

MIASTENIA ȘI AFECȚIUNI ALE JONCȚIUNII NEUROMUSCULARE ÎN COPILĂRIE: ASPECTE CLINICE ȘI TERAPEUTICE

Doina Pleșca, D. Dragomir***

REZUMAT

Autorii prezintă date moderne referitoare la aspectele epidemiologice, etiopatogenice, clinice și terapeutice ale afecțiunilor joncțiunii neuromusculare. În continuare sunt prezentate principalele entități clinice regăsite în practica pediatrică și anume miastenia gravis tranzitorie neonatală și sindroamele miastenice congenitale și familiale.

Sunt menționate principalele măsuri terapeutice care se recomandă în terapia acestui grup de afecțiuni.

Cuvinte cheie: miastenia gravis, afecțiuni ale joncțiunii neuromotorii, copil

ABSTRACT

Myasthenia and disorders of the neuromuscular junction in childhood

The authors present the most important aspects about epidemiology, etiopathology, clinical and therapeutical features of the disorders of the neuromuscular junction.

The authors present the most important disorders in childhood: autoimmune myasthenia gravis, transient neonatal myasthenia and congenital and familial myasthenia.

Authors mention about the most important aims of treatment to improve neuromuscular transmission.

Key words: myasthenia gravis, disorders of the neuromuscular junction, child

Bolile joncțiunii neuromusculare se caracterizează din punct de vedere clinic printr-un deficit motor și fatigabilitate a musculaturii scheletice. În cadrul acestui grup sunt incluse boli autoimune (miastenia gravis, sindromul Eaton-Lambert). Mai multe sindroame miastenice congenitale și variate tipuri de "blocaje" neuromusculare produse de medicamente, toxice sau alți factori exogeni.

1. Miastenia gravis

Este o boală cronică ce se caracterizează printr-un defect al transmiterii neuromusculare produs de un blocaj sinaptic mediat de anticorpi orientați împotriva receptorilor de acetilcolină. Se manifestă clinic prin oboseală musculară la efort susținut, cu revenire la normal după repaus. Miastenia copilului reprezintă 10% din totalul cazurilor de tulburări ale transmiterii nervoase la nivelul joncțiunii neuromusculare. Aproximativ 75% din cazuri apar între 10 și 15 ani. Există o predispoziție a bolii la sexul feminin.

1.1. Etiopatogenie

Miastenia gravis este caracterizată printr-o diminuare a numărului de receptori de acetilcolină disponibili pe membrana postsinaptică musculară. Creșterea pliurilor postsinaptice sunt aplatizate sau "simplificate". Aceste anomalii antrenează o eficacitate diminuată a transmisiei neuromusculare. Astfel, în ciuda unei eliberări normale de acetilcolină, potențialele postsinaptice sunt de talie redusă și nu ajung să declanșeze potențiale de acțiune musculară. Insuficiența transmiterii influxului nervos într-un număr important de joncțiuni neuromusculare duce la slăbiciunea contracției musculare.

Cantitatea de acetilcolină eliberată de fiecare impuls scade

în mod normal în timpul unei activități repetitive (fenomen denumit epuizare presinaptică). La pacientul miastenic, eficacitatea diminuată a transmisiei neuromusculare asociate unei epuizări fiziologice antrenează activarea unui număr din ce în ce mai mic de fibre musculare și deci crește slăbiciunea sau oboseala miastenică.

Anomaliile neuromusculare din miastenia gravis sunt induse de un răspuns autoimun mediat de anticorpii antireceptori de acetilcolină (Ac anti-Rach) specifici.

Acești anticorpi reduc numărul de receptori disponibili în joncțiunile neuromusculare prin trei mecanisme:

- distrucția membranei postsinaptice musculare ca urmare a acțiunii complementului activat de anticorpi;
- accelerarea procesului de distrugere a receptorilor de acetilcolină ca urmare a cuplajului lor încrucișat urmat de o endocitoză accelerată;
- blocajul situsurilor active ale receptorilor de acetilcolina de către anticorpi.

