



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



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

MIASTENIA GRAVIS

Protocol clinic național
(ediția II)

PCN-285

Chișinău, 2023

Aprobat în cadrul ședinței Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății
din 30.03.2023, proces verbal nr.1
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.1188 din 22.12.2023
Cu privire la aprobarea protocolului clinic național „Miastenia gravis”, ediția II

CUPRINS:

SUMARUL RECOMANDĂRILOR	3
ABREVIERILE UTILIZATE ÎN DOCUMENT	4
PREFAȚĂ	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	4
A.1. Diagnosticul	4
A.2. Codul bolii (ICD 10)	4
A.3. Utilizatori.....	5
A.4. Obiectivele protocolului	5
A.5. Data revizuirii protocolului.....	5
A.6. Data următoarei revizuirii	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului	5
A.8. Definiții folosite în document	6
A.9. Informație epidemiologică	6
B. PARTEA GENERALĂ	7
B.1. Nivelul de asistență medicală primară.....	9
B.2 Nivel de asistență medicală consultativ-specializată de ambulator (neurolog).....	10
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească (secție cu profil neurologic, nivel raional și municipal)	11
B.4. Nivelul de asistență medicală spitalicească (secție specializată).....	13
B.5. Nivelul de asistență medicală spitalicească (terapie intensivă).....	15
C.1. ALGORITMI DE DIAGNOSTIC ȘI CONDUITĂAL PACIENȚILOR	15
C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR	19
C 2.1 Clasificarea.....	19
C2.2 Profilaxia exacerbărilor.....	20
C.2.3. Conduita pacientului cu MG	20
D. RESURSELE UMANE SI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	35
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	37
ANEXE	38
Anexa 1. Fișa standardizată de audit medical al PCN „Miastenia Gravis”	38
Anexa 2. Ghidul pentru pacientul cu miastenia gravis	39
Anexa 3. Scale de evaluare a pacientului cu Miastenia Gravis	41
Anexa 4. Medicație recomandată.....	44
BIBLIOGRAFIE	46

SUMARUL RECOMANDĂRILOR:

1. Diagnosticul de Miastenia Gravis (MG) se stabilește în baza tabloului clinic, examinării neurofiziologie (stimulare nervoasă repetitivă), testării anticorpilor serici (anti AChR, anti MuSK) și imagisticii timusului (CT sau RMN) [1,2].
2. **Agenții anticolinesterazici** (Piridostigminum, Neostigminum) sunt **medicamente de prima linie**. Dozele trebuie ajustate gravității simptomelor.
3. **Corticosteroizii – sunt medicația de linia II-a** și se utilizează la pacienții care nu pot controla satisfăcător simptomele bolii cu agenți anticolinesterazici. *Agenți non steroizi de imunosupresie* (Mycophenolate mofetil, Metotrexatum, Azatioprinum, Ciclosporinum, Rituximabum) – sunt la fel medicația de linia II, pentru pacienții care nu acceptă sau nu tolerează corticosteroizii sau de linia III-a, dacă a fost efectuată terapia cu corticosteroizi și a eșuat.
4. **Terapia combinată** (corticosteroizi + agenți imunosupresori non steroizi) - **este medicația de linia III-a** pentru pacienții care nu au răspuns la tratamentul cu corticosteroizi sau prezintă reacții adverse considerate semnificative de pacient sau medic, sau modificarea dozei de corticosteroizi induce recidive, sau răspunsul terapeutic la doze maximal tolerate de pacient nu este suficient. [3,4].
5. Imunoglobulinele administrate intravenos (IgIV, J06BA02) sunt indicate pacienților în criză miastenică, sindrom bulbar sever sau pregătirea pacienților pentru intervenții chirurgicale, inclusiv pentru timentomie și ca adjuvant pentru diminuarea reacțiilor adverse pe termen lung ale terapiei imunosupresoare orale. Pentru crizele miastenice se recomandă doza de 1-2g/kg/corp, repartizate în 2-5 zile [4,5].
6. **Plasmafereza** este utilă în stabilizarea pacienților cu MG înainte de timentomie, în perioada postoperatorie, la inițierea terapiei imunosupresoare și în timpul unei crize acute (**Dovezi de clasa IV**). Plasmafereza este recomandată pentru tratamentul pe termen scurt al MG, în special pentru inducerea remisiunii în cazurile severe și pentru pregătirea pentru intervenții chirurgicale (**Recomandare de nivel B**). Schimbul de plasmă repetat nu este recomandat pentru obținerea unei imunosupresii continue și de durată în MG (**Recomandare de nivel B**). Se efectuează pe parcursul a 10-14 zile, aproximativ 4-6 cure, aproximativ 2-3 litri la fiecare ședință [4].
7. Plasmafereza este la fel de efectivă ca și IgIV în crizele miastenice și formele severe de MG. Alegerea trebuie făcută în dependență de factorii individuali (plasmafereza nu poate fi administrată pacienților cu sepsis iar IGIV nu pot fi administrate în insuficiență renală și stări procoagulante) sau disponibilitatea metodelor. Se consideră că plasmafereza acționează mai rapid în situații de crize miastenice, este mai efectivă la pacienții seropozitivi la anticorpi anti – MuSK, iar IgIV sunt mai puțin efective în formele moderate de boală sau cele oculare [1].
8. **Timentomia** - sporește rata de remisiuni și ameliorează evoluția clinică a bolii. Pacienții cu MG formă generalizată și anticorpi anti-AChR reprezintă grupul cu cele mai mari șanse de a beneficia de pe urma unei astfel de intervenții (**Recomandare de nivel B**, [5]). Se recomandă utilizarea tehnicilor minim-invazive la pacienții cu vârsta de 18-65 ani, în perioada de remisie a bolii (**Recomandare de nivel B**, [5]). În perioada preoperatorie, pentru managementul simptomelor, sunt recomandate plasmafereza (**nivel de recomandare B**) și administrarea de imunoglobuline [6].
9. Timentomia trebuie luată în considerație la pacienții cu MG forma generalizată, seropozitivi (AChR), cu MG forma oculară, seropozitivi (AChR) și MG forma generalizată, seronegativi (AChR), care nu au răspuns la imunoterapie sau prezintă reacții adverse intolerabile. Nu sunt suficiente date pentru a recomanda timentomia pacienților seropozitivi pentru anticorpi anti MuSK, LRP4 sau agrin [1,2].
10. Timentomia este recomandată precoce în evoluția bolii la pacienții cu MG forma generalizată, seropozitivi (AChR), cu vârsta cuprinsă între 18-50 ani, în absența timomului, cu scopul ameliorării rezultatelor clinice, minimizării necesității imunoterapiei și spitalizării în exacerbări [5].
11. Pacienții cu MG forma generalizată, care dezvoltă infecții respiratorii, au un risc crescut de exacerbare sau criză miastenică. Vaccinarea contra COVID-19 este recomandată pacienților cu

afecțiuni autoimune precum MG, cu excepția cazului în care au o contraindicație specifică, cum ar fi o alergie la o componentă a vaccinului. Nu se cunoaște dacă vaccinul este la fel de eficient pentru pacienții cu MG tratați cu medicamente imunosupresoare ca și pentru alți pacienți, deoarece niciunul dintre studiile de vaccin până în prezent nu a inclus persoane care urmau terapie imunosupresoare. Cu toate acestea, pacienții cu anumite afecțiuni neurologice, inclusiv cei care iau medicamente imunosupresoare, pot prezenta un risc ridicat de îmbolnăvire severă de COVID-19.

ABREVIERILE UTILIZATE ÎN DOCUMENT:

Ach	Acetilcolină
AchR	Receptorul pentru acetilcolină
AVC	Accident vascular cerebral
CMAP (compound muscle action potential)	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 de calciu voltaj dependente
RBP	Recomandări de Bună Practică Medicală
CIM 10	Clasificarea internațională a maladiilor, ediția a 10-
IgIV	Imunoglobuline administrate intravenos

PREFAȚĂ

Prezentul protocol clinic național a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii IMSP Institutului de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman” și Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul clinic național este elaborat în conformitate cu ghidurile clinice internaționale actuale privind Miastenia Gravis și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent.

La recomandarea Ministerului Sănătății Republicii Moldova, pentru monitorizarea protocoalelor clinice instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul

Exemple de diagnostice clinice:

1. Miastenia Gravis, forma generalizată, clasa II b, seropozitivă pentru anti-AchR. Sindrom bulbar. Sindromul fatigabilității generalizate. Exacerbare.
2. Miastenia Gravis, forma oculară, clasa I, seronegativă, remisiune.
3. Miastenia Gravis, forma generalizată, clasa IV b, seropozitivă pentru anti-AchR. Criză miastenică.

A.2. Codul bolii (ICD 10)

- Miastenia Gravis – G70.0;
- Miastenia Gravis fără exacerbare (acută) – G70.00;
- Miastenia Gravis cu exacerbare (acută) – G70.0;
- Miastenia congenitală – G70.2;
- Sindromul Miastenic Lambert-Eaton, nespecificat – G70.80.

A.3. Utilizatori

- Prestatorii de servicii de AMP (medici de familie și asistentele medicilor de familie);
- Prestatorii de servicii de AMSA (medici neurologi);
- Prestatorii de servicii de AMS (secțiunile de terapie ale spitalelor raionale/municipale/republicane (medici terapeuți, medici neurologi); secțiunile de neurologie ale spitalelor municipale și republicane (medici neurologi, medici neurochirurghi);

Notă: Acest protocol, la necesitate, poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Obiectivele protocolului

1. Ameliorarea procesului de diagnostic al 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. Elaborat: 2017

A. 6. Revizuit: 2023

A.7. Următoarea revizuire: 2028

A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului

Prenumele, numele	Funcția deținută, instituția
<i>Mihail Gavriliuc</i>	dr.hab.șt.med, prof. univ., șef Catedra de neurologie nr.1, USMF „Nicolae Testemițanu”, cercet. șt. Principal, IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”
<i>Vitalie Lisnic</i>	dr.hab.șt.med, prof. univ., Catedra de neurologie nr.1, USMF „Nicolae Testemițanu”, cercet. șt. principal Laboratorul Vertebro-neurologie, IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”
<i>Pavel Gavriliuc</i>	asist. univ., Catedra de neurologie nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Paula Fala</i>	asist. univ., Catedra de neurologie nr.1, USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzenții:

Prenumele, numele	Funcția deținută, instituția
<i>Ion Moldovanu</i>	dr.hab.șt.med, prof. univ., Catedra de neurologie nr.1, USMF „Nicolae Testemițanu”
<i>Alexandru Gasnaș</i>	dr.șt.med. conf. univ., Catedra de neurologie nr.1, USMF „Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost examinat, avizat și aprobat de:

Denumirea structurii/instituției	Persoana responsabilă/funcția
Catedra de neurologie nr.1, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Mihail Gavriliuc</i> , dr.hab.șt.med, prof. univ., șef catedră
Comisia științifico-metodică de profil „Neuroștiințe”, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Stanislav Groppa</i> , academician, dr. hab. șt.med., prof.univ., președinte
Catedra de medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Nicolae Bacinschi</i> , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Catedra de medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Dragoș Guțu</i> , director general

Compania Națională de Asigurări în Medicină	Ion Dodon , director general
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	Aurel Grosu , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte

A.8. Definiții folosite în document

Miastenia gravis: (MG) este cea mai des întâlnită și cea mai bine studiată patologie autoimună ce atacă joncțiunea neuromusculară (JNM) și este caracterizată prin slăbiciune și fatigabilitate musculară indoloră. Este cauzată de prezența autoanticorpilor fie către receptorul nicotinic pentru acetilcolină (AchR), fie către tirozin kinaza musculară specifică (MuSK), sau lipoproteinelor cu densitate scăzută, proteine legate de receptor 4 (LRP4) [2]. Mutațiile în proteinele joncțiunii neuromusculare cauzează sindroamele miastenice congenitale [7].

Criza miastenică: este o stare care pune în pericol viața pacientului și este definită ca o slăbiciune musculară cauzată de miastenia gravis, care este suficient de severă pentru a necesita intubarea pacientului, sau **Criza miastenică:** orice exacerbare a MG care necesită ventilație mecanică [8,9].

A.9. Informație epidemiologică

Miastenia gravis afectează aproximativ 125 de persoane per 1.000.000 populație. În aproximativ 24% din pacienți, MG debutează în copilărie sau adolescență [10]. Are o repartiție bimodală ce tine de vârstă: MG cu apariție timpurie afectează mai des femeile (raport femei/bărbați 3:1) până la 40 de ani, pe când instalarea tardivă afectează în măsură egală ambele sexe. Patologia poate debuta la orice vârstă, însă vârfurile se observă în decadele a 3-a și a 6-a. Odată cu îmbunătățirea diagnosticului și a calității vieții pacienților cu MG, prevalența este în creștere, în special la vârstnici [11].

Date referitor la incidența și prevalența MG în Republica Moldova înainte, dar și în perioada COVID-19 sunt în proces de studiu.

B. PARTEA GENERALĂ		
B.1. Nivelul de asistență medicală primară		
Descriere (măsurii)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia	Prevenirea exacerbărilor – evitarea factorilor care pot crește slăbiciunea musculară în MG și potențialilor factori triggeri ai crizei miastenice.	<p>Standard/Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Identificarea și reducerea factorilor potențiali ai exacerbării slăbiciunii musculare MG și factorilor triggeri ai crizei miastenice (caseta 3) prin educația primară prin intermediul materialelor educative cu privire la MG [12]. Responsabilizarea pacientului privind respectarea administrării tratamentului conform schemei indicate [12]. <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> Profilaxia exacerbărilor prin imunizare împotriva infecțiilor intercurente în cazurile posibile [13].
2. Diagnosticul		
2.1. Screening-ul medical al pacienților cu MG (la prima vizită)	<ul style="list-style-type: none"> Determinarea factorilor potențiali ai exacerbării slăbiciunii musculare în MG și factorilor triggeri ai crizei miastenice, precum și stărilor de urgență pentru consult sau referire la medicul specialist [12]. Stabilirea diagnosticului preventiv și inițierea tratamentului. 	<p>Standard/Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (caseta 4) Examenul obiectiv (caseta 5) Identificarea factorilor potențiali ai exacerbării slăbiciunii musculare în MG și factorilor triggeri ai crizei miastenice (caseta 3) Determinarea stărilor de urgență (casetele 7, 8, tabelul 2) <u>Investigații paraclinice – nu sunt necesare</u>, cu excepția cazurilor de prezență a crizei miastenice.
2.2. Deciderea consultului specialistului/spitalizării		<p>Standard/Obligatru:</p> <ul style="list-style-type: none"> Consultul neurologului, pe cât de repede posibil, al pacienților cu risc de instalare a stării de urgență (casetele 7, 8, tabelul 2) Evaluarea criteriilor de spitalizare (casetele 7, 8, tabelul 2)
3. Tratamentul medicamentos		<ul style="list-style-type: none"> Agenții anticolinesterazici Corticosteroizi

		<ul style="list-style-type: none"> Imunosupresoare
4. Supravegherea	<ul style="list-style-type: none"> Prevenirea exacerbărilor – evitarea factorilor care pot exacerba slăbiciunea musculară în MG și potențialilor factori triggeri ai crizei miastenice [12]. 	<p>Standard/Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Supravegherea de către medicul de familie în colaborare cu medicul neurolog. Consultația altor specialiști, la necesitate [4]. Supravegherea eficacității tratamentului administrat, la necesitate ajustarea dozei și schemei de tratament [4] Periodicitatea vizitelor medicale repetate se va întocmi pentru fiecare pacient în mod individual, în funcție de evoluția bolii.
B.2 Nivel de asistență medicală consultativ-specializată de ambulator (neurolog)		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Diagnosticul		
1.1. Suspectarea diagnosticului de MG 1.2 Confirmarea diagnosticului de MG 1.3. Decizia tacticii de urmat	<ul style="list-style-type: none"> Diagnosticul cert stabilit, urmat de administrarea unui tratament adecvat va minimaliza necesitatea de tratament imunosupresant, dezvoltarea complicațiilor și va crește calitatea vieții pacienților și familiilor lor [14], [5]. 	<p>Standard/Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și examenul obiectiv (caseta 4, 5) Investigații paraclinice și imagistice (caseta 6, algoritm C1.1) Examen electrofiziologic (caseta 6) Testarea serologică la anticorpi (caseta 6) Diagnosticul diferențial (caseta 7, 8, algoritm C1.1) Stabilirea diagnosticului conform criteriilor internaționale (algoritm C1.1, caseta 1, 2, 8) Evaluarea criteriilor de spitalizare (casetele 7,8, tabelul 2) <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> Consultația altor specialiști la necesitate Consultația specialistului în patologie neuromusculară și/sau spitalizării (caseta 9) Analiza oportunității tratamentului chirurgical prin timectomie (caseta 12)
2. Tratamentul		
2.1. Tratament medicamentos 2.2 Tratament non-medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> Terapia în MG este direcționată spre facilitarea transmisiei prin joncțiunea neuromusculară (JNM) și/sau diminuarea răspunsului 	<p>Standard/Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Selectarea medicației de primă linie conform formei de prezentare și comorbidități (algoritm C1.2., C1.3., caseta 10,1, anexa 4) Agenții anticolinesterazici (dovezi de clasa IV, RBP)

