

# MİYASTENİA GRAVİS'İN PATOGENEZİ

İhsan Şükrü ŞENGÜN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

## ÖZET

*Myasthenia Gravis (MG), nöromuskuler bileşkenin postsinaptik membranında yer alan asetilkolin reseptörlerinin (AChR) antikorlar aracılığı ile yıkılması sonucu gelişen otoimmün bir hastalıktır. Asetilkolin reseptörlerinin kaybı kliniğe, yorulma ve güçsüzlük şeklinde yansır. Anti AChR antikorların üretimini tetikleyen nedenler bugün için tam olarak anlaşılamamıştır. Buna karşın hastalığa neden olan immunolojik mekanizmalar ve timusun rolü hakkındaki bilgilerimiz giderek artmaktadır. MG'de sıvısal immunitenin yanısıra özellikle hücresele immunitenin ve dolayısıyla sitokinlerin önemi son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur ve elde edilen bilgiler ışığında MG'nin tedavisinde yeni yöntemler tartışılmaktadır.*

*Anahtar sözcükler: Myasthenia Gravis, timus, sıvısal immunité, hücresele immunité, sitokin.*

## SUMMARY

*Myasthenia Gravis is an autoimmune disease associated with acetylcholine receptor (AChR) damage caused by destruction of postsynaptic membrane of the neuromuscular junction. The weakness and fatigability that are hallmark features of MG are consequences of an impairment in synaptic transmission that results from this damage. It is still unclear precisely what triggers sensitization to acetylcholine receptor. However, our understanding of immunologic mechanisms which cause MG and the role of thymus in these mechanisms is increasing day by day. The importance of humoral as well as cellular immunity and the role of cytokines in the pathogenesis of MG have been well established by recent studies.*

*Key words: Myasthenia Gravis, thymus, humoral immunity, cellular immunity, cytokine.*

Akkiz otoimmün miyastenia gravis (MG), nöromuskuler bileşkenin postsinaptik membranında asetilkolin reseptörüne (AChR) karşı oluşan antikorların neden olduğu hasar sonucu sinaptik iletimin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Sinaptik iletimin bozulması ise kliniğe yorgunlukla artan oküler, bulber ve jeneralize kas güçsüzlüğü olarak yansır (1,2,3).

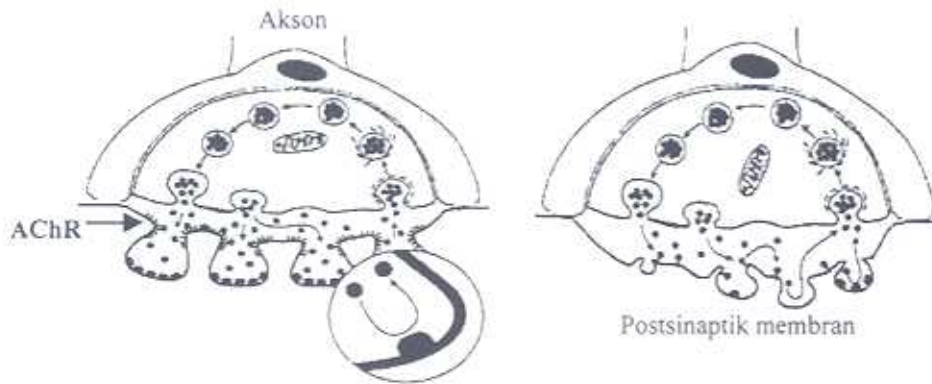
Miyastenia gravis'in otoimmün bir hastalık olduğu konusundaki ilk görüşler 1960'da Simpson (4) ve Nastuk (5) tarafından ve birbirlerinden bağımsız olarak öne sürülmüştür. Simpson bu görüşünü; MG'de timik patolojilerin varlığına, MG'nin otoimmün olduğu düşünülen diğer bazı hastalıklarla olan birlikteliğine ve geçici bir tablo olan neonatal MG'nin varlığına dayandırmış ve anti AChR antikorların nöromuskuler iletimi kompetitif olarak bloke ettiklerini öne sürmüştür.

