

TERAPIE INTENSIVĂ ȘI MANAGEMENT ANESTEZIC LA PACIENTUL CU MIASTENIA GRAVIS

Dan Corneci*, Gabriela Droc**, Daniela Ionescu***,
Leonard Azamfirei****, Dana Tomescu**, Cristina Panea*****,
Cristina Corneci*****, Rely Manolescu*, Silviu Negoită*,
Mădălina Duțu*

Miastenia gravis (MG) este cea mai des întâlnită și cunoscută afecțiune neuro-musculară (prevalență în populația vestică de 1:20000, incidență 50-140: 1 milion) (1,2), fiind o afecțiune debilitantă cronică în care este perturbată transmisia neuro-musculară prin mecanism autoimun la nivelul post-sinaptic al joncțiunii neuro-musculare. Simptomatologia este dominată de slăbiciune și oboseală musculară cu evoluție fluctuantă (perioade de remisie și exacerbări). Mortalitatea ridicată din trecut a fost practic depășită de terapiile avansate din prezent și de colaborarea dintre neurolog, intensivist și chirurg. Specialitatea de anestezie și terapie intensivă se întâlnește cu pacientul cu miastenie gravis în câteva situații particulare: exacerbarea simptomatologiei (criza miastenică, criza colinergică), tratamentul complicațiilor terapiei imunosupresoare și perioperator, cel mai des cu ocazia timentomiei, dar și pentru alte intervenții chirurgicale. Practic, ventilația mecanică este tratamentul principal aplicat de intensivist până la remisia simptomelor, dar și alte tipuri de tratament indicate de neurolog sau chirurg implică medicul intensivist: plasmafereza, tratamentul suportiv al pacientului ventilat mecanic, nutriția artificială, terapia factorilor precipitanți (frecvent infecții), anestezia generală pentru intervențiile chirurgicale.

* Clinica ATI, Spitalul Universitar de Urgență Elias, UMF București

** Institutul Clinic Fundeni, UMF București

*** UMF Cluj-Napoca

**** UMF Târgu Mureș

***** Clinica de Neurologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias, UMF București

***** Institutul Clinic de Endocrinologie „CI Parhon” București

Elaborarea unui protocol de abordare a miasteniei gravis în cadrul specialității de terapie intensivă și în sala de operație sub egida Societății Române de Anestezie și Terapie Intensivă (SRATI) nu se putea efectua fără o colaborare strânsă în primul rând cu specialitatea de neurologie. De asemenea, grupul de lucru SRATI a ținut cont de punctul de vedere al specialității de neurologie prin consultarea ghidurilor elaborate de societățile europeană și americană de neurologie, adoptând nivelele de recomandare ale acestora. Astfel, EFNS a grupat evidențele în patru clase (I-IV), iar nivelele de recomandare de la A la C. Evidențe din clasa IV, dar cu consens din partea experților s-a constituit în recomandare „good practice point”. Consultarea Cochrane Database referitor la evidențele recente privind o serie de terapii utilizate pentru pacientul cu miastenia gravis a fost utilă elaborării acestui material.

Patogenie

Anticorpilor anti-receptori de acetilcolină sunt cauza bolii în 85 % din cazuri (la 15% din pacienți nu sunt decelați Ac anti AchR). Anticorpilor circulanți reacționează cu receptorii de acetilcolină de la nivelul membranei musculare postsinaptice și îi blochează sau accelerează degradarea lor. Rezultă potențiale de acțiune la nivelul plăcii neuro-musculare de amplitudine mai mică, ceea ce se reflectă clinic în forța musculară scăzută. 70-80% din receptorii de acetilcolină pot fi astfel pierduți ceea ce explică oboseala musculară și sensibilitatea mare la curarele nedepolarizante la acești pacienți (3).

În 20-50% din cazuri se decelează anticorpi pentru alte antigene sinaptice: aprox. 30% din pacienții cu miastenie generalizată au anticorpi „muscle-specific tyrosine kinase” – MuSK și dezvoltă o formă mai severă de boală (4). De asemenea, s-a constatat în 15% din cazuri o asociere între simptomatologia miasteniei gravis și timom împreună cu prezența anticorpilor antifibră musculară striată (anti receptori de titină și rianodină). Restul pacienților prezintă doar hiperplazie timică (60-70%) sau timus normal sau chiar atrofie (3,5,6).

