

آخر التطورات العلاجية في الوهن العضلي الوخيم

د نتالي موسى*، جويل شعبر**

* (كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: @manara.edu.sy)

** (كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: @gmail.com)

الملخص :

الوهن العضلي الوخيم (Myasthenia Gravis – MG) هو أحد أكثر أمراض المناعة الذاتية شيوعاً التي تصيب المشبك العصبي العضلي، ويتميز بضعف عضلي متقلب قد يشمل العضلات العينية، البلعومية والتنفسية. يتوسط المرض في الغالب وجود أضداد ذاتية ضد مستقبلات الأسيتيل كولين، أو ضد بروتينات أخرى مثل MuSK و Lrp4، مع دور مهم للثيموس والخلايا التائية والسيتوكينات في تطور الأمراض. شهدت معدلات الإصابة والانتشار تزايداً ملحوظاً خلال العقود الأخيرة، ويرتبط ذلك بتحسّن الوعي والتشخيص وتطور المعالجة. تضمنت العلاجات التقليدية مثبطات أستيل كولين إستراز، الكورتيكوستيروئيدات، والأدوية المثبطة للمناعة مثل الأزاثيوبرين والتاكروليموس، إضافة إلى خيارات علاجية في الأزمات كالغلوبولين المناعي الوريدي وتبديل البلازما. أحدثت العلاجات البيولوجية نقلة نوعية، مثل الأضداد أحادية النسيلة Rituximab، Eculizumab، Inebilizumab، ومثبطات مستقبل FcRn Efgartigimod، Rozanolixizumab، والتي أثبتت فعالية أكبر وملف سلامة أفضل. تبقى الاستراتيجية العلاجية معقدة، حيث تختلف باختلاف شدة المرض ونوع الأجسام المضادة، مع استمرار نسبة من المرضى مقاومة للعلاج. إن الفهم المتزايد للآليات المناعية وتطور الأدوية البيولوجية يفتح آفاقاً لعلاجات أكثر دقة وفعالية، ما يجعل MG واحداً من أكثر أمراض المناعة الذاتية قابلية للعلاج في المستقبل.

الكلمات المفتاحية: الوهن العضلي الوخيم – الأضداد الذاتية – الثيموس – العلاجات البيولوجية

Abstract:

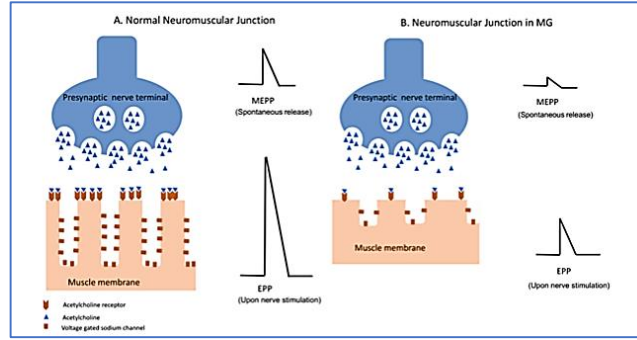
Myasthenia Gravis (MG) is one of the most common autoimmune disorders affecting the neuromuscular junction, characterized by fluctuating muscle weakness involving ocular, bulbar, and respiratory muscles. The disease is mainly mediated by autoantibodies against acetylcholine receptors (AChRs), muscle-specific kinase (MuSK), or Lrp4, with the thymus, T cells, and cytokines playing critical roles in its pathophysiology. The incidence and prevalence of MG have increased significantly in recent decades, partly due to improved awareness, diagnostic accuracy, and therapeutic options. Traditional treatments include acetylcholinesterase inhibitors, corticosteroids, and immunosuppressants such as azathioprine and tacrolimus, as well as rescue therapies like intravenous immunoglobulin (IVIG) and plasma exchange (PLEX) during exacerbations. Recent advances in biological therapies have transformed the treatment landscape. Monoclonal antibodies such as Rituximab, Eculizumab, and Inebilizumab, along with FcRn inhibitors such as Efgartigimod and Rozanolixizumab, demonstrated superior efficacy and favorable safety profiles. Treatment strategies remain complex, depending on disease severity and antibody subtype, while a subset of patients continues to show treatment resistance. Deeper understanding of the immunological mechanisms and the development of targeted biological therapies provide promising avenues for more precise and effective management, positioning MG as one of the most treatable autoimmune diseases in the future.

Keywords: Myasthenia Gravis – Autoantibodies – Thymus – Biological therapies

I. المقدمة

الوهن العضلي الوخيم (MG) هو اضطراب مناعي ذاتي شائع يصيب المشبك العصبي العضلي، ويؤدي إلى ضعف عضلي متقلب قد يتراوح بين إصابة عينية فقط وصولاً إلى ضعف شامل في العضلات الطرفية والبلعومية والتنفسية. يتميز المرض بوجود أضداد ذاتية غالباً موجهة ضد مستقبلات الأسيتيل كولين (AChR)، وأحياناً ضد بروتينات أخرى مثل MuSK و Lrp4 و agrin، إضافة إلى أضداد مخططة كالنتين والريانودين المرتبطة بشدة المرض أو بوجود ورم تيموسي. تلعب الخلايا التائية والسيطوكينات أدواراً إضافية في الإصابة. [1]

