

Timectomia, opțiune terapeutică în miastenia gravis

Miastenia gravis este o boală autoimună caracterizată prin oboseală excesivă a musculaturii striate, cu caracter fluctuant, secundară blocării receptorilor de acetilcolină de către anticorpi circulanti. Este parte a unui grup de boli mediate imun ce afectează diverse componente ale sinapsii neuromusculare, alături de sindromul miastenienic Lambert-Eaton (în care sunt sintetizați anticorpi anticanale de calciu voltaj-dependente) și neuromiotonia sau sindromul Isaacs (caracterizat prin hiperexcitabilitate nervoasă periferică, cauzată de anticorpi anticanale de potasiu voltaj-dependente) (fig. 1).

Prevalența bolii în Europa și SUA este de aproximativ 20 de cazuri la 100.000 de

Fatigabilitatea este un element clinic cheie în recunoașterea acestei afecțiuni. La examenul neurologic, aceasta poate fi pusă ușor în evidență rugând pacientul să privească repetat în sus sau să efectueze anumite exerciții, precum ridicări de brațe sau genuflexiuni. Reflexele osteotendinoase sunt întotdeauna normale și nu există tulburări de sensibilitate.

Diagnosticul miasteniei gravis se bazează pe o anamneză riguroasă și pe examenul clinic neurologic, cât și pe anumite teste clinice, paraclinice și de laborator. Testele clinice se pot efectua și la patul pacientului, acestea fiind „testul cu gheață” și testul diagnostic cu inhibitor de acetilcolinesterază (edrofiniu sau neostigmină). Testul cu

la stimularea nervoasă repetitivă, și anume decrementul amplitudinii potențialului de acțiune muscular după cinci-așe stimuli seriate cu o frecvență de 3 Hz. Decrementul dispăre la administrarea de neostigmină sau edrofiniu (fig. 2). Testul are o sensibilitate de 80% pentru detectarea miasteniei generalizate și de 50% pentru miastenia oculară. Pentru a crește sensibilitatea diagnostică se poate efectua un examen electromiografic de fibră musculară unică (single-fiber EMG), care pune în evidență fenomenul „jitter” (aspect „tremurat” cauzat de variabilitatea intervalului între stimulare și depolarizare a unei singure fibre musculare sau a două fibre ce aparțin aceleiași unități motorii – sensibilitate >90%).

Investigațiile imagistice, precum tomografia computerizată sau imagistica prin rezonanță magnetică, joacă un rol important în măsurarea dimensiunilor timusului și diagnosticarea unei patologii tumorale ale acestuia, dar stabilesc și impactul asupra organelor din jur. Majoritatea pacienților miastenici care prezintă anticorpi antireceptor de acetilcolină asociază și o patologie a timusului, circa 65% prezentând hiperplazie timică, iar 10%, timom. Patologia timică este importantă de diagnosticat, întrucât de cele mai multe ori boala se ameliorează sau chiar dispăre după timectomie.

Un alt aspect important în diagnosticul și managementul miasteniei îl reprezintă probele ventilatorii, efectuate înainte și după administrarea de neostigmină sau edrofiniu, cu rol în depistarea unui eventual deficit la nivelul mușchilor inspiratori, precum și în evaluarea funcției tiroidiene, întrucât miastenia gravis se asociază frecvent cu distrofia tiroidiană, iar aceasta poate agrava sindromul miastenienic.

Tratamentul miasteniei poate fi simptomatic (inhibitori de acetilcolinesterază), „de salvare” (schimb plasmatic și imunoglobuline administrate intravenos), imunomodulator cronic (corticosteroizi, imunopresoare) și chirurgical (timectomie prin sternotomie sau endoscopică).