Tablou clinic, clasificare

Slăbiciunea musculară caracteristică bolii este limitată în 15% din cazuri la musculatura extraoculară – ptoză palpebrală, diplopie (miastenia gravis oculară), restul de 85% din pacienți dezvoltând o formă generalizată cu severitate maximă la aproximativ 3 ani de la debut. Forma bulbară se manifestă prin pareză facială, disartrie și disfagie. Afectarea musculaturii membrelor este de obicei proximală și poate fi localizată sau generalizată. Slăbiciunea musculară bulbară și respiratorie se asociază cu riscul de a dezvolta pneu-

monie de aspirație și criză miastenică. În general, nu este afectată musculatura netedă și cardiacă și nici funcția cognitivă, dar este posibilă apariția miocarditei asociată cu fibrilație atrială, blocuri, cardiomiopatie (3).

Alte afecțiuni autoimune se pot asocia cu miastenia gravis (hipertiroidism 10% din cazuri, artrită reumatoidă, polimiozită, lupus eritematos). Infecția reprezintă un factor precipitant important de agravare a simptomatologiei și internare a pacientului în secția de terapie intensivă, elementele obiective fiind insuficiența respiratorie și incapacitatea de a îndepărta secrețiile oro-faringiene și traheale.

Pentru o mai bună raportare clinică și evaluare a datelor rezultate din studiile clinice miastenia gravis a fost clasificată/gradată inițial de Osserman și colab. în 4 grade (scală utilizată uneori și în prezent) (Tabel nr. 1).

Tabel nr. 1. *Clasificarea clinică a miasteniei gravis (adaptat după Osserman) (7)*

Clasa	Manifestări clinice
I IA	Miastenie oculară (teste electrofiziologice negative pentru alte grupe musculare) Miastenie oculară fără simptomatologie periferică, dar cu EMG periferică pozitivă
II IIA IIB	Miastenie generalizată fără afectarea musculaturii respiratorii Formă ușoară Formă moderată
III	Miastenie acută fulminantă – debut rapid cu afectare severă bulbară și periferică și prinderea musculaturii respiratorii (progresie în 6 luni)
IV	Miastenie severă tardivă – MG severă care se dezvoltă la 2 ani de la debutul simptomelor cu progresie graduală sau rapidă

Myasthenia Gravis Foundation of America a elaborat cea mai recentă și completă gradare a severității bolii (8). Clasa I se referă la forma oculară, în timp ce orice prindere a musculaturii axiale, a membrelor sau oro-faringiană plasează bolnavul în una din clasele II-V. Fiecare din clasele II-V poate fi „a” sau „b”, în ultima variantă pacientul avînd o afectare predominantă a musculaturii oro-faringiene sau respiratorii. Clasa V cuprinde pacienții care necesită intubație oro-traheală, cu sau fără ventilație mecanică, excepție făcînd pacienții aflați în perioada postoperatorie. Prezența sondei gastrice pentru nutriție artificială fără a fi necesară intubația oro-traheală plasează pacientul în clasa IVb (Tabel nr. 2) (8).

Tabel nr. 2. Clasificarea clinică a miasteniei gravis (adaptare după Myasthenia Gravis Foundation of America) (8)

Clasa I	Slăbiciune numai a musculaturii oculare
Clasa II	IIa: predominant a musculaturii axiale și/sau a membrelor IIb: predominant oro-faringiană și/sau respiratorie
Clasa III	Slăbiciune musculară moderată a altor grupe musculare; afectare variabilă a musculaturii oculare IIIa: predominant a musculaturii axiale și/sau a membrelor IIIb: predominant oro-faringiană și/sau respiratorie
Clasa IV	Slăbiciune musculară severă a altor grupe musculare; afectare variabilă a musculaturii oculare IVa: predominant a musculaturii axiale și/sau a membrelor IVb: predominant oro-faringiană și/sau respiratorie
Clasa V	Intubație oro-traheală, cu sau fără ventilație mecanică asociată

Criza miastenică constă în apariția de semne și simptome de insuficiență respiratorie acută asociate cu imposibilitatea eliminării secrețiilor traheale și oro-faringiene. Aproximativ 20% din pacienții cu miastenia gravis dezvoltă criză miastenică cu insuficiență respiratorie care necesită ventilație mecanică (4,9). Utilizarea musculaturii respiratorii accesorii, testele de spirometrie și observarea apariției oboselii musculare sunt indicatori mai utili decât modificările tardive ale gazelor sanguine.

Criza colinergică se poate suprapune crizei miastenice și este rezultatul supradozajului de inhibitori de colinesterază care creează un exces de acetilcolină la nivelul receptorilor nicotiniici și muscarinici. Se manifestă prin agravarea slăbiciunii musculare, fasciculații musculare (bloc depolarizant) și simptome muscarinice: lăcrimare și salivație excesive, mioză, crampe abdominale, greață și vărsături, diaree, diaforesis (9). Diferențierea de criza miastenică se poate realiza prin testul cu Tensilon sau prin examinarea pupilelor (midriază în criza miastenică și mioză în criza colinergică) (7).

