

APROB

Director INN

_____ **G.Zapuhli**

15.11.2018

MIASTENIA GRAVIS DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Protocol clinic instituțional

APROBAT PRIN DECIZIA CONSILIULUI ȘTIINȚIFIC INN NR 6 DIN 15.11.2018

Chișinău

Noiembrie, 2018

Cuprins

PREFAȚĂ	3
Abrevierile folosite în document	3
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ.....	3
A.8. Definiții folosite în document.....	6
A.9. Informație epidemiologică	7
B. Partea generală	8
C.2.2. Investigații paraclinice și de laborator	14
C.3.1 Algoritm de diagnostic	17
C.4.1. Diagnostic diferențial	18
C.4.2. Tipurile de crize în Miastenia Gravis	20
C.4.3. Diagnosticul diferențial al crizelor în Miastenia Gravis.....	21
C.5. Algoritm de tratament al Miasteniei Gravis.....	23
C.5.1. Tratamentul medicamentos în Miastenia Gravis.....	24
C.5.2. Tratamentul chirurgical în Miastenia Gravis	25
C.6. Prognostic	25
Bibliografie:.....	26

PREFAȚĂ

Protocolul instituțional este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind scleroza multiplă și va servi drept baza pentru elaborarea strategiilor actuale de abordare a pacienților cu Miastenia Gravis, ținând cont de datele recente ale medicinei bazate pe dovezi.

Abrevierile folosite în document

Ach – Acetilcolină

AchR – Receptorul pentru acetilcolină

AVC – Accident vascular cerebral

CMAP – Potențialul de acțiune muscular compus

CT – Tomografie computerizată

JNM – Joncțiunea neuromusculară

MG – Miastenia Gravis

MuSK – Tirozin Kinaza Musculară Specifică

RMN – Rezonanță Magnetică Nucleară

SMLE – Sindromul Miastenic Lambert-Eaton

VGCC – Canalele voltaj dependente pentru Calciu

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Miastenia Gravis

Exemple de diagnostice clinice:

1. Miastenia Gravis, forma generalizată. Exacerbare. Sindrom bulbar, Tetrapareză.
2. Miastenia Gravis, forma oculară.
3. Miastenia Gravis, forma generalizată. Exacerbare. Criză miastenică.

A.2. Codul bolii (CIM 10): Miastenia Gravis – G70.0;

Miastenia Gravis fara exacerbare (acută) – G70.00;

Miastenia Gravis cu exacerbare (acută) – G70.01;

Miastenia congenitală – G70.2;

Sindromul Miastenic Lambert-Eaton, nespecificat – G70.80.

A.3. Utilizatori:

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie :

- Secția Internare
- Secția Neurourgente

- Secția T.I.Stroke
- Secția Neurorecuperare
- Secția V ertebroneurologie
- Secția Cefalee și Tulburari vegetative
- Laboratorul biochimic
- Departamentul Neuroimagistica

A.4. Scopurile protocolului:

1. Ameliorarea procesului de diagnosticare a Miasteniei Gravis, în vederea stabilirii precoce a tacticii terapeutice.
2. Sporirea calității procesului curativ la pacienții cu Miastenia Gravis, în vederea reducerii gradului de dizabilitate pe termen scurt și lung.
3. Sporirea importanței tratamentului simptomatic, din perspectiva ameliorării calității vieții zilnice a pacientului și familiei sale.

A.5. Data revizuirii protocolului: 2018

A.6. Data următoarei revizuirii: 2020

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului

Numele	Funcția deținută
Pavel Gavriiuc	Cercetător științific în Laboratorul Vertebroneurologie al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie
Mihail Gavriiuc, doctor habilitat în medicină, profesor universitar	Cercetător științific principal în Laboratorul Vertebroneurologie al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie
Vitalie Lisnic, doctor habilitat în medicină, profesor universitar	Cercetător științific principal în Laboratorul Vertebroneurologie al

	Institutului de Neurologie și Neurochirurgie
Aliona Nacu	Doctorand catedra Neurologie USMF “Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost discutat, aprobat la ședința Consiliului Științific INN Nr.....din.....și contrasemnat

Denumirea instituției	Persoana responsabilă-semnătura
Directorul general al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie, dr. hab., profesor univ.	SEM NAT
Directorul adjunct știință și inovare al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie, dr.hab. Valeriu Timirgaz	SEM NAT
Directorul adjunct medical al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie, dr.med. Octavian Misic	SEM NAT
Cercetătorul științific principal al Laboratorului Neurologie Funcțională al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie, dr.hab., prof.univ., Ion Moldovanu (coordonator)	SEM NAT
Șeful Laboratorului Neurologie Funcțională al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie, dr.hab., conf.cercet., Stela Odobescu (coordonator)	SEM NAT

Cercetătorul științific superior al Laboratorului Neurologie Funcțională al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie, dr.med., Lilia Rotaru (autor)	SEM NAT
Cercetător științific în Laboratorul Neurochirurgie Anestezie și reanimare al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie, dr.hab Valeriu Matcovschi	SEM NAT

A.8. Definiții folosite în document

Myasthenia gravis: (MG) este cea mai des întâlnită și cea mai bine studiată (Vincent et al., 2001) patologie autoimuna ce atacă joncțiunea neuromusculară (JNM) și este caracterizată prin slăbiciune și fatigabilitate musculară indolentă. Este cauzată de prezența autoanticorpilor fie către receptorul nicotinic pentru acetilcolină (AChR) (Simpson, 1960), fie către tirozin kinaza musculară specifică (MuSK) (Hoch et al., 2001; Sanders et al., 2003; McConville et al., 2004), ori de sau lipoproteinelor cu densitate scăzută, proteine legate de receptor 4 (LRP4). Mutațiile în proteinele joncțiunii neuromusculare cauzează sindroamele miastenice congenitale.