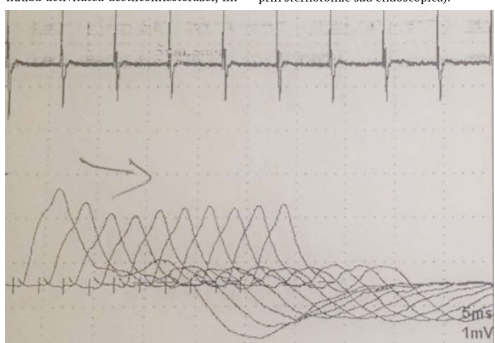


Figura 2. Decrementul miastenienic la stimuli

gheață se folosește pentru formele clinice oculare ale miasteniei gravis și se realizează prin aplicarea unei comprese cu gheață pe pleoapa afectată timp de circa două minute, un test pozitiv constând în ridicarea cu minimum 2 mm a pleoapei. Acest fapt este explicat prin faptul că temperatura scăzută inhibă activitatea acetilcolinesterazei, împieducând astfel degradarea acetilcolinei de la nivelul fantei sinaptice. Pentru testul cu neostigmină (se utilizează fiole de 1 ml, 0,5mg/ml) se injectează una-două fiole intramuscular, iar după 20-30 minute se poate observa o ameliorare a simptomatologiei (remiterea ptotei palpebrale, normalizarea oculomotoricității, creșterea forței musculare la nivelul membrelor). Un test pozitiv prezintă sensibilitate diagnostică înaltă, de aproximativ 90%.

Anticorpii antireceptor de acetilcolină sunt prezenți la circa 85% din pacienții cu miastenie, doza acestora având o sensibilitate de 80-90% pentru detectarea miasteniei gravis generalizate. Dintre pacienții seronegativi, aproximativ 40% prezintă anticorpi anti-MuSK (tirozin-kinaza specifică mușchului), ceilalți prezentând fie anticorpi cu afinitate scăzută, nedetectabili prin metode standard, fie alte tipuri de anticorpi îndreptați împotriva unor proteine musculare, precum titina, receptorii rianodini etc.

Studiile electrofiziologice joacă un rol major în diagnosticul miasteniei, întrucât pun în evidență un element patognomonic

Tratamentul simptomatic constă în administrarea de inhibitori de acetilcolinesterază pe os, medicamentul de elecție fiind piridostigmina (comprimate de 60 mg), administrată în doze cuprinse între 120-600 mg/zi, în trei-case prize, în funcție de răspunsul individual la tratament. Reacțiile adverse care pot apărea sunt cele muscarinice (bradicardie, sincopă, mioză,

grețură, crampe abdominale, diaree) sau nicotinică (crampe, fasciculații musculare). Pentru contracararea reacțiilor adverse muscarinice se poate administra propanolol (15 mg de trei ori pe zi), drotafină, loperamid. Pentru reacțiile adverse severe cauzate de supradoză se administrează atropină.

În acțiune, motiv pentru care tratamentul trebuie suprapus inițial corticoterapiei.

Timectomia este indicată în cazul timuselor (indiferent de gradul de severitate a bolii), la toți pacienții cu vârsta sub 60 de ani cu forme generalizate de boală, care prezintă anticorpi antireceptor de acetilcolină, aceasta prezentând o rată de

Miastenia gravis forma oculară	Miastenia gravis forma generalizată
Oftalmopatia tiroidiană (boala Basedow-Graves)	Scleroză laterală amiotrofică
Oftalmoplegia externă cronică progresivă	Sindromul Lambert-Eaton
Distrofia miotonică și distrofia oculofaringeană	Forma Miller-Fisher și forma faringo-cervicobrahială a sindromului Guillain-Barré (poliradiculonevrită acută)
Patologia bulbară (tumori paraselare, anevrisme) și pareze izolate de nervi cranieni	Botulism Miastenia indusă de penicilamină Sindrom miastenienic congenital

Diagnosticul diferențial al miasteniei gravis

Dacă răspunsul clinic nu este satisfăcător, se adaugă corticoterapia, preferându-se inițial doze mici (10 mg prednisol sau 8 mg metilprednisolol), pentru a evita exacerbările bolii, care apar la circa jumătate din pacienți.

remisiune de aproximativ 34% și o rată de ameliorare de circa 52%.