Mecanismele care stau la originea răspunsului autoimun și persistența sa în miastenia gravis nu sunt pe deplin elucidate. S-a demonstrat că există o suspiciune genetică pentru bolile autoimune și implicit pentru miastenia gravis, controlată de trei tipuri de gene: gene situate în regiunea HLA, care codifică terenul autoimun; gene care controlează recunoașterea autoantigenelor; gene care controlează expresia receptorului la nivelul organului sensibilizat. Timusul pare să joace un rol important în acest proces autoimun. El este anormal la aproximativ 75% din pacienți; la aproximativ 65% dintre ei timusul este "hiperplazic" cu prezența centrilor germinativi activi, în timp ce 10% au tumori timice (timoame). Celulele pseudomusculare ale timusului (celulele mioide) care exprimă pe suprafața lor receptori de acetilcolină, pot servi drept sursă de autoantigene și pot declanșa reacția

* Dr. Doina Pleșca - Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Copii "Dr. Victor Gomoiu", București

** Prof. dr. Dimitrie Dragomir - Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Copii "Dr. Victor Gomoiu", București

autoimună în interiorul timusului.

Pacienții cu miastenien gravis pot asocia și alte boli autoimune cum ar fi: diabet, ACJ, LES, boli ale tiroidei, iar 5% dintre copii miastenici pot asocia afecțiuni maligne (Ichiki et al. 1992).

1.2. Manifestări clinice

Simptomatologia clinică apare după vârsta de 1 an, de obicei în a doua copilărie, afectând cu predilecție sexul feminin (Oosterhuis et al 1989). Primele semne sunt ptoza palpebrală (adesea mai marcată de o parte), diplegia facială, paralizia velopalatină și faringiană cu tulburări de deglutiție, pareza mușchilor masticatori. În evoluție, tulburările se pot extinde la mușchii gâtului, trunchiului și extremităților. Aspectul copilului este caracteristic: capul aruncat pe spate pentru ca să se poată adapta ptozei palpebrale, fața imobilă, trăsăturile șterse și buzele căzute (fig. 1).

Mișcările active se execută normal, însă epuizarea forței musculare este așa de rapidă, încât după repetarea de mai multe ori a contracțiilor musculare, bolnavul nu mai poate face nici un fel de mișcare și deficitul motor îmbracă aspectul unei adevărate pareze.

Nu există atrofii musculare, nici fibrilații musculare. Reflexele osteotendinoase și cutanate sunt normale; nu există tulburări de sensibilitate și nici sfîcteriene. Nu se constată tulburări psihice.

1.3. Investigații paraclinice

Diagnosticul de miastenien gravis juvenilă poate să fie confirmat prin trei tipuri de investigații:

Testul la medicamente anticolinesterazice. Medicamentele care inhibă enzima acetilcolinesterază permit acetilcolinei să acționeze în mod repetat pe un număr limitat de receptori de acetilcolină, ceea ce antrenează o ameliorare a forței mușchilor miastenici. Edrophonium chloride (Tensilon) este cel mai utilizat drog, datorită acțiunii sale rapide (30 s) și de scurtă durată. Efectul la edrophonium trebuie să fie evaluat după criterii obiective. Examinatorul trebuie să aibă în vedere una sau mai multe grupe musculare deficitare și să evalueze obiectiv forța acestora. Criteriile obișnuite sunt slăbiciunea mușchilor extraorbitari, a tulburărilor de vorbire sau timpul în care pacientul este capabil să mențină brațele în antepulsie. O doză inițială de 1-2 mg de edrophonium se administrează intravenos. Dacă există o ameliorare certă, testul este considerat pozitiv. Dacă nu există nici o schimbare, pacientul va primi suplimentar 1 până la 8 mg (în funcție de vârstă) de edrophonium intravenos. Doza este administrată în două etape deoarece pot apărea efecte adverse: greață, diaree, hipersalivație, fasciculații și rar sincopă. Dacă aceste simptome devin alarmante, se va injecta atropină (0,4 mg) pentru a neutraliza efectele muscarinice ale edrophoniului.



