saavuttamisen lihaksessa hermolihasliitoksen kohdalla. Jos EPP yltää kynnyksarvoon, lihaksessa tapahtuu aktiopotentiaali, jolloin sarkoplasmisessa kalvostossa varastoitu kalsium vapautuu ja aiheuttaa pieniä positiivisia varauksen muutoksia. Kalsiumin aiheuttamat varausten muutokset saavat aktiinin ja myosiinin sitoutumaan toisiinsa. Aktiopotentiaali leviää hermolihasliitoksen alueelta lihaksen päihin, jolloin tapahtuu koko lihaksen supistuminen aktiinin ja myosiinin toimesta. (Rousseff, 2021)

1.2. MuSK

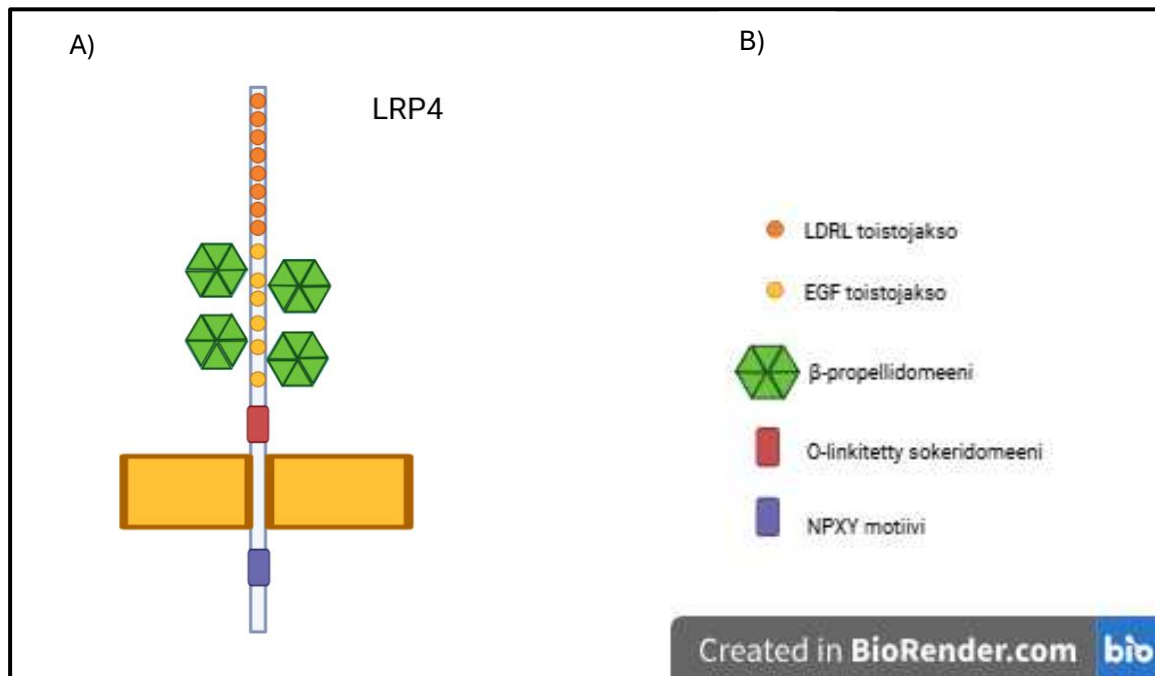
Lihasspesifisen kinaasin (eng. muscle-specific kinase, MuSK) toiminta perustuu LDL-reseptoriproteiini 4:iin (LRP4), agriineihin, Tid1:iin, rapsiineihin ja sytokineesimäärittäjäproteiineihin (Dock7). MuSK, jonka rakenne on esitetty kuvassa 4, kuuluu reseptorityrosiinikinaasiryhmään (RTK) eli solukalvon läpäiseviin transmembraanireseptoreihin. MuSK:in rakenteeseen kuuluu lihaksen solun ulkopuolella Ig1-Ig3 domeenit ja yksi CRD-domeeni (eng. cystein rich domain, kuvassa Frz). Solun sisällä on 52 aminohapon pituinen juxtamembraaninen alue, kinaasidomeeni ja kahdeksan aminohapon pituisen C-päädyn sekvenssi. MuSK:n toiminta aiheuttaa asetyylikoliinireseptorien ryhmittymistä rapsiiniproteiinien kautta (eng. rapsyn). Rapsiini on AChR:ihin liittyneenä lihaksen sisällä, ja LRP4-MuSK-kompleksin lihaksen sisäinen Dock7 vaikuttaa sen toimintaan. Asetyylikoliinireseptorien ryhmittymisen edesauttaa asetyylikoliinimolekyylien sitoutumista ja impulssin välittymistä hermolihasliitoksessa. (Burden et al., 2013)



Kuva 4. MuSK:in rakenteeseen kuuluu lihaksen solun ulkopuolella Ig1-Ig3 domeenit ja yksi CRD-domeeni. Solun sisällä 52 aminohapon pituinen juxtamembraaninen alue, kinaasidomeeni ja kahdeksan aminohapon pituisen C-päädyn sekvenssi. (Kuva: Cocanougher et al., 2024, CC BY-NC-ND)

Agriinit ovat proteoglykaaneja, joita tuotetaan hermolihaskiitosynapsissa ja se vapauttaa agriinit synapsin tyvikalvoon, josta ne siirtyvät lihaksen pinnalle. LRP4-rakenteeseen (esitetty kuvassa 5) kuuluu LDLR A-toistojaksot (1–8), neljä β -propellidomeenia, EGF:n kaltaiset toistojaksot (1–2), O-linkitetty sokeridomeeni ja NPXY-motiivi. Lihaksen pinnalla sijaitsee LRP4-MuSK-kompleksi, joka on esitetty kuvassa 6. Agriini sitoutuu LRP4:n ensimmäisen β -propellin kanssa muodostaen agriini-LRP4-heteropolymeerin, joka aktivoi LRP4:n sitoutumisen MuSK:n immunoglobuliini 1:een (Ig1). Tämä aktivoi Dock7:n toiminnan fosforyloimalla sen. LRP4:n neljäs ja viides LDL-toistojaksot säätelevät MuSK:n reseptori tyrosiinikinaasin sitoutumista. Agriini-LRP4-MuSK-reaktiotie aktivoi kompleksin lihaksen sisäisen ei-katalyyttisen Dock7:n reagoimaan AChR:n rapsiinien kanssa, jolloin tapahtuu

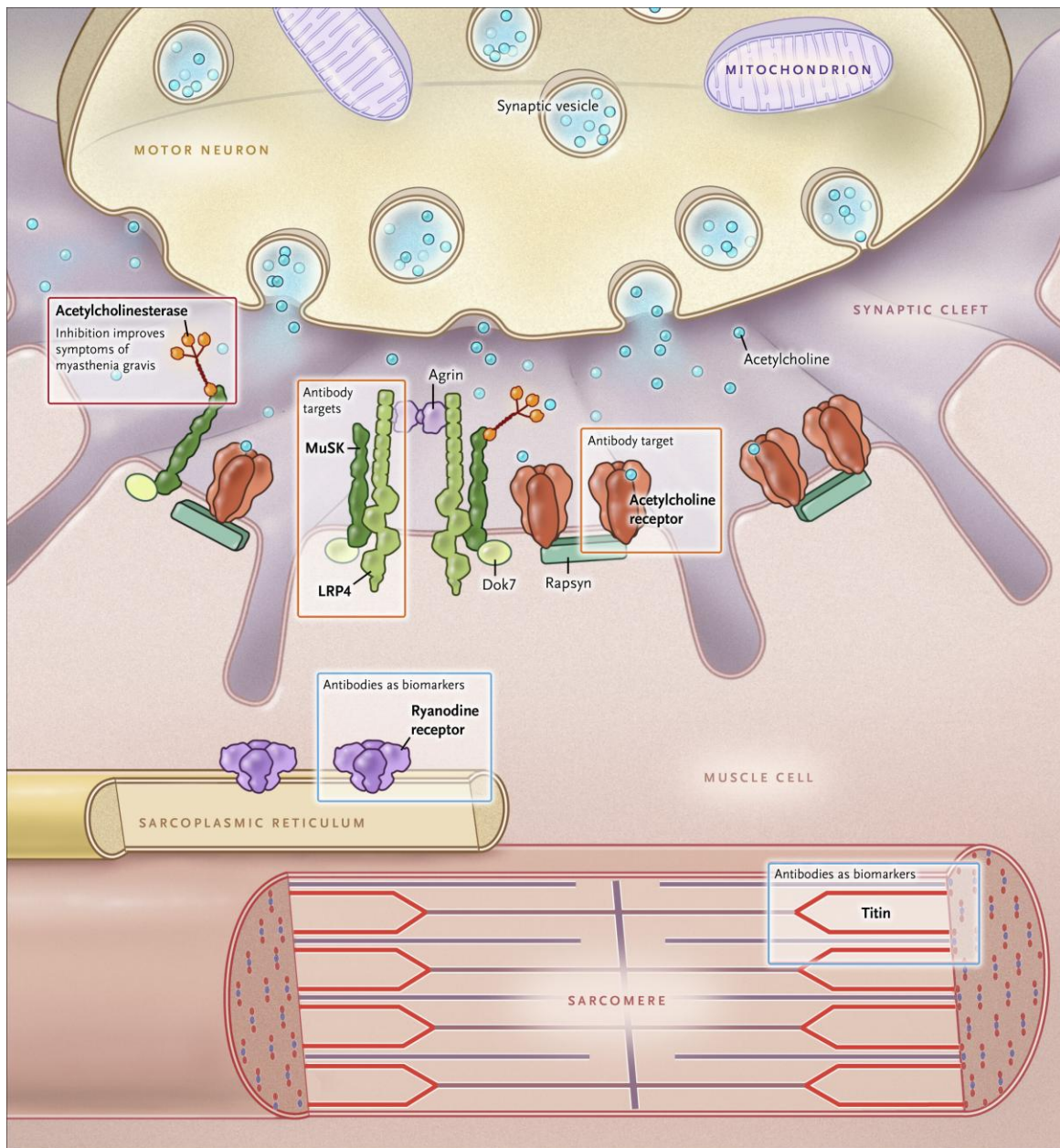
asetyylikoliinireseptorien ryhmittymistä. Ryhmittyminen tapahtuu, koska rapsiini liittää AChR:t solun tukirankaan tiiviiksi pesäkkeiksi, missä asetyylikoliini voi sitoutua AChR:iin todennäköisemmin. Dock7:n ja rapsiinien välistä reaktiota ei ymmärretä vielä täysin, mutta Crk/CrkL-proteiinien uskotaan liittyvän siihen. (Burden *et al.*, 2013)