قبل إدخال مثبطات أستيل كولين إستراز في ثلاثينيات القرن الماضي، كان المرض مرتبطاً بإنذار سيئ وارتفاع معدل الوفيات. لاحقاً، ساهمت هذه المثبطات إلى جانب استئصال التيموس، الكورتيكوستيروئيدات، تبديل البلازما (PLEX) والغلوبولين المناعي الوريدي (IVIG)، إضافة إلى التقدم في الرعاية التنفسية، في خفض الوفيات إلى 5-9% وتحسين نوعية الحياة. مع ذلك، تبقى بعض الحالات مقاومة للعلاج وتتعرض لتفاقمات متكررة، ما يستلزم تدخلات أكثر شدة مثل السيكلوفوسفاميد بجرعات عالية أو زرع نقي العظم. في المقابل، فإن الاستخدام المزمن للكورتيكوستيروئيدات والمثبطات المناعية يرافقه آثار جانبية مؤثرة على العمر المتوقع وجودة الحياة. [2]



الشكل (1) النقل العصبي العضلي لدى الأفراد الطبيعيين (A) ولدى مرضى الوهن العضلي الوخيم (B)

II. الآلية المرضية

A. فيزيولوجيا وتنظيم المشبك العصبي العضلي

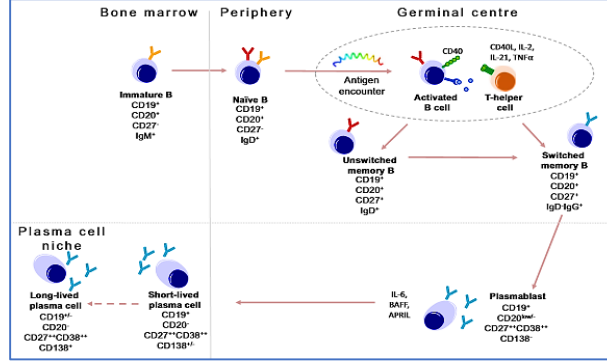
المشبك العصبي العضلي هو موقع انتقال السيالة العصبية من النهايات العصبية إلى الألياف العضلية. تتم العملية عبر إفراز الأسيتيل كولين (ACh) من الحويصلات المشبكية عند تفعيل قنوات الكالسيوم المعتمدة على الجهد، ثم عبوره الفالق المشبكي وارتباطه بمستقبلات الأسيتيل كولين بعد المشبكية. يؤدي هذا الارتباط إلى فتح قنوات أيونية نوعية للكاتيونات، وحدوث إزالة استقطاب في صفيحة النهاية، مما يولد جهد الفعل العضلي ويقود إلى تقلص الليف العضلي.

يُعد إنزيم أستيل كولين إستراز (AChE) عنصراً محورياً في تنظيم العملية، حيث يسرع من تفكيك ACh ويمنع إعادة تنشيط المستقبلات بشكل متكرر. كما يعتمد نجاح النقل العصبي العضلي على كمية ACh المطروحة، وكثافة مستقبلات ACh بعد المشبكية، وتوافر قنوات الصوديوم الموبعة بالفولتاج. تُعزز الطيات الغشائية في صفيحة النهاية من كثافة هذه القنوات، ما يزيد كفاءة النقل. [1]

في مرض الوهن العضلي الوخيم، يؤدي انخفاض كثافة مستقبلات AChR والأذنية الوسيطة بالمتمة في الغشاء بعد المشبكي إلى تراجع كمون صفيحة النهاية المصغر (MEPP) والكمون المثار (EPP) كما يوضح الشكل (1)، وبالتالي قصور النقل العصبي العضلي وحدوث الضعف العضلي. [1]

B. اختلال التنظيم المناعي في الوهن العضلي الوخيم

يُعزى الوهن العضلي الوخيم إلى خلل في التوازن المناعي بين الخلايا البائية والتائية ذاتية التفاعل والخلايا التنظيمية التي تكبح نشاطها. يبدأ الخلل من ضعف تحمل الخلايا البائية في نقي العظم، حيث يفشل الحذف النسلي أو تعديل المستقبلات في القضاء على النسائل ذاتية التفاعل. أظهرت الدراسات أن نسبة الخلايا البائية الانتقالية والناضجة متعددة التفاعل أعلى لدى مرضى AChR-MG و MuSK-MG، مما يشير إلى وجود قصور في التحمل المركزي والمحيطي هذا ما يوضحه الشكل (2). [1].



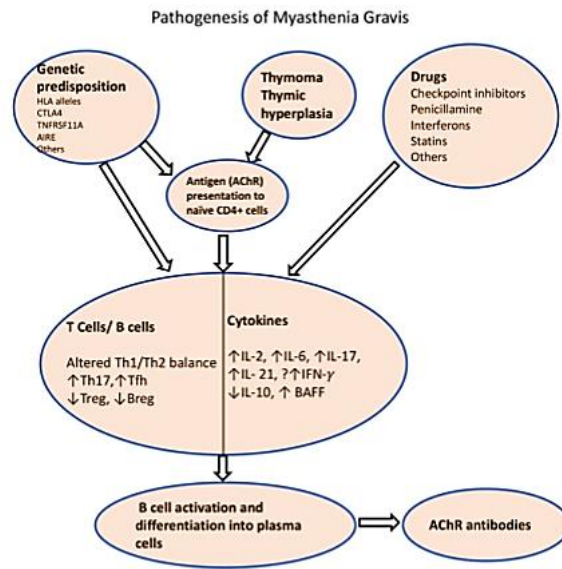
الشكل (2) ملخص لتمايز خلايا خط B والأنماط السطحية المرتبطة بها

كما وُجد أن هؤلاء المرضى أكثر عرضة للإصابة بأمراض مناعية ذاتية أخرى مثل الذئبة الحمامية الجهازية والتهاب المفاصل الروماتيزمي والتهاب الغدة الدرقية. [1].