2.3 Tratament chirurgical 2.4 Tratament de neurorecuperare	imun [15].	<ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroizii (dovezi de clasa IV, RBP) • Imunosupresoare (dovezi de clasa III, nivel C) • Elaborarea schemei individuale de tratament • Tratamentul crizelor și recidivelor (caseta 13, 4,15, anexa 4, algoritm C1.2, 1.3, 1.4) • Managementul patologiilor concomitente și a factorilor de exacerbare (caseta 3,16,17, tabelul1)
4. Supravegherea	<ul style="list-style-type: none"> • Prevenirea exacerbărilor – evitarea factorilor care pot exacerba slăbiciunea musculară în MG și potențialilor factori triggeri ai crizei miastenice [12]. 	<p>Standard/Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se va efectua de către medicul de familie în colaborare cu medicul neurolog. • Identificarea factorilor potențiali ai exacerbării (caseta 3) • Elaborarea unui plan comun agreat de conduită a pacientului • Consultația altor specialiști la necesitate • Supravegherea eficacității tratamentului administrat, la necesitate ajustarea dozei și schemei de tratament. • Periodicitatea vizitelor medicale repetate se va întocmi pentru fiecare pacient în mod individual, în funcție de evoluția bolii. • Informarea, educarea și consilierea pacienților, rudelor (caseta 19, tabelul 1)
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească (secție cu profil neurologic, nivel raional și municipal)		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea	<ul style="list-style-type: none"> • Elaborarea tacticii de tratament individualizate la pacienții cu acutizare sau în lipsa răspunsului adecvat la tratamentul administrat. • Revizuirea diagnosticului [4]. 	<p>Standard/Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea criteriilor de spitalizare (casetele 7,8, tabelul 2) • Spitalizarea în secția cu profil neurologic, nivel raional și municipal.
2. Diagnosticul		
2. 1 Confirmarea diagnosticului de MG, clinic	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul cert stabilit urmat de administrarea tratamentului 	<p>Standard/Obligatori:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza și examenul obiectiv (caseta 4, 5)

și paraclinic 2.2 Deciderea tacticii ulterioare	complex va minimaliza dezvoltarea complicațiilor [14], [5].	<ul style="list-style-type: none"> • Determinarea stărilor de urgență (casetele 7,8, tabelul 2) • Investigații paraclinice și imagistice (casetă 6, algoritm C1.1) • Diagnosticul diferențial (casetă 7, 8, algoritm C1.1) • Stabilirea diagnosticului conform criteriilor internaționale (algoritm C1.1, caseta 1,2,8) Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> • Consultația altor specialiști la necesitate • Consultația specialistului în patologie neuromusculară • Analiza oportunității tratamentului chirurgical prin timectomie (casetă 12)
3. Tratament medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia în MG este direcționată spre facilitarea transmisiei prin joncțiunea neuromusculară (JNM) și/sau diminuarea răspunsului imun [15]. 	Standard/Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Respectarea principiilor generale ale tratamentului medicamentos (algoritm C1.2., C1.3.) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Agenții anticolinesterazici (<i>dovezi de clasa IV, RBP</i>) ✓ Corticosteroizii (<i>dovezi de clasa IV, RBP</i>) ✓ Imunosupresoare (<i>dovezi de clasa III, nivel C</i>) ✓ Schimb plasmatic (<i>dovezi de clasa IV, nivel B</i>) ✓ Imunoglobuline administrate intravenos (<i>dovezi de clasa IV</i>) ✓ IgIV și plasmafereza - în perioada acută (<i>clasa I, nivel A</i>). • Elaborarea schemei individuale de tratament • Managementul patologiilor concomitente și a situațiilor speciale (casetă 11, 16, 17) • Managementul crizelor miastenice și recidivelor (casetă 13, 15) • Evaluarea utilității timectomiei (dacă nu a fost efectuată anterior) (casetă 12)[5]
4.Externarea	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cărora le-a fost stabilit diagnosticul de MG și a fost elaborată schema individuală de tratament, sau pacienții în remisiune clinică sunt externați la locul de trai pentru continuarea tratamentului și de supraveghere [16]. 	Extrasul va conține: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul stabilit de MG (data, dacă este primar, stadiul, codul bolii) • Rezultatele investigațiilor efectuate • Tratamentul efectuat și schema individuală de tratament recomandată • Recomandări (medicamentoase și nemedicamentoase) explicite pentru pacient • Recomandări pentru medicul de familie • Informare despre criza miastenică
5. Supravegherea	<ul style="list-style-type: none"> • Prevenirea exacerbărilor – 	Standard/Obligatoriu:

	<p>evitarea factorilor care pot exacerba slăbiciunea musculară în MG și potențialilor factori triggeri ai crizei miastenice [12].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se va efectua de către medicul de familie în colaborare cu medicul neurolog. 	<ul style="list-style-type: none"> • Identificarea factorilor potențiali ai exacerbării (caseta 3) • Consultația altor specialiști la necesitate • Supravegherea eficacității tratamentului administrat, la necesitate ajustarea dozei și schemei de tratament. • Periodicitatea vizitelor medicale repetate se va întocmi pentru fiecare pacient în mod individual, în funcție de evoluția bolii. • Informarea, educarea și consilierea pacienților, rudelor (caseta 19, tabelul 1)
B.4. Nivelul de asistență medicală spitalicească (secție specializată)		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea	<ul style="list-style-type: none"> • Elaborarea tacticii de tratament individualizate la pacienții cu acutizare sau în lipsa răspunsului adecvat la tratamentul administrat. • Revizuirea diagnosticului [4]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea criteriilor de spitalizare (casetele 7,8, tabelul 2) • Spitalizarea în secția specializată republicană.
2. Diagnosticul		
<p>2.1 Stabilirea diagnosticului clinic și paraclinic de MG</p> <p>2.2 Stabilirea tipului crizei</p> <p>2.3 Deciderea tacticii ulterioare</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul cert stabilit va minimaliza dezvoltarea complicațiilor și va crește calitatea vieții pacienților și familiilor lor [13,5]. • Determinarea factorilor care exacerbează slăbiciunea musculară în MG și potențialii factori triggeri ai crizei miastenice [4]. 	<p>Standard/Obligativ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza și examenul obiectiv (caseta 4, 5) • Investigații paraclinice și imagistice (caseta 6, algoritm C1.1) • Examen electrofiziologic (caseta 6) • Testarea serologică la anticorpi (caseta 6) • Diagnosticul diferențial (caseta 7, 8, algoritm C1.1) • Stabilirea diagnosticului conform criteriilor internaționale (algoritm C1.1, caseta 1,2,8) <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consultația altor specialiști la necesitate • Consultația specialistului în patologie neuromusculară și/sau spitalizării (caseta 9) • Analiza oportunității tratamentului chirurgical prin timectomie (caseta 12) [5]

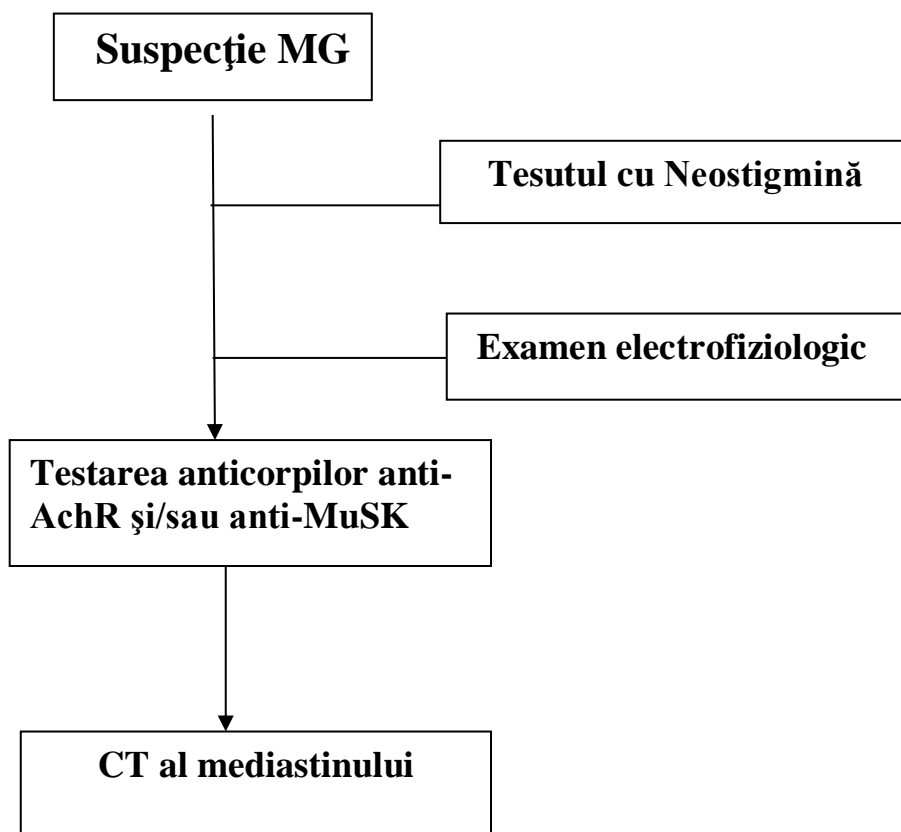
3. Tratamentul		
3.1 Tratament medicamentos 3.2 Tratament non – medicamentos 3.3 Tratament chirurgical 3.4 Tratament de neurorecuperare	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia în MG este direcționată spre facilitarea transmisiei prin joncțiunea neuromusculară (JNM) și/sau diminuarea răspunsului imun. 	Standard/Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Respectarea principiilor generale ale tratamentului medicamentos (<i>algoritm C1.2., C1.3.</i>) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Agenții anticolinesterazici (<i>dovezi de clasa IV, RBP</i>) ✓ Corticosteroizii (<i>dovezi de clasa IV, RBP</i>) ✓ Imunosupresoare (<i>dovezi de clasa III, nivel C</i>) ✓ Schimb plasmatic (<i>dovezi de clasa IV, nivel B</i>) ✓ Imunoglobuline administrate intravenos (<i>dovezi de clasa IV</i>) ✓ IgIV și plasmafereza - în perioada acută (<i>clasa I, nivel A</i>). • Elaborarea schemei individuale de tratament • Managementul patologiilor concomitente și a situațiilor speciale (<i>caseta 11, 16, 17</i>) • Managementul crizelor miastenice și recidivelor (<i>caseta 13, 15</i>) • Evaluarea utilității timentomie (dacă nu a fost efectuată anterior) (<i>caseta 12</i>) [5]
4. Externarea	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cărora le-a fost stabilit diagnosticul de MG și a fost elaborată schema individuală de tratament, sau pacienții în remisiune clinică sunt externați la locul de trai pentru continuarea tratamentului și supraveghere [16]. 	<i>Extrasul va conține:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul stabilit de MG (data, dacă este primar, stadiul, codul bolii) • Rezultatele investigațiilor efectuate • Tratamentul efectuat și schema individuală de tratament recomandată • Recomandări (medicamentoase și nemedicamentoase) explicite pentru pacient • Recomandări pentru medicul de familie • Informare despre criza miastenică
5. Supravegherea	<ul style="list-style-type: none"> • Prevenirea exacerbărilor – evitarea factorilor care pot exacerba slăbiciunea musculară în 	Standard/Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Identificarea factorilor potențiali ai exacerbării (<i>caseta 3</i>) • Consultația altor specialiști la necesitate.

	<p>MG și potențialilor factori triggeri ai crizei miastenice [12].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se va efectua de către medicul de familie în colaborare cu medicul neurolog. 	<ul style="list-style-type: none"> • Supravegherea eficacității tratamentului administrat, la necesitate ajustarea dozei și schemei de tratament • Periodicitatea vizitelor medicale repetate se va întocmi pentru fiecare pacient în mod individual, în funcție de evoluția bolii.
B.5. Nivelul de asistență medicală spitalicească (terapie intensivă)		
1. Spitalizarea	<ul style="list-style-type: none"> • Criza miastenică este urgență majoră care necesită măsuri complexe [17]. 	<p>Standard/Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spitalizarea în secția specializată republicană • Evaluarea criteriilor de spitalizare (<i>caseta 9</i>) • Revizuirea diagnosticului (<i>algoritm C1.1, caseta 1,2, 8, anexa 3</i>)
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea clinică și paraclinică a diagnosticului	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul cert urmat de administrarea unui tratament complex va minimaliza dezvoltarea complicațiilor. 	<p>Standard/Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (<i>caseta 4</i>) • Examenul obiectiv (<i>caseta 5</i>) • Identificarea factorilor potențiali de exacerbare (<i>caseta 3</i>) • Investigații paraclinice și imagistice (<i>caseta 6</i>) • Diagnosticul diferențial (<i>caseta 7, 8, algoritm C1.1</i>) • Indicațiile pentru consultația specialiștilor • Suportul ventilator și îngrijiri intensive (<i>caseta 14</i>)
3. Tratamentul		
3.1. Tratament medicamentos 3.2 Tratament non – medicamentos 3.3 Tratament chirurgical 3.4 Tratament de neurorecuperare	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia în MG este pentru facilitarea transmisiei prin joncțiunea neuromusculară (JNM) și/sau diminuarea răspunsului imun cu scopul prevenirii disfuncției JNM [18]. 	<p>Standard/Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respectarea principiilor generale ale tratamentului medicamentos (<i>algoritm C1.2, 1.3, 1.4, caseta 10, 11, 14, 15, 17</i>) • Elaborarea schemei individuale de tratament • Managementul patologiilor concomitente • Suport ventilator și îngrijiri intensive (<i>caseta 14</i>)
4. Externarea	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cărora a fost stabilit diagnosticul de MG și a fost elaborată schema individuală de 	<p>Extrasul va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul stabilit de MG (data, stadiul, codul bolii) (<i>casetele 1, 2</i>) • Rezultatele investigațiilor efectuate