Kuva 5. LRP4-rakenteeseen kuuluu LDLR A toistojaksot (1–8), neljä β -propelli domeenia, EGF:n kaltaiset toistojaksot (1–2), O-linkitetty sokeridomeeni ja NPXY motiivi. (Kuva muokattu lähteestä: DePew & Mosca, 2021, CC BY) C: LPR4 rakenneosien nimet. Kuvat luotu Biorender.com -työkalulla.

1.3. AChR ja MuSK yhteistoiminta

MuSK:n toiminta on hyvin tiiviisti liittynyt AChR:n toimintaan ja niiden välillä on positiivista ja negatiivista palutesäätelyä. MuSK:in toiminta säätelee presynaptisen ja postsynaptisen moottorineuronin rakennetta ja toimintoja kaksisuuntaisesti. Mori *et al.* tutki hermolihasliitoksen toimintaa mittaamalla hiirien lihasten kokonaisaktiopotentiaaleja, lihasvoimaa ja vasta-ainekonsentraatioita veressä. Hiiriin injektoidiin MuSK-autovasta-ainetta, ja tutkimuksessa huomattiin hiirten kokonaisaktiopotentiaalini ja lihasvoiman heikentymistä MuSK-injektoiden jälkeen. Lihaksen fyysisen kunnon mittaamisen lisäksi he värjäivät NMJ:n yksiköitä ja selvittivät, minkälaisia fysiologisia muutoksia MuSK-autovasta-aineet aiheuttivat AChR:ien, ColQ:n ja AChE:n määrissä. MuSK-injektoiduissa hiirissä oli huomattavasti vähemmän AChR-, ColQ- ja AChE-yksiköitä. (Mori *et al.*, 2012)



Kuva 6. Agrin-LRP4-MuSK-kompleksin rakenne ja AChR hermolihasliitoksessa. (Kuva: Otettu artikkelista Myasthenia Gravis Gilhus, 2016 luvan kanssa, Copyright Massachusetts Medical Society.)

2. Myasthenia gravis tautina

Myasthenia gravis (MG) on vasta-ainevälitteinen hermolihasliitoksen sairaus, jota esiintyy väestöstä noin 8–10 henkilöllä miljoonasta. Potilaan oirekuvaan kuuluu kasvilihasten, niskan, hartioiden ja lantionseudun lihasten heikkous, joka pahentuu rasituksessa ja helpottuu levossa. Oireet alkavat silmistä. MG:n silmien oireita ovat esimerkiksi ptoosi (riippuvat silmäluomet) ja diploidia (kaksoisnäkö). Kun oireet alkavat esiintyä muissa kehon osissa puhutaan yleistyneestä

myasteniasta. Yleistyneen myastenian kehittyminen kestää vuosia, ja 15 %:lla potilaista oireet jatkuvat vain silmien alueella. (Gilhus N., 2016) Myastenian kehittymisen tarkkaa syytä ei tiedetä vielä. Tyypillinen myasteniapotilas on yli 50-vuotias. Sukupuolijakauma on melko tasainen silloin, kun tauti alkaa myöhäisemmässä elämänvaiheessa (yli 50-vuotiaana). Aikaisemmin sairastuneista (alle 50-vuotiaista) naisten suhde miehiin on 3:1, ja aasialaisten sairastuminen tautiin aiemmin elämässä on todennäköisempää, kuin muilla tutkituilla populaatioilla. (Carr AS., 2010)

Myasteniaa sairastavilla voi myös esiintyä nielun alueen oireita (nielemisvaikeus, puheentuoton ongelmia, hengenahdistus). Myastenian oireet saattavat pahentua nopeasti esimerkiksi infektion takia, jolloin puhutaan myasteenisesta kriisistä. Lihasheikkousoireet ovat voimakkaammat ja nielun alueen oireilu lisääntyy myasteenisessa kriisissä. (Lacomis D., 2005) Noin 15–20 % myasteniapotilaista kokevat myasteenisen kriisin kaksi vuotta diagnoosin saamisen jälkeen (Octaviana *et al.*, 2023).

Myasteniaa luokitellaan viiteen luokkaan: I, II, III, IV ja V. Taudin luokat kuvaavat mihin lihasryhmiin myastenia vaikuttaa. Luokka I: Lihasheikkoutta esiintyy vain silmien alueella. Luokka II: Silmien alueen lihasheikkous ja lievää yleistynyttä lihasheikkoutta. Luokka III: Silmien alueen lihasheikkous ja kohtalaista yleistynyttä lihasheikkoutta. Luokka IV: Silmien alueen lihasheikkous ja vakavaa yleistynyttä lihasheikkoutta. Luokka V: Lihasheikkous on yleistynyttä ja vakavaa. Sairastunut henkilö tarvitsee laitteiden apua hengittämiseen. Myastenian vaikein muoto on hengenvaarallinen, sillä myasteenisen kriisin aiheuttamat hengitysvaikeudet voivat johtaa kuolemaan. (Suresh & Asuncion, 2023)

2.1. Myastenian patologian syntyminen

Myastenia gravis ei ole periytyvä sairaus. Se on autoimmuunisairaus, jossa muutokset kateenkorvassa vaikuttavat MG:n kehittymisen riskiin. Kuitenkin ihmisillä, jotka ovat sukua myasteniaa sairastaville, on 1000-kertaa suurempi todennäköisyys sairastua verrattuna niihin, jotka eivät ole sukua myasteniapotilaille. Kateenkorvan liikakasvu ja muut toimintahäiriöt voivat vaikuttaa autovasta-aineiden kehittymiseen. Kaikilla myasteniaa sairastavilla ei löydetä fysiologista syytä, mutta 75 %:lla myasteniapotilaista on jonkinlaista kateenkorvan toimintaan liittyvää häiriötä. 10 % tämä näkyy kateenkorvansyöpänä ja 65 %:lla puhutaan kateenkorvan liikakasvusta. (Mishra & Varma, 2023)

3. Myastenian mekanismit

Myastenia on heterogeeninen tauti eli taudinaiheuttajia on useita. Taudinaiheuttaja voi olla joko vasta-aineet asetyylikoliinireseptoreita vastaan, lihasspesifisiä kinaaseja vastaan, LRP4-proteiineja tai agriineja vastaan. Tässä kirjallisuustutkimuksessa keskitytään AChR- ja MuSK-autovasta-aine-myastenioihin. Myasteniassa vasta-aineet estävät hermolihasliitoksen yksikköjen normaalia toimintaa. 85 % MG-tapauksista johtuu autovasta-aineista AChR:ta vastaan ja loput johtuvat autovasta-aineista MuSK:ta, LRP4:ää tai agriineja vastaan. On myös pieni määrä MG-tapauksia, missä vasta-aineita tai vasta-aineiden kohdetta ei havaita diagnostiikalla, mutta myastenian oireita esiintyy, esimerkiksi seronegatiivinen myastenia tai tuplaseronegatiivinen myastenia. (Mishra & Varma, 2023; Zhang *et al.*, 2014)

Asetyylikoliinireseptorijohdannaisen myastenia graviksen patologia perustuu lihaksen asetyylikoliinireseptoreihin vaikuttaviin vasta-aineisiin. Immunoglobuliinin isotyypit Ig1 ja Ig3 vaikuttavat reseptoreihin AChR-MG:ssä. Asetyylikoliinireseptorit ovat tärkeä osa hermolihasliitosta. Vasta-aineiden on tutkittu sitoutuvan alfa-alayksikköjen kohdalle. (Lindroos *et al.*, 2024) AChR:n toiminnan inhibitio on todennäköisesti kilpailevaa ja antagonistista, mutta rapsiinin vaikutus reseptoreihin on voinut vaikuttaa siihen, miten tuloksia tulkitaan (Cetin H. *et al.*, 2020).

