

**/MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Facultatea de Medicină

Catedra de neurologie nr.1

MIASTENIA GRAVIS

*Recomandări metodice pentru lucrări practice și seminare
pentru studenții anului IV, Facultatea de Medicină*

Chișinău

2024

0

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Facultatea de Medicină

Catedra de neurologie nr.1

MIASTENIA GRAVIS

*Recomandări metodice pentru lucrări practice și seminare
pentru studenții anului IV, Facultatea de Medicină*

Chișinău
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2024

CZU: 616.831(076.5)

M 64

Aprobat la Consiliul de Management al Calității al USMF
proces verbal nr.4 din 02.02 2022

Sub redacția:

Mihail GAVRILIUC, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Autori:

Vitalie LISNIC, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Marina SANGHELI, dr. șt. med., conferențiar universitar

Dorina TCACI, medic neurolog

Ana-Maria BUBUIOC, medic-neurolog

Recenzenți:

Oleg PASCAL, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Elena MANOLE, dr. șt. med., conferențiar universitar

Redactor: *În redacția autorilor*

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII
DIN REPUBLICA MOLDOVA

Miastenia gravis: Recomandări metodice pentru lucrări practice și
seminare pentru studenții anului 4, Facultatea de Medicină / Vitalie Lisnic,
Marina Sangheli, Dorina Tcaci, Ana-Maria Bubuioc ; sub redacția: Mihail
Gavriliuc; Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat
de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Facultatea de Medicină,
Catedra de neurologie nr. 1. – Chișinău: CEP *Medicina*, 2024. – 36 p.

Aut. indicați pe verso f. de tit. – Referințe bibliogr.: p. 35. – În red. aut. –
50 ex.

ISBN 978-9975-82-358-6.

616.831(076.5)

M 64

ISBN 978-9975-82-358-6.

© CEP *Medicina*, 2024

© M. Gavriiliuc, V. Lisnic, M. Sangheli, ș.a., 2024

CUPRINS

Introducere	4
Abrevieri	5
Scopul lucrării practice/seminarului	6
Întrebări pentru pregătirea individuală	6
Modalitatea efectuării lucrării practice și seminarului	6
Finalități de studiu	6
Repere teoretice ale miasteniei gravis	7
I. Introducere	7
II. Epidemiologie	7
III. Fiziologia transmiterii neuromusculare.....	8
IV. Patofiziologie	9
V. Tabloul clinic	10
VI. Diagnosticul miasteniei gravis	18
VII. Diagnosticul diferențial	21
VIII. Tratamentul simptomatic și imunosupresor în miastenia gravis	25
IX. Pronosticul	31
Probleme de situație	31
Teste de autoevaluare și autocontrol	33
Bibliografie	35

Introducere

Miastenia gravis (MG) este un prototip atât al patologiilor joncțiunii neuromusculare, cât și al maladiilor autoimune, care a fost definită ca entitate clinică cu mai mult de un secol în urmă. Până în anul 1934 nu a existat un tratament eficient pentru MG, iar mortalitatea atingea extreme de 60 %, argumentând calificativul „*gravis*”.

Cu oportunitățile terapeutice de astăzi, „*gravis*” este un termen înșelător. Pentru marea majoritate a pacienților cu diagnosticul stabilit, limitările funcționale ar trebui să fie minime sau moderate, iar mortalitatea crescută a pacienților cu MG este inadmisibilă.

Din motivul eterogenității clinice a MG, pacientul cu miastenie este frecvent subiectul unui proces îndelungat de diagnostic și victima diagnosticului eronat. Acest fapt motivează necesitatea studierii MG și cunoașterii riscurilor asociate cu managementul pacientului miastenic de către medicii diferitor specialități.

Deși mecanismele de bază ale bolii sunt bine conturate în prezent, particularitățile miasteniei gravis continuă să genereze multiple întrebări care motivează progresul științific la acest capitol. Numărul publicațiilor dedicate miasteniei a crescut considerabil în ultimii ani. Au fost descrise mecanisme fiziopatologice și metode de diagnostic noi, s-au majorat opțiunile de tratament.

În lucrarea actuală, autorii își propun efectuarea unei sinteze a acestor actualizări.

Abrevieri

Ac	- Anticorp
Ac anti-AchR	- Anticorp anti-receptor pentru acetilcolină
Ach	- Acetilcolină
AchR	- Receptor pentru acetilcolina (<i>Acetylcholine receptor</i>)
Ag	- Antigen
EMG	- Electromiografie
FDA	- Administrația alimentelor și medicamentelor (<i>Food and Drug Administration</i>)
IgIV	- Immunoglobulină intravenoasă
IRM	- Imagerie prin rezonanță magnetică
JNM	- Joncțiune neuromusculară
KCNA4	- Subfamilie A membru 4 a canalelor de potasiu voltaj-dependente (<i>Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily A Member 4</i>)
LDL	- Lipoproteine cu densitate scăzută (<i>Low-density lipoprotein</i>)
LRP4	- Proteina 4 legată de receptorul LDL (<i>Low-density lipoprotein receptor-related protein 4</i>)
MG	- Miastenia gravis
MGFA	- Fundația Americană pentru miastenia gravis (<i>The Myasthenia Gravis Foundation of America</i>)
MuSK	- Tirozinkinaza musculară specifică (<i>Muscle-specific tyrosine kinase</i>)
PAMC	- Potențial de acțiune muscular compus
SLA	- Scleroza laterală amiotrofică

Scopul lucrării practice/seminarului: Studiul particularităților anatomofiziologice ale joncțiunii neuromusculare. Însușirea manifestărilor clinice, metodelor de diagnostic paraclinice și principiilor de tratament ale miasteniei gravis.

Durata lucrării practice/ seminarului: 60 minute.

Întrebări pentru pregătirea individuală

1. Definiția miasteniei gravis.
2. Mecanismele fiziopatogenetice în miastenia gravis.
3. Manifestările clinice ale miasteniei gravis.
4. Diagnosticul miasteniei gravis.
5. Principiile de tratament în miastenia gravis.
6. Criza miastenică.
7. Tratamentul de urgență al crizei miastenice.

Literatura recomandată: A: 1, 2, 3, 4 B: 1, 2, 3.

Modalitatea efectuării lucrării practice și seminarului

Nr. d/o	Compartimentul lucrării practice	Durata (min)
1.	Prezentarea temei și planului lucrării practice.	2
2.	Răspuns la întrebările studenților, explicații suplimentare.	3
3.	Discutarea reperelor teoretice ale temei și verificarea gradului de însușire a subiectelor acesteia.	15
4.	Demonstrarea de către profesor a unui pacient cu miastenia gravis.	10
5.	Lucrul în pereche al studenților de însușire unul pe altul a dexterităților manuale la temă, în sala de studii, sub supravegherea și îndrumarea profesorului.	10
6.	Lucrul studenților cu pacienții în saloane sub supravegherea profesorului.	15
7.	Demonstrarea și discutarea investigațiilor suplimentare la tema discutată (EMG, analize imunologice: Ac anti-AchR, Ac anti-MuSK în sânge).	3
8.	Bilanț: profesorul răspunde la întrebări, apreciază și comentează gradul de activitate a fiecărui student.	2

Finalități de studiu

- să definească miastenia gravis
- să explice patogenia în miastenia gravis cu anticorpi anti-AchR și anti-MuSK
- să descrie tabloul clinic în miastenia gravis
- să interpreteze testele electrofiziologice în miastenia gravis (*EMG decrement*)

- să definească criza miastenică și criza colinergică
- să cunoască principiile de tratament în miastenia gravis

Repere teoretice ale miasteniei gravis

I. Introducere

Miastenia gravis (MG) este cea mai frecventă afecțiune a joncțiunii neuromusculare; este o maladie autoimună cu anticorpi (Ac) direcționați față de elementele structurale ale membranei postsinaptice. Primul și cel mai frecvent Ac depistat este anticorpii anti-receptor pentru acetilcolină (Ac anti-AchR), mai recent fiind descoperiți și anticorpii împotriva tirozinkinazei musculare specifice (Ac anti-MuSK) și Ac față de proteina 4 legată de receptorul LDL (LRP4). Sunt cazuri în care nu poate fi identificat un Ac, acestea fiind descrise ca „seronegative”, dar și în aceste cazuri există mecanismul autoimun, doar că ținta atacului ar fi proteinele postsinaptice încă neidentificate.

Maladia este eterogenă în ceea ce privește vârsta de debut, severitatea implicării unor grupuri musculare specifice și modificările timice. Semnul distinctiv al afecțiunii este slăbiciunea musculară.

