



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

Miastenia gravis

Sindroame paraneoplazice

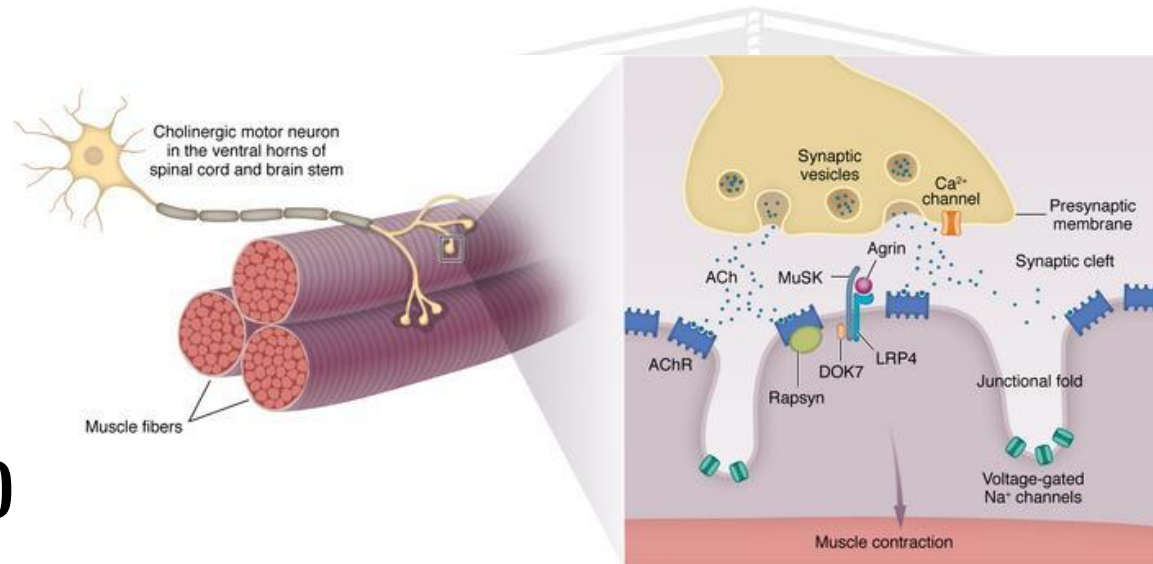
Vitalie LISNIC

Prof. univ., d.h.ș.m.



Disfuncțiile la nivelul joncțiunii neuromusculare

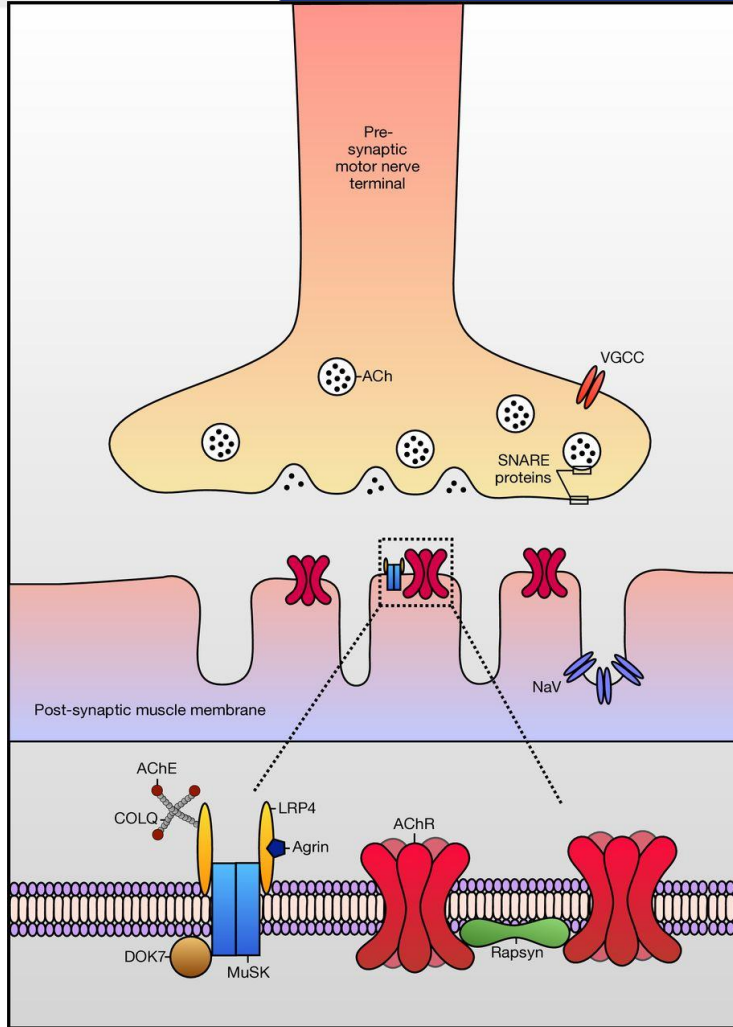
- Dobândite, mediate de anticorpi:
 - **Myasthenia Gravis (MG)**
 - MG neonatală
 - Sindromul miastenic Lambert-Eaton (LEMS)
 - Neuromiotonia
- Sindroame miastenice congenitale
- Toxice (induse de toxina botulinică, curare)



J Clin Invest. 2024;134(12):e179742.
<https://doi.org/10.1172/JCI179742>.



Reprezentare schematică a joncțiunii neuromusculare



- **Receptorul acetilcolinei** este un canal ionic situat pe pliurile plăcii terminale ale membranei musculare postsinaptice.
- **MuSK** este un receptor tirozinkinază care formează un complex cu **LRP4**.
- Complexul **MuSK-LRP4** este activat de agrină, ceea ce duce la aglomerarea AChR la membrana postsinaptică prin intermediul semnalizării **DOK-7** și **Rapsyn**.
- **Acetilcolinesteraza** este responsabilă de descompunerea și reciclarea acetilcolinei.



Miastenia gravis

- Maladie rară
- Un neurolog generalist se confruntă cu un pacient nou cu MG o dată la 3-4 ani
- Un neurolog supraveghează 3-4 pacienți cu MG
- În registrul pacienților cu MG INN **309** pacienți (2024).
- Tratament chirurgical (timectomie, timomectomie) - **2/3** de pacienți





Epidemiologia

- Prevalența - **10-20**/100,000.
- Incidența - **5-30**/mln/an.
- Majorarea incidenței și prevalenței, mai ales pentru persoanele mai în vârstă de 50 de ani
- Pattern bimodal de distribuire a incidenței după vârstă
 - 1 pic în jurul de 30 de ani (F>B)
 - al 2-lea pic - după 50 de ani (B≥F)
- Incidența este mai mare la categoria după 65 de ani

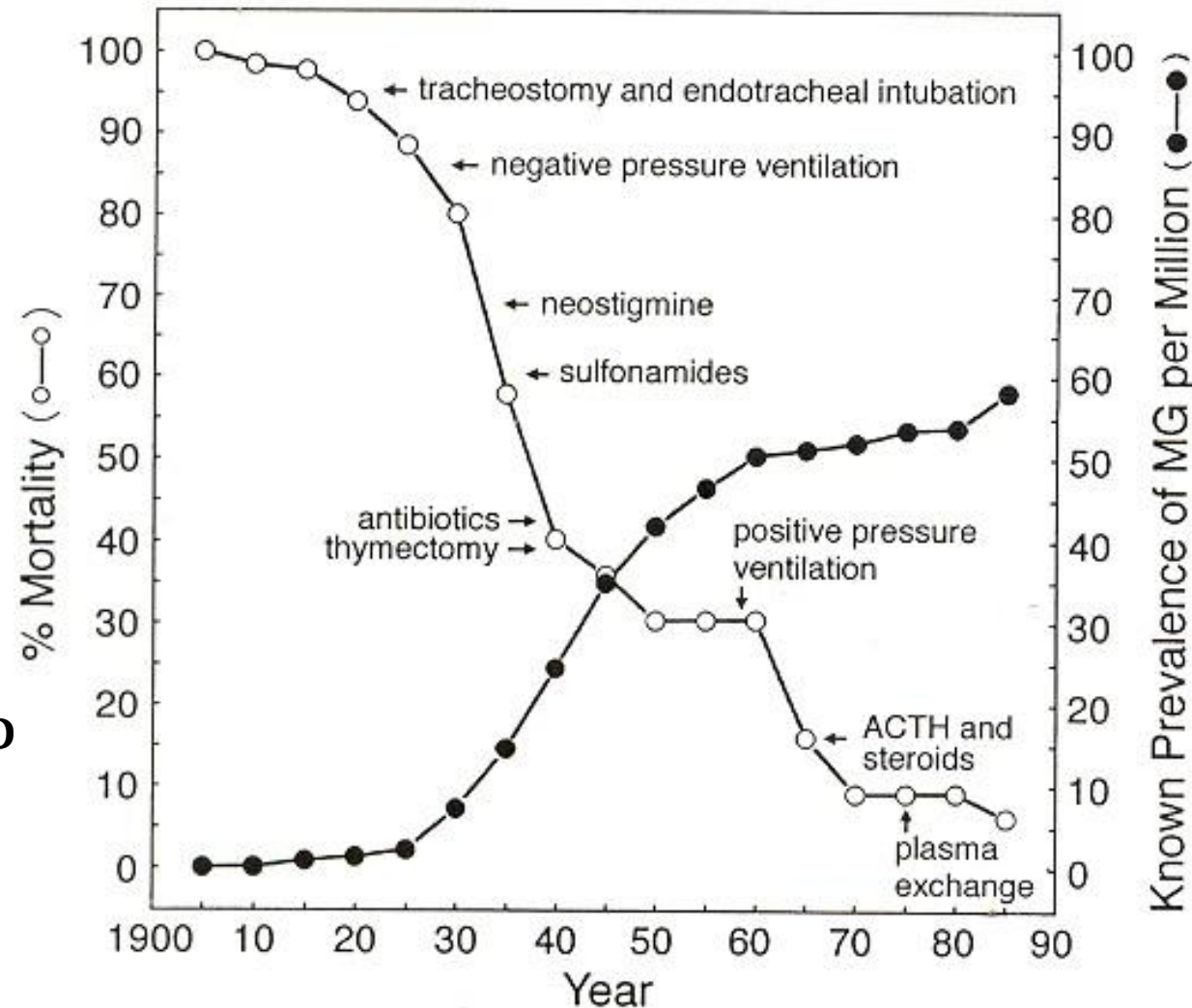
Aragonès JM, Roura-Poch P, Hernández-Ocampo EM, et al. Myasthenia gravis: a disease of the very old. J Am Geriatr Soc 2014;62(1): 196-197. doi:10.1111/jgs.12629



Epidemiologia

Tendințe contemporane

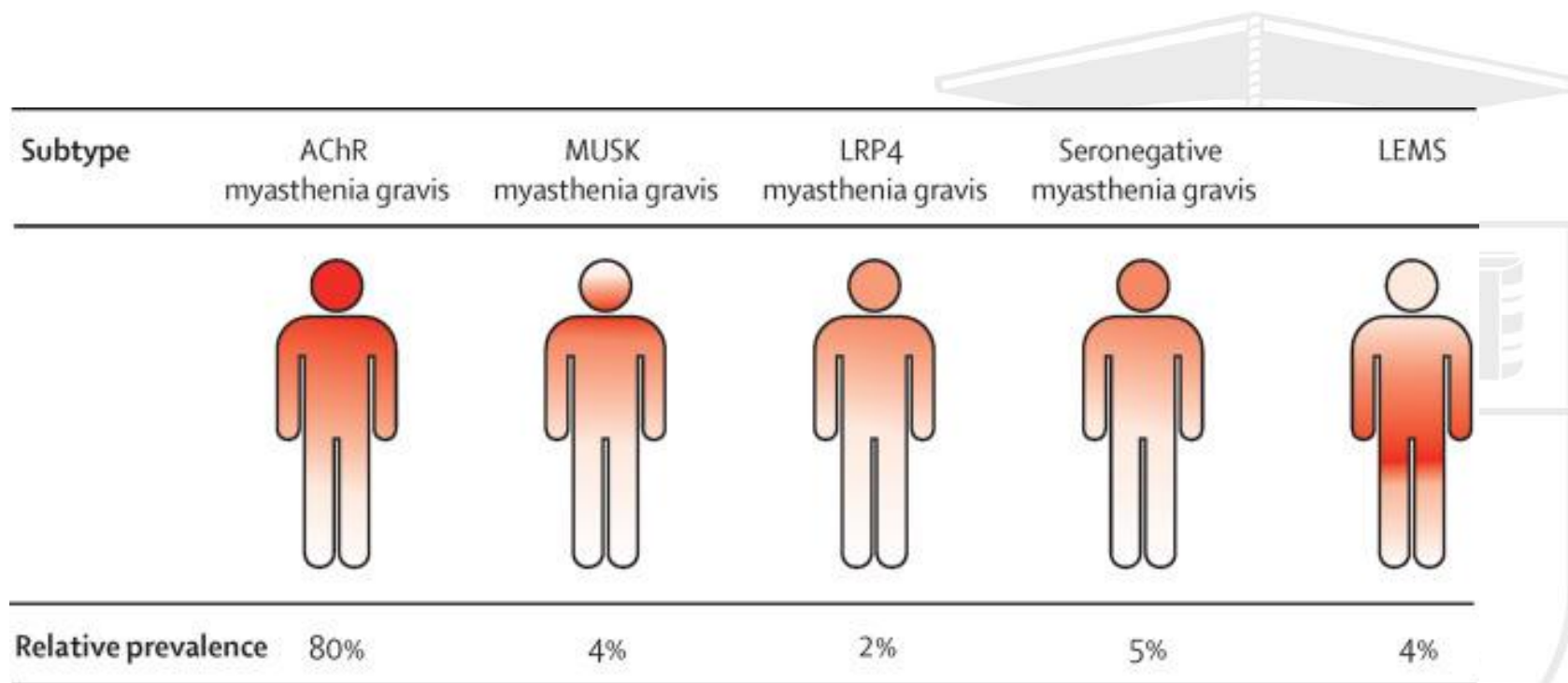
Grob D



Grob D, 1999, Muscle Nerve



Distribuția slăbiciunii și prevalența relativă a subtipurilor de MG



Nils Erik Gilhus, Jan J Verschuuren, Lancet Neurology, 2015



Prezentare clinică MG

- **Slăbiciune musculară - un simptom și semn major**
- **Apare la nivelul mușchilor extraoculari, bulbari, ai membrelor și axiali**
- **60% dintre pacienți prezintă ptoză sau diplopie, sau ambele**
- **20% - miastenia gravis oculară**



Proba John Simpson



„Gheață pe ochi”



Sensibilitatea– 80-95%
Specificitatea – 79-97%

Reddy A Pract Neurol 2007;7: 109-111



HHS Public Access

Author manuscript

Muscle Nerve. Author manuscript; available in PMC 2022 September 01.

Published in final edited form as:

Muscle Nerve. 2021 September ; 64(3): 270–276. doi:10.1002/mus.27260.

Telemedicine visits in myasthenia gravis: Expert guidance and the Myasthenia Gravis Core Exam (MG-CE)

Amanda C. Guidon, MD¹, Srikanth Muppidi, MD^{2,†}, Richard J. Nowak, MD, MS^{3,†}, Jeffrey T. Guptill, MD, MA, MHS⁴, Michael K. Hehir, MD⁵, Katherine Ruzhansky, MD, MS⁶, Leeann B. Burton, MD¹, David Post, MD², Gary Cutter, PhD⁷, Robin Conwit, MD⁸, Nicté I. Mejia, MD, MPH¹, Henry J. Kaminski, MD⁹, James F. Howard Jr, MD¹⁰

Instructions

“While relaxing your eyebrows, look straight ahead at the camera. Relax your eyebrows.”

“Now, keep your head still and raise your eyes to look at the ceiling. Hold your gaze there for 61s.”

“Look back down at the camera and relax your eyebrows.”



Observations

- ✓ Ptosis?
- ✓ Unilateral/bilateral?
- ✓ Severity?



Observations

- ✓ Fatigable Ptosis?
- ✓ Unilateral/bilateral?
- ✓ Severity?

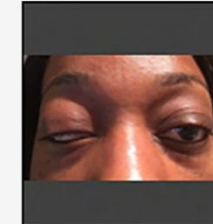
Grading



No ptosis

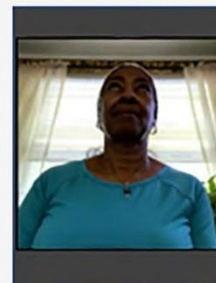


Mild R: Eyelid above pupil
Moderate L: Eyelid at pupil



Severe: R eyelid below pupil or closed. (L ptosis moderate)

Pitfalls



Camera Angle and Window Glare: If the camera is not at eye level and parallel to the patient, or too far away, ptosis can be difficult to assess and is often overestimated.



Frontalis Activation: Patients may contract the frontalis muscle to elevate eyelids and reduce ptosis. Remind patients to relax the forehead and eyebrows.



MG Core Exam – Count to 50

➤ Instructions

"Count out loud from 1 to 50 at a rate of one number per second. Ready, you can start counting."



➤ Observations

- Observe for lingual, labial, nasal, or palatal dysarthria.
- If dysarthria is present, note the number at which it develops.

➤ Grading

- **Normal:** No dysarthria develops with counting to 50
- **Mild:** Dysarthria at 30 - 49
- **Moderate:** Dysarthria at 10 - 29
- **Severe:** Dysarthria appears at 1 (immediate) - 9

➤ Pitfalls

- Make sure that the patient is counting at the correct speed – examiner can use stopwatch function on smartphone.
- Patients may appear to skip numbers if the internet connection is too slow and causes freezing.

Single Breath Count

➤ Instructions

"We're going to do a test of your breathing now. Please get into a comfortable seated position and place both feet on the floor. We will have you sit up, blow out all the way, then take a deep breath in and count as far as you can in your normal voice at an approximate rate of 2 counts per second. You will start at the number '1'. Let me demonstrate." Examiner demonstrates. "Ready, let's begin. Blow out all the way, now inhale and begin counting."

The best of two tests can be recorded, though it is not necessary to repeat.



➤ Observations

Record SBC number. Observe whether there are limitations from dysarthria or voice hoarseness.

➤ Grading

- **Normal:** SBC ≥ 30
- **Mildly Abnormal:** SBC between 25-29
- **Moderately abnormal:** SBC between 20-24
- **Severely abnormal:** SBC < 20

➤ Pitfalls

- Patients benefit from a brief demonstration of the technique.
- Dysarthria or voice hoarseness can limit the reliability of the single breath test for assessing respiratory muscle weakness.