إضافة إلى ذلك، يُسهم الخلل في عمل الخلايا التائية المساعدة (Th) والسيطوكينات المرتبطة بها في تعزيز الاستجابة البائية المرضية وإنتاج الأضداد الذاتية. ويظهر هذا الخلل ضمن مخطط الأمراض الذي يوضح تفاعل الخلايا البائية والتائية مع مستقبلات الأسيتيل كولين وما يترتب عليه من استجابة مناعية غير طبيعية تؤدي إلى إحداث الضعف العضلي. [1].

C. دور التيموس (الغدة الصعترية) في الوهن العضلي الوخيم

يلعب التيموس دوراً محورياً في الوهن العضلي الوخيم الشكل (3) من خلال آليات الانتقاء السلبي للخلايا التائية؛ إذ إن الخلل في التعبير عن المستضدات الذاتية أو ضعف عامل AIRE يؤدي إلى إطلاق خلايا تائية ذاتية التفاعل، وبترافق ذلك مع تضخم أو أورام تيموسية تُسهم في تنشيط الخلايا البائية وإنتاج الأضداد [1]. كما تُظهر الدراسات أن الخلايا التائية CD4+ والسيطوكينات المرتبطة بها مثل IFN- γ ، IL-4، و IL-17 تساهم بشكل مباشر في تحفيز الاستجابة البائية وزيادة إنتاج الأضداد الذاتية، مع ارتباط خلايا Th17 خاصةً بزيادة شدة المرض وحدوث التفاقم [1]. إضافة إلى ذلك، فإن الخلايا التنظيمية Tregs و Bregs، المسؤولة عن كبح الاستجابة المناعية عبر إفراز IL-10 و TGF- β ، تعاني من قصور وظيفي في MG، مما يضعف قدرتها على ضبط الخلايا ذاتية التفاعل. في المقابل، أظهرت الدراسات ارتفاع مستويات عامل تنشيط الخلايا البائية BAFF ومستقبلاته لدى المرضى، ما يعزز بقاء الخلايا البائية وتميزها إلى خلايا بلازمية ذاتية التفاعل. يوضح ذلك أن الخلل المناعي في MG ينتج عن تفاعل معقد بين التيموس، الخلايا التائية، الخلايا البائية، والسيطوكينات، مما يجعل هذه المسارات أهدافاً علاجية واعدة. [1].



الشكل (3) المخطط التوضيحي للآلية المرضية في MG المرتبط بمستقبلات الأسيتيل كولين (AChR-MG)

III. العلاجات

A. العلاجات غير المثبطة للمناعة

a) مثبطات إنزيم الأسيتيل كولين إستراز (AChE Inhibitors)

تُعد مثبطات أستيل كولين إستراز العلاج العرضي الأساسي لمرضى الوهن العضلي الوخيم، إذ تعمل على تثبيط الإنزيم المسؤول عن تفكيك الأسيتيل كولين، مما يزيد من توافره في المشبك العصبي العضلي ويعزز ارتباطه بالمستقبلات بعد المشبكية. يُعتبر البيريديوستيغمين الدواء الأكثر استخدامًا منذ خمسينيات القرن الماضي، ويُعطى عادة بجرعة 30–60 ملغ كل 4–6 ساعات، مع إمكانية زيادتها بحسب استجابة المريض، وتتوفر منه أشكال ذات تحرير مستمر لمرضى الضعف الليلي. يتميز ببداية تأثير سريعة (15–30 دقيقة) ومدة فعالية تتراوح بين 3–4 ساعات [2].

يُوقف استخدام مثبطات AChE في حالات الأزمة التنفسية لتجنب زيادة الإفرازات أو التشنج القصبي، مع إمكانية استئنافها بعد الاستقرار. وقد يُستخدم الشكل الوريدي من البيريديوستيغمين في ظروف خاصة عندما لا يتوفر IVIG أو PLEX، رغم زيادة خطر اضطرابات النظم القلبي [2].

الآثار الجانبية

تشمل أعراضًا موسكارينية مثل اضطرابات هضمية، فرط تعرق، بطء قلب وزيادة الإفرازات، وأخرى نيكوتينية كالتشنجات والارتعاشات. يمكن السيطرة على بعض الأعراض بمضادات موسكارينية مثل Glycopyrrolate. عند إعطاء جرعات مرتفعة جدًا قد يحدث تفاقم متناقض للأعراض (أزمة كولينية) [2].

b) شادات (ناهضات) بيتا الأدرينرجية (β-Adrenergic Agonists)

استُخدمت الشادات الأدرينرجية مثل الإيفيدرين في علاج الوهن العضلي الوخيم منذ ثلاثينيات القرن الماضي، إلا أن استخدامها أصبح نادرًا حاليًا. تعمل هذه الأدوية عبر رفع مستويات الأدينوزين أحادي فوسفات الحلقي (cAMP) في العضلات والخلايا المفاوية، مما يساعد على تخفيف التعب العضلي ويؤثر في تنظيم تكاثر الخلايا وإنتاج الأضداد. أظهرت التجارب الحيوانية أن استئصال العصب الودي يزيد شدة المرض، بينما أدى إعطاء تيربوتالين ناهض β2 إلى تحسن ملحوظ [2].

(c) في دراسة سريرية صغيرة وعشوائية،

وُجد أن 63% من المرضى الذين تلقوا تيربوتالين أحرزوا تحسناً ملموساً في الدرجة الكمية للوهن العضلي (QMG) كما أظهر سالبوتامول تأثيراً داعماً للبنية المشبكية في النماذج الحيوانية عبر معاكسة التغيرات المزمنة الناتجة عن مثبطات الكولين إستراز، ما يشير إلى إمكانية استفادته في كل من الوهن العضلي الوراثي والمناعي الذاتي [2].
تُطرح هذه الأدوية كخيار عند المرضى الذين لا يتحملون مثبطات أستيل كولين إستراز أو عند وجود موانع لاستعمالها (مثل الربو الشديد)، أو في حال فقدان الاستجابة للأدوية التقليدية بمرور الوقت [2].