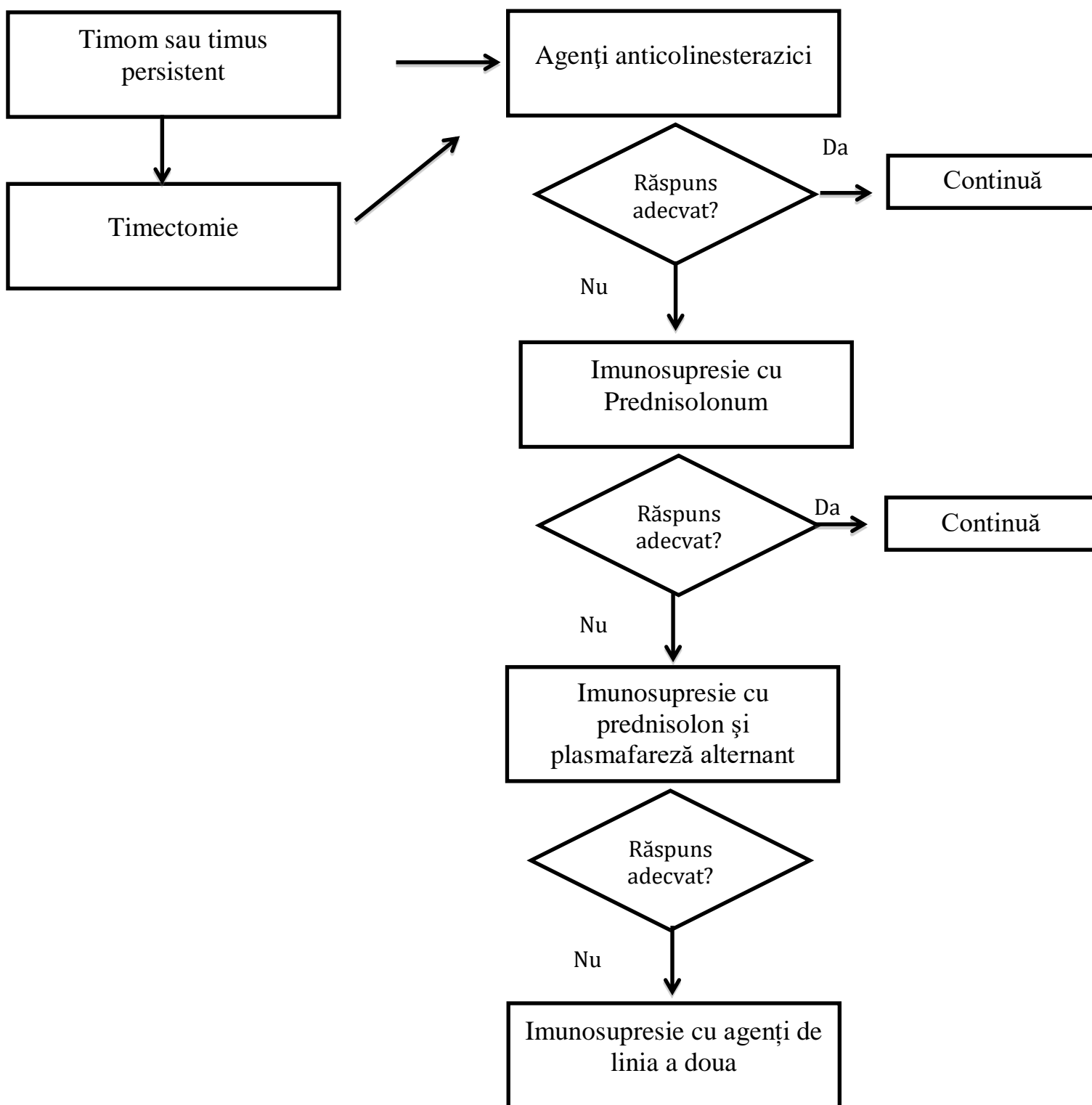
	tratament sau pacienții în remisiune clinică sunt externați în secția specializată [4].	<ul style="list-style-type: none">• Tratamentul efectuat și schema individuală de tratament recomandată• Recomandări (medicamentoase și nemedicamentoase) explicite pentru pacient• Recomandări pentru medicul de familie, neurologul la locul de trai.
--	---	---

C.1. ALGORITMI DE DIAGNOSTIC ȘI CONDUITĂ AL PACIENȚILOR

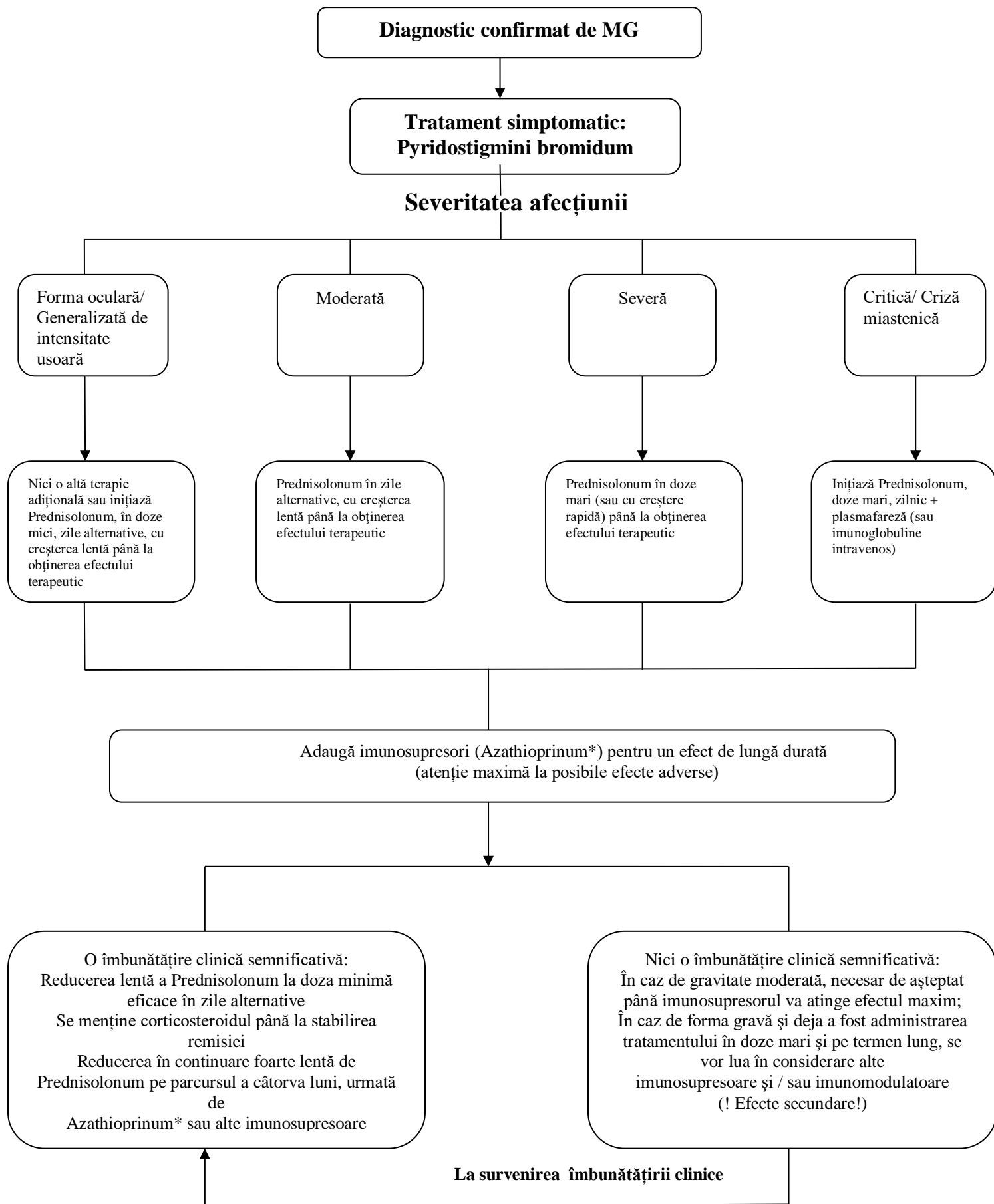
C.1.1. Algoritm diagnosticului de bază al MG



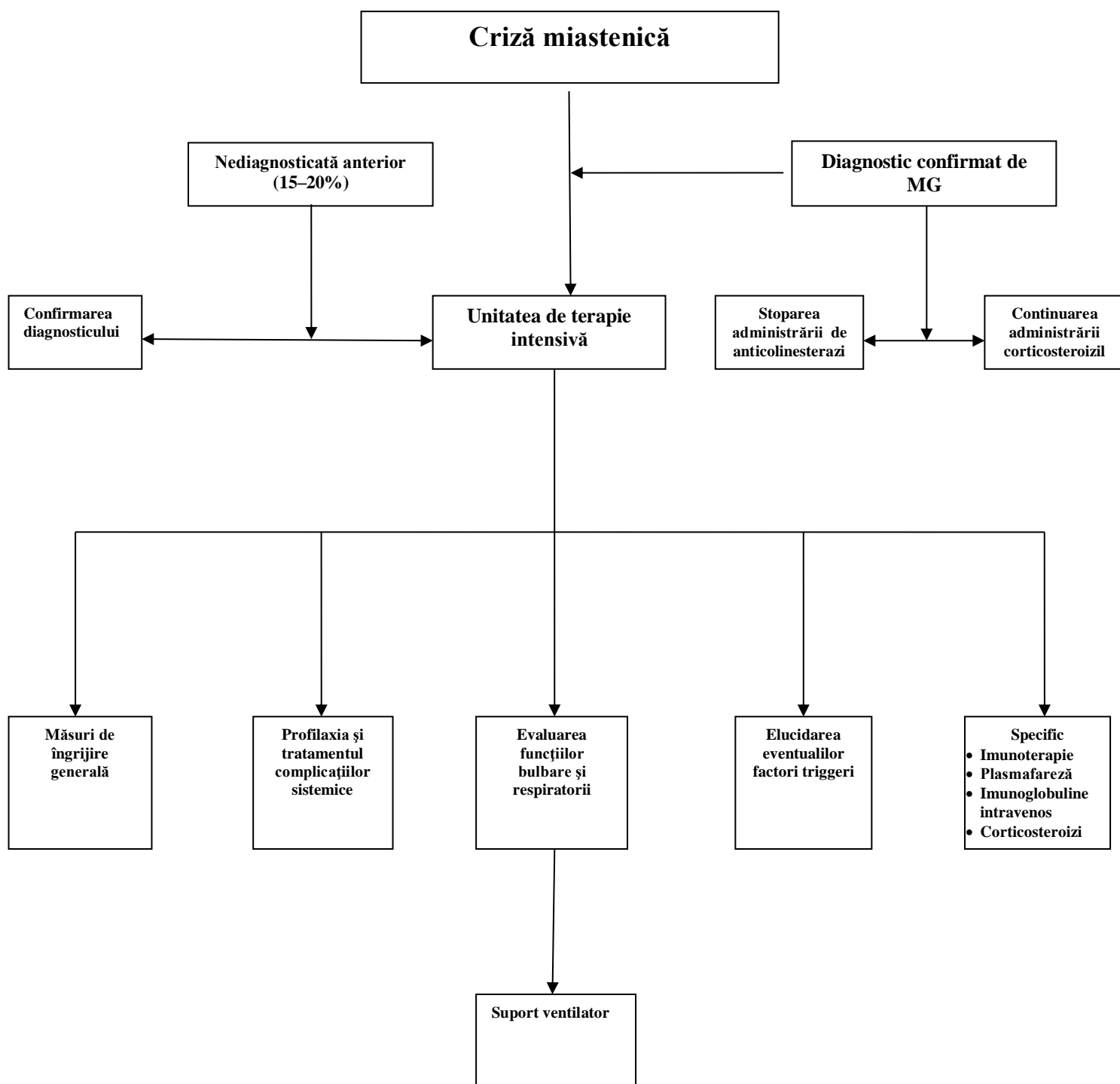
C.1.2. Algoritmul tratamentului de bază al MG



C.1.3. Algoritmul tratamentului în dependență de severitatea MG



C.1.4. Managementul crizei miastenice



C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C 2.1 Clasificarea

Caseta 1. Clasificarea ICD-10

Miastenia Gravis – G70.0

Miastenia Gravis fără exacerbare (acută) – G70.00

Miastenia Gravis cu exacerbare (acută) – G70.01

Miastenia congenitală – G70.2

Sindromul Miastenic Lambert-Eaton, nespecificat – G70.80

Caseta 2. Clasificarea [19,20]

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)
- seropozitivă pentru anti-MuSK (anticorpi anti-receptor pentru tirozin kinaza specific musculară)
- seronegativă (nu prezintă anticorpi)

3. Conform gradului de severitate: conform MGFA

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 [21].

Acest nou sistem de clasificare permite o diferențiere mai bună și mai descriptivă a distincției dintre clasele severității MG [22].

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 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. 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. 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 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)

C2.2 Profilaxia exacerbărilor

Caseta 3. Factorii care exacerbează slăbiciunea în miastenia gravis și triggeri potențiali ai crizei miastenice [20]

- Infecțiile
- Oboseala
- Somnul insuficient
- Durerea
- Depresiile, stresul, anxietatea
- Temperaturile extreme (cald sau rece, dușuri calde sau băi, plajă, 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
- Dezechilibrul hormonilor tiroidieni (hipotiroidismul)
- Unele substanțe chimice (cele de curățare de uz casnic, insecticide și spray-uri pentru animale)
- Anemia
- Medicamente:
 - Antibiotice:
 - *Aminoglicozide*: Gentamicinum, Amikacinum
 - *Quinolone*: Ciprofloxacinum, Norfloxacinum
 - *Tetraciline*: Doxycyclinum, Minocilina
 - *Antimalarice*: Clorchina
 - Antireumatice: Penicillamine D
 - Chinina
 - Agenți anestezici generali (succinilcolina), sau locali (cocaina, procaina, lidocaina, bupivacaina)
 - Antiaritmice: chinidina, procainamide, lidocaina
 - Antihipertensive: beta-blocantele, blocantele canalelor de Ca
 - Analgezicele narcotice: morfina, codeina
 - Neuropsihiatrice: litiu, clorpromazina, fenitoina
 - Chimioterapice: cisplatina
 - Toxina botulinică
 - Antiacidele și laxativele care conțin magneziu
 - Toate medicamentele ce blochează JNM
 - Anticorpi monoclonali împotriva CTLA-3, PD-1, PD-L1 (Ipilimumab, Pembrolizumab, Nivolumab, Cemiplimab, Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab) [5].

C.2.3. Conduita pacientului cu MG

C.2.3.1. Anamneza

Caseta 4. Recomandări în colectarea datelor anamnestice. [19,20,23]

- MG se caracterizează prin slăbiciune și fatigabilitate musculară fluctuantă. Slăbiciunea este agravată de activitate fizică prelungită sau repetitivă (de ex: slăbiciunea este mai marcată la sfârșitul zilei) și se îmbunătățește după repaus (de ex: se ameliorează sau dispare după

odihnă, somn, forța musculară este mai bună în primele ore ale dimineții).

- Pacienții cu MG se prezintă, de obicei, cu una din cele 2 forme: oculară sau generalizată
 - În funcție de forma inițială predominantă, pacienții cu MG pot acuza o serie de simptome, inclusiv diplopie (dublarea vederii), ptoză palpebrală (căderea pleoapei), disfagie (dificultăți de înghițire), disartrie (dificultăți de articulație), dificultăți de respirație, slăbiciune la nivelul membrelor proximal, oboesală generalizată.
 - Pacienții inițial, destul de frecvent, se prezintă cu slăbiciunea mușchilor extra oculari (ptoză, diplopie), care ulterior progresează cu slăbiciuni ale membrelor și/sau ale mușchilor bulbari (disfagie, dizartrie, dispnee)
 - Anticorpii anti-MuSK pozitivi sunt prezenți în 35-50% 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 atrofie musculară.
 - Înrautățirea stării generale și slăbiciunea musculară marcată după efort fizic prelungit și continuu, 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 proximali și axiali, decât mușchii distali ai extremităților
- Istoricul medical** [24,25]
- Alte afecțiuni autoimune concomitente: tiroidite, boala Graves, artrita reumatoidă, lupus eritematos, afecțiuni dermatologice
 - Alte afecțiuni care pot interfera cu terapia: tuberculoza, diabetul, ulcerul peptic, afectare renală, hipertensiune, astm, osteoporoză
 - Afecțiuni sau circumstanțe care pot agrava MG.

Caseta 5. Examenul fizic

- Inspecția generală a pacientului
- Examinarea semnelor neurologice

Aspectul general – prezența/absența ptozei palpebrale, tulburări ale motilității oculare

Examinarea fizică generală - cu atenție specială pentru zonele indicate de anamneză;

Evaluarea volumului mișcărilor active

Evaluarea neurologică [20]

- prezența sau absența ptozei palpebrale (palpebral superioară trebuie să fie cu cel puțin 1mm mai sus de pupilă)
- examenul motilității oculare
- prezența sau absența diplopiei (dublarea vederii în poziția primară a ochilor, la privire orizontală la dreapta sau stânga, sau pe linie verticală)
- testul Simpson (fixarea privirii pe linie verticală timp de 2 minute determină ptoză palpebrală, uneori însoțită cu deviația globului ocular și diplopie)
- testarea reflexului faringian și de vomă
- testarea forței musculare (după efectuarea a 30 de pași pe călcâie și în vârfurile degetelor, după efectuarea a 5 abdomene/așezări)

Notă: mușchii proximali sunt mai frecvent implicați ca cei distali

Notă: reflexele osteotendinoase, sensibilitatea - fără particularități, nu sunt caracteristice reflexele patologice

C.2.3.2 Investigații

Caseta 6. Investigații paraclinice

Hemograma desfășurată: Poate depista cauzele fatigabilității patologice la unii pacienți (ex: anemie, infecție)

Biochimia sangvină: Permite de a face diagnosticul diferențial cu unele stări ce mimează fatigabilitatea și slăbiciunea musculară din cadrul MG (ex: hipoglicemia, hiponatriemia, hipokaliemia). Este recomandabilă testarea glandei tiroide la toți pacienții.