Clasificarea Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Classification	Distribution/Severity of Weakness
Class I	Ocular
Class II	Mild generalized
Class IIa	Predominantly limb/axial muscles
Class IIb	Predominantly oropharyngeal/respiratory muscles
Class III	Moderate generalized
Class IIIa	Predominantly limb/axial muscles
Class IIIb	Predominantly oropharyngeal/respiratory muscles
Class IV	Severe generalized
Class IVa	Predominantly limb/axial muscles
Class IVb	Predominantly oropharyngeal/respiratory muscles (feeding tube)
Class V	Intubation

M. Meriggioli, Continuum Lifelong Learning Neurol
2009; 15 (1)



Corelația între formele MG și titrul anticorpilor

Clasa MG (Osserman)	Titrul AB/RACH	Rezultate pozitive, %
R. (remisiune)	0,79	24
I. (Oculară)	2,17	50
II.A Ușor generalizată	49,8	80
II.B Moderată (mușchii respiratori nu-s implicați)	57,9	100
III. Acută, progresie rapidă	78,5	100
IV. Cr. Miastenie severă (după Tindall RS)	205,3	89



EMG

Stimulare electrică repetitivă cu 2-3 Hz

Sensibilitatea – 40-50%

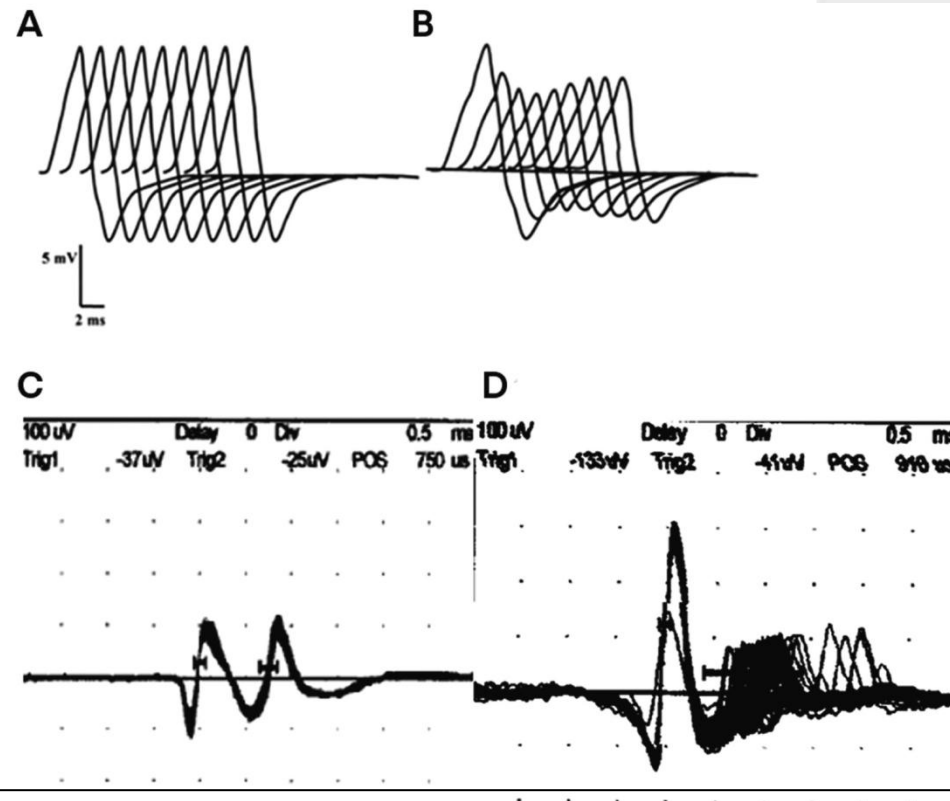
Specificitatea – 95-100%

EMG pe o singură fibră

Jitter prelungit

Sensibilitatea – 75-90%

Specificitatea – 60-90%



Diagnosis and Management of Myasthenia Gravis.

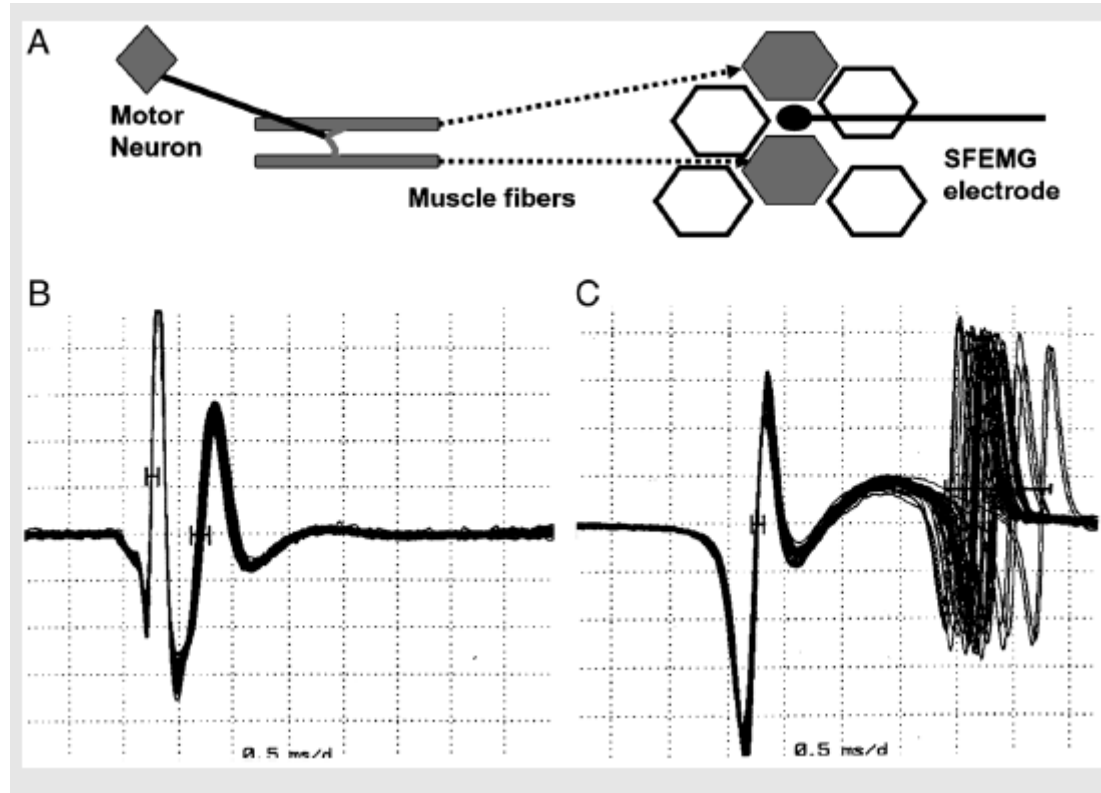
Hehir, Michael; Li, Yuebing; MD, PhD

CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 28(6):1615-1642, December 2022.

DOI: 10.1212/CON.0000000000001161



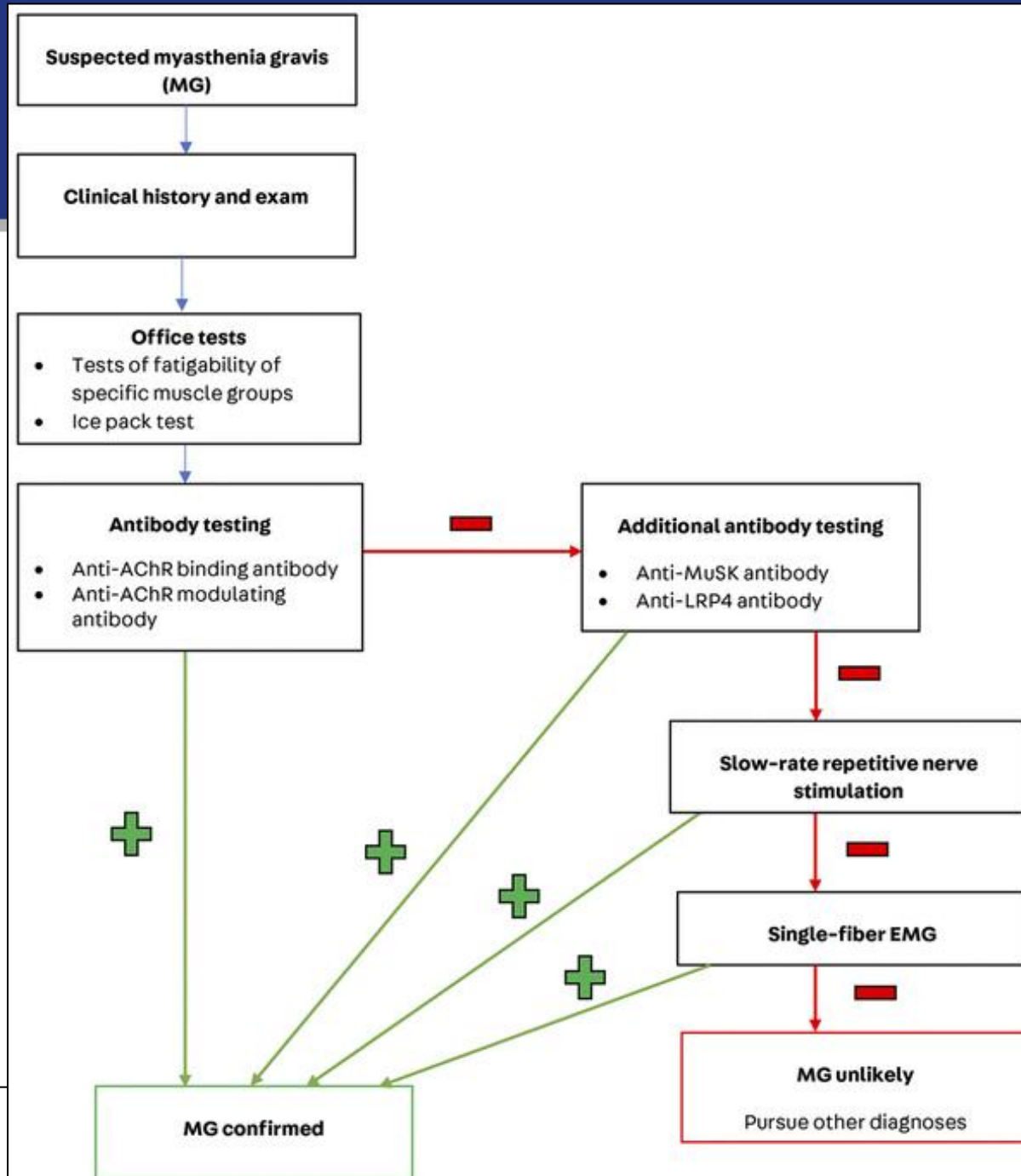
SF EMG



Meriggioli M., 2009



Algoritmul diagnostic al MG



Diagnosis and Management of Myasthenia Gravis.
Hehir, Michael; Li, Yuebing; MD, PhD

CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 28(6):1615-1642, December 2022.
DOI: 10.1212/CON.0000000000001161



Tratamentul MG

- Vârsta de debut
- Severitatea manifestărilor
- Rata progresiei
- Anticorpii
- Considerarea posibilității sarcinii, alăptării
- Comorbiditățile

Received: 10 October 2023 | Accepted: 16 January 2024

DOI: 10.1111/ene.16229

European Journal
of Neurology
the official journal of the European Academy of Neurology

POSITION PAPER

Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment

Nils Erik Gilhus^{1,2} | Henning Andersen³ | Linda Kahr Andersen⁴ |
Marion Boldingh⁵ | Sini Laakso^{6,7} | Margret Oddny Leopoldsdottir⁸ |
Sidsel Madsen⁹ | Fredrik Piehl^{10,11} | Trine Haug Popperud⁵ |
Anna Rostedt Punga^{12,13} | Liselotte Schirakow¹⁴ | John Vissing⁴

¹Department of Neurology, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway



Prof. Nils Erik Gilhus

Moritz Romberg Lecture

Myasthenia gravis; individualized treatment based on a well-defined disease pathogenesis

Nils Erik Gilhus has been a Professor of Neurology at University of Bergen, Norway since 1987 and a consultant neurologist at Haukeland University Hospital since 1986.

He was previously Faculty Dean, Head of Department, leader of the Norwegian Neurological Association, NevroNor, and founded the Norwegian Brain Council. Gilhus has published more than 400 scientific papers, mainly on neuroimmunology, neuroepidemiology, neurorehabilitation, and mother-child health, centred on myasthenia gravis and epilepsy.

He has supervised more than 30 accomplished PhDs and been a partner in 6 EU research projects, coordinating three of them. He was an EFNS and ESNI Board Member, leader of the EFNS Scientific and the EFNS Congress committees, and he is now a fellow and individual delegate of EAN.



Tratament personalizat Subgrupele de MG

Table 1. Major subgroups of myasthenia gravis

	Early onset	Late onset	Thymoma associated	Checkpoint inhibitor	MuSK	LRP-4	Seronegative
Target antigen	AChR	AChR	AChR	AChR, myositis seronegative	MuSK	LRP-4	Variable, unknown
Gender ratio (women/men)	3:1	2:3	Equal to slight male bias	Not defined	3:1, but estimates vary	Female bias	Not defined
Peak age at onset	3rd decade	6th decade	5th decade	6–7th decade	4th decade	<50 years	Variable
IgG subtype	IgG1–IgG3	IgG1–IgG3	IgG1–IgG3	IgG1–IgG3	IgG4	IgG1–IgG3	IgG1–IgG3 likely
Clinical	Ocular, generalized	Ocular, generalized	Generalized rare ocular	Generalized, rapid severe-onset	Bulbar predominance	Generalized, milder	Generalized, ocular
Select genetic associations	HLA DR3-B8, CTLA4, TNIP1	HLA DQA1/HLA-B, CTLA4, PTPN22, CHRNA1, TNIP1 TNFRSF11A	HLA-DQB1, HLA-DRB1 CTLA4	Unknown	HLA-DRB1*14, HLA-DQB1*05	Unknown	Unknown

J Clin Invest. 2024;134(12):e179742. <https://doi.org/10.1172/JCI179742>.



Tratament MG

Simptomatic	Inhibitori ai acetilcolinesterazei (pyridostigmine, neostigmine)
Immunosuppresive	Corticosteroids, Azathioprine, Mycophenolate Mofetil, Cyclosporine, Methotrexate, Cyclophosphamide, Rituximab
Imunomodulare rapidă	Plasmafereză, IVIG
Chirurgical	Timom/timectomia
Anti-C5	Eculizumab, Revulizumab, Zilucoplan
Antagoniști FcRn	Efgartigimod, Rozanlixizumab



Medicamente și doze pentru MG

Medicamentul	Doza de start	Doza de întreținere	Debutul acțiunii
Pyridostigmine	30-60 mg 3 ori pe zi	60-120 mg de 4 ori pe zi	30-60 min
Prednisone	20-60 mg/zi	20-60 mg/zi cu reducere treptată	10-20 zile
Azathioprine	50 mg/zi	150 mg/zi sau 2-3 mg/kg/zi	6-18 luni
Mycophenolate mofetil	500 mg/zi	500-1500 mg de 2 ori pe zi	3-12 luni
Cyclosporine	100 mg de 2 ori pe zi	3-5 mg/kg/zi, divizată în 2 doze	1-3 luni
Tacrolimus	1 mg/zi	3 mg/zi divizată în 2 doze	1-6 luni
Methotrexate	2.5 mg/săptămână	15-25 mg/săptămână	6-12 luni
Cyclophosphamide	0.5-1.5 g/m ² de suprafață a corpului sau 50-100 mg/zi per os	0.5-1 g/m ² de suprafață a corpului lunar sau 50-100 mg/zi per os	1-6 luni



Medicamente și doze pentru MG

Medicamentul	Doza de start	Doza de întreținere	Debutul acțiunii
Rituximab	500 mg - 1 g la interval de, repetare peste 2 săptămâni	Ciclul se repeta dacă e necesar	1-3 luni
Eculizumab	900 mg/săptămâna pentru 4 săptămâni	1200 mg la fiecare 2 săptămâni	2-12 săptămâni
Ravulizumab	2400-3000 mg odată conform masei	3000-3600 mg odată conform masei, peste 2 săptămâni, apoi la fiecare 8 săptămâni	1 săptămâna
Efgartigimod	10 mg/kg/săptămâna pînă la 1200 mg/săptămâna fiecare 4 săptămâni	Ciclul se repeta la fiecare 4 săptămâni dacă e necesar	1-2 săptămâni
IV imunoglobulin (IVIg)	2 g/kg împartite la 2-5 zile	0.4-1 g/kg la fiecare 1-6 luni	3-10 zile
Imunoglobulin subcutanat	0.5 g/kg pe săptămâna	Se ajustează după răspuns	Circa 2 săptămâni
Plasmafereza	1-1,5 volum de sânge, 3-5 proceduri	1-4 proceduri lunar pentru întreținere	2-5 zile



Inhibitorii acetilcolinesterasee inhibitors

Medicamentul	Doza de start	Doza de întreținere	Debutul acțiunii
Pyridostigmine	30-60 mg 3 ori pe zi	60-120 mg de 4 ori pe zi	30-60 min

- Doza optimă ca tratament simptomatic de primă linie la majoritatea pacienților
- Doza variază în funcție de nevoile de activitate
- **Terbutaline** și **salbutamol** - tratamente simptomatice adjuvante



Dozarea prednisonului

Medicamentul	Doza de start	Doza de întreținere	Debutul acțiunii
Prednisone	20-60 mg/zi	20-60 mg/zi cu reducere treptata	10-20 zile

- **Administrați doze mici și lent (Go low and slow)**
- **5-10 mg/zi și creșteți cu 5-10 mg/zi fiecare săptămână**
- **o singură doză dimineața.**
- **Poate fi dat în zile alternative**
- **Mențineți tratamentul timp de 4-6 luni, apoi reduceți 5 mg la fiecare 2 săptămâni**



Efectele secundare ale prednisonului

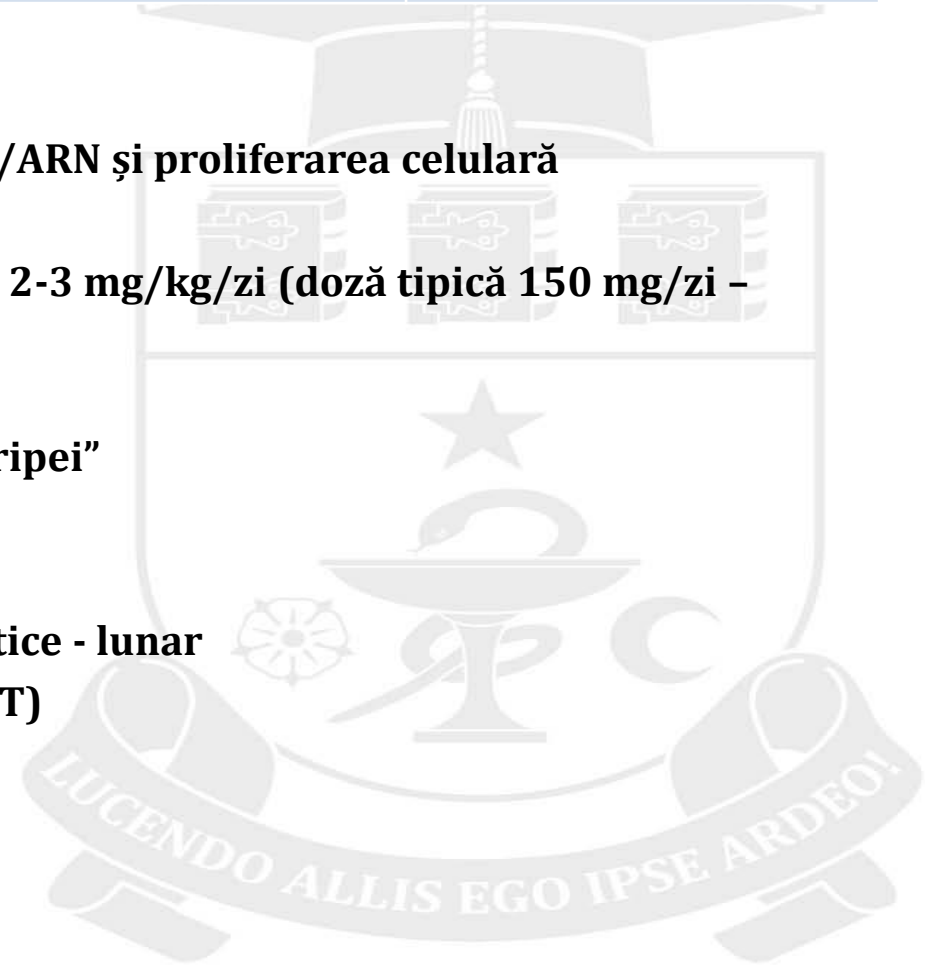
- Atrofia fibrelor musculare de tip 2
- Miopatie steroidiană (rară)
- Hipertensiune
- Intoleranța glucosei (diabet)
- Hipopotasiemie
- Retenția lichidelor și creștere în greutate
- Cataracte
- Risc de infecții
- Osteoporoză, necroză aseptică a capului osului femural



Azathioprine

Medicamentul	Doza de start	Doza de întreținere	Debutul acțiunii
Azathioprine	50 mg/zi	150 mg/zi sau 2-3 mg/kg/zi	6-18 luni

- **Reduce doza steroizilor “Steroid sparing”**
- **Analog de purină - blochează sinteza ADN/ARN și proliferarea celulară**
- **Răspunsul este lent - până la 6 - 18 luni**
- **Doză: Start - 50 mg/zi x 1 săptămână, apoi 2-3 mg/kg/zi (doză tipică 150 mg/zi – doză unică)**
- **Toxicitatea**
 - reacție sistemică „asemănătoare gripei”
 - leucopenie
 - hepatotoxicitate
- **Analiza generală a sângelui/probele hepatice - lunar**
- **Test - Thiopurine Methyltransferase (TPMT)**





Mycophenolate Mofetil

Medicamentul	Doza de start	Doza de întreținere	Debutul acțiunii
Mycophenolate mofetil	500 mg/d	500-1500 mg 2 times a day	3-12 luni

- **Promedicamentul acidului micofenolic**
- **Inhibă sinteza precursorilor ADN**
- **Efect selectiv, reversibil, citostatic asupra limfocitelor T și B stimulate**
- **Dozare**
500 mg x 2 ori pe zi , apoi crește la 2,5-3,0 g pe zi (de 2 ori pe zi)
- **Monitorizați hemoleucograma completă**



An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis



D.B. Sanders, MD
I.K. Hart, FRCP
R. Mantegazza, MD
S.S. Shukla, MD
Z.A. Siddiqi, MD, PhD
M.H.V. De Baets, MD
A. Melms, MD
M.W. Nicolle, MD,
DPhil
N. Solomons, MD
D.P. Richman, MD

Address correspondence and
reprint requests to Dr. Donald B.
Sanders, Box 3403, Duke
University Medical Center, Duke
University, Durham, NC 27710
Donald.Sanders@Duke.edu

ABSTRACT

Background: This prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial assessed the efficacy, safety, and tolerability of mycophenolate mofetil (MMF) as a steroid-sparing agent in patients with myasthenia gravis (MG).

