

# MIASTENIA - ABORDARE TERAPEUTICĂ

Sanda Nica, A. Șerbănescu

Spitalul Clinic Colentina, Clinica de Neurologie

## Rezumat

Miastenia este o afecțiune a joncțiunii neuro-musculare, care constă în afectarea numărului de receptori postsinaptiți de acetilcholină (Ach).

Aspectul clinic cel mai caracteristic al miasteniei este fluctuația simptomatologiei de la o zi la alta, de la un moment la altul pe parcursul aceliasi zile, sau de la un bolnav la altul. Pacientul are dificultăți în a menține o activitate musculară, dar forța se ameliorează după repaus. Afectarea musculaturii inervate de nervii motori bulbari duce la dificultăți de masticatie, de fonătie, de deglutiție și mai ales respiratorii, care necesită intervenție de urgență. Spitalizarea de urgență se poate datora agravării rapide sau progresive a simptomatologiei, ca urmare a terapiei devenite neficiente.

Terapia de urgență se bazează pe medicația anticholinesterazică: neostigmine bromide (PROSTIGMIN), pyridostigmine bromide (MESTINON), ambenonium clorid (MYTELASE). Aceste medicamente au, pe lângă efectul de îmbunătățire a activității musculare, o serie de efecte adverse, care, în cazul supra-dozelor, pot agrava starea pacientului prin instalarea crizei colinergice, care poate fi confundată cu cea miastenică.

Plasmapheresis și imunoglobulinele administrate intravenos au rol important în tratarea crizei miastenice, pregătirea pacientului pentru timectomie sau îmbunătățirea forței musculare postoperator și uneori la pacientii cu deficit mare în perioada până când terapia cu imunosupresoare devine eficientă. Sunt utile și în perioadele de inițiere a terapiei cortizonice, până la instalarea efectului acesteia.

Corticoterapia, asociată sau nu cu imunosupresoarele, este indicată la pacientii la care timectomia nu este recomandată, în doze progresive și alternative, până la obținerea efectului dorit. După remiterea simptomelor, dozele se pot reduce lent, menținându-se doza minimă eficientă.

Imunosupresoarele asociate corticoterapiei permit doze mai mici ale acesteia, duc la perioade mai lungi de remisiune și efecte adverse mai puține.

## Abstract

Myasthenia is a disorder of neuromuscular transmission, characterized by the reduction in number of Ach receptor sites. The most striking clinical feature of myasthenia is symptomatology fluctuating in intensity over the course of hours to days, or from patient to patient. Patients have difficulty in sustaining muscle activity, but strength improves after periods of rest. Bulbar weakness causes difficulty in chewing, swallowing, talking and especially respiratory failure. These are the patients most likely to appear in the emergency room. Hospitalisation may result from either a sudden or gradual worsening of the disease or because treatment has become ineffective in controlling the symptoms.

Treatment usually begins with cholinergic medication such as neostigmine bromide (PROSTIGMIN), pyridostigmine bromide (MESTINON), or ambenonium chloride (MYTELASE). These drugs may be very useful in improving strength and muscle function, but they also induce side effects, which in overdosage may produce cholinergic crisis, in its turn easily mistaken for myasthenic crisis.

Plasmapheresis and intravenous immunoglobulin are valuable in the treatment of myasthenic crisis, in preparing patients for thymectomy or improving strength in the post-operative period, in covering the initiation of corticosteroid treatment and sometimes as a repeated treatment in patients with severe weakness in the interval before ongoing immunosuppressive therapy becomes fully effective.

Corticosteroid therapy alone, or with additional immunosuppressive drugs, is indicated in those for whom thymectomy is not an option; small doses every other day are recommended, and gradually increasing the dosage until maximal benefits are achieved. After the improvement the dosage should be reduced to the necessary minimum.

Immunosuppressive medication combined with corticosteroids allows a lower dose of prednisolone, and is associated with fewer treatment failures, longer remissions and fewer side effects.

## MIASTENIA GRAVIS – URGENȚĂ TERAPEUTICĂ

Miastenia gravis este o afecțiune autoimună, ce se caracterizează prin scăderea variabilă a forței musculare, accentuată de exercițiile fizice și ameliorată până la refacere completă, de repaus. În general, boala afectează în proporție mai mare sexul feminin – 3:2. Instalarea este insidioasă, dar poate fi precipitată de graviditate, infecții, sau traume psihice.

Managementul bolii va fi diferit în raport de cunoașterea sau nu a diagnosticului anterior momentului în care pacientul se prezintă la camera de gardă.

