



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA**

**Miastenia gravis**  
**Protocol clinic național**  
**PCN-285**

**Chișinău, 2017**

**Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al  
Republicii Moldova din 30.03.2017, proces verbal nr. 1**

**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.622 din  
24.07.2017 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național  
„Miastenia gravis”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

<b>Mihail Gavriiliuc</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Vitalie Lisnic</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Aliona Nacu</b>	USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Pavel Gavriiliuc</b>	IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie
<b>Jugurt Oxana</b>	IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

**Recenzenți oficiali**

<b>Victor Ghicavii</b>	Catedră farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Ghenadie Curocichin</b>	Catedra medicina de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Valentin Gudumac</b>	Catedră medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Vladislav Zara</b>	Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
<b>Maria Cumpănă</b>	Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
<b>Diana Grosu-Axenti</b>	Compania Națională de Asigurări în Medicină

## **CUPRINS**

### **ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT**

### **PREFAȚĂ**

#### **A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ**

- A.1. Diagnosticul
- A.2. Codul bolii (CIM 10)
- A.3. Utilizatorii
- A.4. Scopurile protocolului
- A.5. Data elaborării protocolului
- A.6. Data actualizării protocolului
- A.7. Data următoarei revizuirii
- A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului
- A.9. Definițiile folosite în document
- A.10. Informația epidemiologică

#### **B. PARTEA GENERALĂ**

- B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară
- B.2. Nivelul consultativ specializat de ambulatoriu (neurolog)
- B.3. Nivelul de staționar (raional, municipal)
- B.4. Nivelul de staționar specializat

#### **C. 1. ALGORITMI DE CONDUITĂ**

- C.1.1. Algoritm de diagnostic și tratament de bază a MG
  - C.1.2. Algoritmul tratamentului de bază a MG
  - C.1.3. Algoritmul tratamentului de bază în dependența de severitatea MG
  - C.1.4. Managementul crizei miastenice
- #### **C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR**
- C.2.1. Clasificarea
  - C.2.2. Factorii care exacerbează slăbiciunea în miastenia gravis și triggeri potențiali ai crizei miastenice
  - C.2.3. Conduita pacientului cu MG
    - C.2.3.1. Anamneza
    - C.2.3.2. Examenul fizic
    - C.2.3.3. Investigațiile paraclinice
    - C.2.3.4. Diagnosticul diferențial
    - C.2.3.5. Tipuri de criză în miastenia gravis
    - C.2.3.6. Criteriile de spitalizare
    - C.2.3.7. Tratamentul
    - C.2.3.8. Evoluția
    - C.2.3.9. Supravegherea

#### **D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI**

- D.1. Instituțiile de AMP
- D.2. Instituțiile consultativ-diagnostice
- D.3. Secțiile de neurologie/terapie ale spitalelor raionale
- D.4. Secțiile de neurologie ale spitalelor municipale/republicane
- D.5. Secția specializată a INN

#### **E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI**

### **ANEXE**

### **BIBLIOGRAFIE**

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

Ach	Acetilcolină
AchR	Receptorul pentru acetilcolină
CMAP	Potențialul de acțiune muscular compus
CT	Tomografie computerizată
JNM	Joncțiunea neuromusculară
MG	Miastenia Gravis
MuSK	Tirozin Kinaza Musculară Specifică
RMN	Rezonanță Magnetică Nucleară
SMLE	Sindromul Miastenic Lambert-Eaton
VGCC	Canalele voltaj dependente pentru Calciu

## PREFAȚĂ

Acest protocol clinic național a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii IMSP Institutului de Neurologie și Neurochirurgie 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 protoalelor instituționale (extras din protocolul clinic național aferent pentru instituția dată, fără schimbarea structurii, numerotației capitolelor, tabelelor, figurilor, casetelor etc.) în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent.

La recomandarea MS RM pentru monitorizarea protoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

## A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

### A.1. Diagnosticul: Miastenia gravis

#### *Exemple de formulare a diagnosticului:*

1. Miastenia Gravis, forma generalizată, clasa II b, seropozitivă pentru anti-AchR, exacerbare
2. Miastenia Gravis, forma oculară, clasa I, seronegativă, remisiune
3. Miastenia Gravis, forma generalizată, clasa IV b, seropozitivă pentru anti-AchR, exacerbare

### A.2. Codul bolii (CIM 10):

Miastenia Gravis – G70.0

Miastenia Gravis fara exacerbare (acută) – G70.00

Miastenia Gravis cu exacerbare (acută) – G70.01

Miastenia congenitală – G70.2

Sindromul Miastenic Lambert-Eaton, nespecificat – G70.80

### A.3. Utilizatorii:

- centrele de sănătate, oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicilor de familie);
- centrele consultative specializate de ambulator raionale/municipale/republican (medici neurologi);

- secțiile de boli interne ale spitalelor raionale/municipale/republicane (medici boli interne, medici neurologi);
- secțiile 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. Scopurile protocolului:**

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

**A.5. Data elaborării protocolului:** 2017






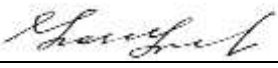
**A.6. Data actualizării protocolului:**

**A.7. Data revizuirii:** 2019

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

<b>Mihail Gavriiliuc</b>	d.h.ș.m., profesor universitar, șef Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Vitalie Lisnic</b>	d.h.ș.m., profesor universitar, Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Aliona Nacu</b>	doctorand, Catedra Neurologie, USMF “Nicolae Testemițanu”
<b>Pavel Gavriiliuc</b>	cercetător științific, Laboratorul Vertebroneurologie, IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie
<b>Jugurt Oxana</b>	cercetător științific, Laboratorul Vertebroneurologie, IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

#### **Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat**

<b>Denumirea</b>	<b>Persoana responsabilă semnătura</b>
Comisia Științifico-Metodică de profil „Neurologie”	
Asociația Medicilor de Familie din RM	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de Experti al MS RM	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

## **A.9. Definițiile folosite în document**

*Miastenia gravis* (MG) este cea mai frecvent întâlnită și cea mai bine studiată patologie autoimună ce afectează joncțiunea neuromusculară (JNM) și este caracterizată prin slăbiciune și fatigabilitate musculară indolore. Este cauzată de prezența autoanticorpilor fie către receptorul nicotinic pentru acetilcolină (Ach), fie către tirozin kinaza musculară specifică (MuSK) [3, 15, 23]. Mutațiile în proteinele joncțiunii neuromusculare cauzează sindroamele miastenice congenitale [26].

*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 [10, 19].

Sau

*Criza miastenică* definită ca orice exacerbare a MG care necesită ventilație mecanică.

## **A.10. Informația epidemiologică**

Miastenia gravis afectează aproximativ 125 de persoane per 1.000.000 populație. În aproximativ 24% din pacienți, MG debutează în copilărie sau adolescență.

Patologia poate debuta la orice vârstă, însă vîrfuri se observă în decadele a 3-ea și a 6-ea.

Are o repartiție bimodală ce ține de vârstă: MG cu apariție timpurie afectează mai frecvent femeile (raport femei/ bărbați 3:2) pînă la 40 de ani, pe cînd instalarea tardivă afectează în măsură egală ambele sexe.

Odată cu îmbunătățirea diagnosticului și calitatea vieții pacienților cu MG, prevalența este în creștere, în special la vîrstnici [5].

## B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivelul de asistență medicală primară		
Descriere (măsurile)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Profilaxia</b>	Prevenirea exacerbărilor – evitarea factorilor care pot crește slăbiciunea musculară în MG și potențialilor factori triggeri ai crizei miastenice	<ul style="list-style-type: none"> <li>Identificarea și reducerea factorilor potențiali ai exacerbării slăbiciunii musculare MG și factorilor triggeri ai crizei miastenice prin educația primară prin intermediul materialelor educative cu privire la MG (<b>caseta 3</b>)</li> <li>Accentul ar trebui pus pe responsabilitatea pacientului, respectarea administrării tratamentului conform schemei indicate</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Efectuarea screening-ului medical al pacienților cu MG (la prima vizită)	<p>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</p> <p>Stabilirea diagnosticului preventiv și inițierea tratamentului</p>	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anamneza (<b>caseta 4</b>)</li> <li>Examenul obiectiv (<b>caseta 5</b>)</li> <li>Identificarea factorilor potențiali ai exacerbării slăbiciunii musculare în MG și factorilor triggeri ai crizei miastenice (<b>caseta 3</b>)</li> <li>Determinarea stărilor de urgență (<b>casele 7, 8, tabelul 2</b>)</li> <li>Investigații paraclinice – nu sunt necesare, <i>cu excepția cazurilor de prezență a crizelor</i></li> </ul>
2.2. Deciderea consultului specialistului/spitalizării		<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Consultul specialistului cât de repede posibil al pacienților cu risc de instalare a stării de urgență (<b>casele 7, 8, tabelul 2</b>)</li> <li>Evaluarea criteriilor de spitalizare (<b>casele 7, 8, tabelul 2</b>)</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratament medicamentos		<ul style="list-style-type: none"> <li>Agenții anticolinesterazici</li> <li>Corticosteroizii</li> <li>Imunosupresoare</li> </ul>
<b>4. Supravegherea</b>		
4. 1. Supravegherea	Se va efectua de către medicul de familie în colaborare cu medicul neurolog	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prevenirea exacerbărilor – evitarea factorilor care pot exacerba slăbiciunea musculară în MG și potențialilor factori triggeri ai crizei miastenice (<b>caseta 3</b>)</li> <li>Consultația neurologului și a altor specialiști, la necesitate</li> <li>Supravegherea eficacității tratamentului administrat, la necesitate</li> </ul>

