

آخر التطورات العلاجية في الوهن العضلي الوخيم

د نتالي موسى*، جويل شعبو**

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

(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: [@gmail.com" style="text-decoration: none;">@gmail.com](mailto:@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 وLrp4، مع دور مهم للتيموس والخلايا التائية والسيتوكينات في تطور الإمراضية. شهدت معدلات الإصابة والانتشار تزايداً ملحوظاً خلال العقود الأخيرة، ويرتبط ذلك بتحسين الوعي والتشخيص وتطور المعالجة. تضمنت العلاجات التقليدية مثبطات أستيل كولين إستراز، الكورتيكosteroidات، والأدوية المثبطة للمناعة مثل الأزاثيوبيرين والتاكروليموس، إضافة إلى خيارات علاجية في الأزمات كالغلوبيولين المناعي الوريدي وتبديل البلازمما. أحدثت العلاجات البيولوجية نقلة نوعية، مثل الأضداد أحادية النسيلة Inebilizumab، Eculizumab، Rozanolixizumab، FcRn Efgartigimod، ومتطلبات مستقبل Rituximab، Eculizumab، Inebilizumab، Efgartigimod، ومتطلبات مستقبل Rozanolixizumab، FcRn Efgartigimod، والتي أثبتت فعالية أكبر وملفتة. تبقى الاستراتيجية العلاجية معقدة، حيث تختلف 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 قابلة للعلاج في المستقبل.

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

Abstract:

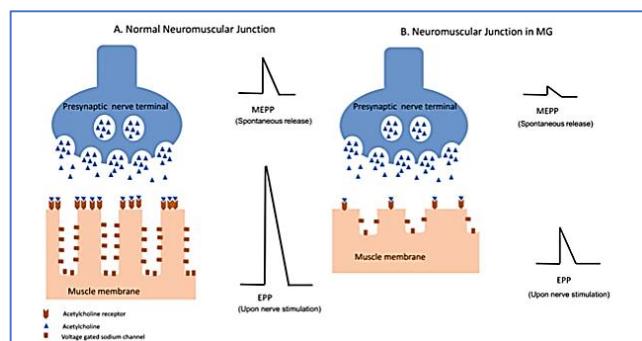
Myasthenia Gravis (MG) is one of the most common autoimmune disorders affecting the neuromuscular junction, characterized by fluctuating muscle weakness involving ocular, bulbar, and respiratory muscles. The disease is mainly mediated by autoantibodies against acetylcholine receptors (AChRs), muscle-specific 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 والبطنية والتفسية. يتميز المرض بوجود أضداد ذاتية غالباً موجهة ضد مستقبلات الأسيتيل كولين(AChR)، وأحياناً ضد بروتينات أخرى مثل MuSK و agrin و Lrp4 ، إضافة إلى أضداد مخططة كالتين والريانودين المرتبطة بشدة المرض أو بوجود روم تيموسي. تلعب الخلايا الثانية والسيتوكينات أدواراً إضافية في الإمراضية.[1]

قبل إدخال مثبطات أستيل كولين إستراز في ثلثينيات القرن الماضي، كان المرض مرتبطاً بإندار سيء وارتفاع معدل الوفيات. لاحقاً، ساهمت هذه المثبطات إلى جانب استئصال التيموس، الكورتيكosteroidات، تبديل البلازمـا (PLEX) والغلوبولين المناعي الوريدي(IVIG) ، إضافة إلى التقدم في الرعاية التفسية، في خفض الوفيات إلى 5-9% وتحسين نوعية الحياة. مع ذلك، تبقى بعض الحالات مقاومة للعلاج وتتعرض لتقاقمات متكررة، ما يستلزم تدخلات أكثر شدة مثل السيكلوفوسفاميد بجرعات عالية أو زرع نقي العظم. في المقابل، فإن الاستخدام المزمن للكورتيكosteroidات 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 الإمراضية