În cazul pacienților cunoscuți cu miastenia gravis, putem fi puși în fața următoarelor situații:

- criză miastenică cu insuficiență respiratorie acută,
- criză colinergică, prin supradozarea terapiei specifice.

În cazul pacienților nediagnosticati cu miastenia gravis, diferențele afecțiuni sau terapii necesare pentru alte boli cunoscute pot precipita declanșarea simptome caracteristice miasteniei, sau o agravare a simptomelor bolii pentru care pacientul era tratat, în ciuda unui tratament corect al acesteia.

### A. Pacient cunoscut cu miastenia gravis

#### Tratamentul crizei miastenice

Exacerbarea simptomelor miasteniei gravis, cu disfuncție respiratorie și bulbară importantă:

- ptoză palpebrală;
- dizartrie sau anartrie;
- disfagie sau imposibilitatea deglutitionii;
- dispnee sau apnee;
- imposibilitatea masticării;
- paralizie facială;
- dificultăți în eliminarea secrețiilor;
- deficit motor generalizat.

**Asistarea respiratorie:** criza miastenică este o urgență majoră neurologică și se internează într-un serviciu de terapie intensivă, pentru monitorizarea funcțiilor vitale, în special a capacitatii vitale, determinarea gazelor sanguine, monitorizarea tensiunii arteriale și a traseului electrocardiografic.

Scăderea capacitatii vitale forțate sub 12-15ml/kgc (capacitate vitală sub 1000ml) sau creșterea minimă a PaCO<sub>2</sub> constituie indicație de intubație orotracheală. Este necesară asigurarea promptă a eliberării căilor aeriene de hipersecrețiile ce le blochează și folosirea sistemelor de ventilație cu presiune pozitivă.

Dacă este necesară menținerea respirației asistate mai mult de 3-4 zile, este de preferat recurgerea la traheostomă, mai confortabilă pentru pacient și asigurând o mai bună toaletă traheobronșică și mai puține riscuri de lezare a laringelui.

**Plasmafereza** este indicată în:

- criza miastenică
- pre- și postoperator la pacienții timectomizați
- perioada de inițiere a corticoterapiei, la pacienți cu tulburări respiratorii sau deficiențe ale musculaturii bulbare.
- terapie recurrentă în formele severe de boală la pacienții la care terapia imunosupresoare nu este eficientă.

**Imunoglobuline intravenos tip IgG** în doze mari (2g/kg/zi, timp de 5 zile), ca terapie alternativă la plasmafereză. Se pot administra și IgM în prezența unei infecții bacteriene asociate.

**Anticolinesterazice:** neostigmine bromide (prostigmina), pyridostigmine bromide (mestinon), ambenonium chloride (mytelase) pe cale orală sau injectabilă. Se poate recurge la perfuzie cu neostigmină 0,2-0,4 mg/oră. O doză parenterală de 2 mg pyridostigmină este echivalentă cu 60 mg administrate oral. Optional se poate recurge la corticoterapie în doze mari (metilprednisolon 250 mg/24 ore în perfuzie).

**Imunosupresoare**, în cazul unui răspuns inadecvat la corticoterapia administrată: ciclofosfamida, azatioprina, metotrexat.

**Antibioterapie**, în cazul unui proces infecțios asociat. Acești bolnavi sunt imunodeprimați și trebuie evitate complicațiile infecțioase, având în vedere și limitarea în utilizarea anumitor clase de antibiotice. Se vor asigura condiții de asepsie și se va evita plasarea acestor pacienți în vecinătatea unor posibile surse de infecție (pacienți cu bronhopneumonii, cu intervenții chirurgicale pentru procese septice).

Aport **hidroelectrolitic și nutritiv** adecvat.

Orice altă medicație justificată de patologia asociată, cu excepția celor contraindicate la pacientul miastenic.

### Tratamentul crizei colinergice

Supradoxarea anticolinesterazicelor, ce determină exces de acetilcolină, urmat de blocajul depolarizării receptorilor de acetilcolină, cu efecte similare crizei miastenice, având semne și simptome care pot fi confundate cu cele din criza miastenică:

- *semne și simptome muscarinice:*

- transpirații,
- hipersalivare,
- hiperlacrimație,
- crampe abdominale,
- greață și vârsături,
- diaree,
- incontinență sfincteriană,
- mictiuni frecvente,
- mioză,
- bradicardie,
- bronhoree,
- dispnee sau wheezing,
- bronhospasm,
- edem pulmonar.

- *semne și simptome nicotinice:*

- fasciculații musculare,
- dizartrie,
- disfagie,
- trismus,
- crampe și spasme musculare,
- deficit motor generalizat.