B. العلاجات المثبطة للمناعة

(a) الستيروئيدات القشرية (Corticosteroids)

تُعدّ الكورتيكوستيروئيدات مثل بريدنيزون حجر الأساس في العلاج المناعي لمرضى الوهن العضلي الوخيم، خاصة عند فشل مثبطات أستيل كولين إستراز وحدها في السيطرة على الأعراض. يُظهر نحو 70-80% من المرضى تحسناً ملحوظاً أو هدأة شبه كاملة عند استخدامها، وتزداد الفعالية عند بدء العلاج في وقت مبكر من مسار المرض. يبدأ التحسن عادة خلال أسبوعين، مع بلوغ الاستجابة القصوى خلال 4-8 أسابيع. يعتمد أسلوب الإعطاء على شدة المرض؛ حيث يُوصى بالجرعات المنخفضة المتزايدة تدريجياً في الحالات المستقرة، بينما يمكن استخدام جرعات مرتفعة أو بروتوكولات مع العلاج الجسري IVIG أو PLEX في الحالات الحادة [2].

الآثار الجانبية:

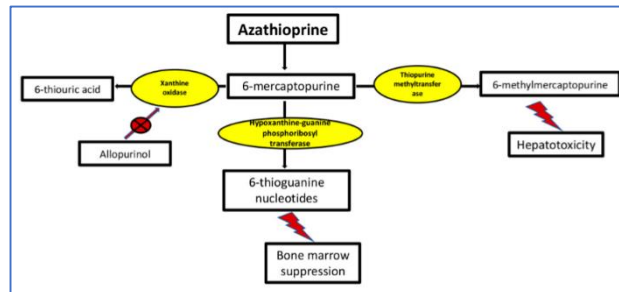
تشمل الاستخدام طويل الأمد ارتفاع ضغط الدم، السمنة، متلازمة كوشينغ، هشاشة العظام، اضطرابات سكر الدم، الساد، الأخماج الانتهازية، واضطرابات نفسية. يوصى بإعطاء الكالسيوم وفيتامين D ومثبطات مضخة البروتون وقاية، مع متابعة دورية لكثافة العظام [2].

(b) آزاثيوبرين (Azathioprine)

يُستخدم كعامل مساعد لتقليل الاعتماد على الستيروئيدات عبر تثبيط تركيب DNA في الخلايا اللمفاوية. يتأخر بدء فعاليته عدة أشهر (حتى 18 شهراً)، لذا غالباً ما يُدمج مع بريدنيزون. تصل نسبة الاستجابة إلى 70-80%، خصوصاً عند البدء المبكر ويوضح الشكل (4) استقلاب الأزاثيوبرين [2].

الآثار الجانبية:

تشمل تثبيط نقي العظم، سمية كبدية، التهاب بنكرياس، أعراض شبيهة بالإنفلونزا، واستجابات دوائية فردية (idiosyncratic). يُوصى بفحص نشاط إنزيم TPMT لنقادي نقص كريات الدم الشديد، كما ينبغي مراقبة الدم ووظائف الكبد بانتظام. يتداخل مع ألوبيورينول مما يزيد خطورة السمية الدموية [2].



الشكل (4) استقلاب الأزاثيوبرين

(c) تاكروليموس (Tacrolimus)

مثبط كالسينورين قوي يعمل عبر منع إنتاج 2-L-أوبالتالي إيقاف تكاثر الخلايا التائية. يبدأ مفعوله خلال 10-28 يومًا، ويحقق تحسنًا في 70-87% من المرضى. يُعطى بجرعة 0.1 ملغ/كغ يوميًا (3 ملغ عادة) مع مراقبة مستوى الدواء في الدم. [2]

الآثار الجانبية:

تشمل فرط سكر الدم، ارتفاع الضغط، نقص مغنيزيوم الدم، صداع، رعشة، إسهال، وغثيان. قد يؤدي أيضًا إلى أعراض عصبية حسية مثل التتميل والوخز. [2]

(d) ميكوفينولات موفيتيل (Mycophenolate Mofetil)

يثبط تركيب الغوانين في الخلايا اللمفاوية، مما يعيق تكاثر خلايا T و B يحتاج العلاج عادة إلى 5-12 شهرًا لتحقيق التحسن السريري، وقد يصل إلى 80% بعد عامين. يُستخدم كبديل أو مضافًا للستيروئيدات، خاصة عند عدم التحمل أو وجود موانع لها. [2]

الآثار الجانبية:

تشمل اضطرابات هضمية (غثيان، إسهال، قيء)، قلة كريات الدم البيضاء، وزيادة خطر الإنتانات الانتهازية. تتطلب مراقبة وظائف الدم بشكل دوري. [2]

(e) سيكلوسبورين (Cyclosporine)

دواء آخر مثبط للكالسينورين يُستخدم بجرعة 5-6 ملغ/كغ يوميًا، ويظهر التحسن عادة خلال شهرين إلى سبعة أشهر. قد يقلل الحاجة إلى الستيروئيدات ويحقق استقرارًا في الحالات المتوسطة. [2]

الآثار الجانبية:

أبرزها السمية الكلوية، ارتفاع ضغط الدم، صداع، رعشة، فرط نمو اللثة، فرط نمو الشعر، واضطرابات بصرية مثل اعتلال العصب البصري. يستلزم مراقبة وظائف الكلى بدقة. [2]

