

MIASTENIA GRAVIS FAMILIALĂ: SINTEZA LITERATURII ȘI PREZENTARE DE CAZ CLINIC

Diana ISTRATII¹, Svetlana PLEȘCA^{1,2},
Marina SANGHELI^{1,2}, Diana GĂINĂ², Oxana GROSU^{1,2},

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu,

²IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie Diomid Gherman

Rezumat

Myasthenia gravis (MG) este o afecțiune în care transmiterea neuromusculară este perturbată ca urmare a unui atac autoimun asupra țintelor antigenice postsinaptice, producând slăbiciunea fluctuantă a mușchilor scheletici. Mai des e o maladie sporadică, cazurile familiale fiind foarte rare, reprezentând doar 3-5% din totalul cazurilor de MG. A fost efectuată sinteza literaturii de specialitate, consacrate cazurilor familiale de MG. În contextul analizei rolului factorului ereditar prin prisma sintezei cercetărilor existente, se prezintă cazul unei paciente cu formă generalizată de MG, care are un istoric familial de MG oculară la cele două surori, una dintre care este sora geamănă, toate trei având un debut tardiv al manifestărilor clinice și statut serologic identic pentru anticorpi ai receptorilor de acetilcolină (Ac AchR). Suspiciunea clinică și testarea ulterioară a Ac AchR la cele două surori ale pacientei au permis stabilirea diagnosticului și raportarea acestui caz familial de miastenie gravis. Tomografia computerizată (TC) a mediastinului nu a confirmat patologia timică. În schimb, în toate cele trei cazuri a fost evidențiată patologia autoimună a glandei tiroide, ceea ce demonstrează importanța factorului genetic în apariția maladiei. Analiza cazului clinic prezentat subliniază importanța investigării rudelor pacienților miastenici și a cunoașterii riscului relativ al acestora pentru MG în vederea consilierii adecvate. Sunt necesare studii ulterioare ale cazurilor familiale de MG pentru clarificarea contribuției factorilor genetici în apariția bolii.

Cuvinte-cheie: miastenie gravis, miastenie gravis familială, slăbiciune, Ac AchR, Ac MuSK

Summary

Familial myasthenia gravis: literature synthesis and clinical case presentation

Myasthenia gravis (MG) is a condition in which neuromuscular transmission is disrupted as a result of an autoimmune attack on postsynaptic antigenic targets, producing fluctuating skeletal muscle weakness. Most commonly the disease appears to be sporadic, familial cases being very rare, accounting for only 3-5% of the total MG cases. A literature review on familial cases of myasthenia gravis was performed. In the context of the analysis of the role of the hereditary factor through the light of the existing research, the case of a patient with a generalized form of MG is presented. A strong family history of ocular MG was identified, both the twin sister and the older sister having late onset of clinical manifestations of MG and identical serologic status for Anti-AchR antibody. The clinical suspicion and subsequent testing of anti-AchR antibody in the patient's two sisters, allowed to establish the diagnosis and to report this family case of myasthenia gravis. The computer tomography scan of the mediastinum did not

confirm any thymic pathology. However, in all three cases, the autoimmune pathology of the thyroid gland was highlighted, which demonstrates the importance of the genetic factor in the onset of the disease. The analysis of the presented clinical case emphasizes the importance of investigating the relatives of myasthenic patients. Knowing their relative risk for MG, would allow for adequate counseling to be provided. Further studies of familial cases of MG are needed to clarify the contribution of genetic factors in the onset of the disease.