3.1. AChR-Ab myastenia

AChR:n toiminnan estämiseen tunnetaan kolme mekanismia: komplementtiaktivaatio, reseptorien silloittuminen ja asetyylikoliinin sitoutumiskohdan esto (kuva 3). Silloittuminen ja komplementtiaktivaatio johtavat immuunipuolustuksen reaktioista, jotka johtavat hermolihasliitoksen tuhoutumiseen. (Lindroos *et al.*, 2024)

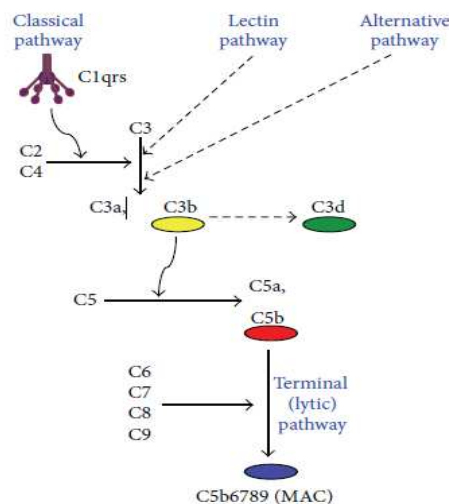
3.1.1. Sitoutumiskohdista kilpailu

AChR:n toiminta estyy, kun sitoutumiskohdista kilpailevat autovasta-aineet estävät asetyylikoliinin sitoutumisen reseptoriin. Cetin H. *et al* päätteli, että kilpaileva antagonismi on AChR:ta rajoittava tekijä. Cetin, Webster, *et al* suorittamassa tutkimuksessa TE671 ja CN21 solulinjoja kasvatettiin maljoilla, ja niille tehtiin elektroporaatio. Elektroporaatiossa solujen läpi ajetaan sähköpulsseja, jotta solukalvojen läpi pääsisi kulkeutumaan enemmän molekyylejä. Elektroporaation jälkeen solut pystyttiin kuvaamaan fluoresenssimikroskopialla, ja saaduista tuloksista voitiin päätellä autovasta-aineiden ja rapsiinin vaikutusta AChR:ien toimintaan. (Cetin, Webster, *et al.*, 2020)

3.1.2. Komplementtiaktivaatio

Komplementtiaktivaatiossa vasta-aineet sitovat C1-komplementin AChR:ään, joka johtaa komplementtikaskaadiin. IgG- ja IgM-vasta-aineet pystyvät laukaisemaan komplementtikaskaadin tällä tavalla. Komplementtikaskaadi eli reaktioreitti, jonka antigeenisesti liitetty C1-komplementti laukaisee, koostuu monesta proteolyttisestä lohkeamisesta. Aktivoituneesta C1:stä muodostuu C1s ja C1r, ja C1s halkaisee C4:n kahteen osaan, C4a ja C4b. C1r, C1s ja C4b yhdessä halkaisevat C2:n kahteen osaan, C2a ja C2b. C3-konvertaasin muodostama C4b2a-kompleksi halkaisee C3:n kahteen osaan, C3a ja C3b. C3C4b2a3b muodostaa C5-konvertaasin, joka halkaisee C5:n kahteen osaan, C5a ja C5b. C5b yhdistyy C6 kanssa muodostaen C5bC6:n, joka reversiibelisti sitoutuu solun pinnalle ja muodostaa MAC:in (eng. membrane attack complex) perustan. C7 kiinnittyy perustaan ja muodostaa C5bC6C7:n. Tämän kompleksin muodostuminen indusoi C8 α ja C8 β insertion, jolloin solukalvolle muodostuu epästabiili transmembraaninen huokonen. C9 yhdistyy C8 α :n, jolloin muodostuu C5bC6C7C8C9, eli MAC (eng. membrane attack complex). Kaskaadin lopuksi motorisen päätelevyn solukalvolle muodostuu MAC, ja sen tehtävänä on toimia huokosina patogeeniin pinoilla ja tuhota ne osmolyysillä. Kaskaadin reaktioketju on havainnollistettu kuvassa 7. MG:n vuoksi vasta-aineet sitoutuvat AChR:iin, ja siten hyökkäävät hermo-lihasliitoksen kalvoa vastaan. (San & Jacob, 2023)

BioMed Research International



Kuva 7. Komplementtikaskaadi. Kaskaadilla on monta reaktiotietä, mutta AChR:ihin antigeenisesti sitoutuva C1 proteiini noudattaa klassista reaktiotietä. (Berentsen & Sundic, 2015, CC BY)

3.1.3. Reseptorien silloittuminen

AChR:n toiminnan estäminen vasta-aineiden kautta voi myös tapahtua siten, että vasta-aineet muodostavat siltoja reseptorien välillä, ja siten johtavat niiden solusyöntiin eli internalisaatioon ja hajotukseen eli degradaatioon. Tämä johtuu immuunipuolustuksen mekanismeista, jotka käynnistyvät vasta-aineiden silloittaessa yksikköjä toisiinsa solun pinnalla. Reseptorien silloittuminen vasta-aineilla lähettää signaaleja solun immuunipuolustusjärjestelmälle, mikä vaikuttaa reseptorien liukoisuuteen ja rakenteeseen. On mahdollista, että AChR:ien synaptogeeninen stimulointi hajottaa niiden tukiproteiinit, joka johtaa siihen, että AChR:t on helpompi degradoida. Tavallisimpia hajotusta ajavia solun yksiköitä ovat klatriini- ja kaveoliyksiköt, mutta Lee CW. *et al.* suorittaman tutkimuksen mukaan AChR:n internalisaatiossa on läsnä vain klatriini. Tutkimuksessa lihassoluja kasvatettiin ja merkittiin biotiini konjugoidulla bungarotoksiinilla sekä streptavidin konjugoidulla QD 655:lla. Solujen käsittelyn jälkeen niitä inkuboitiin huoneenlämmössä yhden tunnin ajan, jolloin AChR:ien internalisoituminen tapahtuu. Sen jälkeen solut voitiin kuvantaa ja kuvista päätellä, miten reseptorien hajotus vaikutti NMJ:n rakenteeseen, ja mikä hajotusyksikkö oli läsnä. (Lee CW. *et al.*, 2014)

3.2. MuSK-Ab myastenia

MuSK-vasta-aineiden aiheuttamassa myasteniassa vasta-aineet estävät LRP4-MuSK-kompleksin ja AChR:n välisen signaloinnin. AChR:n aiheuttamaa myasteniaa on tutkittu laajemmin kuin MuSK:n aiheuttamaa myasteniaa.