Netratată, miastenia gravis are o evoluție variabilă, inițial cu fluctuații ale simptomatologiei, perioade de exacerbare și

Clasa de medicament	Exemple
Antibiotice	aminoglicozide, macrolide, peniciline, tetraciline, fluorhinolone (cu precauție)
Antihipertensive și antiaritmice	beta-blocante, blocante ale canalelor de calciu, procainamidă, chinidină
Antiepileptice	barbiturice, fenitoină
Psihoactive	antidepresive triciclice, haloperidol, benzodiazepine
Altele	substanțe anestezice (curare), magneziu, penicilamină, levotiroxină

Tabela 1. Medicamente de evitat în miastenia gravis

mătate din pacienți dacă se administrează doze mari de glucocorticoizi. Astfel, se administrează inițial 10-20 mg prednisol și se va crește doza cu 10 mg săptămânal, până la ameliorarea semnificativă a simptomatologiei. Ulterior se încearcă scăderea progresivă, lentă, a dozelor sau instituirea unui regim alternativ de administrare, pentru a evita complicațiile pe termen lung ale tratamentului cortizonic (hipertensiune arterială, creștere în greutate, hiperglicemie, osteoporoză, ulcer gastroduodenal, necroză aseptică de cap femural, episoade psihotice etc.).

Agentele imunosupresoare (azatioprina, micofenolat mofetil, ciclosporina A, ciclofosfamidă, metotrexat) prezintă avantajul

ameliorare, dar spre final cu tendință de agravare progresivă și prezența continuă a simptomatologiei miastenienice, ulterior cu instalarea insuficienței respiratorii și exitus. Exacerbările pot fi declanșate de infecții, intervenții chirurgicale, stres, căldură excesivă, sarcină, hipertiroidie, dezechilibre electrolitice și unele medicamente. Este important de menționat că anumite grupe de medicamente pot declanșa sau pot agrava o exacerbare a simptomatologiei, astfel încât acești agenți terapeutici trebuie evitați la pacienții care suferă de miastenia gravis (tabelul 1).

Agravările apar frecvent în primii ani de boală, cele foarte severe, fiind numite „crize miastenice”. Factorul de confuzie în conduita terapeutică a acestei boli constă în faptul că aceste crize miastenice au un tablou clinic foarte asemănător celui determinat de excesul de medicație anticolinesterazică, așa-numita „criză colinergică”. Este foarte important să se facă distincția între aceste două entități, întrucât, cu excepția faptului că ambele necesită suport ventilator, conduita terapeutică este diferită (în „criza miastenică” se administrează anticolinesteraze, imunoglobuline intravenoase sau se efectuează schimb plasmatic, în timp ce în „criza colinergică” se reduce medicația anticolinesterazică și se administrează bronhodilatatoare anticolinergice și atropină) (tabelul 2).

Dr. Oana ARAMĂ,
medic rezident neurolog,
Spitalul Clinic Colentina, București,
dr. Sanda Maria NICA,
medic primar neurolog,
Spitalul Clinic Colentina București,
șef de lucrări UMF „Carol Davila” București

Criza miastenică	Criza colinergică
Insuficiență respiratorie	Insuficiență respiratorie
Tahicardie	Bradycardie
Midriază	Mioză
Slăbiciune musculară	Slăbiciune musculară + fasciculații
Dizartrie	Diaforeză
Disfagie	Hipersalivație
Tuse inefficientă	Incontinență urinară
Paloare	Tenesme, diaree
Ptoză palpebrală	Hipersecreție bronșică
Anxietate	Bronhospasm
Sindrom confuzional	Anxietate