A. فيزيولوجيا وتنظيم المشبك العصبي العضلي

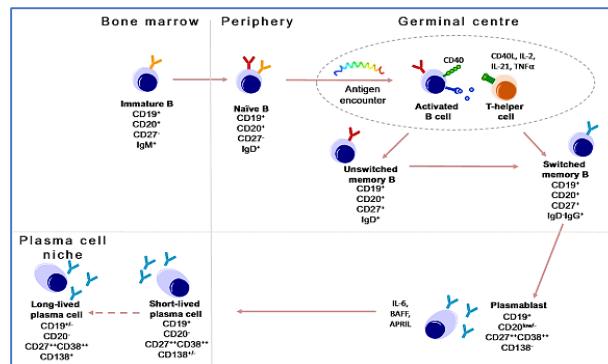
المشبك العصبي العضلي هو موقع انتقال السائلة العصبية من النهايات العصبية إلى الألياف العضلية. تتم العملية عبر إفراز أستيل كولين(ACh) من الحويصلات المشبكية عند تفعيل قنوات الكالسيوم المعتمدة على الجهد، ثم عبره الفالق المشبك وارتباطه بمستقبلات الأستيل كولين بعد المشبكية. يؤدي هذا الارتباط إلى فتح قنوات أيونية نوعية للكاتيونات، وحدث إزالة استقطاب في صفيحة النهاية، مما يولد جهد الفعل العضلي ويفقد إلى نقل الصوديوم.

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

في مرض الوهن العضلي الوخيم، يؤدي انخفاض كثافة مستقبلات AChR والأدبية الوسيطة بالمتمنمة في الغشاء بعد المشبك 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

يعزى الوهن العضلي الوخيم إلى خلل في التوازن المناعي بين الخلايا البائية والثانية 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).



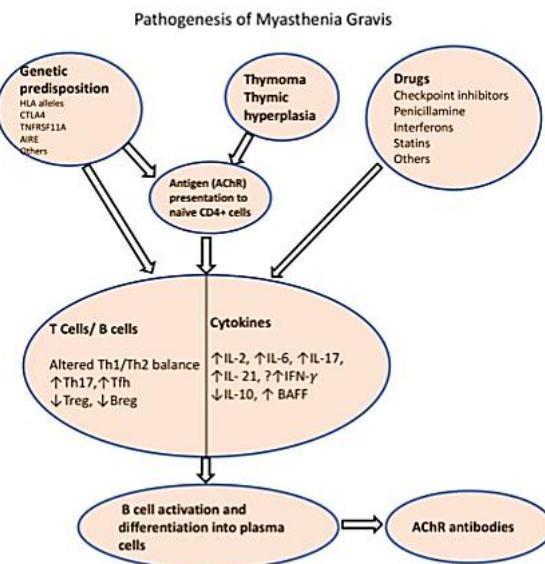
الشكل (2) ملخص لتمايز خلايا خط B ولأنماط السطحية المرتبطة بها

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

إضافة إلى ذلك، يُسهم الخلل في عمل الخلايا الثانية المساعدة (Th) والسيتوكينات المرتبطة بها في تعزيز الاستجابة البائية المرضية وإنتاج الأضداد الذاتية. ويظهر هذا الخلل ضمن مخطط الإمراضية الذي يوضح تفاعل الخلايا البائية والثانية مع مستقبلات الأسيتيل كولين وما يتربّ عليه من استجابة مناعية غير طبيعية تؤدي إلى إحداث الضغف العضلي.[1]

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

يلعب التيموس دوراً محورياً في الوهن العضلي الوخيم الشكل (3) من خلال آليات الانقاء السلبي للخلايا الثانية؛ إذ إن الخلل في التعبير عن المستضدات الذاتية أو ضعف عامل AIRE يؤدي إلى إطلاق خلايا ثانية ذاتية التفاعل، ويتراافق ذلك مع تضخم أو أورام تيموسية تُسهم في تشويط الخلايا البائية وإنتاج الأضداد [1]. كما ثُبّر الدّراسات أن الخلايا الثانية CD4+CD27+CD45RA- هي المسؤولة عن إنتاج تيموكينات المرتبطة بها مثل γ-IFN، IL-4، IL-17، TGF-β، و BAFF، المسؤولّة عن كبح الاستجابة المناعية عبر إفراز IL-10، TGF-β، و BAFF، تعاني من قصور وظيفي في MG، مما يضعف قدرتها على ضبط الخلايا ذاتية التفاعل. في المقابل، أظهرت الدراسات ارتفاع مستويات عامل تشويط الخلايا البائية BAFF ومستقبلاته لدى المرضى، مما يعزّز بقاء الخلايا البائية وتمايزها إلى خلايا بلازمية ذاتية التفاعل. يوضح ذلك أن الخلل المناعي في MG ينتّج عن تفاعل معقد بين التيموس، الخلايا الثانية، الخلايا البائية، والسيتوكينات، مما يجعل هذه المسارات أهدافاً علاجية واعدة [1].