Probe clinice

Proba cu Prozerină (Neostigmine methylsulfate):

- Se va introduce intravenos Sol. Neostigminum 0,5 mg (1-3 ml) concomitent cu Sol. Atropinum 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 erori este că medicul ce efectuează testul nu are un parametru obiectiv care poate fi măsurat până și după efectuarea testului
- Cel mai util parametru este gradul ptozei palpebrale. Indicatorul unui test pozitiv este o lărgire semnificativă a fisurii palpebrale sau deschiderea unui ochi cu ptoză completă
- 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 extra oculari, iar testul cu Neostigmină ameliorează dramatic motilitatea, testul este considerat pozitiv. Totuși, diplopia subiectivă poate să nu fie corijată.

Reacții adverse: hipersalivație, greață, vomă, bradicardie, hipotensiune arterială, slăbiciune, tremur, bronhospasm, fasciculații, etc.

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

Recomandare de bună practică: testarea clinică poate fi dificil de interpretat deoarece alte patologii pot răspunde pozitiv, din care motiv se recomandă trimiterea la centru specializat în patologia neuromusculară [12].

Examenul electrofiziologic.

Stimularea repetitivă demonstrează defectul în transmiterea impulsului prin JNM, prin documentarea unui răspuns decremental al potențialului de acțiune muscular compus (CMAP). Decrementul este consecința 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% 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. Dacă nu se observă decrement atunci pot fi testați mușchi mai proximali (trapezius, deltoid, biceps) sau un mușchi facial (orbicularis oculi, nasalis). Deoarece stimularea repetitivă demonstrează defectul transiterii prin JNM, decrementul este observat mai bine în mușchii implicați clinic.

Recomandare de bună practică: testarea neurofiziologică poate ajuta la stabilirea diagnosticului pacienților seronegativi cu suspecție de MG. Trebuie efectuată de un specialist în patologia neuromusculară. Testul inițial este stimularea nervoasă repetitivă, dacă este negativ se recomandă electromiografie pe fibră unică care are specificitate joasă [12].

Testarea anticorpilor

Anticorpi anti-AchR - 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 70-90 % cazuri cu forma generalizată și în 50-75% cazuri cu forma oculară a MG. În general sunt necesare câteva zile pentru a primi rezultatele de laborator, între timp medicul care suspectă diagnosticul de MG poate efectua

proba cu Neostigmină și examinarea electrofiziologică

Anticorpi anti-MuSK [20,26] Testarea anticorpilor anti-MuSK este recomandată pacienților suspecți cu MG la care nu au fost depistați anticorpi anti-AchR. Încă din 2001, la pacienți cu forma generalizată a MG, au fost detectate IgG care se cuplează la un domen extracelular al receptorului tirozin kinazei musculare specifice (MuSK). Din restul pacienților cu MG care nu au anticorpi anti-AChR, 35-50% au anticorpii direcționați împotriva tirozin kinazei musculare specifice (MuSK). Anticorpii anti-MuSK pot fi rar depistați în formele pur oculare de MG. Conform unor ipoteze, anticorpii anti-MuSK împiedică gruparea arginin-mediată a receptorilor Ach și dereglează arhitectura post sinaptica normală.

Notă: MG este strâns corelată cu patologia timică astfel încât 15% din pacienții cu MG au un timom și frecvent au anticorpi direcționați împotriva unor antigene adiționale din mușchiul striat, cum ar fi titina sau receptorii pentru rianodină. Acești anticorpi sunt mai frecvenți la pacienții cu timoame și MG severă și sunt considerați markeri utili. Testarea anticorpilor anti LRP4 nu este disponibilă comercial și este recomandată doar în contextul studiilor clinice.

Recomandare de bună practică: testarea anticorpilor serici anti AChR este de prima linie pentru toți pacienții cu suspecție de MG , cazuri non- urgente. Testarea serologică pentru anticorpii anti MuSK este recomandabilă pentru toți pacienții seronegativi pentru AchR [1,2].

Investigații imagistice: CT și RMN ale mediastinului

Toți pacienții cu suspiciune de miastenie, indiferent de distribuție (oculară/generalizată) sau serologie (seropozitivă/negativă), necesită să fie supuși imagisticii timusului (CT sau RMN) care permite vizualizarea patologiei timice în aproximativ 95% cazuri [1,2,20]

RMN cerebral poate fi indicat persoanelor seronegative, testare neurofiziologică negativă cu simptome oculare pentru a exclude patologie intracerebrală. [1,2]

C.2.3.3 Diagnosticul diferențial

Caseta 7.

- **Sindromul Guillain-Barre**

Semne principale: Slăbiciune musculară, dereglări de sensibilitate, reflexe absente

Investigații : Puncție lombară, examen electrofiziologic

- **Mielopatie cervicală (structurală sau inflamatorie)**

Semne principale: Debut subacut, prezența nivelului de afectare, retenție urinară

Investigații : RMN, puncție lombară

- **Boala neuronului motor**

Semne principale: Istoricul bolii, fasciculații musculare, reflexe înviorate

Investigații: Electromiografie

- **AVC sau inflamație în trunchiul cerebral**

Semne principale: Afectarea nervilor cranieni, dereglări de conștiință, simptome senzitive, hemipareza, hemiplegie

Investigații: RMN, puncție lombară

- **Botulism**

Semne principale: Istoricul bolii, slăbiciune ce progresează caudal, dereglări ale sistemului nervos vegetativ

Investigații: Examen electrofiziologic

- **Sindromul Miastenic Lambert-Eaton**

Semne principale: Rar întâlnit, slăbiciune musculară proximală subacută

Investigații: Examen electrofiziologic, anticorpi anti-VGCC

- **Alte patologii autoimune**

Semne principale: Este important să se ia în considerare MG la pacienții cu alte afecțiuni autoimune atunci când slăbiciunea neuromusculară, oboseala și orice insuficiență respiratorie nu se ameliorează

Investigații: Probe de laborator pentru: boli autoimune tiroidiene, lupus eritematos sistemic și artrita reumatoidă

- **Sindrom asteno-depresiv**

Semne principale: Constă într-o scădere trecătoare sau durabilă a stării de dispoziție. Din punct de vedere psiho-patologic, predomină alături de depresivitate, o stare marcată de anxietate
Investigații: Proba cu Neostigmină, examen electrofiziologic

Caseta 8. Diferențierea tipurilor de criză în miastenia gravis

Criza miastenică [8,9,27]. 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%). La unii pacienți criza miastenică poate fi manifestarea inițială a MG. Cel mai comun trigger identificabil al crizei miastenice este infecția (40%), de obicei a căilor aeriene superioare (cum ar fi pneumonia). Alte 10% dintre pacienți au pneumonită prin aspirație ca eveniment declanșator. Alți factori predispozanți importanți sunt prescrierea de noi medicamente sau o schimbare în medicamente, intervenții chirurgicale recente, trauma, injecțiile cu toxina botulinică și timomul. Prezența timomului este mai mare în rândul pacienților cu MG care au criză miastenică decât la pacienții cu MG dar fără antecedente de criză 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 reappare în câteva zile. Tratamentul de elecție este prin plasmafereza/immunoglobuline intravenos. Capacitatea vitală forțată a pacientului mai mică de 1 L sau de 15ml/kg, este indicație absolută pentru intubare.

Rezultatul tratamentului pentru pacienții cu crize miastenice este foarte bun în cazul în care măsurile terapeutice și de menținere sunt efectuate rapid.

Criza colinergică - 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, mioză, lacrimație, bronhospasm, insuficiență respiratorie și hipersalivație, bradicardie, diaree, incontinență urinară.

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

Caseta 9 . Criteriile pentru trimitere la specialist în patologia neuromusculară:

- ✓ Evaluarea primară și stabilirea diagnosticului
- ✓ Suspecție de miastenie, dar testele serologice și neurofiziologia sunt negative
- ✓ Suspecție de sindroame congenitale
- ✓ Eșuarea tratamentului imunosupresor de prima linie

Criteriile de spitalizare

- ✓ Simptome bulbare în debut
- ✓ Capacitate vitală pulmonară scăzută
- ✓ Simptome respiratorii
- ✓ exacerbarea MG (criză miastenică) sau deteriorarea progresivă

C.2.3.4 Tratamentul

Caseta 10. Medicamente recomandate

1. Agenții anticolinesterazici sunt medicamente de prima linie. Dozele trebuie ajustate conform gravității simptomelor. Capacitatea de a întrerupe tratamentul cu Pyridostigmini bromidum este un indicator că scopul tratamentului este atins. [12]

- Pyridostigmini bromidum (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.
- Neostigmini methylsulphas* (tablete 15 mg) acționează 2 – 3 ore și are efecte adverse muscarinice mai pronunțate decât Pyridostigmini bromidum.
- La bolnavii critici se poate folosi forma intramusculară de Pyridostigmini bromidum (doza administrată – 1/3 din doza per os) sau Neostigmini methylsulphas* (1/5 din doza per os)

2. Corticosteroizii [23]– sunt medicația de linia II. Este destinată pacienților care nu au atins scopul tratamentului cu un trial adecvat de Pyridostigmini bromidum [12].

Terapia cu Prednisolonum administrat zilnic sau în zile alternative îmbunătățește semnificativ evoluția bolii la mai mult decât o jumătate din pacienți, dar inițial poate înrăutăți starea bolnavului. Tratamentul se inițiază cu 5-15 mg administrate în zile alternative, cu creșterea treptată până la 1mg/kg, maxim 100 mg/zi (în dependența de forma clinică sau severitate). 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 minimă eficientă, administrată în zile alternative.

3. Agenți non steroizi de imunosupresie – sunt la fel medicația de linia II pentru cei care nu acceptă sau nu tolerează corticosteroizii sau de linia III dacă a fost efectuată terapia cu corticosteroizi și a eșuat. [12]

Azathioprinum* [18,28] - 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. Răspunsul terapeutic poate să apară după 4-12 luni, iar efectul maxim se obține după 6-24 luni. Pentru pacienții la care este necesară imunosupresia pe termen lung, se recomandă inițierea Azathioprinum* în asociere cu steroizii, pentru a permite reducerea progresivă a dozelor de steroizi până la cea mai mică doză posibilă, menținând Azathioprinum*.

Methotrexatum - este folosit la pacienții cu MG care nu răspund la medicamentele imunosupresoare de prima intenție. Este bine studiat în alte boli autoimune, dar nu s-au publicat dovezi elocvente despre utilizarea lui în MG.

Recomandare de bună practică: Methotrexatum poate fi utilizat la pacienții cu MG forma generalizată care nu tolerează sau nu răspund la alți agenți imunosupresivi non-steroidieni care sunt mai bine documentați prin studii clinice randomizate [5].

Cyclosporinum - Agent imunosupresor 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 Azathioprinum*. Este administrat în doza de 2,5 mg/kg, divizat în 2 prize zilnic.

Cyclophosphamidum - agent alchilant cu proprietăți imunosupresoare. Este un supresor puternic al activității limfocitelor B și sintezei de anticorpi. Puls-terapia cu Cyclophosphamidum administrată intravenos (200-250 mg, pe parcursul a 5 zile) 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 non-responsivi la administrarea asociată de steroizi plus Azathioprinum*, Methotrexatum, Cyclosporinum sau Mycophenolate mofetil.

Mycophenolate 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. Doza uzuală: 500-1500 mg de 2 ori/zi [29].

4. Terapia combinată (corticosteroizi + agenți imunosupresori non steroizi) - este

medicația de linia III pentru pacienții care au eșuat tratamentul cu corticosteroizi sau prezintă reacții adverse steroide considerate semnificative de pacient sau medic, modificarea dozei de corticosteroizi induce recidive, răspunsul terapeutic la doze maximal tolerate de pacient nu sunt suficiente. [12]

5. Immunoglobulinele administrate intravenos

Indicații: boala rapid progresivă, pregătirea pacienților pentru intervenții chirurgicale, inclusiv pentru timentomie și ca adjuvant pentru diminuarea reacțiilor adverse pe termen lung ale terapiei imunosupresoare orale. Plasmafereza și IgIV sunt la fel de eficiente în tratamentul exacerbărilor miasteniei gravis. Alegerea se face conform factorilor individuali ai pacientului: IgIV nu pot fi administrate în stări hipercoagulante sau insuficiență renală sau disponibilitatea preparatelor. Sunt la fel de efective în formele severe generalizate iar IgIV sunt mai puțin efective în formele moderate de boală sau cele oculare [6,23].

S-a înregistrat o ușoară întârziere a instalării a efectului în terapia cu IgIV, dar cu mai puține reacții adverse. Nu s-a dovedit o superioritate semnificativă a IgIV între doza de 2g/kg timp de 2 zile față de 1g/kg într-o zi, doza mai mare are însă o ușoară superioritate. Grupul de consens Canadian recomandă administrarea dozei de 2 g/kg într-un interval de 2-5 zile (uzual se administrează 400 mg/zi timp de 5 zile) [30].

Există câteva rapoarte suplimentare retrospective sau prospective la pacienții cu MG tratați cu IgIV în fazele de exacerbare, unele dintre ele efectuând comparația cu alte terapii (**clasă III de evidență și clasă IV de evidență**). Doza utilizată cel mai frecvent a fost de 2g/kg. Aceste studii au arătat o importantă ameliorare clinică după IgIV în toate grupele musculare, ameliorarea începând după 3-6 zile. Durata ameliorării este de 9 săptămâni la pacienții care concomitent au administrat corticosteroizi și de 5 săptămâni la cei care nu au administrat corticosteroizi [11].

IgIV pot fi administrate cronic sub formă de terapie de susținere la cei cu forme refractare sau dacă agenții imunosupresivi sunt contraindicați [12].

6. Plasmafereza

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 5-6 cure, 2-3 litri la fiecare ședință [23,31].

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 unei crize acute (**Dovezi de clasa IV**). Plasmafereza este recomandată pentru tratamentul pe termen scurt al MG, în special pentru inducerea remisiunii în cazurile severe și pentru pregătirea pentru intervenții chirurgicale (**Recomandare de nivel B**). Schimbul plasmatic repetat nu este recomandat pentru obținerea unei imunosupresii continue și de durată în MG (**Recomandare de nivel B**).

Plasmafereza este la fel de efectivă IgIV în crizele miastenice, formele severe de MG. Alegerea trebuie făcută în dependență de factorii individuali (Plasmafereza nu poate fi administrată pacienților cu sepsis) sau disponibilitatea metodelor. Experții consideră că plasmafereza acționează mai rapid în situații de crize miastenice, este mai efectivă la pacienții seropozitivi la anticorpi anti – MuSK [12].

Recomandare de bună practică:

- **Rituximabum** trebuie oferit pacienților cu MG seropozitivi (**MuSK**) care răspund insuficient la imunoterapie. Eficiența în MG seropozitivă (AChR) nu este clară. Poate fi o opțiune dacă a eșuat sau nu a fost tolerată terapia imunomodulatoare. [12]
- **Eculizumabum*** – poate fi considerat pentru tratamentul MG forma generalizată , seropozitivă (AChR) severă și refractară la tratament, după ce terapia cu alți agenți imunosupresivi a fost fără succes.