Fig. 1. Miastenien gravis la un copil de 3 ani

- ptoza palpebrală asimetrică, gură deschisă, facies inexpressiv
- dispariția completă a anomaliilor după administrarea de Tensilon

(reprodus după Aicardi J., 1998)

Teste fals pozitive pot surveni la anumiți pacienți afectați de alte boli neurologice cum este scleroza laterală amiotrofică. Există de asemenea teste fals negative și neinterpretabile (Sommer et al., 1997) În aceste situații este preferabil să se utilizeze un test la neostigmină (0,04 mg/kg), medicament care are un timp de acțiune mai lung și care poate fi administrat pe cale orală. Acest test permite mai mult timp pentru a evalua în detaliu forța musculară.

Electromiograma este o altă metodă utilă pentru confirmarea diagnosticului. Proba stimulării repetitive a nervilor periferiei (EMG sub stimulare) arată o diminuare a amplitudinii potențialelor evocate la stimulări de 3 cicli/s și 30 cicli/s. Epuizarea poate dura câteva minute, timp în care dacă se face o nouă stimulare cu 3 cicli/sec, se constată descreșterea foarte rapidă a amplitudinii răspunsului. Normalizarea EMG-ului după administrarea de edrophonium arată o corectare a anomaliilor existente. EMG este necesară pentru a aprecia extensia bolii.

Prezența anticorpilor orientați împotriva receptorilor de acetilcolină (Ac anti R-Ach) s-a demonstrat la aproximativ 60-80% din copiii cu miastenien gravis. Uneori acești anticorpi nu sunt detectați. Această situație corespunde cazurilor care au o afectare strict oculară, la cei în remisiune sau la cei cu simptomatologie severă.

Conducerea nervoasă motorie și senzitivă este normală. Biopsia musculară nu este recomandată la pacienții cu miastenien.

1.4. Principii de tratament

Conduita terapeutică constă din măsuri de ordin general și măsuri specifice. Familia trebuie informată asupra riscului care derivă din utilizarea unor medicamente care au un efect agravant pentru simptomatologia preexistentă. Astfel vor fi evitate unele antibiotice (aminoglicozide, colistin, polimixină etc.), anti epileptice de tipul trimetadionei, carbamazepinei, benzodiazepinelor și difenilhidantoiniei, medicamente cu acțiune cardiovasculară (chinidina, derivați de procainamidă, β blocați etc.), D-penicilamina, magneziu, deantrolen.

Anestezia generală va fi atent monitorizată, evitându-se

curarizantele (pot fi utilizate cele cu molecule nedepolarizante și cu degradare rapidă). Supravegherea postanestezie se va face într-un serviciu de terapie intensivă, timp de mai multe ore.

La măsurile menționate anterior se recomandă ca fiecare bolnav să dețină un document cu datele personale de identitate, boala de care suferă și măsurile necesare care trebuie luate în regim de urgență dacă apar pusee severe. În plus este bine să fie evitate eforturile fizice susținute.

Principala măsură terapeutică vizează îmbunătățirea transmiterii influxului nervos prin joncțiunea neuromusculară prin utilizarea continuă a **drogurilor anticolinesterazice** (Neostigmină-Prostigmină, pyridostigmină - Mestinin și clorura de ambenonium-Mytelase). Înstituirea tratamentului se va face progresiv căutându-se doza minimă activă. Unii autori preferă să inițieze terapia cu pyridostigmină, începând fie cu 1 mg/kg la 4 ore, fie cu 15-30 mg administrate la fiecare 6 ore. Doza se va crește progresiv la 3-4 zile.

Neostigmina se poate administra în doze de 0,25-0,5 mg/kg la fiecare 4 ore per os, fără a se depăși 15 mg per doză.

Clorura de ambenonium se folosește numai în cazuri de eșec la alte produse, dozele de start fiind de 1-5 mg/zi, fracționate în 3-4 prize.

