

MYASTHENIA GRAVIS

Prof. Mihail GAVRILIUC

MYASTHENIA GRAVIS:

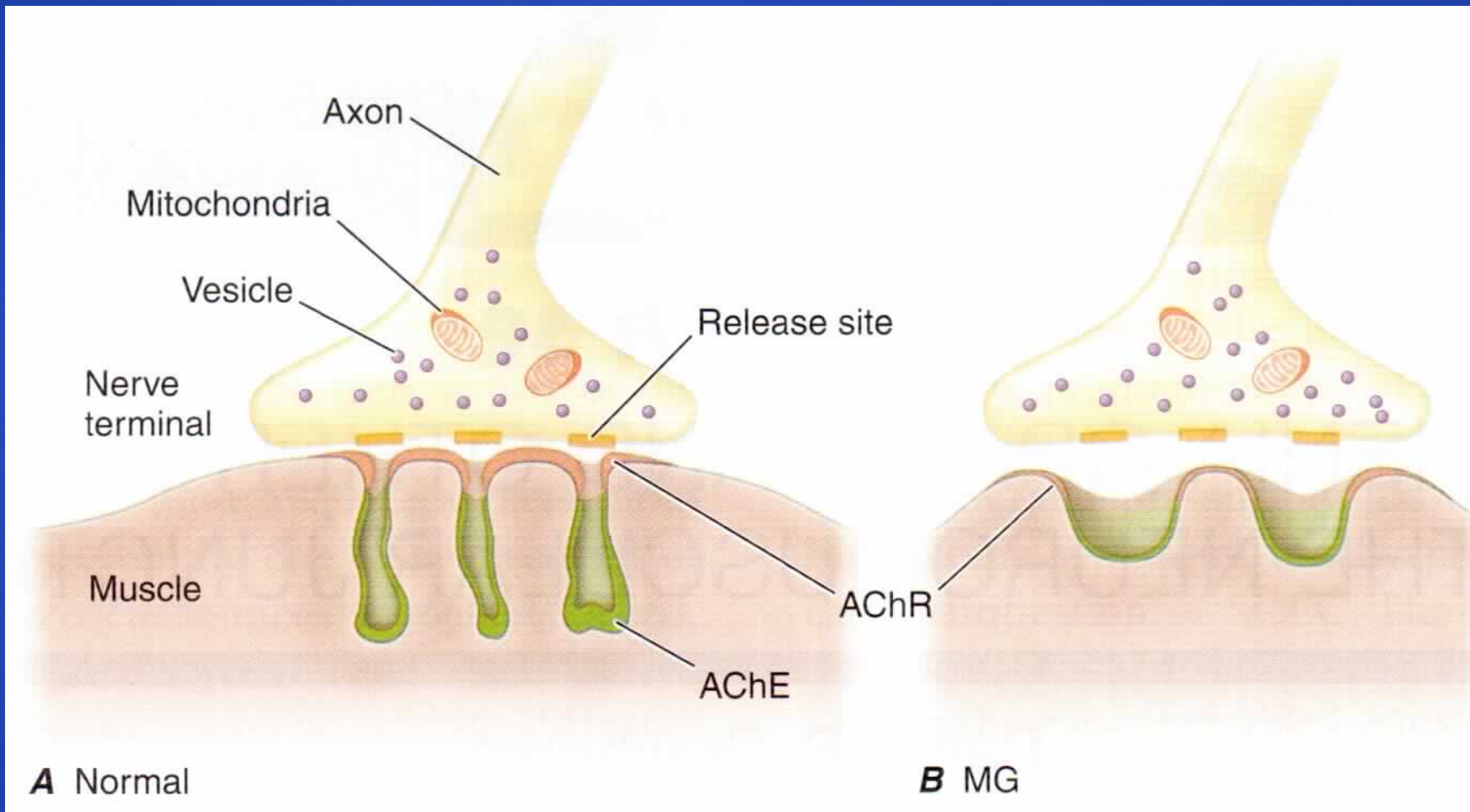
este o maladie autoimună în care limfocitele din sânge produc anticorpi care distrug receptorii de acetilcolină de pe suprafața membranei celulei musculare. În mod normal acetilcolina realizează transmiterea semnalului bioelectric dintre nerv și mușchi, actul final fiind contracția fibrei musculare. Astfel, în *myasthenia gravis*, unde receptorii de acetilcolină sunt deteriorați contracția musculară nu poate fi inițiată.