Toți pacienții necesită imunizare împotriva *Neisseria meningitidis* cu cel puțin 2 săptămâni anterior debutului tratamentului cu Eculizumabum*. Pacienților care inițiază tratamentul cu Eculizumabum* înainte de termenul de 2 săptămâni post-imunizare, li se recomandă

Caseta 11. Algoritm și particularități de tratament în MG

MG, forma oculară

1. Inițierea Pyridostigminum bromidum conform următoarelor principii [12]:

- Se titrează pentru a obține cea mai mică doză eficientă: 30-60 mg la fiecare 3-4 ore. Doza maximă - 300 mg. Durata acțiunii variază, iar unii pacienți necesită cinci doze zilnice divizate.
- În cazul în care Pyridostigminum bromidum nu supune satisfăcător controlul simptomelor în termen de câteva săptămâni, se inițiază tratamentul cu Prednisolonum.
- Gestionarea efectelor secundare colinergice: cu Propantelina sau Mebeverinum

Puncte cheie:

- La utilizarea în monoterapie a Pyridostigmini bromidum, se prescrie cea mai mică doză eficientă
- În cazul ineficienței și existența necesității de introducere a Pyridostigmini bromidum în monoterapie, se scade lent câte 30-60 mg pe săptămână, până a fi retras în totalitate sau până la utilizarea a cea mai mică doză eficientă [32].

2. În cazul în care, în pofida administrării Pyridostigmini bromidum, simptomatica persistă, se inițiază Prednisolonum:

- Se inițiază cu 5 mg în zilele alternative, la fiecare 3 doze administrate se crește cu 5 mg până la dispariția sau îmbunătățirea clinicii. Doza maximă este de 50 mg în zilele alternative sau 0,75 mg / kg în zilele alternative.
- Remisia clinică este definită ca absența simptomelor după retragerea Pyridostigmini bromidum. Unii pacienți sunt rezistenți la corticosteroizi sau răspund foarte lent.
- După 3 luni de tratament fără răspuns clinic ar fi necesar de revăzut tratamentul. Doza de Prednisolonum trebuie descrescută până la cea mai mică doză eficientă, numai după obținerea remisiei:
- Reducerea cu 5 mg în zilele alternative/lunar până la 20 mg, administrare în zilele alternative
- Apoi reducerea cu 2,5 mg în zilele alternative/ lunar până la 10 mg, administrare în zilele alternative
- Ajungând la 10 mg se va reduce cu 1 mg / lunar până la cea mai mică doză eficientă. Menținerea dozei de corticosteroizi și criteriile pentru inițierea imunosupresiei:
- Doza de Prednisolonum mai mult de 15-20 mg în zilele alternative este prea mare pentru administrarea de lungă durată, de aceea este recomandat inițierea Azathioprinum*
- Apariția reacțiilor adverse ale corticosteroizilor sunt indicații de a introduce imunosupresori, cu scop de a reduce doza lor de menținere

3. În cazul în care simptomele recidivează la retragerea Prednisolonum la doza de 7.5-10 mg / zi (sau 15-20 mg în zilele alternative) sau la doze mai mari sau la apariția reacțiilor adverse se ia în considerare suplimentarea cu agenți imunosupresori

- Azathioprinum* este imunosupresorul de primă linie, doza zilnică de 2-3 mg/kg, doza maximă - 300 mg
- Necesare de monitorizat hemograma, ALAT, ASAT, ureea la fiecare 7 zile pe parcursul primelor 8 săptămâni de administrare, apoi la fiecare 1- 2 luni pe întreaga perioadă de administrare a preparatului
- La combinarea cu Prednisolonum, scopul dorit este de a menține corticosteroidul mai puțin de 20 mg în zilele alternative după 2 ani

Recomandare de bună practică: Pacienții cu MG forma oculară, seropozitivi pentru anticorpi anti-AchR care nu răspund adecvat la terapia cu agenți anticolinesterazici și care preferă să nu administreze terapie de imunosupresie, prezintă contraindicații sau sunt refractari la aceasta - sunt candidați pentru timectomie [5].

MG, forma generalizată

1. Inițierea Pyridostigmini bromidum conform următoarelor principii [4]:

- Se titrează pentru a obține cea mai mică doză eficientă: 30-60 mg la fiecare 3-4 ore. Doza maximă - 300 mg. Durata acțiunii variază, iar unii pacienți necesită cinci doze zilnice divizate
- În cazul în care Pyridostigmini bromidum nu supune satisfăcător controlul simptomelor în termen de câteva săptămâni, se inițiază tratamentul cu Prednisolonum
- Gestionarea efectelor secundare colinergice cu Propantelina sau Mebeverinum

Puncte cheie:

- La utilizarea în monoterapie a Pyridostigmini bromidum, se prescrie cea mai mică doză eficientă
- În cazul ineficienței și existența necesității de introducere a Prednisolonum în totalitate sau până la utilizarea a cea mai mică doză eficientă

2. În cazul în care, în pofida administrării Pyridostigmini bromidum, simptomatica persistă, se inițiază Prednisolonum

Se inițiază cu 10 mg în zile alternative, apoi la fiecare 3 doze administrate se crește cu 10 mg până la dispariția sau îmbunătățirea clinicii. Doza maximă este de 100 mg în zile alternative sau 1,5 mg/kg în zile alternative. După 3 luni de tratament fără răspuns clinic ar fi necesar de revăzut tratamentul. Doza de Prednisolonum trebuie descrescută până la cea mai mică doză eficientă, numai după obținerea remisiei:

- Reducerea cu 10 mg în zile alternative/lunar până la 40 mg, administrare în zile alternative
- Apoi reducerea cu 5 mg în zile alternative / lunar până la 20 mg, administrare în zile alternative
- Apoi reducerea cu 2,5 mg în zile alternative / lunar până la 10 mg, administrare în zile alternative
- Ajungând la 10 mg se va reduce cu 1 mg / lunar până la doza de menținere de 7-8 mg

Menținerea dozei de corticosteroizi și criteriile pentru inițierea imunosupresiei:

- Doza de Prednisolonum mai mult de 15-20 mg în zile alternative este prea mare pentru administrarea de lungă durată, de aceea este recomandat inițierea Azathioprinum*
- Apariția reacțiilor adverse ale corticosteroizilor sunt indicații de a introduce imunosupresori, cu scop de a reduce doza lor de menținere

3. În cazul în care simptomele recidivează la retragerea Prednisolonum la doza de 7.5-10 mg / zi (sau 15-20mg în zile alternative) sau la doze mai mari sau la apariția reacțiilor adverse se ia în considerare suplimentarea cu agenți imunosupresori

- Azathioprinum* este imunosupresorul de primă linie, doza zilnică de 2-3 mg/kg, doza maximă - 300 mg.
- Necesari de monitorizat hemograma, ALAT, ASAT, ureea la fiecare 7 zile pe parcursul primelor 8 săptămâni de administrare, apoi la fiecare 1- 2 luni pe întreaga perioadă de administrare a preparatului
- La combinarea cu Prednisolonum, scopul scontat este de a menține corticosteroidul mai puțin de 20 mg în zile alternative după 2 ani
- Alți agenți imunosupresori
- În cazul în care recidiva a avut loc pe o doză de Prednisolonum mai mare de 15-20 mg în zile alternative la un pacient tratat fără Azathioprinum*, atunci Azathioprinum* ar trebui să fie introdus urmând pașii descriși mai sus (caseta 9)
- Dacă deteriorarea a survenit în urma descrescării dozei de corticosteroizi la un pacient care administrează Azathioprinum*, exacerbarea ar putea fi rezultatul unei administrări prea scurte [1]

MG cu anticorpi anti – MuSK pozitivi [12]

- Răspunde rău la agenți anticolinesterazici
- Răspunde bine la terapie cu corticosteroizi și imunosupresoare dar pacienții rămân

dependenți de corticosteroizi mult timp

- Plasmafereza este mai efektivă decât IgIV
- Rituximabum trebuie administrat precoce dacă nu este răspuns la imunoterapie.

Caseta 12. Tímectomia [23,33–35]

- sporește rata de remisiuni și ameliorează evoluția clinică a bolii. La pacienții cu MG și timom, obiectivul principal al tímectomiei este tratamentul tumorii, decât efectul asupra evoluției MG. Odată ce timomul a fost diagnosticat, este indicată tímectomia indiferent de severitatea MG. Studii clinice controlate referitoare la tímectomie 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 pacientele de vârstă tânără cu titru sporit de anticorpi la care se înlătură timusul hiperplazic. Indicația de tímectomie la pacienții cu MG cu absența anticorpilor anti-AChR este controversată. Pentru pacienții cu MG autoimună fără timom, tímectomia este recomandată ca o opțiune de a crește probabilitatea de remisiune sau ameliorare. Pacienții cu MG forma generalizată și anticorpi anti-AChR reprezintă grupul cu cele mai mari șanse de a beneficia de pe urma unei astfel de intervenții (**Recomandare de nivel B**, [5]). Există mai multe tehnici chirurgicale pentru tímectomie: sternotomie totală sau parțială, trans cervicală și toracoscopică. Se recomandă utilizarea tehnicilor minim-invazive la pacienții cu anticorpi anti- AChR , cu vârsta 18-65 ani (**Recomandare de nivel B**, [5]).

Pregătirea preoperatorie a pacienților este importantă, tímectomia având indicație în perioade de remisiune a bolii și nu în plină criză. În perioada preoperatorie sunt recomandate plasmafereza (**nivel de recomandare B**, [5]) și administrarea de imunoglobuline [6].

Recomandare de bună practică [1,2]:

- Tímectomia este recomandată precoce în evoluția bolii pacienților cu MG forma generalizată, seropozitivi (AChR), cu vârsta cuprinsă între 18-50 ani, în absența timomului, cu scopul ameliorării rezultatelor clinice, minimizării necesității imunoterapiei și spitalizării în exacerbări (Recomandare de Consens Internațional, [5]).
- Tímectomia trebuie analizată la pacienții cu MG forma generalizată, seropozitivi (AChR) care au eșuat imunoterapia sau prezintă reacții adverse intolerabile.
- Tímectomia poate fi efectuată pacienților cu MG forma generalizată, seronegativi (AChR) dacă nu este răspuns la terapia imunosupresivă sau reacții adverse intolerabile.
- Nu sunt suficiente date pentru a recomanda tímectomia pacienților seropozitivi la MuSK, LRP4 sau anticorpi anti agrin .
- Tímectomia poate fi indicată pacienților cu MG forma oculară, seropozitivi (AChR) care nu răspund la agenți colinesterazici, nu doresc să administreze sau nu tolerează terapie imunosupresoare.

Caseta 13. Evaluarea și managementul pacienților cu recidive [12,36]

- Se determină dacă înrăutățirea clinicii este o recidivă a miasteniei, un efect secundar al tratamentului sau o altă condiție
- Este deteriorarea din cauza unei infecții intercurrente, a administrării medicamentelor (vezi caseta 3), consecință a modificărilor în tratament
- Dacă a fost elucidat un potențial factor trigger, este necesar de intervenit asupra acestuia Pacienții în faza de exacerbare necesită administrarea Prednisolonum (conform casetei 9) până la ameliorarea clinicii, doza maximă de 1,5 mg/kg zilnic sau 100 mg/kg în zile alternative pentru miastenia generalizată sau 0,75 mg/kg zilnic sau 50 mg/kg în zile alternative pentru forma oculară

Caseta 14. Managementul MG în unitățile de terapie intensivă [8,9,20,27,34]

- Un pacient cu miastenia gravis ajunge în terapie intensivă în insuficiența respiratorie acută fie în cadrul unei crize miastenice, fie în criză colinergică prin supradozarea anticolinesterazicelor

- Recomandat excluderea unui potențial factor trigger și intervenirea asupra acestuia
- Pacientul cu MG aflat în tratament cronic cu anticolinesterazice necesită în primul rând eliminarea posibilității existenței unei crize colinergice. În situația în care se confirmă acest diagnostic se recomandă întreruperea anticolinesterazicului 24 de ore și reluarea cu jumătate din doza anterioară. Ulterior doza de colinesterazic se va stabili în funcție de colinesterazici simptomatologie
- Monitorizarea respiratorie clinică și gazometria arterială trebuie să identifice precoce momentul intubației traheale
- Se va acorda o atenție deosebită toaletei respiratorii (ex. aspirație)
- Măsura nespecifică de terapie intensivă la care ajung acești bolnavi este suportul ventilator. Inițial se poate face apel la ventilație non-invazivă intermitentă sau continuă ce poate fie suficientă pentru ca pacientul sub tratament specific să depășească momentul de insuficiență respiratorie
- Dacă problema persistă mai mult de 24-48 de ore sau dacă condițiile inițiale o impun (stare de conștiință alterată etc.) se instituie ventilația invazivă. De menționat că plămânul unui pacient Miastenic este normal, excepția fiind doar situația în care o pneumopatie este cauza decompensării ventilatorii a pacientului. Ventilația se va efectua protectiv cu volume mici medii și frecvențe normale pentru obținerea unei gazometrii optime și al unui confort al pacientului
- Este de remarcat că ei tolerează foarte bine ventilația mecanică, sedarea lor în timpul zilei nefiind practic necesară

Caseta 15. Principii de tratament în crizele miastenice [8,9,20,27,34]

- Asigurarea respirației adecvate
Indicații: dereglarea ritmului de respirație, cianoză, hiperexcitabilitate, pierderea conștiinței
Capacitatea vitală forțată a pacientului mai mică de 1 L sau de 15ml/kg, este indicație absolută pentru intubare
- Se recomandă de evitat agenții anticolinesterazici (Pyridostigmini bromidum /Neostigmini methylsulphas) motivul fiind creșterea secrețiilor bronhice. Timpul pentru a iniția agenții anticolinesterazici, de preferință, oral sau prin tub nasogastric, nu este bine stabilit, dar este recomandat în cazul în care pacientul prezintă ameliorare clinică înainte de sevrajul de la ventilația mecanică
- Plasmafereza recomandată pentru tratamentul pe termen scurt al MG, în special pentru inducerea remisiunii în cazurile severe și pentru pregătirea pentru intervenții chirurgicale (**Recomandare de nivel B**). Se efectuează pe parcursul a 10-14 zile, aproximativ 4-6 cure.
- Imunoglobulinele administrate intravenos. Plasmafereza și IgIV sunt la fel de eficiente în tratamentul exacerbărilor miasteniei gravis. S-a înregistrat o ușoară întârziere a instalării efectului în terapia cu IgIV/v, dar cu mai puține reacții adverse. Se recomandă administrarea dozei de 2 g/kg într-un interval de 2-5 zile (uzual se administrează 400 mg/zi timp de 5 zile)
- Corticosteroizii. Pacienții care iau steroizi nu trebuie să abandoneze administrarea lor. Eventual după criză, doza ar trebui să fie crescută. Dacă avem nevoie să se administreze steroizi după plasmafereza sau IgIV, Prednisonum oral este de preferat - 1 mg / kg / zi (60-100 mg /zi). Poate fi inițiat concomitent cu plasmafereza sau IgIV, din moment ce Prednisonum are efect clinic nu mai devreme de 2 săptămâni. Odată ce pacientul prezintă ameliorarea clinicii, doza poate fi scăzută sau administrată în zile alternative.
- Alte medicamente imunosupresoare nu se recomandă, datorită debutului întârziat al efectului terapeutic

Caseta 16. Algoritm și particularități de tratament la gravidele cu MG [12,20]

- Este importantă planificarea sarcinii cu mult timp înainte, ce va permite optimizarea statusului Miastenic, funcției tiroidiene, administrarea medicamentelor
- Deteriorarea clinică este mai caracteristică pentru primul trimestru la I sarcină și pentru

al III-lea trimestru, post-partum în următoarele sarcini

- Riscul de avort spontan nu este crescut
- Agenții anticolinesterazici orali sunt preparate de primă linie, nu traversează placenta și nu au fost raportate cazuri de malformații fetale. Agenții anticolinesterazici administrați intravenos sunt contraindicați datorită favorizării contracțiilor uterine
- Nu a fost demonstrată creșterea riscului de malformații fetale în cazul administrării Prednisolonum
- Azathioprinum* și Ciclosporinum sunt relatate a fi sigure în timpul sarcinii. În schimb, conform unor studii Azathioprinum* administrată în perioada de preconcepție la bărbați ar demonstra riscuri crescute de malformații fetale
- Mycophenolate mofetil și Metotrexatum sunt contraindicate atât în perioada de preconcepție, sarcină, cât și în alăptare
- Magnesii sulfas nu se administrează în preeclampsie datorită potențialului efect de blocare neuro-musculară
- Este recomandată nașterea pe cale naturală
- Artrogripoza, mișcări fetale slabe, hipoplazia pulmonară, hidrops fetal sunt complicații rare, dar recunoscute ale nou-născuților de la parturientele cu MG. Nou-născuții pot prezenta slăbiciune tranzitorie (cu debut până la câteva zile post-partum)