الشكل (3) المخطط التوضيحي للآلية الإentiopathie في MG المرتبط بمستقبلات الأستيل كولين (AChR-MG)

III. العلاجات

A. العلاجات غير المثبطة للمناعة

(a) مثبطات إنزيم الأستيل كولين إستراز (AChE Inhibitors)

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

يُوقف استخدام مثبطات AChE في حالات الأزمة التتفسية لتجنب زيادة الإفرازات أو التشنج القصبي، مع إمكانية استئنافها بعد الاستقرار. وقد يُستخدم الشكل الوريدي من البيريدوستيغمين في ظروف خاصة عندما لا يتوفر PLEX أو IVIG ، 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 الأدرينيرجية (β -Adrenergic Agonists)

استُخدمت الشادات الأدرينيرجية مثل الإيفيدرين في علاج الوهن العضلي الوخيم منذ ثلاثينيات القرن الماضي، إلا أن استخدامها أصبح نادراً حالياً. تعمل هذه الأدوية عبر رفع مستويات الأدينوزين أحادي فوسفاتات الحلق (cAMP) في العضلات والخلايا اللمفاوية، مما يساعد على تخفيف التعب العضلي ويوثر في تنظيم تكاثر الخلايا وإنتاج الأصداف. أظهرت التجارب الحيوانية أن استئصال العصب الودي يزيد شدة المرض، بينما أدى إعطاء تيربوتالين ناهض β_2 إلى تحسن ملحوظ.[2]

c) في دراسة سريرية صغيرة وعشوانية،

وُجد أن 66% من المرضى الذين تلقوا تيربوتالين أحرزوا تحسناً ملحوظاً في الدرجة الكمية للوهن العضلي. (QMG) كما أظهر ساليوتامول تأثيراً داعماً للبنية المشبكية في النماذج الحيوانية عبر معاكسة التغيرات المزمنة الناتجة عن مثبطات الكوليцин إستراز، ما يشير إلى إمكانية استفادته في كل من الوهن العضلي الوراثي والمناعي الذاتي.[2]

طرح هذه الأدوية كخيار عند المرضى الذين لا يتحملون مثبطات أستيل كوليцин إستراز أو عند وجود موانع لاستعمالها (مثل الربو الشديد)، أو في حال فقدان الاستجابة للأدوية التقليدية بمرور الوقت.[2]

B. العلاجات المثبطة للمناعة

(a) الستيرويدات القشرية (Corticosteroids)

تُعد الكورتيكوسteroيدات مثل بريدينزون حجر الأساس في العلاج المناعي لمرضى الوهن العضلي الوخيم، خاصة عند فشل مثبطات أستيل كوليцин 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 يوصى 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:

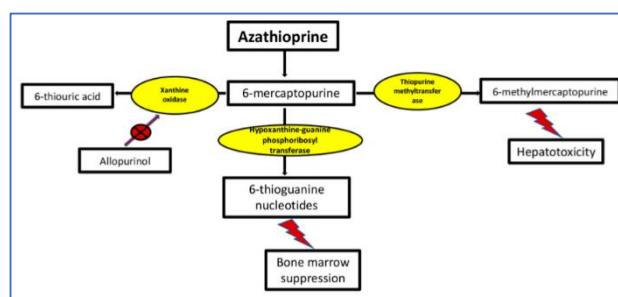
تشمل الاستخدام طويل الأمد ارتفاع ضغط الدم، السمنة، متلازمة كوشينغ، هشاشة العظام، اضطرابات سكر الدم، الساد، الأخماج الانهازية، واضطرابات نفسية. يوصى بإعطاء الكالسيوم وفيتامين D ومثبطات مضخة البروتون وقاية، مع متابعة دورية لكثافة العظام.[2]

(b) آزاثيوبيرين (Azathioprine)

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

الآثار الجانبية:

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



الشكل (4) استقلاب الآزاثيوبيرين

(c) تاكروليموس (*Tacrolimus*)

مثبط كالسينورين قوي يعمل عبر منع إنتاج IL-2 وبالتالي إيقاف تكاثر الخلايا التائية. يبدأ مفعوله خلال 10-28 يوماً، ويتحقق تحسناً في 70-87% من المرضى. يُعطى بجرعة 0.1 ملغم/كغم يومياً (3 ملغم 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 أيضاً إلى أعراض عصبية حسية مثل التنميل والوخز.[2]

(d) ميكوفينولات موفيتيل (*Mycophenolate Mofetil*)