Diagnosticul clinic este susținut de depistarea autoanticorpilor serici, alături de modificările examenului electrofiziologic.

Majoritatea cazurilor răspund la inhibitorii acetilcolinesterazei și medicamentele imunosupresoare. Timectomia poate fi de ajutor la pacienții tineri.

II. Epidemiologie

Incidența anuală a MG este 2,5-20 persoane per 1.000.000 populație. Patologia poate debuta la orice vârstă, însă vârfurile se observă în decadele a 3-a și a 6-a de viață. La aproximativ 24 % din pacienți, MG debutează în copilărie sau adolescență.

Boala are o repartiție bimodală ce ține de vârstă: MG cu apariție timpurie până la 40 de ani afectează mai des femeile (raport femei/bărbați 3:2), pe când instalarea tardivă afectează în măsură egală ambele sexe. Odată cu îmbunătățirea diagnosticului și calității vieții pacienților cu MG, prevalența este în creștere, în special la vârstnici.

III. Fiziologia transmiterii neuromusculare

Joncțiunea neuromusculară este o sinapsă chimică cu grosimea de 100 nm formată între porțiunea terminală a nervului motor și mușchiul striat. Terminațiunile presinaptice ale nervului motor conțin vezicule sinaptice, fiecare având până la 10.000 de molecule de acetilcolină (ACh). Ca răspuns la acțiunea stimulului motor (potențialul de acțiune) are loc fuzionarea membranei veziculelor cu membrana presinaptică și eliberarea conținutului de molecule de acetilcolină în fanta sinaptică (exocitoză). Procesul este mediat de ionii de Ca^{++} .

Cea mai mare parte a moleculelor de acetilcolină eliberate vor ocupa receptorii nicotiniici pentru acetilcolină, situați pe crestele membranei postsinaptice, cu deschiderea tranzitorie a canalelor cationice intrinseci și depolarizarea membranei musculare. Atunci când sunt eliberate multiple vezicule simultan și pragul critic este atins, se formează potențialul plăcuței motorii. Numărul de vezicule eliberate sub acțiunea unui impuls nervos este aproximativ de la 50 până la 300, și este numit cuantă. Ca răspuns la potențialul plăcuței motorii, canalele de Na^+ postsinaptice voltaj dependente se deschid, declanșând potențialul de acțiune. Potențialul de acțiune muscular duce la eliberarea ionilor de calciu din reticulul sarcoplasmatic, care se leagă de troponina C, cu activarea contracției musculare actin-miozin mediată.

O transmitere neuromusculară rapidă și efectivă depinde de gruparea receptorilor pentru acetilcolină la nivelul membranei postsinaptice, care depinde de rapsină și alte proteine cum ar fi MuSK și DOQ7 (*Downstream of kinase 7*).

Odata ce potențialul de acțiune este transmis, canalele de K^+ voltaj-dependente presinaptice se deschid cauzând repolarizarea membranei la nivelul de repaos. Excesul de acetilcolină în fanta sinaptică este înlăturat prin acțiunea acetilcolinesterazei, ancorată în spațiul sinaptic de colagenul – Q.

Amplitudinea potențialului plăcuței motorii, de obicei, depășește pragul de activare a canalelor de Na^+ voltaj-dependente cu formarea potențialului de acțiune, acest fenomen numindu-se factor de siguranță (*cantitatea*

de neurotransmițător eliberată sub acțiunea unui implus nervos este mai mare decât cantitatea necesară pentru a declanșa un potențial de acțiune pe fibra musculară). Factorul de siguranță este redus în eliberarea presinaptică insuficientă de Ach (ex. sindromul miastenic Lambert-Eaton), prezența Ac față de proteinele membranei postsinaptice (miastenia gravis), precum și în mutații ale proteinelor joncțiunii neuromusculare (sindroamele miastenice congenitale).

Receptorul nicotinic pentru acetilcolină este format din 5 subunități proteice cu proprietăți și greutatea moleculare diferite, notate cu literele grecești: alfa (α), beta (β), gama (γ), delta (δ) și epsilon (ϵ). Receptorul are o formă cilindrică, cele 5 subunități delimitând în interior un canal ionic ligant-dependent. Principala porțiune imunogenică a receptorului nicotinic este subunitatea alfa.

IV. Patofiziologie

Anticorpzii implicați în declanșarea MG induc pierderea numărului funcțional de receptori prin 3 mecanisme (*figura 1*):

1. distrucția complement mediată a structurilor postsinaptice. Acești anticorpi sunt predominant anticorpi fixatori de complement din subclasa IgG1 și IgG3;
2. formarea legăturilor încrucișate cu suprafața AchR și accelerarea ratei de internalizare și degradare;
3. anticorpzii direct inhibă funcția receptorului pentru acetilcolină, împiedicând legarea acesteia de receptorul său.

Mecanismul exact prin care Ac anti-MuSK cauzează boala rămâne incert. Anticorpzii tipici nu fixează complementul și sunt din subclasa IgG4, care acționează în mod monovalent și nu sunt capabili de a forma legături încrucișate cu antigenul.

Se cunoaște că reducerea transmiterii prin JNM în MG cu Ac anti-MuSK este cauzată de schimbări în distribuția sau funcția receptorilor pentru acetilcolină drept consecință a alterării tirozinkinazei musculare specifice.

Timusul are un rol critic în dezvoltarea MG seropozitive pentru Ac anti-AchR – în timus expresia AchR este observată în celulele mioide din epiteliul regiunii medulare. În MG cu debut precoce timusul

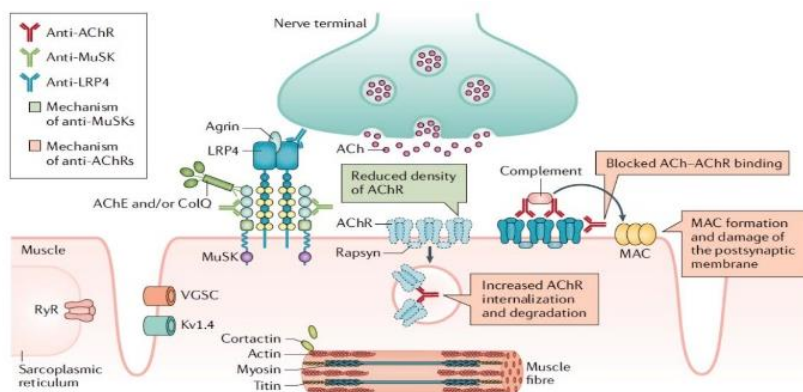


Figura 1. Mecanisme fiziopatologice schematice ale miasteniei gravis anti-AChR, anti-MuSK, anti-LRP4. [Gilhus, N.E., Tzartos, S., Evoli, A. et al. Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers 5, 30 (2019)]

este mărit în volum, conține centri germinativi cu regiunile T și B specifice. Celulele B sunt capabile să sintetizeze spontan Ac față de AChR. Schimbări similare se observă în MG seronegativă, dar nu și în MG forma anti-MuSK. În MG cu debut tardiv timusul este de obicei atrof, fără acești centri germinativi. În 10 % cazuri se depistează tumori ale timusului.

V. Tabloul clinic

Semnul distinctiv pentru MG este slăbiciunea și fatigabilitatea musculară fluctuantă. Slăbiciunea este agravată de activitate fizică prelungită sau repetitivă (de ex: este mai rău la sfârșitul zilei) și se îmbunătățește după repaus (de ex: se ameliorează sau dispare după odihnă, somn și starea pacientului este mai bună în primele ore ale dimineții).

Pacienții cu MG se prezintă de obicei cu una din cele două forme: oculară sau generalizată.

În funcție de forma inițială predominantă, pacienții cu MG pot acuza o serie de simptome, inclusiv diplopie, ptoză palpebrală, dificultate la masticatie și înghițire, disartrie, slăbiciune la nivelul membrelor, oboseală generalizată, precum și dificultăți de respirație.

Printre cei care se prezintă inițial cu simptome oculare, mai mult de jumătate vor dezvolta forma generalizată peste 6 luni și $\frac{3}{4}$ vor dezvolta forma generalizată într-un an. Peste 3 ani riscul de dezvoltare a formei generalizate scade sub 6 %. Foarte rar, după 10 ani de boală, pacientul cu forma oculară a MG va dezvolta forma generalizată a MG.

Prezentările atipice ale MG includ slăbiciune în mușchii extensori ai gâtului (manifestată prin căderea capului spre trunchi); slăbiciune focală în membre, slăbiciune la nivelul centurilor, slăbiciune selectivă a mușchilor respiratori.