- *semne și simptome ale SNC:*

- anxietate sau neliniște,
- vertij,
- cefalee,
- confuzie sau stupor,
- comă,
- convulsi.

**Asistarea respiratorie** cu determinarea frecvență a gazelor arteriale pentru o ventilație adecvată și suplimentarea oxigenului atunci când este necesar.

### Întreruperea terapiei anticolinesterazice.

**Testul la edrophonium** (Tensilon), care îmbunătățește situația pacientului cu criză miastenică, dar o înrăutățește pe cea din criza colinergică.

**Sulfat de atropină** 0,6mg i. v. lent pentru contracara efectelor muscarinice ale anticolinesterazicelor. Se folosește doar sporadic și numai în urgență, deoarece crește vâscozitatea secrețiilor traheobronșice, care devin greu de aspirat.

**Sedative și tranchilizante** în cazul pacienților anxiopi.

Menținerea **aportului hidro-electrolitic** pe cale parenterală sau pe sondă naso-gastrică.

**Mobilizarea frecvență** a pacientului cu tapotaj corect efectuat pentru a asigura drenajul traheobronșic cât mai eficient. Sunt necesare auscultația frecvență, radiografia pulmonară pentru depistarea precoce a complicațiilor pulmonare prin hipersecreții, care stau adesea la baza creșterii mortalității.

## B. Pacient nediagnosticat cu miastenia gravis (cu formă subclinică de boală)

Rareori boala debutează cu o criză miastenică, și atunci, de cele mai multe ori este precipitată de o medicație administrată pacientului pentru o altă patologie:

**Infecție acută** tratată cu antibiotice:

- neomicina – tobramicina,
- streptomicina – tetraciclina,
- kanamicina – lincomicina,
- gentamicina – ciprofloxacina,
- imipenem – colistin,
- eritromicina – polimixine,
- clindamicina.

**Crize epileptice** pentru care se instituie terapie cu fenitoïn.

Intervenții chirurgicale ce necesită anestezie generală:

- lidocaină,
- procaină,
- methoxyflurane,
- d-tubocurarina,
- eter.

Atunci când este posibil, se preferă anestezia locală sau rahianestezia.

**Boală cardio-vasculară** care necesită terapie cu:

- beta-blocante,
- chinidină,
- chinină,
- procainamida,
- verapamil,
- tiazidice,
- blocanți ai canalelor de Ca.

**Boli psihice** tratate cu:

- barbiturice – clorpromazina,
- amitriptilina – bromperidol,
- haloperidol – amfetamine,
- litiu – imipramina.

**Afecțiuni reumatische** tratate cu:

- D-penicilamină,
  - clorochină.
- Tratamente cu:
- hipnotice,
  - tranchilizante,
  - antihistaminice,
  - sulfat de magneziu,
  - ACTH,
  - adrenocorticosteroizi.

**Sarcina** poate precipita o miastenie nediagnosticată până în acel moment.

## C. Pacient cu miastenia gravis iatrogenă

Miastenia gravis se poate instala după administrarea de D-penicilamină, tiopronin, pyritoxin, sau alfa-interferon și după transplant medular.

1%-7% dintre pacienții tratați cu D-penicilamină pot face o formă variabilă de boală, care se remite total după încetarea medicației, lent în aproximativ un an (dacă nu cumva fac parte dintre pacienții cu forme subclinice de boală).

Au fost descrise forme fulminante de criză miastenică la pacienți în tratament cu interferon alfa.

## D. Pacient cu sindrom miastenic – Eaton-Lambert

- Poate precede cu mult depistarea neoplaziei.
- Poate fi agravat de aceiași factori ca și MG.
- Beneficiază de:
  - terapie specifică antitumorală,
  - plasmafereză,
  - imunoglobuline intravenos,
  - imunosupresive,
  - 3,4-diaminopyridina.

## BIBLIOGRAFIE

Walter G Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M Fenichel, C David Marsden –

*Neurology In Clinical Practice*, 1983-2000, second edition.

Donald B Sanders & James F Howard Jr – *Disorders of Neuromuscular Transmission*.

Jeanne Raimond, Joyce Waterman Taylor – *Neurological Emergencies*

*Effective Nursing Care*, 1986, 279-284.

Walter G Bradley, Scott R Gibbs, Ashok Verma – *Neurology and Neurosurgery*, 2001, 58-61.

Robert M Pascuzzi – *Myastenia Gravis Medication Information CARD (Drugs to be Avoided or Used with Caution in MG)*, 2000-2001.

Myastenia gravis Foundation of America – Professional and Public Information Committee, October 2000.