		<p>ajustarea dozei si schemei de tratament</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Periodicitatea vizitelor medicale repetate se va întocmi pentru fiecare pacient în mod individual, în funcție de evoluția bolii</li> </ul>
<b>B.2 Nivel de asistență medicală consultativ-specializată de ambulator (neurolog)</b>		
Descriere (măsurile)	Motive (reperle)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>2. Diagnosticul</b>		
1.1. Confirmarea diagnosticului	Diagnosticul cert urmat de administrarea unui tratament adecvat va minimaliza dezvoltarea complicațiilor	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (<b>caseta 4</b>)</li> <li>• Examenul obiectiv (<b>caseta 5</b>)</li> <li>• Identificarea factorilor potențiali ai exacerbării slăbiciunii musculare în MG și factorilor triggeri ai crizei miastenice (<b>caseta 3</b>)</li> <li>• Determinarea stărilor de urgență (<b>casele 7, 8, tabelul 2</b>)</li> <li>• Investigații paraclinice și imagistice (<b>caseta 6</b>)</li> <li>• Diagnosticul diferențial (<b>tabelele 1, 2</b>)</li> <li>• Indicațiile pentru consultația specialiștilor (chirurg, endocrinolog, urolog, ginecolog, oncolog, traumatolog, reumatolog, hematolog)</li> </ul>
1.2. Decizia asupra tacticii de tratament: staționar versus ambulator		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinarea necesității spitalizării conform criteriilor de spitalizare (<b>casele 7, 8, tabelul 2</b>)</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratament medicamentos		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agenții anticolinesterazici</li> <li>• Corticosteroizii</li> <li>• Imunosupresoare</li> </ul>
<b>4. Supravegherea</b>		
4. 1. Supravegherea	Se va efectua de către medicul de familie în colaborare cu medicul neurolog	<p><b>Obligatoriu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevenirea exacerbărilor – evitarea factorilor care pot exagera slăbiciunea musculară în MG și potențialilor factori triggeri ai crizei miastenice (<b>caseta 3</b>)</li> <li>• Consultația neurologului și a altor specialiști, la necesitate</li> <li>• Supravegherea eficacității tratamentului administrat, la necesitate ajustarea dozei si schemei de tratament</li> <li>• Periodicitatea vizitelor medicale repetate se va întocmi pentru fiecare pacient în mod individual, în funcție de evoluția bolii</li> </ul>



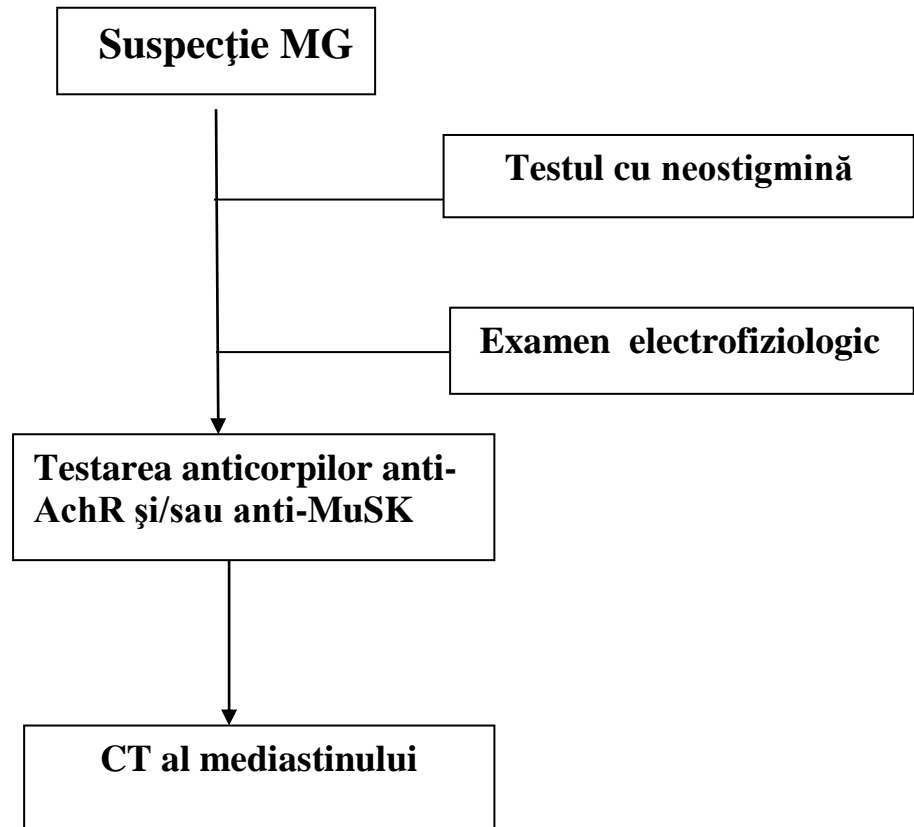
<b>B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească (secțiile de neurologie, nivel raional și municipal)</b>		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Spitalizarea</b>	Elaborarea tacticii de tratament individualizate la pacienții cu acutizare sau în lipsa răspunsului adecvat la tratamentul administrat Revizuirea diagnosticului	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spitalizarea în secția specializată republicană</li> <li>• Evaluarea criteriilor de spitalizare (<b>casetele 7, 8, tabelul 2</b>)</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
1.1. Confirmarea diagnosticului	Diagnosticul cert urmat de administrarea unui tratament complex va minimaliza dezvoltarea complicațiilor	<b>Obligativ:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (<b>caseta 4</b>)</li> <li>• Examenul obiectiv (<b>caseta 5</b>)</li> <li>• Identificarea factorilor potențiali ai exacerbării slăbiciunii musculare în MG și factorilor triggeri ai crizei miastenice (<b>caseta 3</b>)</li> <li>• Determinarea stărilor de urgență (<b>casetele 7, 8, tabelul 2</b>)</li> <li>• Investigații paraclinice și imagistice (<b>caseta 6</b>)</li> <li>• Diagnosticul diferențial (<b>tabelele 1, 2</b>)</li> <li>• Indicațiile pentru consultația specialiștilor (chirurg, endocrinolog, urolog, ginecolog, oncolog, traumatolog, reumatolog, hematolog)</li> </ul>
1.2. Decizia asupra tacticii de tratament: staționar versus ambulator		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinarea necesității spitalizării conform criteriilor de spitalizare (<b>casetele 7, 8, tabelul 2</b>)</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratament medicamentos	Terapia în MG este direcționată spre facilitarea transmisiei prin joncțiunea neuromusculară (JNM) și/sau diminuarea răspunsului imun cu scopul prevenirii disfuncției JNM	<b>Obligativ:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respectarea principiilor generale ale tratamentului medicamentos</li> <li>• Elaborarea schemei individuale de tratament</li> <li>• Patologiile concomitente</li> </ul>
<b>4. Externarea</b>		

4.1. Externarea, nivel raional și primar de continuare a tratamentului și de supraveghere	Pacienții cărora 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	<b>Extrasul va conține:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosticul stabilit de MG (data, dacă este primar), inclusiv clasificare clinică (I-V) și codul bolii conform ICD-10 (<b>casetele 1, 2</b>)</li> <li>• Rezultatele investigațiilor efectuate</li> <li>• Tratamentul efectuat și schema individuală de tratament recomandată</li> <li>• Recomandări (medicamentoase și nemedicamentoase) explicite pentru pacient</li> <li>• Recomandări pentru medicul de familie</li> </ul>
<b>B.4. Nivelul de asistență medicală spitalicească (secție specializată)</b>		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Spitalizarea</b>	Elaborarea tacticii de tratament individualizate la pacienții cu acutizare sau în lipsa răspunsului adecvat la tratamentul administrat Revizuirea diagnosticului	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spitalizarea în secția specializată republicană</li> <li>• Evaluarea criteriilor de spitalizare (<b>casetele 7, 8, tabelul 2</b>)</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea clinică și paraclinică a diagnosticului	Diagnosticul cert urmat de administrarea unui tratament complex va minimaliza dezvoltarea complicațiilor	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (<b>casetă 4</b>)</li> <li>• Examenul obiectiv (<b>casetă 5</b>)</li> <li>• Identificarea factorilor potențiali ai exacerbării slăbiciunii musculare în MG și factorilor triggeri ai crizei miastenice (<b>casetă 3</b>)</li> <li>• Determinarea stărilor de urgență (<b>casetele 7, 8, tabelul 2</b>)</li> <li>• Investigații paraclinice și imagistice (<b>casetă 6</b>)</li> <li>• Diagnosticul diferențial (<b>tabelele 1, 2</b>)</li> <li>• Indicațiile pentru consultația specialiștilor (chirurg, endocrinolog, urolog, ginecolog, oncolog, traumatolog, reumatolog, hematolog)</li> </ul>
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratament medicamentos	Terapia în MG este direcționată spre facilitarea transmisiei prin joncțiunea neuromusculară (JNM) și/sau diminuarea răspunsului imun cu scopul prevenirii disfuncției JNM	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respectarea principiilor generale ale tratamentului medicamentos</li> <li>• Elaborarea schemei individuale de tratament</li> <li>• Patologiile concomitente</li> </ul>
<b>4. Externarea</b>		

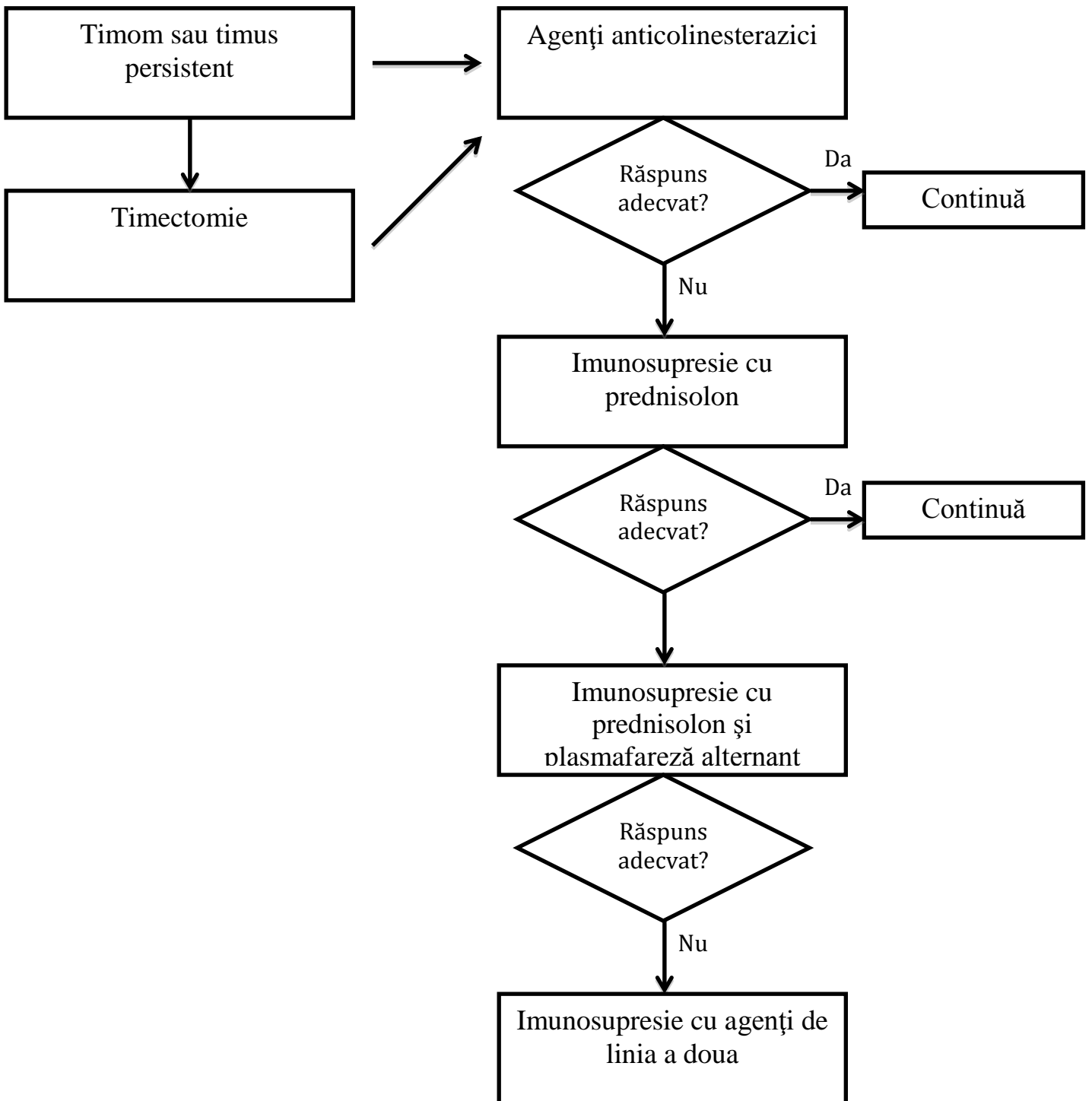
<p>4.1. Externarea, nivel raional și primar de continuare a tratamentului și de supraveghere</p>	<p>Pacienții cărora a fost stabilit diagnosticul de MG și a fost elaborată schema individuală de tratament sau pacienții în remisiune clinică sunt externați la locul de trai</p>	<p><b>Extrasul va conține:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosticul stabilit de MG (data, dacă este primar), inclusiv clasificare clinică (I-V) și codul bolii conform ICD-10 (<b>casetele 1, 2</b>)</li> <li>• Rezultatele investigațiilor efectuate</li> <li>• Tratamentul efectuat și schema individuală de tratament recomandată</li> <li>• Recomandări (medicamentoase și nemedicamentoase) explicite pentru pacient</li> <li>• Recomandări pentru medicul de familie</li> </ul>
--	---	--