Mușchii oculari

Cel puțin o jumătate dintre pacienții cu MG se prezintă cu simptome oculare, cum ar fi ptoza și diplopia. Ptoza rezultă din slăbiciune musculară la deschiderea pleoapelor (afectarea mușchiului *levator palpebrae*); poate fi uni- sau bilaterală, dar, în general, este asimetrică și fluctuantă. Aproximativ toți pacienții într-un anumit timp al evoluției bolii vor dezvolta simptome oculare.

Diplopia binoculară este cauzată de slăbiciunea mușchilor extraoculari și poate fi subtilă. Mușchiul rect medial este afectat preferențial. Manevrelor de provocare, cum ar fi privirea susținută în sus – testul Simpson, sau laterală pentru 30-60 sec. poate ajuta la demonstrarea ptozei palpebrale și a diplopiei.

Mușchii faciali

Pierderea expresiei faciale manifestată prin incapacitatea de a mișca colțurile gurii atunci când pacientul încearcă să zâmbească.

Slăbiciunea la închiderea ochilor poate fi testată rugând pacientul să închidă strâns ochii în timp ce examinatorul încearcă manual să deschidă ochiul închis. Fenomenul Bell poate fi observat când ochiul este parțial închis. Alte semne – incapacitatea să umfle pe deplin obraji sau să fluiera.

Mușchii bulbari

Disartria și disfagia rezultă din motivul slăbiciunii mușchilor orofaringieni. Regurgitarea nazală și vorbirea nazonată sunt rezultatul slăbiciunii mușchilor vălului palatin. Slăbiciunea limbii conduce la

disartrie, incapacitatea de a efectua mișcarea de protruzie a limbii, de a apăsa limba față de suprafața internă a obrazilor.

Sindromul de „cădere a capului” se produce prin slăbiciunea mușchilor extensori ai gâtului. Mușchii flexori ai gâtului de asemenea pot fi afectați.

Mușchii membrelor

Mușchii proximali sunt mai afectați decât mușchii distali, mai mult sau mai puțin simetric, dar poate fi afectată și dorsiflexia piciorului și extensia degetelor. Slăbiciunea membrelor poate fi scoasă în evidență rugând pacientul să efectueze abducția susținută a membrelor superioare pentru 1 min.

Mușchii respiratori

- Dificultăți de curățare a secrețiilor bronșice, nazale sau de suflare a nasului, tuse slabă.

Criza respiratorie iminentă – poate fi demonstrată prin dozarea gazelor sanguine care pun în evidență alcaloza (hiperventilare).

Slăbiciunea severă a mușchilor respiratori poate duce la criză miastenică.

Criza miastenică – este manifestată prin insuficiență respiratorie ca rezultat al slăbiciunii severe a mușchiului diafragmei și mușchilor respiratori accesori, reprezentând o urgență neurologică ce necesită tratament în unitățile de terapie intensivă prin intubație, ventilație mecanică, corticosteroizi i/v, imunoglobuline i/v (IgIV), plasmafereză.

Circa 15-20 % dintre pacienți au avut cel puțin un episod de criză miastenică în viață. Intervalul mediu de la debutul simptomelor de miastenie până la prima criză este de 8 luni, în 75 % din cazuri criza miastenică se produce în primii 2 ani de evoluție a bolii. Criza miastenică are o prevalență mai mare la pacienții cu timom.

Slăbiciunea mușchilor orofaringieni și ai gâtului este tipic observată în criza miastenică.

Semnele de insuficiență respiratorie iminentă includ:

- dificultăți de curățare a secrețiilor bronșice, nazale
- disfagie severă

- căderea capului
- respirație rapidă și superficială
- folosirea mușchilor respiratori accesorii
- scăderea capacității expiratorii forțate, presiune inspiratorie negativă.

Insuficiența respiratorie incipientă este, de obicei, marcată de scăderea capacității vitale, frecvent însoțită de neliniște, anxietate, diaforeză și tremor. Odată ce mușchiul diafragmei nu mai funcționează, mișcările peretelui toracic și abdominal devin paradoxale (peretele abdominal se mișcă interior în timpul inspirației); excursia cutiei toracice este superficială.

Pacienții cu criză miastenică au nevoie de câteva săptămâni pentru a se recupera. Jumătate din pacienți vor fi extubați în siguranță peste 2 săptămâni de la debut, iar $\frac{3}{4}$ din pacienți vor fi extubați peste 1 lună.

Factorii care exacerbează slăbiciunea în miastenia gravis și triggerii potențiali ai crizei miastenice:

- Infecțiile, stresul, anxietatea, oboseala, somnul insuficient
- Durerea
- Depresiile
- Temperaturile extreme (cald sau rece, dușuri sau băi calde, plaja, saune, căzile cu hidromasaj)
- Traumele
- Intervențiile chirurgicale
- Abandonarea tratamentului anticolinesterazic
- Creșterea bruscă și/sau semnificativă a dozei de steroizi
- Dezechilibrul electrolitic: hipokaliemia, hipofosfatemia
- Băuturile alcoolice
- Chinina sau apa tonică
- Dezechilibrul hormonilor tiroidieni (hipotiroidismul)
- Unele substanțe chimice, inclusiv unele de curățare de uz casnic, insecticide și spray-uri pentru animale
- Anemia
- Medicamentele:
 - ***Antibiotice:***

- Aminoglicozide: gentamicina, amikacina, kanamicina, tobramicina
- Quinolone: ciprofloxacina, norfloxacina
- Tetraciclina: doxiciclina, minociclina
- Antimalarice: cloroquina, hidroxicloroquina, meflochina
- Antireumatice: D- penicilamina
- **Agenți anestezici generali sau locali:** cocaina, procaina, lidocaina, bupivacaina, desfluran, isofluran
- **Antiaritmice:** chinidina, procainamida, lidocaina
- **Antihipertensive:** beta-blocantele, blocantele canalelor de Ca⁺⁺
- **Analgetice:** narcoticele
- **Neuropsihiatrice:** litiu, clorpromazina, fenitoina, clozapina, haloperidol, olanzapina, quetiapina, benzodiazepinele – diazepam, alprazolam, clonazepam, mexazolam, fenazepam, zolpidem, zopiclon.
- **Anticonvulsivante:** carbamazepina, etosusximid, gabapentin, fenobarbital, fenitoina.
- **Chimioterapice:** cisplatin
- **Toxina botulinică**
- **Antacide și laxative care conțin magnesium:** Maalox, Rennie, Almagel
- **Statine:** atorvastatina, rosuvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina
- **Toate medicamentele ce blochează JNM** – Antracurium, cistracurium, pancuronium, vecuronium.

Criza colinergică - în cazul în care răspunsul la medicamentele anticolinesterazice este diminuat și pacientul administrează doze din ce în ce mai mari, crește riscul de dezvoltare a crizei colinergice. Aceasta se manifestă prin accentuarea relativ rapidă a slăbiciunii musculare, asociate de obicei cu efecte muscarinice (greață, vomă, paloare, transpirații, hipersalivație, bronhoree, colică, diaree, mioză, bradicardie). O criză colinergică iminentă este trădată de constricția pupilei. În caz de scădere a tensiunii arteriale și bradicardie, se administrează 0,6 mg de Atropină pe cale i/v.

Clasificarea MG

1. În funcție de forma clinică:

- forma oculară (implicarea numai a mușchilor oculari)
- forma generalizată (mai mult de 2 grupe distincte de mușchi: oculari, orofaringieni, respiratori, intercostali, axiali, cei ai extremităților)

2. În funcție de tipul seroconversiei:

- seropozitivă pentru anti-AchR (anticorpi anti-receptor acetilcolină pozitivi)
- seropozitivă pentru anti-MuSK (anticorpi împotriva tirozinkinazei musculare specifice pozitivi)
- seronegativă (nu prezintă seropozitivitate)

3. În funcție de gradul de severitate:

Un grup de lucru al fundației americane pentru miastenia gravis (The Myasthenia Gravis Foundation of America - MGFA) a elaborat un nou sistem de clasificare, bazat pe clasificarea severității pacienților cu MG propusă de Osserman (Osserman, 1958). Acest sistem nou de clasificare permite o diferențiere mai bună și mai descriptivă a distincției dintre clasele severității MG (Jaretzki et al., 2000; Barohn, 2003).