Terapia cu anticolinesterazice trebuie adaptată nevoilor variate ale pacientului, evitându-se supradozajul. În cazurile severe se recomandă administrări subcutanate cu neostigmină în doze mari (1,5-2,5 mg/kg/doză), înainte cu 30 minute de mesele principale. Supradozajul poate favoriza apariția efectelor secundare exprimate clinic prin crize colinergice. Bolnavul prezintă greață, vărsături, crampe abdominale, bradicardie, mioză, crize colinergice. Crizele colinergice au deseori o semiologie greu de diferențiat de o bruscă agravare miastenică și pericolul de insuficiență respiratorie acută este asemănător. Singurul mijloc de a le diferenția este proba la tensoilon i.v. În cazul apariției efectelor secundare se va utiliza atropină injectabilă în doze de 0,5-1 mg.

Corticoterapia reprezintă o alternativă terapeutică în formele care nu răspund la medicația anticolinesterazică. Terapia inițială constă din utilizarea de prednison 1-2 mg/kg/zi (zilnic sau în regim alternativ), până când se obține un răspuns favorabil, apoi dozele se reduc progresiv. Medicația anticolinesterazică se poate asocia corticoterapiei. Acest tratament nu este lipsit de riscuri și anume agravarea inițială a tabloului clinic de miastenie, mai frecvent spre sfârșitul primei săptămâni de la inițierea terapiei. În cazurile refractare la tratament se recomandă puls terapie cu metilprednisolon (Sakano et al. 1990).

Pentru pacienții la care nu s-a obținut o ameliorare a simptomatologiei sub terapia cortizonică, se recomandă utilizarea de **imunosupresoare** (azatioprina, ciclosporină) timp îndelungat (Miastenia Gravis Study Group 1995).

Plasmafereza a fost utilizată cu scopul de a reduce nivelul anticorpilor. După unu sau două schimburi, se realizează remisii care se pot întinde pe intervale de timp mari (12-18 luni). Această metodă se recomandă la inițierea terapiei cu cortizon, în cazul agravării miasteniei, în timpul puseelor acute care evoluează cu insuficiență respiratorie acută și preoperator, înainte de ablația timusului.

Imunoglobulinele propuse ca alternativă la plasmafereză, acționează într-un mod mai puțin cunoscut. Posologia recomandată este de 400 mg/kg/zi în perfuzie endovenosă, timp de 5 zile consecutiv. S-a observat o ameliorare clinică după 8-10 zile de la administrare, aceasta fiind maximă între

a 2-a și a 3-a săptămână.

În fața eșecului tratamentului medical se va discuta oportunitatea ablației timusului. Această intervenție pare logică în situația în care există o tumoră timică (timom) și în miasteniile grave care nu răspund la tratamentul medical. Preoperator se indică plasmafereză (prin această metodă se obține o remisie tranzitorie a bolii) sau administrarea de imunoglobuline intravenos (Gajdos et al. 1997). După timentomie rata remisiunilor este de aproximativ 67% (Adams et al. 1990).

1.5. Evoluție, prognostic

Evoluția naturală a miasteniei gravis este variabilă, de cele mai multe ori fiind lent progresivă. Aproximativ 50% din pacienți prezintă una sau mai multe remisii. În alte cazuri, simptomatologia progresează lent, apoi devine staționară. În aproximativ 20-40% din cazuri, musculatura afectată este localizată strict la nivel ocular (Sommer et al. 1997). Se citează cazuri la care au apărut crize miastenice, după îmbolnăviri acute febrile, care au evoluat cu afectarea musculaturii respiratorii și constituirea rapidă a unui tablou de insuficiență respiratorie acută. Acești pacienți au necesitat ventilație asistată și intubație. În unele cazuri s-a înregistrat deces.

Prognosticul bolii este comparabil cu al adultului. Mortalitatea în copilărie este de aproximativ 5% din cazuri. În aproximativ 25% din cazuri se obține vindecare sub tratament.

2. Miastenia tranzitorie neonatală

Apare la aproximativ 10-15% din nou-născuții mamelor cu miastenie. Această manifestare clinică este consecința transferului transplacentar de anticorpi materni în circulația fătului. Prezența de Ac anti-receptori de acetilcolină la mame și feți a fost demonstrată prin determinări serologice. Nu se cunoaște încă de ce doar unii dintre nou-născuții mamelor miastenice dezvoltă o miastenie tranzitorie neonatală.