## C. 1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

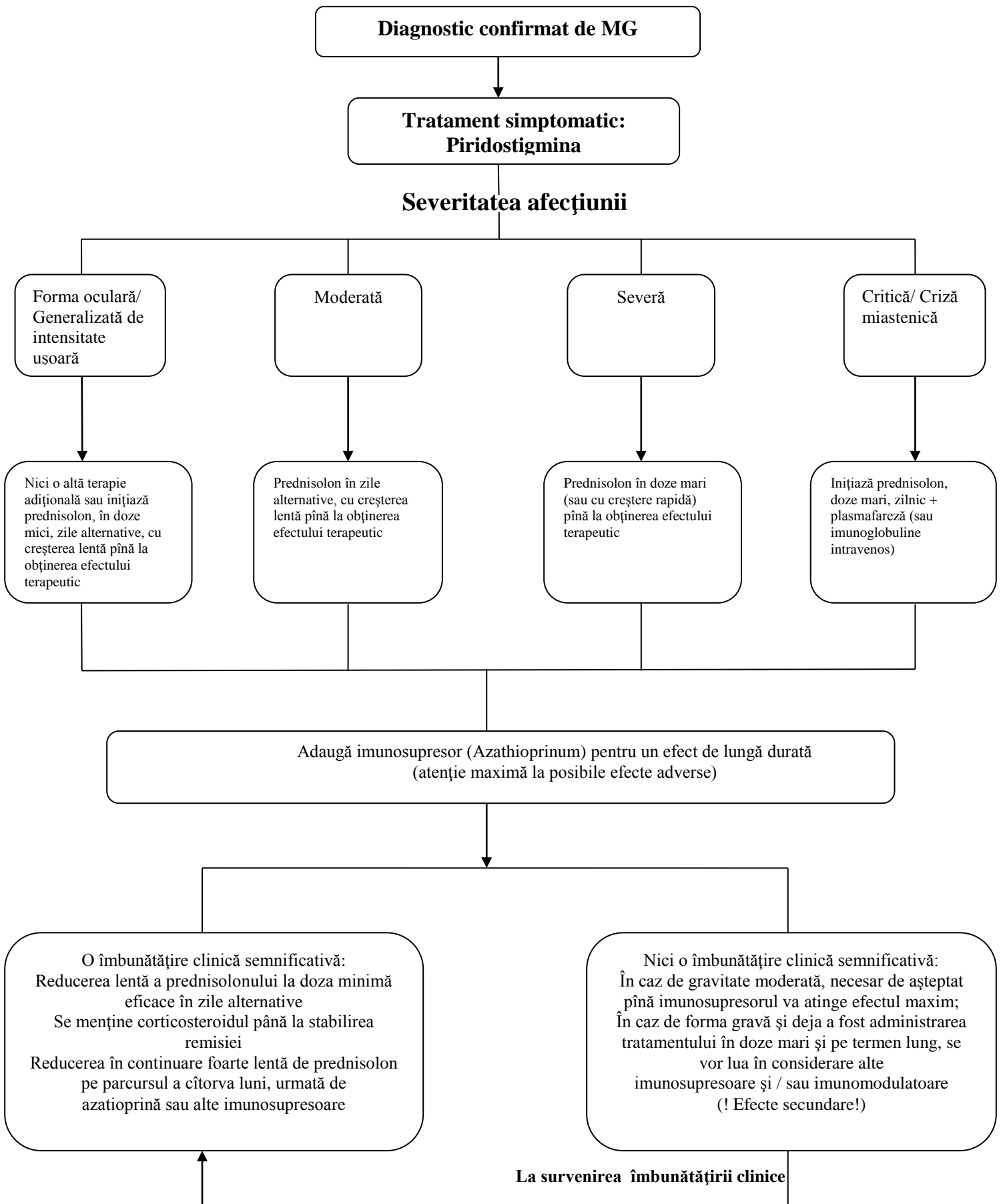
### C.1.1. Algoritm diagnosticului de bază a MG



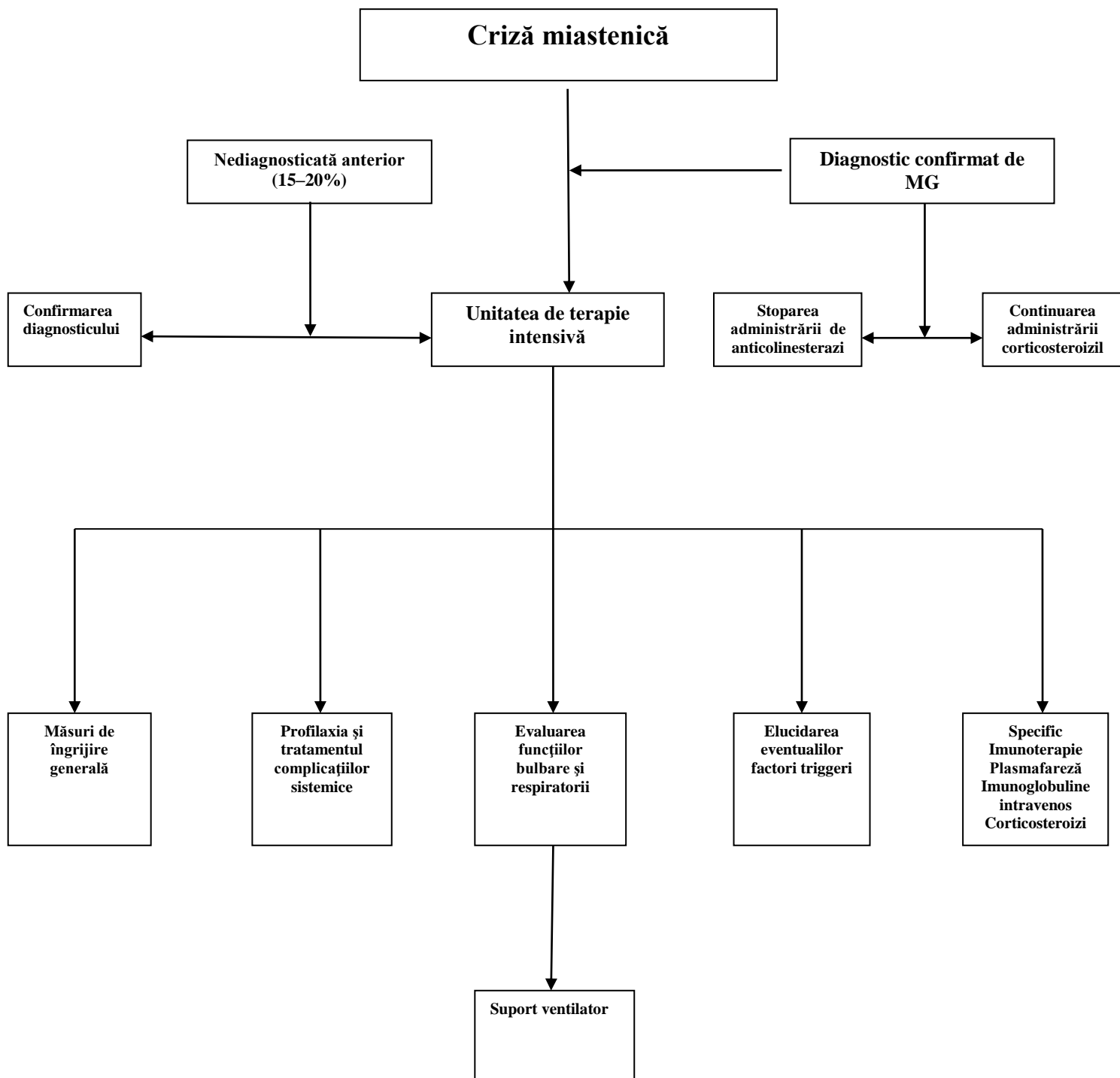
*C.1.2. Algoritmul tratamentului de bază a MG*



### 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 CIM-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 [8, 15]

##### 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 acetilcolina pozitivi)
- seropozitivă pentru anti-Musk (anticorpi anti-receptor pentru tirozinkinaza specific musculară pozitivi)
- seronegativă (nu prezintă pozitivare)

##### 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 (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
  - o IIa: predominant afectează mușchii extremităților, mușchii axiali sau ambele grupuri. Poate fi ușor implicați și mușchii orofaringieni
  - o IIb: predominant sunt afectați mușchii orofaringieni, mușchii respiratori sau ambele grupuri. La fel pot fi implicați mușchii axiali sau ai membrelor într-o măsură mai ușoară sau echivalentă slăbiciunii mușchilor bulbari