Methods: Patients with acetylcholine receptor antibody-positive class II-IVa MG (MG Foundation of America [MGFA] criteria) taking corticosteroids for at least 4 weeks were randomized to MMF (2 g/day) or placebo for 36 weeks. The primary endpoint was a composite measure defined as achievement of minimal manifestations or pharmacologic remission (MGFA post-intervention status), with reduction of corticosteroid dose on a set schedule. Secondary endpoints included disease severity, quality-of-life scores, and safety.

Results: A total of 44% of MMF-treated ($n = 88$) and 39% of placebo-receiving ($n = 88$) patients achieved the primary endpoint ($p = 0.541$). Improvements in mean quantitative MG, MG activities of daily living, and 36-item Short-Form health survey scores were similar in both groups. Numbers of adverse events were similar in both groups. The most commonly reported adverse events in the MMF-treated group were headache (12.5%) and worsening of MG (11.4%), and in the placebo group, worsening of MG (20.5%) and diarrhea (10.2%).

Conclusions: Initiation of mycophenolate mofetil (MMF) treatment was not superior to placebo in maintaining myasthenia gravis (MG) control during a 36-week schedule of prednisone tapering. There were no significant differences in the primary or secondary endpoints between the study groups. MMF was well tolerated and adverse events were consistent with previous studies. Experience from this large, international, multicenter, phase III study employing full MG Foundation of America guidelines will aid the design of future MG studies. *Neurology*® 2008;71:400-406

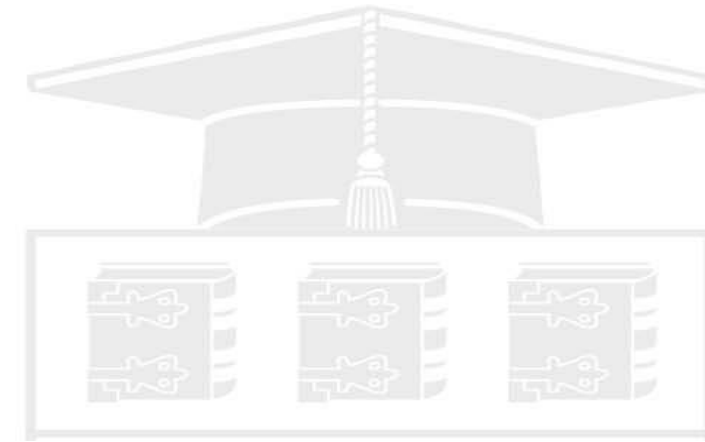
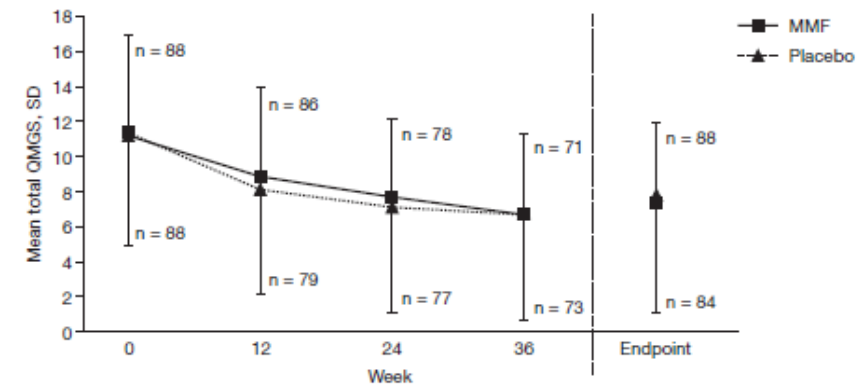


Figure 2 Mean total Quantitative Myasthenia Gravis Score (QMGS) in the mycophenolate mofetil (MMF) and placebo groups



The endpoint includes the week 36 and early termination visits. Early termination analyses included the observed cases (no imputation) and missing data imputed using the last observation carried forward method for the week 36 visit.



Methotrexate

Medicamentul	Doza de start	Doza de întreținere	Debutul acțiunii
Methotrexate	2.5 mg/sapt	15-25 mg/sapt	6-12 luni

- P.O. sau I.V. sau I.M.
- Intermitent – 1 zi pe săptămână
- Regim P.O.:
 - 7,5mg -20 mg/sapt in 3 doze timp de 24 ore (tab. de 2,5 mg)
 - Start cu 2,5 mg – 5,0 mg/sapt, apoi majorare cu 2,5 mg/sapt până la 15 mg/sapt (6 tab. de 2,5 mg timp de 24 ore sau doză unică)
- Dozele I.V./I.M. Sunt mai mari (20-50 mg/sapt sau 0,6-0,8 mg/kg), atunci când se administrează mai mult de 20 mg/săpt
- Toți pacienții administrează **acid folic** 1 mg/zi



A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis



Mamatha Pasnoor, MD
Jianghua He, PhD
Laura Herbelin, BSc
Ted M. Burns, MD
Sharon Nations, MD
Vera Bril, MD
Annabel K. Wang, MD
Bakri H. Elsheikh, MD
John T. Kissel, MD
David Saperstein, MD
J. Aziz Shaibani, MD
Carlayne Jackson, MD
Andrea Swenson, MD
James F. Howard, Jr., MD
Namita Goyal, MD
William David, MD
Matthew Wicklund, MD
Michael Pulley, MD
Mara Becker, MD
Tahseen Mozaffar, MD
Michael Benatar, MD
Robert Pascuzzi, MD
Ericka Simpson, MD
Jeffrey Rosenfeld, MD
Mazen M. Dimachkie,

ABSTRACT

Objective: To determine the steroid-sparing effect of methotrexate (MTX) in patients with symptomatic generalized myasthenia gravis (MG).

Methods: We performed a 12-month multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of MTX 20 mg orally every week vs placebo in 50 acetylcholine receptor antibody-positive patients with MG between April 2009 and August 2014. The primary outcome measure was the prednisone area under the dose-time curve (AUDTC) from months 4 to 12. Secondary outcome measures included 12-month changes of the Quantitative Myasthenia Gravis Score, the Myasthenia Gravis Composite Score, Manual Muscle Testing, the Myasthenia Gravis Quality of Life, and the Myasthenia Gravis Activities of Daily Living.

Results: Fifty-eight patients were screened and 50 enrolled. MTX did not reduce the month 4–12 prednisone AUDTC when compared to placebo (difference MTX – placebo: –488.0 mg, 95% confidence interval –2,443.4 to 1,467.3, $p = 0.26$); however, the average daily prednisone dose decreased in both groups. MTX did not improve secondary measures of MG compared to placebo over 12 months. Eight participants withdrew during the course of the study (1 MTX, 7 placebo). There were no serious MTX-related adverse events. The most common adverse event was non-specific pain (19%).

Conclusions: We found no steroid-sparing benefit of MTX in MG over 12 months of treatment, despite being well-tolerated. This study demonstrates the challenges of conducting clinical trials in MG, including difficulties with recruitment, participants improving on prednisone alone, and the need for a better understanding of outcome measure variability for future clinical trials.

Classification of evidence: This study provides Class I evidence that for patients with generalized MG MTX does not significantly reduce the prednisone AUDTC over 12 months of therapy.

Neurology® 2016;87:57–64

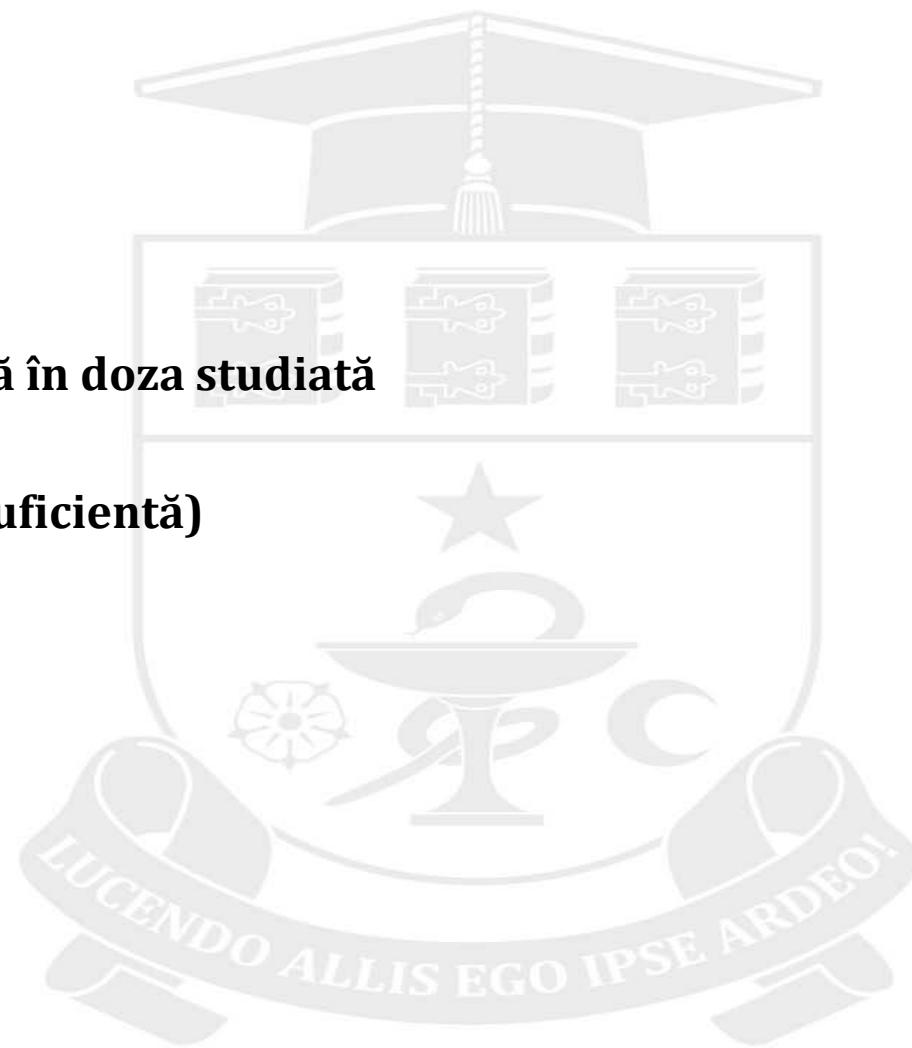
Neurology, 2016

- Class 1 Evidence
- MTX nu e mai bun ca placebo



Trialul cu Methotrexat. De ce este negativ?

- **Prednisonul funcționează prea bine**
- **Poate că metotrexatul nu funcționează în doza studiată**
- **Nu sunt suficienți pacienți (putere insuficientă)**





Cyclposphamide

Medicamentul	Doza de start	Doza de întreținere	Debutul acțiunii
0.5-1.5 g/m ² de suprafață a corpului sau 50-100 mg/zi per os	0.5-1 g/m ² de suprafață a corpului lunar sau 50-100 mg/zi per os	0.5-1.5 g/m ² de suprafață a corpului sau 50-100 mg/zi per os	1-6 luni

- **Blochează proliferarea celulară**
- **Agent de alcalinare**
- **Dozaj P.O.**
 - **1,5-2 mg/kg/zi**
 - **Doză unică**
 - **Pastile de 50 mg**
- **Precauții**
 - **leucocite > 3,000 cel/mm³**
 - **Polisegmentate > 1,000 cel/mm³**
 - **Hidratare bună**
- **Monitorizare lunară a acidului uric, an. generale a sângelui**
- **Rareori utilizat i/v**



Rituximab

Medicamentul	Doza de start	Doza de întreținere	Debutul acțiunii
Rituximab	500 mg - 1 g la interval de 2 săptămâni	Ciclul se repeta dacă e necesar	1-3 luni

- **Un medicament imunosupresor de primă linie la debutul maladiei, ca alternativă la steroizi și azatioprină**
- **Pentru simptome refractare la tratament**
- **Niciun beneficiu clar cu doze unice care depășesc 500 mg**
- **O a doua doză trebuie luată în considerare după 6 luni sau mai mult**
- **Nivelurile serice de IgG trebuie măsurate înainte de fiecare redozare.**



Imunoglobuline intravenos (IVIg)

Medicamentul	Doza de start	Doza de întreținere	Debutul acțiunii
IV imunoglobulin (IVIg)	2 g/kg impartite la 2-5 zile	0.4-1 g/kg la fiecare 1-6 luni	3-10 zile
Imunoglobulin subcutanat	0.5 g/kg pe saptamana	Se ajusteaza dupa raspuns	Circa 2 saptamani

- Anticorp polivalent din plasmă combinată de la donatori

2 g/kg

- 0,4 g/kg x 5 zile
- sau 0,6/0,7/0,7 g/kg
- sau 1,0 g/kg x 2 zile



Plasmafereza

Medicația	Doza de start	Doza de întreținere	Debutul acțiunii
Plasmafereza	1-1,5 volum de sânge, 3-5 proceduri	1-4 proceduri lunar pentru întreținere	2-5 zile

- **În crize de MG, pre-timectomie, în MG sever exprimată**
- **Îndepărtează direct factorii umorali precum autoanticorpi, complexe imune, complement etc.**
- **Îndepărtați 3-6 litri de plasmă timp de câteva ore**
- **Înlocuiți cu albumină sau cu proteină purificată**



Comparația dintre IVIG și PE în MG

Table 2 Mean $\pm$ SD change in QMGS for disease severity from baseline to days 14, 21, and 28*			
	IVig (n = 41)	PLEX (n = 43)	p Value ^b
Baseline QMGS	14.2 $\pm$ 4	14.4 $\pm$ 3.8	0.83
Δ QMGS			
Day 0-14 ^c	3.2 $\pm$ 4.1	4.7 $\pm$ 4.9	0.13
Day 0-21	3.3 $\pm$ 3.6	5.3 $\pm$ 5.5	0.07
Day 0-28	2.6 $\pm$ 4.0	4.7 $\pm$ 5.7	0.08

Abbreviations: IVig = IV Immunoglobulin; PLEX = plasma exchange; QMGS = Quantitative Myasthenia Gravis Score for disease severity.

* This table demonstrates that the changes of QMGS for disease severity did not differ between the 2 treatment groups for the 28-day study duration.

^b p Values are for QMGS differences from baseline with IVig compared to PLEX.

^c Primary efficacy parameter.