Immunoglobuliinin isotyypin IgG4 vaikuttaa reseptoreihin MuSK-Ab MG:ssä. Toiminnan esto voi tapahtua suoraan estämällä sitoutumiskohta tai antigeenisellä modulaatiolla. Ig4-vasta-aine häiritsee agriinin ja LRP4:n välistä signalointia, jolloin loput agriini-LRP4-MuSK-kompleksin toiminnan vaiheet eivät tapahdu. Tämä johtaa siihen, että AChR:t eivät ryhmiyty tiiviiksi pesäkkeiksi. Tämä johtaa hermolihasliitoksen toiminnan häiriintymiseen, sillä AChR:ien pakkautuminen on tärkeä tapa ylläpitää hermolihasliitosta. Reseptorien kerääntymisen lisäksi rapsiinit muokkaavat AChR:n toimintaa muillakin tavoilla. Rapsiinit esimerkiksi edesauttavat AChR:ien palautumista desensitaatiosta. Desensitaatio tarkoittaa reseptorien toiminnan hetkellistä taukoa, jolloin ionikanava ei aukea, vaikka reseptoriin olisi sitoutunut asetyylikoliini. Desensitaatiolla säädellään NMJ:n toimintaa. (Plomp *et al.*, 2012)

4. Myastenian diagnosointi

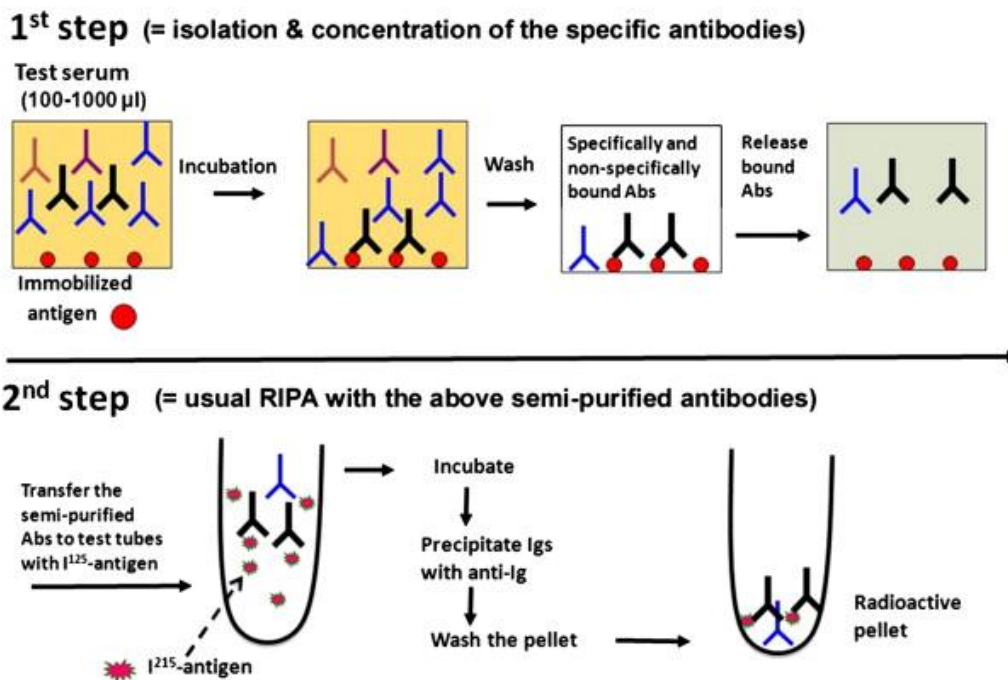
Myasteniaa voidaan diagnosoida eri tavoilla. On olemassa serologisia määrytyksiä, jotka määrittävät vasta-ainelöydösten perusteella onko potilaalla myasteniaa. Tämän lisäksi on olemassa farmakologisia testauksia, joilla nähdään auttavatko myastenian hoitomenetelmät potilaan oireita. Jos lääkehoito auttaa, se vahvistaa myastenian ennustetta. On myös olemassa neurofysiologisia testauksia, joiden avulla arvioidaan lihasvärinää ja syytiheyttä. Muita testauksia, joilla myasteniaa voidaan diagnosoida ovat esimerkiksi keuhkojen toimintatestaus, jossa nähdään, minkälaisista potilaan keuhkolihasen toiminta on. Tämä auttaa arvioimaan myasteenisen kriisin riskiä. (Mishra & Varma, 2023)

4.1. Serologiset -testaukset

Kun puhutaan serologisista testauksista, puhutaan veren seerumin autovasta-ainekonsentraatioiden testaamisesta. Myasteniaa sairastavalta voidaan verikokeiden kautta löytää kolmenlaista autovasta-ainetta: AChR-autovasta-aine (AChR-Ab), MuSK-autovasta-aine (MuSK-Ab) tai LPR4-autovasta-aine (LPR4-Ab). Jos verikokeiden kautta ei löydetä AChR-Ab:tä, puhutaan seronegatiivisesta myasteniasta. Jos kokeissa ei löydetä AChR-Ab:tä tai MuSK-Ab:tä puhutaan tuplaseronegatiivisesta myasteniasta. Seropositiivisessa myasteniassa löydetään molempien (AChR ja MuSK) autovasta-aineita. (Mishra & Varma, 2023)

Radioimmunopresipitaatiomääritys (RIPA) toimii siten, että autovasta-aineet merkitään radioaktiivisella jodiini-125:llä (I^{125}) ja saostetaan sakaksi anti-immunoglobuliini G:llä. AChR:iä käytetään antigeeninä radioimmunopresipitaatiomäärityksessä. Kaksivaiheisen RIPA:n työvaiheet on havainnollistettu kuvassa 8. Antigeeninä pylväässä on yhdistelmä sikiöiden ja aikuisten AChR:iä, sillä molempien on huomattu sitovan vasta-aineita tehokkaammin, kuin yksittäisen AChR-tyypin. (Zisimopoulou *et al.*, 2013)

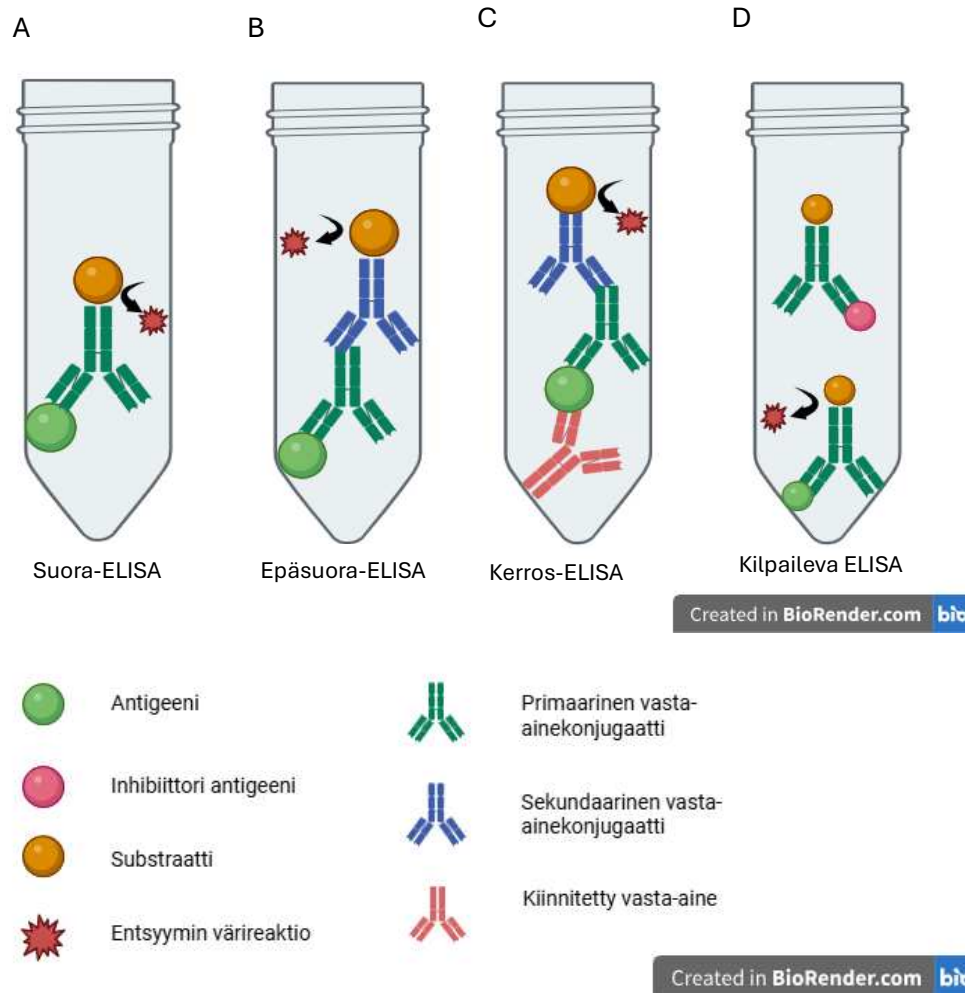
Two-step RIPA



Kuva 8. Radioimmunopresipitaatiomääritys koostuu kahdesta työvaiheesta. Ensimmäinen työvaihe: Antigeenit valmiiksi kiinnitettynä pylvääseen. Spesifiset ja ei-spesifiset vasta-aineet kiinnitetään antigeeneihin inkubaation aikana. Muut vasta-aineet pestään pois. Kun vain spesifiset ja ei-spesifiset vasta-aineet ovat jäljellä ne vapautetaan antigeeneista. Toinen työvaihe: Semi-puhdistetut vasta-aineet ja iodiini-125 lisätään testiputkiin ja inkuboidaan. Immunoglobuliinit saostetaan anti-immunoglobuliineilla ja sakka pestään. Lopuksi saadaan radioaktiivinen sakka, jossa halutut vasta-aineet ovat. (Kuva otettu artikkelista Zisimopoulou et al., 2013, Lupa kuvan käyttöön saatu julkaisijalta, Copyright © 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.)