FIZIOLOGIE PATOLOGICĂ:

Anormalitățile neuromusculare în MG sunt condiționate de un răspuns autoimun mediat de anticorpi specifici anti-RACH.

Anticorpii anti-RACH reduc numărul de RACH la nivelul joncțiunii neuromusculare prin intermediul a trei mecanisme distincte:

- (1) Accelerarea vieții biologice a RACH prin mecanismul de lincare încrucișată și endocitoza rapidă a receptorilor;
- (2) Blocajul RACH activi, care în mod obișnuit sunt responsabili de recepționarea Ach;
- (3) Deteriorarea membranei musculare postsinaptice de către anticorpi cu participarea și a complementului.



A – sinapsă sănătoasă

B – sinapsă afectată în MG

AChE – acetylcholinesteraza

din DB Drachman: *N Engl J Med* 330: 1797, 1994

FZIOLOGIE PATOLOGICĂ:

Un atac imun direcționat împotriva kinasei musculare specifice (MuSK) la fel se poate precipita în MG, posibil prin interferența cu ciorchinele de RACH. Anticorpii responsabili de patogenia bolii fac parte din clasa de IgG și sunt în responsabilitatea T-limfocitelor. În așa mod, strategiile imunoterapeutice efective în această maladie sunt îndreptate spre celulele T.

MANIFESTĂRI CLINICE:

FATIGABILITATE PATOLOGICĂ

- Generală (mai exprimată seara, la efort)
- Ptoză palpebrală superioară
- Strabism (diplopie)
- Disartrie
- Dereglări de masticăție
- Dereglări de deglutiție

clinice.

Manifestări Testul Simpson



CRIZA MIASTENICĂ:

Slăbiciune musculară progresivă în pofida medicației anticolinergice instituite.

CRIZA COLINERGICĂ:

Este asociată de efecte muscarinice așa după cum sunt mioza, crampele abdominale, grețurile, vomatul, salivația, secreția bronșică crescută, bradicardia.

Din activitatea practică se cunoaște că aceste două tipuri de criză se diferențiază foarte greu, iar o medicație în exces a crizei miastenice o poate transforma în criză colinergică.

CRIZA **MIASTENICĂ:**

Pacienții cu dificultăți progresive de respirație sau care manifestă hipersecreție bronșică și sunt refractari la doze relativ mari de anticolinesterazice sunt supuși intubării endotraheale sau traheostomiei, ventilației pulmonare mecanice și alimentării parenterale. Sensibilitatea către medicația necesară reapare în câteva zile.

!!! Sol. KCl 10% - 30,0 or Sol. KCl 4% - 75.0

INVESTIGAȚII

COMPLEMENTARE:

- Proba cu *Prozerină* sau *Edrofoniu*
- Examenul de stimulodetecție
- Examenul EMG cu ac-electrod pe o singură fibră (fenomenul Jitter)
- Examenul mediastinului prin metoda de CT sau RMN (timom?)
- Analiza sângelui la anticorpi AntiAChR și AntiMusk
- Testul cu gheață