- 84 pacienți au administrat IVIG 1 g/kg/2 days sau PE x 5

- Ameliorare

IVIG – 69%

PE – 65%

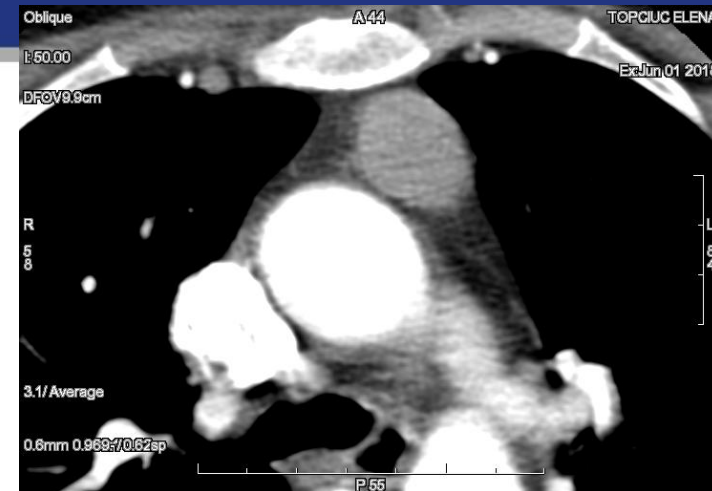
Ambele metode sunt la fel de eficiente în MG

Barth et al., Neurology 2011



Timectomy

- CT toracică sau RMN pentru timom sau persistența timusului
- Timoamele trebuie înlăturate chirurgical





Thymectomy în MG

- Trial cu 126 pacienți cu MG, AChR Ab+
- Prednisone și thymectomy
- End Points:
 - Doza Prednisone
 - Scorul QMG la 3 ani după thymectomy

Newsom-Davis, Wolfe, Cutter, Kaminski, Jaretski
(Wolfe G, et al NEJM 2016; 375:511-522)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

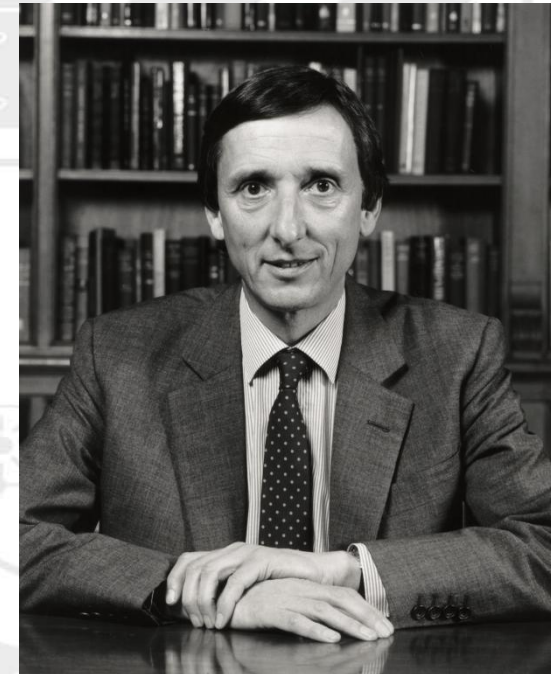
ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 11, 2016

VOL. 375 NO. 6

Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis

G.I. Wolfe, H.J. Kaminski, I.B. Aban, G. Minisman, H.-C. Kuo, A. Marx, P. Ströbel, C. Mazia, J. Oger, J.G. Cea, J.M. Heckmann, A. Evoli, W. Nix, E. Ciafaloni, G. Antonini, R. Witoonpanich, J.O. King, S.R. Beydoun, C.H. Chalk, A.C. Barboi, A.A. Amato, A.I. Shaibani, B. Katirji, B.R.F. Lecky, C. Buckley, A. Vincent, E. Dias-Tosta, H. Yoshikawa, M. Waddington-Cruz, M.T. Pulley, M.H. Rivner, A. Kostera-Pruszyk, R.M. Pascuzzi, C.E. Jackson, G.S. Garcia Ramos, J.J.G.M. Verschuuren, J.M. Massey, J.T. Kissel, L.C. Werneck, M. Benatar, R.J. Barohn, R. Tandan, T. Mozaffar, R. Conwit, J. Odenkirchen, J.R. Sonett, A. Jaretski, III, J. Newsom-Davis, and G.R. Cutter, for the MGTX Study Group*



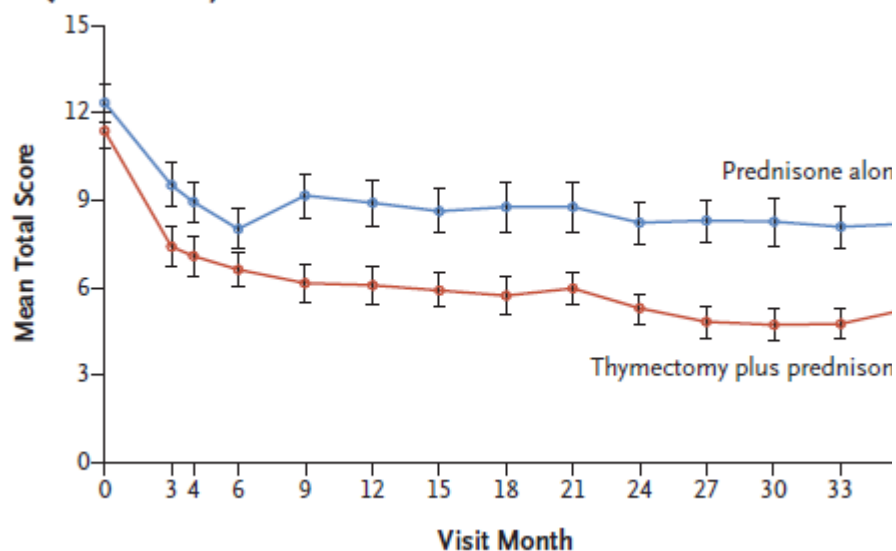
Newsom-Davis



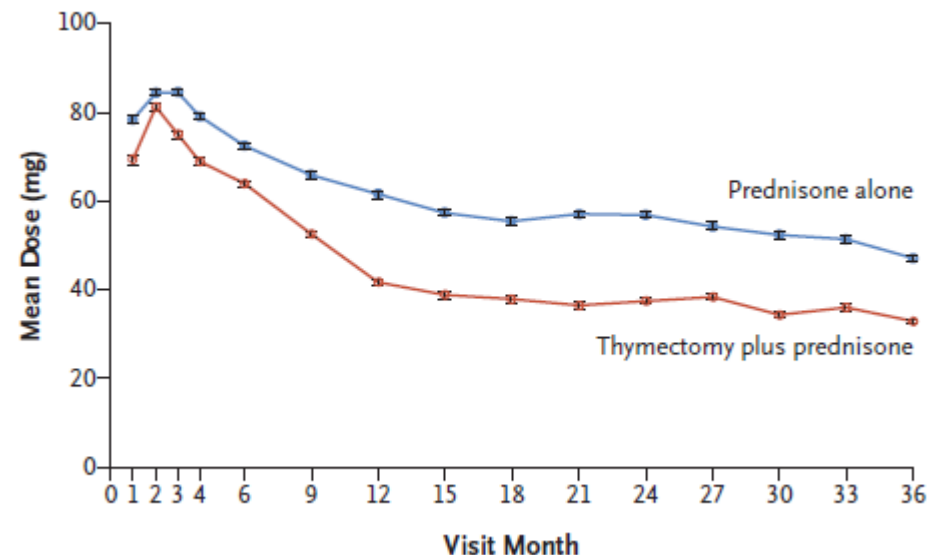
Thymectomy în MG

Wolfe G, et al NEJM 2016; 375:511-522

A Quantitative Myasthenia Gravis Score



B Prednisone Dose



Scorul QMG între grupe - 2,85
pts, $p < 0,001$

Diferența în doza de prednizolon:
44 mg vs 60 mg, $p < 0,001$



Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial



Gil I Wolfe, Henry J Kaminski, Inmaculada B Aban, Greg Minisman, Hui-Chien Kuo, Alexander Marx, Philipp Ströbel, Claudio Mazia, Joel Oger, J Gabriel Cea, Jeannine M Heckmann, Amelia Evoli, Wilfred Nix, Emma Ciafaloni, Giovanni Antonini, Rawiphan Witoonpanich, John O King, Said R Beydoun, Colin H Chalk, Alexandru C Barboi, Anthony A Amato, Aziz I Shaibani, Bashar Katirji, Bryan R F Lecky, Camilla Buckley, Angela Vincent, Elza Dias-Tosta, Hiroaki Yoshikawa, Márcia Waddington-Cruz, Michael T Pulley, Michael H Rivner, Anna Kostera-Pruszyk, Robert M Pascuzzi, Carlayne E Jackson, Jan J G M Verschuuren, Janice M Massey, John T Kissel, Lineu C Werneck, Michael Benatar, Richard J Barohn, Rup Tandan, Tahseen Mozaffar, Nicholas J Silvestri, Robin Conwit, Joshua R Sonett, Alfred Jaretzki III*, John Newsom-Davis*, Gary R Cutter, on behalf of the MGTX Study Group†*

Summary

Background The Thymectomy Trial in Non-Thymomatous Myasthenia Gravis Patients Receiving Prednisone (MGTX) showed that thymectomy combined with prednisone was superior to prednisone alone in improving clinical status as measured by the Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) score in patients with generalised non-thymomatous myasthenia gravis at 3 years. We investigated the long-term effects of thymectomy up to 5 years on clinical status, medication requirements, and adverse events.

Lancet Neurol 2019; 18: 259–68

Published Online

January 25, 2019

[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30392-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30392-2)

See Comment page 225





Prelungirea studiului pe 2 ani

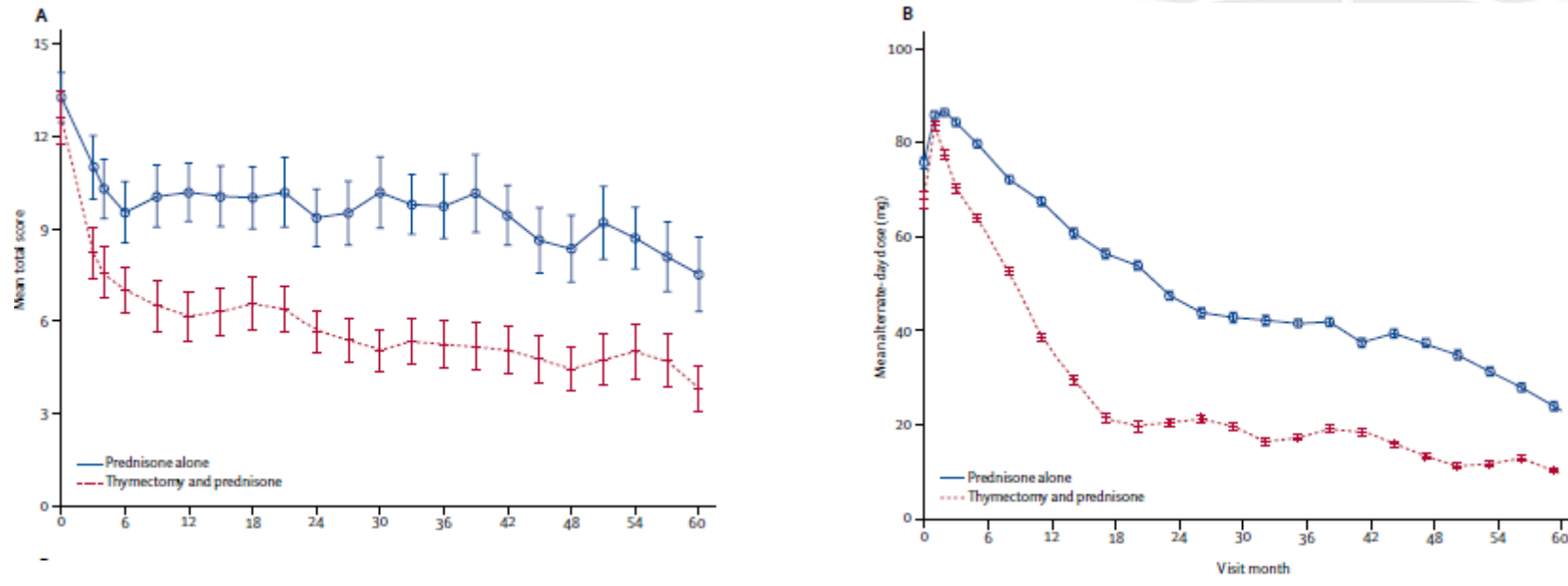


Figure 2: Mean Quantitative Myasthenia Gravis score (A) and mean alternate-day prednisone dose (B) by treatment group during the 5-year study period



Concluzii pentru timectomie la pacienții cu MG

- **Recomandat pacienților cu vârsta cuprinsă între 18-50 de ani cu anticorpi AChR și oricărei persoane cu timom, indiferent de vârstă**
- **Strict considerat la pacienții cu AChR-Ab gMG care nu raspund la imunoterapie sau au efecte adverse**
- **Abordările mai puțin invazive au rezultate similare abordărilor mai agresive**
- **Nu este benefic în anticorpii anti-MUSK, anti-LPR4 sau anti-agrină**

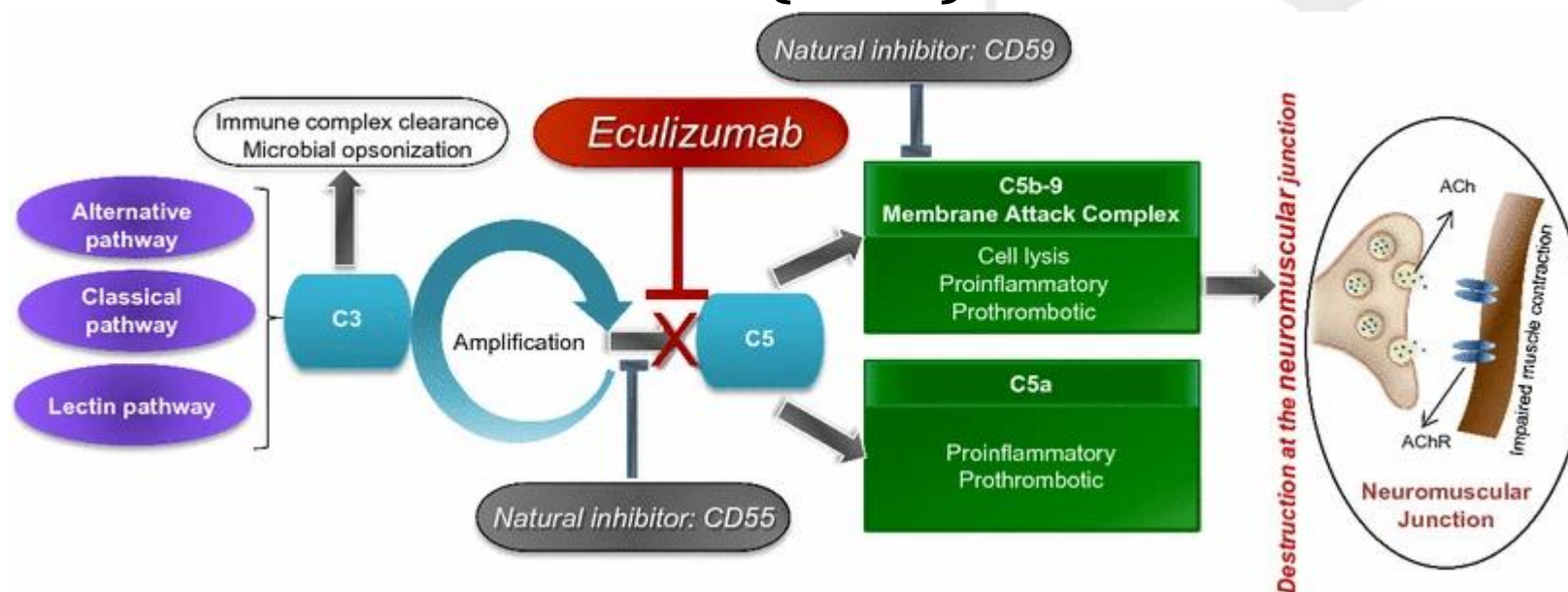




Inhibitori ai complimentului: Eculizumab

Medicamentul	Doza de start	Doza de întreținere	Debutul acțiunii
Eculizumab	900 mg/saptamana pentru 4 saptamani	1200 mg la fiecare 2 saptamani	2-12 saptamani

- Anticorp monoclonal umanizat împotriva complementului C5
- În cele din urmă previne formarea complexelor de atac membranar (MAC)





Inhibitori ai complimentului: Eculizumab

- **Primul inhibitor de complement aprobat AChR+ gMG, 2017**
- **Perfuzie IV săptămânală timp de 5 săptămâni, apoi la fiecare 2 săptămâni**
- **Vaccinarea meningococică (N. meningitidis) este necesară cu cel puțin 2 săptămâni înainte de tratament**
- **Recomandat pentru AChR+ gMG severă, refractară**



Inhibitori ai complimentului: : Ravulizumab

Medicamentul	Doza de start	Doza de întreținere	Debutul acțiunii
Ravulizumab	2400-3000 mg cu interval de 2 săptămâni	3000-3600 mg cu interval de 2 săptămâni, apoi la fiecare 8 săptămâni	1 săptămâna

- Anticorp monoclonal umanizat împotriva complementului C5
- Timp de înjumătățire și interval de dozare crescute comparativ cu eculizumab
- Primul inhibitor C5 cu acțiune prelungită, 2 doze inițiale la 15 zile, apoi la fiecare 8 săptămâni
- Aprobare de FDA pentru AChR+ gMG 2022

Received: 14 April 2023 | Revised: 5 January 2024 | Accepted: 14 January 2024
DOI: 10.1002/mus.28044

CLINICAL RESEARCH ARTICLE

MUSCLE & NERVE WILEY

Efficacy of ravulizumab in patients with generalized myasthenia gravis by time from diagnosis: A post hoc subgroup analysis of the CHAMPION MG study

James F. Howard Jr MD¹ | Tuan Vu MD² | Renato Mantegazza MD³ |
Hani Kushlaf MD⁴ | Shigeaki Suzuki MD⁵ | Heinz Wiendl MD⁶ |
Kathleen N. Beasley PharmD⁷ | Serena Liao PhD⁷ | Andreas Meisel MD⁸ |
the CHAMPION MG Study Group

¹The University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, USA

²University of South Florida Morsani College of Medicine, Tampa, Florida, USA

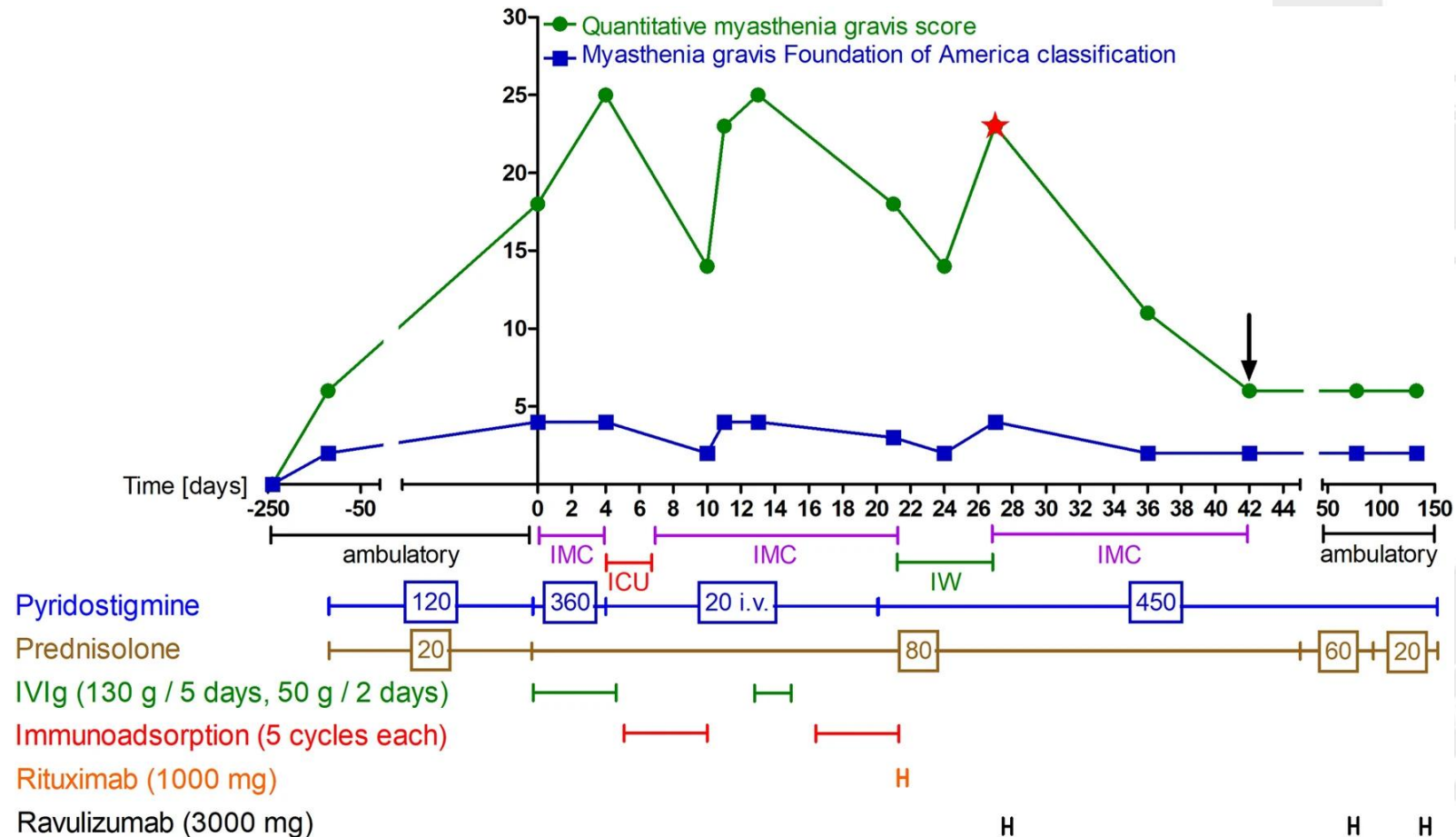
³Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan, Italy