Simptomatologia debutează precoce. În primele 48 de ore de viață se constată hipotonie marcată, tulburări de supt, țipăt stîns, uneori insuficiență respiratorie. Ptoza palpebrală este prezentă doar într-un procent redus de cazuri. Simptomele pot persista de la câteva zile până la 4-6 săptămâni. Evoluția este către remisiunea simptomelor odată cu dispariția anticorpilor anti-receptori de acetilcolină. (Ac natî R-Ach).

Tratamentul constă în administrarea de neostigmină 0,1 mg i.m., i.v. sau per os înainte cu 30 minute de mese. În formele severe, când există detresă respiratorie și/sau hipotonie severă, se recomandă exsanghinotransfuzie, ventilație asistată, suport nutrițional.

3. Sindroamele miastenice congenitale și familiale

Aceste forme sunt expresia unor variate anomalii ale transmiterii neuromusculare. Marea lor majoritate se transmit cu mare probabilitate autosomal recesiv. În funcție de localizarea anomaliei în transmiterea neuromusculară, sindroamele miastenice congenitale se împart în forme presinaptice (defect în resinteza și stocarea de acetilcolină, reducerea numărului de vezicule sinaptice și eliberare redusă de acetilcolină), forme postsinaptice (reducerea numărului de receptori pentru acetilcolină, deficit în afinitatea de legare

a receptorilor, timp prelungit de deschidere a canalelor pentru acetilcolină) și forme combinate (deficit de acetilcolinesterază la nivelul plăcii terminale).

Tabloul clinic este și el heterogen. În aproape jumătate din cazuri, simptomele sunt prezente de la naștere sau apar în primii 2 ani de viață. Uneori, există anamneză de diminuare a mișcărilor fetale, debutul clinic fiind deci prenatal. Defectele postsinaptice determină în general o simptomatologie moderată.

Miastenia familială reprezintă prototipul clinic de defect presinaptic având la bază defectul în sinteza și stocarea acetilcolinei. Debutul se notează de la naștere, cu hipotonie variabilă, uneori severă, în contrast cu motilitatea extraoculară care este de obicei normală, deși poate exista afectare a musculaturii faciale. Evoluția se caracterizează prin repetate episoade de slăbiciune musculară, uneori cu apnee amenințătoare de viață, episoade ce pot surveni de-a lungul întregii perioade de sugar și în copilărie, rareori și în perioada adultă. Răspunsul la tratament este de obicei favorabil în miastenia familială, dar tratamentul trebuie continuat toată perioada copilăriei spre a preveni episoadele apneice.

4. Sindromul Lambert-Eaton

Este o afecțiune presinaptică a joncțiunii neuromusculare caracterizată prin slăbiciune musculară similară cu cea din miastenia gravis. Mușchii proximali ai membrilor inferioare sunt cel mai frecvent atinși, dar pot fi afectate și alte grupe musculare. Deficitul nervilor cranieni cu ptoză palpebrală și diplopie survine la aproximativ 70% din pacienți. Din acest punct de vedere, sindromul Lambert-Eaton seamănă cu miastenia gravis. Totuși, cele două afecțiuni sunt ușor de diferențiat deoarece pacienții cu sindrom Lambert-Eaton au o diminuare sau abolire a reflexelor, tulburări vegetative (gură uscată) și, după o stimulare nervoasă repetativă, au un răspuns de tip increment. În prezent este demonstrat ca acest sindrom este determinat de autoanticorpi dirijați împotriva canalelor de calciu aparținând butonilor presinaptici ai neuronilor motori, ceea ce implică eliberarea de acetilcolină. Majoritatea pacienților asociază la acest tablou clinic o neoplazie, cel mai frecvent un carcinom pulmonar care este probabil la originea răspunsului autoimun. Sindromul Lambert-Eaton este extrem de rar la copil, iar apariția lui poate să precedă apariția unei leucemii acute.