Aynı yıl Strauss (6) ve ark. MG'li serumların üçte birinde anti çizgili kas antikorlarının varlığını göstermişlerdir. Ancak o yıllarda bu antikorların nöromuskuler iletimi hangi yolla bozdukları anlaşılamamıştır (2,7). Patrick ve Lindstrom(8), 1973'de, Torpedo Marmoratum adlı yılan balığının elektrik organından elde ettikleri AChR'leri ile immunize ettikleri tavşanlarda myastenik semptomlar ortaya çıktığını gözlemlediler. Böylece MG'nin otoimmün etyolojisine ait ilk direkt kanıt elde edilmiş oldu. Aynı yıl Fambrough ve ark.(9) myastenik kişilerin nöromuskuler bileşkelerindeki AChR sayısında azalma olduğunu ortaya koydular. Bazı deney hayvanı türlerinde indüklenen eksperimental otoimmün miyastenia gravis (EAMG) üzerinde 1973-1976 yılları arasında yoğun şekilde çalışılmış ve EAMG ile insan MG'nin temel görünümünün benzerliği oldukça

iyi şekilde dökülmüşdür (10). Hastaların yaklaşık %90'ında antikörlerin gösterilmesi, hastalığın deney hayvanından deney hayvanına ve insandan deney hayvanına pasif olarak transfer edilebilmesi, MG'li hastaların nöromusküler bileşkelerinin postsinaptik membranlarında IgG ve kompleman birikiminin gösterilmesi ve plazmaferez ile hastalığın düzeldiğinin ortaya konması ile 1977'de MG'in otoimmün bir hastalık olduğu kanıtlanmıştır (2). MG'nin gelişiminden sorumlu sıvısal ve hücreli immunolojik mekanizmalar yanında sitokinlerin önemi 1990'larda daha iyi anlaşılmışsa da hastalığı başlatan neden(ler) henüz ortaya konamamıştır (11). Normal nöromusküler bileşkenin (NMB) postsinaptik membranında çok sayıda katlanmalar vardır. Asetilkolin reseptörleri (AChR) bu katlanmaların tepesinde yerleşmişlerdir (Şekil 1). Presinaptik membrandan salınan bir asetilkolin (ACh) molekülü, postsinaptik membrandaki AChR'ye bağlandığında reseptörün katyon kanalı

açılır ve lokalize bir son plak elektrik potansiyeli ortaya çıkar. Bu potansiyelin gücü yeterli ise, kas lifi boyunca yayılan bir aksiyon potansiyeli tetiklenir. Kas kasılmasının oluşması, ACh molekülleri ile AChR'leri arasındaki etkileşimin miktarına bağlıdır (1,2,12).

AChR transmembranik yerleşimli bir glikoproteindir ve dört subunitten oluşan pentamerik bir yapıya sahiptir. AChR'nin iki temel izoformu vardır. Matur ve innerve kaslarda bulunan izoformunda 2 adet  $\alpha$ -subunit ve birer adet  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  subunit yer alır. Fetal ya da denerve kaslarda bulunan izoformunda ise  $\epsilon$ -subunitinin yerini  $\gamma$ -subuniti almıştır. AChR subunitlerinin aminoasit dizilimleri birbirine benzer ve tümü ekstrasellüler bölgede yerleşen bir N- ve bir de C-terminal bölgeye sahiptir. Asetilkolin, nikotinik agonistler ve  $\alpha$ -bungarotoksin gibi kompetitif antagonistlerin bağlanma yeri  $\alpha$ -subunitlerin N-terminal bölgelerinde yer alır (Şekil 2)(3).



Şekil 1: Normal ve myastenik nöromusküler bileşke(6)

