

ACTUALITĂȚI ÎN MIASTENIA GRAVIS

**Pavel Gavriiuc – cercetător științific stagiar,
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău,
Vitalie Lisnic – cercetător științific superior, profesor universitar,
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău,
Mihail Gavriiuc – cercetător științific principal, profesor universitar, șef catedră USMF
„Nicolae Testemițanu”, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău
tel: +37369391367; email: gavriiucpavel@gmail.com**

Rezumat

În acest articol ne-am propus să revizuiim informația curentă despre Miastenia gravis în plan patofiziologic, de diagnostic și tratament. Miastenia gravis (MG) a fost prima dată descrisă de Thomas Willis în 1672. Este caracterizată prin fatigabilitate musculară și până la descoperirea inhibitorilor colinesterazici și a ventilației mecanice era o patologie cu letalitate înaltă. Este cea mai frecvent întâlnită patologie a sinapsei neuromusculare, iar descoperirea auto-anticorpilor policlonali direcționați către membrana postsinaptică în 1970 a revoluționat tratamentul și pronosticul pacienților cu MG. Cele mai frecvente manifestări clinice sunt implicarea oculară, bulbară și a mușchilor membrelor. Aproximativ 50% din pacienți se prezintă cu slăbiciunea mușchilor extraoculari, manifestată prin ptoză și/sau diplopie. Din pacienții ce se prezintă cu simptome oculare, aproximativ 90%, vor dezvolta boala generalizată, ce se caracterizează prin implicarea mușchilor bulbari, ai membrelor și dereglări respiratorii. Simptomele bulbare ca disfagia și dizartria pot rezulta în pierderi de greutate și pneumonii prin aspirație. Criza miastenică este cea mai severă manifestare când slăbiciunea mușchilor respiratori cauzează insuficiență respiratorie.

Cuvinte-cheie: miastenia gravis, joncțiune neuromusculară, auto-anticorpi, AChR, fatigabilitate patologică

Summary. News in myasthenia gravis

In this article we intend to review the current information available on the pathophysiology, diagnostic and treatment of Myasthenia Gravis. Myasthenia gravis (MG) was first described by Thomas Willis in 1672. It is characterized by fatigable weakness and prior to the discovery of anti-cholinesterase inhibitors and mechanical ventilation, it was a frequently lethal disease. It is the most common disorder of the neuromuscular transmission and the discovery of polyclonal auto-antibodies directed against the postsynaptic neuromuscular junction in 1970 revolutionized the treatment and prognosis of MG. The most common presentation involves ocular, bulbar, and limb muscles. Fifty to sixty percent of patients present with ocular muscular weakness manifesting as ptosis and diplopia. An additional 30% will eventually develop ocular symptoms. Up to 90% of ocular myasthenics will eventually have generalized disease, causing bulbar, limb, and respiratory weakness. Bulbar symptoms such as dysarthria and dysphagia can result in weight loss and aspiration pneumonia. Myasthenic crisis is the most severe manifestation when respiratory muscle weakness leads to respiratory failure.

Key words: myasthenia gravis, neuromuscular junction, auto-antibodies, AChR, pathological fatigue

Резюме. Новости в миастении гравис

В этой статье мы намерены пересмотреть текущую доступную информацию по патофизиологии, диагностике и лечению миастении гравис. Миастения гравис (МГ) впервые была описана Томасом Уиллисом в 1672, является классическим аутоиммунным заболеванием человека. Основным клиническим проявлением миастении является синдром патологической мышечной утомляемости. Ранее миастения была тяжёлым заболеванием с высокой летальностью – 30–40%. Однако при современных методах диагностики и лечения летальность стала минималь-

ной – менее 1%, около 80% на фоне лечения достигают полной/неполной ремиссии. Но все-таки заболевание является хроническим, серьёзным и требует тщательного наблюдения и лечения. В механизме развития миастении играют роль аутоиммунные процессы, обнаружены антитела в мышечной ткани и вилочковой железе. Часто поражаются мышцы век, появляется птоз, который варьирует по степени выраженности в течение дня; поражаются жевательные мышцы, нарушается глотание, изменяется походка. Больным вредно нервничать, так как это вызывает боль в груди и одышку. Провоцирующим фактором может являться стресс, перенесённая ОРВИ, нарушение функции иммунной системы организма ведёт к образованию антител против собственных клеток организма – против ацетилхолиновых рецепторов постсинаптической мембраны нервно-мышечных соединений (синапсов).