Ravulizumab in myasthenic crisis: the first case report

Franz Felix Konen¹ · Konstantin Fritz Jendretzky¹ · Dominica Ratuszny¹ · Ramona Schuppner¹ · Kurt-Wolfram Sühs¹ · Marc Pawlitzki² · Tobias Ruck² · Sven G. Meuth² · Thomas Skripuletz¹

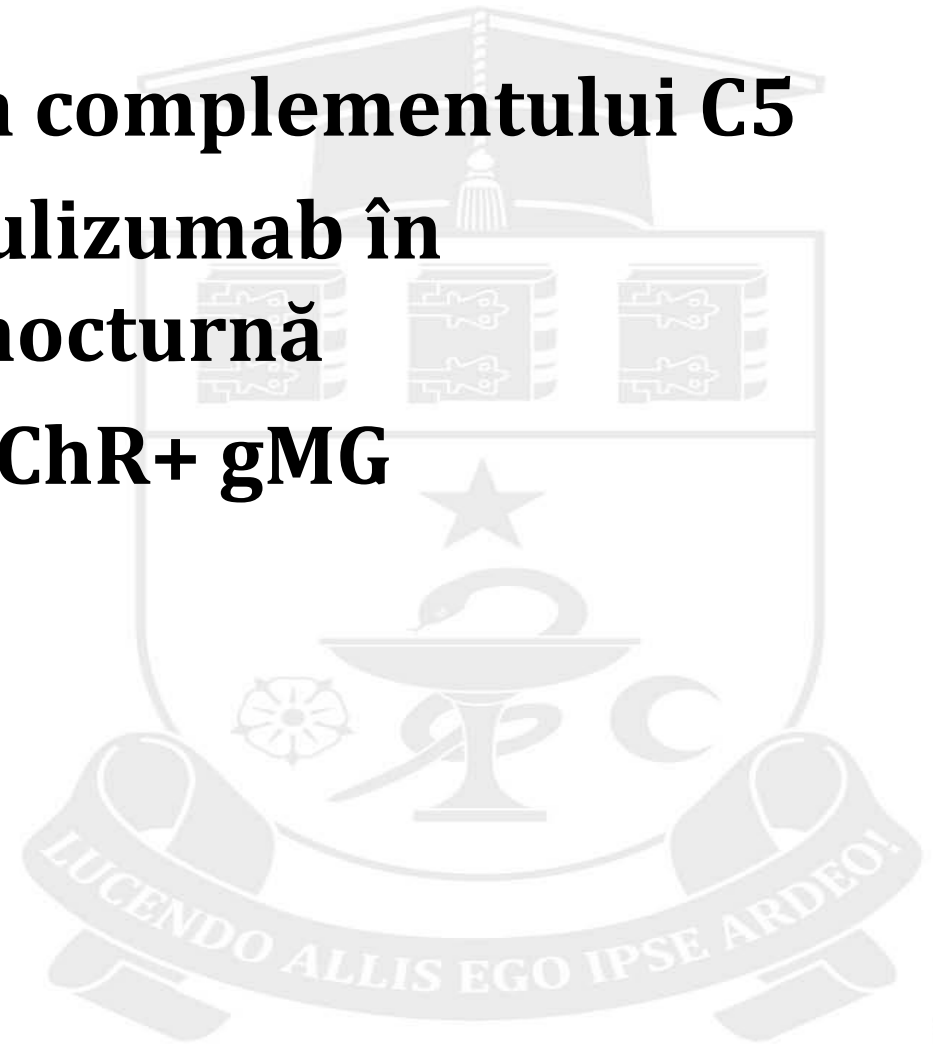
Received: 28 December 2023 / Revised: 29 January 2024 / Accepted: 31 January 2024
© The Author(s) 2024





Inhibitor al complimentului: Zilucoplan

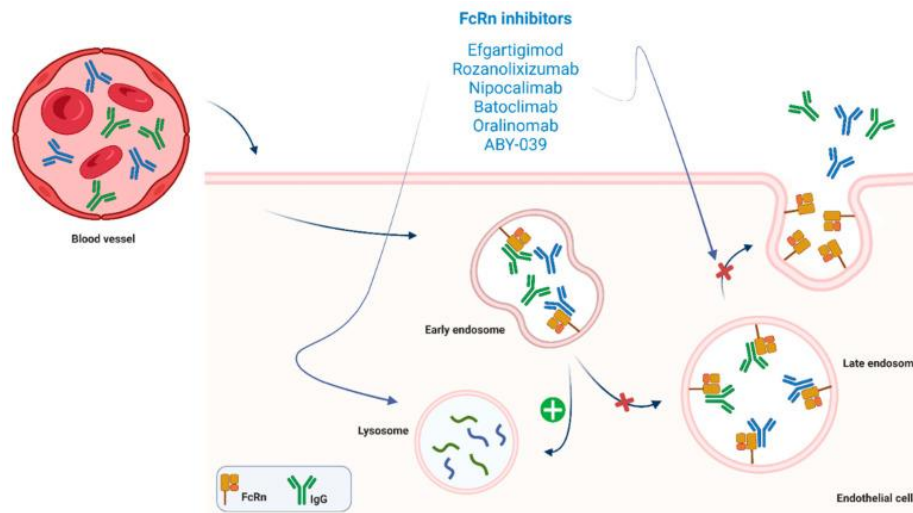
- **Macrolidă sintetică împotriva complementului C5**
- **Dezvoltat ca alternativă la eculizumab în hemoglobinuria paroxistică nocturnă**
- **Aprobat în octombrie 2023 AChR+ gMG**





FcRn Inhibitori

Medicamentul	Doza de start	Doza de întreținere	Debutul acțiunii
Efgartigimod	10 mg/kg/saptamana pina la 1200 mg/saptamana timp de 4 saptamani	Ciclul se repeta la fiecare 4 saptamani daca e necesar	1-2 saptamani



- **Inhibarea FcRn blochează unirea IgG**
- **IgG nu mai sunt salvate/reciclate**
- **Modularea AChR - împiedicată**
- **Activarea complementului evitată**



FcRn Inhibitor: Efgartigimod

- **Primul inhibitor FcRn aprobat de FDA în 2021, AChR+ gMG**
- **Perfuzie IV o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni**
- **Cicluri ulterioare bazate pe răspunsul clinic**
- **Formulare subcutanată aprobată în iunie 2023 pe baza datelor din faza 3 (ADAPT-SC, NCT04735432) preparatul demonstrat subcutanat de efgartigimod nu este inferior administrării IV**



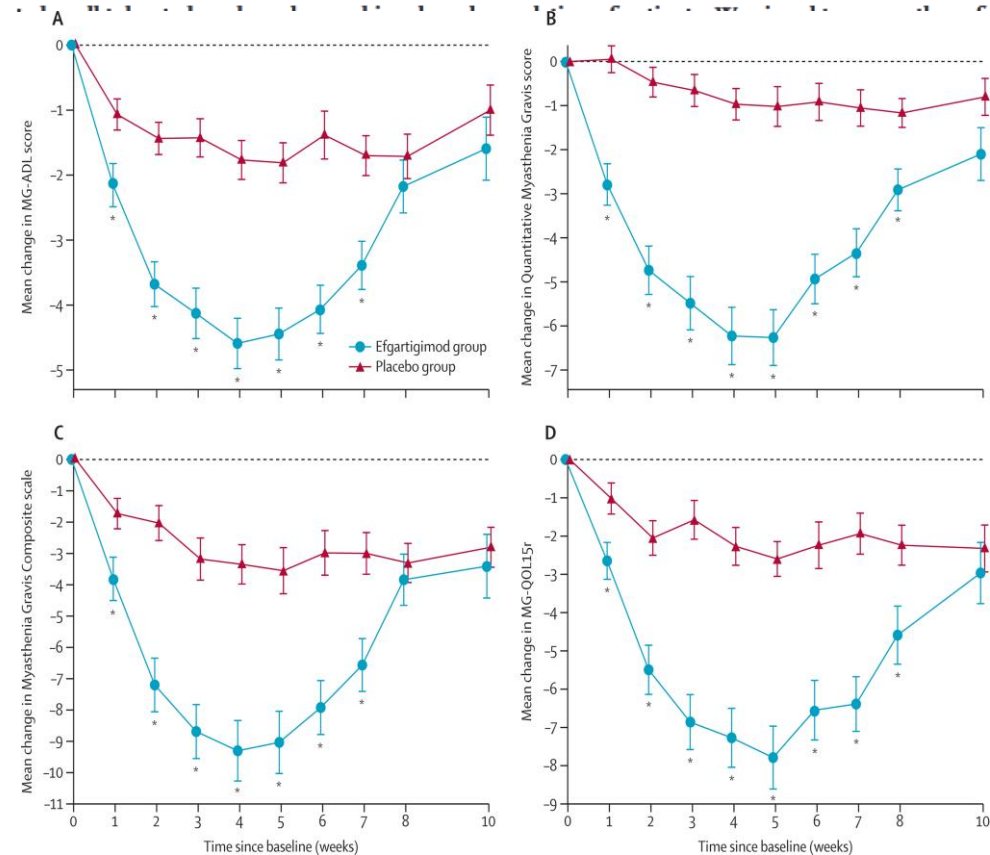
Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

James F Howard Jr, Vera Bril, Tuan Vu, Chafic Karam, Stojan Peric, Temur Margania, Hiroyuki Murai, Malgorzata Bilinska, Roman Shakarishvili, Marek Smilowski, Antonio Guglietta, Peter Ulrichs, Tony Vangeneugden, Kimiaki Utsugisawa, Jan Verschuuren, Renato Mantegazza, and the ADAPT Investigator Study Group*

Summary

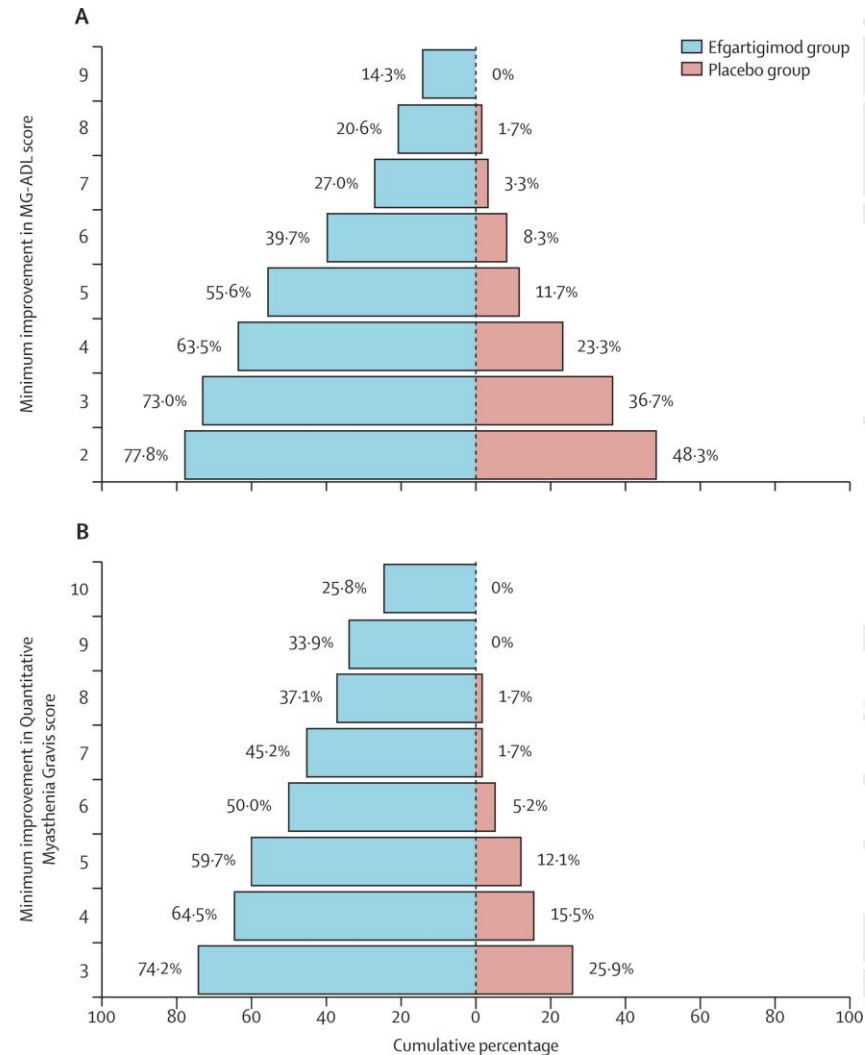
Lancet Neurol 2021; 20: 526–36

Background There is an unmet need for treatment options for generalised myasthenia gravis that are effective,





Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial





Inhibitor FcRn : Rozanolixizumab

- Anticorp monoclonal uman IgG4
- Administrare subcutanată săptămânal timp de 6 săptămâni

Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study



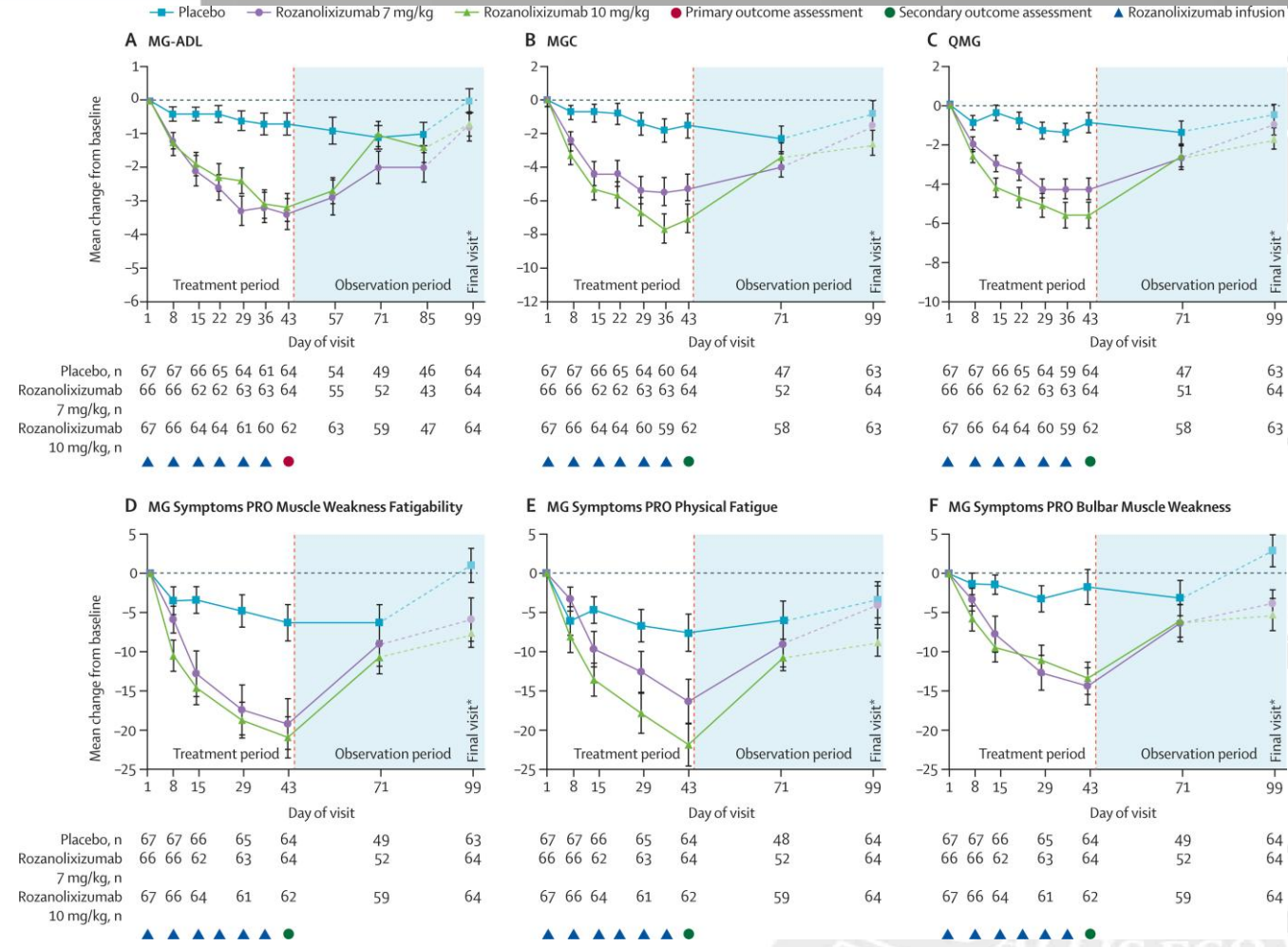
*Vera Bril, Artur Drużdż, Julian Grosskreutz, Ali A Habib, Renato Mantegazza, Sabrina Sacconi, Kimiaki Utsugisawa, John Vissing, Tuan Vu, Marion Boehnlein, Ali Bozorg, Maryam Gayfieva, Bernhard Greve, Franz Woltering, Henry J Kaminski, on behalf of the MG0003 study team**

Summary

Background Generalised myasthenia gravis is a chronic, unpredictable, and debilitating autoimmune disease. *Lancet Neurol* 2023; 22: 383–94



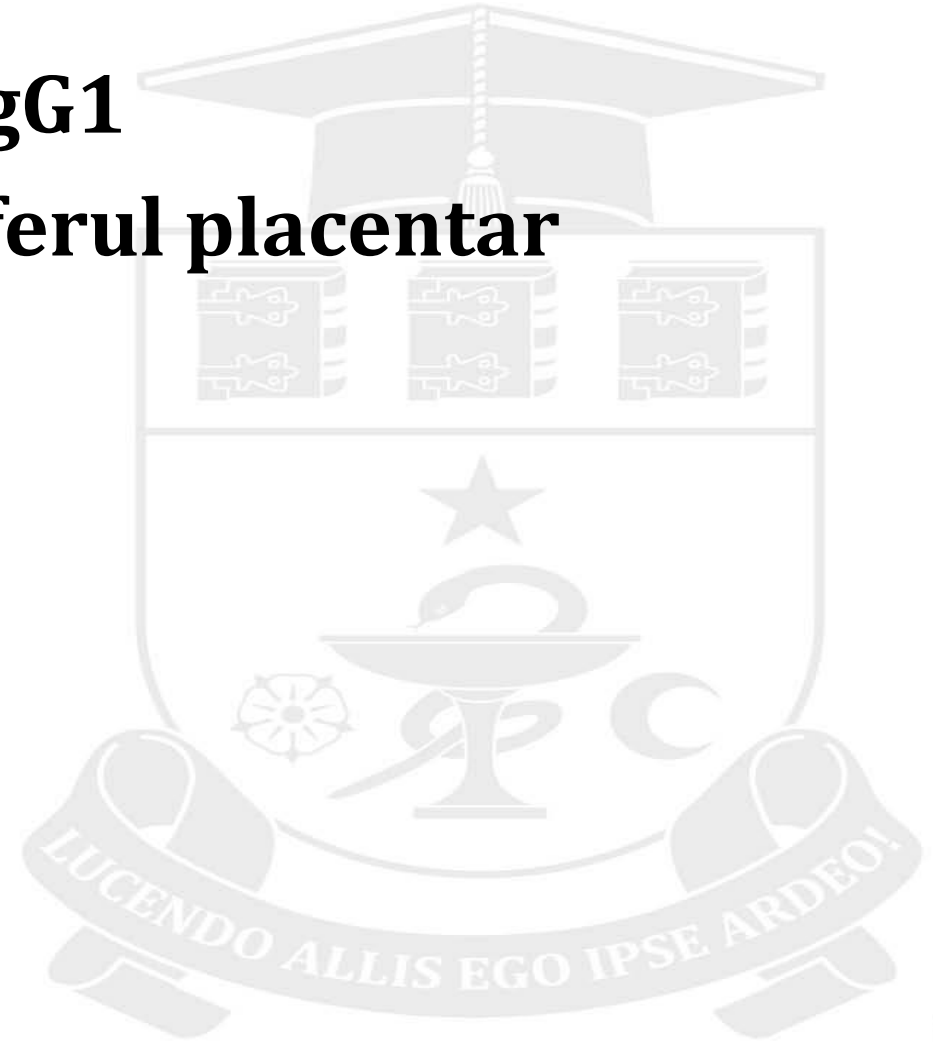
Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study





Inhibitori FcRn: Nipocalimab, Batoclimab

- Anticorp monoclonal uman IgG1
- Practic impermeabil la transferul placentar
- FDA fast track





Terapia imunosupresoare timp tipic până la efectul clinic

Medicamentul	Timpul
Plasmafereza	Zile (1-14)
IVIg	Zile (1-14)
Corticosteroizi	Săptămâni (2-8)
Methotrexate	Luni (2-6)
Mycophenolate	Luni (2-6)
Cyclophosphamide	Luni (2-6)
Azathioprine	Luni (3-18)
Rituximab	Luni
Eculizumab	Luni
Thymectomy	Luni-Ani



Tratamente noi și experimentale

Complement inhibitor

- ◆ Zilucoplan

Neonatal Fc receptor inhibitor

- ◆ Batoclimab, nipocalimab, rozanolixizumab

B-lymphocyte depletion therapy

- ◆ Obinutuzumab, ofatumumab, ublituximab, blinatumomab, inebilizumab

Cytokine inhibitor

- ◆ Satralizumab, tocilizumab

Janus kinase inhibitor

- ◆ Ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib

Proteasome inhibitor

- ◆ Bortezomib

Antisense oligonucleotide against acetylcholinesterase

- ◆ Monarsen

Hematopoietic stem cell transplantation

Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy

Diagnosis and Management of Myasthenia Gravis.