În general evoluția bolii este fluctuantă. Factori precipitanți ai deteriorării clinice sunt considerați a fi infecția (cel mai frecvent pulmonară), diselectrolitemiile, tireotoxicoza, hipotiroidismul, sarcina, stresul emoțional, criza colinergică, intervenția chirurgicală, întreruperea bruscă a terapiei imunosupresoare, tratamentul cu corticosteroizi, alte tipuri de droguri. Anumite droguri exacerbează simptomatologia și trebuie evitate: antibiotice (aminoglicozide, ciprofloxacina, clindamicină, colistin, tetraciline, trimetoprim / sulfame tozazol), relaxante musculare, chloroquine, chinidină, blocați de calciu, beta-blocante, procaină, xilină, lithium, fenitoină, penicilamină, alfa-interferon.

Diagnosticul pozitiv este apanajul neurologului, anestezistul putând fi pus în situația de a lua în considerare acest diagnostic necunoscut până la momentul respectiv atunci când un pacient nu poate fi sevrat de ventilator după o intervenție chirurgicală necomplicată.

Suspiciunea clinică de miastenie gravis se confirmă prin câteva teste paraclinice și examene de laborator. În *testul cu inhibitori de colinesterază* cel mai des se utilizează edrofoniu, 4-10 mg iv, efect în 1 minut și persistența ameliorării simptomatologiei aprox. 10 min. Mai rar se utilizează neostigmina, inhibitor de colinesterază cu durată mai lungă, 1,5 mg iv (0,04 mg/kg la copii) precedat de 0,5 mg atropină. *Titul de anticorpi circulanți* este util diagnosticului pozitiv, dar nu se corelează cu severitatea bolii și cu răspunsul la tratament. *Studiul electromiografic* trebuie să identifice o scădere de cel puțin 10-15% a amplitudinii potențialului muscular măsurat după exercițiu sau stimulare repetitivă de nerv periferic. *Examinarea imagistică* este o etapă obligatorie pentru a identifica eventuala hiperplazie timică sau timomul.

Tratamentul miasteniei gravis

Măsuri generale

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

Monitorizarea respiratorie clinică și gazometria arterială trebuie să identifice precoce momentul intubației traheale. Se va acorda o atenție deosebită toaletei respiratorii (aspirație, atropină). 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. Spre deosebire de bronhopneumopatia cronică acutizată nu există o evidență clară a validității metodei la aceasta categorie de pacienți (10). 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. Un suport ventilator parțial este de cele mai multe ori suficient, pacienții având „driving” ventilator. După o scurtă perioadă inițială de hiperventilație anxietatea va diminua și ventilația va fi mai ușor de realizat. De menționat că plămânul unui pacient miastenic este normal, excepția fiind doar situația în care o pneumopatie este cauza decompensării ventilatorii a pacientului. Ventilația se va efectua protectiv cu volume mici-medii și frecvențe normale pentru obținerea unei gazometrii optime și al unui confort al pacientului. Nu există studii care să dovedească superiorita-

tea ventilației în volum sau în presiune a acestor pacienți. Este de remarcă că ei tolerează foarte bine ventilația mecanică, sedarea lor în timpul zilei nefiind practic necesară.

Tratamentul simptomatic

Criza miastenica a beneficiat mulți ani de terapia cu inhibitori de colinesterază iv (neostigmină), iar perioada intercritică a beneficiat de administrarea po de piridostigmină (60 mg/zi). Și alte droguri au fost utilizate ca tratament simptomatic, dar cu rezultate mai slabe (Tabel nr. 3) (5). Piridostigmina (Mestinon) este drogul anticolinesterazic cel mai larg utilizat: debutul efectului la 30 min., efect maxim la 2 ore, durată de acțiune 3-6 ore, doze maxime 120 mg la 3 ore.

În prezent majoritatea pacienților pot fi controlați cu terapie imunosupresoare (corticosteroizi ca terapie unică sau asociată cu alte imunosupresoare) și doar o mică parte din pacienți necesită administrarea adjuvantă de anticolinesterazice. Altfel, inhibitorii de colinesterază sunt suficienți pe termen lung doar în formele ușoare, stabile ale bolii (4).