Caseta 17. Considerații anestezice [9,20,34] Pacientul cu miastenia gravis se poate afla în situația unei intervenții chirurgicale cu anestezie generală/regională cu ocazia timentomiei, a unei alte intervenții chirurgicale nelegate de patologia timică sau pentru naștere. Pentru aceasta este recomandat ca statusul bolii să fie în remisiune sau cu maximum de control terapeutic posibil. Pregătirea preoperatorie

- Evaluarea funcției pulmonare și identificarea unor factori precipitanți incipienți sau potențiali vor fi efectuate cu atenție
- Afectarea bulbară sau respiratorie impune reevaluarea tratamentului și optimizarea simptomatologiei bolii
- Va fi continuată schema de tratament anterioară dacă statusul bolii este corespunzător, chiar cu o ușoară creștere perioperatorie a dozei de corticosteroizi. Dacă steroizii nu erau incluși în schema de tratament a pacientului se va evita inițierea acestora perioperator ținând cont de riscul potențial infecțios al acestora
- Anticolinesterazicele vor fi întrerupte în ziua intervenției chirurgicale pentru riscul de creștere a secrețiilor traheale, dar și pentru riscul de dezunire a anastomozelor. Medicația anticolinesterazică va fi reluată odată cu reluarea alimentației orale
- În ameliorarea statusului preoperator sau tratarea exacerbărilor postoperatorii s-au dovedit utile plasmafereza (capacitate vitală sub 2 L) și administrarea de imunoglobuline
- Pacientul cu formă bulbară sau respiratorie are un risc crescut de aspirație pulmonară perioperatorie, fiind recomandată premedicația cu anti-H2 și Metoclopramidum (studiile sunt insuficiente) și evitarea în premedicație a opioizilor și benzodiazepinelor pentru riscul de depresie respiratorie
- Premedicația se face cu o substanță anxiolitică, cei mai mulți autori recomandând evitarea benzodiazepinelor din cauza efectului depresor respirator. O alternativă ar fi Clonidinum în doze mici care realizează numai anxioliză și nu are efecte cardiovasculare

Perioada anestezică

- Benzodiazepinele și opioizii utilizați în doze moderate se pot asocia cu depresie respiratorie postoperatorie, astfel încât este preferat Propofol ca agent de inducție și menținere
- Mono anestezia inhalatorie poate reprezenta o variantă utilă pacientului cu miastenie gravis. Sevofluranum conferă suficientă relaxare pentru a permite intubația traheală și

efectuarea majorității intervențiilor chirurgicale

- Anestezia totală intravenoasă (TIVA) are dezavantajul instabilității hemodinamice la vârstnici și a depresiei respiratorii postoperatorii la pacienții miastenici, dar utilizarea Propofolului și a Remifentanilului permite administrarea cu succes a anesteziei totale intravenoase la pacientul Miastenic
- Funcția respiratorie va fi atent evaluată înaintea detubării. Antagonizarea blocului rezidual la sfârșitul intervenției este controversată, unii practicieni preferând recuperarea spontană și debutarea când sunt îndepliniți parametrii clinici și paraclinici. O serie de factori sunt indicatori predictivi pentru insuficiența respiratorie postoperatorie: durata de evoluție a bolii peste 6 ani, doza mare de anticolinesterazice (> 750 mg/zi Pyridostigmini bromidum), boli pulmonare asociate (BPOC), PIP < - 25 cm H₂O, capacitate vitală < 4 ml/kg (3,24). Aceste criterii au aplicabilitate limitată în abordul trans cervical al timusului
- Antibioticoprofilaxia sau antibioterapia pot pune probleme. Este clar stabilit că aminoglicozidele alterează transmisia neuromusculară și pot reduce slăbiciunea musculară semnificativă clinic. Utilizarea lor la această categorie de bolnavi trebuie evitată.

Perioada postoperatorie

- Orice alterare postoperatorie a statusului clinic trebuie legată de un factor precipitant care trebuie identificat/înlăturat
- Sensibilitatea la anticolinesterazice după timentomie este crescută, recomandat fiind să se reia administrarea acestora la jumătate din doza preoperatorie. Administrarea i/v continuă de anticolinesterazic până la reluarea tranzitului poate fi o metodă utilă

C.2.3.5. Evoluția

Caseta 18. Evoluția [20,23]

- Cu tratamentul MG curent, care combină inhibitori ai colinesterazei, preparate imunosupresoare, plasmafereza, imunoterapie și posibilitatea tratamentului suportiv în secțiile de terapie intensivă (dacă este necesar), timentomie, majoritatea pacienților duc o viață relativ normală cu o speranță la viață 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
- Adicional, medicamentele folosite pentru tratamentul maladiilor concomitente pot exacerba MG
- Cea mai severă complicație este afectarea mușchilor respiratori. Slăbiciunea poate fi atât de pronunțată încât să necesite ventilația mecanică urgentă a pacientului în secție specializată

C.2.3.6. Supravegherea

Caseta 19. Ghidul medicului pentru informarea pacientului [20]

- Consolidarea și susținerea ideii că patologia dată poate fi monitorizată și că pacienții pot avea un mod de viață obișnuit și productiv
- Conștientizarea de către pacienți, că MG este o patologie cu acutizări periodice sau risc de instalare a crizelor, de aceea important de a nu abandona tratamentul sau de a nu titra dozele fără supravegherea medicului
- Identificarea și gestionarea factorilor care exacerbează slăbiciunea în MG și triggeri potențiali ai crizei miastenice (caseta 3)
- Necesitar de studiat prospectul oricărui medicament înainte de administrare sau solicitarea recomandării medicului de circumscripție

<ul style="list-style-type: none"> • Atenție la unele interacțiuni medicamentoase (tabelul 3) • Evitarea infecțiilor intercurente • Evitarea vaccinurilor, în special cele „vii” • Evitarea temperaturilor extreme (cald sau rece, dușuri calde sau băi, plajă, saune, căzile cu hidromasaj) • Igienă orală meticuloasă • Evitarea stresului, anxietății, oboselii, somnului insuficient. O gândire pozitivă, o capacitate de focusare pe problemă și putere de redresare psihică individuală conduc spre o recuperare mai rapidă și mai bună, cu scăderea pericolului de recidivă. Este recomandată consilierea psihologică • Este importantă planificarea sarcinii cu mult timp înainte (>3 luni), ce va permite optimizarea statusului Miastenic, funcției tiroidiene, administrarea medicamentelor (evitarea preparatelor teratogene - risc de malformații fetale) • Planificarea activităților care solicită surplus de energie dimineața sau la peak-ul efectului anticolinesterazicelor. Continuarea activităților ușoare, dozate, în special în caz de administrarea corticosteroizilor (risc de creșterea în greutate). Se va recomanda întreruperea oricăreia activități care provoacă exacerbarea slăbiciunii • Nutriție adecvată: alimente cu conținut scăzut de lipide, carbohidrați, restricție de Na aport caloric cu dozare în funcție de gen, vârstă, greutate, înălțime, nivelul de activitate, în special în cazul administrării corticosteroizilor (risc de creștere în greutate, ridicarea glicemiei, retenție de fluide). Suplimentare cu alimente bogate în calciu și kaliu • Alcoolul ar putea agrava clinica MG, astfel cel mai oportun este de evitat sau cel puțin consumat în cantități minime (în special în timpul meselor).

Tabelul 1 Principii de îngrijire în dependență de clinică

Simptome	Rezultat preconizat	Măsuri de îngrijire
Slăbiciune /oboseală musculară	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menținerea forței, rezistenței musculare și nivelul de activitate 2. Demonstrarea tehnicilor de conservare a energiei 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Identificarea factorilor care cresc slăbiciunea/oboseala musculară 2. Repaus înainte de inițierea unei activități 3. Dezvoltarea tehnicilor de conservare a energiei și optimizarea activităților fizice 4. Ajustarea tratamentului în funcție de necesitățile activităților fizice
Dificultăți de vorbire	<ol style="list-style-type: none"> 1. Descreșterea frustrării apărute în comunicare 2. Folosirea altor metode alternative de comunicare 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Folosirea metodelor alternative de comunicare (gesticulații, scriere, carduri) 2. Încurajarea de a vorbi mai rar și mai tare 3. Reducerea zgomotului de mediu 4. Adresarea întrebărilor cu răspunsuri scurte 5. Remarcarea indiciilor non-verbale 6. Consultarea unui logoped
Dificultăți de deglutiție	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menținerea unei greutăți optime 2. Profilaxia deshidratării 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Repaus înainte de alimentare 2. Folosirea alimentelor ușor de mestecat, înghițit 3. Instructaj unei igiene dentare meticuloase 4. Servirea mesei principale dimineața sau la peak-ul efectului anticolinesterazicelor 5. Revizuirea principiilor nutriției (alimente cu conținut scăzut de lipide, carbohidrați, restricție

		de Na, suplimentare cu alimente bogate în calciu și kaliu)
Risc crescut de aspirații	<ol style="list-style-type: none"> 1. Absența aspirației 2. Respirație adecvată 3. Radiografia pulmonară fără patologie 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Poziție verticală în timpul alimentării și administrării lichidelor 2. Încurajarea de alimentare, hidratare cu porții mici 3. Încurajarea de alimentare, hidratare lentă 4. Servirea mesei dimineața, la peak-ul efectului anticolinesterazicelor sau după repaus 5. În caz de suspecție de aspirație evaluarea respirației, efectuarea radiografiei pulmonare
Tulburări de respirație	<ol style="list-style-type: none"> 1. Absența tulburărilor de respirație 2. Schimb de gaze adecvat 3. Tuse spontană efectivă 4. Testele funcției pulmonare normale 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluarea și documentarea statusului respirator, rată, ritm, zgomote respiratorii 2. Evaluarea reflexului faringian și de tuse 3. Evaluarea Capacității Vitale Forțate (CVF) (normal >60 ml/kg) sau Forței de Inspir Negative (NIF)(normal >70 cm H2O 4. Valori CVF > 1 Forței sau 15 ml/kg și NIF<20 cm H2O sunt indicații pentru ventilare mecanică 5. Administrarea oxigenului la necesitate
Tulburări afective legate de dificultate a de a duce un mod ordinar de viață	<ol style="list-style-type: none"> 1. Menținerea unei imagini, identități ce merită respect 2. Demonstrarea strategiilor de adaptare la condiția medicală 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Încurajarea pacientului de a-și verbaliza temerile și insatisfacțiile legate de patologie 2. Ascultarea atentă și cu compasiune 3. Onestitate în ceea ce privește clinica, evoluția și prognosticul bolii 4. Încurajarea pacientului de a efectua lucruri independent (cele care pacienții sunt capabili de a le efectua fără ajutor) 5. Găsirea strategiilor de adaptare 6. Aderare la grupuri internaționale unde pacientul va putea discuta cu persoane care suferă de patologie similară, va beneficia de sfaturi utile vizavi de îngrijire, tratament

**D. RESURSELE UMANE SI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA
PREVEDERILOR PROTOCOLULUI**

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • Medic de familie certificat • Asistentă medicală • Laborant cu studii medii și/sau medic de laborator
	Aparataj, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • Tonometru • Fonendoscop • Electrocardiograf • Cântar • Laborator clinic standard
D.2. Instituțiile de asistență medicală specializată de ambulator	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • Neurolog certificat • Asistente medicale • Medic de laborator • Laborant cu studii medii • Medic imagist/radiolog • Acces la consultațiile medicilor calificați: chirurg, endocrinolog, urolog, ginecolog, oncolog, traumatolog, reumatolog, hematolog, psihoterapeut
	Aparataj, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • tonometru • fonendoscop • electrocardiograf • radiograf • laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, glicemiei, creatininemiei, uremiei, bilirubinemiei, ALT, AST, fosfatazei alcaline
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească (secțiile de neurologie/ terapie ale spitalelor raionale)	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • Neurolog certificat • Asistente medicale • Medic de laborator • Laborant cu studii medii • Medic imagist/radiolog • Acces la consultațiile medicilor calificați: chirurg, endocrinolog, urolog, ginecolog, oncolog, traumatolog, reumatolog, hematolog, psihoterapeut
	Aparataj, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • tonometru • fonendoscop • electrocardiograf • radiograf • laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, glicemiei, creatininemiei, uremiei, bilirubinemiei, ALT, AST, fosfatazei alcaline
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> •Agenții anticolinesterazici •Corticosteroizii •Imunosupresoare
D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească (secțiile de neurologie ale spitalelor)	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • Neurolog certificat • Asistente medicale

<p>municipale/ republicane)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Medic de laborator • Laborant cu studii medii • Medic imagist/radiolog • Acces la consultațiile medicilor calificați: chirurg, endocrinolog, urolog, ginecolog, oncolog, traumatolog, reumatolog, hematolog, psihoterapeut
	<p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru • fonendoscop • spirometru • dinamometru • electrocardiograf • cabinet radiologic • tomograf computerizat • tezonanta magnetica nucleara • laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, glicemiei, creatininemiei, uremiei, bilirubinemiei, ALT, AST, fosfatazei alcaline
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Agenții anticolinesterazici •Corticosteroizii •Imunosupresoare
<p>D.5 Instituțiile de asistență medicală spitalicească (secția specializată)</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurolog certificat • Medic de laborator • Laborant cu studii medii • Medic imagist/radiolog • Acces la consultațiile medicilor calificați: chirurg, chirurg toracal, endocrinolog, urolog, ginecolog, oncolog, traumatolog, reumatolog, hematolog, psihoterapeut
	<p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru • fonendoscop • spirometru • dinamometru • electrocardiograf • electroneuromiograf • cabinet radiologic • tomograf computerizat • rezonanță magnetică nucleară • laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, glicemiei, creatinkinazei, anticorpilor împotriva receptorilor pentru acetilcolină, anticorpilor împotriva tirozinkinazei musculare specifice, anticorpilor împotriva canalelor voltaj-dependente de calciu; creatininemiei, uremiei, bilirubinemiei, ALT, AST, fosfatazei alcaline, hormonilor tiroidieni • Osteodensitometrie
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agenții anticolinesterazici • Corticosteroizii • Imunosupresoare • Imunoglobuline i/v • Plasmafereza

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Obiective	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Majorarea numărului de pacienți primar depistați, cu diagnosticul cert de MG	Ponderea pacienților cu diagnosticul cert de MG, cărora li s-a stabilit primar diagnosticul	Numărul de pacienți cu diagnosticul primar cert de MG, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de MG, pe parcursul ultimului an
2.	A îmbunătăți screening-ul prezenței factorilor care exacerbează slăbiciunea și triggeri potențiali ai crizei miastenice	Ponderea pacienților cu diagnostic de MG, cărora pe parcursul unui an, în mod documentat, li s-a oferit orice informație privind factorii care exacerbează slăbiciunea și triggeri potențiali ai crizei miastenice	Numărul de pacienți cu diagnostic de MG, cărora în mod documentat, li s-a oferit orice informație privind factorii care exacerbează slăbiciunea pe parcursul ultimului an x 100	Numărul de pacienți cu diagnosticul MG pe parcursul ultimului an
3.	A ameliora procesul de diagnosticare cât mai precoce a crizei miastenice	Ponderea pacienților, cărora diagnosticul de criză miastenică s-a stabilit precoce, de la apariția primelor simptome clinice	Numărul de pacienți la care diagnosticul de criză miastenică s-a stabilit precoce, de la apariția primelor simptome clinice, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul de pacienți cu diagnosticul MG, care au beneficiat de tratament în condiții de staționar, pe parcursul ultimului an
4.	Creșterea gradului de utilizare și respectare a planului de tratament conform schemei	4.1. Ponderea pacienților care au fost informați cu privire la utilizarea și respectarea planului de tratament conform schemei, dozarea efortului fizic, educarea stilului de viață	Numărul de pacienți care au fost informați cu privire la planul de tratament, dozarea efortului fizic, educarea stilului de viață pe parcursul ultimului an x 100	Numărul de pacienți cu diagnosticul MG pe parcursul ultimului an
5.	A spori calitatea procesului curativ la pacienții cu MG	5.1. Ponderea pacienților cu MG care au efectuat tratament conform recomandărilor din protocolul național Miastenia gravis	Numărul de pacienți care au efectuat tratament conform recomandărilor din protocolul național Miastenia gravis, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul de pacienți cu diagnosticul MG pe parcursul ultimului an
6.	Utilizarea prudentă și responsabilă de agenți imunosupresori	6.1 Ponderea pacienților cu diagnostic de MG, la care s-au prescris agenți imunosupresori, fără raportarea efectelor adverse semnificative	Numărul de pacienți cu diagnostic de MG, la care s-au prescris agenți imunosupresori, fără raportarea efectelor adverse, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul de pacienți cu diagnosticul MG pe parcursul ultimului an
7.	Creșterea gradului de utilizare a deciziilor colaborative pentru a permite pacienților să ia decizii informate cu privire la îngrijirea lor.	7.1. Ponderea pacienților cu diagnostic de MG, la care s-au luat decizii colaborative	Numărul de pacienți cu diagnostic de MG, la care s-au luat decizii colaborative, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul de pacienți cu diagnosticul de MG pe parcursul ultimului an