Entsyymi-immunologinen määrittäminen (eng. enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) on immunologinen menetelmä, jolla selvitetään, onko seerumissa vasta-aineita tai proteiineja. Sitä voidaan käyttää esimerkiksi HIV-infektion, liukoisten reseptorien ja sytokiiniinien havaitsemiseen. Määrityksessä on 96-kaivoa, joten monia eri näytteitä voidaan testata yhtäaikaaisesti. ELISA perustuu värittömän entsyymin värjäytymiseen, kun vasta-aine-antigeeni-kompleksi muodostuu. Entsyymien substraatti on kiinnitettynä vasta-aineeseen. ELISA-menetelmiä on olemassa neljä, ja ne on havainnollistettu kuvassa 9. ELISA-muodon valitseminen riippuu siitä, mitä testauksella halutaan tehdä. Suora- ja epäsuora-ELISA ovat nopeita, mutta yksinkertaisia testauksia, joilla selvitetään vasta-aineen konsentraatiota näytteessä. Kerros-ELISAA käytetään, kun halutaan löytää näytteeseen sekoittunut spesifinen

vasta-aine. Kilpailevaa ELISAA käytetään, kun on vain yksi vasta-aine, joka sitoutuu testauksessa käytettyyn antigeeniin. (Swanson *et al.*, 2023) ELISA:lla on löydetty AChR-, MuSK- ja LRP4-autovasta-aineita. (Li *et al.*, 2023)



Kuva 9. ELISA. A) Suora-ELISA:ssa substraatti on kiinni primaarivasta-aineessa. Antigeeni on kiinnittyneenä näyteputken pohjaan. B) Epäsuora-ELISA:ssa substraatti on kiinnittyneenä sekundaarivasta-aineeseen. Primäärinen ja sekundaarinen vasta-aine kiinnittyvät toisiinsa. Antigeeni, joka kiinnittyy primääriseen vasta-aineeseen, on kiinnitettynä näyteputken pohjaan. C) Kerros-ELISA:ssa primäärinen vasta-aine sitoutuu antigeeniin, joka on kiinni näyteputken kiinnitettyssä vasta-aineessa. Substraatti on kiinni sekundaarisessa vasta-aineessa niin kuin epäsuora-ELISA:ssa. D) Kilpailevassa ELISA:ssa näyteputkeen kiinnittyneisiin antigeeneihin sitoutuvat vain ne vasta-aineet, jotka eivät ole jo sitoutuneet inhibiittoriantigeeneihin. (Kuva luotu Biorender.com -työkalulla. Sakamoto *et al.*, 2018)

4.2. Farmakologiset -testaukset

Edrophoniumtestissä (tensilon-testi) ja neostigmiinitestissä asetyylikoliiniesteraasi-inhibiittoria käytetään myastenian diagnosoinnissa. Asetyylikoliiniesteraasiinhibiittori estää asetyylikoliinien degradaatiota ja lisää niiden konsentraatiota NJM:ssä. Potilaalla voidaan olettaa olevan myastenia, jos oireet lievenevät edrophoniumin tai neostigmiinin antamisen jälkeen. Edrophoniumin sivuoireet voivat olla hengenvaarallisia, joten neostigmiiniä suositaan enemmän nykyään. (Mishra & Varma, 2023)

Myastenian mahdollisuutta voidaan myös arvioida jäähauteen avulla. Potilaan heikentyneen lihasryhmän kohdalle sijoitetaan jäähaude, ja annetaan vaikuttaa 3–5 minuuttia. Jos lihastoiminta on kylmennyksen jälkeen kohentunut myasteniaa voidaan pitää vaihtoehtona lihasheikkoudelle. Jäähaudetestausta ei yksinään käytetä diagnosoimaan tautia, mutta testaus erottaa myastenian oireet muista neurologisista oireista. Lopullinen diagnosointi tapahtuu neurofysiologilla testauksilla, kuten RNS:llä eli hermojen toistostimulaatiotestauksella (eng. repetitive neural stimulation) ja yksisyys-elektromyografialla (eng. single fiber electromyography). (Mishra & Varma, 2023)

4.3. Neurofysiologiset -testaukset

Neurofysiologiset testaukset kuten RNS-terapia ja yksisyys-EMG auttavat myastenian diagnosoinnissa silloin, kun vasta-ainelöydöksiä ei ole. Nämä testaukset voivat auttaa selvittämään mikä osa NJM:n toiminnasta on häiriintynyt. Neurofysiologisia -testauksia toteutetaan lähettämällä lihakseen lyhyen aikaa kestäviä sähköimpulsseja. (Mishra & Varma, 2023)

Toistostimulaatiotestauksessa (repetitive neural stimulation, RNS) lihasta stimuloidaan elektrodilla samalla, kun toinen elektrodi mittaa lihassyiden aktiopotentiaalien summan (eng. compound muscle amplitude potential, CMAP) arvon. Sähköinen stimulointi voi tapahtua hitaasti (2–5 Hz) tai nopeasti (15–30 Hz). Jos kokonaisaktiopotentiaali vähenee enemmän kuin 10 %:a ensimmäisen ja neljännen testauksen välillä, lihaksen toiminnan katsotaan heikentyneen normaalista. (Datta N. et al., 2025) Valitettavasti RNS ei ole aina luotettava, ja osalla myasteniapotilaista ei havaita odotettuja arvoja. CMAP-mittauksen ja RNS:n yhdistäminen vähentää virheitä, ja näiden yhdistämistä kannattaa tutkia tulevaisuudessa lisää. Tutkimusten perusteella RNS-testaus on hyvä menetelmä taudin ennusteen luomisessa. (Alhaidar *et al.*, 2022)

Yksisyy-EMG:llä testataan lihaksen välittäjäaineiden toimintaa ja lihassyiden jakautumista lihaksessa mittaamalla syytiheyttä. Välittäjäaineita testataan mittaamalla lihaksen värinää. Värinä kuvaa lihaksen EPP:n variaatioita samassa lihaksessa. (Juel, V., *et al.*, 2019) Yksisyy-EMG vie aikaa, joten yleensä se tehdään vain, jos myasteniaa ei havaita toistostimulaatiolla. Tutkimuksessa käytetään neulaelektrodia, joka asetetaan lihaksen motoriseen yksikköön. Yhdessä motorisessa yksikössä on lihassyitä mosaiikkimaisessa muodostelmassa. Elektrodi mittaa yhden lihassyyn aktiopotentiaalin, mutta syiden mosaiikkirakenteen takia voidaan joskus saada kaksi aktiopotentiaalia samasta motorisesta yksiköstä. Syyvärinän määrittämistä varten tarvitaan aktiopotentiaalipari, joka saa hermotuksensa samasta yksiköstä. Lihaksesta määritetään 20:n parin syyvärinä, ja arvojen välisiä poikkeamia tutkitaan. Terveellä ihmisellä 20:stä aktiopotentiaaliparista yksi saa olla toisistaan poikkeava. Potilailla, joiden myasteniaoireet rajoittuvat silmiin mitataan silmän orbicularis oculi -lihaksesta. (yksisyy-EMG, 2023)

4.4. Muut testaukset

Myastenisen kriisin aikana potilaan keuhkojen lihasten heikkous johtaa hengitysvaikeuksiin ja hengitysteiden tukkeutumiseen. Keuhkojen toimintaa mittaamalla voidaan selvittää keuhkojen kapasiteetti ja uloshengitysvirtauksen määrä. Näitä toimintoja mittaamalla voidaan arvioida keuhkojen toimintaa ja mahdollisesti ennaltaehkäistä sekä varautua myasteeniseen kriisiin. Octaviana *et al.* (2023) testasi tutkimuksessaan myasteniapotilaiden keuhkojen toimintaa verrattuna kontrolliryhmän keuhkojen toimintaan. Myasteniapotilaita oli 70 ja kontrolliryhmä koostui 16 henkilöstä. Hengitystestin (eng. single breath counting test, SBCT) avulla voidaan mitata yhden sisäänhengityksen tehokkuutta. Potilas vetää syvään henkeä, ja sen jälkeen laskee ääneen mahdollisimman pitkään ilman, että hengittää sisään uudelleen. Myasteniapotilailla tämän testauksen mediaaninumero, jonka he pystyivät laskemaan ääneen, oli 28 ja kontrolliryhmällä 52. Hengitystestauksen lisäksi tutkimuksessa tehtiin PEF- (eng. peak flow meter PFM) ja spirometriamittaukset (forced vital capacity, FVC ja forced expiratory volume, FEV). FVC mittaa sisäänhengityksen kapasiteettia ja FEV mittaa uloshengityksen tilavuutta. Tutkimuksessa huomattiin jonkin verran korrelaatiota mittausten välillä MG-potilailla. Eniten korrelaatiota MG-potilailla huomattiin PEF- ja FVC-mittausten välillä. (Octaviana *et al.*, 2023)