(f) ميثوتريكسات (Methotrexate)

مضاد فولات يثبط إنزيم Dihydrofolate reductase ويؤثر في نشاط NF- κ B، مانعًا تكاثر الخلايا التائية. رغم فشل بعض التجارب المحكمة في إثبات فائدته كدواء موفر للستيروئيدات، إلا أنه يبقى خيارًا للمرضى غير المستجيبين للأزاثيوبرين. [2]

الآثار الجانبية:

تشمل سمية كبدية (ارتفاع إنزيمات الكبد)، تليف رئوي، قلة كريات الدم، قصور كلوي، وقرحات فموي. [2]

(g) سيكلوفوسفاميد (Cyclophosphamide)

عامل ألكيلي يثبط الحمض النووي والخلايا المناعية سريعة التكاثر. أظهر فعالية خاصة في الحالات المقاومة أو المعتمدة على الستيروئيدات، مع تحسن خلال شهر واحد في ثلثي المرضى تقريبًا. يُعطى فمويًا أو وريديًا بجرعات 500 ملغ/م² شهريًا، وتوجد بروتوكولات بجرعات عالية لحالات شديدة. [2]

الآثار الجانبية:

تشمل التهاب المثانة النزفي، تساقط الشعر، كبت نخاع، غثيان، قيء، وزيادة خطر الإنتانات. قد تتطلب بعض الحالات إعطاء مواد وقائية مثل Mesna للحد من سمية المثانة. [2]

(h) زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم (HSCT)

خيار علاجي متقدم للحالات المقاومة بشدة، يهدف إلى "إعادة ضبط" الجهاز المناعي عبر جرعات عالية من العلاج الكيميائي مع إعادة تكوينه بخلايا جذعية ذاتية أو خيفية. أظهرت تقارير تحسناً كبيراً أو هدأة كاملة لدى بعض المرضى. إلا أن الإجراء يرافقه معدل وفيات يصل إلى 6-8% ومضاعفات حادة مثل التهاب المخاطية والإنتانات، ومضاعفات متأخرة تشمل ظهور أورام ثانوية أو أمراض مناعية جديدة.[2]

C. علاجات بيولوجية: الأضداد أحادية النسيلة التي تستهدف الجهاز المناعي

Monoclonal Antibodies Targeting Immune System

Rituximab (a)

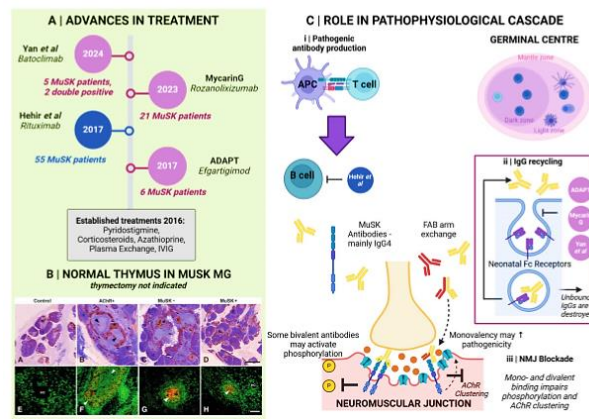
ريتوكسيماب هو ضد وحيد النسيلة خيمييري موجه ضد **CD20**، يؤدي إلى استنفاد الخلايا البائية. أظهرت الدراسات المبكرة والتجارب غير المضبوطة فعاليتها في الوهن العضلي الخيم المقاوم، خاصة في المرضى الإيجابيين لأجسام **MuSK**، حيث حقق 70-89% منهم حالة الحد الأدنى من التظاهر السريري مقابل نسب أقل بكثير لدى مرضى **AChR**. كما أثبتت دراسات متابعة طويلة الأمد فائدته في تقليل الاعتماد على الأدوية المثبطة للمناعة. البروتوكولات العلاجية الأكثر شيوعاً: 375 ملغ/م² أسبوعياً لأربع أسابيع أو جرعتان من 1000 ملغ يفصل بينهما أسبوعان، مع إمكانية تكرار الجرعات كل 3-6 أشهر.

الآثار الجانبية

تشمل تفاعلات التسريب، الإنتانات، الثعلبة البقعية، اضطرابات دموية، والرجفان الأذيني. يرتبط بخطر إعادة تنشيط التهاب الكبد B و C والسّل، لذا يلزم إجراء الفحوصات المصلية والتلقيح باللقاحات غير الحية قبل العلاج.[2]

Eculizumab (b)

الإيكوليزوماب يستهدف بروتين **C5** في المتممة، مانعاً تشكيل معقد الهجوم الغشائي. في دراسة عشوائية محكمة على مرضى **AChR Ab+** **MG** المقاومين، حقق نحو 60% منهم تحسناً سريرياً و25% حالة الحد الأدنى من التظاهر السريري مقارنة بمعدلات أقل مع الدواء الوهمي. أظهرت المتابعة طويلة الأمد استمرار الفعالية. البروتوكول: 900 ملغ أسبوعياً لأربع أسابيع، ثم 1200 ملغ في الأسبوع الخامس، ثم 1200 ملغ كل أسبوعين. ويوضح الشكل (5) التقدم في علاج الوهن العضلي الوبيل الإيجابي لأجسام **MuSK**. الآثار الجانبية: صداع، غثيان، إسهال، إنتانات تنفسية، التهاب بلعوم، آلام مفاصل. يزيد خطر عدوى النيسرية السحائية، ما يستلزم التلقيح قبل العلاج.[2]



الشكل (5) التقدم في علاج الوهن العضلي الوبيل الإيجابي لأجسام **MuSK**

Ravulizumab (c)