ANEXE

Anexa 1. Fișa standardizată de audit medical al PCN „Miastenia Gravis”

Denumirea IMSP evaluată prin audit	Denumire oficială	
Persoana responsabilă de completarea fișei	Nume, prenume, telefon de contact	
Numărul fișei medicale		
Ziua, luna, anul nașterii pacientului	ZZ-LL-AAAA; necunoscut = 9	
Sexul pacientei/lui	Masculin = 1; feminin = 2	
Mediul de reședință	urban = 1; rural=2; necunoscut =9	
Numele medicului curant		
Internarea		
Data debutului simptomelor	(DD-LL-AAAA) sau necunoscut = 9	
Data stabilirii diagnosticului	(DD-LL-AAAA) sau necunoscut = 9	
Numărul internărilor	Primară =1; secundară=2	
Durata internării în spital(zile)	număr de zile	
Respectarea criteriilor de internare	nu=0; da=1	
Tratament în terapie intensivă/reanimare	nu=0; da=1;	
Diagnosticul		
Tipul crizei miastenice	stabilit=1; nestabilit=2	
Testul cu neostigmină	efectuat=1; neefectuat=2	
Efectuarea EMG	nu=0; da=1	
Testarea serologică	neefectuat=0; efectuată= 1	
Efectuarea CT mediastin	nu=0; da=1, nu sunt date = 9	
Efectuarea timectomiei	nu =0; da=1, nu sunt date = 9	
Evaluarea factorilor de exacerbare ai crizei miastenice	evaluat=0; neevaluat =1, nu sunt date = 9	
Determinarea clasei severității MG	evaluat=0; neevaluat =1, nu sunt date = 9	
Istoricul medical al pacienților		
Managementul stărilor de urgență	nu=0; da= 1	
Maladii concomitente înregistrate	nu=0; da= 1	
Complicații	nu=0; da= 1	
Tratamentul		
Etapă tratamentului	Controlat=1; Necontrolat=2, rezolvat=3	
Elaborat plan individualizat de tratament	da=1; nu =0; nu sunt date=9	
Efectuarea schimbului plasmatic	da=1; nu =0; nu sunt date=9	
Administrare IgIV	da=1; nu =0; nu sunt date=9	
Utilizarea conform indicațiilor a claselor principale de medicamente abortive	da=1; nu =0; nu sunt date=9	
Instruirea pacientului să administreze medicația abortivă cât mai precoce	da=1; nu =0; nu sunt date=9	
Instruirea pacientului referitor la consumul de medicamente	da=1; nu =0; nu sunt date=9	
Managementul cu recidivelor	da=1; nu =0; nu sunt date=9	
Monitorizarea și medicația		
Prescrierea tratamentului de lungă durată	da=1; nu =0; nu sunt date=9	
Consilierea/Informarea pacientului/rudelor	da=1; nu =0; nu sunt date=9	

Anexa 2. Ghidul pacientului cu miastenia gravis

Miastenia gravis este o afecțiune **autoimună** care provoacă probleme de transmitere a semnalelor de la nervi la mușchi, ceea ce duce la slăbiciune musculară și oboseală bruscă ce se ameliorează la odihnă. Apare atunci când comunicarea normală între nerv și mușchi este întreruptă la joncțiunea neuromusculară - locul unde celulele nervoase se termină și se conectează cu mușchii pe care îi controlează. Fiind o tulburare autoimună, asta înseamnă că sistemul imunitar al organismului atacă propriile celule. Anticorpi anormali sunt produși contra unor proteine de la nivelul joncțiunii între nerv și mușchi - numite receptori, care astfel sunt blocați. Impulsul nervos nu se mai transmite la mușchi și aceștia nu se mai contractă. Drept urmare, persoana resimte slăbiciune musculară, care devine mai severă, deoarece încearcă în mod repetat să folosească același mușchi. În stadiile incipiente, se afectează mai ales mușchii ce controlează mișcarea ochilor cauzând pleoapele să coboare. Pe măsura ce boala progresează, sunt afectați și mușchii gâtului și membrilor – apar probleme în a ține capul sus, dificultăți de mers și probleme cu ridicarea mâinilor.

Termenul „*miastenia gravis*” vine de la cuvântul grecesc „*mios*”- mușchi și „*asthenia*”- slăbiciune, adică „*myasthenia*” înseamnă slăbiciune musculară și cuvântul latin „*gravis*” ce înseamnă sever. Mai des MG e o maladie sporadică, cazurile familiale sunt foarte rare, reprezentând doar 3-5 % din totalul cazurilor de MG.

Cine se poate îmbolnăvi? Boala poate apărea la orice vârstă, dar sub vârsta de 40 ani, femeile sunt afectate de 2-3 ori mai frecvent decât bărbații, în timp ce la vârste mai înaintate de 60 ani, incidența este mai mare la bărbați. În aproximativ 24% din pacienți, MG debutează în copilărie sau adolescență. MG afectează aproximativ 125 de persoane per 1.000.000 populație.

Cum se manifestă MG? Principalul simptom este slăbiciunea în mușchii voluntari, care sunt mușchii aflați sub controlul dumneavoastră. Cele mai frecvente simptome sunt:

- slăbiciune musculară, oboseală care se agravează la repetarea mișcărilor și se ameliorează la repaus.
- probleme de vedere – vedere dublă, incapacitatea de a privi fix, pleoape căzute.
- probleme de vorbire; voce răgușită;
- probleme de urcare pe scări sau ridicarea obiectelor.
- oboseala mușchilor gâtului, care rezultă în dificultăți de înghițire și sufocare, și/sau oboseală a mușchilor utilizați în vorbire, rezultând tulburări ale capacitații de articulare a cuvintelor rostite și exprimare neinteligibilă.

Când se afectează capacitatea de a înghiți sau de a respira, boala poate pune viața în pericol, dacă nu este tratată imediat. Atunci când sunt implicați mușchii respiratori poate să apară criza miastenică. Printre simptome se numără lipsa respirației și probleme de respirație. Aceasta este o urgență medicală care are nevoie de spitalizare și tratament medical prompt, inclusiv utilizarea unui ventilator pentru a ajuta respirația. Printre declanșatorii crizei miastenice se numără stresul fizic, sarcina sau infecția. Dacă boala este tratată corespunzător, criza este foarte rară.

Cum se stabilește diagnosticul Miastenia Gravis? Diagnosticul poate fi confirmat printr-o serie de teste și analize, cum ar fi: analiza de sânge pentru determinarea unor anticorpi; teste electrofiziologice care pot determina dacă se transmite anormal impulsul de la nerv la mușchi; teste imagistice Tomografia Computerizată sau Imagistica prin Rezonanță magnetică a cutiei toracice pentru a detecta eventualele anomalii sau tumori ale timusului. Testul cu soluție de Prozerină prin administrarea subcutanată a medicamentului. Dacă preparatul este eficient, atunci simptomele generale și oculare trebuie să se amelioreze.

Cum se tratează MG? Deși nu există un tratament care să vindece complet boala, sunt tratamente eficiente care permit majorității bolnavilor să ducă o viață normală. În unele cazuri este posibilă și ameliorarea spontană și chiar remisiunea bolii fără tratament.

Tratamentul va depinde de vârsta dumneavoastră, de cât de gravă este boala și de cât de repede progresează. Unele medicamente ca Piridostigmina ameliorează slăbiciunea musculară. În unele cazuri sunt necesare preparate direcționate asupra sistemului imunitar cum ar fi Prednisolonul și Azatioprina. În perioadele de acutizare a bolii pot fi benefice plasmafereza și/sau Imunoglobuline administrate intravenos. Uneori este necesară intervenția chirurgicală de

înlăturare a timusului. Tratamentul de modificare a evoluției bolii trebuie indicat cât mai repede după stabilirea diagnosticului.

Miastenia gravis și sarcina. În ansamblu, riscurile sarcinii sunt mai mari la femeile care au MG, dar cu o monitorizare atentă femeile cu MG pot naște fără probleme copii perfect sănătoși. Vorbiți cu medicul neurolog înainte să rămâneți însărcinate. Unele complicații ale sarcinii pot fi mai frecvente la femeile cu miastenia gravis. Femeile însărcinate simt adesea mai multă slăbiciune și oboseala datorită greutății și efortului crescut de sarcină. Trăvialul prematur (înainte de 37 săptămâni de sarcină) este mai probabil. Se crede că medicamentele anticolinesterazice utilizate pentru tratamentul miastenia gravis pot provoca contracții uterine. Criza miastenică poate fi mai probabilă în timpul stresului provocat de trăvialu. În timp ce sarcina însăși nu este afectată de miastenie (uterul este un mușchi neted), mușchii necesari pentru împingere pot fi afectați. Acest lucru poate face ca nașterea să fie asistată de forcepsuri.

Un medicament numit sulfat de magneziu care este utilizat frecvent pentru tratarea tensiunii arteriale crescute și a trăvialului prematur, nu ar trebui să fie utilizat la femeile cu miastenia gravis. Acest medicament blochează conexiunile nervoase și poate agrava slăbiciunea musculară.

Va moșteni copilul MG? Femeile care au MG autoimună nu transmit boala copiilor lor. Doar femeile cu MG forma congenitală (manifestă la sau imediat după naștere), care se întâlnește rar și care se manifestă în copilărie, riscă să transmită MG la copiilor lor. Vă rugăm să discutați cu medicul care vă tratează despre ce tip de MG aveți.

Ce pot face singur ca să mă simt mai bine?

Există câteva lucruri pe care le puteți face acasă pentru a ajuta la atenuarea simptomelor:

- Odihniți-vă pentru a ajuta la minimizarea slăbiciunii musculare. Găsiți un echilibru optim între activitatea fizică și odihnă. Se recomandă activitatea fizică de intensitate mică până la medie.
- Dacă sunteți deranjat de dublarea vedere, discutați cu medicul dumneavoastră dacă doriți să purtați un platur pentru ochi.

Evitând următorii factori declanșatori, puteți preveni reparația simptomelor:

- Stresul emoțional
- Expunerea la temperaturi extreme
- Febra
- Boala (de exemplu, infecție respiratorie, pneumonie, abces dentar)
- Nivelul scăzut de potasiu în sânge
- Medicamente (de exemplu, relaxante musculare, anticonvulsivante, anumite antibiotice). Evitați pe cât posibil vaccinările, substanțele de contrast pe baza de iod folosite la examene radiologice, contraceptivele hormonale pe baza de progesteron, laxativele și diureticele, băuturile amare pe baza de chinină (apă tonica, bitter etc).
- Suprasolicitare

Ce dietă trebuie să urmez? Ce și cum să mănânc ?

Miastenia în sine nu necesită un regim alimentar special, doar în cazul că luați Prednizolon, trebuie urmată o dietă pe care ți-o va prescrie medicul dvs. (cu restricție la sare și bogată în proteine, calciu și cu mai puține dulciuri și grăsimi). Bolnavii care au probleme cu mestecatul și înghițirea alimentelor trebuie să-și adapteze orarul meselor în funcție de orele la care își administrează medicația anticolinesterazică, să mănânce mai puțin și mai des și să aleagă alimente moi și să evite mâncărurile fierbinți sau foarte reci în special la începutul mesei. Altfel veți obosi repede și va trebui să întrerupeți masa. Măncați încet, fără grabă și mestecând bine.

Cât timp trebuie să iau tratament?

Durata tratamentului e diferită de la caz la caz, sunt pacienți care ajung să suspende complet terapia, alții rămân dependenți de medicamente în doze diferite. Nu există doi bolnavi de miastenie identici, de aceea nu vă luați după tratamentul făcut de alți bolnavi ci numai după ce vă spune medicul dvs. care vă cunoaște cel mai bine cazul. Mai ales nu întrerupeți tratamentul din proprie inițiativă sau la îndemnul altcuiva. Trebuie să știți că sunt unele medicamente (cortizonul în special) la care întreruperea bruscă este chiar foarte periculoasă.

Anexa 3. Scale de evaluare a pacientului cu Miastenia Gravis

1. Scorul cantitativ al MG (QMG)

Nume, prenume _____

Data _____ / _____ / _____

Itemul testat/gradul	Nici unul/0	Ușor/1	Moderat/2	Severe/3	Scor
Vedere dublă la privirea laterală, secunde	61	11-60	1-10	spontan	
Ptoză (la privirea în sus), secunde	61	11-60	1-10	spontan	
Mușchii faciali	Capacitate normală	Completă, slabă, opunere de rezistență	Completă, fără opunere de rezistență	Incompletă	
Deglutiția 4 oz. Apă (1/2 cană)	Normală	Tuse minimă	Tuse severă Înecare sau regurgitare nazală	Deglutiția imposibilă (testul nu se va efectua)	
Discursul la numărare de la 1 la 50 cu voce tare(debutul dizartriei)	Fără dizartrie la 50	Dizartria instalată la 30-49	Dizartria instalată la 10-29	Dizartria instalată la 9	
Extinderea brațului drept (90 grade), secunde	240	90-239	10-89	0-9	
Extinderea brațului stâng (90 grade), secunde	240	90-239	10-89	0-9	
Capacitatea vitală, % din valoarea estimată	80	65-79	50-64	<50	
Forța musculară a mâinii drepte, kgW					
Bărbați	45	15-44	5-14	0-4	
Femei	30	10-29	5-9	0-4	
Forța musculară a mâinii stângi, kgW					
Bărbați	35	15-34	5-14	0-4	
Femei	25	10-24	5-9	0-4	
Capul flectat (45 grade, decubit dorsal), secunde	120	30-119	1-29	0	
Extinderea piciorului drept (flectarea în articulația șoldului 45 grade, decubit dorsal), secunde	100	31-90	1-30	0	
Extinderea piciorului stâng (flectarea în articulația șoldului 45 grade, decubit dorsal), secunde	100	31-90	1-30	0	

Scorul total:

Instrucțiuni generale:

- Pacienții trebuie să stopeze Piridostigmina (sau orice medicament inhibitor de colinesterază) pentru douăsprezece (12) ore înainte de testare (în cazul în care din punct de vedere medical este sigur pentru a face acest lucru).
- La efectuarea probei cu extinderea brațului drept și stâng (90 grade) pacientul trebuie să fie așezat pe scaun, cu ambele picioare pe podea, să nu fie rezemat de spătarul scaunului. Testați ambele brațe în același timp. Brațele poziționate lateral (90 grade), cu palmele în jos. În cazul în care pacientul prezintă probleme articulare și este dificil de a efectua, se renunță la testarea dată.

La determinarea forței musculare a mâinilor va fi necesar dinamometru.

2. Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) – status postinterventional

Remisie completă stabilă (CSR)	Pacientul nu prezintă simptome sau semne de MG timp de cel puțin 1 an și a nu a beneficiat de nici o terapie pentru MG în această perioadă. Nu se determină nici o slăbiciune a nici unui mușchi la o examinare atentă de către o persoană specializată în evaluarea bolii neuromusculare. Slăbiciune izolată la închiderea ochilor este acceptată.
Remisie farmacologică (PR)	Aceleași criterii ca și pentru CSR, cu excepția faptului că pacientul continuă să administreze o anumită formă de terapie pentru MG. Pacienții care iau inhibitori de colinesteraza sunt excluși din această categorie, deoarece utilizarea lor sugerează prezența de slăbiciune.
Manifestări minimale (MM)	Pacientul nu prezintă nici un simptom sau limitări funcționale prezente în MG, dar are unele slăbiciuni în timpul examinării unor mușchi. Această clasă recunoaște că unii pacienți care îndeplinesc altfel definiția CSR sau PR nu au slăbiciuni, dar care este posibil de detectat numai prin examinare atentă
MM-0	Pacientul nu a primit nici un tratament specific pentru MG timp de cel puțin [1 an].
MM-1	Pacientul continuă să primească o anumită formă de imunosupresie, dar nici un inhibitor de colinesteraza sau altă terapie simptomatică.
MM-2	Pacientul a primit inhibitori de colinesterază (<120mg Pyridostigmina pe zi), timp de cel puțin [1 an].
MM-3	Pacientul a primit inhibitori de colinesteraza sau alt tratament simptomatic și o anumită formă de imunosupresie pe parcursul anului trecut.
Modificarea statusului	
Îmbunătățit (I)	O descreștere substanțială în pre-tratamentul manifestărilor clinice sau a unei reduceri substanțiale susținute în medicația MG (conform protocolului). În studiile prospective, acest lucru ar trebui să fie definit ca o descreștere specifică în scorul QMG.
Nemodificat (U)	Nici o descreștere substanțială în pre-tratamentul manifestărilor clinice sau a unei reduceri în medicația MG (conform protocolului). În studiile prospective, acest lucru ar trebui să fie definit ca o modificare maximă în scorul QMG.
Înrăutățit (W)	O descreștere substanțială în pre-tratamentul manifestărilor clinice sau a unei reduceri substanțiale susținute în medicația MG (conform protocolului). În studiile prospective, acest lucru ar trebui să fie definit ca o creștere specifică în scorul QMG.
Exacerbare (E)	Pacienții care au îndeplinit criteriile de CSR, PR, sau MM, dar ulterior au dezvoltat rezultatele clinice mai mari decât permise de

	aceste criterii.
Moarte provocată de MG (D of MG)	Pacienții care au murit de MG, de complicații ale terapiei MG, sau în termen de 30 de zile de la timectomia.

3. Myasthenia Gravis Composite Scale

1. Ptoză palpebrală, la orientarea în sus a privirii (examen obiectiv)	>45 secunde = 0 puncte	11-45 secunde = 1 punct	1-10 secunde = 2 puncte	Imediat = 3 puncte
2. Diplopie la orientarea laterală a privirii (examen obiectiv)	>45 secunde = 0 puncte	11-45 secunde = 1 punct	1-10 secunde = 3 puncte	Imediat = 4 puncte
3. Închiderea ochilor (examen obiectiv)	Corespunde normei = 0 puncte	Slăbiciune ușoară (opunerea rezistenței la deschiderea forțată) = 0 puncte	Slăbiciune moderată (nu are loc opunerea rezistenței la deschiderea forțată) = 1 punct	Slăbiciune severă (incapacitate de a ține ochiul închis) = 2 puncte
4. Vorbirea (istoricul bolii)	Corespunde normei = 0 puncte	Dizartrie sau vorbire nazală intermitentă = 2 puncte	Dizartrie sau vorbire nazală constantă, dar pacientul poate fi înțeles = 4 puncte	Vorbirea poate fi înțeleasă cu dificultate = 6 puncte
5. Masticația (istoricul bolii)	Corespunde normei = 0 puncte	Oboseală la consumul alimentelor solide = 2 puncte	Oboseală la consumul alimentelor moi = 4 puncte	Tub nazo-gastric aplicat = 6 puncte
6. Deglutiția (istoricul bolii)	Corespunde normei = 0 puncte	Episoade rare de sufocare în timpul alimentației sau de întâmpinare a dificultăților la deglutiție = 2 puncte	Dificultăți frecvente la deglutiție, necesitând o schimbare a dietei = 5 puncte	Tub nazo-gastric aplicat = 6 puncte
7. Respirația (considerat a fi cauzat de MG)	Corespunde normei = 0 puncte	Dispnee la efort fizic = 2 puncte	Dispnee în repaus = 4 puncte	Respirație asistată / ventilație = 9 puncte
8. Flexia sau extensia gâtului (examen obiectiv)	Corespunde normei = 0 puncte	Slăbiciune ușoară = 1 punct	Slăbiciune moderată* = 3 puncte	Slăbiciune severă = 4 puncte
9. Abducția umerilor (examen obiectiv)	Corespunde normei = 0 puncte	Slăbiciune ușoară = 2 puncte	Slăbiciune moderată* = 4 puncte	Slăbiciune severă = 5 puncte
10. Flexia coapsei (examen obiectiv)	Corespunde normei = 0 puncte	Slăbiciune ușoară = 2 puncte	Slăbiciune moderată* = 4 puncte	Slăbiciune severă = 5 puncte
*Slăbiciune moderată = slăbiciunea musculară care echivalează cu aproximativ 50% ± 15% din forța musculară așteptată.				Total:

Anexa 4. Medicație recomandată

	Indicații	Dezavantaje/reacții adverse	Monitorizarea	Dozele uzuale
Pyridostigmini bromidum	Tratament de prima linie la majoritatea pacienților cu MG	Simptome colinergice (nicotinic și muscarinice)/criza colinergică-vezi caseta 7	Nu necesită	30-60 mg fiecare 3-4 ore/zi Doza maximă – 300 mg
Prednisolonum	Dizabilitate semnificativă datorată simptomelor MG Imunosupresie efectivă de lungă durată Efect de acțiune rapid (1-3 luni) Poate fi administrat în sarcină	Exacerbare inițială severă, tranzitorie (1- 3 săptămâni) Reacții adverse la administrare îndelungată: Caracteristice cushingoide Adăugare în greutate Retenție de lichide Hipertensiune Diabet Hemoragii gastrointestinale/perforații Miopatii Necroze articulare avasculare Osteoporoze Psihoze ; tulburări de dispoziție Glaucom, cataractă Creșterea susceptibilității la infecții	Greutatea, TA, glicemia, echilibrul electrolitic, examenul oftalmologic, osteodensitometria Recomandat administrarea concomitentă cu bifosfonați, preparate de Ca combinate cu vitamina D, antiacide Recomandat respectarea unei diete cu scăderea aportului de grăsimi, carbohidrați, sodiului Recomandat o dietă bogată cu produse ce conțin kaliu	În MG, forma moderată: inițierea cu 5-15 mg în zile alternative, cu creșterea a câte 5 mg fiecare 3-5 zile până la obținerea unui răspuns clinic dorit sau maximum 50-60 mg administrate în zile alternative. Administrare dimineța, după mâncare. Atunci când apare remisiunea (de obicei după 4-16 săptămâni), dozele ar trebui scăzute lent până la doza minimă eficientă, administrată în zile alternative. În MG, forma severă: inițierea cu 20-50 mg/zi, cu creșterea a câte 10 mg fiecare 2-3 zile la maximum de 60-80 mg sau posibilă inițierea cu 60-100 mg/zi. Atunci când apare îmbunătățirea clinică, dozele necesită de a fi administrate în zile alternative, apoi ar trebui scăzute lent până la doza minimă eficientă, administrată în zile alternative.
Azathioprinum*	Imunosupresie de lungă durată Minimalizarea efectelor adverse a corticosteroizilor	Răspunsul terapeutic poate sa apară după 4-12 luni, iar efectul maxim se obține după 6-24 luni Risc de infertilitate Posibil creșterea riscului de apariția malignităților Afectare hepatică Tulburări gastrointestinale Simptome clinice asemănătoare unei infecții respiratorii Creșterea susceptibilității la infecții De evitat administrarea concomitentă cu alopurinol, furosemidul,	Hemograma, ALAT, ASAT, ureea, monitorizare la fiecare 7 zile pe parcursul primelor 8 săptămâni de administrare, apoi la fiecare 1- 2 luni pe întreaga perioada de administrare a preparatului	2-3 mg/kg (o dată/zi) Doza maximă - 300 mg

		warfarina, captoprilul		
Cyclosporinum	Imunosupresie de lungă durată la pacienții intoleranți sau cu ineficacitate la corticosteroizi și Azathioprinum	Răspuns terapeutic rapid (1-3 luni) Nefrotoxicitate, HTA Risc crescut de apariția malignităților Teratogenic De evitat administrarea concomitentă cu AINS, Amphotericin B, preparate nefrotoxice	Funcția renală, TA, concentrația plasmatic : 12 ore de la administrarea dozei precedente	Inițial : 2-5 mg, divizate în 2 prize zilnic De menținere : doza efectivă minimală
Cyclophosphamidur	Imunosupresie de lungă durată la pacienții cu forma severă a MG, sau cei intoleranți la corticosteroizi și alte imunosupresoare	Tulburări dispeptice Creșterea susceptibilității la infecții, Mielosupresie Căderea părului Cardiotoxicitate Sterilitate De evitat administrarea concomitentă cu Alopurinol, Indometacină, Fluconazol	Hemograma, urograma, funcțiile renale și hepatice	Doze variabile: 1-2 mg/kg/zi la unii pacienți sau 3-5 mg/zi la alți pacienți sau 200-250 mg, i/v, timp de 5 zile
Mycophenolate mofetil	Imunosupresie de lungă durată la pacienții intoleranți sau cu ineficacitate la Azathioprinum	Debutul acțiunii este variabil și, de obicei, începe între 1 și 12 luni Cost înalt Tulburări gastrointestinale, renale Creșterea susceptibilității la infecții Risc ușor crescut de apariția malignităților	Hemograma, funcția renală	500-1500 mg de 2 ori/zi (fiecare 12 ore) Administrare pe stomacul gol, 1 oră înainte de mâncare sau 2 ore după mâncare Nu sunt recomandate antiacidele ce conțin Magneziu/Aluminium hidroxide
Plasmafereza	Pre-timomectomie Cu scop de ameliorarea simptomelor în timpul perioadei de inițiere a terapiei imunosupresoare și în timpul crizei Inducerea remisiunii în cazurile severe	Efect clinic rapid (3-10 zile) Conform unor studii mai efectiv în criză ca imunoglobulinele Recomandată pentru tratamentul pe termen scurt al MG Hipotensiune Presincope Reacții alergice	Hemoglobina, proteina totală înainte de efectuarea procedurii	4-6 plasmafereze pe durata de 9-10 zile
Imunoglobulinele intravenos	Pregătirea pacienților pentru intervenții chirurgicale, inclusiv pentru timectomie Adjuvant pentru diminuarea reacțiilor adverse pe termen lung ale terapiei imunosupresoare orale	Cost înalt Conform unor studii mai puțin efectiv în criză ca plasmafereza Crește riscul de evenimente tromboembolice Reacții anafilactice	Funcțiile vitale pe perioada administrării și post-perfuzie	2 g/kg/zi, pe parcursul a 2-5 zile

BIBLIOGRAFIE

1. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis Executive summary. 2016;0:419–26.
2. Ahead P. Pushpa Narayanaswami, MBBS, DM; Donald B. Sanders, MD; Gil Wolfe, MD; Michael Benatar, MD; Gabriel Cea, MD; Amelia Evoli, MD; Nils Erik Gilhus, MD; Isabel Illa, MD; Nancy L Kuntz, MD; Janice Massey, MD; Arthur Melms, MD; Hiroyuki Murai, MD; Michael Nicoll. 2020.
3. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: Association of british neurologists' management guidelines. *Pract Neurol*. 2015;
4. Murai H. Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis: Putting into practice. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2015;6(1):21–31.
5. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Vol. 96, *Neurology*. 2021. 114–122 p.
6. Feasby T, Banwell B, Benstead T et al. Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Neurologic Conditions. *Transfus Med Rev*. 2007;2(21):S57–107.
7. Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nature Reviews Immunology*. 2002.
8. Godoy DA, de Mello LJV, Masotti L, Di Napoli M. The myasthenic patient in crisis: An update of the management in Neurointensive care unit | Pacientes miastênicos em crise: Uma melhora de conduta na unidade de terapia intensiva. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;
9. Marinelli WA LJ. Neuromuscular diseases leading to respiratory failure. Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH *Princ Crit care*,. 2005;3rd ed McG:1027–9.
10. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, et al. Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice: Sixth Edition. Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice: Sixth Edition. 2017.
11. Elovaara I, Apostolski S, Van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *European Journal of Neurology*. 2008.
12. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M , Leite I H-JD. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pr Neurol*. 2015;15:199–206.
13. Strijbos E, Tannemaat MR, Alleman I, de Meel RHP, Bakker JA, van Beek R, et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study on the efficacy and safety of influenza vaccination in myasthenia gravis. *Vaccine [Internet]*. 2019;37(7):919–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.01.007>
14. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. The Association of British Neurologists' myasthenia gravis guidelines. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1412(1):166–9.
15. Antozzi C. Myasthenia gravis and myasthenic syndrome. *Neurol Sci*. 2003;24(SUPPL. 4):1978–2005.
16. Matsui N, Nakane S, Nakagawa Y, Kondo K, Mitsui T, Matsumoto T, et al. Increasing incidence of elderly onset patients with myasthenia gravis in a local area of Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(10):1168–71.
17. Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, Preston DC, Kaminski HJ. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology [Internet]*. 2009 May 5;72(18):1548 LP – 1554. Available from: <http://n.neurology.org/content/72/18/1548.abstract>
18. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *European Journal of Neurology*. 2010.
19. Gavriluc P., Lisnic V. GM. Actualități în miastenia gravis. *Bul Acad Științe a Mold*. 2015;Științe Me:p 33-39.

20. Howard JF. A Manual for the Health Care Provider. Foundation of America, Inc. 2010.
21. Osserman KE, Kornfeld P, Cohen E, Genkins G, Mendelow H, Goldberg H, et al. Studies in Myasthenia Gravis: Review of Two Hundred Eighty-Two Cases at The Mount Sinai Hospital, New York City. *AMA Arch Intern Med.* 1958;102(1):72–81.
22. Barohn RJ. Standards of measurements in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;998:432–9.
23. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces - Revised recommendations 2004. *European Journal of Neurology.* 2004.
24. Gilhus NE, Nacu A., Andersen JB OJ. Myasthenia gravis and risk for comorbidity. *Eur J Neurol.* 22(1):17-2.
25. Nacu A, Andersen JB, Lisnic V, Owe FO GN. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis – a review. *Autoimmunity.* 48(6):362–8.
26. 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;
27. Lacomis D. Myasthenic crisis. *Neurocritical Care.* 2005.
28. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007.
29. Meriggioli MN, Ciafaloni E, Al-Hayk KA, Rowin J, Tucker-Lipscomb B, Massey JM, et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: An analysis of efficacy, safety, and tolerability. *Neurology.* 2003;
30. Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, Misbah SA, Chapel HM, Lee ML, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium- channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology.* 1996;47(3):678–83.
31. Gajdos P, Chevret S, Toyka K V. Plasma exchange for generalised myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;
32. Luchanok U, Kaminski HJ. Ocular myasthenia: Diagnostic and treatment recommendations and the evidence base. *Curr Opin Neurol.* 2008;21(1):8–15.
33. Aarli JA, Stefansson K, Marton LSG, Wollmann RL. Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. *Clin Exp Immunol.* 1990;
34. Corneci D, Droc G, Ionescu D, Azamfirei L, Tomescu D PC et al. Terapia intensivă și managementul anestetic la pacientul cu miastenia gravis. *Recomandări în Anestezie, Ter Intensivă și Med Urgență.* 2011;33–47.
35. Wilkins KB, Bulkley GB. Thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis. *Advances in surgery.* 1999.
36. Hilton-Jones D. When the patient fails to respond to treatment: Myasthenia gravis. *Pract Neurol.* 2007;