يُثبط تركيب الغوانين في الخلايا الملفاوية، مما يعيق تكاثر خلايا T و B بحتاج العلاج عادة إلى 5-12 شهراً لتحقيق التحسن السريري، وقد يصل إلى 80% بعد عامين. يُستخدم كبديل أو مضاداً للستيرويدات، 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) سيلكلوسبورين (*Cyclosporine*)

دواء آخر مثبط للكالسينورين يُستخدم بجرعة 5-6 ملغم/كغم يومياً، ويظهر التحسن عادة خلال شهرين إلى سبعة أشهر. قد يقل الحاجة إلى الستيرويدات ويتحقق استقراراً 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 يُثبط إنزيم Dihydrofolate reductase ويؤثر في نشاط $\text{K}\alpha\text{-NF}$ ، مانعاً تكاثر الخلايا التائية. رغم فشل بعض التجارب المحكمة في إثبات فائدته كدواء موفر للستيرويدات، إلا أنه يبقى خياراً للمرضى غير المستجيبين للأزثيوبيرين.[2]

الآثار الجانبية:

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

(g) سيلكوفوسفاميد (*Cyclophosphamide*)

عامل أكيلي يُثبط الحمض النووي والخلايا المناعية سريعة التكاثر. أظهر فعالية خاصة في الحالات المقاومة أو المعتمدة على الستيرويدات، مع تحسن خلال شهر واحد في ثلثي المرضى تقريباً. يُعطى فموياً أو وريدياً بجرعات 500 ملغم $/m^2$ شهرياً، 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)

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

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

Monoclonal Antibodies Targeting Immune System

Rituximab (a)

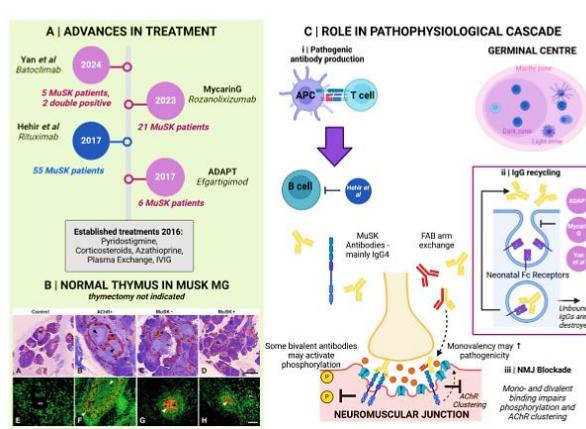
ريتوكسيماب هو ضد وحيد النسيلة خميري موجه ضد **CD20**، يؤدي إلى استفاد الخلايا البائية. أظهرت الدراسات المبكرة والتجارب غير المضبوطة فاعليته في الوهن العضلي الوخيم المقاوم، خاصة في المرضي الإيجابيين لأجسام **MuSK**، حيث حقق 70-89% منهم حالة الحد الأدنى من التظاهر السريري مقابل نسب أقل بكثير لدى مرضى **AChR**. 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، الإلانتانات، الثعلبة البقعية، اضطرابات دموية، والرجفان الأدبي. يرتبط بخطر إعادة تشيط التهاب الكبد B وC والسل، 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 **MG** المقاومين، حقق نحو 60% منهم تحسناً سريريًّا 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 الوبييل الإيجابي لأجسام **MuSK**. الآثار الجانبية: صداع، غثيان، إسهال، إلانتانات تفسمية، التهاب بلعوم، آلام مفاصل. يزيد خطر عدوى النisserية السحاچية، ما يستلزم التلقيح قبل العلاج.[2]



الشكل (5) التقدم في علاج الوهن العضلي الوبييل 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)

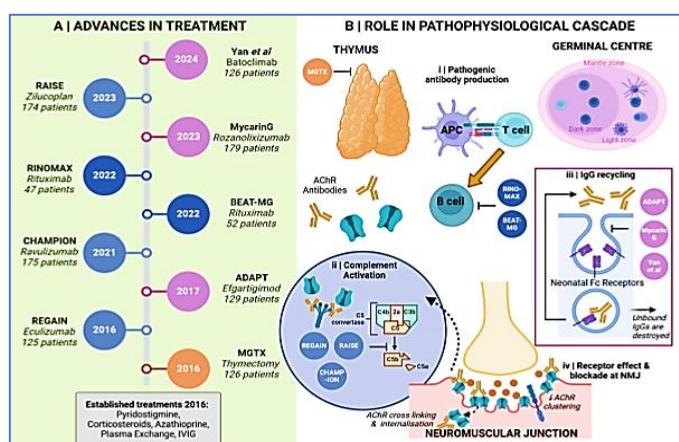
ببتيدي دوري مثبط لـ C5 يُعطى تحت الجلد، أظهر تحسناً في المقاييس السريرية المعاييرية للوهن العضلي. يتميز بإمكانية إعطائه ذاتياً تحت الجلد، ما يجعله خياراً عملياً للمرضى.[3]