###### Clasa III

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



- IIIa: predominant afectează mușchii extremităților, mușchii axiali sau ambele grupuri. Poate fi ușor implicați și mușchii orofaringieni
- IIIb: predominant sunt afectați mușchii orofaringieni, mușchii respiratori sau ambele grupuri. La fel pot fi implicați mușchii axiali sau ai membrelor într-o măsură mai ușoară sau echivalentă slăbiciunii mușchilor bulbari

#### Clasa IV

- Slăbiciune musculară severă care afectează alți mușchi decât cei oculari; pot fi implicați de asemenea și mușchii oculari de diferită severitate
  - IVa: predominant afectează mușchii extremităților, mușchii axiali sau ambele grupuri. Poate fi ușor implicați și mușchii orofaringieni
  - IVb: predominant sunt afectați mușchii orofaringieni, mușchii respiratori sau ambele grupuri. La fel pot fi implicați mușchii axiali sau ai membrelor într-o măsură mai ușoară sau echivalentă slăbiciunii mușchilor bulbari

#### Clasa V

- Definită ca intubare, cu sau fără ventilație mecanică, exceptând situația intubării postoperatorii de rutină. Utilizarea tubului pentru nutriție fără intubare plasează pacienții în clasa IVb

**-conform scorului cantitativ al MG pentru severitatea afecțiunii (Quantitative MG score for disease severity)**

#### **4. După caracterul evoluției bolii:**

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

### **C.2.2. Factorii care exacerbează slăbiciunea în miastenia gravis și triggeri potențiali ai crizei miastenice**

**Caseta3. Factorii care exacerbează slăbiciunea în miastenia gravis și triggeri potențiali ai crizei miastenice [15]:**

- 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
    - Tetracicline: Doxycyclinum, Minocilinum\*
    - Antimalarice: Clorchinum\*
  - Antireumatice: Penicilamina-D\*
  - Chininum\*
  - Agenți anestezici generali (Succinilcolinum\*), sau locali (Cocainum\*, Procainum, Lidocaini hydrochloridum, Bupivacainum)
  - Antiaritmice: Chinidinum\*, Procainamidum\*, Lidocaini hydrochloridum
  - Antihipertensive: beta-blocantele, blocantele canalelor de Ca
  - Analgeticele narcotice: Morphinum, Codeini phosphas
  - Neuropsihiatrice: Litiu\*, Chlorpromazinum, Phenytoinum
  - Chimioterapice: Cisplatinum
  - Botulinum A toxin
  - Antiacidele și laxativele care conțin magneziu
  - Toate medicamentele ce blochează JNM

### **C.2.3. Conduita pacientului cu MG**

#### **C.2.3.1. Anamneza**

##### **Caseta 4. Recomandări în colectarea datelor anamnestice [3, 8, 15]**

- 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, 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), dizartrie (dificultăți de articulație), dificultăți de respirație, slăbiciune la nivelul membrelor proximal, oboseală generalizată
- Pacienții inițial, destul de frecvent, se prezintă cu slăbiciunea mușchilor extraoculari (ptoza, diplopie), care ulterior progresează cu slăbiciuni ale membrelor și/sau a 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** [9, 21]:
- 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: vezi **casetă 3**

### C.2.3.2. Examenul fizic

#### Casetă 5. Examenul fizic

##### Examenul fizic include:

- Inspecția generală a pacientului
- Examinarea semnelor neurologice

**Aspectul general** – observarea prezenței/absenței ptozei palpebrale, tulburări ale motilității oculare

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

Evaluarea volumului mișcărilor active

##### Evaluarea neurologică [15]

- prezența sau absența ptozei palpebrale (palpebra 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 stînga, 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 refexului faringian și de vomă
- testarea forței musculare (după efectuarea a 30 de pași pe călcîie și în vîrfurile degetelor, după efectuarea a 5 abdomene/așezări)

Notă: mușchii proximali sunt mai frecvent implicați ca cei distali

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

### C.2.3.3. Investigații paraclinice

#### Casetă 6. Investigații paraclinice

##### Investigații de laborator

<i>Hemograma desfășurată</i>	Poate depista cauzele fatigabilității patologice la unii pacienți (de ex: anemie, infecție)
<i>Biochimia sangvină</i>	Permite de a face diagnosticul diferențial cu unele stări ce mimează fatigabilitatea și slăbiciunea musculară din cadrul MG (ex: hipoglicemia, hiponatriemia, hipokaliemia)

##### Probe clinice

<p><i>Proba cu prozerină</i> (Neostigmini methylsulphas)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se va introduce intravenos Sol. Neostigmini methylsulphas 0,5 mg (1-3 ml) concomitent cu Sol. Atropini sulfas 0,1% - 1ml (pentru diminuarea efectelor muscarinice)</li> <li>• Este de obicei primul test efectuat pentru diagnostic la pacienții suspecți cu MG</li> <li>• 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 pînă și după efectuarea testului</li> <li>• 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</li> <li>• Dacă nu este prezentă ptoza oculară, testul este dificil de interpretat chiar și în cazurile clare de MG</li> <li>• Dacă pacientul are o restricție severă a motilității mușchilor extraoculari, iar testul cu neostegmină ameliorează dramatic motilitatea, testul este considerat pozitiv. Totuși, diplopia subiectivă poate să nu fie corijată</li> <li>• O îmbunătățire semnificativă a dizartriei sau a deglutiției este încă un indicator al testului pozitiv</li> <li>• 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 neostegmină poate ameliora parțial starea pacienților cu alte patologii neurologice, cum ar fi boala neuronului motor sau alte neuropatii periferice</li> </ul> <p><b>Reacții adverse:</b> hipersalivație, greață, vomă, bradicardie, hipotensiune arterială, slăbiciune, tremor, bronhospasm, fasciculații, etc.</p> <p><b>Contraindicații:</b> hiperkinezii, epilepsie, boala ischemică a cordului, astm bronșic, ateroscleroză, hipersensibilitatea la preparat.</p>
<p>Examenul electrofiziologic</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimularea repetitivă demonstrează defectul în transmiterea impulsului prin JNM, prin documentarea unui răspuns decremental al potențialului de acțiune muscular compus (CMAP)</li> <li>• Decrementul este consecința inabilității unor fibre musculare de a atinge pragul de excitabilitate și de a se contracta cînd are loc eliberarea în voleuri ale veziculelor de Ach la nivelul JNM</li> <li>• 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</li> <li>• Un decrement de 10% este considerat ca un test pozitiv</li> <li>• 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)</li> <li>• Deoarece stimularea repetitivă demonstrează defectul transmiterii prin JNM, decrementul este observat mai bine în mușchii implicați clinic</li> </ul>
<p>Testarea anticorpilor anti-AchR și/sau anti-MuSK</p>	<p style="text-align: center;"><b>Anticorpi anti-AchR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depistarea nivelului crescut de anticorpi anti-AchR este cel mai specific test pentru diagnostic <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivelul crescut de anticorpi anti-AchR nu este depistat la toți</li> </ul> </li> </ul>

	<p>pacienții cu MG. Testul este pozitiv în aproximativ 70-90 % cazuri cu forma generalizată și în 50-75% cazuri cu forma oculară a MG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• În general sunt necesare câteva zile pentru a primi rezultatele de laborator, între timp medicul care suspectă diagnosticul de MG poate efectua proba cu neostegmină și examinarea electrofiziologică</li> </ul> <p><b>Anticorpi anti-MuSK</b> [13, 15]</p> <p>Testarea anticorpilor anti-MuSK este recomandată pacienților suspecți MG la care nu au fost depistați anticorpi anti-AchR. Încă din 2001, la pacienți cu forma generalizată a MG, au fost detectați IgG care se cuplează la un domen extracelular al receptorului tirozin kinazei musculare specifice (MuSK)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Din restul pacienților cu MG care nu au anticorpi anti-AChR, 35-50% au anticorpii direcționați împotriva tirozin kinazei musculare specifice (MuSK)</li> <li>• Anticorpii anti-MuSK pot fi rar depistați în formele pur oculare de MG</li> <li>• Conform unor ipoteze, anticorpii anti-MuSK împiedică gruparea arginin-mediata a receptorilor Ach și dereglează arhitectura postsinaptică normală</li> <li>• Asocierea de anticorpi AChR și MuSK la același pacient a fost raportată în numai 5 cazuri. Într-un caz, AChR, MuSK și VGKC anticorpi au fost înregistrați la un pacient cu MG și sindromul Morvan, fără timom. În alte patru cazuri, pacienții au fost cu anticorpii AChR pozitivi la debutul bolii, dar au devenit MuSK pozitivi după timentomie.</li> </ul> <p>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</p>
Investigații imagistice	
<i>CT și RMN al mediastinului</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toți pacienții cu suspiciune de miastenie, indiferent de distribuție (oculară/generalizată) sau serologie (seropozitivă/negativă), necesită să fie supuși imagisticii timusului (CT sau RMN)</li> <li>• Permit vizualizarea patologiei timice în aproximativ 95% cazuri [15]</li> </ul>

#### ***C.2.3.4. Diagnosticul diferențial (Tabelul 1)***

<b>Diagnostic</b>	<b>Semne principale</b>	<b>Investigații</b>
Sindromul Guillain-Barre	Slăbiciune musculară, dereglări de sensibilitate, reflexe absente	Puncție lombară, examen electrofiziologic
Mielopatie cervicală (structurală sau inflamatorie)	Debut subacut, prezența nivelului de afectare, retenție urinară	RMN, puncție lombară
Boala neuronului motor	Istoricul bolii, fasciculații musculare, reflexe înviorate	Electromiografie
AVC sau inflamație în trunchiul cerebral	Afectarea nervilor cranieni, dereglări de conștiință, simptome sensitive, hemipareza, hemiplegie	RMN, puncție lombară
Botulism	Istoricul bolii, slăbiciune ce progresează caudal, dereglări ale sistemului nervos vegetativ	Examen electrofiziologic
Sindromul miastenic Lambert-Eaton	Rar întâlnit, slăbiciune musculară proximală subacută	Examen electrofiziologic, anticorpi anti-VGCC
Alte patologii autoimune	Este important să se ia în considerare MG la pacienții cu afecțiuni autoimune, atunci când slăbiciunea neuromusculară, oboseala și orice insuficiență respiratorie nu se ameliorează	Probe de laborator pentru: boli autoimune tiroidiene, lupus eritematos sistemic și artrita reumatoidă
Sindrom asteno-depresiv	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	Proba cu neostigmină, examen electrofiziologic