- **Clasa I** - Oricare slăbiciune musculară oculară; slăbiciune la închiderea ochilor. Forța musculară în alte grupuri este normală.
- **Clasa II** - Slăbiciune musculară ușoară care afectează alți mușchi decât cei oculari; pot fi implicați, de asemenea, și mușchii oculari de diferită severitate.
 - **IIa:** Predominant afectează mușchii extremităților, mușchii axiali sau ambele grupuri. Pot fi ușor implicați și mușchii orofaringieni.
 - **IIb:** Predominant sunt afectați mușchii orofaringieni, mușchii respiratori sau ambele grupuri. La fel pot fi implicați mușchii axiali sau ai membrului într-o măsură mai ușoară sau echivalentă slăbiciunii mușchilor bulbari.
- **Clasa III** - Slăbiciune musculară moderată care afectează alți mușchi decât cei oculari; pot fi implicați, de asemenea, și

mușchii oculari de diferită severitate.

- **IIIa:** Predominant afectează mușchii extremităților, mușchii axiali sau ambele grupuri. Pot fi ușor implicați și mușchii orofaringieni.
 - **IIIb:** Predominant sunt afectați mușchii orofaringieni, mușchii respiratori sau ambele grupuri. La fel pot fi implicați mușchii axiali sau ai membrelor într-o măsură mai ușoară sau echivalentă slăbiciunii mușchilor bulbari.
- **Clasa IV** - Slăbiciune musculară severă care afectează alți mușchi decât cei oculari; pot fi implicați, de asemenea, și mușchii oculari de diferită severitate.
 - **IVa:** Predominant afectează mușchii extremităților, mușchii axiali sau ambele grupuri. Pot fi ușor implicați și mușchii orofaringieni.
 - **IVb:** Predominant sunt afectați mușchii orofaringieni, mușchii respiratori sau ambele grupuri. La fel pot fi implicați mușchii axiali sau ai membrelor într-o măsură mai ușoară sau echivalentă slăbiciunii mușchilor bulbari.
- **Clasa V** - Definită ca intubare, cu sau fără ventilație mecanică, exceptând situația intubării postoperatorii de rutină. Utilizarea tubului pentru nutriție fără intubare plasează pacienții în clasa IVb.

4. După caracterul evoluției bolii:

- exacerbare (puseuri de acutizare ce survin pe fundalul unei evoluții practic continue);
- remisiune.

Mistena gravis forma oculară

Acest diagnostic se ia în considerație la orice pacient cu oftalmo- pareză nedureroasă cu păstrarea reacției fotopupulare.

Proprietățile intrinseci ale mușchilor extraoculari ar putea explica susceptibilitatea lor de a fi afectați:

- mușchii extraoculari au o pliere sinaptică mai puțin matură, care, împreună cu un număr mai redus de receptori, scad

- amplitudinea potențialului plăcuței motorii, reducând astfel factorul de siguranță pentru transmiterea neuromusculară;
- rata de stimulare a neuronilor motori extrem de ridicată ar putea face sinapsele mușchilor extraoculari mai susceptibile la afecțiunea transmișiei neuromusculare;
 - mai mult de 20 % din fibrele mușchilor extraoculari au joncțiuni neuromusculare care susțin contracții musculare tonice.
- Orice reducere a amplitudinii potențialului plăcuței motorii ar duce la o contracție mai slabă.

Pacientul se prezintă tipic cu ptoză palpebrală uni/bilaterală fluctuantă, nedureroasă, în asocieră cu diplopie. Odată ce ptoza acoperă pupila, pacientul se poate plânge de vedere încețoșată. Compensator are loc o hiperretracție a pleoapei contralaterale și poate apărea o iritație oculară.

Accentuarea ptozei palpebrale la privirea susținută în sus este trăsătura clasică pentru MG. Ptoza poate fi uni- sau bilaterală, frecvent asimetrică. Implicarea oculară în MG poate mima diferite tulburări oculomotorii cum ar fi: slăbiciunea oblicului superior, paralizia nervului oculomotor, paralizia oblică inferioară izolată, oftalmoplegia internucleară, oftalmoplegia cronică progresivă externă, sindromul unu și jumătate.

Miastenia gravis cu Ac anti-MuSK pozitivi

Tirozinkinaza musculară specifică este un polipeptid localizat la nivelul plăcuței neuromusculare, implicată în căile de semnalizare care mențin integritatea funcțională a joncțiunii neuromusculare.

Pacienții au afectarea predominantă a mușchilor faciali, bulbari și respiratori, cu păstrarea relativă a mușchilor oculari. Trăsăturile atipice pot include atrofia feței și atrofia limbii, slăbiciune paraspinală și a 1/3 superioară a esofagului.

- Predomină afectarea femeilor cu vârsta sub 40 de ani.
- Criza respiratorie este mai frecventă.
- Inhibitorii de acetilcolinesterază pot exacerba simptomele.
- Timusul este normal.

Miastenia gravis asociată cu timom

Printre pacienții cu timom, 40-50 % suferă de miastenia gravis, dar 15 % din pacienții cu MG au timom. Vârsta medie a pacientului cu timom este de 55 de ani. 1/3 dintre pacienții cu timom se prezintă cu simptome de MG, însă simptomele sunt mai severe decât la cei fără timom. Pacienții au titruri mari de Ac anti-AChR. Adicional, pot fi prezenți și alți anticorpi paraneoplazici (anti-titina, rianodina, KCNA4). Tinctomia este tratamentul de elecție. În cazurile invazive poate fi necesară radioterapia. Suplimentar, pacienții necesită imunoterapie cronică.

VI. Diagnosticul MG

Testele serologice sunt primul pas diagnostic când se suspectă MG.

Ac anti-AChR pozitivi sunt foarte specifici pentru MG autoimună și sunt depistați până la 80 % din pacienții cu MG generalizată și până la 50 % cu MG oculară. Rezultatele fals pozitive sunt extrem de rare și au fost depistate la unii pacienți cu maladii autoimune, cum ar fi sindromul Guillain-Barre, pacienți cu timom fără semne de miastenia gravis, rar la bolnavi cu scleroză lateral amiotrofică (SLA). Unii pacienți pot fi seronegativi la testarea inițială, iar seroconversia se produce peste o anumită perioadă de timp – de obicei 6 luni. Alți Ac se testează numai dacă Ac AchR sunt negativi, dar aceasta crește sensibilitatea diagnosticului cu doar 5 %.

Ac antistriționali sunt depistați la aproximativ 30 % din pacienții cu MG cu debut adult și la 85 % din pacienții cu timom fără semne de MG. Se întâlnesc mai frecvent la pacienții vârstnici, iar la pacienții tineri se depistează în caz de timom sau recurență de timom.

Ac anti-MuSK se testează dacă Ac anti-AchR sunt negativi și sunt depistați la aproximativ 1/2 din pacienții seronegativi, majoritatea femei (85 %).

Aproximativ 8-10 % dintre pacienți sunt dublu seronegativi, la ei pot fi testați **Ac față de proteina 4 legată de receptorul LDL (LRP4)**.

Examenul electrofiziologic oferă un ajutor semnificativ la pacienții seronegativi.

Studiul prin stimularea repetitivă a nervilor periferici cu frecvența de 2-5 Hz este mai sensibil pentru forma generalizată a MG decât

pentru forma oculară. Un decrement (reducere a amplitudinii) al potențialului de acțiune muscular compus (PAMC) mai mare de 10 % indică defect de transmitere neuromusculară (figura 2).

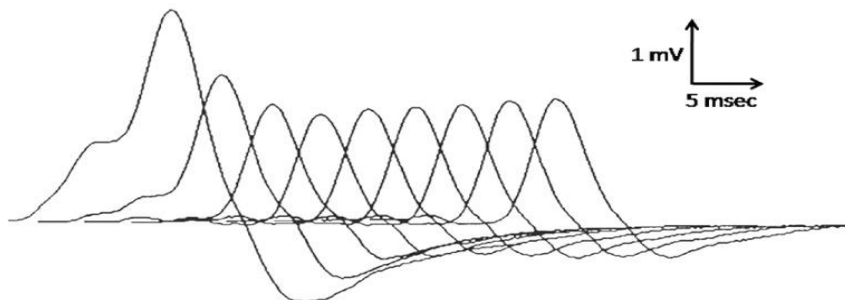


Figura 2. Decrement în miastenia gravis.

EMG pe fibră unică se efectuează cu ac electrod. Este cel mai sensibil test pentru a confirma afecțiunile transmiției neuromusculare, dar doar în contextul clinic specific (testul este pozitiv la 97 % din pacienții afectați). De obicei, mușchiul extensor comun al degetelor se testează în primul rând, iar dacă răspunsul este normal se testează mușchii faciali (orbicular al ochiului și frontal). Dacă EMG pe fibră unică este normală – diagnosticul de MG poate fi exclus.