5. Myastenian hoito

Myastenialle on kehitetty monia hoitomenetelmiä potilaiden yksilöllisten tarpeiden vuoksi. Myastenian hoidon tärkein tavoite on hermolihasliitoksen degradaation lopettaminen ja ehkäisy. Tämä toteutetaan vasta-aineiden toimintaa estävillä hoitomenetelmillä ja muiden myasteniaa aiheuttavien yksikköjen poistamisella kehosta (esim. plasmafereesi). Myastenian hoidossa on ongelmia. Myasteniaa alidiagnosoidaan, hoidon sivuvaikutukset heikentävät elämänlaatua ja potilaat kehittävät resistenssejä hoitoihin. Esimerkiksi steroidien haittavaikutusten vuoksi niiden käyttöä yritetään vähentää jatkuvasti. (Mané-Damas *et al.*, 2022)

5.1. Hoitomenetelmät

Myasteniaa voidaan lääkinällisesti hoitaa asetyylikoliiniesteraasi-inhibiittoreilla, immunosuppressoreilla, aihiolääkkeillä sekä T- ja B-solujen synteisien estäjillä. Suonensisäisesti myasteniaa hoidetaan suonensisäisillä immunoglobuliineilla ja plasmafereesillä. Myasteniaa voidaan myös yrittää lievittää monoklonaalisilla vasta-aineilla ja kateenkorvanleikkauksella (Alhaidar *et al.*, 2022).

5.1.1. Farmakologinen hoito

Asetyylikoliiniesteraasi-inhibiittorit (AChE-inhibiittorit) lievittävät lihasheikkoutta väliaikaisesti. Lääkkeet toimivat inhiboimalla AChE:ien toimintaa, jolloin asetyylikoliinin hajottaminen NMJ:ssa vähentyy. Kun ACh:n määrä lisääntyy, sen sitoutuminen AChR:ihin lisääntyy myös, jolloin myastenian oireet lieventyvät. Yksi AChE-inhibiittori, jota käytetään myastenian hoitamiseen on pyridogstigmiinibromidi. AChE-inhibiittoreja syödään 4–6 tunnin välein yksilöllisellä annostuksella. Lääkitystä aloitettaessa annostus on mahdollisimman alhainen, ja annostus kasvaa potilaan tarpeen mukaan. Myasteenisessa kriisissä AChE-inhibiittorit lopetetaan, ja ne aloitetaan uudestaan, kun potilas hengittää ilman laitteiden apua. (Alhaidar *et al.*, 2022) MuSK-johdannaista MG:ta sairastavat eivät hyödy AChE-inhibiittoreista, vaan heidän oireensa joko pahenevat tai eivät muutu ollenkaan lääkityksen seurauksena (Ricciardi *et al.*, 2024).

Kortikosteroidit toimivat immunosuppressoreina, ja niiden on huomattu ehkäisevän myastenian yleistymistä silmistä perifeeriseen lihaksistoon ja oireiden yleistä pahenemista. Myasteniapotilailla, joiden oireet ovat lievemmat, lääkitys aloitetaan mahdollisimman alhaisesta annostuksesta. Myasteenisista kriiseistä kärsivät myasteniapotilaat saattavat aloittaa

suuremmalla annostuksella, ja vähentää kunnes löytävät pienimmän mahdollisen annostuksen lääkettä, joka estää kriisien puhkeamista. (Alhaidar *et al.*, 2022) Kortikosteroidien hyödyllisyydestä on kuitenkin kiisteltyä tietoa tutkijoiden keskuudessa. Schneider-Gold, C. *et al.* kirjoittaa artikkelissaan, että kortikosteroidien hyödyllisyyden osoittavien tutkimusten näyttö on tilastollisesti heikkoa ja tehdyissä kokeissa on puolueellisuutta (Schneider-Gold, C. *et al.* 2005). Kortikosteroideilla on myös paljon haitallisia sivuvaikutuksia ja potilaskertomuksista on laadittu tapauselostuksia (Yan *et al.*, 2025). Lääkkeen hyviä ja huonoja puolia on syytä tutkia lisää tulevaisuudessa, jotta voidaan tulla konsensukseen kortikosteroidien hyödyllisyydestä immunosuppressoreina.

Azatiopriini eli 6-merkaptopuriini on aihiolääke, joka metabolisoituu 6-tioguaaniiniksi kehossa. Metabolisoituaan 6-tioguaaniini estää T- ja B-lymfosyyttien DNA:n synteesiä inhiboimalla puriinien biosynteesiä. Azatiopriinin on huomattu hidastavan taudin kulkua, mutta lääkkeen teho nähdään kunnolla vasta 18 kuukautta lääkityksen aloittamisen jälkeen. Tämän vuoksi potilaat aloittavat lääkkeen käytön mahdollisimman varhain oireiden alkamisen ja diagnosoinnin jälkeen. (Alhaidar *et al.*, 2022) Dube *et al.* selvitti tutkimuksessaan, että 81 % potilaista koki oireiden lievenemistä, kun prednisolonea ja azatiopriiniä käytettiin yhdessä myastenian hoitamiseen (Dube *et al.*, 2017).

Azatiopriinilla on myös muita reaktioireittejä aineenvaihdunnassa, kuten sen degradaatio ksantiinioksadaasilla 6-tioureahapoksi tai sen metylaatio tiopuriinimetyylitransferaasilla 6-metyylimerkaptopuriiniksi. Näiden reaktioireittien lopputuotokset eivät kuitenkaan johda immuunipuolustuksen toiminnan säätelyyn, vaan ne johtavat hepatotoksisuuteen. Hepatotoksisuus eli maksatoksisuus tarkoittaa maksan toiminnalle haitallisia aineita, kuten tietyt lääkkeet (Francis P. *et al.*, 2025). Muiden sairauksien hoitoon käytetty allopurinoli inhiboi ksantiinioksadaasin toimintaa, ja lisää azatiopriinin metaboliaa, joka johtaa vaaralliseen määrään hepatotoksisuutta. Tätä voidaan korjata vähentämällä azatiopriiniannosta 20–50 % normaalista. (Alhaidar *et al.*, 2022)

Mykofenolaattimofetiili vähentää T- ja B-lymfosyyttien synteesiä inhiboimalla niiden guanosiininukleotidien *de novo* -synteesiä. Oireiden lieveneminen alkaa 5–12 kuukauden sisällä lääkityksen aloittamisesta, ja kortikosteroidien yhtäaikainen käyttö mykofenolaattimofetiilin kanssa saattaa auttaa oireiden lievittämisessä pidempään. Jotkin tutkimukset osoittavat näyttöä siitä, että yhtäaikainen käyttö steroidien kanssa ei ole huomattavasti parempi, kuin pelkkä steroidien käyttö. (Alhaidar *et al.*, 2022)

Takrolimuusi ja siklosporiini ovat T-solujen aktiivisuutta alentavia lääkkeitä, jotka estävät sytokiinigeenien transkriptiota. Yksi näistä estetyistä geeneistä on IL-2. Takrolimuksella on vahvempi immunosuppressiivinen vaikutus kuin siklosporiinilla. Siklosporiini-lääkityksen vaikutukset ovat huomattavissa aiemmin, mutta lääkkeen käyttö on myös paljon vaarallisempaa sen sivuvaikutusten vuoksi. (Alhaidar *et al.*, 2022)

Syklofosfamidi on solunsalpaaja, joka estää nopeasti lisääntyvien solujen toimintaa. Sitä käytetään T- ja B-solujen lisääntymisen estämiseen, ja oireiden on huomattu lieventyvän kuukauden jälkeen lääkityksen aloituksesta. Syklofosfamidin ja granulosityttikasvupesäkkeitä stimuloivan kasvutekijän yhteiskäytön on huomattu toimivan oireiden lieventämisessä myös niillä potilailla, joille muut immunomodulaatiiviset hoitomenetelmät eivät ole toimineet. Metotreksaatti (MTX) on foolihappoantagonisti ja solunsalpaaja. Metotreksaatti lisää T-solujen apoptoosia inhiboimalla dihydrofoolihapporeduktaasia, joka vähentää transkriptiotekijän nuclear factor-KB:n (NF-kB) aktivaatiota. Ilman NF-kB:tä dihydrobiopteriini ei voi konvertoitua tetrahydrobiopteriiniksi, mikä johtaa T-solujen solukuolemaan. (Alhaidar *et al.*, 2022). MTX:n hyödyllisyydestä on ollut eriäviä tutkimuksia, mutta Rodolico *et al.* tuli lopputulokseen, että MTX voisi olla hyödyllinen hoitomenetelmä steroidien vähentämisessä (Rodolico C. *et al.*, 2021).