Keywords: Myasthenia gravis, familial myasthenia gravis, weakness, Ac AchR, Ac MuSK

Резюме

Семейная форма миастении гравис: синтез литературы с презентацией клинического случая

Миастения гравис (МГ) – это заболевание, при котором нервно-мышечная передача нарушается в результате аутоиммунной атаки на постсинаптические ацетилхолиновые рецепторы, провоцируя переменную слабость скелетных мышц. Чаще всего это sporadическое заболевание, а семейные случаи встречаются очень редко и составляют всего 3-5% от общего числа случаев МГ. Был проведен обзор специализированной литературы, касающейся семейных форм МГ. В контексте анализа роли наследственного фактора через призму синтеза существующих исследований, представляется клинический случай пациентки с генерализованной формой МГ, с отягощенным семейным анамнезом – глазная форма МГ у двух сестёр, одна из которых является сестрой-близнецом, у которых был отмечен поздний дебют клинических проявлений и идентичный серологический статус с положительными антителами к ацетилхолиновым рецепторам. Клиническое предположение и последующее тестирование антител к ацетилхолиновым рецепторам у двух сестер пациентки позволили установить диагноз и представить данный случай семейной формы МГ. Компьютерная томография средостения не подтвердила патологию тимуса. Однако во всех трех случаях была выявлена аутоиммунная патология щитовидной железы, что демонстрирует важность генетического фактора в дебюте заболевания. Анализ клинических случаев подчеркивает важность обследования родственников пациентов с МГ, в контексте понимания относительного риска развития у них данного заболевания, с целью проведения адекватного менеджмента. Дальнейшие исследования семейных случаев МГ необходимы для выяснения роли генетических факторов в развитии заболевания.

Ключевые слова: миастения, семейная миастения, слабость, Am AXP, Am MuSK

Introducere

Miastenia gravis (MG) este o maladie autoimună ce afectează joncțiunea neuromusculară și cauzează slăbiciune și fatigabilitate musculară oculară, bulbară și a membrelor, cu caracter fluctuant, care se agravează odată cu exercițiul fizic și se îmbunătățește după repaus [1]. Prevalența bolii a crescut în ultimii ani, fapt datorat îmbunătățirii metodelor de diagnostic și de tratament, fiind de 1 la 5000. Afectează persoane de toate vârstele, cu un vârf al incidenței la femei în primele cinci decade de viață, la bărbați diagnosticul stabilindu-se mai des după vârsta de 50 de ani. Cazuri de MG la copii se întâlnesc foarte rar [2].

Severitatea maladii variază de la forme ușoare, ce implică doar slăbiciunea mușchilor oculari (MG oculară), la forme mai severe cu disfagie, disartrie și slăbiciune în membre (MG generalizată). În funcție de vârsta la care apar primele manifestări, MG se clasifică după cum urmează:

- MG *neonatală* – apare la copiii născuți de mame ce suferă de miastenie gravis, după transmiterea transplacentară a anticorpilor antireceptori pentru acetilcolină (Ac AchR) sau a anticorpilor anti-receptor pentru tirozinkinaza specific musculară (MuSK), și este autolimitantă;
- MG *juvenilă* – cu debut sub vârsta de 18 ani;
- MG *cu debut timpuriu* – după vârsta de 18 ani, dar înainte de 40 de ani,
- MG *cu debut tardiv* – după 50 de ani.

Prezența anticorpilor (Ac) specifici este caracteristică pentru majoritatea cazurilor de MG [1]. Ac anti-receptor Ach se găsesc la 85% din pacienții cu MG generalizată și la 50% din cei cu forma oculară. La mai mult de jumătate din pacienții rămași care au MG generalizată și Ac anti-AchR negativi, anticorpii țintesc alte proteine de la nivelul joncțiunii neuromusculare, spre exemplu Ac anti-MuSK. Pacienții la care se depistează acești anticorpi de cele mai multe ori sunt femei, au un debut al bolii mai devreme și, de regulă, fac forme mai severe ale bolii și sunt mai puțin responsivi la piridostigmină, rasa albă fiind mai rar afectată. Recent au fost descriși și Ac față de LRP4 (low-density lipoprotein receptor-related protein 4), agrină și cortactină, semnificația lor nefiind bine definită.

În 5-10% cazuri de MG autoimună seronegativă pentru toți Ac, diagnosticul de miastenie gravis trebuie pus la îndoială, în special dacă nu există răspuns la tratament. Deseori, în cazurile seronegative pentru Ac AchR și MuSK trebuie făcut diagnosticul diferențial cu sindroamele miastenice congenitale – grupă eterogenă de tulburări genetice ale transmiterii neuromusculare, cu debut timpuriu, datorate mutațiilor din proteinele implicate în organizarea, menținerea și funcționarea plăcii motorii terminale.