Tabel nr. 3. *Tratamentul simptomatic al miasteniei gravis (5)*

	Clasa de evidență	Nivel (grad) de recomandare EFSN
Neostigmină (Miostin) Piridostigmină (Mestinon)	IV	„good practice point” C - piridostigmina preferată efedrinei la pacientul simptomatic
3,4-diaminopiridină	Contraindicație la pacienții juvenili - III	C - Miastenie congenitală
Efedrina	Eficiență mai mică și efecte adverse mai mari decât piridostigmina - III	

Pacientul cu criză miastenică aflat în tratament cronic cu anticolinesterazice necesită în primul rând eliminarea posibilității existenței unei crize colinergice. În situația în care se confirmă acest diagnostic se recomandă întreruperea anticolinesterazicului 24 de ore și reluarea cu jumătate din doza anterioară (1). Ulterior doza de colinesterazic se va stabili în funcție de simptomatologie.

60 mg piridostigmină po = 2 mg piridostigmină iv = 0,5 mg neostigmină metilsulfat iv = 0,7-1 neostigmină im

Imunoterapia

Studiile privind tratamentul imunosupresiv adresat producției de anticorpi și efectelor lor sunt insuficiente. Evidențele sugerează că fiecare subtip imunologic de miastenie gravis ar putea fi asociat cu un anumit fenotip clinic și patologie timică, ceea ce ar presupune o individualizare a tratamentului imunologic.

Pacienții cu timom sau cu anticorpi prezenți anti-titin și anti RyR dezvoltă forme severe de boală (clasă de evidență III) și necesită tratamente mai agresive (nivel de recomandare C) (5).

A. Plasmafereza

Tehnica efectuată prin filtrare („plasma exchange”) sau separare (centrifugare) poate oferi intervalul necesar inițierii altor metode de tratament în cazul unei crize miastenice. Deși este o metodă invazivă și grevată de riscuri (nu poate fi utilizată ca metodă terapeutică de lungă durată) poate determina o ameliorare a simptomatologiei la 48 de ore de la inițiere. Detaliile tehnice includ: înlocuirea a 50 ml/kg plasmă per ședință (60-70 % din volumul plasmatic total), aprox. 3 ore/ședință, 3-7 ședințe la interval de 1-2 zile. Volumul de plasmă filtrat va fi înlocuit cu cantități echivalente de ser fiziologic și albumină 5% sau plasmă proaspătă congelată, suplimentat cu calciu, potasiu și magneziu (1).

Metoda este recomandată ca tratament de scurtă durată în cazurile severe și în perioada preoperatorie (nivel de recomandare B). Efectele pozitive ale metodei pot fi identificate în prima săptămână după terapie și au o remanență de 1-3 luni.

Academia Americană de Neurologie consideră că nu sunt suficiente evidențe pentru a utiliza plasmafereza atât pentru pregătirea preoperatorie, cât și pentru criza miastenică (11,12). Este evident (clasa I-II) că plasmafereza nu este utilă ca tratament de lungă durată pentru menținerea imunosupresiei și nici nu are efect cumulativ pe termen lung cu terapia imunosupresoare (nivel de evidență B) (5).

Imunoadsorbtia pare să aibă o eficiență asemănătoare plasmaferezei și nu necesită substituție proteică, dar studiile sunt insuficiente.

B. Imunoglobulinele iv

Administrarea de imunoglobuline intravenos este o metodă alternativă pentru pacienții cu status cardiovascular modificat la care plasmafereza este contraindicată. Eficiența este comparabilă cu a plasmaferezei, efectul este maximal în a doua săptămână după tratament și persistă câteva săptămâni (1).

Imunoglobulinele reprezintă un tratament eficient pentru exacerbările miasteniei gravis și ca tratament de scurtă durată pentru formele severe

(nivel de recomandare A).(6,13). Imunoglobulinele par să fie utile în formele severe de boală, eficiența în formele ușoară și moderată stabilă fiind redusă (clasa de evidență I). De asemenea, în formele moderate de boală nu sunt evidențe pentru superioritatea imunoglobulinelor în comparație cu corticosteroizii (14). Nu s-au dovedit eficiente ca tratament de menținere de lungă durată, fie ca terapie unică, fie în asociere cu imunosupresoare.

Administrarea de imunoglobuline iv s-a utilizat cu rezultate bune la pacienți în faza acută a bolii (clasa de evidență IV), pregătire pentru intervenție chirurgicală (pacienți cu slăbiciune musculară severă, simptome bulbare, funcție respiratorie afectată, timom), la gravida cu exacerbări sau înainte de naștere, la miastenia neonatală sau ca adjuvant al terapiei imunosupresoare de lungă durată, dar evidențele sunt insuficiente. Grupul de consens canadian (6) recomandă ca opțiune stabilizarea pacientului cu imunoglobuline înainte de o intervenție chirurgicală și administrarea acestora în MG severă neonatală. Eficiența metodei este asemănătoare cu a plasmaferezei, dar are efecte adverse mai mici (clasa de evidență I, nivel de recomandare A) (5). Plasmafereza pare să fie indicată ca primă metodă de tratament rapid și eficient în criza miastenică, rămânând ca imunoglobulinele să fie rezervate cazurilor refractare (13).