5.1.2. Suonensisäiset hoitomenetelmät

Suonensisäisiä hoitomenetelmiä käytetään yleensä myasteenisen kriisin oireiden lievittämisessä. Plasmafereesissä veren plasma tai plasman osa poistetaan, palautetaan tai käsitellään jollain muulla tavalla. Myasteniaa hoidettaessa plasman korvaamisella yritetään poistaa kehosta autovasta-aineita ja komplementtikaskadin komponentteja, jotka hyökkäävät NMJ:ta vastaan. Plasmafereesiä käytetään myös ennen kateenkorvanleikkausta (Alhaidar *et al.*, 2022).

Toinen suonensisäinen hoitostrategia on immunoglobuliini (eng. intravenous immunoglobulin, IVIg). Potilaalle annetaan suonensisäisesti uusia toimivia immunoglobuliiniyksikköjä, ja niiden avulla parannetaan immuunipuolustuksen toimintaa. IVIg:n on huomattu ylläpitävän lievempiä oireita ja oireiden hallintaa sekä vähentävän steroidien käytön tarvetta. (Alhaidar *et al.*, 2022)

Plasmafereesin ja iv-immunoglobuliinin välisiä eroja tutkimalla on yritetty selvittää, kumpi hoitomenetelmä on tehokkaampi. Ghimire *et al.* tutki systemaattisessa kirjallisuustutkimuksessaan 14 artikkelia. Seitsemän artikkelin mukaan menetelmät olivat yhtä tehokkaita myastenian hoitamisessa ja viiden artikkelin mukaan plasmafereesi oli parempi

vaihtoehto. Erään tutkimuksessa mukana olleen artikkelin mukaan plasmafereesi oli parempi lyhyellä aikavälillä, ja IVIg:n edut nähtiin myöhemmin. Plasmafereesin todettiin toimivan 100 %:lla potilaista, kun taas IVIg vaikutti 50 %:n potilaista. Kuitenkin IVIg vaikutti olevan parempi hoitomenetelmä MuSK-MG-potilaille (Ghimire *et al.*, 2024).

5.1.3. Monoklonaaliset vasta-aineet

Rituksimabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka aktivoi komplementtisäädelyä sytotoksisuutta. Sytotoksisuus johtaa CD-20+ solujen ehtymiseen, mikä estää B-solujen aktivoitumista ja lisääntymistä. Rituksimabin on huomattu lieventävän oireita prosentuaalisesti enemmän MuSK-MG-potilaille kuin AChR-MG-potilaille. (Alhaidar *et al.*, 2022) Ekulitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, mikä kohdistuu C5-proteiiniin komplementtikaskadissa. Ekulitsumabi estää C5:n halkaisun, mikä estää MAC:in muodostumisen. Erään tutkimuksen mukaan noin 50 % osallistuneista potilaista koki oireiden lievenemistä tai helpottumista noin kaksi vuotta lääkkeen aloituksen jälkeen. On olemassa myös monia muita C5-proteiiniin kohdistuvia lääkityksiä, kuten zilucoplani, pozelimabi ja cemdisira. (Alhaidar *et al.*, 2022)

5.1.4. Leikkaukset MG:n hoidossa

Kateenkorvanleikkaus oli yksi ensimmäisistä myastenian hoitomenetelmistä. Kateenkorva on imukudoselin, joka tuottaa vasta-aineita. T-imusolut kypsyvät kateenkorvassa ja se sijaitsee rintalastan takana rintaontelossa. (Duodecim Terveyskirjasto, 2025.) Leikkauksessa suurin osa kateenkorvasta poistetaan (85–95 %). Leikkauksen jälkeinen kuntoutuminen ja kosmeettiset syyt ovat suurimmat syyt, miksi jotkut myasteniapotilaat eivät halua leikkausta. Minimaalisen invasiivisilla leikkausmenetelmillä, kuten transservikaalisilla menetelmillä, videoavusteisella torakoskooppisella leikkauksella ja robottivusteisella torakoskooppisella leikkauksella voidaan tehdä kateenkorvanleikkauksesta toipumisesta helpompaa. (Alhaidar *et al.*, 2022)

Kateenkorvanleikkaus voi olla hyödyllinen myasteniapotilaalle, vaikka syöpää ei olisikaan löydetty kateenkorvasta. Tämä todettiin Wolfe *et al.* suorittamassa tutkimuksessa, jossa 126 potilasta seurattiin kolmen vuoden ajan kateenkorvanleikkauksen jälkeen. Kaikki potilaat olivat sairastaneet tautia alle viisi vuotta, olivat iältään 18–65-vuotiaita ja heiltä löytyi AChR-Ab:ta plasmasta. Tutkimuksessa oli kaksi ryhmää: prednisonilääkitystä käyttävät kateenkorvanleikkauksen saaneet potilaat ja kontrolliryhmä potilaita pelkällä prednisonilääkityksellä. Tutkimuksen mukaan kateenkorvanleikkaus lievensi potilaiden oireita, vaikka tymoomaa ei ollut. (Wolfe *et al.*, 2016)

5.2. Myastenian hoidon tulevaisuus

Myastenian hoidon keskeisin tavoite tulevaisuudessa tulee olemaan steroidilääkityksen vähentäminen ja muiden terapiamuotojen tehostaminen. Immunosuppressiivisten hoitomenetelmien sivuvaikutusten lieventäminen on myös tärkeä, vaikkakin haastava, tutkimuksen kohde tulevaisuudessa. Tällä hetkellä kaikki immunosuppresorihoitomenetelmät ovat ei-spesifisiä. Tulevaisuuden tutkimuksen tulee keskittyä tapoihin, joilla myastenian immunosuppresorihoito saadaan keskitettyä niihin autovasta-aineisiin, jotka aiheuttavat hermolihasliitoksen degradoitumista. Autogeenisten hematopoeettisten kantasolujen insertoiminen niille potilaille, jotka eivät siedä tavanomaisia myasteniahoitomenetelmiä, voi olla tärkeä tutkimuksen kohde tulevaisuudessa. Kaivataan uusia tapoja määrittää, minkälainen vaste potilaalla tulee olemaan hoitoon ennen sen aloittamista. Tällä hetkellä lääkitys aloitetaan, ja vaste nähdään vasta monen kuukauden päästä. Myastenialääkkeillä on ikäviä sivuvaikutuksia, joten olisi hyvä pystyä vähentämään turhaa lääkitystä niillä, jotka eivät pitkällä tähtäimellä tule hyötymään siitä. (Golfinopoulou *et al.*, 2023)

6. Lähteet

Alhaidar, M. K., Abumurad, S., Soliven, B., & Rezania, K. (2022). Current Treatment of Myasthenia Gravis. *Journal of Clinical Medicine*, 11(6), 1597. <https://doi.org/10.3390/jcm11061597>

Alhajj M., Zubair M., Farhana A. Enzyme Linked Immunosorbent Assay. [Päivitetty 23.4.2023]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555922/>

Berentsen, S., & Sundic, T. (2015). Red Blood Cell Destruction in Autoimmune Hemolytic Anemia: Role of Complement and Potential New Targets for Therapy. *BioMed Research International*, 2015, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2015/363278>

Burden, S. J., Yumoto, N., & Zhang, W. (2013). The Role of MuSK in Synapse Formation and Neuromuscular Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(5), a009167–a009167. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009167>

Carr, A. S., Cardwell, C. R., McCarron, P. O. (2010) A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol* 10, 46. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-46>