Criza miastenică: este o stare care pune în pericol viața pacientului și este definită ca o slăbiciune musculară cauzată de miasthenia gravis, care este suficient de severă pentru a necesita intubarea pacientului.

Sau

Criza miastenică: orice exacerbare a MG care necesită ventilație mecanică.

A.9. Informație epidemiologică

Miastenia gravis afectează aproximativ 125 de persoane per 1.000.000 populație (Drachman, 1994). În aproximativ 24% din pacienți, MG debutează în copilărie sau adolescență (Simpson, 1958; Millichap, Dodge, 1960). Are o repartiție bimodală ce ține de vîrstă: MG cu apariție timpurie afectează mai des femeile (raport femei/ bărbați 3:2) pînă la 40 de ani, pe cînd instalarea tardivă afectează în măsură egală ambele sexe. Patologia poate debuta la orice vîrstă, însă vîrfuri se observă în decadele a 3-ea și a 6-ea. Odata cu imbunatatirea diagnosticului și calitatea vieții pacienților cu MG, prevalența este în creștere, în special la vîrstnici (Alkhawajah, N. M., and J. Oger. 2013.)

B. Partea generală	B.1. Nivelul de asistență medicală spitalicească	
Descrieri (măsurii)	Motive (reperre)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Diagnosticul		
1. Stabilirea diagnosticului clinic și paraclinic de MG	<p>- Anamneza și examenul fizic permite suspectarea MG la majoritatea pacienților (Sindrom miastenic).</p> <p>- Determinarea factorilor care exacerbează slăbiciunea musculară în MG și potențialii factori triggeri ai crizei miastenice.</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anamneza - Examenul fizic si neurologic - Testul cu prozerină - Testul ”pungii de gheata” pentru MG oculara - Investigații de laborator: <ul style="list-style-type: none"> ✓ hemograma desfășurată ✓ biochimia sangvină - Examen electrofiziologic (decrement test) - Detectarea anticorpilor anti-AchR și/sau anti-MuSK - Diagnostic diferențial. <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CT al mediastinului - Consultația altor specialiști la necesitate
2. Tratament		

2.1 Tratament medicamentos	Terapia în MG este direcționată spre facilitarea transmisiei prin joncțiunea neuromusculară (JNM) și/sau diminuarea răspunsului imun cu scopul prevenirii disfuncției JNM.	<p>Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Respectarea principiilor generale ale tratamentului medicamentos - Elaborarea schemei individuale de tratament - Patologiile concomitente
3. Externarea	Pacienții cărora a fost stabilit diagnosticul de MG și a fost elaborată schema individuala de tratament, sau pacienții în remisiune clinică sunt externați la locul de trai.	<p>Extrasul va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnosticul stabilit de MG (data, dacă este primar), inclusiv clasificare clinică (I-V) și codul bolii conform ICD-10. - Rezultatele investigațiilor efectuate - Tratamentul efectuat și schema individuala de tratament recomandată - Recomandări (medicamentoase și nemedicamentoase) explicite pentru pacient - Recomandări pentru medicul de familie - Informare despre criza miastenica
4. Supravegherea în dinamica	Se va efectua de către medicul de familie în colaborare cu medicul neurolog.	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prevenirea exacerbarilor – evitarea factorilor care pot exacerba slăbiciunea musculară în MG și potențiali factori triggeri ai crizei miastenice. - Consultația neurologului și a altor specialiști, la necesitate. - Supravegherea eficacității tratamentului administrat,

		<p>la necesitate ajustarea dozei si schemei de tratament</p> <ul style="list-style-type: none">- Periodicitatea vizitelor medicale repetate se va întocmi pentru fiecare pacient în mod individual, în funcție de evoluția bolii.
--	--	---

C.1. Algoritmul de diagnostic și conduită al pacienților cu Miastenia Gravis

C.1.1 Factorii care exacerbează slăbiciunea în miastenia gravis și triggeri potențiali ai crizei miastenice:

- Infecțiile, stresul, anxietatea, oboseala, somn insuficient
- Durerea
- Depresiile
- Temperaturile extreme (cald sau rece, dusuri calde sau bai, plajă, saune, căzile cu hidromasaj)
- Traumele
- Intervențiile chirurgicale
- Abandonarea tratamentului anticolinesterazic
- Creșterea brusca și/sau semnificativă a dozei de steroizi
- Dezechilibrul electrolitic: hipokaliemia, hipofosfatemia
- Băuturi alcoolice
- Chinina sau apa tonica
- Dezechilibrul hormonilor tiroidieni (hipotiroidismul)
- Unele substanțe chimice, inclusiv unele de curățare de uz casnic, insecticide și spray-uri pentru animale
- Anemia
- Medicamente:
 - Antibiotice:
 - Aminoglicozide: gentamicina, amikacin, telithromycin, etc
 - Quinolone: ciprofloxacina, norfloxacina
 - Tetraciline: doxicilina, minocilina
 - Antimalarice: cloroquina
 - Antireumatice: penicilamina-D
 - Agenți anestezici generali (succinilcolina), sau locali (cocaina, procaina, lidocaina, bupivacaina)
 - Antiaritmice: chinidina, procainamide, lidocaina
 - Antihipertensive: beta-blocante, blocantele canalelor de Ca
 - Analgeticele: narcoticele, Neuropsihiatrice. Litiu, clorpromazina, fenitoina
 - Chimioterapice: cisplatin
 - Toxina botulinică
 - Antiacidele și laxativele care conțin magneziu: Maalox, Mylanta
 - Toate medicamentele ce blochează JNM

C1.2. Anamneza pacientului

MG se caracterizează prin slăbiciune și fatigabilitate musculară fluctuantă. Slăbiciunea este agravată de activitate fizică prelungită sau repetitivă (de ex: este mai rău la sfârșitul zilei) și îmbunătățește după repaus (de ex: se ameliorează sau dispare după odihnă, somn și este mai bine în primele ore ale dimineții).

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

În funcție de forma inițială predominantă, pacienții cu MG se poate plânge de o serie de simptome, inclusiv diplopie, ptoză palpebrală, dificultate de mestecat și înghițire, disartrie, slăbiciune la nivelul membrelor proximale, oboseală generalizată, precum și dificultăți de respirație.

Pacienții des inițial se prezintă cu slăbiciunea mușchilor extraoculari (ptoză, diplopie), care ulterior progresează cu slăbiciuni ale membrelor și/sau mușchilor bulbari (disfagie, dizartrie, dispnee).

Anticorpii anti-MuSK pozitivi sunt prezenți în 10-70% din toți pacienții cu MG care au anticorpii de AchR negativi. Din punct de vedere clinic acești pacienți au o evoluție mai severă decât alte subtipuri de MG. Predominant sunt afectați mușchii oculari, faciali, bulbari și mușchii părții superioare a corpului, uneori cu atrofiere musculară. Înrautățirea stării generale și slăbiciunea musculară marcată după efort fizic prelungit și continuu, stresului, cu fluctuații pe parcursul zilei sunt atributele principale ale MG, deși aceste fluctuații pot fi dificile de depistat la unii pacienți. Mai frecvent sunt afectați mușchii proximale și axiali, decât mușchii distali ai extremităților.

C1.3. Examenul neurologic

În timpul examinării este necesar de determinat dacă este prezentă sau nu ptoza palpebrală. În mod normal, palpebra superioară trebuie să fie cu cel puțin 1 mm mai sus de pupilă. Este recomandată examinarea atentă a ochilor, de notat orice restricție a motilității oculare, și dacă este prezentă diploopia în poziție primară a ochilor, la privire orizontală la dreapta sau stânga, sau pe linie verticală. Se testează mușchii faciali inferiori și ai limbii.

Pacienții de obicei sunt testați înainte și după exerciții fizice ca: fixarea privirii pe linie verticală la care se observă căderea pleoapei superioare, forța în membrele superioare după mișcări de abducție și adducție în articulațiile umerilor, flexia gâtului contra rezistență, dacă slăbiciunea nu se manifestă altfel

C1.4. Clasificarea clinică. Un grup de lucru al fundației americane pentru miastenia gravis (MGFA) a elaborat un nou sistem de clasificare, bazat pe clasificarea severității pacienților cu MG propusă de Osserman (Osserman, 1958). Acest nou sistem 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. Poate 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 membrelor 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. Poate 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. Poate 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 nutriției fără intubare plasează pacienții în clasa IVb.