Hehir, Michael; Li, Yuebing; MD, PhD

CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 28(6):1615-1642, December 2022.

DOI: 10.1212/CON.0000000000001161



Tratamente noi și experimentale

- **Niciuna dintre terapiile enumerate nu are dovezi solide care să arate beneficii clinice în MG**
- **Acestea pot fi luate în considerare numai în cazuri foarte selectate, refractare și foarte severe, cu efect nesatisfăcător sau intoleranță la terapiile standard**
- **Tocilizumab are un profil bun de tolerabilitate și poate fi luat în considerare în MG cu simptome refractare severe sau moderat severe.**
- **Cladribina și inebilizumab pot fi luate în considerare în MG severă, refractară**
- **Transplantul de celule stem este recomandat doar pentru MGc refractară la tratament și numai în centrele cu rate scăzute de complicații**



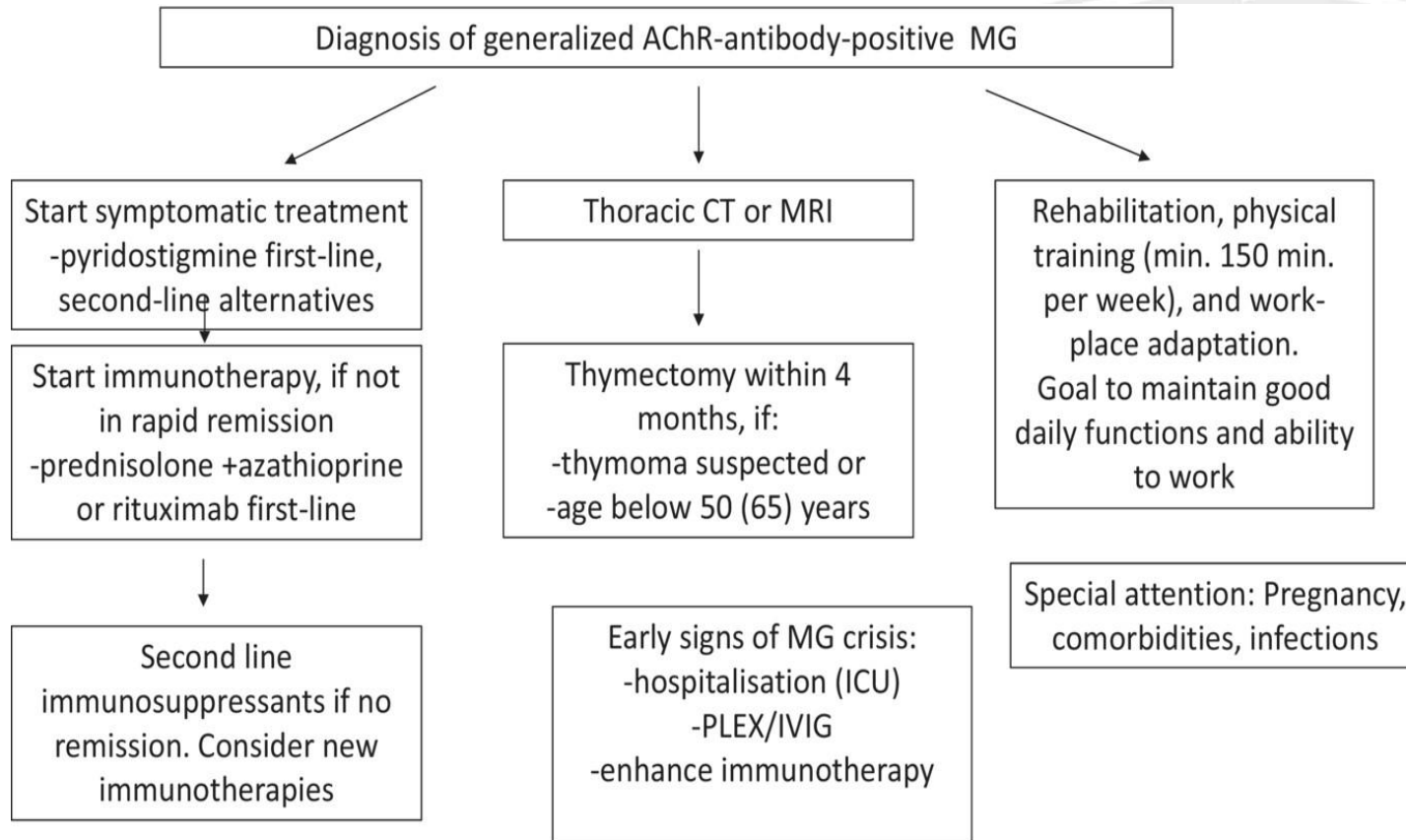
Medicamentele care necesită a fi evitate în MG

Medication	Risk of worsening myasthenia gravis (MG)	Comments
Aminoglycoside antibiotics (eg, gentamycin, amikacin, tobramycin)	Moderate	US Food and Drug Administration (FDA) issued a boxed warning for muscle paralysis; use with caution if no alternative is available
Beta-blockers	Low	May worsen MG; use with caution, especially in myasthenic crisis or postoperative setting
Botulinum toxin	High	Local use of small dose could worsen MG; avoid
Chloroquine and hydroxychloroquine	Low	Rare reports of worsening MG; use with caution
Fluoroquinolones (eg, ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin)	Probably moderate	FDA issued a boxed warning for use in MG; use with caution
Immune checkpoint inhibitors (eg, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, durvalumab, avelumab, dostarlimab, relatlimab)	High	Can cause de novo MG or worsen preexisting MG; use with extreme caution if no alternative, but discontinue if MG worsens
Interferon alfa	Low	May worsen or cause MG; use with caution
Iodinated contrast agent	Low	Rare reports of worsening MG; use with caution
Macrolide antibiotics (eg, azithromycin, clarithromycin, erythromycin)	Probably moderate	May worsen MG; use with caution
Magnesium, IV	High	May worsen MG because of its action on neuromuscular junction; avoid
Penicillamine	High	Can cause MG; avoid
Quinine	Low	Rare reports of worsening MG; use with caution
Statins (eg, atorvastatin, pravastatin, simvastatin)	Low	Rare reports of worsening MG; use with caution
Telethromycin	High	Can cause MG; FDA issued a boxed warning for its use in MG; avoid
Anti-tumor necrosis factor (eg, etanercept, infliximab, adalimumab)	Unclear	Risks of causing or worsening MG are likely low; some patients with MG improve; use with caution

^a Data from Narayanaswami P, et al, Neurology.⁴⁰



Miastenia gravis generalizată cu anticorpi pentru receptorii de acetilcolină: un ghid pentru tratament





Concluzii

Martie 2020

August 2020- septembrie 2025

- Majoritatea persoanelor cu MG se descurcă bine cu tratamentul potrivit (tratamentul trebuie să fie individualizat)
- Mortalitatea a scăzut de la 30% la 3% în 30 de ani (speranța de viață aproape normală)
- Remisiunea poate fi obținută în 80% în câteva luni



Studiu

Dr. Ana-Maria Bubuio

- ” Heterogenitatea clinică și imunologică a Miasteniei Gravis: studiu comparativ al subtipurilor cu debut precoce și tardiv”.

JOURNAL of MEDICINE and LIFE

JML | REVIEW

The epidemiology of myasthenia gravis

Ana-Maria Bubuio¹ , Aigerim Kudebayeva² , Saule Turuspekova³ , Vitalie Lisnic^{1*} , Maurizio Angelo Leone⁴ 

Author Affiliations:

1. Department of Neurology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy Chisinau, the Republic of Moldova
2. Department of Neurology, Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Kazakhstan
3. Department of Nervous Diseases with course of Neurosurgery, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan
4. Neurology Unit, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italy

* Corresponding Author:

Vitalie Lisnic, MD, PhD, Professor,
Department of Neurology,
Nicolae Testemitanu State
University of Medicine and
Pharmacy, 2 Korolenko str.,
MD – 2028, Chisinau, the
Republic of Moldova.
Fax: +373-022737200
Phone: +373-79456641
E-mail: vitalie.lisnic@usmf.md

Citații

Scopus – 77

Google Scholar - 225



MYASTHENIC CRISIS

WARNING SIGNS FOR RESPIRATORY FAILURE

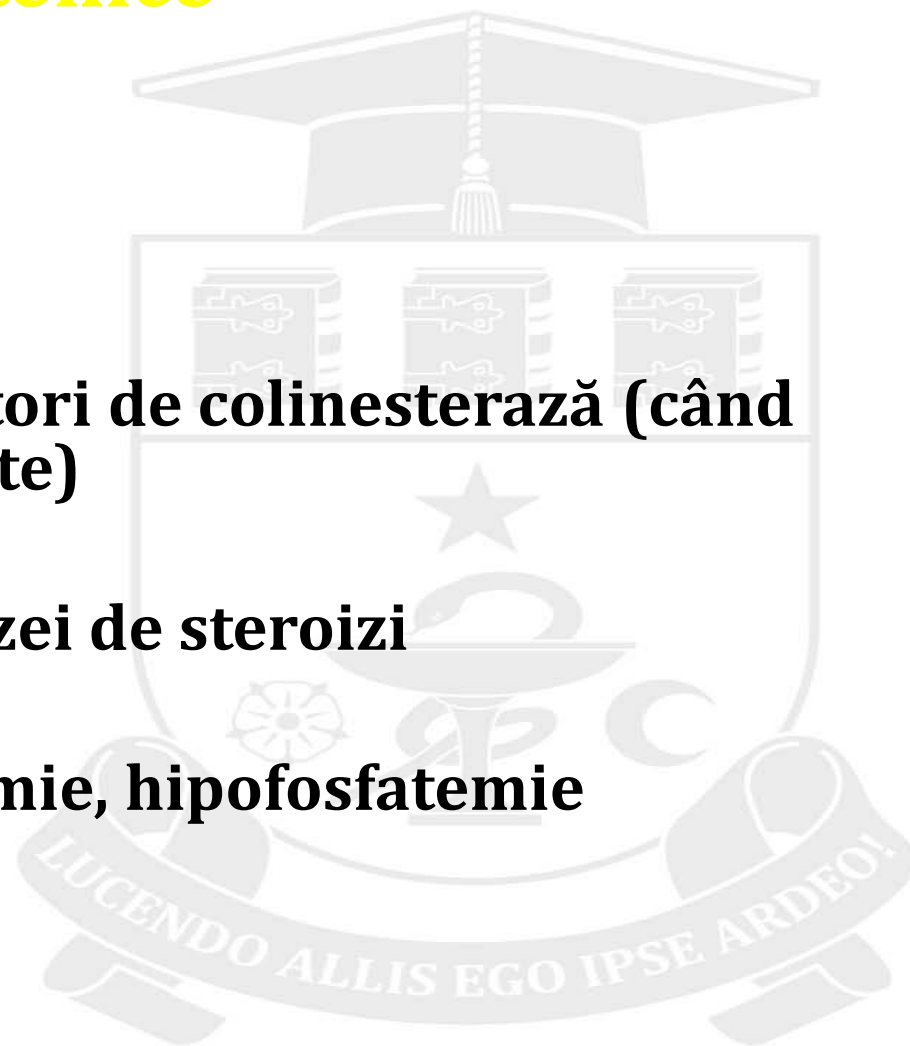
ONE OR SEVERAL OF THESE SIGNS MAY BE PRESENT:

- 1. Inability to swallow secretions**
- 2. Dyspnea**
- 3. Orthopnea**
- 4. Anarthria**
- 5. Inability to erect head or trunc**
- 6. Arterial oxygen low
(85 - 90 % oxygen saturation at room air)**



Factori care agravează slăbiciunea în miastenia gravis și pot declanșa crize miastenice

- **Infecții**
- **Stres — traumatisme, postoperator**
- **Întreruperea tratamentului cu inhibitori de colinesterază (când simptomele nu sunt complet controlate)**
- **Introducerea rapidă sau creșterea dozei de steroizi**
- **Dezechilibru electrolitic — hipokaliemie, hipofosfatemie**
- **Anemie**

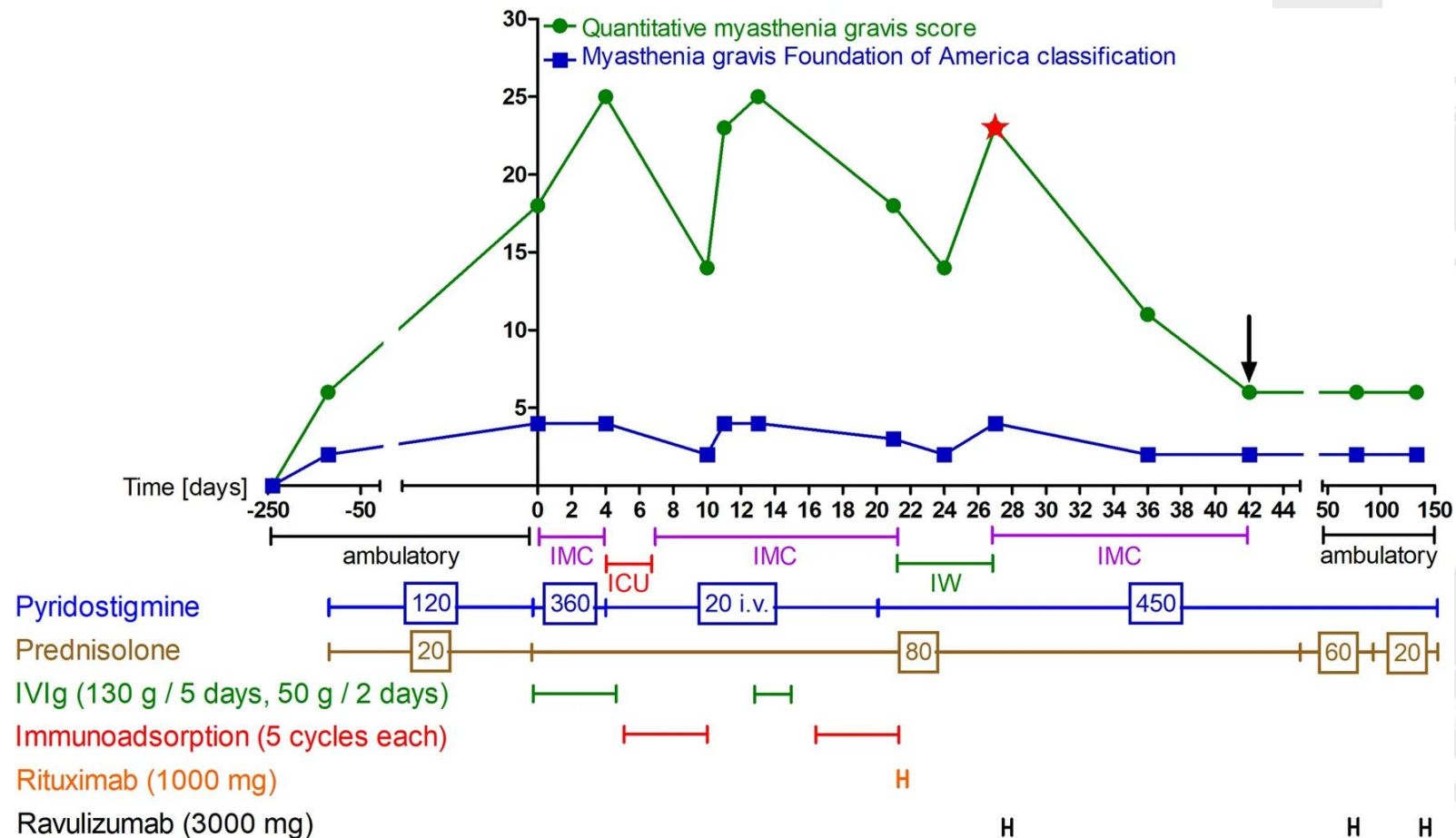




Ravulizumab in myasthenic crisis: the first case report

Franz Felix Konen¹ · Konstantin Fritz Jendretzky¹ · Dominica Ratuszny¹ · Ramona Schuppner¹ · Kurt-Wolfram Sühs¹ · Marc Pawlitzki² · Tobias Ruck² · Sven G. Meuth² · Thomas Skripuletz¹