Un sindrom miastenic congenital va fi suspectat în următoarele cazuri:

- tabloul clinic e sugestiv pentru MG, dar Ac anti-AchR și anti-MuSK sunt negativi;
- fatigabilitate ușoară sau slăbiciune permanentă a musculaturii oculare, faciale, bulbare, axiale, respiratorii și a membrelor, cu debut de la naștere sau din copilărie;
- istoric familial pozitiv pentru manifestările clinice ale sindroamelor miastenice congenitale;
- la testele electrofiziologice, stimularea nervoasă repetitivă evocă un decrement >10%;
- răspuns pozitiv la administrarea inhibitorilor de acetilcolinesterază în unele cazuri, însă nu în toate;
- lipsa îmbunătățirii clinice la administrarea imunosupresoarelor sau la efectuarea schimbului plasmatic;
- istoricul familial sugerează o transmitere autozomal dominantă sau recesivă;
- lipsa stigmelor miopatiilor congenitale la biopsia musculară;
- confirmarea genetică a unui sindrom miastenic congenital [3, 4].

Implicarea patologică a timusului, fie hiperplazia timică sau timomul, se găsește la majoritatea pacienților cu MG seropozitivi pentru Ac AchR. Hiperplazia timică apare la 50-80% din cazurile juvenile postpubertare și la adulții cu debut timpuriu de MG cu AchR. Timusul hiperplazic este o sursă semnificativă de Ac AchR. Hiperplazia timică e mai puțin frecventă în MG MuSK și mai puțin întâlnită în miastenia gravis seronegativă și cu debut tardiv, unde timusul este adesea normal, atrofic sau există timom. Timomul se găsește la 10-20% din pacienții cu MG, iar în 70% cazuri se depistează modificări hiperplazice ale glandei timice, fapt ce indică un răspuns imun activ. Totodată, MG apare la 30-50% din pacienții cu timom, constituind majoritatea cazurilor de sindroame paraneoplazice, asociate timomului [2].

Totuși, etiologia miasteniei gravis rămâne necunoscută, fiind, cel mai probabil, o combinație dintre factorii genetici și cei de mediu [5]. Unele subtipuri de miastenie gravis cu Ac AchR pozitivi sunt asociate cu antigenul leucocitar uman (HLA – human leukocyte antigen), iar subtipurile de MG MuSK sunt asociate cu alți determinanți HLA. De asemenea, în urma studiilor efectuate s-au stabilit drept factori genetici cu susceptibilitate pentru MG autoimună: locusul pentru CMH (complexul major de histocompatibilitate) clasa II, TNIP1 și PTPN22; s-au dovedit și implicațiile genei CTLA4 în MG. Printre factorii de mediu cu rol în apariția MG sunt: tabagismul, statu-

tul socioeconomic, infecțiile cu hepatitele B și C și perioada de post-partum [5].

Deși nu este o afecțiune ereditară în sens mendelian, circa 3–5% din pacienții cu miastenie gravis vor avea un membru al familiei cu MG autoimună. În majoritatea cazurilor, MG este sporadică, cazurile familiale fiind foarte rare.

Scopul studiului efectuat a fost realizarea sintezei literaturii de specialitate, consacrate cazurilor familiale de miastenie gravis, cu prezentarea unui caz clinic.

Rezultate obținute

Pentru prima dată, MG autoimună familială a fost raportată de către Oppenheim în 1900 [6, 7]. Totuși, diferențierea clară dintre MG congenitală, datorată defectelor ereditare manifestate la nivelul joncțiunii neuromusculare, și MG autoimună nu întotdeauna era evidentă în primele rapoarte despre MG familială. Membrii afectați ai aceleiași familii au simptome clinice asemănătoare, precum și Ac anti-AchR. Există însă și cazuri rare în care tabloul clinic variază de la un membru al familiei la altul, la fel ca și statutul serologic, care poate fi diferit, precum și răspunsul la tratament. Miastenia gravis familială tinde să apară la o vârstă mai timpurie, dar sunt și cazuri când apare și după 65 de ani.