### ***C.2.3.5. Tipuri de criză în miastenia gravis***

#### **Caseta 7. Tipurile de criză în miastenia gravis**

##### ***Criza miastenică*** [10, 16, 19]

- 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 criza miastenică (30% față de 15%)
- Pacienții cu dificultăți progresive de respirație sau care manifestă hipersecreție bronșică și sunt refractari la doze relativ mari de anticolinesterazice, sunt supuși intubării endotraheale sau traheostomiei, ventilației pulmonare mecanice și alimentării parenterale. Sensibilitatea către medicația necesară reapare în câteva zile
- Tratamentul de elecție este prin plasmafereză/immunoglobuline intravenos
- Capacitatea vitală forțată a pacientului mai mică de 1 L sau de 15ml/kg, este indicație absolută pentru intubare

##### **Puncte cheie:**

1. Criza miastenică este definită ca orice exacerbare a MG care necesită ventilație mecanică
2. Până la 20% din pacienții cu MG vor experimenta cel puțin o criză miastenică, apare de obicei în primii 2 ani de la diagnosticul de MG la majoritatea pacienților (74%)
3. Majoritatea pacienților cu criză miastenica au un eveniment de precipitare/trigger identificabil, cu toate acestea, în 30-40% din pacienți nu este elucidat 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***

- 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

##### ***Crize mixte***

(Tabelul 2) Diagnosticul diferențial al crizelor în miastenia gravis

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

### C.2.3.6. Criteriile de spitalizare

#### Caseta 8 . Criterii de spitalizare

- exacerbarea MG
- criza miastenică (vezi caseta 7)
- criza colinergică (vezi caseta 7)

### C.2.3.7. Tratamentul

#### Caseta 9. Tratamentul MG

Conform recomandărilor ghidurilor internaționale:

##### 1. Agenții anticolinesterazici:

- *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
- *Neostigmina bromid* (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 methilsulphas* (1/5 din doza *per os*)

##### 2. Corticosteroizii [3]

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 - vezi tabelul 3, caseta 10). 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. Azathioprinum [12, 23]

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 azatioprinei în asociere cu steroizii, pentru a permite reducerea progresivă a dozelor de steroizi până la cea mai mică doză posibilă, menținând azatioprina.

#### **4. 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.

#### **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 azatioprinum. Este administrat în doza de 2,5 mg/kg, divizat în 2 doze zilnic.

#### **6. Ciclofosfamidum\***

Agent alchilant cu proprietăți imunosupresoare. Este un supresor puternic al activității limfocitelor B și sintezei de anticorpi. Puls-terapia cu ciclofosfamida 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 acestuia numai la pacienții cu MG intoleranți sau non-responsivi la administrarea asociată de steroizi plus azatioprinum, metotrexatum, ciclosporinum sau micofenolat mofetil.

#### **7. Mycophenolate mofetil [20]**

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.

#### **8. Imunoglobulinele administrate intravenos [3, 6]**

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. 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 (usual se administrează 400 mg/zi timp de 5 zile).

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.

#### **9. Plasmafareza [3, 7]**

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.

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).

**(Tabelul 3) Metodele de tratament recomandate**

	<b>Indicații</b>	<b>Dezavantaje/reacții adverse</b>	<b>Monitorizarea</b>	<b>Dozele uzuale</b>
<b>Pyridostigmini</b>	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
<b>Prednisolonum</b>	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: Caracteristică cushingoide Aduagare în greutate Retenție de lichide Hipertensiune Diabet Hemoragii gastrointestinale/perforații Miopatii Necroze articulare avasculare Osteoporoze Psihoze ; tulburări de dispoziție Glaucom, caracteră Creșterea susceptibilității la infecții	Greutatea, TA, glicemia, echilbru electrolitic, examenul oftalmologic, osteodensitometria  Recomandat administrarea concomitentă cu bifosonați, 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 cite 5 mg fiecare 3-5 zile pîna la obținerea unui răspuns clinic dorit sau maximum 50-60 adminstrate în zile alternative. Administrare dimineața, după mîncare. Atunci cînd apare remisiunea (de obicei dupa 4-16 saptamâni), dozele ar trebui scăzute lent pîna la doza minimă eficientă, administrată în zile alternative.  În MG, forma severă: inițierea cu 20-50 mg/zi, cu creșterea a cite 10 mg fiecare 2-3 zile la maximum de 60-80 mg sau posibilă inițierea cu 60-100 mg/zi. Atunci cînd apare îmbunătățirea clinică, dozele necesită de a fi administrate în zile alternative, apoi ar trebui scăzute lent pîna la doza minimă eficientă, administrată în zile alternative.
<b>Azathioprinum</b>	Imunosupresie de lungă durată  Minimalizarea efectelor adverse a	Răspunsul terapeutic poate sa apară dupa 4-12 luni, iar efectul maxim se obține dupa 6-24 luni	Hemograma, ALAT, ASAT, ureea, monitorizare la fiecare 7 zile pe parcursul primelor	2-3 mg/kg (o dată/zi) Doza maximă - 300 mg

	corticosteroizilor	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 adminstrarea concomitentă cu alopurinol, furosemidul, warfarina, captoprilul	8 săptămâni de administrare, apoi la fiecare 1- 2 luni pe întreaga perioada de administrare a preparatului	
<b>Cyclosporinum</b>	Imunosupresie de lungă durată la pacienții intoleranți sau cu ineficacitate la corticosteroizi și azatioprină	Răspuns terapeutic rapid (1-3 luni)  Nefrotoxicitate HTA Risc crescut de apariția malignităților Teratogenic  De evitat adminstrarea 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
<b>Ciclofosfamidum*</b>	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 Cardiotpxicitate Sterilitate De evitat adminstrarea concomitentă cu alopurinol, indometacină, fluconazolul	Hemograma, urograma, funcțiile renale si 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
<b>Mycophenolate mofetil</b>	Imunosupresie de lungă durată la pacienții intoleranți sau cu ineficacitate la azatioprină	Debutul acțiunii este variabil și, de obicei, începe între 1 și 12 luni Cost înalt Tulburări gastrointestinale Tulburări 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 mîncare sau 2 ore după mîncare Nu sunt recomandate antacidele ce conțin magnezium/aluminium hidroxide
<b>Plasmafareza</b>	Pre-timomectomie/altă intervenție Cu scop de ameliorarea simptomelor în timpul perioadei de	Efect clinic rapid (3-10 zile) Conform unor studii mai efectiv în criză ca imunoglobulinele Recomandată pentru tratamentul pe termen	Hemoglobina, proteina totală înainte de efectuarea procedurii	4-6 plasmafazeze pe durata de 9-10 zile

	inițiere a terapiei imunosupresoare și în timpul crizei Inducerea remisiunii în cazurile severe	scurt al MG  Hipotensiune Presincope Reacții alergice		
<b>Imunoglobulinele intravenos</b>	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 plasmafareza 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

### Caseta 10. Algoritm și particularități de tratament în MG [24]

#### *MG, forma oculară*

#### **1. Inițierea piridostigminei conform următoarelor principii:**

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 piridostigmina nu supune satisfăcător controlul simptomelor în termen de câteva săptămâni, se inițiază tratamentul cu prednisolon.

Gestionarea efectelor secundare colinergice: cu propantelină sau mebeverină

Puncte cheie:

- La utilizarea în monoterapie a piridostigminei, se prescrie cea mai mică doză eficientă
- În cazul ineficienței și existența necesității de introducere a prednisolonului 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

#### **2. În cazul în care anticorpii AChR sunt pozitivi și pacientul este cu vârsta sub 45 de ani: se ia în considerare timectomia**

#### **3. În cazul în care, în pofida administrării piridostigminei, simptomatologia persistă, se inițiază prednisolonul**

Se inițiază cu 5 mg în zile alternative, la fiecare 3 doze administrate se crește cu 5 mg până la dispariția sau îmbunătățirea clinicii. Doza maximă este de 50 mg în zile alternative sau 0,75 mg / kg în zile alternative.

Remisie clinică este definită ca absența simptomelor după retragerea piridostigminei.

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 pînă la cea mai mică doză eficace, numai după obținerea remisiei:

- Reducerea cu 5 mg în zile alternative/lunar pînă la 20 mg, administrare în zile alternative
- Apoi reducerea cu 2,5 mg în zile alternative/ lunar pînă la 10 mg, administrare în zile alternative
- Ajungînd la 10 mg se va reduce cu 1 mg / lunar pînă la cea mai mică doză eficace

Menținerea dozei de corticosteroizi și criteriile pentru inițierea imunosupresiei:

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

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

Azatioprinum este imunosupresorul de primă linie, doza zilnică de 2-3 mg/kg, doza maximă - 300 mg.

Necesar de monitorizat hemograma, ALAT, ASAT, ureea la fiecare 7 zile pe parcursul primelor 8 săptămîni de administrare, apoi la fiecare 1- 2 luni pe întreaga perioadă de administrare a preparatului

La combinarea cu prednisolon, scopul dorit este de a menține corticosteroidul mai puțin de 20 mg în zile alternative după 2 ani

### ***MG, forma generalizată***

#### **1. Inițierea piridostigminum conform următoarelor principii:**

Se titrează pentru a obține cea mai mică doză eficace: 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 piridostigmina nu supune satisfăcător controlul simptomelor în termen de câteva săptămîni, se inițiază tratamentul cu prednisolon.

Gestionarea efectelor secundare colinergice: cu propantelină sau mebeverină

Puncte cheie:

- La utilizarea în monoterapie a piridostigminei, se prescrie cea mai mică doză eficace
- În cazul ineficacității și existența necesității de introducerea prednisolonului în totalmente sau pînă la utilizarea a cea mai mică doză eficace

**2. În cazul în care anticorpul AChR sunt pozitivi și pacientul este cu vârsta sub 45 de ani: se ia în considerare timentomia**

**3. În cazul în care, în pofida administrării piridostigminei, simptomica persistă, se inițiază prednisolonul**

Se inițiază cu 10 mg în zile alternative, apoi la fiecare 3 doze administrate se crește cu 10 mg pînă 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 prednisolon trebuie descrescută pînă la cea mai mică doză eficace, numai după obținerea remisiei:

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

Menținerea dozei de corticosteroizi și criteriile pentru inițierea imunosupresiei:

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

**4. În cazul în care simptomele recidivează la retragerea prednisolonului 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**

Azatioprinum este imunosupresorul de primă linie, doza zilnică de 2-3 mg/kg, doza maximă - 300 mg.