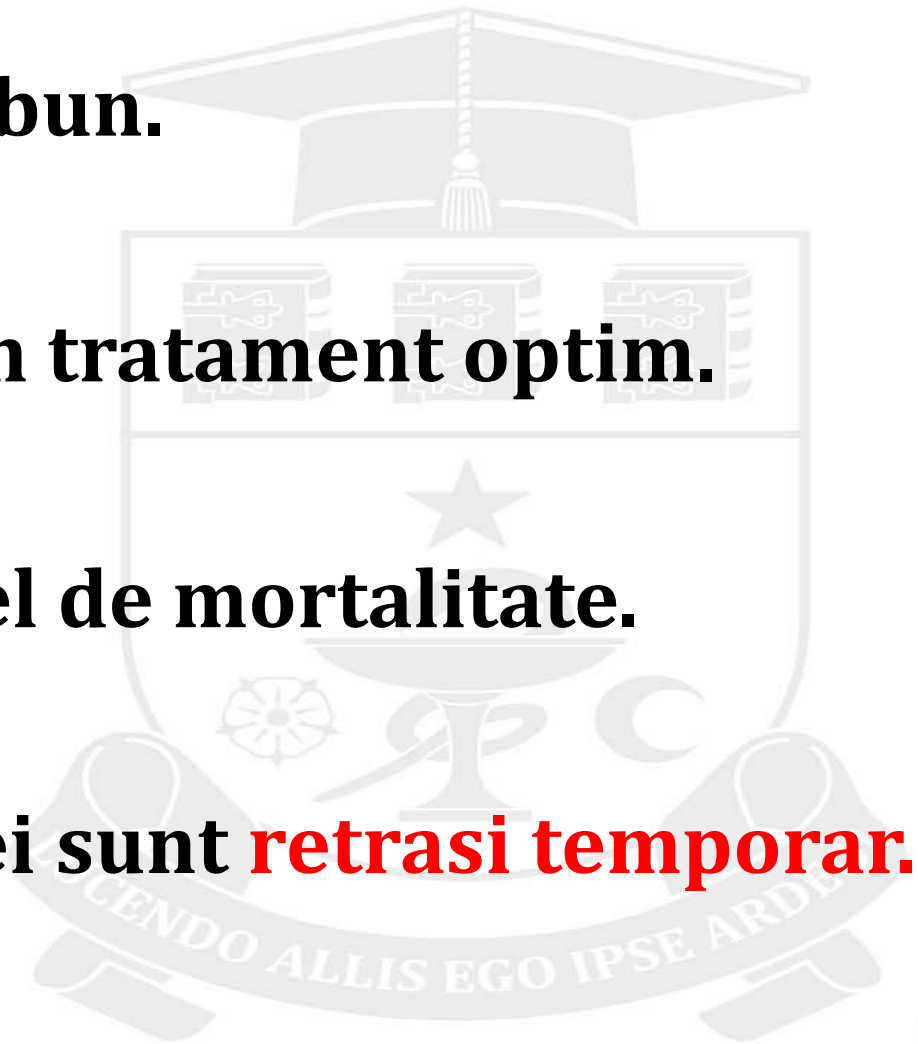
Received: 28 December 2023 / Revised: 29 January 2024 / Accepted: 31 January 2024
© The Author(s) 2024





Exacerbări severe ale MG

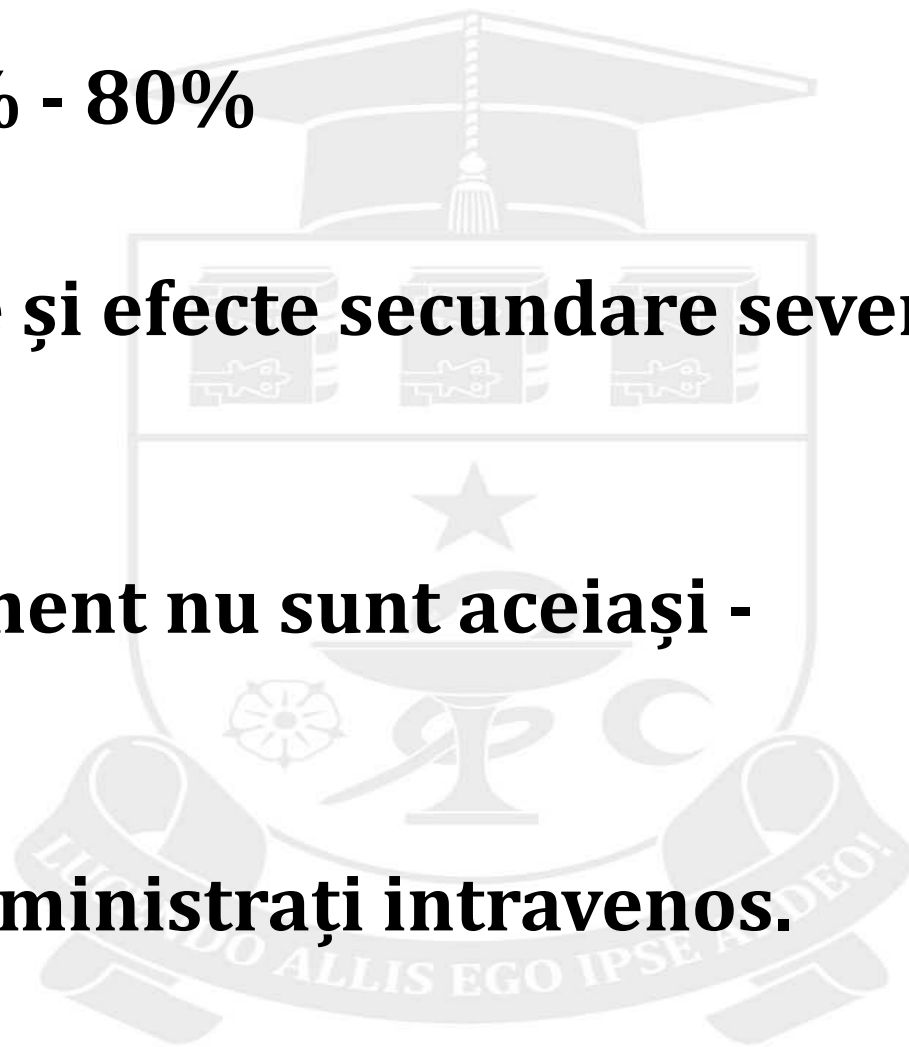
- Prognosticul este, în general, bun.
- Pacienții se recuperează cu un tratament optim.
- Nu trebuie acceptată niciun fel de mortalitate.
- Inhibitorii acetilcolinesterazei sunt **retrasi temporar**.





Exacerbări severe ale MG

- **IVIg și PE - îmbunătățire în 70% - 80%**
- **PE este puțin mai rapid, dar are și efecte secundare severe mai frecvente.**
- **Pacienții care răspund la tratament nu sunt aceiași - tratamente în secvență.**
- **Corticosteroizi în doze mari, administrați intravenos.**





Tratament nou și experimental

Complement inhibitor

- ◆ Zilucoplan

Neonatal Fc receptor inhibitor

- ◆ Batoclimab, nipocalimab, rozanolixizumab

B-lymphocyte depletion therapy

- ◆ Obinutuzumab, ofatumumab, ublituximab, blinatumomab, inebilizumab

Cytokine inhibitor

- ◆ Satralizumab, tocilizumab

Janus kinase inhibitor

- ◆ Ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib

Proteasome inhibitor

- ◆ Bortezomib

Antisense oligonucleotide against acetylcholinesterase

- ◆ Monarsen

Hematopoietic stem cell transplantation

Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy

Diagnosis and Management of Myasthenia Gravis.

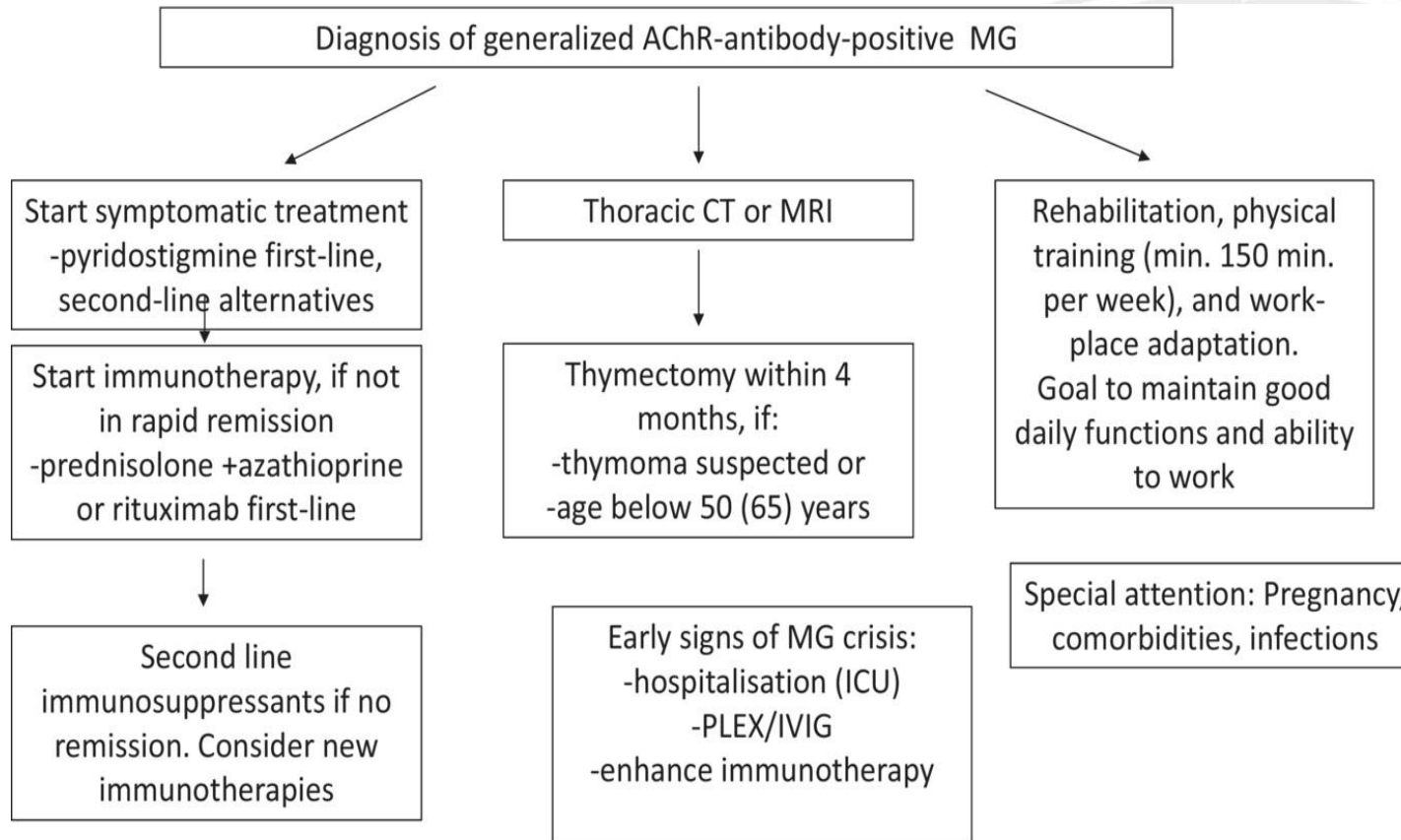
Hehir, Michael; Li, Yuebing; MD, PhD

CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 28(6):1615-1642, December 2022.

DOI: 10.1212/CON.0000000000001161



Miastenia gravis generalizată cu anticorpi împotriva receptorilor acetilcolinei: Ghid pentru tratament





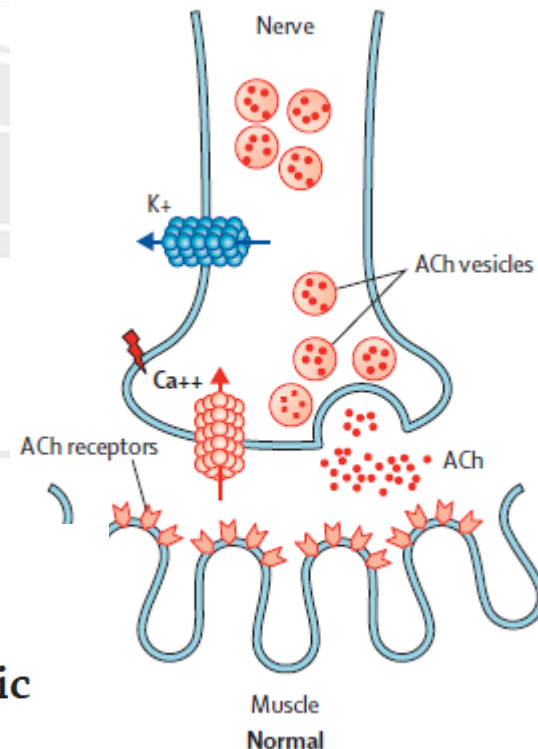
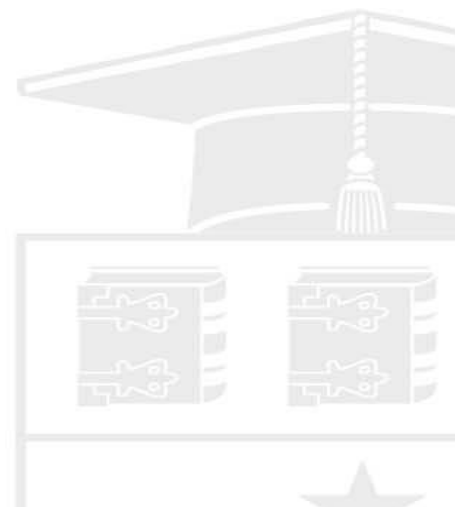
Sindroame paraneoplazice

- **Un set de simptome sau afecțiuni care apar la pacienții cu cancer, care nu sunt cauzate direct de masa tumorală sau de metastazele acesteia.**
- **În schimb, aceste sindroame sunt cauzate de substanțe (cum ar fi hormoni, proteine sau anticorpi) produse de tumoră sau de răspunsul organismului la tumoră.**
- **Varietate de manifestări clinice.**



Sindromul miastenic Lambert-Eaton(LEMS)

- Boală autoimună rară.
- Afectează eliberarea presinaptică de ACh, indusă de anticorpi împotriva VGCC – canale de calciu dependente de voltaj.
- Prevalență 3-4 la 1 mili



Case Reports > [BMJ Case Rep. 2025 Mar 5;18\(3\):e264472. doi: 10.1136/bcr-2024-264472.](https://doi.org/10.1136/bcr-2024-264472)

Atypical presentation of Lambert-Eaton myasthenic syndrome associated with oesophageal squamous cell carcinoma

Ana-Maria Bubuioc¹, Aurelia Gagiuc^{2 3}, Lidia Cojocaru³, Vitalie Lisnic^{2 3}

Affiliations + expand

PMID: 40044483 DOI: [10.1136/bcr-2024-264472](https://doi.org/10.1136/bcr-2024-264472)

Abstract

Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) is a rare neuromuscular junction (NMJ) disorder which is associated with either neuroendocrine carcinoma or lymphoma. In both forms, auto-antibodies target





Indicii clinici



J. Newsom-Davis , 1988

Triada

- Slăbiciune proximală în membre
 - Hiporeflexie sau areflexie
 - Disautonomie colinergică (uscăciune în gură, impotență, constipații, hipotensiune ortostatică)
-
- Fatigabilitate
 - Înviorare tranzitorie a reflexelor după exerciții



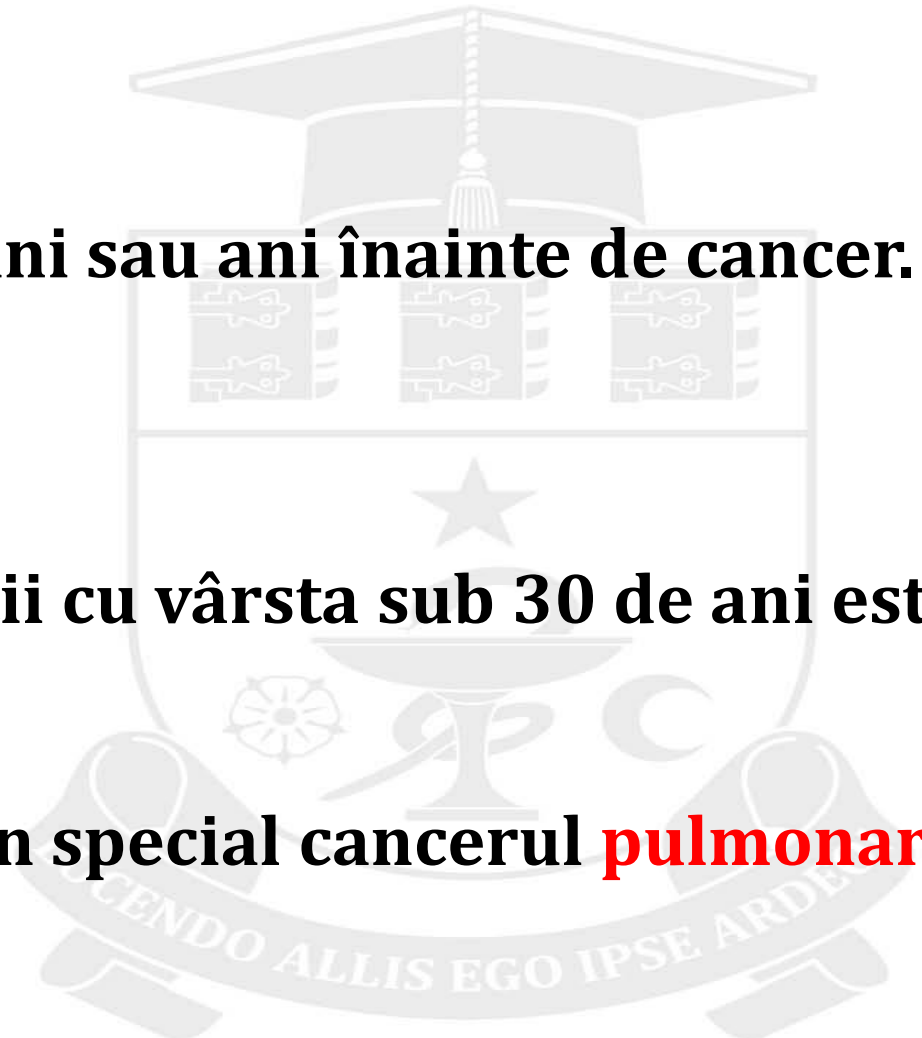
Categorii

- **Paraneoplazic (P-LEMS)**
- **Non-paraneoplazic (NP-LEMS)**
- **Nu există diferențe clinice sau electrofiziologice între P-LEMS și NP-LEMS.**
- **50% dintre pacienții cu LEMS au cancer sau îl vor dezvolta în decurs de 2 ani.**



Paraneoplazic (P-LEMS)

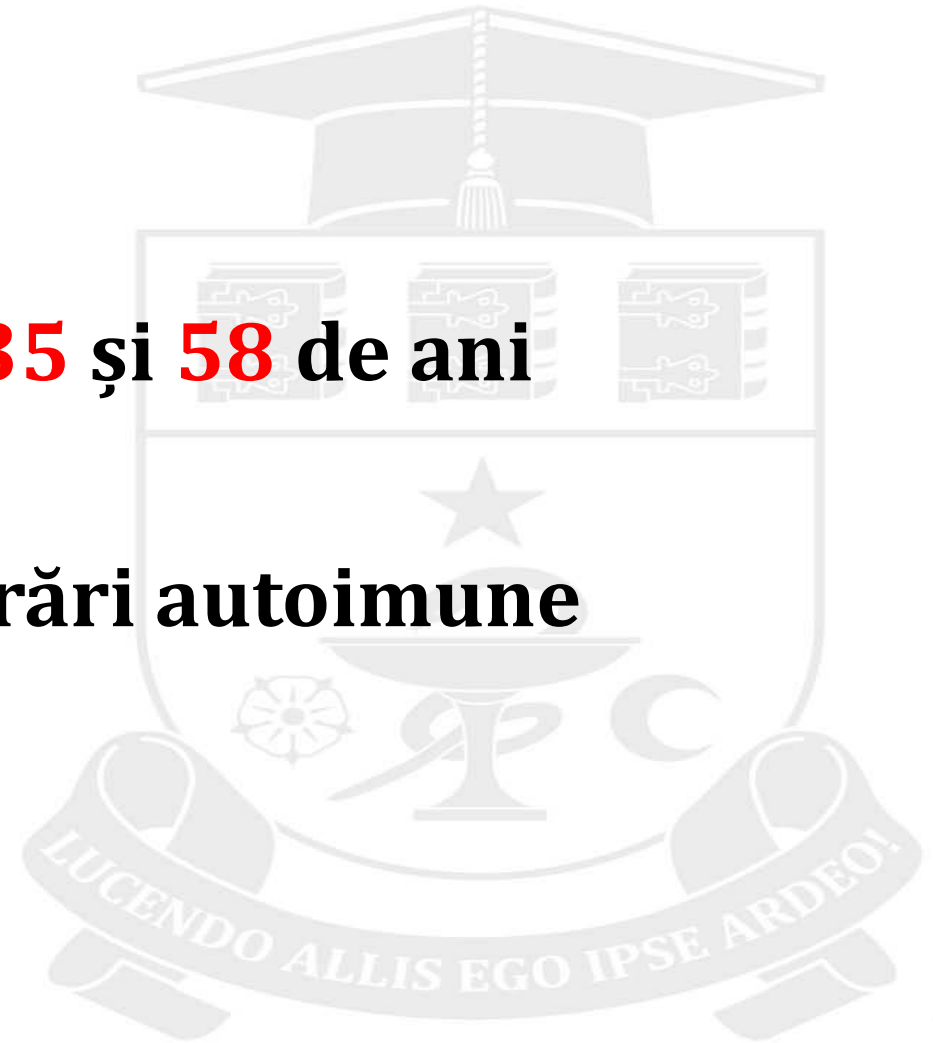
- Este mai frecvent la bărbați.
- LEMS este diagnosticat cu câteva luni sau ani înainte de cancer.
- Vârsta medie P-LEMS – 58 de ani.
- Probabilitatea de cancer la pacienții cu vârsta sub 30 de ani este mică.
- **Fumatul** – un factor de risc major, în special cancerul **pulmonar** cu celule mici asociat cu P-LEMS.