C.2.2. Investigații paraclinice și de laborator

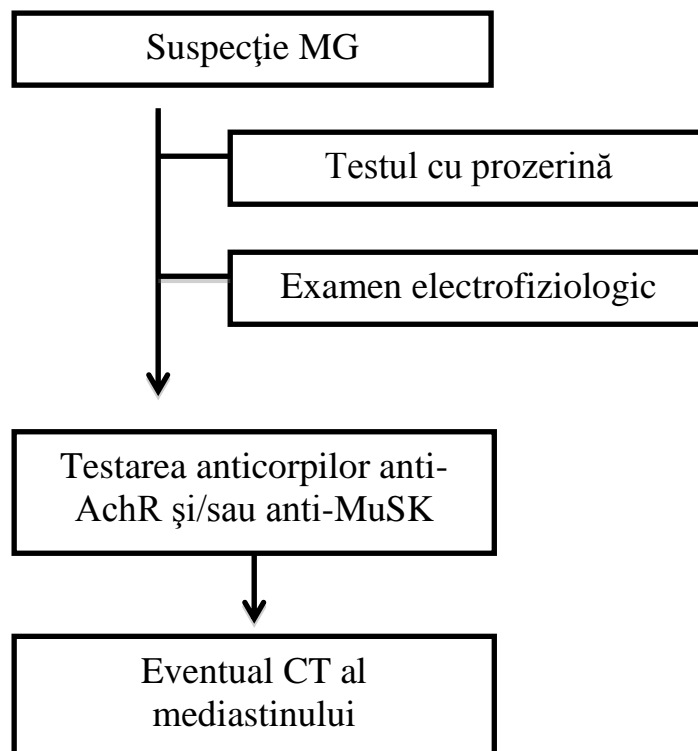
Investigații de laborator	
<i>Hemograma desfășurată</i>	Poate depista cauzele fatigabilității patologice la unii pacienti (de ex: anemie, infecție).
<i>Biochimia sangvină</i>	Permite de a face diagnosticul diferențial cu unele stări ce mimează fatigabilitatea și slăbiciunea musculară din cadrul MG (ex: hipoglicemia, hiponatriemia, hipokaliemia).
Probe clinice	
<i>Proba cu prozerină (Neostigmine methylsulfate)</i>	Se va introduce intravenos 0,5 mg Sol. Prozerini 1-3 ml concomitent cu Sol. Antropini 0,1% - 1ml (pentru diminuarea efectelor muscarinice). Este de obicei primul test efectuat pentru diagnostic la pacienții suspecți cu MG. Totuși, testul are câteva neajunsuri. Una din cele mai des întâlnite greșeli este că medicul ce efectuează testul nu are un parametru obiectiv care poate fi măsurat pînă și după efectuarea testului. Cel mai util parametru este gradul ptozei oculare. Indicatorul unui test pozitiv este o lărgire

	<p>semnificativă a fisurii palpebrale sau deschiderea unui ochi cu ptoză completă. Dacă nu este prezentă ptoza oculara, 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 suficient 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 (Oh și Cho, 1990).</p> <p><i>Reacții adverse:</i> hipersalivație, greață, vomă, bradicardie, hipotensiune arterială, slăbiciune, tremor, bronhospasm, fasciculații, etc.</p> <p><i>Contraindicații:</i> hiperkinezii, epilepsie, boala ischemică a cordului, astm bronșic, ateroscleroză, hipersensibilitatea la preparat.</p>
<p>Examenul electrofiziologic</p>	<p>Stimularea repetitivă demonstrează defectul în transmiterea impulsului prin JNM, prin documentarea unui răspuns decremental al potențialului de acțiune muscular compus (CMAP). Decrementul este o consecință inabilității unor fibre musculare de a atinge pragul de excitabilitate și de a se contracta când are loc eliberarea în voleuri ale veziculelor de Ach la nivelul JNM. Procentajul scăderii amplitudinii este calculat între primul CMAP produs de stimularea repetitivă și fiecare CMAP obținut succesiv. Se obțin 10 răspunsuri la stimulare de 3 Hz, iar procentajul maximal al decrementului poate fi măsurat la al 4-lea sau al 5-lea răspuns. Un decrement de 10% procente este considerat ca un test pozitiv. Înregistrarea de obicei se efectuează în mușchii distali ai tenarului sau hipotenarului în urma stimulării nervilor median și ulnar, respectiv. Dacă nu se observă decrement atunci pot fi testați mușchi mai proximali (i.e., trapezius, deltoid, biceps) sau un mușchi facial (orbicularis oculi, nasalis). Deoarece stimularea</p>

	<p>repetitivă demonstrează defectul transmiterii prin JNM, decrementul este observat mai bine în mușchii implicați clinic.</p>
<p>Testarea anticorpilor anti-AchR și/sau anti-MuSK</p>	<p><i>Anticorpi anti-AchR.</i> Depistarea nivelului crescut de anticorpi anti-AchR este cel mai specific test pentru diagnostic. Nivelul crescut de anticorpi anti-AchR nu este depistat la toți pacienții cu MG. Testul este pozitiv în aproximativ 85% cazuri (Lindstrom et al., 1976; Vincent și Newsom-Davis, 1985; Oh et al., 1992; Drachman, 1994). Pacienții cu forma oculară a MG, au un titru detectabil de anticorpi anti-AchR în doar 50% cazuri (Provenzano et al., 2009). În general sunt necesare câteva zile pentru a primi rezultatele de laborator, între timp medicul care suspectă diagnosticul de MG poate efectua proba cu prozerină și examinarea electrofiziologică.</p> <p><i>Anticorpi anti-MuSK.</i> Din 2001, la 40-70% pacienți cu forma generalizată a MG, a fost detectat IgG care se cuplează la un domen extracelular al receptorului tirozin kinazei musculare specifice (MuSK) (Hoch et al., 2001; Sanders et al., 2003; McConville et al., 2004). Au fost observate trei patternuri unul din ele este clinic asemănător cu formele generalizate de MG. Celelalte două sunt asociate cu slăbiciune oculobulbară severă și implicarea proeminentă a mușchilor gâtului, umerilor, mușchilor respiratori, neafectând în mare măsură mușchii oculari. În aceste două variante, forța musculară în extremități este relativ normală (Sanders et al., 2003; Muppidi și Wolfe, 2009). Anticorpii anti-MuSK pot fi rar depistați în formele pur ocular de MG (Wolfe et al., 2007).</p> <p>Conform unor ipoteze, anticorpii anti-MuSK împiedică gruparea arginin-mediată a recepturilor Ach și dereglează arhitectura postsinaptică normală (Jha et al., 2006). Testarea anticorpilor anti-MuSK este recomandată pacienților suspectați MG la care nu au fost depistați anticorpi anti-AchR (Pasnoor et al., 2009).</p> <p>Asocierea de anticorpi AChR și MuSK la același pacient a fost raportată în numai 5 cazuri. Într-un caz, AChR, MuSK și VGKC anticorpi au fost înregistrați la</p>