Inebilizumab (e)

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

Efgartigimod (f)

مثبط **FcRn** يسرع 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. الآثار الجانبية: صداع وعدوى خفيفة إلى متوسطة في الجهاز التنفسi.[2]



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

Rozanolixizumab (g)

يُعطى تحت الجلد ويستهدف مستقبل **FcRn**، مثبتاً فعاليته في تجربة **MycarinG** ، بما في ذلك تقييم الأعراض من منظور المريض. الآثار الجانبية تتضمن 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، إنفلونزا الجهاز التنفسi العلوي والسفلي. لم يحصل بعد على موافقة FDA . [3].

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

تُعرف 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 تثار هذه الأزمات بسبب الإنتانات، الجراحة، الحمل، أو التوقف المفاجئ عن الأدوية.

العلاجات الإسعافية الأساسية تتضمن الغلوبولين المناعي الوريدي (IVIG) وتبدل البلازمـا (PLEX)، وكلاهما أثبت فعاليته 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 مركبة، ويتراافق مع مخاطر نقص ضغط الدم، اضطرابات تخثر، وإنذانات مرتبطة بالقسطرة. أما IVIG فيوفر بديلاً أكثر سهولة، حيث يعطى بجرعة 2 غ/كغ مقسمة على 2-5 أيام، ويؤدي إلى تحسن تدريجي خلال أسبوعين. تتضمن آلية تثبيط الأضداد الذاتية وتنظيم المناعة عبر التأثير على مستقبلات FC والخلايا الثانية.^[2]

عادة يختار بين IVIG و PLEX بناءً على توافر الموارد، خبرة المراكز الطبية، وحالة المريض السريرية، حيث يُفضل PLEX عند الحاجة لتحسين سريع جداً (مثـل القصور التتـفسي)، بينما يعطـي IVIG عند صعوبة الوصول الوريدي أو وجود موانع لـتبدل البلازمـا. في بعض الحالـات، يمكن دمج الطريقـتين أو تكرارـهما إذا استمرـت الأعراض.

بالإضافة إلى هذه التدخلات، يحتاج المرضى إلى دعم تنفسي عبر التهوية الميكانيكية أو غير الغازية، مع معالجة السبب المحرّض مثل الإنفلونزا 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** (a) نقص ضغط الدم، اضطرابات شوارد، إنتانات مرتبطة بالقاطر، نزف نتيجة نقص عوامل التخثر.
VIG (b) أصداع، غثيان، ارتفاع حرارة، قشعريرة، اختلالات كلوية نادرة، وخطر التخثر الوريدي.
يُوصى بترتيب جيد للمريض، مراقبة الوظائف الكلوية، وضبط ضغط الدم للتقليل 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 تيموسيّة مثل فرط النسج. الهدف من الإجراء هو إزالة مصدر التحفيز المناعي غير الطبيعي للخلايا التائية والبائية، مما يساهِم في تقليل إنتاج الأصداد الذاتية وتحسين السيطرة على المرض.

أظهرت الدراسات طويلة الأمد أن استئصال التيموس يرتبط بتحسين سريري ملحوظ في قوة العضلات، وتقليل الحاجة إلى الكورتيكosteroides والمثبتات المناعية الأخرى، إضافة إلى خفض معدل التقاقيمات والأزمات. في دراسة عشوائية محكمة، أظهر المرضى الذين خضعوا للجراحة مع العلاج الدوائي تحسناً أكبر مقارنة بالذين تلقوا العلاج الدوائي وحده، حيث انخفضت جرعات البريدنزيون اليومية وتحسن 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 التزف، الإتان، إصابة الأعصاب مثل العصب الحجابي أو العصب الراخع 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 يمض على بدء الأعراض وقت طويل، لتحقيق أفضل نتائج علاجية [2].