A fost demonstrat rolul genelor HLA și al susceptibilității legate de acestea în apariția MG familiale [8]. Rolul genetic pentru dezvoltarea MG autoimune este sugerat și de concordanța la gemenii monoziagoți, și de frecvența crescută a altor boli autoimune la pacienții cu miastenie și la membrii familiilor acestora. Prevalența altor tulburări autoimune, în special tiroidiene, este crescută la pacienții cu MG și membrii familiilor lor, instalându-se la 13-30% din pacienții cu MG, comparativ cu 5-8% în populația generală [2, 5].

În literatura de specialitate, în cadrul analizei studiilor efectuate pe cazurile de MG autoimună familială, s-au raportat 58% de cazuri la frați, 15% cazuri la părinți, 13% la verișori de gradul I, 4% la veri de gradul II și 10% cazuri la rude mai îndepărtate [6, 9]. Există și cazuri raportate de MG autoimună familială ce implică mai mult de o generație [6, 10]. Honeybourne a raportat trei cazuri de MG în generații diferite: la pacienta propriu-zisă, la fiica surorii sale și la una din nepoatele pacientei [6, 11].

Istoricul familial pozitiv pentru MG evidențiază rolul factorului genetic al apariției MG autoimune. Mai mult decât atât, există o tendință crescută pentru apariția altor maladii autoimune la miastenici și la membrii familiilor acestora, în special a patologiei glandei tiroide, diabetului zaharat de tip I, artritei reumatoide și anemiei pernicioase. Kerzin-Storarr și

col. au studiat 44 de pacienți cu MG și au observat că 30% din aceștia aveau un istoric familial de boli autoimune [6, 12].

Anomalii ale transmiterii neuromusculare au fost depistate la membrii asimptomatici ai familiilor pacienților miastenici. Hokkanen și col. au examinat mai mulți pacienți cu miastenie și rudele acestora, care erau asimptomatice. Anormalități la examenul electrofiziologic au fost depistate la cca 1/3 din rudele lor [13]. Lefvert și col., Pirskanen și col. de asemenea au găsit modificări la EMG la 33-45% din rudele asimptomatice ale bolnavilor cu MG [14]. Ac-AChR au fost identificați la rudele fără manifestări clinice ale pacienților cu miastenie. Lefvert și col., în studiile efectuate, au descoperit titre joase, dar semnificative ale Ac anti-AchR la 54% din rudele asimptomatice.

Murphy J. și Murphy S.F. au utilizat modelul genenilor pentru a estima contribuția factorilor genetici la riscul de îmbolnăvire și a compara concordanța bolii la gemenii monoziagoți și la cei dizigoți. Autorii au descris un șir de gemeni monoziagoți, fiecare din ei cu MG și Ac anti-AchR [6, 15]. Revizuirea literaturii raportează 25 de perechi (sau trei și mai mulți) gemeni, în care cel puțin un membru era afectat de MG. S-a dovedit că ambii membri erau afectați în 5 din cele 14 perechi de gemeni monoziagoți. Doar un singur membru din fiecare pereche a fost afectat în 5 perechi de gemeni dizigoți și în 6 perechi cu relație genetică nedeterminată. Debutul bolii era diferit, nu mai mult de trei ani între doi gemeni afectați într-o grupă și aceștia aveau, de regulă, aceeași distribuție a slăbiciunii [15]. Rata înaltă de concordanță la gemenii monoziagoți, apoi la cei dizigoți, care sunt identici după HLA în 25% cazuri, sugerează indirect implicarea genelor non-HLA în patogeniza bolii [6]. Ramanujam și col. au demonstrat o concordanță de 35,5% a MG la gemenii monoziagoți față de rata de 4-5% la cei dizigoți [5, 16]. În studiile de asociere la nivelul întregului genom s-au identificat cel puțin 12 loci susceptibili și numeroase polimorfisme univale pentru a estima ereditatea asociată cu MG [17].