Unele teste diagnostice, cum ar fi **testul cu prozerină** (neostigmină metilsulfat) și **testul cu gheață**, se folosesc mai rar pentru a confirma diagnosticul de MG.

Proba cu prozerină. Se va introduce intravenos 0,5 mg Sol. Prozerini 1-3 ml concomitent cu Sol. Antropini 0,1 % -1 ml (pentru diminuarea efectelor muscarinice). Ca paramentru de analiză se folosește gradul ptozei palpebrale. Indicatorul unui test pozitiv este o lărgire semnificativă a fisurii palpebrale sau deschiderea completă a unui ochi cu ptoză. Dacă nu este prezentă ptoza palpebrală, testul este dificil de interpretat, chiar și în cazurile clare de MG. Dacă pacientul are o restricție severă a motilității mușchilor extraoculari, iar testul cu prozerină ameliorează dramatic motilitatea, testul este considerat pozitiv. Totuși, diplopia subiectivă poate să nu fie corijată. O îmbunătățire semnificativă a dizartriei sau a deglutiției este încă un

indicator al testului pozitiv. O ușoară ameliorare a forței musculare sau o stare subiectivă de „bine” nu este suficientă pentru a considera testul pozitiv. Testul nu este specific, deoarece administrarea de prozerină poate ameliora parțial starea pacienților cu alte patologii neurologice, cum ar fi boala neuronului motor sau alte neuropatii periferice.

Reacții adverse: hipersalivație, greață, vomă, diaree, defecație involuntară, bradicardie, bloc atrioventricular, hipotensiune arterială, slăbiciune, tremor, bronhospasm, deprimarea respirației până la stop respirator, fasciculații, convulsii, mioză, micție involuntară.

Contraindicații: hiperkinezii, epilepsie, boala ischemică a cordului, astm bronșic, ateroscleroză, hipersensibilitate la preparat.

Testul cu gheață – este simplu, poate fi efectuat la patul pacientului, cu o specificitate diagnostică înaltă. O pungă cu gheață se aplică pe pleoapa afectată timp de 5 min. O mărire a fantei palpebrale cu cel puțin 2 mm se consideră test pozitiv. Acest test este o alternativă a testului cu prozerină mai ales la pacienții care au comorbidități cardiovasculare.

CT al mediastinului se efectuează pentru a exclude hiperplazia timusului, timomul sau recurența timomului.

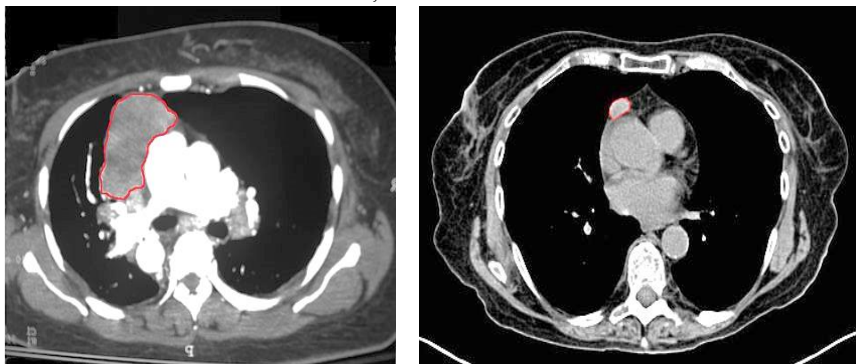


Figura 3. Computer tomografia toracelui și a mediastinului - formațiune de volum la nivelul mediastinului anterior sugestivă pentru timom
[Mohankumar Kurukumbi, et. al. (CC BY 2.0) <https://creativecommons.org>]

Tiroidita autoimună frecvent se asociază cu MG, din acest motiv se recomandă **testarea funcției glandei tiroide.**

VII. Diagnosticul diferențial

Alte patologii care cauzează slăbiciune musculară sunt: sindroamele miastenice congenitale non-autoimune, miastenia indusă medicamentos, sindromul miastenic Lambert-Eaton, neurastenia, hipertiroidismul, botulismul, tumorile cerebrale, distrofia oculo-faringiană, miopatiile mitocondriale, scleroza laterală amiotrofică.

Tratamentul cu penicilamină (folosit în sclerodermie și artrita reumatoidă) poate cauza miastenie autoimună adevărată, dar slăbiciunea este, de obicei, ușoară și se restabilește în câteva săptămâni sau luni după întreruperea tratamentului.

Antibioticele aminoglicozide și procainamida pot cauza exacerbarea slăbiciunii în miastenie și pot provoca slăbiciune musculară la persoanele sănătoase.

Sindromul miastenic Lambert-Eaton este o afecțiune **presinaptică** a joncțiunii neuromusculare care poate cauza slăbiciune musculară similară cu cea din MG. Mușchii proximali ai membrelor inferioare sunt cei mai frecvent afectați, dar pot fi afectate și alte grupuri musculare. Este caracteristică triada: disfuncția mersului, hipo- sau areflexia și manifestările vegetative, dar nu toate trei simptome sunt prezente la fiecare pacient. Manifestările vegetative sunt reprezentate de xerostomie, xeroftalmie, hipotensiune ortostatică, constipație, disfuncție erectilă.

Examenul electrofiziologic în sindromul miastenic Lambert-Eaton: stimularea nervoasă produce inițial un răspuns cu amplitudine scăzută, iar la stimulări repetitive cu frecvență scăzută (2-3 Hz) se produce răspuns *decremental*. La stimularea cu frecvență înaltă (50 Hz) sau la stimularea după exercițiu apare un răspuns *incremental*.

Sindromul miastenic Lambert-Eaton (LEMS) este cauzat de autoanticorpi direcționați către canalul de calciu voltaj-dependente tip P/Q de la nivelul porțiunii terminale a nervului motor. Acești anticorpi împiedică eliberarea acetilcolinei din terminațiunea nervoasă. Aproximativ 50 % dintre pacienții cu LEMS suferă de forma autoimună. 50 %

dintre pacienții cu LEMS manifestă forma paraneoplazică, suferind de tumori asociate, cel mai frecvent fiind întâlnit cancerul pulmonar cu celule mici care poate exprima structuri similare canalelor de Ca^{2+} voltaj-dependente, declanșând un răspuns autoimun (prin mecanism de mimicrie antigenică). Diagnosticul sindromului Lambert-Eaton poate semnala prezența tumorii pulmonare înainte ca ea să aiba manifestări, permițând înlăturarea ei precoce. Tratamentul sindromului Lambert-Eaton include plasmafereza și imunosupresia. Drept tratament simptomatic pot fi utilizate 3,4-diaminopiridina și piridostigmina. 3,4-diaminopiridina acționează blocând canalele de potasiu, ceea ce produce prelungirea perioadei de depolarizare a terminațiunii nervoase motorii, crescând cantitatea de acetilcolină eliberată în fanta sinaptică.

Botulismul este provocat de toxina botulinică produsă de *Clostridium botulinum* (tipul A și B) și uneori de *Clostridium butyricum* și *Clostridium baratii* (tipul F). *Clostridium botulinum* este un bacil anaerob gram pozitiv care formează spori. Botulismul poate fi contractat printr-o varietate de mecanisme – consumul de alimente refrigerate sau gătite necorespunzător, consumul de droguri injectabile (botulismul rănilor), consumul de miere (botulismul infantil), cauze iatrogene și colonizarea intestinală a adulților.

Mierea este unicul aliment cunoscut că ar provoca botulismul infantil. Sporii din miere germinează în intestinul gros producând neurotoxina care este absorbită în circulația sanguină. Neurotoxina inhibă eliberarea neurotransmițătorului prin interferarea cu proteinele implicate în fuziunea veziculelor de Ach cu membrana presinaptică a nervului terminal. Simptomele botulismului alimentar apar de obicei în 12 – 36 de ore după ingestia toxinei.

Pacientul se prezintă cu vederea încețoșată, diplopie/oftalmoplegie, slăbiciune bulbară (disartrie, disfagie), slăbiciune facială. Slăbiciunea apoi coboară, afectând mușchii cervicali, mușchii membrelor și mușchii respiratori. Manifestările vegetative includ ileusul paralytic, constipația, midriaza, xerostomia. Reflexele sunt prezente în faza precoce, dar pot diminua odată ce boala progresează. Funcțiile cognitive sunt normale.