Tabela 2. Diagnosticul diferențial al crizei miastenice

scăderii dozelor de cortizon, diminuând riscurile pe termen lung ale corticoterapiei, însă au dezavantajul de a intra foarte greu

Stabilirea diagnosticului de certitudine în tumorile de sinus maxilar

Cele mai frecvente tumori de sinus maxilar sunt: carcinosul scuamos, carcinosul adenoid cistoid și adenocarcinosul. Există trei metode de tratament: chirurgical (maxilectomie parțială, maxilectomie totală, maxilectomie totală cu exenterație orbitală), radioterapie și chimioterapie. Clasificarea TNM a tumorilor de sinus maxilar este următoarea: T1 cu localizare la nivelul mucoasei; T2 cu eroziune și distrucție osoasă la nivelul palatului dur și a nealtului nazal mediu, peretele median sinus maxilar; T3 cu afectarea sinusului etmoid, podeaua și peretele median al orbitei, peretele posterior al sinusului maxilar, fosa pterigoidă; T4a – tumora cuprinde sinusul sfenoid și frontal, procesul cribros, fosa infraorbitală, procesele pterigoidale, obrazul și orbita anterior; T4b cuprinde nazofaringele, divulsul, apexul orbitei, nervii cranieni (altă decât V2), fosa craniană medie, creierul și dura mater. Extensia la nivelul ganglionilor limfatici: N1 semnifică prezența unui ganglion unic ipsilateral sub 5 cm; N2a, un ganglion unic ipsilateral cu dimensiuni între 5 și 6 cm; N2b, ganglion ipsilateral multipli sub 6 cm; N2c, ganglion bilateral sau contralateral sub 6 cm; N3, ganglionii mai mari de 6 cm. M – prezența metastazelor: Mx metastazele nu pot fi delatate; M0 nu există metastaze la distanță; M1 există metastaze la distanță.

Un pacient în vârstă de 62 ani s-a prezentat la cabinetul ORL al Spitalului Municipal Roșiori de Vede, la sfârșitul anului trecut, pentru un referat medical, având diagnosticul de tumoră de sinus maxilar operat. Ca simptomatologie, pacientul a prezentat epistaxis repetitiv și dureri dentare. Examenul computer tomografic (CT) efectuat a decelat o masă tisulară cu dimensiuni de 36x30 mm, ce stabiliza și distindea sinusul maxilar drept, cu osteoliza peretelui lateral și extensie extrasinusală (vezi fig.).

Pacientul s-a adresat Compartimentului de chirurgie oro-maxilo-facială la Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca (dr. Onișor Florin), unde s-a efectuat hemirezecția maxilarului drept superior (peretele median al sinusului maxilar drept și al cornetului nazal inferior drept, cu trimitere pentru examen histopatologic a piesei de rezecție, rezultatul fiind carcinos scuamos neobstrinat dezvoltat pe fondul unui papilom invertit – LOVOPn, pT1-NxM0, la nivelul mucoasei fiind prezente arii de metaplasie scuamoasă și zone de carcinos in situ). Nu a fost indicată radioterapia.

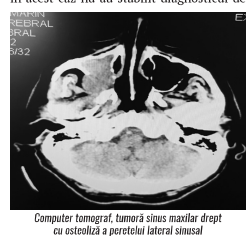
Examenul histopatologic preoperator pusese diagnosticul de papilom Scheiderian invertit cu leziuni de displazie severă/carcinos in situ – neoplazie intraepitelială scuamoasă grad 3 (SIN3). Examenul histopatologic este completat de teste imunohistochemice: p63, CK7, p16, p53, ki67, toate pozitive, compatibile cu diagnosticul de papilom Scheiderian invertit cu leziuni de displazie severă/carcinos in situ – neoplazie intraepitelială scuamoasă de grad 3 (SIN3).