Proba cu *PROZERINĂ* sau *EDROFONIU*

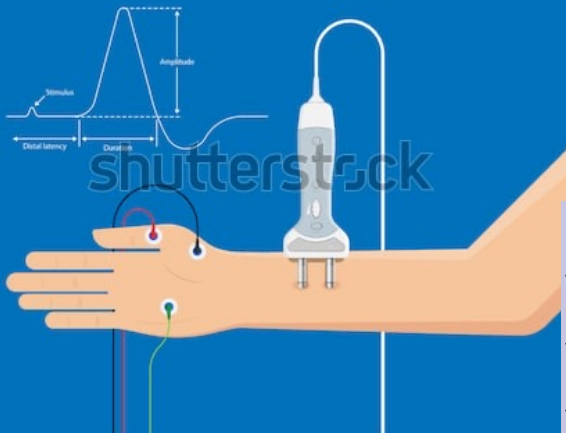
- Sol. PROZERINI 0.05% - 1,0 i/m. Îmbunătățirea stării la un pacient cu MG are loc peste 20-30 minute și durează 2-3 ore.
- Se prepară o seringă de clorură de edrofoniu de 10 mg și o seringă de atropină de 2 mg. Atropina este pregătită pentru utilizare imediată în cazul apariției unei crize colinergice. După un examen neurologic și înregistrarea semnelor vitale, primele 2 mg edrofoniu se injectează intravenos. După așteptarea a 30 de secunde și asigurarea că nu au apărut reacții adverse, se injectează și restul de 8 mg de edrofoniu. Un pacient care suferă de miastenie gravis are o îmbunătățire a forței musculare și a rezistenței cu mișcări repetitive, în timp ce persoanele normale nu simt nicio diferență.