Depistarea toxinei botulinice în ser, mase fecale și alimente contaminate face diagnosticul cert. Examenul electrofiziologic pune în evidență bloc neuromuscular presinaptic cu reducerea amplitudinii potențialului de acțiune muscular compus, care crește în amplitudine după stimulare repetitivă cu frecvență înaltă. Tratamentul include suport respirator, tratament în terapie intensivă, administrarea anatoxinei.

Neurastenia este un sindrom de oboseală asemănător cu MG fără bază organică. Acești pacienți se pot prezenta cu simptome subiective de slăbiciune și oboseală, dar forța musculară este în limitele normei.

Hipertiroidismul este exclus prin testele funcției tiroidiene, care ar trebui efectuate de rutină la pacientul suspectat de MG. Anomaliile ale funcției glandei tiroide ar putea cauza accentuarea slăbiciunii în MG.

Diplopia, care pare a fi miastenică, uneori este cauzată de **tumori intracraniene** care comprimă nervii mușchilor extraoculari, de ex: *meningiom al aripei sfenoidului*, caz în care un IRM cerebral pune în evidență diagnosticul.

Oftalmoplegia externă progresivă se manifestă prin slăbiciune la nivelul mușchilor extraoculari și poate fi însoțită de slăbiciune în mușchii proximali ai membrilor, precum și de alte manifestări sistemice. Mulți dintre acești pacienți au *patologii mitocondriale* care se pot detecta prin biopsia musculară.

Sindroamele miastenice congenitale cuprind un grup heterogen de patologii ale joncțiunii neuromusculare determinate genetic. Aceste patologii au simptomatologia asemănătoare cu MG incluzând slăbiciunea și fatigabilitatea musculară, în unele cazuri cu implicarea mușchilor extraoculari. Sindroamele miastenice congenitale ar trebui să fie suspectate când simptomele miasteniei încep de la naștere sau în copilărie, iar testele pentru Ac anti-AchR sunt negative. Cel mai frecvent defectele genetice se produc la nivelul receptorului pentru acetilcolină (67 % cazuri) cu afectarea subunității epsilon – în 75 % cazuri.

În dependență de structurile afectate, sindroamele miastenice congenitale au fost împărțite în mai multe tipuri:

- **Tipul cu canale lente** – se manifestă prin slăbiciune în mușchii extensori, debutează în a doua – a treia decadă de viață. Examenul electrofiziologic prin stimulare repetitivă pune în evidență deschiderea prelungită a canalelor ionice. Este cauzat de mutații la nivelul AchR subunitatea alfa, beta și epsilon, având o transmitere autozomal dominantă. Tratamentul constă în administrarea de quinidină, fluoxetină; administrarea de inhibitori de acetilcolinesterază înrăutățesc tabloul clinic.

- **Tipul cu canale ionice cu afinitate scăzută** – se manifestă prin ptoză palpebrală moderată până la severă, implicarea mușchilor extraoculari, slăbiciune și fatigabilitate; are debut precoce. Examenul electrofiziologic pune în evidență deschiderea scurtă și rară a canalelor ionice. Se transmite autozomal recesiv. Tratamentul se efectuează cu 3-4 diaminopiridină, anticolinesterazice.

- **Tipul cu deficit sever de AchR** – tabloul clinic prezintă trăsături tipice de MG cu debut precoce. Examenul electrofiziologic pune în evidență răspuns decremental la stimularea repetitivă, scăderea amplitudinii potențialului plăcuței motorii. Transmiterea este autozomal recesivă, iar defectul genetic este reprezentat de mutația la nivelul subunității epsilon al receptorului pentru acetilcolină. Tratamentul constă în administrarea de 3-4 diaminopiridină, anticolinesterazice.

- **Tipul cu deficit de acetilcolinesterază** – se manifestă prin scolioză, implicarea mușchilor extraoculari, absența răspunsului fotopupilar. Examenul electrofiziologic pune în evidență răspuns decremental la stimulare repetitivă. Gena mutantă este COLQ – ce codifică colagenul Q cu rol de ancorare a acetilcolinesterazei în fanta sinaptică. Tratamentul constă în administrarea de 3-4 diaminopiridină, efedrină, albuterol. Anticolinesterazicele înrăutățesc tabloul clinic.

Scleroza laterală amiotrofică (SLA) – la pacientul cu slăbiciune predominant bulbară și simptome oculare minime sau absente,

principalul diagnostic alternativ ar fi SLA forma bulbară. Semnele de afectare a neuronului motor central asociate cu atrofie și fasciculații ale limbii și altor mușchi slabi ajută la diferențierea MG de SLA. Disartria în MG este flască, cu vorbire nazonată, în timp ce în SLA forma bulbară, dizartria este de tip spastic datorită afectării neuronului motor central. Examenul electrofiziologic va face diferențierea între aceste două patologii.

VIII. Tratamentul simptomatic și imunosupresor în MG

1. Piridostigmina trebuie să fie parte a tratamentului inițial la majoritatea pacienților cu miastenia gravis. Se folosește ca monoterapie în managementul pacienților cu MG forma oculară pură sau forma generalizată ușoară. Se folosește în combinație cu imunosupresoare în cazuri severe. Efectul simptomatic începe în 30-60 minute și durează 3-4 ore. Trebuie să fie administrată cu 30 minute înainte de mâncare, dacă simptomul vizat este disfagia. În mod obișnuit se administrează în 2-3 prize a câte 60 mg. Doza maximă nictimerală este 360mg. Abuzul de piridostigmină este un factor de risc pentru criza colinergică.

2. Corticosteroizii sau tratamentul imunosupresor trebuie să fie folosit la toți pacienții cu MG care nu au atins scopul tratamentului numai cu piridostigmină. Debutul efectului corticosteroizilor este rapid (în 2-3 săptămâni); doza uzuală este de 60-80 mg/zi până se obține ameliorare. Prednisonul poate fi inițiat în doza de 50-80 mg/zi, dar din cauza posibilului risc de exacerbare, în special a slăbiciunii bulbare, această opțiune este rezervată pacienților internați. Pacienților ambulatori li se recomandă inițierea tratamentului cu doze mici cu creșterea treptată până la doza țintă. Mai frecvent se inițiază cu 10-20 mg/zi, cu creșterea dozei cu 5 mg în fiecare săptămână până când doza țintă este obținută.

3. Un agent imunosupresor nesteroidian se administrează în cazurile când corticosteroizii sunt contraindicați sau în combinație cu corticosteroizii atunci când efectul terapeutic este insuficient sau pentru minimizarea reacțiilor adverse ale corticosteroizilor. Un agent imunosupresor nesteroidian se adaugă la corticosteroid atunci când apar efecte

adverse semnificative, răspunsul la doza corespunzătoare de corticosteroid este insuficient, iar doza de corticosteroid nu poate fi redusă din cauza recăderii simptomelor.

Agenții nesteroidieni care pot fi utilizați în MG sunt: *azatioprina, ciclosporina, micofenolat mofetil, metotrexat, tacrolimus*. Prima linie de tratament este *azatioprina* ce reprezintă o 6-mercaptopurină care blochează sinteza nucleotidelor și proliferarea limfocitelor –T; doza terapeutică țintă este 2-3 mg/kg/zi divizate în 3 prize; doza uzuală administrată este de 150 mg/zi. Efectele adverse includ mielosupresia, hepatita toxică, reacțiile pseudogripale, pancreatita. Se monitorizează analiza generală a sângelui și transaminazele hepatice. Efectul terapeutic se obține în 4-8 luni de tratament.

4. Pacienții cu MG refractară pot beneficia de IgIV cu administrare cronică și plasmafereză, ciclofosamidă, rituximab.

Eculizumabul a fost aprobat recent de FDA (*Food and Drug Administration – Administrația Alimentelor și Medicamentelor*) pentru tratamentul MG refractare Ac anti-AChR pozitivă, la pacienții care nu răspund sau nu tolerează alte imunosupresoare. Înainte de administrarea preparatului se recomandă administrarea vaccinului antimeningococic, întrucât există un risc crescut de infecții meningococice și alte infecții bacteriene serioase.