Necesar de monitorizat hemograma, ALAT, ASAT, ureea la fiecare 7 zile pe parcursul primelor 8 săptămîni de administrare, apoi la fiecare 1- 2 luni pe întreaga perioadă de administrare a preparatului

La combinarea cu prednisolon, scopul scontat este de a menține corticosteroidul mai puțin de 20 mg în zile alternative după 2 ani

Alți agenți imunosupresori (vezi tabelul 3)

**Caseta 11. Evaluarea și managementul la pacienții cu recidive [11, 24]**

- 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, necesar de intervenit asupra acestuia  
Pacienții în faza de exacerbare necesită administrarea prednisolonului (conform casetei 9) pînă la ameliorarea clinicii, doza maximă de 1,5 mg/kg sau 100 mg/kg în zile alternative pentru miastenia generalizată sau 0,75 mg/kg sau 50 mg/kg în zile alternative pentru forma oculară

- În cazul în care recidiva a avut loc pe o doză de prednisolon mai mare de 15-20 mg în zile alternative la un pacient tratat fără azatioprină, atunci azatioprina ar trebui să fie introdus urmînd pașii descriși mai sus (caseta 9)
- Dacă deteriorarea a survenit în urma descreșterii dozei de corticosteroizi la un pacient care administrează azatioprină, exacerbarea ar putea fi rezultatul unei administrări prea scurte sau în doze prea mici de azatioprină. Prednisolonul ar trebui să fie apoi crescut treptat (conform casetei 9) până la doza minimă efecace

### **Caseta 12. Algoritm și particularități de tratament la gravidele cu MG [15, 24]**

- 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, postpartum în următoarele sarcini
- Riscul de avort spontan nu este crescut
- Agenții anticolinesterazici orali sunt preparate de primă linie, nu traversează placentă și nu au fost raportate cazuri de malformații fetale. Agenții anticolinesterazici administrați intravenos sunt contraindicați datorită favorizarea contracțiilor uterine
- Nu a fost demonstrat creșterea riscului de malformații fetale în cazul administrării prednisolonului
- Azatioprina și ciclosporina sunt relatate a fi sigure în timpul sarcinii. În schimb, conform unor studii azatioprină administrată în perioada de preconcepție la bărbați ar demonstra riscuri crescute de malformații fetale
- Micofenolatul mofetil și metotrexatul sunt contraindicate atât în perioada de preconcepție, sarcină, cât și în alăptare
- Magneziu sulfat nu se administrează în preeclampsie datorită potențialului efect de blocare neuro-musculară
- Este recomandată nașterea pe cale naturală
- Artrogripoza, mișcări fetale slabe, hipolazia pulmonară, hidrops fetal sunt complicații rare, dar recunoscute ale nou-născuților de la parturientele cu MG. Nou-născuții pot prezenta slăbiciune tranzitorie (cu debut pîna la cîteva zile postpartum)

### **Caseta 13. Managementul MG în unitățile de terapie intensivă [4, 10, 15, 16, 19]**

- 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 rînd eliminarea posibilității existenței unei crize colinergeice. 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 de 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 fi 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 plămînul 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 14. Principii de tratament în crizele miastenice [4, 10, 15, 16, 19]**

- **Asigurarea respirației adecvate (vezi caseta 12)**  
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 (piridostigmina/neostegmina)**  
motivul fiind creșterea secrețiilor bronșice. Timpul pentru a iniția agenții anticolinesterazici, de preferință, oral sau prin tub nasogastric nu este bine stabilită, dar este recomandată în cazul în care pacientul prezintă ameliorare clinică înainte de sevrajul de la de ventilația mecanică
- **Plasmafazeza** 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**  
Nu este o diferență semnificativă între IgIV și plasmafereză în tratamentul exacerbărilor miasteniei gravis. S-a înregistrat o ușoară întârziere a instalării a efectului în terapia cu Ig i/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 trebuie să fie crescută. Dacă avem nevoie să se administreze steroizi după plasmafazeza sau Ig, prednisonul oral este de preferat - 1 mg / kg / zi (60-100 mg /zi). Poate fi inițiat concomitent cu plasmafazeza sau Ig, din moment ce prednisonul are efect clinic nu mai devreme de 2 săptămîni. 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 15. Tímectomia [1, 3, 4, 27]**

- Sporește rata de remisiuni și ameliorează evoluția clinică a bolii
- La pacienții cu MG și timom, obiectivul principal al tímectomiei este mai degrabă 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 vîrstă tînără 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 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)
- Există mai multe tehnici chirurgicale pentru tímectomie: sternotomie totală sau parțială, transcervicală și toracoscopică
- 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) și administrarea de imunoglobuline (recomandarea Grupului de Consens Canadian)

### **Caseta 16. Considerații anestezice [4, 15, 19]**

Pacientul cu miastenia gravis se poate afla în situația unei intervenții chirurgicale cu anestezie generală/regională cu ocazia tímectomiei, 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 ținînd 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-H<sub>2</sub> și metoclopramid (studiile sunt insuficiente) și evitarea în premedicație a opioizilor și benzodiazepinele pentru riscul de depresie respirator
- Premedicația se face cu o substanță anxiolitică, cei mai mulți autori recomandînd

evitarea benzodiazepinelor din cauza efectului depresor respirator. O alternativă ar fi clonidina în doze mici care realizează numai anxioliză și nu are efecte cardiovasculare

#### ***Perioada intraanestezică***

- Benzodiazepinele și opioizii utilizați în doze moderate se pot asocia cu depresie respiratorie postoperatorie, astfel încât este preferat propofolul ca agent de inducție și menținere
- Monoanestezia inhalatorie poate reprezenta o variantă utilă pacientului cu miastenie gravis. Sevofluranul conferă suficientă relaxare pentru a permite intubația traheală și efectuarea majorității intervențiilor chirurgicale
- Anestezia totală intravenoasă (TIVA) are dezavantajul instabilității hemodinamice la vîrstnici 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 înainte de detubării. Antagonizarea blocului rezidual la sfârșitul intervenției este controversată, unii practicieni preferînd recuperarea spontană și detubarea cînd 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 piridostigminum), boli pulmonare asociate (BPOC), PIP < - 25 cm H<sub>2</sub>O, capacitate vitală < 4 ml/kg (3,24). Aceste criterii au aplicabilitate limitată în abordul transcervical al timusului
- Antibioprofilaxia 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 tîmectomie este crescută, recomandat fiind să se reia administrarea acestora la jumătate din doza preoperatorie. Administrarea i/v continuă de anticolinesterazic pînă la reluarea tranzitului poate fi o metodă utilă

### ***C.2.3.8. Evoluția***

#### **Caseta 17. Evoluția [3,15]**

- Cu tratamentul MG curent, care combină inhibitori ai colinesterazei, preparate imunosupresoare, plasmafereză, imunoterapie și posibilitatea tratamentului suportiv în secțiile de terapie intensivă (dacă este necesar), tîmectomie, majoritatea pacienților duc o viață relativ normală cu o speranță la viață normală
- Mortalitatea este de aproximativ 3-4%, factorii principali de risc fiind vîrsta peste 40 de ani, debut acut cu evoluție progresivă, și prezența timomului
- Morbiditatea este cauzată de dereglarea intermitentă a forței musculare, care poate cauza aspirație, pneumonii recurente, căderi și chiar insuficiență respiratorie, dacă boala nu este tratată

- Adițional, medicamentele folosite pentru tratamentul maladiilor concomitente pot exacerba MG
- Cea mai severă complicație este afectarea mușchilor respiratori. Slăbiciunea poate fi atât de pronunțată încât să necesite ventilația mecanică urgentă a pacientului în secție specializată

### ***C.2.3.9. Supravegherea***

#### ***Caseta 18. Ghidul medicului pentru informarea pacientului [15]***

- 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
- 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, oboselei, 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. 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 corticosteroidelor (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, vîrstă, greutate, înălțime, nivelul de activitate, în special în cazul administrării corticosteroidelor (risc de creștere în greutate, ridicarea glicemiei, retenție de fluide). Suplimentare cu alimente bogate în calciu și kalium
- 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)
- Disponerea neîntreruptă, neinfluențată de timp și spațiu de o succintă informație despre patologie și schema detaliată de tratament administrată, care în cazul unei eventuale exacerbări/crize ar optimiza managementul personalului medical în abordarea acestei condiții medicale

*(Tabelul 4) Principii de îngrijire în dependență de clinică*

<b>Simptome</b>	<b>Rezultat preconizat</b>	<b>Măsuri de îngrijire</b>
Slăbiciune/oboseală musculară	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Menținerea forței, rezistenței musculare și nivelul de activitate</li><li>2. Demonstrarea tehnicilor de conservare a energiei</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Identificarea factorilor care cresc slăbiciunea/oboseala musculară</li><li>2. Repaus înainte de inițierea unei activități</li><li>3. Dezvoltarea tehnicilor de conservare a energiei și optimizarea activităților fizice</li><li>4. Ajustarea tratamentului în funcție de necesitățile activităților fizice</li></ol>
Dificultăți de vorbire	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Descreșterea frustrării apărute în comunicare</li><li>2. Folosirea altor metode alternative de comunicare</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Folosirea metodelor alternative de comunicare (gesticulații, scriere, carduri e.t.c)</li><li>2. Încurajarea pacientului de a vorbi mai rar și mai tare</li><li>3. Reducerea zgomotului de mediu (înconjurător)</li><li>4. Adresarea întrebărilor ce necesită răspunsuri scurte</li><li>5. Remarcarea indiciilor non-verbale</li><li>6. Consultarea unui logoped</li></ol>
Dificultăți de deglutiție	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Menținerea unei greutate optime</li><li>2. Profilaxia deshidratării</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Repaus înainte de alimentare</li><li>2. Folosirea alimentor ușor de mestecat, înghițit</li><li>3. Instructaj în privința unei igiene dentare meticuloase</li><li>4. Servirea mesei principale dimineața sau la peak-ul efectului anticolinesterazicelor</li><li>5. Revizuirea principiilor unei nutriții adecvate (alimente cu conținut scăzut de lipide, carbohidrați, restricție de Na, suplimentare cu alimente bogate în calciu și kaliu)</li></ol>
Risc crescut de aspirații	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Absența aspirației</li><li>2. Respirație adecvată</li><li>3. Radiografia pulmonară fără patologie</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Poziție verticală în timpul alimentării și administrării lichidelor</li><li>2. Încurajarea pacientului de a se alimenta/hidrata cu porții mici</li><li>3. Încurajarea pacientului de a se alimenta/hidrata lent</li><li>4. Servirea mesei principale dimineața, la peak-ul efectului anticolinesterazicelor sau după repaus</li></ol>