- Cetin, H., Beeson, D., Vincent, A., & Webster, R. (2020). The Structure, Function, and Physiology of the Fetal and Adult Acetylcholine Receptor in Muscle. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *13*, 581097. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.581097>
- Cetin, H., Webster, R., Liu, W. W., Nagaishi, A., Koneczny, I., Zimprich, F., Maxwell, S., Cossins, J., Beeson, D., & Vincent, A. (2020). Myasthenia gravis AChR antibodies inhibit function of rapsyn-clustered AChRs. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *91*(5), 526–532. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322640>
- Cocanougher, B. T., Liu, S. W., Francescato, L., Behura, A., Anneling, M., Jackson, D. G., Deak, K. L., Hornik, C. D., ElMallah, M. K., Pizoli, C. E., Smith, E. C., Tan, K. G. Q., & McDonald, M. T. (2024). The severity of MUSK pathogenic variants is predicted by the protein domain they disrupt. *Human Genetics and Genomics Advances*, *5*(3), 100288. <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2024.100288>
- Datta, N., Hoke, A., Repetitive Nerve Stimulation. [Updated 2023 Jul 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594249/>
- DePew, A. T., & Mosca, T. J. (2021). Conservation and Innovation: Versatile Roles for LRP4 in Nervous System Development. *Journal of Developmental Biology*, *9*(1), 9. <https://doi.org/10.3390/jdb9010009>
- Dube, M., Sodani, A., & Chouksey, D. (2017). *Outcome of Myasthenia gravis treated with high-dose prednisolone and azathioprine: A single centre ambispective study from India. Acta neurologica Taiwanica*, *26*(3), 106–119.
- Duodecim Terveyskirjasto, (2025). *Kateenkorva* [Internet]. <https://www.terveyskirjasto.fi/ltt01522>
- Francis, P., Navarro, V. J. Drug-Induced Hepatotoxicity. [Updated 2024 Sep 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557535/>
- Ghimire, A., Kunwar, B., Aryal, B., Gaire, A., Bist, A., Shah, B., Mainali, A., Ghimire, B., & Gajurel, B. P. (2024). Assessing the comparative efficacy of plasmapheresis and Intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis treatment: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*, *121*, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2024.01.025>
- Gajurel, B. P. (2024). Assessing the comparative efficacy of plasmapheresis and Intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis treatment: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*, *121*, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2024.01.025>
- Gilhus, N. E. (2016). Myasthenia Gravis. *New England Journal of Medicine*, *375*(26), 2570–2581. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1602678>

- Golfinopoulou, R., Papakonstantinou, E., & Vlachakis, D. (2023). Future perspectives in myasthenia gravis (Review). *International Journal of Epigenetics*, 3(1), 2. <https://doi.org/10.3892/ije.2023.16>
- Juel, V., C., (2019). Single fiber electromyography. *Handbook of clinical neurology*, 160, 303310. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00019-9>
- Lacomis D. (2005). Myasthenic crisis. *Neurocritical care*, 3(3), 189–194. <https://doi.org/10.1385/NCC:3:3:189>
- Lee, C. W., Zhang, H., Geng, L., Peng, H. B. (2014). Crosslinking-Induced Endocytosis of Acetylcholine Receptors by Quantum Dots. *PloS one*, 9(2), e90187. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090187>
- Li, Y., Peng, Y., & Yang, H. (2023). Serological diagnosis of myasthenia gravis and its clinical significance. *Annals of Translational Medicine*, 11(7), 290–290. <https://doi.org/10.21037/atm-19-363>
- Lindroos, J. L. V., Bjørk, M.-H., & Gilhus, N. E. (2024). Transient Neonatal Myasthenia Gravis as a Common Complication of a Rare Disease: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 13(4), 1136. <https://doi.org/10.3390/jcm13041136>
- Mané-Damas, M., Molenaar, P. C., Ulrichs, P., Marcuse, F., De Baets, M. H., Martinez-Martinez, P., & Losen, M. (2022). Novel treatment strategies for acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis and related disorders. *Autoimmunity Reviews*, 21(7), 103104. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103104>
- Mishra, A. K., & Varma, A. (2023). Myasthenia Gravis: A Systematic Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.50017>
- Mori, S., Kubo, S., Akiyoshi, T., Yamada, S., Miyazaki, T., Hotta, H., Desaki, J., Kishi, M., Konishi, T., Nishino, Y., Miyazawa, A., Maruyama, N., & Shigemoto, K. (2012). Antibodies against Muscle-Specific Kinase Impair Both Presynaptic and Postsynaptic Functions in a Murine Model of Myasthenia Gravis. *The American Journal of Pathology*, 180(2), 798–810. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.10.031>
- National Institute of Health. (2022, June 2). Choline. *Choline*. [Internet]. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Choline-HealthProfessional/>
- Octaviana, F., Safri, A. Y., Wiratman, W., Indrawati, L. A., Fadli, N., & Hakim, M. (2023). Pulmonary Function Assessment in Myasthenia Gravis Patients in a National Referral Hospital in Indonesia. *International Journal of General Medicine*, Volume 16, 4477–4483. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S426321>
- Plomp, J. J., Huijbers, M. G., Van Der Maarel, S. M., & Verschuuren, J. J. (2012). Pathogenic IgG4 subclass autoantibodies in MuSK myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1275(1), 114–122. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06808.x>

- Plomp, J. J., Morsch, M., Phillips, W. D., & Verschuuren, J. J. G. M. (2015). Electrophysiological analysis of neuromuscular synaptic function in myasthenia gravis patients and animal models. *Experimental Neurology*, 270, 41–54. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.01.007>
- Ricciardi, R., Latini, E., Guida, M., Koneczny, I., Lucchi, M., Maestri, M., De Rosa, A., & Vincent, A. (2024). Acetylcholinesterase inhibitors are ineffective in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: Results of a study on 202 patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 461, 123047. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2024.123047>
- Rodolico, C., Bonanno, C., Brizzi, T., Nicocia, G., Trimarchi, G., Lupica, A., Pugliese, A., Musumeci, O., Toscano, A., (2021) Methotrexate as a Steroid-Sparing Agent in Myasthenia Gravis: A Preliminary Retrospective Study. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease* 23(2): p 61-65. | DOI: 10.1097/CND.0000000000000342
- Rousseff, R. T. (2021). Diagnosis of Myasthenia Gravis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(8), 1736. <https://doi.org/10.3390/jcm10081736>
- Sakamoto, S., Putalun, W., Vimolmangkang, S., Phoolcharoen, W., Shoyama, Y., Tanaka, H., & Morimoto, S. (2018). Enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitative/qualitative analysis of plant secondary metabolites. *Journal of Natural Medicines*, 72(1), 32–42. <https://doi.org/10.1007/s11418-017-1144-z>
- San, P. P., & Jacob, S. (2023). Role of complement in myasthenia gravis. *Frontiers in Neurology*, 14, 1277596. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1277596>
- Schneider-Gold, C., Gajdos, P., Toyka, K. V., & Hohlfeld, R. R. (2005). Corticosteroids for myasthenia gravis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2005(2), CD002828. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002828.pub2>
- Suresh, A. B., & Asuncion, R. M. D. (n.d.). Myasthenia Gravis. In *Myasthenia Gravis* (Vol. 2023). StatPearl publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559331/>
- Swanson, W., Sjaastad, F. V., & Griffith, T. S. (2023, April 30). ELISA assays: Indirect, sandwich and competitive. *ELISA Assays: Indirect, Sandwich and Competitive*. <https://www.jove.com/v/10496/elisa-assays-indirect-sandwich-and-competitive>
- Wolfe, G. I., Kaminski, H. J., Aban, I. B., Minisman, G., Kuo, H.-C., Marx, A., Ströbel, P., Mazia, C., Oger, J., Cea, J. G., Heckmann, J. M., Evoli, A., Nix, W., Ciafaloni, E., Antonini, G., Witoonpanich, R., King, J. O., Beydoun, S. R., Chalk, C. H., ... Cutter, G. R. (2016). Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *New England Journal of Medicine*, 375(6), 511–522. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602489>

Yan, J., Choi, K., Fu, P., Yang, M., Lin, J., Gui, M., Li, Y., Bu, B., & Li, Z. (2025). The real-world impact of corticosteroid-associated adverse events in myasthenia gravis: A patient-reported survey analysis. *Cellular Immunology*, 411–412, 104956. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2025.104956>

Yksisyy EMG, ohje ammattilaiselle. (2023, November). Turun yliopistollinen keskussairaala. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://hoito-ohjeet.fi/fi/Ohjepankki/VSSHP/Yksisyy%20EMG%2C%20ohje%20ammattilaiselle.pdf

Zhang, B., Shen, C., Bealmear, B., Ragheb, S., Xiong, W.-C., Lewis, R. A., Lisak, R. P., & Mei, L. (2014). Autoantibodies to Agrin in Myasthenia Gravis Patients. *PLoS ONE*, 9(3), e91816. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091816>

Zisimopoulou, P., Brenner, T., Trakas, N., & Tzartos, S. J. (2013). Serological diagnostics in myasthenia gravis based on novel assays and recently identified antigens. *Autoimmunity Reviews*, 12(9), 924–930. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.03.002>