Dozarea agenților imunosupresori și durata administrării: odată ce pacientul obține remisie, doza de corticosteroidi trebuie să fie treptat diminuată. Mulți pacienți continuă cu o doză mică de corticosteroidi pentru a menține remisia bolii. Pentru agenții nesteroidieni, odată ce remisia bolii a fost obținută și menținută 6 luni – 2 ani, doza de imunosupresoare trebuie să fie diminuată lent până la doza minim efectivă. Ajustarea dozelor trebuie să fie făcută nu mai frecvent de 3-6 luni. Diminuarea dozei de imunosupresoare poate fi asociată cu recădere, care poate necesita creșterea dozelor. Riscul de recădere este mai mare la pacientul simptomatic sau la scăderea prea rapidă a dozelor. De obicei este necesar de menținut o anumită doză de imunosupresoare pentru mai mulți ani, uneori toată viața. Pacienții trebuie să fie monitorizați pentru potențiale efecte adverse și complicații în urma tratamentului imunosupresor. Schimbarea unui agent

imunosupresor alternativ poate fi luată în considerare în caz de efecte adverse semnificative.

5. IgIV / Plasmafereza

1. Plasmafereza și IgIV sunt folosite ca tratamente de scurtă durată:

- la pacienții care au semne de pericol pentru viață, cum ar fi insuficiența respiratorie și disfagia;
- în caz de pregătire preoperatorie a pacienților cu disfuncție bulbară semnificativă;
- când este necesar un răspuns rapid la tratament;
- când alte tratamente sunt insuficient de efective;
- înainte de a iniția corticosteroizi pentru a diminua riscul de exacerbare.

2. Alegerea între plasmafereză și IgIV depinde de factorii individuali (plasmafereza nu poate fi folosită la pacientul cu sepsis, IgIV nu pot fi folosite la pacientul cu insuficiență renală) și de disponibilitatea fiecărei metode.

3. IgIV și plasmafereza sunt probabil egal de efective în tratamentul MG generalizate severe.

4. Eficacitatea IgIV este mai puțin certă în MG moderată și forma oculară a MG.

5. Plasmafereza poate fi mai eficientă decât IgIV în MuSK-MG.

6. Folosirea IgIV ca tratament de menținere poate fi luată în considerare la pacienții cu MG refractară și la cei la care agenții imunosupresori sunt contraindicați.

Criza miastenică iminentă și manifestă

Criza miastenică este o situație de urgență care necesită tratament agresiv și tratament suportiv.

Plasmafereza și IgIV stau la baza managementului crizei miastenice.

- *Criza miastenică iminentă* necesită internare în spital și supraveghere atentă a funcției respiratorii și bulbare, cu posibilitatea de transfer în unitatea de terapie intensivă în caz de agravare.

- *Criza miastenică manifestă* necesită internare în terapie intensivă pentru monitorizare și suport respirator.
- **Plasmafereza** (5-6 ședințe, câte 2-3 litri în zile alternative) sau IgIV (în doza de 1-2 g/kg divizate în 2-5 zile) se folosesc ca tratamente de scurtă durată în criza miastenică iminentă și manifestă și la pacienții cu disfuncție bulbară și respiratorie semnificativă.
- **Corticosteroidii** sau alți agenți imunosupresori sunt frecvent inițiați în același timp pentru a obține răspuns clinic susținut. Corticosteroidii pot cauza o accentuare tranzitorie a slăbiciunii musculare, din acest motiv se preferă câteva zile de plasmafereză sau IgIV înainte de inițierea corticosteroidilor.
- Majoritatea studiilor clinice sugerează că plasmafereza și IgIV sunt la fel de efective în tratamentul crizei miastenice. Alegerea între aceste două terapii depinde de comorbidități (plasmafereza este contraindicată în sepsis; IgIV sunt contraindicate în stări de hipercoagulare, insuficiență renală, hipersensibilitate la imunoglobuline). Trebuie luat în considerare că multe complicații după plasmafereză sunt relatate la calea de acces; pentru a le minimaliza se preferă accesul venos periferic.

Timectomia în MG

- La pacientul cu timom, timectomia este tratament de elecție. Intervenția chirurgicală, efectuată mai frecvent prin toracotomie video-asistată, permite în unele cazuri evitarea sau minimalizarea dozei și duratei imunoterapiei. Înlăturarea cât mai precoce a timomului se asociază cu rate mai mari de remisiune a miasteniei gravis, deși ameliorarea clinică nu este evidentă în toate cazurile. Tot țesutul timusului trebuie să fie înlăturat împreună cu tumoarea. Tratamentul ulterior depinde de clasificarea histologică a tumorii.
- Conform ultimelor ghiduri, timectomia se recomandă ca metodă de tratament inclusiv și pacienților cu MG seropozitivă

anti-AchR *chiar și în absența timomului*. Raționamentul acestor recomandări rezidă în particularitățile mecanismului autoimun.

- La vârstnici sau pacienți cu multiple comorbidități radioterapia poate fi luată în considerare ca metodă de prima alegere.
- Timentomia poate fi luată în considerare la pacienții cu MG generalizată fără anticorpi AChR detectabili, dacă nu se obține răspuns adecvat la terapia imunosupresoare sau pentru a evita / minimaliza efectele adverse intolerabile de la terapia imunosupresoare. Nu există în prezent suficiente dovezi ce ar susține timentomia pentru pacienții cu anticorpi anti-MuSK, anti-LRP4 sau anti -agrina.

MG asociată cu Ac anti-MuSK

- Mulți pacienți cu MuSK-MG răspund slab la inhibitorii colinesterazei, iar dozele convenționale de piridostigmină induc frecvent efecte secundare.
- Pacienții cu MuSK-MG par să răspundă bine la corticosteroizi și la imunosupresoare, dar tind să rămână dependenți de corticosteroizi în ciuda tratamentului concomitent cu imunosupresoare.
- MuSK-MG răspunde bine la plasmafereză, în timp ce IgIV sunt mai puțin efective.
- Rituximabul (Ac anti CD20) trebuie considerat ca o opțiune terapeutică timpurie la pacienții cu MuSK-MG care au un răspuns nesatisfăcător la imunoterapia inițială.

Miastenia în sarcină

O atenție deosebită se acordă îngrijirii femeilor de vârstă fertilă și însărcinate. Pronosticul sarcinii pentru mamele cu miastenie gravis este bun. Totuși, ținând cont de faptul că severitatea simptomelor și mortalitatea maternă este mai mare în primii 2 ani de boală, ar fi recomandată întârzierea sarcinii cu cel puțin 2 ani de la diagnosticul maladiei. Circa 20-30 % dintre femei pot avea exacerbare în primul trimestru și aproape jumătate prezintă exacerbare în perioada

postpartum. Acest fapt se explică prin scăderea rapidă a nivelului de alfafetoproteină care inhibă cuplarea anticorpilor cu receptorii nicotinici postsinaptici. O ameliorare a bolii se poate produce în al 2-lea și al 3-lea trimestru.

Ideal, femeile care planifică o sarcină ar trebui să discute un plan de îngrijire și să revizuiască riscurile împreună cu neurologul, iar la necesitate - ajustarea dozelor medicamentelor. Scopul este de a minimaliza simptomele mamei și riscul de exacerbare, precum și de a evita expunerea potențial periculoasă a fătului la imunosupresoare. Piridostigmina, IgIV, plasmafereza și prednisonul sunt în general sigure în timpul sarcinii, în timp ce imunosupresoarele sunt asociate cu risc de malformații fetale și trebuie evitate.

În timpul fazei de expulzie a nașterii este posibilă oboseala; în aceste condiții obstetricianul trebuie să fie pregătit să asiste nașterea prin aplicarea forcepsului sau vacuum extracției. Neostigmina 1.5 mg i/m sau 0.5 mg i/v este echivalentă cu 60 mg de piridostigmină orală și poate fi folosită la necesitate. MG nu este indicație pentru naștere prin cezariană, pentru că poate provoca exacerbare, și trebuie să fie rezervată pentru alte indicații obstetricale.

Pentru femeile cu MG anestezia epidurală este de elecție.

Magneziul trebuie să fie administrat cu precauție și atenție deosebită la femeile cu MG și preeclampsie, deoarece poate precipita slăbiciunea musculară. Au fost raportate decese la femei cu MG după administrarea de magneziu.

Circa 10-20 % dintre copiii născuți de la mame cu MG dezvoltă miastenie neonatală. Nou-născutul afectat are tulburări respiratorii și reflexul de sugere diminuat.

Miastenia neonatală este autolimitantă și durează 3 săptămâni. Se datorează transferului transplacentar al autoanticorpilor. Nu există o corelație strânsă între gravitatea bolii materne și miastenia neonatală, la fel nu există nici o corelație între apariția miasteniei gravis neonatale și titrurile de anticorpi anti-AChR materne.

Există și probleme neonatale mai severe, cum ar fi decesul și

malformațiile induse de miastenia gravis. Cele mai frecvente anomalii sunt hipoplazia pulmonară și artrogripoza. În aproximativ 36 % cazuri, copiii se nasc prematuri.