دواء معدل من الإيكوليزوماب مضاد لـ C5 ، يمتاز بفعالية مشابهة مع فاصل جرعات أطول (كل 8 أسابيع بدلاً من أسبوعين). أظهر في تجربة CHAMPION 2022 تحسناً ملحوظاً في MG-ADL و QMG، مما يعزز تفضيل المرضى له بسبب قلة الجرعات.[3]

Zilucoplan (d)

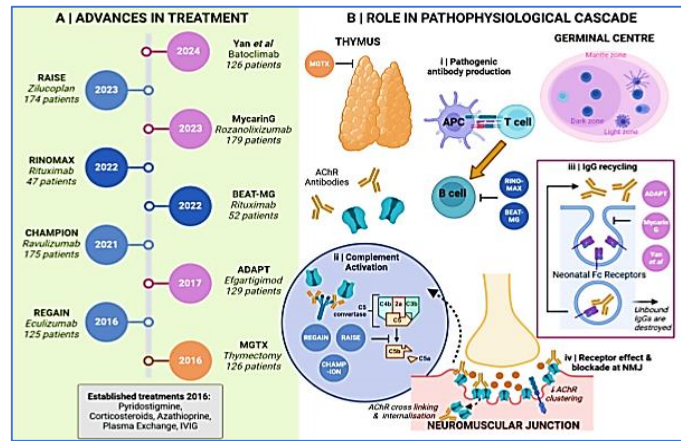
ببتيد دوري مشبّل لـ C5 يُعطى تحت الجلد، أظهر تحسناً في المقاييس السريرية المعيارية للوهن العضلي. يتميز بإمكانية إعطائه ذاتياً تحت الجلد، ما يجعله خياراً عملياً للمرضى.[3]

Inebilizumab (e)

يستهدف CD19 ويؤدي إلى استنفاد واسع للخلايا البائية المنتجة للأضداد. في تجربة عشوائية من المرحلة الثالثة، أظهر انخفاضاً أكبر في MG-ADL و QMG مقارنة بالدواء الوهمي. الآثار الجانبية: شملت كوفيد-19، التهاب البلعوم والأنف، عدوى بولية، صداع، سعال، وتفاعلات حقن.[4]

Efgartigimod (f)

مشبّل FcRn يسرّع تحلل IgG ويخفض مستويات الأضداد الذاتية. حصل على موافقة FDA عام 2021 لمرضى AChR Ab+ في الدراسات، أدى إلى تحسن في MG-ADL لدى 68% من المرضى مقابل 30% مع الدواء الوهمي. ويوضح الشكل (6) التقدم في علاج الوهن العضلي الوبيل الإيجابي لأجسام AChR



الشكل (6) التقدم في علاج الوهن العضلي الوبيل الإيجابي لأجسام AChR

Rozanolixizumab (g)

يُعطى تحت الجلد ويستهدف مستقبل FcRn، مثبتاً فعاليته في تجربة MycarinG عبر تحسن كبير في مقاييس MG ، بما في ذلك تقييم الأعراض من منظور المريض. الآثار الجانبية تضمنت صداع وعدوى خفيفة.[3]

Batoclimab (h)

ضد أحادي النسيلة بشري مضاد لـ FcRn يُعطى تحت الجلد. في تجربة شملت 132 مريضاً، حقق تحسناً مستداماً في MG-ADL الآثار الجانبية: وذمة محيطية، إنتانات الجهاز التنفسي العلوي والسفلي. لم يحصل بعد على موافقة FDA. [3].

D. العلاجات المستخدمة في حالات تفاقم مرض الوهن العضلي الوخيم الحاد أو الأزمة

تُعرّف أزمة الوهن العضلي (Myasthenic Crisis) بأنها حالة تهدد الحياة ناجمة عن ضعف حاد في عضلات التنفس أو البلع يتطلب دعماً تنفسياً أو إدخال المريض إلى وحدة العناية المركزة. غالباً ما تُثار هذه الأزمات بسبب الإنتانات، الجراحة، الحمل، أو التوقف المفاجئ عن الأدوية. تدبير هذه الحالة يتطلب معالجة سريعة ومكثفة، إذ إن التأخير يزيد معدلات الوفيات والمضاعفات.[2]

العلاجات الإسعافية الأساسية تتضمن الغلوبولين المناعي الوريدي (IVIG) وتبديل البلازما (PLEX)، وكلاهما أثبتت فعاليتها في تحسين قوة العضلات وتسريع التعافي. يعمل PLEX على إزالة الأضداد الذاتية والعوامل الممرضة الأخرى من الدورة الدموية، ما يؤدي إلى تحسن سريري ملحوظ خلال أيام، لكنه يتطلب تجهيزات متقدمة، خطوط وريدية مركزية، ويطرافق مع مخاطر نقص ضغط الدم، اضطرابات تخثر، وإنتانات مرتبطة بالقنطرة. أما IVIG فيوفر بديلاً أكثر سهولة، حيث يعطى بجرعة 2 غ/كغ مقسمة على 2-5 أيام، ويؤدي إلى تحسن تدريجي خلال أسبوعين. تتضمن آليته تثبيط الأضداد الذاتية وتنظيم المناعة عبر التأثير على مستقبلات Fc والخلايا التائية.[2]

عادة يُختار بين IVIG و PLEX بناءً على توافر الموارد، خبرة المراكز الطبية، وحالة المريض السريرية، حيث يُفضل PLEX عند الحاجة لتحسن سريع جداً (مثل القصور التنفسي)، بينما يُعطى IVIG عند صعوبة الوصول الوريدي أو وجود موانع لتبديل البلازما. في بعض الحالات، يمكن دمج الطريقتين أو تكرارهما إذا استمرت الأعراض.