Nu sunt diferențe între doza de 2 g/kg/2 zile (ameliorare a simptomatologiei în 3-6 zile) și doza de 1 g/kg/1 zi (13,15). Grupul de consens canadian recomandă administrarea dozei de 2 g/kg într-un interval de 2-5 zile (uzual se administrează 400 mg/zi timp de 5 zile) (1,6).

C. Corticosteroizii

Prednisolonul este recomandat de EFSN ca prim drog imunosupresiv în miastenia gravis (clasă de evidență IV, „good practice point”), preferabil în asociere cu bifosfonat (clasă de evidență IV) și antiacide, rezultatele fiind remisiune sau ameliorare în 70-80% din cazuri. Doza inițială de 10-25 mg ajunge progresiv la 60-80 mg, iar după remisiune (de obicei la 4-16 săptămâni) se reduce la doza minimă eficientă.

Evidențe limitate rezultate din trialurile randomizate nu arată diferențe semnificative între terapia cu corticosteroizi și azatioprină sau imunoglobuline iv (16).

D. Tímectomia

Tímectomia este indicată în tratamentul miasteniei gravis atunci când s-a demonstrat că la originea ei este un timon sau în caz de leziuni chistice tímice. Utilizarea ei ca măsură terapeutică sistematică în cursul evoluției bolii naște încă controverse. (17,18). În prezent nu există criterii standardizate pentru tímectomie atât în ceea ce privește indicația în cursul evoluției bolii cu alegerea momentului optim, cât și în ceea ce privește tehnica chirurgi-

cală. Nivel B de recomandare privind indicația de timentomie o au pacienții cu miastenie generalizată și anticorpi antireceptori de acetilcolină. Indicația este controversată la pacienții fără anticorpi antireceptori de acetilcolină decelabili și este contraindicată la pacienții cu anticorpi MuSK. Excepție face miastenia gravis generalizată cu debut precoce și fără anticorpi decelabili la care este indicată timentomia în primul an de la debut (5).

În cazul pacienților cu timom indicația este de timentomie indiferent de severitatea bolii, după stabilizarea prealabilă a pacientului. Prognosticul depinde de precocitatea intervenției și de cât de completă este rezecția tumorală. Pentru pacienții cu MG și fără timom Academia Americană de Neurologie concluzionează că nu poate fi stabilită pe baza studiilor efectuate până acum o corelație între ameliorarea evoluției pacienților și timentomie fără a ține cont și de celelalte condiții asociate pacientului. Astfel, recomandarea de timentomie la acești pacienți este doar o opțiune pentru a crește probabilitatea de remisiune sau ameliorare (clasa de evidență II) (19).

Există puține studii care să evalueze beneficiile pe termen lung ale timentomiei. Un astfel de studiu publicat de Bachmann în 2009 în Surgery (20) pe un număr total de 175 de pacienți urmăriți aproape o decadă, arată că rata complicațiilor în evoluția bolii este identică la pacienții timentomizați față de cei cu tratament farmacologic conservator. Complicațiile la care se referă sunt apariția crizelor miastenice și nevoia de plasmafereză. Autorul înregistrează diferențe semnificative însă, când urmărește îmbunătățirea simptomelor clinice și remisiunea, care sunt mult mai bune în cazul pacienților timentomizați.

Pregătirea preoperatorie a pacienților este importantă, timentomia 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). Alegerea momentului optim operator implică medicul anestezist în perspectiva construirii unei strategii anesteziice și de susținere postoperatorie.

Abordul mediastinului anterior se poate face deschis prin sternotomie sau pot fi alese tehnici minim-invazive precum cea toracoscopică sau robotică. VATS („video assisted thoracoscopic surgery”) precum și chirurgia robotică permit scăderea duratei de spitalizare și a complicațiilor postoperatorii (21). Superioritatea unei anumite tehnici chirurgicale pentru timentomie (toracoscopic, prin sternotomie sau transcervical) nu poate fi dovedită deoarece rezultatele apar în luni-ani, se utilizează concomitent și terapie imunosupresoare și nu sunt trialuri randomizate (clasă de evidență III).

În cazul timentomiei toracoscopice intubația trebuie să fie selectivă utili-

zând o sondă cu dublu lumen astfel încât în timpul intervenției chirurgicale să fie posibilă ventilația pe un singur plămân. Intervenția chirurgicală se poate realiza prin colabarea completă a unui plămân, de obicei stângul, sau cu o echipă chirurgicală antrenată, folosind presiuni mici de insuflație, se pot ventila ambii plămâni.