La o lună postoperator s-a efectuat examenul de imagistică prin rezonanță magnetică (RMN) cu substanță de contrast, care nu a evidențiat recidivă tumorală, investigație imagistică completată ulterior cu PET-CT și CT gât, torace și abdomen.

De asemenea, s-a efectuat genotiparea HPV din salivă, cu rezultat negativ, și pentru ADN-HPV cu risc crescut – oncogenele 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82, și pentru cele cu risc scăzut – oncogenele 6, 11, 42, 43, 54, 57, 70, 72, 90.

Deși examenul histopatologic și cel imunohistochemic au stabilit diagnosticul de papilom Scheiderian (o tumoră benignă cu evoluție imprevizibilă), diagnosticul

de certitudine a fost stabilit după rezecție, și anume carcinos. În concluzie, biopsia și testele imunohistochemice efectuate inițial în acest caz nu au stabilit diagnosticul de



Computer tomograf, tumoră sinus maxilar drept cu osteoliza a peretelui lateral sinusul

certitudine. Rapiditatea efectuării intervenției a stopat extensia tumorală, iar diagnosticul diferențial al tumorii de sinus maxilar este realizat în primul rând cu papilomul Scheiderian.

Diagnosticul tumorilor de sinus maxilar presupun următoarele investigații: CT, PET-CT, RMN. Chirurgul ORL și BMF (cuco-maxilo-facial) își dispută supremația pentru intervenția chirurgicală. Clasificarea TNM este uneori dificilă, motiv pentru care tumorile se clasifică, după locul de origine, în tumori de supra, mezo și infrastructură.

Dr. Veronica Iuliana PANDURU,
medic specialist ORL,
Spitalul Caritas Roșiori de Vede

Bibliografie
Behrbohm H et al. Ear, Nose, and Throat Diseases, Thieme, 3rd edition, 2009, p. 226

SASO, cea mai frecventă fomă de apnee în somn

În cursul nopții, la anumite persoane poate să apară oprirea respirației pentru o scurtă perioadă, urmată de sforăit. Somnolența diurnă, sforăitul, fatigabilitatea, migrenele, scăderea capacității de concentrare, iritabilitatea, depresia, transpirațiile nocturne, scăderea libidoului reprezintă semne clasice ale sindromului de apnee în somn de tip obstructiv (SASO). Această patologie poate să apară la bărbați și femei de orice vârstă, poate afecta și copiii, însă cel mai frecvent apare la: bărbați de vârstă medie și obezi – care au circumferința gâtului peste 42 cm, amigdale sau limba mărită, poziționarea anormală a mandibulei sau maxilarului –, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, persoanele cu istoric familial pozitiv de SASO, consumatorii de alcool și fumători cronici.

SASO este o tulburare de somn care implică întreruperea sau scăderea semnificativă a fluxului de aer în prezența efortului de respirație. Este cea mai frecventă formă de apnee în somn și se caracterizează prin episoade recurente de oprire a căilor respiratorii superioare în timpul somnului.

Aceste episoade sunt asociate cu desaturarea ale oxihemoglobinei și treziri recurente. Pentru conturarea diagnosticului, medicul folosește chestionarul Epworth. În funcție de rezultatul acestuia, poate fi necesar ca pacientul să petreacă o noapte într-un laborator de somnologie pentru a fi monitorizate: fluxul de aer, nivelul de oxigen din sânge, respirația, activitatea electrică a creierului, mișcările ochilor, ritmul cardiac, activitatea musculară. Studiul urmărește de câte ori a fost afectată respirația în timpul somnului.

Opțiunile posibile de tratament includ: scăderea în greutate, reducerea consumului de alcool, somnifere și tutun, evitarea dormitului pe spate, spray-uri nazale de congestionalitate, tratament medicamentos sau utilizarea aparatelor de tip CPAP (continuous positive airway pressure) sau BiPAP (bilevel positive airway pressure).

Dr. Petru-Emil MUNTEAN,
medic specialist pneumolog