TENSILON (*edrophonium chloride*) test

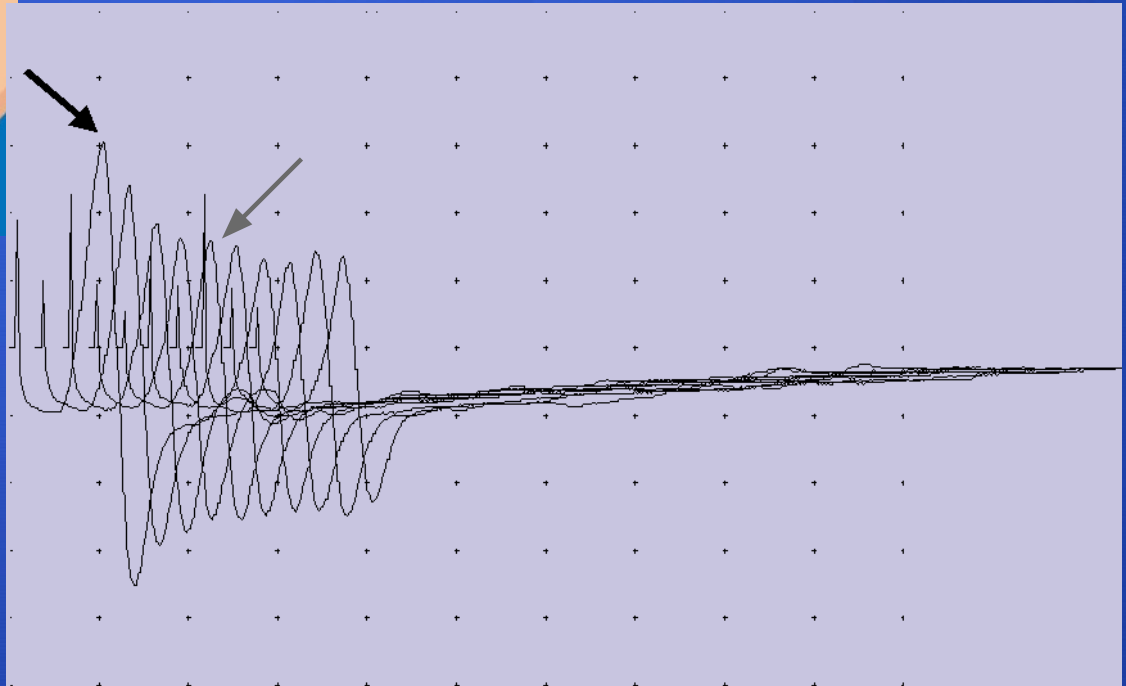


Examenul de stimulodetecție

Nerve Conduction Study



Decrementul $A1/A4 > 12\%$ semnifică +

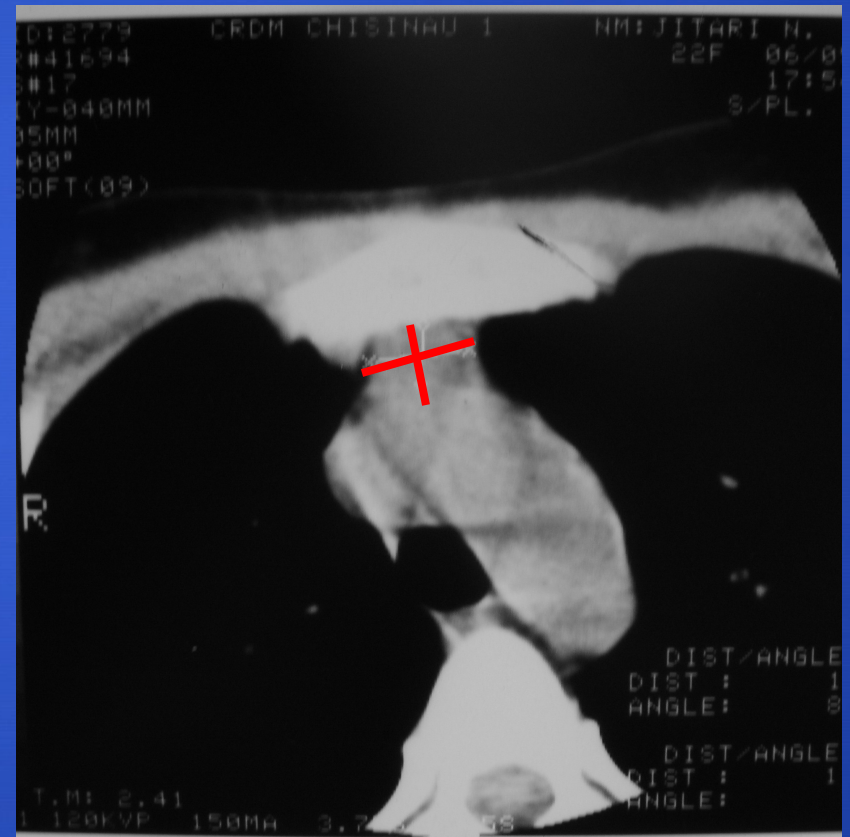
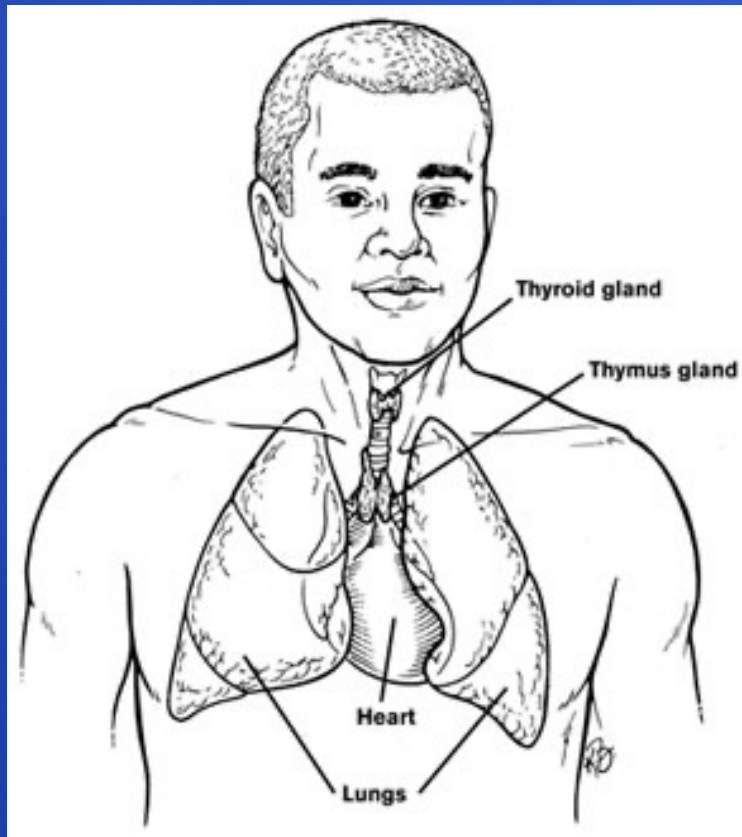


Examenul EMG pe o singură fibră (fenomenul „jitter”)



TIMOM?