Totuși, genetica miasteniei gravis autoimune familiale rămâne neclară. Seybold și col. au încercat să stabilească asocierea cu tipul HLA. A fost observată o incidență crescută a HLA-B8 la pacientele cu debutul maladiei înainte de vârsta de 30 de ani [18]. Totodată, testarea HLA la 245 de rude de gradele I și II ale pacienților cu MG într-un studiu desfășurat nu a stabilit o incidență mai crescută a tulburărilor autoimune, alergice și endocrine la pacienții HLA-B8 pozitivi, comparativ cu pacienții HLA-B8 negativi [18]. Într-un studiu ulterior, în care a fost efectuată haplotiparea la 44 de pacienți cu MG și la rudele acestora, de asemenea au fost observate rezultate

negative. Alte haplotipuri, incluzând A1, DR3 și Dw3, au fost asociate cu MG, dar intensitatea acestor asocieri variază în diferite subgrupuri de pacienți (vârstă, sex, etnie).

Conform altui studiu efectuat în rândul femeilor caucaziene, antigenii HLA asociați cu MG autoimună sporadică la femeile cu debut timpuriu al bolii, titre înalte ale Ac AchR și hiperplazie timică sunt A1, B8, DR3 și DQ2. În miastenia gravis cu debut tardiv s-a observat o frecvență ușor crescută a B7 și DR2 [19, 20]. Literatura de specialitate sugerează că factorii genetici joacă un rol etiologic în MG autoimună, aceștia posibil determinând susceptibilitatea la boală.

Cercetarea unor cazuri familiale de MG, precum este cel care urmează, poate facilita clarificarea contribuției factorilor genetici în apariția bolii.

Caz clinic. Pacienta L.M., cu vârsta de 62 de ani, pensionară, se prezintă la consultația neurologului acuzând dereglări de deglutiție a lichidelor, vorbire nazonată, dereglări de respirație (dificultate la expir), slăbiciune în mușchii masticatori în timpul alimentației, semiptoză palpebrală pe stânga, dublarea privirii, limitarea forței musculare în membrele superioare, slăbiciune în degetele 4, 5 ale mâinii la extensie, slăbiciune generală, care se accentuează pe parcursul zilei și după un efort fizic.

Maladia a debutat la vârsta de 57 de ani cu simptome oculare – ptoză palpebrală pe stânga și diplopie, având ulterior o evoluție fluctuantă. Diagnosticul a fost stabilit în baza examenului neurologic, a testului pozitiv la neostigmină și a examenului electrofiziologic prin stimularea nervoasă repetitivă (decrement 20,3%). TC a mediastinului nu a confirmat prezența timomului sau a hiperplaziei timusului, pe când Ac anti-receptor de acetilcolină s-au dovedit a fi pozitivi (36,85 nmol/L; valori de referință <0,25 nmol/L). Valorile creatinkinazei, lactat dehidrogenazei, vitaminei B12 și folaților serici au fost în limitele normei. Diagnosticul clinic stabilit: miastenie gravis, forma generalizată, seropozitivă pentru Ac AchR, clasa III b.

Anamneza eredocolaterală a scos în evidență faptul că pacienta mai are două surori, una dintre ele fiind geamănă, cu acuze la semiptoză unilaterală fluctuantă, cu accentuare în special spre seară, dar care nu au solicitat consult medical până în prezent. Sora mai mare, în vârstă de 64 de ani, menționează instalarea ptozei palpebrale cu trei ani în urmă, la vârsta de 61 de ani, iar sora geamănă – la 59 de ani. În ambele cazuri, valorile Ac anti-AchR în ser au erau crescute – 5,4 nmol/L și, respectiv, 4,0 nmol/L.

Ultrasonografia (USG) glandei tiroide în toate trei cazuri a depistat noduli și chisturi coloidale, valorile hormonilor tiroidieni fiind modificate numai

la sora mai mare a bolnavei, care suferă și de diabet zaharat de tip 2.

Pacienta răspunde pozitiv la tratamentul cu bromură de piridostigmină și corticosteroizi.