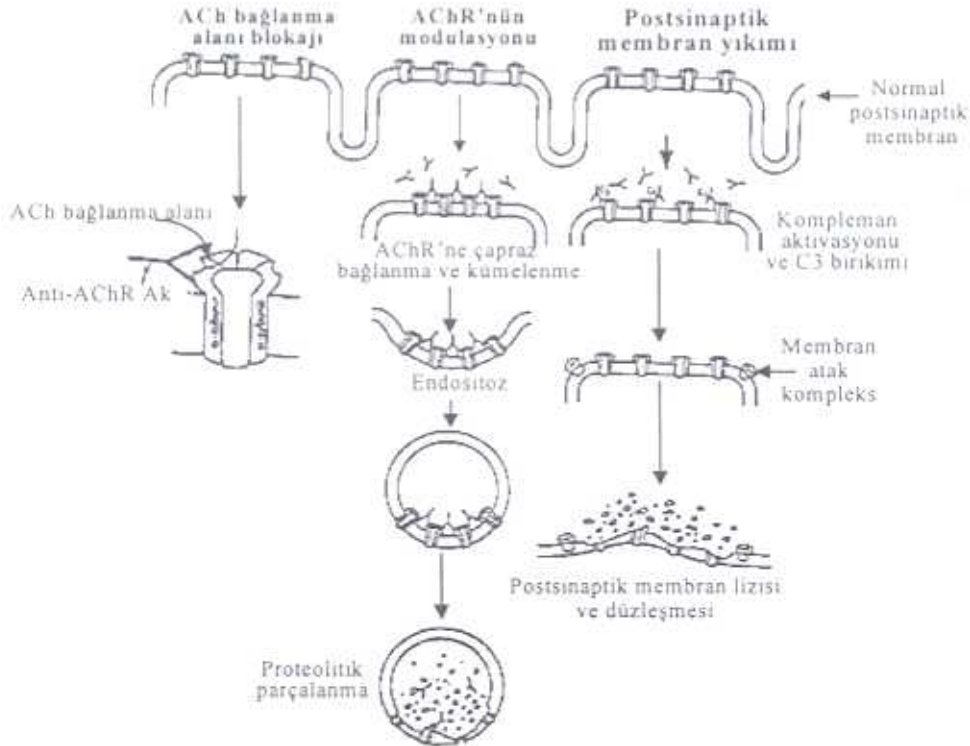




kemotaksis ve makrofaj aktivasyonu ile membran atak kompleksin indüklediği membran hasarı ile sonuçlanır. Kompleman aktivasyonunun önlenmesinin EAMG gelişimini önlediği ve C4 eksikliği olan Gine domuzlarında deneysel myastenia oluşturulamaması hakkındaki gözlemler MG patogenezinde kompleman sisteminin önemini gösteren kanıtlardır. C3, postsinaptik membrandaki antikora bağlanırken, C9 membran atak kompleksinin bir komponentine bağlanmaktadır. Özellikle C9 aracılıklı litik mekanizmalar

postsinaptik membrandaki katlanmaların sayısında azalmaya ve membranda düzleşmeye neden olur. Bu da yeni AChR'lerinin yerleşebilecekleri yüzey miktarının azalmasına neden olduğu gibi sinaptik aralığın genişlemesine ve dolayısıyla ACh'nin esterazlarla parçalanmasının artmasına yol açar (7,12,14).

Şekil 3'de postsinaptik membranda Anti AChR antikorların yol açtığı yıkımın mekanizmaları görülmektedir.



Şekil 3: Anti AchR antikorlarının neden olduğu postsinaptik membran yıkımının mekanizmaları.

Buradaki temel sorun miyastenik hastaların %10-15'inin serumlarında herhangi bir antikorun saptanamamasıdır. Ayrıca seropozitif MG hastalarının antikor düzeyleri ile hastalığın klinik şiddeti arasında kesin bir korelasyon saptanamamıştır. Bunun yanında seronegatif hastaların serumları ile hastalık deney hayvanlarına transfer edilebilir ve yine seronegatif hastaların postsinaptik membranlarında da seropozitif hastalardaki değişiklikler saptanır (1,12,13). Seronegatif hastalarda herhangi bir anti-AChR antikorunun saptanamaması; seronegatif hastalardaki antikorların AChR'ye karşı affinitelerinin düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir (2,14). Bunun yanında antikor tarama testleri için kullanılan AChR çözeltisinin hazırlanması sırasında AChR determinantlarının değiştiğini ve bu nedenle hastaların serumlarındaki antikorların bu farklı antijenlere bağlanmadığı için saptanamadığı da öne sürülmektedir. Ancak son veriler AChR'ye yönelik antikorlar dışında, reseptöre eşlik eden diğer postsinaptik membran komponentlerine yönelik olan antikorların da miyastenik hastalardaki değişikliklerden sorumlu olabildiklerini düşündürmektedir (1,13,14). Özellikle seronegatif hastaların da plazmafereze iyi yanıt vermesi dolaşımdaki başka faktörlerin de hastalığın patogeneğinde rol oynadığını düşündürür. Bazı seronegatif hastaların serumlarında AChR'nin Na kanallarına karşı IgM yapısında antikorlar bulunmaktadır (11). Ayrıca seronegatif ve seropozitif miyastenik hastaların serumları 87 kD'luk bir proteine karşı antikorlar içerir. Bu proteinin AChR ile kopresipite olabildiği ve buna yönelik antikorların AChR ile ilişkili bir epitopa