	un pacient cu MG și sindromul Morvan, fără timom. În alte patru cazuri, pacienții au fost cu anticorpii AChR pozitivi la debutul bolii, dar au devenit MuSK pozitivi după timectomie. D-penicilamina poate induce atât AChR și MuSK MG, un fenomen rar, care este reversibil după întreruperea tratamentului.
Investigații imagistice	
<i>CT și RMN al mediastinului</i>	Permit vizualizarea patologiei timice în aproximativ 95% cazuri.

C.3.1 Algoritm de diagnostic



C.4.1. Diagnostic diferențial

Diagnostic	Semne principale	Investigații
Sindromul Guillain-Barre	Slăbiciune musculară inițial proximală, dereglări de sensibilitate, reflexe absente	Puncție lombara, examen electrofiziologic
Miopatiile	Slăbiciune proximală, fără dereglări de sensibilitate	Nivelul creatin kinazei în sânge, electromiografie, biopsie musculară
Mielopatie cervicala (structurală sau inflamatorie)	Debut sub acut, prezența nivelului de afectare, retenție urinară	RMN, puncție lombară
Boala neuronului motor	Istoricul bolii, fasciculații musculare, reflexe inviorate	Electromiografie
AVC sau inflamație în trunchiul cerebral	Afectarea nervilor cranieni, dereglări de conștiință, simptome sensitive, hemipareza, hemiplegie	RMN, puncție lombară
Botulism	Istoricul bolii, slăbiciune ce progresează caudal, dereglări ale sistemului nervos vegetativ	Examen electrofiziologic
Sindromul miastenic Lamber-Eaton	Rar întâlnit, slăbiciune musculară proximală subacută	Examen electrofiziologic, anticorpi anti-VGCC
Alte patologii autoimune	Este important să se ia în considerare MG la pacienții cu afecțiuni autoimune cand slăbiciunea	Probe de laborator pentru: boli autoimune tiroidiene, lupus eritematos sistemic și artrita

	neuromusculară, oboseală și orice insuficiență respiratorie nu se ameliorează	reumatoidă
Sindrom asteno-depresiv	Constă într-o scădere trecătoare sau durabilă a stării de dispoziție psihică sau a tonusului psihic. Din punct de vedere psihopatologic, predomină alături de depresivitate o stare marcată de neliniște anxioasă.	Proba cu prozerină, examen electrofiziologic

C.4.2. Tipurile de crize în Miastenia Gravis

Criza miastenică este o stare care pune în pericol viața pacientului și este definită ca o slăbiciune musculară severă care necesită intubarea pacientului cu MG. Până la 20% din pacienții cu MG vor experimenta cel puțin o criză miastenică, apare de obicei în primii 2 ani de la diagnosticul de MG la majoritatea pacienților (74%) (Filho J, Suarez J.2003).

La unii pacienți, criza miastenică poate fi manifestarea inițială a MG. Cel mai comun trigger identificabil al crizei miastenice este infecția (40%), de obicei în a căilor aeriene superioare (cum ar fi pneumonia). Alte 10% dintre pacienți au pneumonită prin aspirație ca evenimentul declanșator. Alți factori predispozanți importanți sunt prescrierea de noi medicamente sau o schimbare în medicamente, intervenții chirurgicale recente, trauma, injecțiile cu toxina botulinică și thymoma. Prezența timomei este mai mare în rândul pacienților cu MG care au criza miastenică decât pacienții cu MG dar fără antecedente de criza miastenică (30% față de 15%).

Pacienții cu dificultăți progresive de respirație sau care manifestă hipersecreție bronșică și sunt refractari la doze relativ mari de anticolinesterazice sunt supuși intubării endotraheale sau traheostomiei, ventilației pulmonare mecanice și alimentării parenterale. Sensibilitatea către medicația necesară reapare în câteva zile. Capacitatea vitală forțată a pacientului mai mică de 1 L sau de 15ml/kg, este indicație absolută pentru intubare.

Tratamentul de elecție este prin plasmafereză.