E. Alte terapii imunosupresoare (5,22,23)

Pentru pacienții care au indicație de imunosupresie de lungă durată azatioprina are nivel de recomandare **A** în asociere cu corticosteroizi. Pacienții intoleranți sau neresponsivi la azatioprină pot beneficia de terapia cu ciclosporină sau mycophenolate mofetil (clasă de evidență **III**, nivel de recomandare **B**). Methotrexatul se utilizează în cazuri selecționate, iar ciclofosfamida doar în cazurile neresponsive la imunosupresoarele menționate (nivel de recomandare **B**). Tacrolimusul și anticorpul anti-antigene leucocitare sunt alte tipuri de terapii imunosupresoare.

Tabel nr. 4. *Tratamentul MG (modificat după Gold²³)*

Tratament de fond	Anticolinesteraze (piridostigmina) Glucocorticoizi
Tratament imunosupresor	Azatioprina Ciclosporina A
Tratamente „off label” (insuficient validate – rezervate cazurilor ce nu raspund la terapia clasică imunosupresoare)	Micofenolat mofetil Metotrexat Ciclofosfamida Tacrolimus Rituximab
Tratamente imunomodulatoare (rezervate în general crizelor miastenice ce nu răspund la alte forme terapeutice)	IgG Plasmaferenza
Tratament chirurgical	Timectomia

Consideratii anestezeice

Pacientul cu miastenia gravis se poate afla în situația unei intervenții chirurgicale cu anestezie generală/regională cu ocazia timectomiei, 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. Rareori miastenia gravis în sine poate fi motiv de amânare a intervenției chirurgicale, metodele moderne de tratament și anestezie permițând parcurgerea acestei etape cu morbiditate și mortalitate minime.

Pregătirea preoperatorie

Aceasta presupune o atentă evaluare preoperatorie a statusului bolii de către neurolog, membru activ al echipei ce va efectua intervenția. Evaluarea funcției pulmonare și identificarea unor factori precipitanți incipienti sau potențiali vor fi efectuate cu atenție.

Afectarea bulbară sau respiratorie impune reevaluarea tratamentului și optimizarea simptomatologiei bolii. Va fi continuată schema de tratament anterioară dacă statusul bolii este corespunzător, chiar cu o ușoară creștere perioperatorie a dozei de corticosteroizi. Dacă steroizii nu erau incluși în schema de tratament a pacientului se va evita inițierea acestora perioperator ținând cont de riscul potențial infecțios al acestora. Anticolinesterazicele vor fi întrerupte în ziua intervenției chirurgicale pentru riscul de creștere a secrețiilor traheale (1), dar și pentru riscul de dezunire a anastomozelor (24). Medicația anticolinesterazică va fi reluată odată cu reluarea alimentației orale. Pacientul cu miastenie generalizată la care riscul întreruperii anticolinesterazicului este mare poate beneficia perioperator de administrare intravenoasă continuă de anticolinesterazic. În acest caz se va ține cont că inhibarea colinesterazei plasmatică poate prelungi efectul succinilcolinei și al anestezicelor locale tip ester (24).

În ameliorarea statusului preoperator sau tratarea exacerbărilor postoperatorii s-au dovedit utile plasmafereza (capacitate vitală sub 2 L) și administrarea de imunoglobuline cu precizările enunțate anterior.

Pacientul cu formă bulbară sau respiratorie are un risc crescut de aspirație pulmonară perioperatorie, fiind recomandată premedicația cu anti-H₂ și metoclopramid (studiile sunt insuficiente) (24) și evitarea în premedicație a opioizilor și benzodiazepinelor pentru riscul de depresie respiratorie.

În general, premedicația se face cu o substanță anxiolitică, cei mai mulți autori recomandând evitarea benzodiazepinelor din cauza efectului depresor respirator. O alternativă ar fi clonidina în doze mici care realizează numai anxioliză și nu are efecte cardiovasculare (25).

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. În cazul anesteziei inhalatorii combinate nu sunt argumente în favoarea utilizării preferențiale pentru nici unul din anestezicele halogenate (1). Mo-

nitorizarea TOF este utilă, existând o corelație între concentrația agentului inhalator și raportul T4/T1 (7).

Anestezia totală intravenoasă (TIVA) are dezavantajul instabilității hemodinamice la vârstnici și a depresiei respiratorii postoperatorii la pacienții miastenici, dar utilizarea propofolului și a remifentanilului permite administrarea cu succes a TIVA la pacientul miastenic. Sunt autori care consideră TIVA cu propofol-remifentanyl ca metodă de elecție pentru pacienții cu miastenia gravis întrucât nu necesită administrarea de curară și nu are dezavantajul slăbiciunii musculare pe care o poate induce anestezia inhalatorie (26,27,28,29,30).