Ключевые слова: миастения, нервно-мышечного соединения, аутоантитела, АЧР, патологическая усталость

Miastenia gravis (MG) a fost prima dată descrisă de Thomas Willis în 1672. Este caracterizată prin fatigabilitate musculară și până la descoperirea inhibitorilor colinesterazici și a ventilației mecanice era o patologie cu letalitate înaltă. Este cea mai frecvent întâlnită patologie a sinapsei neuromusculare, iar descoperirea auto anticorpilor policlonali direcționați către membrana postsinaptică în 1970 a revoluționat tratamentul și pronosticul pacienților cu MG. Cele mai frecvente manifestări clinice sunt implicarea oculară, bulbară și a mușchilor membrelor. Aproximativ 50% din pacienți se prezintă cu slăbiciunea mușchilor extraoculari, manifestată prin ptoză și/sau diplopie. Din pacienții ce se prezintă cu simptome oculare, aproximativ 90%, vor dezvolta boala generalizată, ce se caracterizează prin implicarea mușchilor bulbari, ai membrelor și dereglări respiratorii. Simptomele bulbare ca disfagia și dizartria pot rezulta în pierderi de greutate și pneumonii prin aspirație. Criza miastenică este cea mai severă manifestare când slăbiciunea mușchilor respiratori cauzează insuficiență respiratorie.

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

MG se caracterizează prin slăbiciune și fatigabilitate musculară fluctuantă. Slăbiciunea este agravată de activitate fizică prelungită sau repetitivă (de ex: este mai rău la sfârșitul zilei) și se îmbunătățește după repaus (de ex: se ameliorează sau dispare după odihnă, somn și este mai bine în primele ore ale dimineții). Pacienții cu MG se prezintă de obicei cu una din cele trei forme: oculară, bulbară, sau generalizată. În

funcție de formă inițială predominantă, pacienții cu MG se pot plânge de o serie de simptome, inclusiv diplopie, ptoză palpebrală, dificultate de mestecat și înghițire, disartrie, slăbiciune la nivelul membrelor proximal, oboseală generalizată, precum și dificultăți de respirație. Pacienții des inițial se prezintă cu slăbiciunea mușchilor extraoculari (ptoză, diplopie), care ulterior progresează cu slăbiciuni ale membrelor și/sau a mușchilor bulbari (disfagie, dizartrie, dispnee). Anticorpii anti-MuSK pozitivi sunt prezenți în 10-70% din toți pacienții cu MG care au anticorpii de AchR negativi. Din punct de vedere clinic acești pacienți au o evoluție mai severă decât alte subtipuri de MG. Predominant sunt afectați mușchii oculari, faciali, bulbari și mușchii părții superioare a corpului, uneori cu atrofie musculară. Înrăutățirea stării generale și slăbiciunea musculară marcată după efort fizic prelungat și continuu, stresului, cu fluctuații pe parcursul zilei sunt atributele principale ale MG, deși, aceste fluctuații pot fi dificile de depistat la unii pacienți. Mai frecvent sunt afectați mușchii proximali și axiali, decât mușchii distali ai extremităților.

Patofiziologie

Miastenia gravis rezultă dintr-un atac autoimun, mediat de anticorpi, dependent de celulele T, orientați împotriva porțiunii postsinaptice a joncțiunii neuromusculare (JNM) ce este asociat cu deteriorarea și simplificarea membranei postsinaptice și reducerea numărului de receptori pentru acetilcolină. Natura autoimună a MG este asociată pierderii toleranței de antigeni self originari din celulele T timice. Aproximativ 70% din pacienți au hiperplazie de timus, iar alte 15% prezintă timoame. Timusul hiperplaziat are un număr crescut de celule mioide ce produc receptori pentru colinesterază similari cu cei de pe membrana postsinaptică. Aceste celule mioide sunt în proximitate cu celulele interdigitante MHC-II, care au funcție prezentatoare de antigen și, se consideră că prezintă fragmente de AchR celulelor T autoreactive. Apoi, celulele T contribuie în producerea autoanticorpilor de către celulele B, prin producerea de citokine. Celulele T AChR-specifice sunt depistate și la pacienții fără MG, impunând pierderea toleranței sau contro-

lului inhibiției necesare ce duce la dezvoltarea MG.