5. Alte cauze de blocaj neuromuscular

Cei mai importanți agenți care perturbă transmiterea neuromusculară sunt: toxice, medicamente, agenți microbieni, veninul unor artropode și unele înțepături de insecte.

Substanțele organofosforate, care se găsesc sub formă de insecticide, pot produce un sindrom miastenia-like la toți copiii expuși.

Botulismul infantil rezultă din ingestia de alimente contaminate cu toxina unui bacil anaerob, gram pozitiv (*Clostridium botulinum*). Perioada de incubație este scurtă, doar de câteva ore. Manifestările debutează precoce prin diminuarea apetitului și constipație. În 4-5 zile apare slăbiciune musculară progresivă care interesează musculatura scheletică și bulbară. Examenul clinic se caracterizează prin: hipotonie difuză, ptoză palpebrală, diplopie, paralizia nervului glosfaringian, tulburări respiratorii, sialoree abundentă,

somnolență accentuată. Hipotonia generalizată și slăbiciunea musculară se accentuează progresiv putând duce la insuficiență respiratorie acută.

Unele medicamente determină un blocaj postsinaptic al transmiterii neuromusculare. Acest fenomen se produce când nivelul seric al medicamentului este foarte crescut, dar poate apărea și la concentrații serice fiziologice. Dintre aceste droguri amintim fenitoina, trimethadion și unele antibiotice. Dintre antibioticele cele mai importante tulburări sunt produse de neomicină și colistin. Efectele kanamicinei, gentamicinei streptomycinei și amikacinei sunt moderate. Tratamentul îndelungat cu D-penicilamină poate să determine o simptomatologie sugestivă.

Tratamentul cu calciu intravenos la care se asociază medicamente anticolinesterazice reprezintă opțiunea terapeutică.

BIBLIOGRAFIE

1. Adams C., Theodorescu D., Murphy G. et al.: Tymectomy in juvenile myasthenia gravis, *Journal of Child Neurology*, 1990, 5 216-218
2. Aicardi J. (ed): Diseases of the Nervous System in Childhood, 2nd Edition, Cambridge University Press, London, 1998
3. Gajdos P., Chevert S., Clair B., et al.: Clinical trail of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis, *Annals of Neurology*, 1997, 41, pg. 789-796
4. Ichiki S., Komatsu C., Ogata H., et al.: A case of myasthenia gravis complicated with hyperthyroidism and thymic hyperplasia in childhood, *Brain and Development*, 1992, 14, 164-166
5. Lewis P.R.: Identifying Disorders of the motor unit, în Merritt H. (ed) - Merritt's Textbook of Neurology, Ninth Edition, section XI, Williams & Wilkins, Baltimore-Philadelphia-Hong Kong-London-Munich-Sydney, 1995, 766-790
6. Mareș A., Nisipeanu P., Sanda Vâlcu, Câmpeanu A.: Neurologie pediatrică, București, Editura didactică și pedagogică, 1976
7. Menkes J. and Till K.: (eds) Textbook of Child neurology, Fifth edition, Williams and Wilkins, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong, London, Munich, Tokyo, 1995
8. Oh S.J., Kim D.E., Kuruoglu R., et al.: Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis, *Muscle and Nerve*, 1992, 15, 720-724
9. Otten A., Vermeulen M., Bossuyt P.M., et al.: Intravenous immunoglobulin in treatment in neurological diseases, *Journal of Neurology*, 1996, pg. 359-361
10. Oosterhuis H.J.G.H.: The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1989, 52, 1121-1127
11. Pleșca Doina: Afecțiuni neuromusculare în copilărie, Editura didactică și pedagogică, 1999, pg. 89-99
12. Popa C.: Neurologie, Editura National, București, 1997, pg. 749-810
13. Popescu V., Arion C., Dragomir D., Stamate M.: Neurologie pediatrică, București, 1981, pg. 206-230
14. Sommer N., Sigg B., Melms A., et al.: Ocular myasthenia gravis: response to long term immunosuppressive treatment, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1997, 62, 156-162