بالإضافة إلى هذه التدخلات، يحتاج المرضى إلى دعم تنفسي عبر التهوية الميكانيكية أو غير الغازية، مع معالجة السبب المحرض مثل الإنتان بالمضادات الحيوية المناسبة، وضبط الأدوية لتجنب مثبطات النقل العصبي العضلي (مثل بعض المضادات الحيوية أو أدوية القلب). كما يجب ضبط جرعات الكورتيكوستيرويدات والمثبطات المناعية بعناية أثناء الأزمة، إذ قد تؤدي الجرعات العالية المفاجئة إلى تفاقم الأعراض مؤقتاً.

الآثار الجانبية:

- PLEX** نقص ضغط الدم، اضطرابات شوارد، إنتانات مرتبطة بالقنطرة، نزف نتيجة نقص عوامل التخثر.
 - IVIG** صداع، غثيان، ارتفاع حرارة، قشعريرة، اختلالات كلوية نادرة، وخطر التخثر الوريدي.
- يُوصى بتطبيب جيد للمريض، مراقبة الوظائف الكلوية، وضبط ضغط الدم لتقليل المضاعفات.[2]

E. استئصال التيموس (Thymectomy)

يُعد استئصال التيموس أحد الخيارات العلاجية المهمة في تدبير الوهن العضلي الوخيم، ويُوصى به خصوصاً عند المرضى المصابين بورم تيموسي مثبت أو تغيرات تيموسية مثل فرط التنسج. الهدف من الإجراء هو إزالة مصدر التحفيز المناعي غير الطبيعي للخلايا التائية والبائية، مما يساهم في تقليل إنتاج الأضداد الذاتية وتحسين السيطرة على المرض.

أظهرت الدراسات طويلة الأمد أن استئصال التيموس يرتبط بتحسن سريري ملحوظ في قوة العضلات، وتقليل الحاجة إلى الكورتيكوستيرويدات والمثبطات المناعية الأخرى، إضافة إلى خفض معدل التفاقمات والأزمات. في دراسة عشوائية محكمة، أظهر المرضى الذين خضعوا للجراحة مع العلاج الدوائي تحسناً أكبر مقارنة بالذين تلقوا العلاج الدوائي وحده، حيث انخفضت جرعات البريدنيزون اليومية وتحسنت مؤشرات النشاط الوظيفي مثل MG-ADL [2].

يمكن إجراء الاستئصال بعدة تقنيات جراحية، تشمل: النهج المفتوح التقليدي (transsternal)، النهج عبر عنق الرحم (transcervical)، أو التقنيات طفيفة التوغل مثل الجراحة عبر الفيديو (VATS) والجراحة الروبوتية. وقد بينت الأبحاث أن النتائج طويلة الأمد متشابهة بين الطرق المختلفة، مع أفضلية للنهج طفيفة التوغل من حيث انخفاض الألم ومعدل المضاعفات وتسريع التعافي.[2]

الآثار الجانبية والمضاعفات: ترتبط الجراحة بمخاطر النزف، الإنتان، إصابة الأعصاب مثل العصب الحجابي أو العصب الراجع الحنجري، واضطرابات تنفسية بعد العمل الجراحي. ومع ذلك، فإن معدل الوفيات منخفض نسبياً عند إجرائها في مراكز متخصصة. يُعد توقيت الجراحة عاملاً مهماً، حيث يوصى بإجرائها في الأعمار الأصغر والمرضى الذين لم يمضِ على بدء الأعراض وقت طويل، لتحقيق أفضل نتائج علاجية [2].

IV. الاستراتيجية العلاجية Treatment Strategy

الاستراتيجية العلاجية في الوهن العضلي الخيم تقوم على مبدأ التدرج العلاجي كما يوضح الشكل (7)، حيث تُكَيَّف الخطة بحسب شدة المرض، نوع الأجسام المضادة، والاستجابة السابقة للعلاج. يبدأ التدبير عادةً بـ **العلاجات غير المثبطة للمناعة** مثل مثبطات أستيل كولين إستراز (البيريديستيغمين) لتخفيف الأعراض، مع الانتباه لآثارها الجانبية. [2]

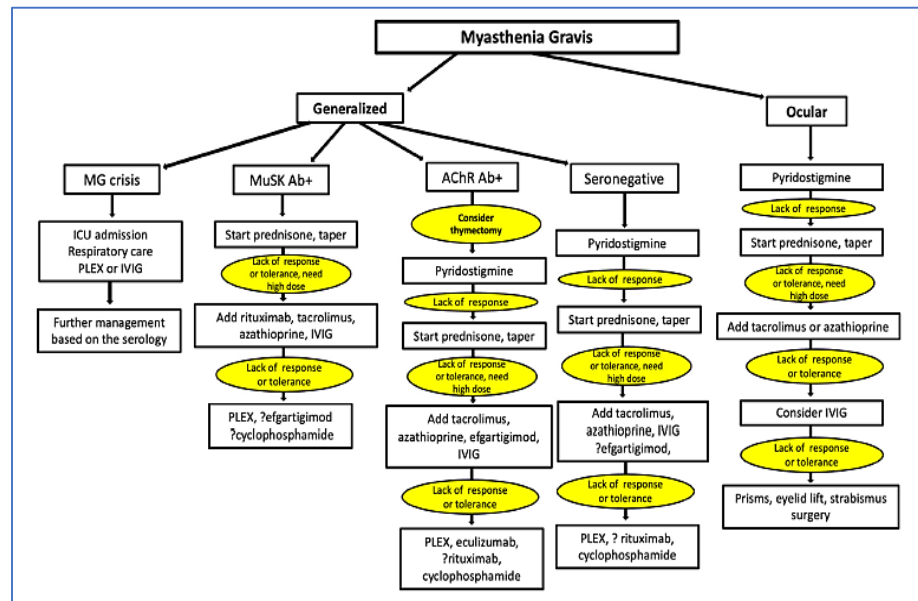
عند الحاجة إلى ضبط طويل الأمد أو في الحالات المتوسطة والشديدة، يتم الانتقال إلى **المثبطات المناعية**، بدءًا بالكورتيكوستيروئيدات كخيار أساسي، يليها الأدوية المرافقة مثل **آزاثيوبرين** أو **ميكوفينولات موفيتيل** لتقليل الاعتماد على الستيروئيدات. أما المرضى الذين لا يستجيبون لهذه الخيارات، فيُنظر في استخدام أدوية أخرى مثل **تاكروليموس**، **سيكلوسبورين**، أو حتى **سيكلوفوسفاميد** في الحالات المقاومة. [2]