Puncte cheie

1. Criza miastenică este definită ca orice exacerbare a MG care necesită ventilație mecanică.
2. Până la 20% din pacienții cu MG vor experimenta cel puțin o criză miastenică, apare de obicei în primii 2 ani de la diagnosticul de MG la majoritatea pacienților (74%) (Filho J, Suarez J.2003).
3. Majoritatea pacienților cu criză miastenică au un eveniment de precipitare/trigger identificabil, cu toate acestea, în 30-40% din pacienți nu este găsit nici un factor declanșator.
4. Plasmafereza sau imunoglobuline intravenoase sunt indicate pentru a facilita recuperarea blocului neuromuscular.
5. Rezultatul tratamentului pentru pacienții cu crize miastenice este foarte bun în

cazul în care măsurile terapeutice și de mentinere sunt efectuate rapid.

Criza colinergică este o starea produsă prin supra-stimularea joncțiunii neuromusculare datorat excesului de acetilcolină (Ach). Ca rezultat, mușchii nu mai răspund la bombardamentul cu Ach, și se caracterizează prin paralizie flască, insuficiență respiratori și hipersalivație, lacrimație, diaree, incontinență urinară, bradicardie, mioză, bronhospasm.

Crize mixte.

C.4.3. Diagnosticul diferențial al crizelor în Miastenia Gravis

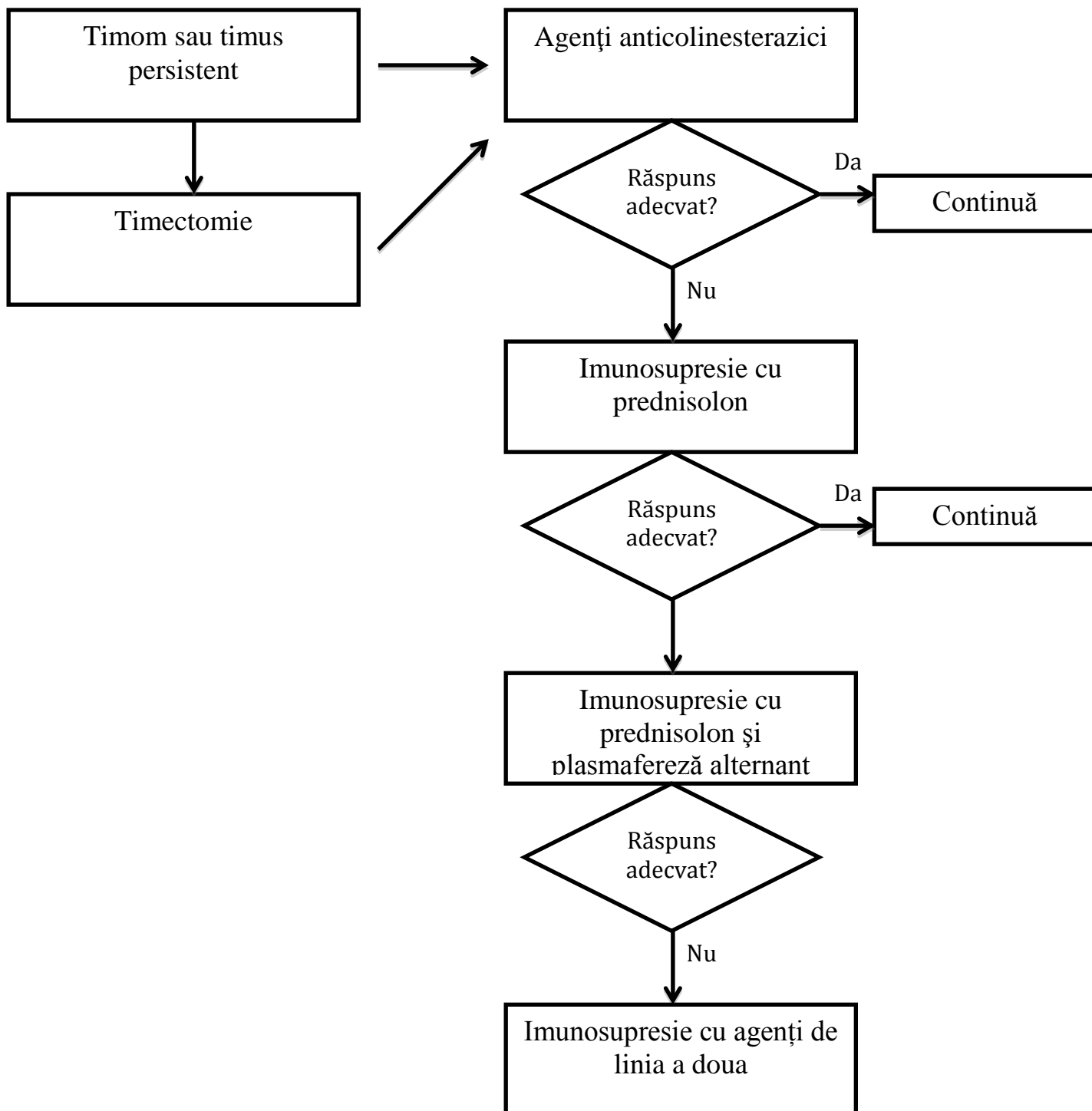
Semn clinic	Criza miastenică	Criza colinergică
Modul de instalare	Minute, ore	Zile
Pupila	Midriază	Mioză
Pielea	Uscăciunea pielii	Hiperhidroză
Sistemul cardiovascular	Creșterea tensiunii arteriale, tahicardie	Scăderea tensiunii arteriale, bradicardie
Sistemul urinar	Retenție de urină	Micții frecvente
Sistemul digestiv	Pareză intestinală	Peristaltică crescută, diaree
Sistemul muscular	Absența fasciculațiilor	Prezența fasciculațiilor
Sistemul respirator	Dereglarea respirației	Dereglarea respirației