bağlanabildiği ve reseptör fonksiyonlarını indirekt olarak değiştirebildiği düşünülmektedir (11,12).

**II- MG patogeneğinde timusun rolü:** Her ne kadar MG'de otoimmün sürecin timusta başladığı varsayımının kanıtlanması güç ise de bazı gözlemler timusun hastalığın patogeneğinde primer rol oynadığını düşündürmektedir. Miyastenik hastaların %75'inde timik patolojilerin saptanması, MG'de otoimmün yanıtın kaynağı olarak timusun sorumlu tutulmasına yol açmıştır. Bu timik patolojilerin %85'i timik hiperplazi, %15'i ise timoma şeklindedir. Normal ve miyastenik timus, AChR taşıyan miyoid hücrelere sahiptirler ve bu miyoid hücreler timus içinde antijen sunan hücreler (APC) ve helper T hücreler tarafından kuşatılmış olarak yerleşmişlerdir. Bu stratejik konumları nedeniyle immün bir atığa kolayca maruz kalabilirler. Timusun viral bir enfeksiyonunun miyastenik süreci tetiklediği düşünülmüşse de bugüne kadar yapılan çalışmalarda buna ait bir kanıt elde edilememiştir (15,16).

Hem normal ve hem de hiperplastik ve timomali timustaki epitelial hücreler timozin ve timopoitein kaynağıdır. Bu hormonlar immatur timositlerin immün yeteneği olan timositlere dönüşmesini sağlar ve timustaki AChR'ye karşı immün yanıtı tetiklerler. Timomali hastaların hemen hemen hepsi yüksek AChR antikor titrelere sahiptirler. Oysa timik patolojisi olmayan miyastenik hastalarda bu oran %90 civarındadır. Timomali hastalar AChR antikorları dışında çizgili kasın diğer antijenlerine yönelik nonreseptör antikorlara da sahiptirler. Çizgili kasa yönelik bu antikorların üretimini neyin uyardığı iyi anlaşılammışsa da bu antikorlar, timustaki miyoid hücreler ile reaksiyon

verdikleri ve iskelet kası yanısıra kalb kası ile de etkileştikleri saptanmıştır. Çizgili kasa yönelik bu antikörlerin (anti-Str Ak) asıl hedefinin titin olduğu düşünülmektedir. Timomalı hastaların %97'sinden fazlasında IgG yapısında anti-titin antikörler saptanabilir. Timik patolojisi olmayan miyasteniklerde bu oran %10-15 arasında iken, hiperplazik timuslu MG'li hastalarda anti-titin antikörlere hiç rastlanmaz (14,15,16).

Aktif veya pasif olarak oluşturulan eksperimental otoimmün miyastenia gravis (EAMG)'de miyastenik sürecin timus dışında başladığını gösterebilecek, timustan farklı, başka germinal merkezlerin gösterilememiş olması ve total timektomi ile EAMG'in supresse edilebilmesi MG'de otoimmün sürecin timusta başladığı kuramına önemli destekler sağlar. Özellikle miyastenik hastalarda erken ve total timektomi ile serum antikör düzeylerinin düşmesi, MG'nin immunopatogenezinde timusun öncelikli ve önemli bir rolünün olduğunu gösterir (15).