Examen CT sau RM al mediastinului



Timomul este identificat la 20% din pacienți cu MG.

CT

Din ce cauză timomul se asociază cu MG ?



Analiza sângelui la anticorpi Anti-AchR

- Are o sensibilitate de diagnostic de 80–96%, dar în miastenia cu manifestări predominant oculare sensibilitatea scade la 50%.

TRATAMENTUL MIASTENIEI:

1. Extirparea timusului.
2. Medicație
anticolinesterazică.
3. Terapie de imunosupresie
4. Plasmafereza.
5. Terapia intravenoasă cu
imunoglobuline.

TIMECTOMIA :

Sporește rata de remisiuni și ameliorează evoluția clinică a bolii.

Studii clinice controlate referitoare la timectomie în relație cu vârsta, sexul, severitatea și durata bolii la bolnavii cu MG până la moment nu au fost realizate.

Cu toate acestea, este general acceptat că răspunsul terapeutic cel mai bun are loc la bolnavele de vârstă tânără cu titru sporit de anticorpi la care se înlătură timusul hiperplazic.



MEDICAMENTELE ANTICOLINESTERAZICE

Pyridostigmina bromid (Mestinon, Kalymine)
(tablete 60 mg) acționează 3 – 4 ore.

Neostigmina bromid (Nivalin) (tablete 15 mg)
acționează 2 – 3 ore and și are efecte
adverse muscarinice mai pronunțate decât
pyridostigmina bromid.

La bolnavii critici se folosește forma
intramusculară de *pyridostigmină bromid*
(doza administrată – $\frac{1}{3}$ din doza *per os*)
sau *neostigmină methylsulfat* ($\frac{1}{5}$ din doza
per os).

TERAPIA DE IMUNOSUPRESIE

Terapia cu *prednizolon* administrat peste 1 zi.

Terapia cu prednizolon administrat peste 1 zi îmbunătățește semnificativ evoluția bolii la mai mult decât o jumătate din pacienți, dar (!) inițial poate înrăutăți starea bolnavului.

Schemă de rutină: tratamentul începe cu o doză de 1 mg/kilocorp peste 1 zi; se crește după necesitate cu 5 mg fiecare 3 administrări până la efectul pozitiv maximal (doza maximă - 100 mg/zi).

Doza care induce și menține starea stabilă se administrează în mediu 5 luni.

TERAPIA DE IMUNOSUPRESIE

Azathioprina în doza de 2 - 3 mg/kg pe zi asigură îmbunătățirea stării la aprox. 90% din pacienți. Termenul minim de administrare după care starea se ameliorează – 3 luni, iar aprox. 1/2 pacienți suferă o acutizare după stoparea medicației. (Mantegazza et al 1988). Efectele adverse: reacții hematologice (18%), infecții severe (7%), iritație gastrointestinală (8%), hepatotoxicitate (6%)

(Mertens et al 1981; Hohlfeld et al 1988; Mantegazza et al 1988).

TERAPIA DE IMUNOSUPRESIE

Cyclophosphamida și cyclosporina la fel se utilizează în *myasthenia gravis*, dar efectul lor terapeutic nu este superior celui obținut prin administrare de azathioprină.

Cyclosporina (Sandimmun) 300 mg pe zi, 6 luni.