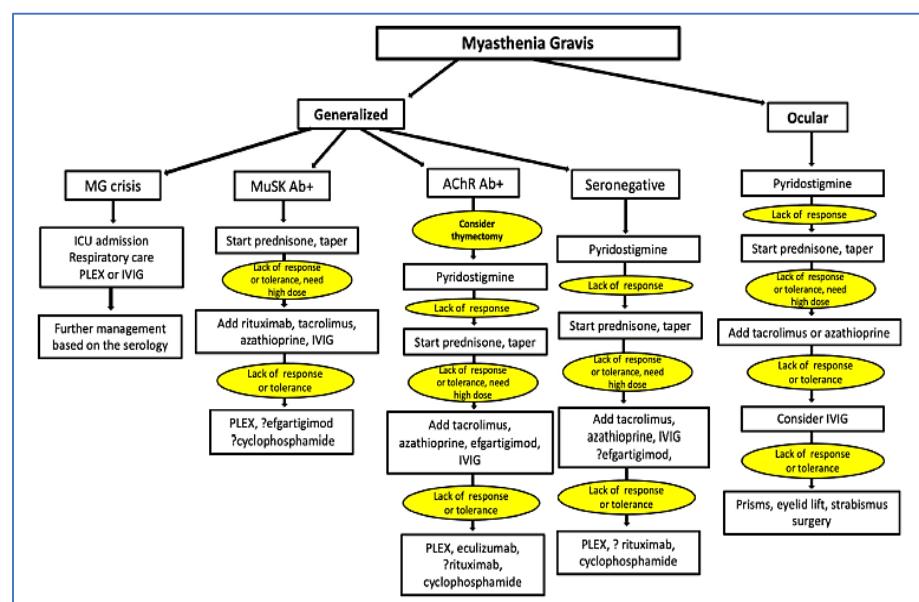
IV. الاستراتيجية العلاجية Treatment Strategy

الاستراتيجية العلاجية في الوهن العضلي الوخيم تقوم على مبدأ التدرج العلاجي كما يوضح الشكل (7)، حيث تُكَفِّفُ الخطة بحسب شدة المرض، نوع الأجسام المضادة، والاستجابة السابقة للعلاج. يبدأ التبديل عادةً بـ **العلاجات غير المثبتة للمناعة** مثل مثبطات أستيل كولين إستراز (بيريودوستيغمين) لخفيف الأعراض، مع الانتباه لأثارها الجانبية.[2]

عند الحاجة إلى ضبط طويل الأمد أو في الحالات المتوسطة والشديدة، يتم الانتقال إلى **المثبتات المناعية**، بدءاً بالكورتيكوستيروئيدات كخيار أساسى، يليها الأدوية المرافقة مثل آراثيوبرين أو ميكوفينولات موفيتيل لتقليل الاعتماد على السيروئيدات. أما المرضى الذين لا يستجيبون لهذه الخيارات، فينظر 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)** والـ**الغلوبيولين المناعي الوريدي (IVIG)**، حيث تساهم في خفض العبء المناعي وتحسين الحالة السريرية سريعاً. هذه الخيارات تعتبر إسعافية ولا تُستخدم كعلاج طويل الأمد.[2] مع تطور المعرفة بالآليات المناعية، ظهرت العلاجات البيولوجية مثل ريتوكسيماب، إيكوليزوماب، إينبيلوزوماب، ومثبطات **FcRn** (إفاراتيغمود، روزانوليكسيزوماب) التي توفر فعالية عالية خصوصاً في الحالات المقاومة للعلاجات التقليدية. هذه الأدوية تمثل نقلة نوعية عبر استهداف دقيق للمكونات المناعية المسؤولة عن المرض.[2-4]

يبقى استئصال التيموس خياراً جراحياً هاماً، خاصة عند وجود ورم تيموسي مثبت أو فرط تنسج تيموسي، حيث يساهم في تقليل الحاجة للأدوية وتحسين النتائج طويلة الأمد.[2]

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



الشكل (7) الاستراتيجية العلاجية MG

V. الخاتمة Conclusions

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

لقد أسهمت العلاجات التقليدية مثل مثبطات أستيل كولين إستراز، الكورتيكosteroidات، والأدوية المثبتة للمناعة في تحسين الإنذار وتقليل معدلات الوفيات، في حين وفرت العلاجات الإسعافية كالغلوبيولين المناعي الوريدي وتبديل البلازمما حلولاً فعالة في الأزمات الحادة.[2]

مع ذلك، فإن إدخال العلاجات البيولوجية مثل ريتوكسيماب، إيكوليزوماب، إينبيليوزوماب، 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 جرحاً 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 ينبي 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, Kourosh Rezania and Betty Soliven. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *J. Clin. Med.* 2021.
- [2] Mohammed K. Alhaidar, Sumayyah Abumurad, Betty Soliven and Kourosh 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.