في الحالات الحادة أو الأزمات التنفسية، تُستخدم علاجات سريعة المفعول مثل **تبديل البلازما (PLEX)** و**الغلوبولين المناعي الوريدي (IVIg)**، حيث تساهم في خفض العبء المناعي وتحسين الحالة السريرية سريعًا. هذه الخيارات تُعتبر إسعافية ولا تُستخدم كعلاج طويل الأمد. [2]

مع تطور المعرفة بالآليات المناعية، ظهرت العلاجات البيولوجية مثل ريتوكسيماب، إيكوليزوماب، إنبيبلوزوماب، ومثبطات **FcRn (إفغارتيغمود، روزانوليكسيزوماب)** التي توفر فعالية عالية خصوصًا في الحالات المقاومة للعلاجات التقليدية. هذه الأدوية تمثل نقلة نوعية عبر استهداف دقيق للمكونات المناعية المسؤولة عن المرض. [2-4]

يبقى **استئصال التيموس** خيارًا جراحيًا هامًا، خاصة عند وجود ورم تيموسي مثبت أو فرط تنسج تيموسي، حيث يساهم في تقليل الحاجة للأدوية وتحسين النتائج طويلة الأمد. [2]

بالمجمل، فإن استراتيجية علاج **MG** تعتمد على مقارنة فردية مخصصة لكل مريض، تأخذ بعين الاعتبار الفعالية السريرية، سرعة التأثير، الآثار الجانبية، والتكلفة، مع التأكيد على ضرورة المتابعة طويلة الأمد والتدخل المبكر لنفاذي الأزمات.



الشكل (7) الاستراتيجية العلاجية لـ MG

V. الخاتمة Conclusions

يمثل الوهن العضلي الوخيم أحد أبرز أمراض المناعة الذاتية التي تستهدف المشبك العصبي العضلي، ويتظاهر بضعف عضلي متقلب قد يصل إلى حد تهديد الحياة. أظهرت العقود الأخيرة تطوراً ملحوظاً في فهم الآليات المرضية، بما في ذلك دور الأضداد الذاتية، الخلايا التائية والبائية، التيموس، والسيتوكينات، الأمر الذي انعكس مباشرة على الخيارات العلاجية المتاحة.[1]

لقد أسهمت **العلاجات التقليدية** مثل مثبطات أستيل كولين إستراز، الكورتيكوستيروئيدات، والأدوية المثبطة للمناعة في تحسين الإنذار وتقليل معدلات الوفيات، في حين وفرت العلاجات الإسعافية كالغلوبولين المناعي الوريدي وتبديل البلازما حلولاً فعالة في الأزمات الحادة.[2]

مع ذلك، فإن إدخال **العلاجات البيولوجية** مثل ريتوكسيماب، إيكوليزوماب، إينيبيلوزوماب، ومثبطات مستقبل FcRn يمثل نقلة نوعية في التدبير، حيث تقدم فعالية عالية واستهدافاً نوعياً للآليات المناعية مع ملف سلامة مقبول [2-4]. كما يظل استئصال التيموس خياراً جراحياً مهماً في بعض الحالات، خاصة عند وجود أورام أو فرط تنسج تيموسي.

بناءً على ذلك، أصبحت استراتيجية علاج MG تعتمد على مزيج من **المقاربة الفردية المخصصة لكل مريض**، الدمج بين العلاجات التقليدية والحديثة، والاعتماد على المتابعة طويلة الأمد لتقليل المضاعفات وتحسين جودة الحياة. المستقبل القريب ينبئ بمزيد من العلاجات الموجهة والخيارات الدقيقة التي قد تجعل MG واحداً من أكثر أمراض المناعة الذاتية القابلة للسيطرة والعلاج.[3]

المراجع

- [1] Laura Dresser , Richard Wlodarski, Kouros Rezania and Betty Soliven. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *J. Clin. Med.* 2021.
- [2] Mohammed K. Alhaidar, Sumayyah Abumurad, Betty Soliven and Kouros Rezania. Current Treatment of Myasthenia Gravis. *J. Clin. Med.* 2022.
- [3] S. N. M. Binks, I. M. Morse, Mohammad Ashraghi, A. Vincent, , Patrick Waters., M Isabel Leite. Myasthenia gravis in 2025: five new things and four hopes for the future. *Journal of Neurology.* 2025.
- [4] Nowak, M. Benatar, E. Ciafaloni, J.F. Howard, Jr., M.I. Leite, K. Utsugisawa, J. Vissing, M. Rojavin, Q. Li, F. Tang, Y. Wu, N. Rampal, and S. Cheng. A Phase 3 Trial of Inebilizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM.org.* 2025.