Anestezia regională este o opțiune de preferat la pacientul cu miastenie. Se va ține cont că tratamentul cu anticolinesterazice poate prelungi efectul anestezicelor locale tip ester. Anestezia epidurală este recomandată în mod particular în abordul transsternal pentru timectomie și la gravide, mai ales că acestea prezintă o scădere a forței musculare în ultimul trimestru de sarcină și în perioada postpartum. Nou-născutul poate prezenta în primele 1-3 săptămâni semnele unei miastenii tranzitorii datorată transferului transplacentar de anticorpi și care pot impune temporar suport ventilator.

Dacă intervenția chirurgicală nu o impune în mod particular curarele vor fi evitate. Succinilcolina are efecte variabile și imprevizibile: posibilă rezistență la dozele uzuale, bloc de faza a II-a sau efect prelungit. În situația secvenței de inducție rapidă dozele pentru intubația traheală sunt cele uzuale sau mai mari (1,5-2 mg/Kg), întrucât aceste doze care reprezintă de 3-5 ori DE95 pentru un pacient normal înseamnă de 2 ori DE95 la pacientul miastenic (DE95=0,8 vs 0,3 mg/kgc) (2,3,7). Sensibilitatea la curarele nedepolarizante este mare, astfel încât se recomandă ca în situațiile în care acestea nu pot fi evitate să se utilizeze curare cu durată scurtă de acțiune (mivacurium, cisatracurium). Sensibilitatea la curarele nedepolarizante este descrisă și la pacienții care prezentau doar simptome oculare, la cei în remisiune sau la cei cu forme subclinice, nediagnosticsate de miastenie (2). Anticolinesterazicele prelungesc acțiunea succinilcolinei, iar steroizii prelungesc acțiunea curarelor de tip steroid (ex. vecuroniu) (3,24). Plasmafereza preoperatorie reduce nivelele plasmatiche de colinesterază ceea ce determină prelungirea efectului succinilcolinei (7).

Blocul neuro-muscular va fi obligatoriu monitorizat cu ajutorul unui stimulator de nerv periferic. Trebuie reținut că deși potența relaxantelor nedepolarizante este mare la pacientul cu miastenia gravis, durata de acțiune pentru curarele cu acțiune intermediară nu este prelungită proporțional, astfel încât reversia lor la sfârșitul intervenției chirurgicale este posibilă. Dozele de curară nedepolarizantă vor fi reduse la 1/2-1/3 (chiar 10-25%)

din doza uzuală și pot fi chiar eliminate în cazul utilizării anesteziilor inhalatorii (2,3). Blocul rezidual de la finalul intervenției va fi antagonizat prin titrarea anticolinesterazicului în prezența monitorizării neuro-musculare. Sugammadex reprezintă o variantă sigură de antagonizare a blocului intens și profund indus de rocuroniu (7).

Funcția respiratorie va fi atent evaluată înaintea detubării. De altfel, antagonizarea blocului rezidual la sfârșitul intervenției este controversată, unii practicieni preferând recuperarea spontană și detubarea când sunt îndepliniți parametrii clinici și paraclinici (2). 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 piridostigmină), boli pulmonare asociate (BPOC), PIP $< - 25$ cm H₂O, capacitate vitală < 4 ml/kg (3,24). Aceste criterii au aplicabilitate limitată în abordul transcervical al timusului (3).

Antibioprofilaxia sau, după caz, antibioterapia pot pune probleme. Este clar stabilit că aminoglicozidele alterează transmisia neuromusculară și pot produce slabiciune musculară semnificativă clinic. Utilizarea lor la această categorie de bolnavi trebuie evitată (31).

Recuperarea postoperatorie se corelează cu statusul preoperator, o condiție bună a pacientului preoperator fiind argumentul pentru o recuperare fără complicații. Orice alterare postoperatorie a statusului clinic trebuie legată de un factor precipitant care trebuie identificat și corectat. Sensibilitatea la anticolinesterazice după timentomie este crescută, recomandat fiind să se reia administrarea acestora la jumătate din doza preoperatorie. Administrarea iv continuă de anticolinesterazic până la reluarea tranzitului poate fi o metodă utilă (1).

Pacientul cu miastenia gravis are un prognostic foarte bun și speranță de viață aproape normală în contextul terapiei actuale cu steroizi, imunosupresoare și timentomie precoce. Managementul corect al factorilor precipitanți și al insuficienței respiratorii până la remisiunea simptomelor, precum și abordarea actului anestezic în contextul particular al patologiei bolnavului a redus la minimum morbiditatea și mortalitatea pacienților cu miastenie gravis.