Alăptarea de către mamă cu miastenie gravis este sigură dacă utilizează piridostigmină sau corticosteroizi. Mamele tratate cu azatioprină, metotrexat, micofenolat mofetil sau ciclofosfamidă, precum și mamele nou-născuților cu miastenie gravis, nu ar trebui să alăpteze.

IX. Pronosticul

În general, mortalitatea prin MG este mai mică de 5 %. Pacienții cu timom, MG refractară și cei vârstnici cu comorbidități multiple au o mortalitate mai mare. Aproximativ 15 % dintre pacienții cu MG nu răspund la tratament. Factorii asociați cu boala refractară sunt timomul, Ac-MuSK, vârsta tânără la debut, seronegativitatea. Unii pacienți cu MG dezvoltă slăbiciune musculară constantă care nu răspunde la imunosupresoare.

În cazul oftalmoplegiei și ptozei care nu răspunde la tratament imunosupresor se ia în considerare intervenția chirurgicală. Severitatea maximă a simptomelor este atinsă în primul an de la debutul bolii la majoritatea pacienților, iar generalizarea formei oculare se produce în primii 2 ani de la debut. Exacerbările se produc în primii ani de boală, înainte ca tratamentul să fie implementat pe deplin.

Probleme de situație

Cazul nr. 1

Bolnava D., în vârstă de 26 de ani, pedagog, s-a adresat la medic pe motiv de obosire rapidă în timpul luării mesei: mestecă cu greu bucatele prăjite și cele consistente, întâmpină dificultăți la înghițire. După o perioadă de vorbire mai îndelungată (explică lecția), vocea devine nazonată.

Examenul obiectiv obișnuit nu a depistat modificări în statutul neurologic.

La a treia zi de aflare în staționarul neurologic, starea pacientei,

după ce a urcat la etajul trei, s-a înrăutățit brusc: dispnee (respirația superficială cu o frecvență de 40 de respirații pe minut, ritmică), tegumente palide, umede, buzele sunt cianotice. Pulsul – 120 bătăi pe minut, TA 160/90 mmHg. Vorbirea este foarte dificilă (nedeslușită, nazonată), nu poate înghiți. Slăbiciune severă în mâini și în picioare, predominant în porțiunile proximale.

Hipotonie musculară. Reflexele osteotendinoase diminuate, egale.

Indicați:

- A. Diagnosticul prezumtiv.
- B. Calificativul accesului.
- C. Măsurile terapeutice.
- D. Planul investigațiilor complementare.
- E. Lista maladiilor curabile cu care trebuie făcut diagnosticul diferențial.

Cazul nr. 2

Bolnavul P., în vârstă de 24 de ani, acuză tulburarea vocii și articulației, instalate treptat în a doua jumătate a zilei, spre seară. Dimineața vocea este sonoră, vorbirea clară.

Medicul neurolog din policlinică, unde s-a adresat pacientul, i-a prescris o injecție de prozerină. Peste 30 de minute bolnavul a devenit palid, acuzând dureri în abdomen, salivă abundentă. TA 80/40 mm Hg. Pulsul – 42 bătăi pe minut, ritmic, de umplere joasă.

Pupilele înguste, S=D.

Indicați:

- A. Diagnosticul prezumtiv.
- B. Clasificarea crizei.
- C. Măsurile terapeutice.
- D. Planul investigațiilor complementare.
- E. Lista maladiilor curabile cu care trebuie făcut diagnosticul diferențial.

Teste de autoevaluare și autocontrol

1. Indicați maladia în patogenia căreia are loc blocajul la nivelul membranei postsinaptice a joncțiunii neuromusculare:

- A. Polineuropatia diabetică.
- B. Miastenia.
- C. Distrofia musculară progresivă.
- D. Encefalita.
- E. Scleroza în plăci.

2. În 1895, Jooly a observat că forța contractiilor musculare se micșorează progresiv la șocurile electrice repetitive la bolnavii cu:

- A. Distrofie musculară progresivă.
- B. Scleroză laterală amiotrofică.
- C. Miastenie.
- D. Miotonie.
- E. Amiotrofie spinală.

3. Mecanismul patogenetic în miastenia gravis este determinat de:

- A. Producerea anticorpilor împotriva receptorilor de acetilcolină.
- B. Defectul genetic de sintetizare a acetilcolinei.
- C. Agenezia receptorilor de acetilcolină.
- D. Anomalia ereditară de dezvoltare a membranei postsinaptice.
- E. Lipsa enzimei acetilcolinesteraza.

4. Care din organele enumerate nu involuționează obișnuit în miastenia gravis?

- A. Glanda parotidă.
- B. Timusul.
- C. Pancreasul.
- D. Suprarenalele.
- E. Hipofiza.

5. Scăderea forței musculare după contracții repetate are loc în:

- A. Miopatia distală Hoffman Neville.
- B. Distrofia musculară oculară și oculo-faringiană.

- C. Miotonia congenitală Thomsen.
- D. Distrofia miotonică (boala Steinert).
- E. Miastenia gravă.

6. Cele mai frecvente simptome de debut în miastenia gravis sunt:

- A. Imposibilitatea de a urca scările.
- B. Dereglările de respirație.
- C. Pareza mimică.
- D. Diplopia.
- E. Ptoza.

7. În procesul de diagnostic al miasteniei gravis vor fi incluse următoarele compartimente:

- A. Examenul titrului seric de anticorpi anti-receptori colinesterazici (anti-AchR).
- B. Proba cu prozerină.
- C. Tomografia computerizată a mediastinului (pentru decelarea eventualului timom).
- D. Examenul electromiografic (jitter-ul, decrementul).
- E. Examenul sângelui la conținut de creatininfosfokinază (CFK).

8. Indicați măsurile terapeutice utilizate în tratamentul miasteniei gravis:

- A. Administrarea anticolinesterazicelor (prozerină, piridostigmină).
- B. Timomectomie.
- C. Preparate biostimulatoare (aloe, FIBS, gumizol).
- D. Tratament imunosupresor (corticosteroizi, azatioprină).
- E. Plasmafereză.

BIBLIOGRAFIE

A. Obligatorie:

1. Harrison's Neurology in Clinical Medicine. Editor: Stephen L. Hauser; Associate Editor: Scott Andrew Josephson. 2010, 765 p. Varianta electronică a ediției.
2. Gavriiliuc M. Examen neurologic. -Ch. : S. N., 2012 („Tipografia-Sirius”). - 140 p.
3. Gavriiliuc M. Teste de autoevaluare și autocontrol la neurologie și neurochirurgie, Chișinău: Medicina, 2008. - 432 p.
4. Gherman D. Neurologie și neurochirurgie: manual / D. Gherman, I. Moldovanu, G. Zapuhlâh; Universitatea de Stat de Medicina și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. – Chișinău: Medicină, 2003. - 528 p.

B. Suplimentară:

1. Ianachevici, B. Diagnosticul topografic și etiologic în patologia sistemului nervos: (compendium)/ B. Ianachevici; Ministerul Sanatatii al Republicii Moldova; Universitatea de Stat de Medicina si Farmacie „N. Testemitanu”. - Chișinău, 2011. - 544 p.
2. Neurological examination. Made Easy. Editor: Geraint Fuller. 1999, 219 p.
3. CONTINUUM - Muscle and neuromuscular junction disorders, 2019; 25, 6: 1767-1784.
4. International consensus guidance for management of myasthenia gravis; Neurology 87 July 26, 2016.
5. David Hilton-Jones, Martin R. Turner. Oxford Textbook of Neuromuscular Disorders, Oxford University Press; 1st edition (July 1, 2014), 400 pp. Section 5: Neuromuscular Junction: Inherited and Acquired.
6. Miastenia gravis. Protocol clinic național PCN-285 Chișinău, 2017.

Surse Internet (la necesitate):

1. <http://accessmedicine.mhmedical.com>
2. <http://hinari.usmf.md>
3. <http://www.wipo.int/ardi/en/>
4. <http://accessmedicine.mhmedical.com/>
5. <https://reference.medscape.com/>

Notă: Manualele specificate pot fi accesate în cadrul Bibliotecii Științifice Medicale a USMF ”Nicolae Testemițanu”, este disponibilă și varianta electronică a edițiilor.

USMF „Nicolae Testemițanu”

Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*

Formatul hârtiei 60x84 ¹/₁₆ Tiraj: 50 ex.

Coli de autor: 1,4 Comanda nr. 226/23

Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165