Discuții

Miastenia gravis reprezintă o maladie autoimună, în care slăbiciunea musculară apare ca urmare a afectării transmiterii neuromusculare. În pofida prezentării sporadice caracteristice maladiei, mai mulți autori în domeniu raportează manifestarea formei familiale a MG. Prevalența MG la rudele pacienților este de 7,78 ori mai mare decât în populația generală [5]. Se incriminează o complexitate etiologică, cum ar fi factorii genetici, atribuiți în cele mai dese cazuri antigenului leucocitar uman, și factorii de mediu necunoscuți [22]. În pofida faptului că sunt raportate mai multe studii asupra familiilor cu MG, există puține investigații ce demonstrează contribuția genetică în MG familială [5]. Fenotipic, tabloul clinic în MG familială nu se deosebește de formele sporadice autoimune ale bolii, iar cazurile familiale au o simptomatologie uniformă [23, 24]. MG familială debutează, de regulă, la o vârstă tânără, dar, potrivit unui alt studiu de cohortă, autorii menționează debutul tardiv al MG familiale [5, 23].

Această ipoteză este susținută și de cazul prezentat al celor trei surori. Astfel, debutul primelor simptome la surorile gemene a fost la vârsta de 57 și, respectiv, 59 de ani. Un debut tardiv – după vârsta de 60 de ani – s-a constatat și în cazul surorii mai mari. Analiza fenotipului bolii la surori relevă că MG generalizată și cea oculară coexistă în aceeași familie, deși statutul serologic al celor trei surori este același. Însă, potrivit specialiștilor în domeniu, rata de conversie a formei oculare a MG autoimune în forma generalizată constituie de la 7-11% până la 55% la o anumită etapă de evoluție a maladiei. S-a demonstrat că riscul de conversie în MG generalizată crește odată cu seropozitivitatea Ac AchR și examenul electrofiziologic pozitiv la momentul stabilirii diagnosticului [21, 25].

Un istoric familial de miastenie gravis, în special când sunt implicați mai mult de un membru dintr-o generație sau din diferite generații, crește adresa-bilitatea rudelor la specialistul în domeniu pentru consult. Astfel, cunoașterea riscului relativ pentru MG la rudele de gradul I este importantă.

Conform studiilor efectuate, s-a constatat un risc relativ de 17,85 la frați, de 5,82 la copii și de 5,33 la părinți [5]. Prevalența înaltă a cazurilor de MG familială anume în rândul fraților/surorilor și suspiciunea clinică la cele două surori ale pacientei cercetate au determinat testarea serologică pentru Ac AchR, care s-au dovedit a fi pozitivi în cazul ambelor surori.

Deși sensibilitatea testării Ac este scăzută în anumite situații (de exemplu, MG oculară), specificitatea pentru diagnosticul de MG este foarte mare (>99% pentru Ac AchR) [2]. În contextul clinic concret, Ac pozitivi confirmă un diagnostic de MG. Forma oculară este mai frecvent seronegativă pentru AchR și mai rar pozitivă pentru MuSK [2, 26].

Luând în considerare corelația dintre statutul serologic pozitiv pentru Ac AchR și prezența unui timom, pacienta a fost investigată prin TC a mediastinului, care a exclus patologia timusului. În pofida faptului că MG asociată cu timom este, de obicei, mult mai severă și mai puțin probabil să fie oculară, în literatura de specialitate au fost descriși însă pacienți cu timom și Ac pozitivi, dar fără manifestări clinice de miastenienie gravis [2, 27, 28]. Un examen prin TC a mediastinului va fi indicat pacienților miastenici cu AC AchR pozitivi, deși majoritatea neurologilor vor efectua unul la toți pacienții cu MG.

Dat fiind faptul că 50-60% din bolnavi prezintă inițial doar afectare oculară izolată, manifestată prin ptoză, diplopie sau prin combinația acestora, evoluția fluctuantă a simptomelor, starea relativ satisfăcătoare la debutul bolii nu alertează, de obicei, aceste persoane să se adreseze la specialist, ceea ce face ca maladia să fie subdiagnosticată, iar cazurile de MG familială să fie rar raportate în literatură.