Anticoprii în MG sunt heterogeni, cu mecanisme diferite, diferiți epitopi și isotipuri. Această expansie policlonală poate uneori explica lipsa corelației dintre simptomele pacienților și titrul de anticorpi. Majoritatea anticorpilor anti-AChR se asociază cu subunitatea α a receptorilor. Anticoprii se pot lega, bloca sau modula AChR. Legarea anticorpilor poate duce la internalizarea AChR și degradarea lor, un proces ce este accelerat dacă se atașează mai mult de un anticorp. În acest caz, grupurile de AChR sunt distruse, împreună cu canalele voltaj dependente pentru sodiu, astfel crește pragul necesar pentru depolarizare și generarea potențialelor de acțiune.

Complementul de asemenea are un rol major în distrugerea membranei postsinaptice. Activarea fazei litice și a complexului de atac membranar depozitat la JNM dereglează pliurile joncționale și AChR. Combinația dintre degradarea AChR de către anticopri, cât și distrugerea pliurilor membranei postsinaptice de către complexul de atac membranar limitează aria de distribuție și numărul de AChR disponibili postsinaptic.

Examenul neurologic

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

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

Probe clinice

Proba cu prozerină (Neostigmine methylsulfate): Se va introduce intravenos 0,5 mg Sol. Prozerini

1-3 ml concomitent cu Sol. Antropini 0,1% - 1ml (pentru diminuarea efectelor muscarinice).

Este de obicei primul test efectuat pentru diagnostic la pacienții suspecți cu MG. Totuși, testul are câteva neajunsuri. Una din greșeli, cele mai des întâlnite 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 oculare. Indicatorul unui test pozitiv este o lărgire semnificativă a fisurii palpebrale sau deschiderea unui ochi cu ptoză completă. Dacă nu este prezentă ptoza oculară, testul este dificil de interpretat chiar și în cazurile clare de MG. Dacă pacientul are o restricție severă a motilității mușchilor extraoculari, iar testul cu prozerină ameliorează dramatic motilitatea, testul este considerat pozitiv. Totuși, diplopia subiectivă poate să nu fie corijată. O îmbunătățire semnificativă a dizartriei sau a deglutiției este încă un indicator al testului pozitiv. O ușoară ameliorare a forței musculare sau o stare subiectivă de "bine" nu este suficient pentru a considera testul pozitiv. Testul nu este specific, deoarece administrarea de prozerină poate ameliora parțial starea pacienților cu alte patologii neurologice, cum ar fi boala neuronului motor sau alte neuropatii periferice (Oh și Cho, 1990).

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

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

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 decremen-

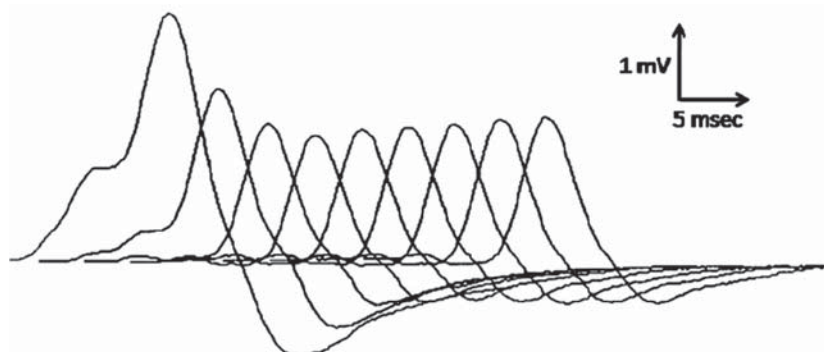


Fig. 1. Răspuns decremental la stimulare repetitivă.

tului poate fi măsurat la al 4-lea sau al 5-lea răspuns. Un decrement de 10% procente este considerat ca un test pozitiv. Înregistrarea de obicei se efectuează în mușchii distali ai tenarului sau hipotenarului în urma stimulării nervilor median și ulnar, respectiv. Dacă nu se observă decrement atunci pot fi testați mușchii mai proximali (i.e., trapezius, deltoid, biceps) sau un mușchi facial (orbicularis oculi, nasalis). Deoarece stimularea repetitivă demonstrează defectul transmiterii prin JNM, decrementul este observat mai bine în mușchii implicați clinic.