Miyastenik hastaların periferik kan ve timus dokularında MHC-kompatibl B hücrelerinin anti AChR antikör üretimini artıran oтореaktif T hücreleri yüksek oranda bulunurlar. Ayrıca timus; antijen taşıyan miyoid hücreler, otoantijen sunan interdijital hücreler (APC) ve immunokompetan CD4+ T hücreler gibi AChR-spesifik otoimmün T hücrelerini aktive etmek için gerekli olan tüm elementleri içinde bulunur (11,16).

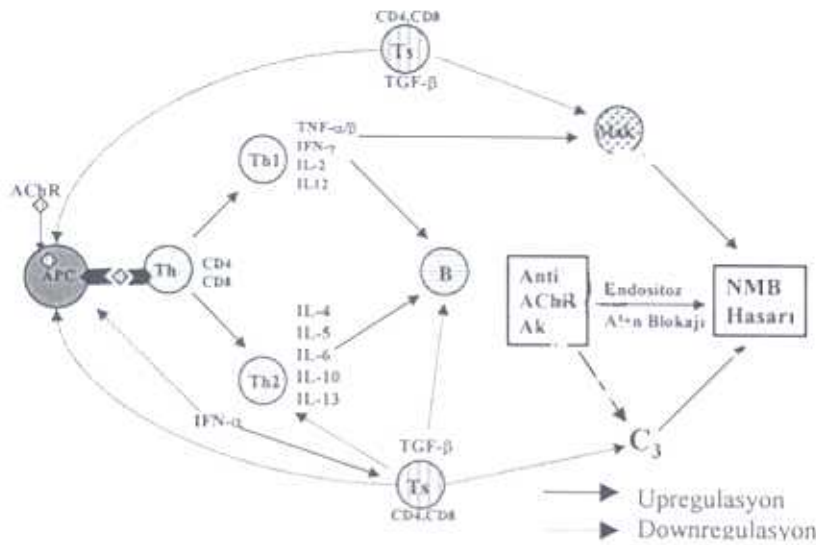
**III- MG patogenezinde sellüler mekanizmalar ve sitokinlerin rolü:** MG'in patogenezinde hücrel immunitenin rolü hakkındaki ilk

raporlardan sonra timustan köken alan T hücreler ile kemik iliğinden köken alan B hücreler üzerinde yoğun çalışmalar yapılmıştır. Anti AChR antikör üretimi; antijen olarak AChR, antijen sunan hücre (APC) ve T hücre reseptörünün oluşturduğu bir trimoleküler kompleksin aktive olması ile başlar. AChR, bir APC tarafından internalize edilir ve burada küçük peptid fragmanlara parçalanır. Bu peptid fragmanlar sınıf II MHC molekülleri ile bir kompleks oluşturarak hücre yüzeyine taşınırlar ve daha sonra bir AChR-spesifik T hücresine sunulurlar. T hücreler sunulan bir AChR epitopunu tanıyıp tanımay B hücrelerinin büyümesi ve farklılaşması için lenfokinler salgırlar (11,14).

AChR-reaktif B hücrelerin T hücreler tarafından yönetildiğinin gösterilmesinden sonra MG'de sitokinlerin etkisi üzerine yoğun araştırmalar yapılmıştır. Özellikle enzime bağı immunospot (ELISPOT) yönteminin kullanılması, hücre düzeyinde sitokin salınımının ölçülebilmesini sağlamıştır. Bu yöntem ile MG'de, hem IFN- $\gamma$  ve IL-2 salgılayan Th1 ve hem de IL4 salgılayan Th2 hücrelerinin arttığı ortaya konmuştur (4).

Tümör Nekrosis Faktör ailesine ait sitokinlerden TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$ mRNA, miyastenik hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde yüksek miktarda saptanır. Özellikle ağır miyastenik hastaların MNH kültürlerindeki TNF- $\alpha$  üretimi, ılımlı hastalarinkinden daha yüksektir. TNF'ler endotelial hücre aktivasyonuna, IFN- $\gamma$  ile sinerjik olarak MHC antijenlerinin indüksiyonuna ve IL1 ve IL6'nın üretimine katkıda bulunurlar (Şekil 4) (11).





Şekil 4: MG'de postsinaptik membran hasarından sorumlu imi: mekanizmalar ve sitokinlerin rolü (11).