C.4.4. Tratamentul crizelor în Miastenia Gravis

Asigurarea respirației adecvate	Indicații: Dereglarea ritmului de respirație, cianoză, hiperexcitabilitate, pierderea conștienței Capacitatea vitală forțată a pacientului mai mică de 1 L sau de 15ml/kg, este indicație absolută pentru intubare.
Plasmafereză	Anticorpii sunt îndepărtați din serul pacienților prin filtrare membranară sau centrifugare. Ameliorarea clinică apare în prima săptămână iar efectul durează 1-3 luni. Se efectuează pe parcursul a 1-2 săptămâni, aproximativ 5 cure. Indicații: utilă în stabilizarea pacienților cu MG înainte de timentomie și în timpul perioadei postoperatorii. Poate fi de valoare și în ameliorarea simptomelor în timpul perioadei de inițiere a terapiei imunosupresoare și în timpul

	<p>unei crizei acute. Plasmafereza este recomandată pentru tratamentul pe termen scurt al MG, în special pentru inducerea remisiunii în cazurile severe și pentru pregătirea pentru intervenții chirurgicale.</p>
<p>Imunoglobulinele administrate intravenos</p>	<p>Indicații: boala rapid progresivă, pregătirea pacienților pentru intervenții chirurgicale, inclusiv pentru timectomie, și ca adjuvant pentru diminuarea reacțiilor adverse pe termen lung ale terapiei imunosupresoare orale.</p> <p>Nu este o diferență semnificativă între IgIV și plasmafereză în tratamentul exacerbărilor miasteniei gravis. Doza de 400 mg/kg pentru 5 zile consecutive sau 1 g/kg pentru 2 zile consecutive poate ameliora semnificativ evoluția MG în decurs de 2-3 săptămâni de la instituirea tratamentului. Durata ameliorării este de 9 săptămâni la pacienții care concomitent au administrat corticosteroizi și de 5 săptămâni la cei care nu au administrat corticosteroizi (Arsura 1989).</p>
<p>Glucocorticoizi</p>	<p>Se recomandă puls terapie cu 1000 mg de Sol. Metilprednisolon. După care se recomandă forma tabletată de prednisolon.</p>
<p>Mentținerea echilibrului electrolitic</p>	<p>Sol. KCl 10% - 30,0 sau Sol. KCl 4% - 75.0</p>

C.5. Algoritm de tratament al Miasteniei Gravis



C.5.1 Tratamentul medicamentos în Miastenia Gravis

1. Agenții anticolinesterazici:

- a. **Pyridostigmina bromid** (**Mestinon, Kalymine**) (tablete 60 mg) acționează 3 – 4 ore. Se recomandă doză de până la 300 mg pe zi. Dacă nu se obține un control adecvat al simptomelor se recomandă asocierea tratamentului imunomodulator.
- b. **Neostigmina bromid** (**Nivalin**) (tablete 15 mg) acționează 2 – 3 ore and și are efecte adverse muscarinice mai pronunțate decât *pyridostigmina bromid*.
- c. La bolnavii critici se poate folosi forma intramusculară de *pyridostigmină bromid* (doza administrată – 1/3 din doza *per os*) sau *neostigmină methylsulfat* (1/5 din doza *per os*).

2. **Corticosteroizi.** Terapia cu prednizolon administrat peste 1 zi îmbunătățește semnificativ evoluția bolii la mai mult decât o jumătate din pacienți, dar **inițial poate înrăutăți** starea bolnavului. Tratamentul se inițiază cu 10 mg/zi, cu creșterea treptată până la 1mg/kg sau 100mg/zi, în dependență care doză este mai mică. Doza care induce și menține starea stabilă se administrează în mediu 5 luni. Atunci când apare remisiunea (de obicei după 4-16 săptămâni), dozele ar trebui scăzute lent până la doza minima eficienta, administrata în zile alternative.

3. **Azathioprina** în doza de 2 - 3 mg/kg pe zi asigură îmbunătățirea stării la aproximativ 90% din pacienți. Termenul minim de administrare după care starea se ameliorează – 3 luni, iar circa 1/2 pacienți suferă o acutizare după stoparea medicației. (Mantegazza et al 1988). Raspunsul terapeutic poate sa apara dupa 4-12 luni, iar efectul maxim se obține după 6-24 luni. Pentru pacienții la care este necesara imunosupresia de termen lung, se recomandă inițierea azatioprinei în asociere cu steroizii, pentru a permite reducerea progresiva a dozelor de steroizi până la cea mai mica doza posibila, menținând azatioprina.