Testarea anticorpilor anti-AchR și/sau anti-MuSK: *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 85% din cazuri (Lindstrom et al., 1976; Vincent și Newsom-Davis, 1985; Oh et al., 1992; Drachman, 1994). Pacienții cu forma oculară a MG, au un titru detectabil de anticorpi anti-AchR în doar 50% cazuri (Provenzano et al., 2009). În general sunt necesare câteva zile pentru a primi rezultatele de laborator, între timp medicul care suspectă diagnosticul de MG poate efectua proba cu prozerină și examinarea electrofiziologică.

Anticorpi anti-MuSK. Din 2001, la 40-70% pacienți cu forma generalizată a MG, a fost detectat IgG care se cuplează la un domen extracelular al receptorului tirozin kinazei musculare specifice (MuSK) (Hoch et al., 2001; Sanders et al., 2003; McConville et al., 2004). Au fost observate trei patternuri unul din ele este clinic asemănător cu formele generalizate de MG. Celelalte două sunt asociate cu slăbiciune oculobulbară severă și implicarea proeminentă a mușchilor gâtului, umerilor, mușchilor respiratori, neafectând în mare măsură mușchii oculari. În aceste două variante, forța musculară în extremități este relativ normală (Sanders et al., 2003; Muppidi și Wolfe, 2009). Anticorpii anti-MuSK pot fi rar depistați în formele pur ocular de MG (Wolfe et al., 2007).

Conform unor ipoteze, anticorpii anti-MuSK împiedică gruparea arginin-mediată a receptorilor Ach și dereglează arhitectura postsinaptică normală (Jha et al., 2006). Testarea anticorpilor anti-MuSK este recomandată pacienților suspecți MG la care nu au fost depistați anticorpi anti-AchR (Pasnoor et al., 2009).

Asocierea de anticorpi AChR și MuSK la același pacient a fost raportată în numai 5 cazuri. Într-un caz, AChR, MuSK și VGK C anticorpi au fost înregistrați la un pacient cu MG și sindromul Morvan, fără timom. În alte patru cazuri, pacienții au fost cu anticorpii ACh R pozitivi la debutul bolii, dar au devenit MuSK pozitivi după timentomie. D-penicilamina

poate induce atât AChR și MuSK MG, un fenomen rar, care este reversibil după întreruperea tratamentului.

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

Clasa I - Oricare slăbiciune musculară oculară; slăbiciune la închiderea ochilor. Forța musculară în alte grupuri este normală.

Clasa II - Slăbiciune musculară ușoară care afectează alți mușchi decât cei oculari; pot fi implicați de asemenea și mușchii oculari de diferită severitate.

- IIA: Predominant afectează mușchii extremităților, mușchii axiali, sau ambele grupuri. 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 membrilor 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 membrilor într-o măsură mai ușoară sau echivalentă slăbiciunii mușchilor bulbari.

Clasa IV - Slăbiciune musculară severă care afectează alți mușchi decât cei oculari; pot fi implicați de asemenea și mușchii oculari de diferită severitate.

- IVA: Predominant afectează mușchii extremităților, mușchii axiali, sau ambele grupuri. Pot fi ușor implicați și mușchii orofaringieni.
- IVB: Predominant sunt afectați mușchii orofaringieni, mușchii respiratori, sau ambele grupuri. La fel pot fi implicați mușchii axiali sau ai membrilor 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.

Tratamentul medicamentos în Miastenia Gravis

1. **Agenții anticolinesterazici:**

a. *Pyridostigmina bromid* (Mestinon, Kalym-

ne) (tablete 60 mg) acționează 3 – 4 ore. Se recomandă doză de până la 300 mg pe zi. Dacă nu se obține un control adecvat al simptomelor se recomandă asocierea tratamentului imunomodulator.

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

c. La bolnavii critici se poate folosi forma intramusculară de *pyridostigmină bromid* (doza administrată – 1/3 din doza *per os*) sau *neostigmină methylsulfat* (1/5 din doza *per os*).

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

3. **Azathioprina** în doza de 2 - 3 mg/kg pe zi asigură îmbunătățirea stării la aproximativ 90% din pacienți. Termenul minim de administrare după care starea se ameliorează – 3 luni, iar circa 1/2 pacienți suferă o acutizare după stoparea medicației. (Mantegazza et al., 1988). 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 de termen lung, se recomandă inițierea azatioprinei în asociere cu steroizii, pentru a permite reducerea progresivă a dozelor de steroizi până la cea mai mică doză posibilă, menținând azatioprina.