EAMG'li deney hayvanlarında çalışmalar; bu hayvanların lenfoid dokularında IFN- $\gamma$  ve IL4 düzeylerinin yüksek olduğunu göstermiştir. IFN- $\gamma$ 'nın, EAMG'in erken ve orta fazında güçlü bir upregülatuar etkisi olduğu, B hücre yanıtı için önemli olan IL4'ün ise hastalığın progresyonu ve dirençli fazı ile ilişkili olduğu görülmüştür. IFN- $\gamma$ , Ig salgılamayan B hücrelerini, Ig salgılayan hücelere çeviren bir B hücre olgunlaştırıcı sitokin gibi görev görür. Bu IFN- $\gamma$ 'nın çok küçük miktarları bile MG ve EAMG'in başlatılması ve sürdürülmesi için önemlidir. MG'de IFN- $\gamma$ 'nın enfeksiyon gibi çevresel bir nedenle salındığı ve humoral bir yanıtı provake ettiği, AChR ve diğer postsinaptik yapılara karşı duyarlılığın sonradan geliştiği düşünülmektedir (17).

Th2 ilişkili bir sitokin olan IL4 de, Ig salgılamayan B hücrelerinin Ig salgılayan hücelere dönüşümü için gereklidir. EAMG'de IL4, Th hücre klonlarının AChR antikor salgılamalarına aracılık

eder ve IL4'e yönelik bir monoklonal antikorun (Mab) bu kültürlerle eklenmesi antikor üretimini inhibe eder (11).

IL2'nin MG ve EAMG'deki rolü açık değildir. AChR-spesifik IL2 salgılayan T hücreleri antikor oluşumuna yardım eder. Ancak IL2'nin yokluğunda da antikor üretimi sürmektedir. Bunun yanısıra EAMG'ye karşı oral tolerans oluşturulduğunda klinik düzelme yanında antikor düzeyinde, lenfosit proliferasyonunda ve IL2 üretiminde azalma görülür. Bu da IL2'nin humoral mekanizmalardan çok sellüler mekanizmalar ile EAMG'yi indüklediğini düşündürür (11).

MG hastalarının timuslarındaki sitokin çalışmalarında; hiperplazili timuslarda IL-1B, IL2 ve IL6'nın arttığı görülmüştür. IL6 timik epitelial hücrelerde upregülatuar bir etkiye sahiptir. Myastenik timus kültürlerindeki epitelial hücreler yüksek miktarlarda IL1 ürünlerler. Oysa timomali timus kültürlerindeki IL1 ürünlenmesi düşüktür.

Bu çalışmalar; IL1 ve IL6'nun timus içinde lokalize immün yanılara karıştığını ve timik hiperplaziye yardım ettiklerini düşündürmektedir (11,16).

MG patogeneğinde elde edilen tüm indirekt ve direkt immunolojik verilere karşın, AChR'ye karşı duyarlılığı neyin başlattığı henüz bilinmemektedir. Ancak otoimmün hastalıklarda hedef antijenden ilgisiz endojen veya eksojen antijenlere ait bazı epitoplarn otoreaktif T hücrelerini aktive ettiği ve otoimmün bir yanıtı başlattığı bilinmektedir. T hücreler ve ilgisiz bazı proteinler arasındaki çapraz reaksiyon bir antijen taklitçiliği olarak düşünülebilir. Herpes simpleks virüsü ve bazı bakterilerin AChR ile benzer epitoplar paylaştıkları saptanmıştır (6). Her ne kadar bu ajanların MG'yi indüklemesi beklense de MG'deki antikorlar poliklonal özelliktedirler ve bu güne dek yapılan çalışmalarda MG hastalarının antiviral antikor düzeylerinin kontrol gruplarından farklı olmadığı görülmüştür (1,2,3,11,12).