RECENT CHANGES IN THE TREATMENT OF MG

ECULIZUMAB

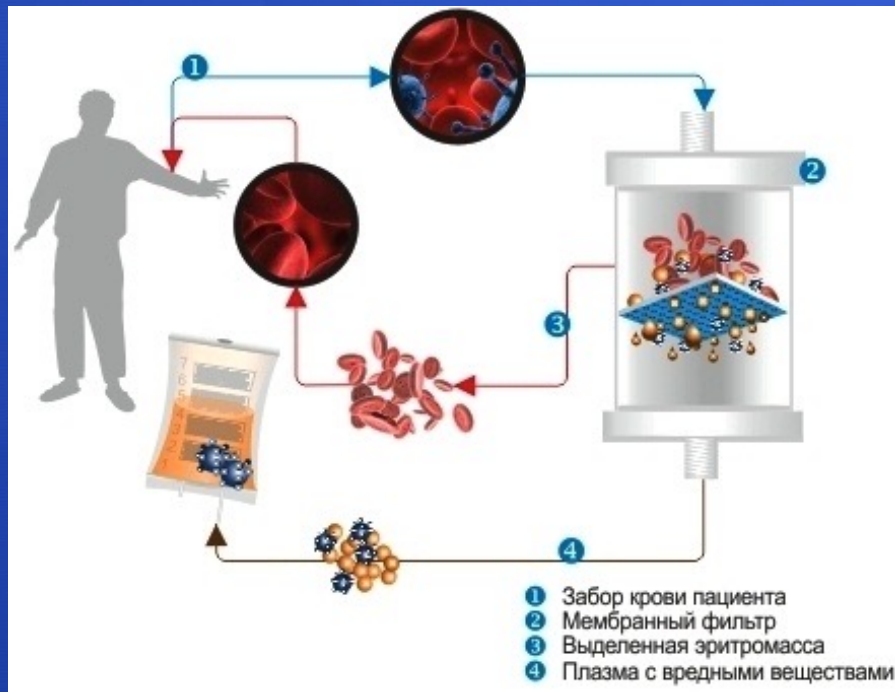
RITUXIMAB

ROZANOLIXIZUMAB

EFGARTIGIMOD

MONARSEN

PLASMAFEREZA



- Плазмафереза este indicată bolnavilor cu MG în evoluție severă, fulminantă sau refracteră la alte forme de tratament.
- Schimbul a 2 litri de plasmă pe zi conduce la ameliorarea stării pacientului în câteva zile. Plasmafereza singură nu induce imunsupresia de lungă durată la bolnavii cu MG (Hawkey et al 1981).

TERAPIA CU IMUNOGLOBULINĂ ADMINISTRATĂ INTRAVENOS:

Doza de 400 mg/kg pentru 5 zile consecutive sau 1 g/kg pentru 2 zile consecutive poate ameliora semnificativ evoluția MG în decurs de 2-3 săptămâni de la instituirea tratamentului. Durata ameliorării este de 9 săptămâni la pacienții care concomitent au administrat corticosteroizi și de 5 săptămâni la cei care nu au administrat corticosteroizi (Arsura 1989).



IRADIEREA CORPULUI INTEGRU CU DOZE MICI:

Adiministrarea timp de câteva săptămâni a rezultat în îmbunătățire cu o durată mai mare de 2 ani la 5 din 12 pacienți cu miastenie gravă generalizată cu evoluție severă (Durelli et al 1993). Riscul de durată la acești pacienți rămâne în obscuritate.

MEDICAMENTE CONTRAINDICATE ÎN MG:

Antibiotice aminoglicozide (streptomycin, polymyxin, colistin, kanamycin, gentamicin), quinine, quinidine, procainamide, diuretice (cu excepția spironolactonului), neuroleptice, miorelaxante, tranquilizante (cu excepția grandaxinului). Acești agenți reduc hotarele de siguranță ale transmisiunii neuromusculare și trebuiesc omise sau reduse cu mare precauție.

Ampicilina, erythromycina, chlorpromazina, morphina și b- blocanții la fel pot influența transmisiunea neuro-musculară și se utilizează foarte atent.

Agentul de contrast utilizat în rezonanță magnetică, acidul gadolinic diethylene-triamine-pentaacetic la fel poate înrăutăți evoluția MG (Engel 1994a).

LA FEL SE VA ȚINE CONT DE:

EFORTUL FIZIC

STRESUL PSIHO-EMOȚIONAL

ALIMENTAȚIE

MODUL DE VIAȚĂ

The Kiss



GUSTAV KLIMT