		5. În caz de suspexție de aspirație evaluarea respirației, efectuarea radiografiei pulmonare
Tulburări de respirație	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Absența tulburărilor de respirație</li> <li>2. Schimb de gaze adecvat</li> <li>3. Tuse spontană efectivă</li> <li>4. Testele funcției pulmonare normale</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evaluarea și documentarea statusului respirator, rată, ritm, zgomote respiratorii</li> <li>2. Evaluarea reflexului faringian și de tuse</li> <li>3. Evaluarea Capacității Vitale Forțate (CVF) (normal &gt;60 ml/kg) sau Forței de Inspirație Negative (NIF)(normal &gt;70 cm H<sub>2</sub>O</li> <li>4. Valori CVF &gt;1 l sau 15 ml/kg și NIF&lt;20 cm H<sub>2</sub>O sunt indicații pentru ventilare mecanică</li> <li>5. Administrarea oxigenului în caz de necesitate</li> </ol>
Tulburări afective legate de dificultatea de a duce un mod ordinar de viață	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Menținerea unei imagini, identități ce merită respect</li> <li>2. Demonstrarea strategiilor de adaptare la condiția medicală</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Încurajarea pacientului de a-și verbaliza temerile și insatisfacțiile legate de patologie</li> <li>2. Ascultarea atentă și cu compasiune</li> <li>3. Onestitate în ceea ce privește clinica, evoluția și prognosticul bolii</li> <li>4. Încurajarea pacientului de a efectua lucruri independente (cele care sunt capabile de a le efectua fără ajutor)</li> <li>5. Găsirea strategiilor de adaptare</li> <li>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</li> </ol>

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

<b>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</b>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic de familie certificat</li> <li>• asistentă medicală</li> <li>• laborant cu studii medii și/sau medic de laborator</li> </ul>
	<p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tonometru</li> <li>• fonendoscop</li> <li>• electrocardiograf</li> <li>• cântar</li> <li>• laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, glicemiei</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Agenții anticolinesterazici</li> <li>•Corticosteroizii</li> <li>•Imunosupresoare</li> </ul>
<b>D.2. Instituțiile consultativ-diagnostice</b>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurolog certificat</li> <li>• Asistente medicale</li> <li>• Medic de laborator</li> <li>• Laborant cu studii medii</li> <li>• Medic imagist/radiolog</li> <li>• Acces la consultațiile medicilor calificați: chirurg, endocrinolog, urolog, ginecolog, oncolog, traumatolog, reumatolog, hematolog, psihoterapeut</li> </ul>
	<p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tonometru</li> <li>• fonendoscop</li> <li>• electrocardiograf</li> <li>• radiograf</li> <li>• laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, glicemiei, creatininemiei, uremiei, bilirubinemiei, ALT, AST, fosfatazei alcaline</li> </ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Agenții anticolinesterazici</li> <li>•Corticosteroizii</li> <li>•Imunosupresoare</li> </ul>
<b>D.3. Secțiile de neurologie/ terapie ale spitalelor raionale</b>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurolog certificat</li> <li>• Medic de laborator</li> <li>• Laborant cu studii medii</li> <li>• Medic imagist/radiolog</li> <li>• Acces la consultațiile medicilor calificați: chirurg, endocrinolog, urolog, ginecolog, oncolog, traumatolog, reumatolog, hematolog, psihoterapeut</li> </ul>

	<p><b>Aparataj, utilaj :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tonometru</li> <li>• fonendoscop</li> <li>• electrocardiograf</li> <li>• radiograf</li> <li>• laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, glicemiei, creatininemiei, uremiei, bilirubinemiei, ALT, AST, fosfatazei alcaline, hormonilor tiroidieni</li> </ul> <p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agenții anticolinesterazici</li> <li>• Corticosteroizii</li> <li>• Imunosupresoare</li> </ul>
<p><b>D.4. Secțiile de neurologie ale spitalelor municipale/ republicane</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurolog certificat</li> <li>• Medic de laborator</li> <li>• Laborant cu studii medii</li> <li>• Medic imagist/radiolog</li> <li>• Acces la consultațiile medicilor calificați: chirurg, endocrinolog, urolog, ginecolog, oncolog, traumatolog, reumatolog, hematolog, psihoterapeut</li> </ul> <p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tonometru</li> <li>• fonendoscop</li> <li>• spirometru</li> <li>• dinamometru</li> <li>• electrocardiograf</li> <li>• cabinet radiologic</li> <li>• tomograf computerizat</li> <li>• rezonanță magnetică nucleară</li> <li>• laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, glicemiei, creatininemiei, uremiei, bilirubinemiei, ALT, AST, fosfatazei alcaline, hormonilor tiroidieni</li> </ul> <p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agenții anticolinesterazici</li> <li>• Corticosteroizii</li> <li>• Imunosupresoare</li> <li>• Plasmafareză</li> </ul>
<p><b>D.5. Secția specializată a INN</b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurolog certificat</li> <li>• Medic de laborator</li> <li>• Laborant cu studii medii</li> <li>• Medic imagist/radiolog</li> <li>• Acces la consultațiile medicilor calificați: chirurg, endocrinolog, urolog, ginecolog, oncolog, traumatolog, reumatolog, hematolog, psihoterapeut</li> </ul> <p><b>Aparataj, utilaj:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tonometru</li> <li>• fonendoscop</li> <li>• spirometru</li> <li>• dinamometru</li> <li>• electrocardiograf</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• cabinet radiologic</li><li>• tomograf computerizat</li><li>• rezonanță magnetică nucleară</li><li>• laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarului urinei, glicemiei, creatininemiei, uremiei, bilirubinemiei, ALT, AST, fosfatazei alcaline, hormonilor tiroidieni</li><li>• osteodensitometrie</li></ul>
	<p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>•Agenții anticolinesterazici</li><li>•Corticosteroizii</li><li>•Imunosupresoare</li><li>•Plasmafareză</li></ul>



### E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Majorarea numărului de pacienți primar depistați, cu diagnosticul cert de MG	1.1. 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, care se află sub supravegherea medicului de familie, pe parcursul ultimului an <b>Notă:</b> îmbunătățirea este menționată ca o creștere a ratei.
2.	A îmbunătăți screening-ul prezenței factorilor care exacerbează slăbiciunea și triggeri potențiali ai crizei miastenice	2.1. 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, de către medicul de familie, li s-a oferit orice informație privind factorii care exacerbează slăbiciunea și triggeri potențiali ai crizei miastenice, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul de pacienți cu diagnosticul MG, care se află sub supravegherea medicului de familie, pe parcursul ultimului an  <b>Notă:</b> îmbunătățirea este menționată ca o creștere a ratei.
3.	A ameliora procesul de diagnosticare cât mai precoce a crizei miastenice	3.1. 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 <b>Notă:</b> îmbunătățirea este menționată ca o creștere a ratei.
4.	Creșterea gradului de utilizare și respectare a planului de tratament conform schemei recomandate, dozarea efortului fizic, stilul de viață	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 adecvat patologiei	Numărul de pacienți care au fost informați cu privire la utilizarea și respectarea planului de tratament conform schemei, dozarea efortului fizic, educarea stilului de viață adecvat patologiei, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul de pacienți cu diagnosticul MG, care se află sub supravegherea medicului de familie, pe parcursul ultimului an <b>Notă:</b> îmbunătățirea este menționată ca o creștere a ratei.

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 <i>Miastenia gravis</i>	Numărul de pacienți care au efectuat tratament conform recomandărilor din protocolul național <i>Miastenia gravis</i> , pe parcursul ultimului an x 100	Numărul de pacienți cu diagnosticul MG, care se află sub supravegherea medicului de familie, pe parcursul ultimului an <b>Notă:</b> îmbunătățirea este menționată ca o creștere a ratei.
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 semnificative, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul de pacienți cu diagnosticul MG, care se află sub supravegherea medicului de familie, pe parcursul ultimului an <b>Notă:</b> îmbunătățirea este menționată ca o creștere a ratei.
7.	Creșterea gradului de utilizare a deciziilor colaborative pentru a permite pacienților să ia decizii informate cu privire la îngrijirea lor. Accent se va pune pe decizii comune legate de investigarea imagistică, abordul terapeutic și intervenția chirurgicală în cazul prezenței timomului	7.1. Ponderea pacienților cu diagnostic de MG, la care s-au luat decizii colaborative cu privire la referire la specialistul în patologia neuro-musculară 7.2. Ponderea pacienților, la care s-au luat decizii colaborative cu privire la investigația imagistică, abordul terapeutic și/sau intervenția chirurgicală	Numărul de pacienți cu diagnostic de MG, la care s-au luat decizii colaborative cu privire la referire la specialistul în patologia neuro-musculară, pe parcursul ultimului an x 100 Numărul de pacienți cu diagnostic de MG, care au luat decizii colaborative cu privire la investigația imagistică, abordul terapeutic și/sau intervenția chirurgicală, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul de pacienți cu diagnosticul de MG, care se află sub supravegherea medicului de familie, pe parcursul ultimului an <b>Notă:</b> îmbunătățirea este menționată ca o creștere a ratei.