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

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

6. **Ciclofosfamida** este un agent alchilant cu proprietăți imunosupresoare. Este un supresor puternic al activității limfocitelor B și sintezei de anticorpi. Pulsterapia cu ciclofosfamidă administrată intravenos a permis scăderea dozelor de steroizi fără deteriorarea forței musculare și fără reacții adverse severe. Totuși, riscul relativ mare de toxicitate, ce include mielosupresie, infecții oportuniste, toxicitate la nivelul vezi-

cii urinare, sterilitate și neoplazii, limitează utilizarea acestora numai la pacienții cu MG intoleranți sau neresponsivi la administrarea asociată de steroizi plus azatioprină, metotrexat, ciclosporină sau micofenolat mofetil.

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

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

Tipurile de crize în Miastenia Gravis

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

La unii pacienți, criza miastenică poate fi manifestarea inițială a MG. Cel mai comun trigger identificabil al crizei miastenice este infecția (40%), de obicei a căilor aeriene superioare (cum ar fi pneumonia). Alte 10% dintre pacienți au pneumonită prin aspirație ca evenimentul declanșator. Alți factori predispozanți importanți sunt prescrierea de noi medicamente sau o schimbare în medicamente, intervenții chirurgicale recente, trauma, injecțiile cu toxina botulinică și timomă. Prezența timomei este mai mare în rândul pacienților cu MG care au criză miastenică decât 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 refracteri la doze relativ mari de anticolinesterazice sunt supuși intubării endotraheale sau traheostomiei, ventilației pulmonare mecanice și alimentării parenterale. Sensibilitatea către medicația necesară reapare în câteva zile. Capacitatea vitală forțată a pacientului mai mică de 1 L sau de 15ml/kg, este indicație absolută pentru

intubare. Tratamentul de elecție este prin plasmafereză.

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

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

O parte din pacienții cu MG se prezintă cu crize mixte.

Factorii care exacerbează slăbiciunea în Miastenia Gravis și triggeri potențiali ai crizei miastenice:

- Infecțiile, stresul, anxietatea, oboseala, somn insuficient
- Durerea
- Depresiile
- Temperaturile extreme (cald sau rece, 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

- Băuturi alcoolice
- Chinina sau apa tonică
- Dezechilibrul hormonilor tiroidieni (hipotiroidismul)
- Unele substanțe chimice, inclusiv unele de curățare de uz casnic, insecticide și spray-uri pentru animale
- Anemia
- Medicamente:
 - o Antibiotice:
 - Aminoglicozide: gentamicina, amikacin, tetramicin etc.
 - Quinolone: ciprofloxacina, norfloxacina
 - Tetraciline: doxicilina, minociclina
 - Antimalarice: cloroquina
 - o Antireumatice: penicilamina-D
 - o Agenți anestezici generali (succinilcolina), sau locali (cocaine, procaine, lidocaine, bupivacaine)
 - o Antiaritmice: chinidina, procainamide, lidocaina
 - o Antihipertensive: beta-blocante, blocantele canalelor de Ca
 - o Analgeticele: narcoticele neuropsihiatrice, litiu, clorpromazina, fenitoina
 - o Chimioterapice: cisplatin
 - o Toxina botulinică
 - o Atiacidele și laxativele care conțin magneziu: Maalox, Mylanta
 - o Toate medicamentele ce blochează JNM

Tratamentul crizelor în Miastenia Gravis

Asigrarea respirației adecvate: Indicații: Dereglarea ritmului de respirație, cianoză, hiperexcitabilitate, pierderea conștiinței. Capacitatea vitală forțată a pacientului mai mică de 1 L sau de 15 ml/kg, este indicație absolută pentru intubare.

Plasmafereză: Anticorpul sunt îndepărtați din serul pacienților prin filtrare membranară sau centrifugare. Ameliorarea clinică apare în prima săptămână iar efectul durează 1-3 luni. Se efectuează pe parcursul a 1-2 săptămâni, aproximativ 5 cure.