4. **Metotrexatul** ar trebui folosit la pacienții cu MG care nu raspund la medicamentele imunosupresoare de prima intenție. Este bine studiat în alte boli autoimune, dar nu s-au publicat dovezi de încredere despre utilizarea lui în MG.

5. **Ciclosporina A** este un agent imunosupresor de linia a doua care s-a demonstrat a fi eficient la pacienții cu MG, însă posedă efecte adverse semnificative, precum nefrotoxicitatea și hipertensiunea arterială, și de aceea ar trebui luată în considerare numai la pacienții care nu tolerează sau nu răspund la azatioprina.

6. **Ciclofosfamida** este un agent alchilant cu proprietăți imunosupresoare. Este un supresor puternic al activității limfocitelor B și sintezei de anticorpi. Pulsterapia cu ciclofosfamida administrată intravenos a permis scăderea dozelor de steroizi fără deteriorarea forței musculare și fără reacții adverse severe. Totuși, riscul relativ mare de toxicitate, ce include mielosupresie, infecții oportuniste, toxicitate la nivelul vezicii urinare, sterilitate și neoplazii, limitează utilizarea acesteia numai la pacienții cu MG intoleranți sau nereceptivi la administrarea asociată de steroizi plus azatioprina, metotrexat, ciclosporina sau micofenolat mofetil.

7. **Mycophenolatul mofetil** s-a demonstrat a fi eficient în tratamentul MG, și poate fi folosit pentru scăderea dozelor de corticosteroizi la pacienții cu MG. Debutul acțiunii este variabil și, de obicei, începe între 1 și 12 luni.

C.5.2. Tratamentul chirurgical în Miastenia Gravis

Timectomia - sporește rata de remisiuni și ameliorează evoluția clinică a bolii. Studii clinice controlate referitoare la timectomie în relație cu vârsta, sexul, severitatea și durata bolii la bolnavii cu MG până la moment nu au fost realizate. Cu toate acestea, este general acceptat că răspunsul terapeutic cel mai bun are loc la bolnavii de vârstă tânără cu titru sporit de anticorpi la care se înlătură timusul hiperplazic. Indicația de timectomie la pacienții cu MG fără anticorpi anti-AChR este controversată. La pacienții cu MG și timom, obiectivul principal al timectomiei este mai degrabă tratamentul tumorii, decât efectul asupra evoluției MG. Odată ce timomul a fost diagnosticat, este indicată timectomia indiferent de severitatea MG.

C.6. Prognostic

Cu tratamentul MG curent, care combină inhibitori ai colinesterazei,

preparate imunosupresive, plazmafereză, imunoterapie și posibilitatea tratamentului suportiv în secțiile de terapie intensivă (dacă este necesar), timomectomie, majoritatea pacienților duc o viață relativ normală cu o speranță la viața normală. Mortalitatea este de aproximativ 3-4%, factorii principali de risc fiind vârsta peste 40 de ani, debut acut cu evoluție progresivă, și prezența timomului.

Morbiditatea este cauzată de dereglarea intermitentă a forței musculare, care poate cauza aspirație, pneumonii recurente, căderi și chiar insuficiență respiratorie, dacă boala nu este tratată. Adițional, medicamentele folosite pentru tratamentul maladiilor concomitente pot exacerba MG.

Cea mai severa complicație este afectarea mușchilor respiratori. Slăbiciunea poate fi atât de pronunțată încât să necesite ventilația mecanică urgentă a pacientului în secție specializată – criza miastenică.

Bibliografie:

1. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. G. O. Skeie, S. Apostolski, A. Evoli, N. E. Gilhus, I. Illa, L. Harms, D. Hilton-Jones, A. Melms, J. Verschuuren and H. W. Horge: 2010 EFNS European Journal of Neurology;
2. Gilhus NE, Nacu A., Andersen JB, Owe JF. Myasthenia gravis and risk for comorbidity; Eur J Neurol. 2015 Jan; 22(1):17-23.doi: 10.1111/ene.12599 Epub 2014 Oct 30;
3. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. Eur J Neurol 2004; 11: 577–581
4. Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. Nat Rev Immunol 2002; 2: 797–804.
5. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nat Med 2001; 7: 365–368.
6. Aarli JA, Stefansson K, Marton LS, Wollmann RL. Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. Clin Exp Immunol 1990; 82: 284–288
7. Wirtz PW, Willcox N, van der Slik AR, et al. HLA and smoking in prediction and prognosis of small cell lung cancer in autoimmune Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Neuroimmunol 2005; 159: 230–237

8. Maddison P, Newsom-Davis J. Treatment for Lambert- Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD003279
9. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 682–690
10. Ressler B, Hallebach G, Kalischewski P, Baumann I, Schauer J, Spengler CM. The effect of respiratory muscle endurance training in patients with myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 385–391.
11. Meriggioli MN, Ciafaloni E, Al-Hayk KA, et al. Myco- phenolate mofetil for myasthenia gravis: an analysis of efficacy, safety, and tolerability. *Neurology* 2003; 61: 1438–1440.