Non-paraneoplazic (NP-LEMS)

- Este mai frecventă la femei
- La toate vârstele – 2 vârfuri: **35** și **58** de ani
- Adesea asociată cu alte tulburări autoimune





Distribuția slăbiciunii

Mușchii proximali ai picioarelor, ceea ce duce la tulburări de mers / apraxie falsă dificultate în a se ridica de pe scaun sau a urca scările.

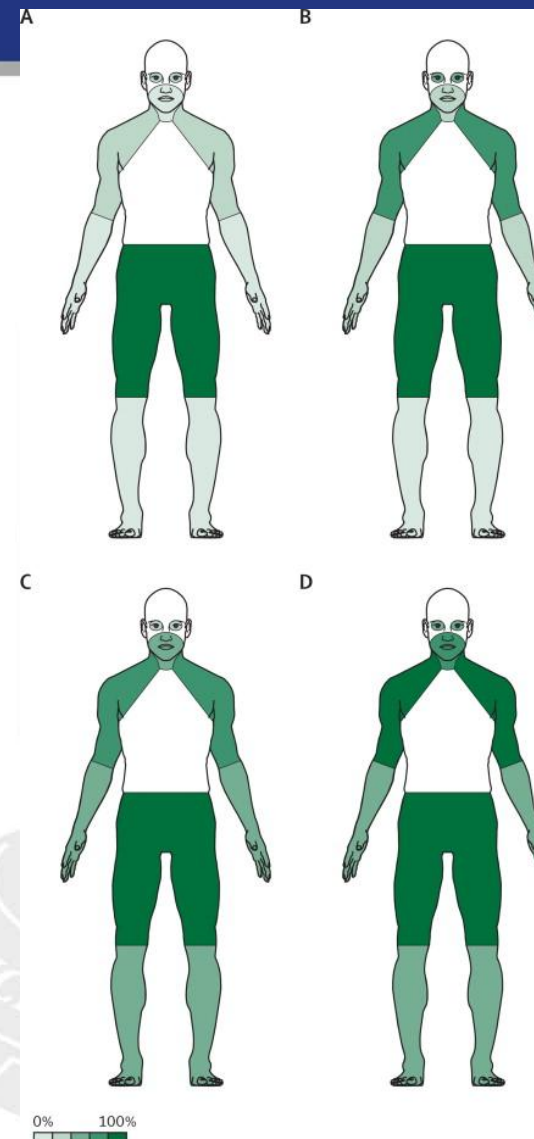
Slăbiciunea se răspândește de obicei de la membrele inferioare la cele superioare (de la caudal la cranial) și de la mușchii proximali la cei distali

Frecvența la 3 și 12 luni

A, B – P-LEMS

C, D – NP – LEMS

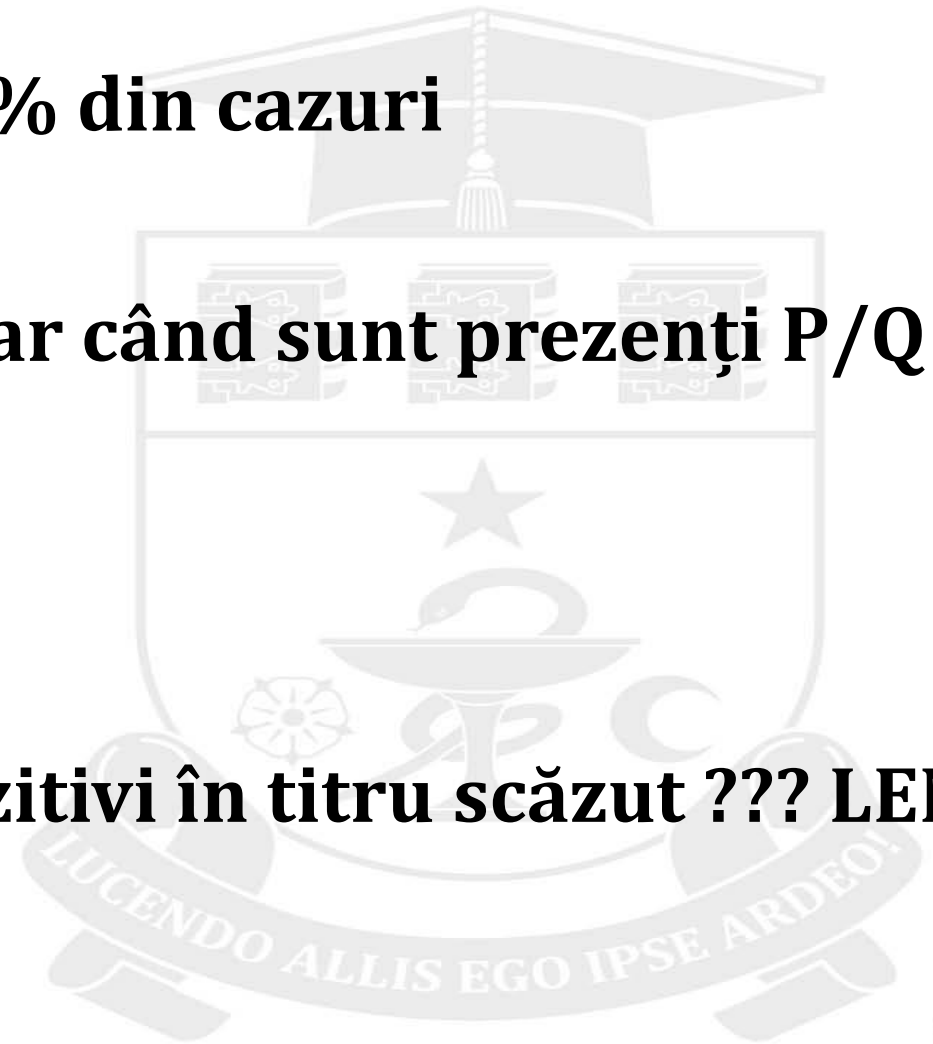
M Titulaer, B Lang, J Verschuuren Lancet Neurol 2011; 10: 1098–107





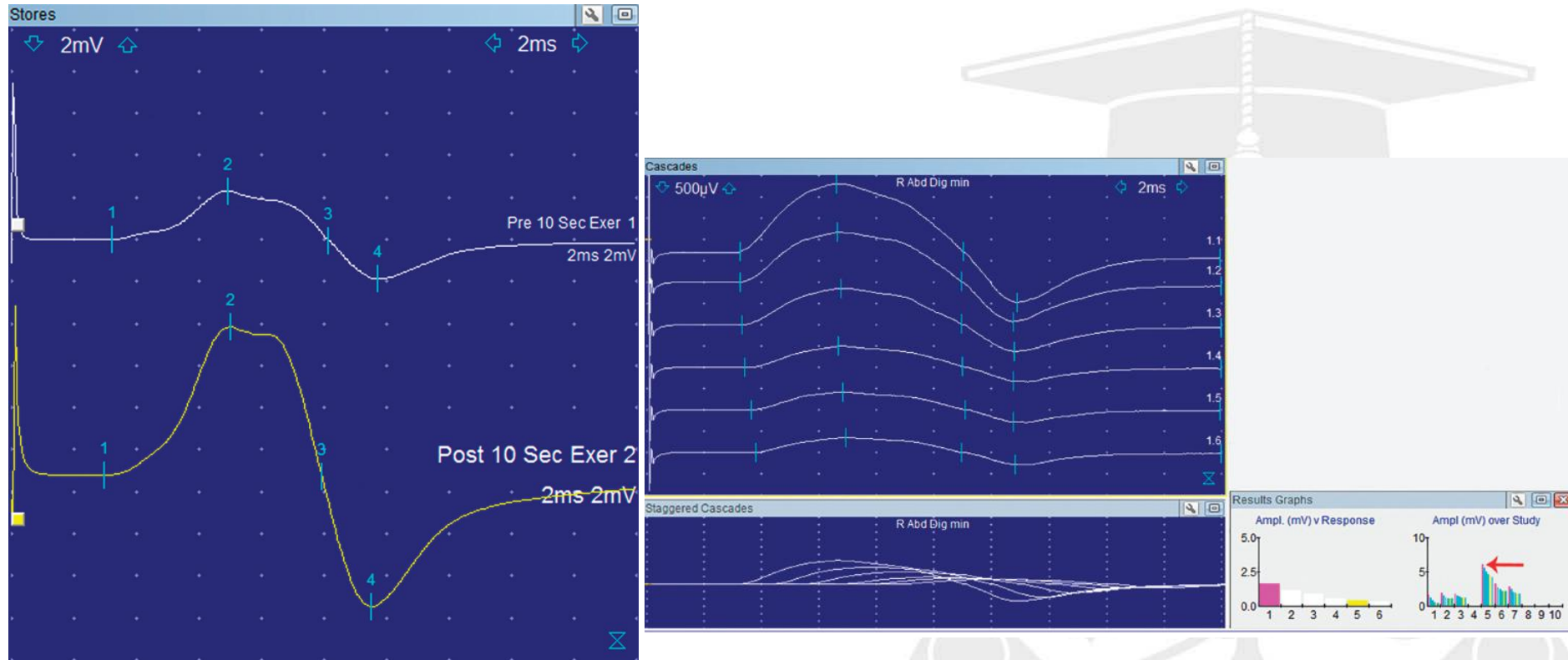
Serologia autoanticorpilor

- Anticorpi VGCC de tip P/Q > 90% din cazuri
- Tip N – în 30-40% din cazuri, dar când sunt prezenți P/Q
- Aproape 100% în P-LEMS
- NB. Detectarea anticorpilor pozitivi în titru scăzut ??? LEMS fără tablou clinic, RNS





EMG

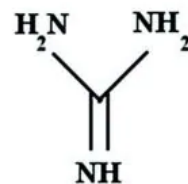


Amplitudine facilitată după exercițiu

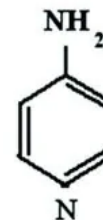


Tratamentul

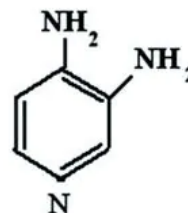
- Tratament simptomatic (guanidină, în 2018 FDA a aprobat **Amifampridina** – 3,4 diaminopiridină fosfat (3,4 DAP))
- Imunoterapie
- Terapie împotriva cancerului (prioritară)



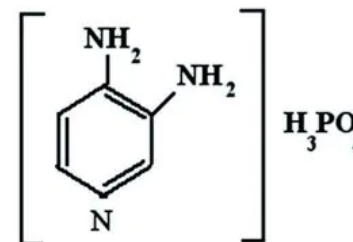
Guanidine



4-aminopyridine



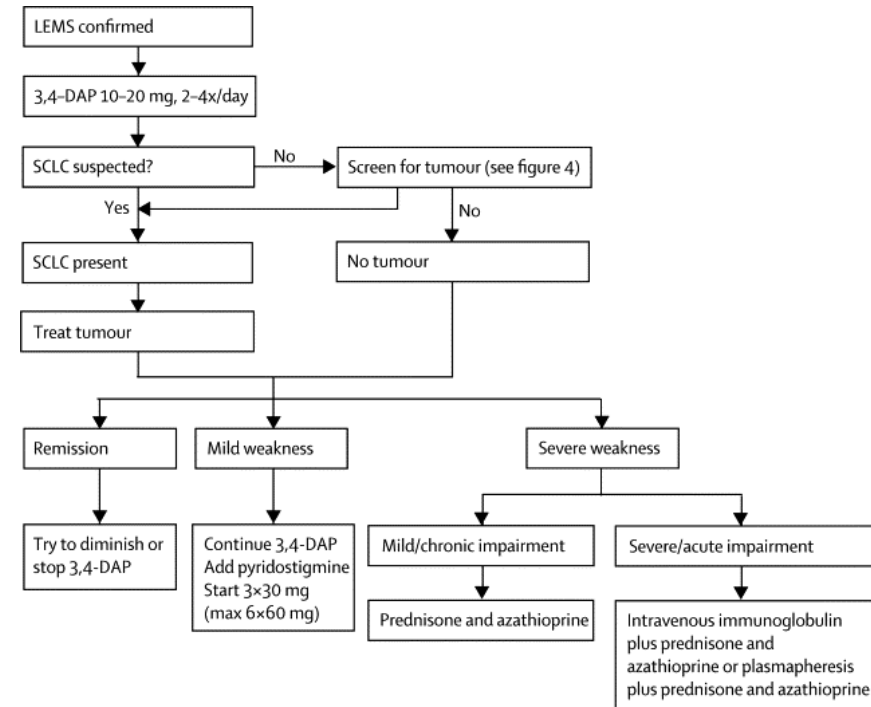
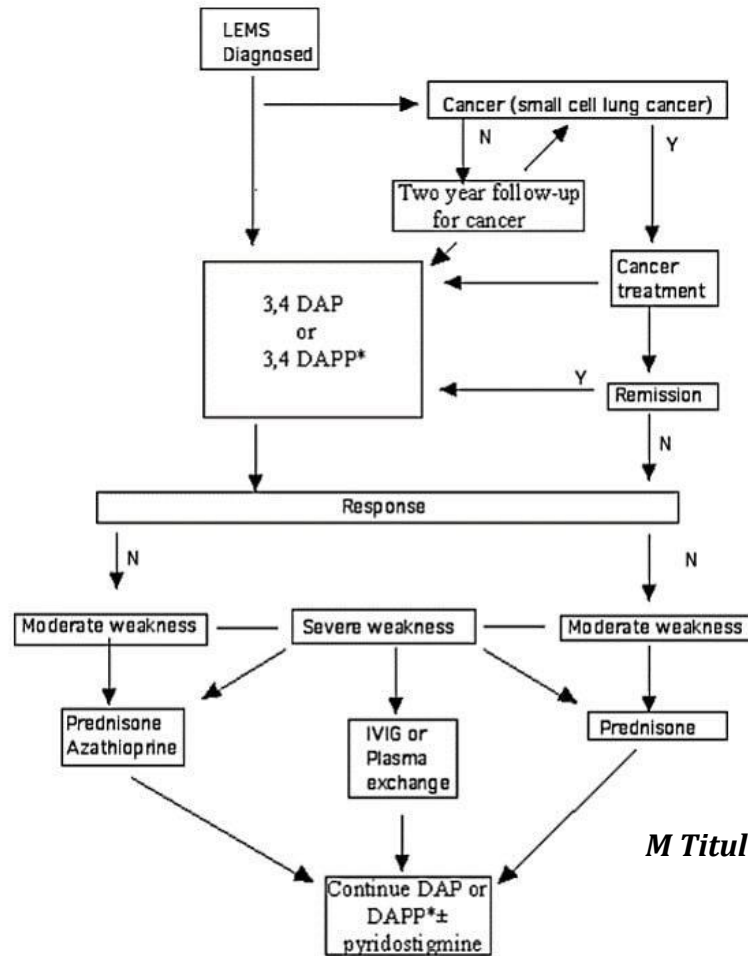
3,4-diaminopyridine
base



3,4-diaminopyridine
phosphate



Algoritmul de tratament pentru LEMS



M Titulaer, B Lang, J Verschuuren Lancet Neurol 2011; 10: 1098-107

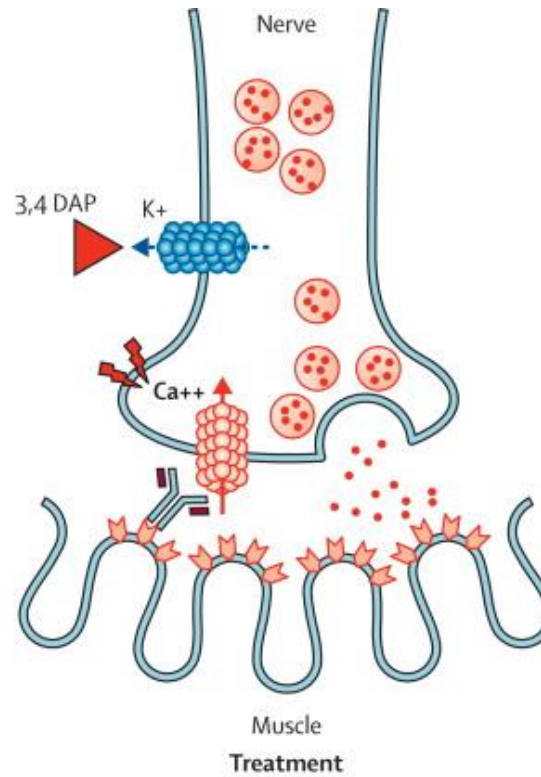


Relația cu SCLC

- **50% din cazurile de LEMS sunt asociate cu afecțiuni maligne, cel mai frecvent SCLC.**
- **SCLC – carcinom pulmonar asociat fumatului, cu caracteristici neuroendocrine.**
- **Alte afecțiuni maligne: cancer pulmonar cu celule non-mici, carcinom de prostată, timom, tulburări limfoproliferative.**
- **Manifestările LEMS preced identificarea cancerului.**



Tratament cu 3,4-diaminopiridină



3,4 DAP blochează efluxul ionilor de potasiu, prelungind durata depolarizării, ceea ce menține canalele de Ca afectate deschise mai mult timp, crescând influxul de ioni Ca, îmbunătățind capacitatea veziculelor ACh de a fuziona și de a elibera Ach.



Thank you!

USMF "Nicolae Testemitanu"



INN "Diomid Gherman"



LEGENDO ALLIS EGO IPSE ARDEO!