Tabelul 1

Diagnosticul diferențial al crizelor miastenice

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

Indicații: utilă în stabilizarea pacienților cu MG înainte de timectomie 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. Plasmafereză este recomandată pentru tratamentul pe termen scurt al MG, în special pentru inducerea remisiunii în cazurile severe și pregătirea pentru intervenții chirurgicale.

Imunoglobulinele administrate intravenos:

Indicații: boala rapid progresivă, pregătirea pacienților pentru intervenții chirurgicale, inclusiv pentru timectomie și, ca adjuvant pentru diminuarea reacțiilor adverse pe termen lung ale terapiei imunosupresoare orale. Nu este o diferență semnificativă între IgIV și plasmafereză în tratamentul exacerbărilor miasteniei gravis. Doza de 400 mg/kg pentru 5 zile consecutive sau 1 g/kg pentru 2 zile consecutive poate ameliora semnificativ evoluția MG în decurs de 2-3 săptămâni de la instituirea tratamentului. Durata ameliorării este de 9 săptămâni la pacienții care concomitent au administrat corticosteroizi și de 5 săptămâni la cei care nu au administrat corticosteroizi (Arsura, 1989).

Glucocorticoizi: Se recomandă puls terapie cu 1000 mg de Sol. Metilprednisolon. După care se recomandă forma tabletată de prednisolon.

Menținerea echilibrului electrolitic: Sol. KCl 10% - 30,0 sau Sol. KCl 4% - 75,0.

Pronostic

Tratamentul curent al MG, care combină inhibitori ai colinesterazei, preparate imunosupresive, plasmafereză, imunoterapie și posibilitatea tratamentului suportiv în secțiile de terapie intensivă (dacă este necesar), timectomie, majoritatea pacienților duc o viață relativ normală cu o speranță la viața normală. Mortalitatea este de aproximativ 3-4%, factorii principali de risc fiind vârsta peste 40 de ani, debut acut cu evoluție progresivă și, prezența timomului.

Morbiditatea este cauzată de dereglarea intermitentă a forței musculare, care poate cauza aspirație, pneumonii recurente, căderi și chiar insuficiență respiratorie, dacă boala nu este tratată. 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 – criză miastenică.

Bibliografie

1. Glichrist J.M. Neurophysiology and neuromuscular transmission and its disorders. In: Blum AS, Rutkove SB, editors. The clinical neurophysiology primer. New Jersey: Humana; 2007. P. 353 – 68.
2. Grob D., Arsura E.L., Brunner N.G., Naba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. Ann. NY Acad Sci. 1987; 505:472.
3. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. G. O. Skeie, S. Apostol-ski, A. Evoli, N. E. Gilhus, I. Illa, L. Harms, D. Hilton-Jones, A. Melms, J. Verschuurenand H. W. Horge: 2010 EFNS European Journal of Neurology.
4. Gilhus N.E., Nacu A., Andersen J.B., Owe J.F. Myasthenia gravis and risk for comorbidity; Eur J Neurol. 2015 Jan; 22(1):17-23.doi: 10.1111/ene.12599 Epub2014 Oct 30.
5. Brainin M., Barnes M., Baron J.C., et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. Eur J Neurol 2004; 11: 577–581.
6. Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. Nat Rev Immunol 2002; 2: 797–804.
7. Hoch W., McConville J., Helms S., Newsom-Davis J., Melms A., Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nat Med 2001; 7: 365–368.
8. Aarli J.A., Stefansson K., Marton L.S., Wollmann R.L. Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. Clin Exp Immunol 1990; 82: 284–288.
9. Wirtz P.W., Willcox N., van der Slik A.R., et al. HLA and smoking in prediction and prognosis of small cell lung cancer in autoimmune Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Neuroimmunol 2005; 159: 230–237.
10. Maddison P., Newsom-Davis J. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2003; 2: CD003279.
11. Vedeler C.A., Antoine J.C., Giometto B., et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. Eur J Neurol 2006; 13: 682–690.
12. Rassler B., Hallebach G., Kalischewski P., Baumann I., Schauer J., Spengler C.M. The effect of respiratory muscle endurance training in patients with myasthenia gravis. Neuromuscul Disord 2007; 17: 385–391.
13. Meriggioli M.N., Ciafaloni E., Al-Hayk K.A., et al. Myco-phenolate mofetil for myasthenia gravis: an analysis of efficacy, safety, and tolerability. Neurology 2003; 61: 1438–1440.