Bibliografie:

1. Long RR. Myasthenia gravis in the ICU. In Irwin RS, Rippe JM: *Intensive Care Medicine* 6th ed, 2008 Lippincott Williams & Wilkins, p. 2016-2021.
2. Abel M, Eisenkraft JB. Anesthetic Implications of Myasthenia Gravis. *The Mountsinai Journal of Medicine* 2002; 1-2(69): 31-37.
3. Schwartz JJ. Skin and Musculoskeletal Diseases. In: Hines RL, Marschall KE, *Stoelting's Anesthesia and Co-Existing Disease*, 5th ed., 2008 Churchill Livingstone.
4. Valenstein E, Musulin M. Neuromuscular disorders. In: Gabrielli A, Layon AJ, Yu M. *Civetta, Taylor, & Kirby's Critical Care*, 4th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009, p.2235-37.
5. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. EFNS GUIDELINES. *European Journal of Neurology* 2010: 1331-1468.
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. Neustein SM, Eisenkraft JB, Cohen E. Anesthesia for Thoracic Surgery In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC. *Clinical Anesthesia*, 6th Edition, 2009 Lippincott Williams & Wilkins, p.1065-1068.
8. Wolfe GI, Barohn RJ. Myasthenia Gravis: Classification and Outcome Measurements. In: Kaminski HJ. *Myasthenia Gravis and Related Disorders*, 2nd ed 2009, Humana Press, St. Louis, p. 293-294.
9. Juel VC, Bleck TP. Neuromuscular disorders in the ICU. In: Fink MP, Abraham E, Vincent J-L, Kochanek PM, *Textbook of Critical Care*, 5th ed, Elsevier Inc 2005, p. 367-376.
10. Ganesan R, Watts KD, Lestrud S. Noninvasive Mechanical Ventilation, *Clinical Pediatric Emergency Medicine* 2007; 3 (8): 139-144.
11. *** American Academy of Neurology Guidelines. Plasmapheresis. www.aan.com
12. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Plasma exchange for generalised myasthenia gravis. Cochrane Neuro-muscular Disease Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; 4.
13. 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.
14. 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.
15. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Neuro-muscular Disease Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 1.
16. Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Cochrane Neuromuscular Disease Group 2005.
17. Jaretzki A. Thymectomy for myasthenia gravis: analysis of controversies-patient management. *Neurologist* 2003; 9:77-92.
18. Wilkins K, Bulkley G. Thymectomy in the integrated management of miastenia gravis. *Adv Surg* 1999; 32:105-133.
19. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55(1):7-15.
20. Bachmann K, Burkhardt D, Schreiter I, et al. Thymectomy is more effective than conservative treatment for myasthenia gravis regarding outcome and clinical improvement. *Surgery* 2009; 145:392-398.
21. Loscertales J, Ayarra Jarne J, Congregado M, et al. Video-assisted thoracoscopic thymectomy for the treatment of myasthenia gravis. *Arch Bronconeumol* 2004; 40:409-413.
22. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. Cochrane Neuromuscular Disease Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; 4.
23. Gold R, Schneider-Gold C. Current and future standards in treatment of myasthenia gravis. *Neurotherapeutics* 2008; 5:535-541.
24. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Anesthesia for patients with neuromuscular disease. In: *Clinical Anesthesiology*, 4th edition, McGraw-Hill Companies 2006.
25. Kingler W, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Complications of anesthesia in neuromuscular disorders. *Neuromuscular Disorders* 2005; 15:195-206.
26. Lorimer M, Hall R. Remifentanyl and propofol total intravenous anaesthesia for thymectomy in myasthenia gravis. *Anaesth Intensive Care* 1998; 26:210 -2.
27. Mekis D, Kamenik M. Remifentanyl and high thoracic epidural anaesthesia: a successful combination for patients with myasthenia gravis undergoing transsternal thymectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22:397- 8.
28. Lam S, Slater RM. Total intravenous anaesthesia for oculoplastic surgery in a patient with myasthenia

- gravis without high-dependency care. *Anaesthesia* 2003; 58:720 –1.
29. Fodale V, Pratico C, Piana F, et al. Propofol and remifentanil without muscle relaxants in a patient with myasthenia gravis for emergency surgery. *Can J Anaesth* 2003; 50:1083– 1084.
 30. Ng JM. Total Intravenous Anesthesia with Propofol and Remifentanil for Video-Assisted Thoracoscopic Thymectomy in Patients with Myasthenia Gravis. *Anesth Analg* 2006; 103(1): 256-257.
 31. Jamal BT, Herb K. Perioperative management of patients with myasthenia gravis: prevention, recognition and treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* 2009; 107:612-615.