**ANEXE**  
**Anexa1.**

**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 Încercare sau recurgitare nazală	Deglutiția imposibilă (testul nu se va efectua)	
Discursul la numărare de la 1 la 50 cu voce tare (debutul dizartriei)	Fară dizartrie la 50	Dizartia instalată la 30-49	Dizartia instalată la 10-29	Dizartia instalată la 9	
Extinderea brațului drept (90 grade), secunde	240	90-239	10-89	0-9	
Extinderea brațului stîng (90 grade), secunde	240	90-239	10-89	0-9	
Capacitatea vitală, % din valoarea estimată	80	65-79	50-64	<50	
Forța musculară a mîinii drepte, kgW					
Bărbați	45	15-44	5-14	0-4	
Femei	30	10-29	5-9	0-4	
Forța musculară a mîinii stîngi, 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 stîng (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 stîng (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 plamele în jos. În cazul în care pacientul prezintă probleme articulare și este dificil de a efectua, se renunța la testarea dată.
- La determinarea forței musculare a mîinilor va fi necesar dinamometrul

## Anexa 2.

### Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) – status postintervențional

<b>Remisie completă stabilă (CSR)</b>	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.
<b>Remisie farmacologică(PR)</b>	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.
<b>Manifestații minimale (MM)</b>	Pacientul nu prezintă nici un simptom sau limitări funcționale prezente în MG, dar are unele slăbiciune în timpul examinării unor mușchi. Această clasă recunoaște că unii pacienți care îndeplinesc altfel definiția CSR sau PR nu au slăbiciune, dar care este posibil de detectat numai prin examinare atentă
<b>MM-0</b>	Pacientul nu a primit nici un tratament specific MG timp de cel puțin [1 an].
<b>MM-1</b>	Pacientul continuă să primească o anumită formă de imunosupresie, dar nici un inhibitor de colinesteraza sau altă terapie simptomatică.
<b>MM-2</b>	Pacientul a primit inhibitori de colinesterază (<120mg pyridostigmina pe zi), timp de cel puțin [1 an].
<b>MM-3</b>	Pacientul a primit inhibitori de colinesteraza sau alt tratament simptomatic și o anumită formă de imunosupresie pe parcursul anului trecut.
<b>Modificarea statusului</b>	
<b>Îmbunătățit (I)</b>	O scădere 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 scădere specifică în scorul QMG.
<b>Nemodificat (U)</b>	Nici o scădere 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.
<b>Înrăutățit (W)</b>	O scădere 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.
<b>Exacerbare (E)</b>	Pacienții care au îndeplinit criteriile de CSR, PR, sau MM, dar ulterior au dezvoltat rezultatele clinice mai mari decât permise de aceste criterii.
<b>Moarte provocată de MG (D of MG)</b>	Pacienții care au murit de MG, de complicații ale terapiei MG, sau în termen de 30 de zile de la timentomia.

### Ghidul pacientului

Miastenia gravis este o afecțiune care cauzează slăbiciune anormală în anumiți mușchi.

Apare ca manifestare a unei probleme cu sistemul organismului de combatere a infecțiilor, numit "sistemul imunitar". Sistemul imunitar produce în mod normal proteine numite "anticorpi", care ajută la prevenirea infecțiilor. Cu toate acestea, la persoanele cu Miastenia gravis, sistemul imunitar face anticorpi care atacă conexiunea dintre nervi și mușchi din greșeală.

Simptomele miasteniei gravis includ slăbiciunea mușchilor ochiului, care face ca pleoapele să se închidă după efort prelungit, vedere încețoșată și/sau dublarea vederii, slăbiciunea mușchilor masticatori ce se manifestă prin dificultăți la mestecarea mâncării, slăbiciunea mușchilor mâinilor și picioarelor, și dificultăți de respirație.

Sunt necesare câteva teste pentru stabilirea diagnosticului de miastenia gravis, acestea includ: analiza de sânge pentru determinarea unor anticorpi, teste electrofiziologice care pot determina dacă se transmite anormal impulsul de la nerv la mușchi; teste imagistice Computer tomografie sau imagistică prin rezonanță magnetică a cutiei toracice pentru a detecta modificări în timus. Testul cu soluție de Prozerină este efectuat prin administrarea medicamentului subcutanat. Dacă medicamentul este eficient, atunci simptomele oculare și generale trebuie să se amelioreze.

Tratamentul consta în administrare de preparate care ameliorează slăbiciunea musculară, așa ca Piridostigmina. În unele cazuri sunt necesare medicamente direcționate asupra sistemului imunitar cum ar fi Prednisonul și Azatioprina. În perioadele de acutizare ale bolii benefice pot fi Imunoglobuline administrate intravenos și/sau plasmafereza. Uneori este necesară intervenția chirurgicală pentru înlăturarea timusului.

Multe medicament pot cauza o înrăutățire a pacienților ce suferă de miastenia gravis, din acest motiv, este recomandabilă adresarea la medic înainte de a începe oricare cură nouă de tratament.

## Anexa 4.

### Fișa standardizată de audit medical bazată pe criterii pentru Miastenia gravis

1. Denumirea IMSP evaluată prin audit		
	<i>(denumirea oficială)</i>	
2. Persoana responsabilă de completarea fișei		
	<i>(nume, prenume)</i>	
3. Data nașterii pacientului/ei		
	<i>(ZZ / LL /AAAA)</i>	
4. Sexul pacientului/ei	masculin=1, feminin=2	
5. Mediul de reședință	Urban=1, rural=2	
6. Numele medicului curant		
	<i>(nume, prenume)</i>	
Diagnosticul stabilit		
Data stabilirii diagnosticului		
	<i>(ZZ / LL /AAAA)</i>	
<b>Evaluare</b>		
<b>Utilizarea criteriilor clinice pentru stabilirea diagnosticului de miastenia gravis</b>	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
• Implicarea doar a mușchilor oculari	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
• Fatigabilitate patologică	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
• Testul Simpson	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
• Testarea reflexelor faringina și de vomă	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
<b>Determinarea factorilor potențiali ai exacerbării slăbiciunii musculare în MG și factorilor triggeri ai crizei miastenice, precum și stărilor de urgență</b>	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
<b>Clasificarea severității conform criteriilor MGFA</b>	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
• <b>Clasa I</b> Oricare slăbiciune musculară oculară		
• <b>Clasa II</b> Slăbiciune musculară ușoară care afectează alți mușchi decât cei oculari		
• <b>Clasa III</b> Slăbiciune musculară moderată care afectează alți mușchi decât cei oculari		
• <b>Clasa IV</b> Slăbiciune musculară severă care afectează alți mușchi decât cei oculari		
• <b>Clasa V</b> Definită ca intubare, cu sau fără ventilație mecanică, exceptând situația intubării postoperatorii de rutină.		
<b>Utilizarea probelor clinice pentru diagnostic</b>	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
• Proba cu prozerină (Neostigmine methylsulfate)	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
• Examenul electrofiziologic	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
• Testarea anticorpilor anti-AchR și/sau anti-MuSK	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
• CT și RMN al mediastinului	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	

<b>Diagnostic diferențiat</b>		
Utilizarea metodelor paraclinice și de laborator pentru excluderea cauzelor pentru fatigabilitate patologică	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
Examenul electrofiziologic	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
Puncția lombară	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
Examenul imagistic	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
Proba cu prozerină	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
<b>Tratament cronic</b>		
Elaborarea unui plan individualizat de tratament	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
Utilizarea conform indicațiilor a claselor principale de medicamente	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
Instruirea pacientului să administreze medicația conform orarului prestabilit	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
Instruirea pacientului să monitorizeze consumul de medicamente	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
<b>Managementul pacientului</b>		
A fost suspectată Miastenia Gravis la nivel de asistență medicală primară ( medic de familie)?	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
A fost suspectată Miastenia Gravis la nivel de asistență medicală secundară ( neurolog de sector)?	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
A beneficiat pacientul de consultația specialistului în afecțiunii neuromusculare	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
Utilizarea criteriilor pentru spitalizare	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
<b>Suport informațional</b>		
Explicarea și emiterea pacientului a informației referitor la patologie (prospecte informative etc...)	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	

### **Bibliografie:**

1. Aarli JA, Stefansson K, Marton LS, Wollmann RL. Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. Clin Exp Immunol 1990; 82: 284–288
2. Abel M, Eisenkraft JB. Anesthetic Implications of Myasthenia Gravis. The Mountsinai Journal of Medicine 2002; 1-2(69): 31-37
3. Brainin M, Barnes M, Baron JC et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. Eur J Neurol 2004; 11: 577–581
4. Corneci D, Droc G, Ionescu D, Azamfirei L, Tomescu D , Panea C et al. Terapia intensivă și managementul anestetic la pacientul cu miastenia gravis. Recomandări în Anestezie, Terapie Intensivă și Medicină de Urgență. 2011: 33-47
5. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, 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, 15: 893–908
6. Feasby T, Banwell B, Benstead T, et al. Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Neurologic Conditions. Transfusion Medicine Reviews 2007; 2(21): S57-S107
7. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Plasma exchange for generalised myasthenia gravis. Cochrane Neuromuscular Disease Group. Cochrane Database of

- Systematic Reviews 2002; 4
8. Gavriliuc P., Lisnic V., Gavriliuc M. Actualități în miastenia gravis. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale, Vol. 2 (47) 2015, p 33-39. Categoria B. ISSN 1857-0011
  9. Gilhus NE, Nacu A., Andersen JB, Owe JF. Myasthenia gravis and risk for comorbidity; *Eur J Neurol.* 2015 Jan; 22(1):17-23.doi: 10.1111/ene.12599 E pub 2014 Oct 30
  10. Godoy D A, Jardim Vaz de Mello L, Masotti L, Di Napoli M. The myasthenic patient in crisis: an update of the management in Neurointensive Care Unit. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71(9-A):627-639
  11. Hilton-Jones D. When the patient fails to respond to treatment: myasthenia gravis. *Pract Neurol.* 2007 Nov;7(6):405-11
  12. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD005224
  13. 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
  14. Jaretzki A. Thymectomy for myasthenia gravis: analysis of controversies-patient management. *Neurologist* 2003; 9:77-92.
  15. James F. Howard Jr. (Myasthenia gravis foundation of America) *Myasthenia gravis: a manual for health care provider.* 2008. ISBN 0981888305
  16. Lacomis D. Myasthenic crisis. *Neurocrit Care* 2005;03:189-194
  17. Maddison P, Newsom-Davis J. Treatment for Lambert- Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD003279
  18. Mantegazza R, Bonanno S, Camera G, Antozzi C. Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2011;7 151–160
  19. Marinelli WA, Leatherman JW. Neuromuscular diseases leading to respiratory failure. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH. *Principles of critical care*, 3rd ed McGraw-Hill, New York 2005, p. 1027-1029
  20. Meriggioli MN, Ciafaloni E, Al-Hayk KA et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an analysis of efficacy, safety, and tolerability. *Neurology* 2003; 61: 1438–1440
  21. Nacu A, Andersen JB, Lisnic V, Owe FO, Gilhus NE. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis – a review. *Autoimmunity* 2015;48(6):362-8 Epub 2015 Apr 27
  22. Ressler B, Hallebach G, Kalischewski P, Baumann I, Schauer J, Spengler CM. The effect of respiratory muscle endurance training in patients with myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 385–391.
  23. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders.: 2010 EFNS European Journal of Neurology
  24. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M , Leite I , Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists’ management guidelines. *Pract Neurol* 2015;15:199–206
  25. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, et al. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 682–690
  26. Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nat Rev*



Immunol 2002; 2: 797–804

27. Wilkins K, Bulkley G. Thymectomy in the integrated management of miastenia gravis. *Adv Surg* 1999; 32:105-133
28. Wirtz PW, Willcox N, van der Slik AR, et al. HLA and smoking in prediction and prognosis of small cell lung cancer in autoimmune Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neuroimmunol* 2005; 159: 230–237