MG, farklı ırlarda, farklı MHC haplotipleri ile birlikte bulunur. Bu gözlem MG'de genetik bir predispozisyonun olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle HLA B8 ve DR3 haplotipleri timik hiperplazili genç kadınlarda görülür. Timomali MG hastalarına özgü her hangi bir HLA profili bu

güne dek saptanamamıştır. MG ile MHC haplotipleri arasındaki ilişki zayıf ise de çevresel uyarılar gibi başka faktörlerin olayın tetiklenmesinde işe karıştığı sanılmaktadır (1,12,14). AChR'nin  $\alpha$ -subunitine ait gen şifrelenmesindeki bir defekt de patogeneğden sorumlu tutulmaktadır. AChR  $\alpha$ -subunitinin özel bir alleli olan HB14, MG'li ailelerde araştırılmış ve MG'li çocuklarda, MG olmayan çocuklara oranla belirgin şekilde pozitif olduğu görülmüştür (11,14). Hedef antijenin AChR olduğu otoimmün bir hastalık olan miyastenia graviste immün mekanizmalar ve timusun rolü konusundaki bilgilerimiz son otuz yıldan beri giderek artmaktadır. Ancak yoğun araştırmalara karşın henüz AChR'ye karşı duyarlılığı tetikleyen neden veya nedenler konusunda önemli bir ilerleme sağlanamamıştır. Tek bir nedenden çok çevresel etmenler, HLA haplotipleri ve AChR subtiplerini kodlayan genlerde bir defekt gibi multifaktöriyel nedenler üzerinde durulmaktadır. Bunun yanında MG'nin immunopatolojik mekanizmaları üzerinde sitokinlerin rolü konusunda giderek artan sayıdaki çalışmalar hastalığın sağaltımında farklı seçenekleri yakın bir gelecekte kullanıma sunacak gibi görünmektedir.



## KAYNAKLAR

1. Drachman DB. Myasthenia Gravis. N Engl J Med 1994; 330: 1797-1810.
2. Engel AG. Disturbances of Neuromuscular Transmission. In: Engel GA, Franzini-Armstrong C, eds. Myology. New York: McGraw-Hill, 1994: 1765-1797.
3. Kaminski HJ, Suarez JJ. Neuromuscular junction physiology in myasthenia gravis. Neurology 1997; 48: 8-17.
4. Simpson JA. Myasthenia Gravis: A new hypothesis. Scott Med J 1960; 5:419.
5. Nastuk WL, Plescia O, Osserman KE. Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis. Proc Soc Exp Biol Med 1960; 105:177.
6. Strauss AJL, Segal BC, Hsu KC. Immunofluorescence demonstration of a muscle binding, complement fixing serum globulin fraction in myasthenia gravis. Proc Soc Exp Biol Med 1960; 105:184.
7. Lopaté G, Pestrock A. The Myasthenic Neuromuscular Junction. In: Lisak RP, ed. Handbook of Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes. New York: Marcel Dekker, 1994. 225-238.
8. Patrick J, Lindstrom JM. Autoimmune response to acetylcholine receptor. Science 1973; 180:871.
9. Fambrough DM, Drachman DB, Satyamurti S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: Decreased acetylcholine receptors. Science 1973; 182:293.
10. Penn AS, Change HW, Lovelace RE. Antibodies to acetylcholine receptors in rabbits. Immunological and electrophysiological studies. Ann NY Acad Sci 1976; 274:356.
11. Zhang GX et al. Cytokines and the pathogenesis of myasthenia gravis. Muscle Nerve 1997; 20: 543-551.
12. Lindstrom JM. Pathophysiology of Myasthenia Gravis. Adv Neuroimmun 1994;1:3-8.
13. Lennon VA. Autoimmune Myasthenic Syndromes Pathogenesis and Serologic Testing. American Academy of Neurology 49<sup>th</sup> Annual Meeting April 12-19, 1997; Boston; MA. AAN, 132: 9-16.
14. Ragheb S, Lisak RP. The Immunopathogenesis of Acquired (Autoimmune) Myasthenia Gravis In: Lisak RP, ed. Handbook of Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes. New York: Marcel Dekker, 1994: 239-276.
15. Lovelace RE, Younger DS. Myasthenia Gravis with thymoma. Neurology 1997; 48: 76-81.
16. Nagvekar N et al. A pathogenetic role for the thymoma in myasthenia gravis. J Clin Invest 1998; 101: 2268-2277.
17. Zhang GX et al. Suppression of experimental autoimmune myasthenia gravis after CD8 depletion is associated with decreased IFN-gamma and IL-4. Scand J Immunol 1995; 42:457-465.