Circa o doime (50-60%) din pacienții cu afectare oculară inițială vor dezvolta slăbiciune generalizată în primii trei ani de la debut [2]. Totuși, 15-25% au doar afectare oculară pe parcursul vieții (MG oculară). Peste trei ani de la debutul afecțiunii, riscul de dezvoltare a formei generalizate scade sub 6%. După 10 ani de boală, pacientul cu miastenienie oculară va dezvolta foarte rar slăbiciune generalizată.

Există numeroase studii ce demonstrează că severitatea manifestărilor clinice la pacienți de obicei nu se corelează cu titrul Ac AchR și nu este recomandată urmărirea în dinamică a nivelului Ac [2] Totuși, referindu-ne la cazul raportat, există o oarecare corelație între titrul Ac mai mari la pacientă și forma generalizată a bolii la aceasta și tabloul clinic discret de MG oculară și titrul mai puțin crescut al Ac AchR la cele două surori.

Rudele de gradul I ale pacienților miastenici, pe lângă riscul de a face MG, au un risc relativ calculat și pentru alte boli autoimune. Analiza cazului ne-a permis să evidențiem prezența patologiei glandei tiroide la toate cele trei surori. Comparând riscurile relative pentru rudele de gradul I întâlnite în studii, pentru tiroidita autoimună acesta a constituit 1,90, comparativ cu alte maladii autoimune, precum: SLA – 2,18; sindromul Sjögren primar – 1,73; artrita reumatoidă – 1,68. Riscurile individuale de MG și de alte boli autoimune sunt înalte la rudele pacienților

cu MG, transmiterea familială a acestei afecțiuni fiind estimată cu o valoare de 82,1% [5, 29, 30].

Concluzii

Miastenienie gravis, fiind o maladie autoimună severă, se prezintă printr-un tablou clinic eterogen și are la bază o contribuție atât genetică, cât și a factorilor de mediu, susceptibilitatea cărora rămâne neclară. Analiza literaturii de specialitate și a cazului de miastenienie gravis familială prezentat relevă faptul că forma familială a maladiei poate avea o frecvență mai mare în populație decât se consideră.

Miastenienie gravis familială, având o evoluție fenotipică și modificări serologice similare formei autoimune sporadice, necesită o atenție sporită atât față de pacienții cu simptomatică relevantă MG, cât și față de rudele acestora în vederea investigării serologice și electrofiziologice timpurii cu scop de diagnostic și tratament adecvat.

Totodată, sunt necesare cercetări epidemiologice suplimentare în vederea stabilirii registrelor de populație și estimării impactului economic al bolii asupra populației, precum și a calității vieții pacienților cu MG.

Bibliografie

1. Anthony Behin and Rozen Le Panse. New Pathways and Therapeutic Targets in Autoimmune Myasthenia Gravis. In: *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2018, vol. 5, pp. 265–277. Disponibil pe: DOI 10.3233/JND-170294
2. Nicolle M.W. Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. In: *Muscle and Neuromuscular Junction Disorders*. 2016, vol. 22(6), pp. 1978-2005.
3. Angela Abicht, Juliane S. Müller, and Hanns Lochmüller. Congenital Myasthenic Syndromes. In: *GeneReviews*. Last Update: July 14, 2016.
4. Josef Finsterer. Congenital myasthenic syndromes. In: *Orphanet Journal of Rare Diseases*. (2019) 14:57.
5. Fu-Chao Liu, Chang-Fu Kuo, Lai-Chu See, et al. Familial aggregation of myasthenia gravis in affected families: a population-based study. In: *Clin. Epidemiol.* 2017, vol. 9, pp. 527–535.
6. Marrie R.A., Sahlas D.J., and Bray G.M. Familial Autoimmune Myasthenia Gravis: Four patients involving three generations. In: *The Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2000, vol. 27, nr. 4.
7. Oppenheim H. *Diseases of nervous system*. 2nd ed. Mayer E.E., trans. Philadelphia: J.B. Lippincott 1900. 650 p.
8. Angelina H. Maniaol, Ahmed Elsaï, Åslaug R. Lorentzen, et al. Late Onset Myasthenia Gravis Is Associated with HLA DRB1*15:01 in the Norwegian Population. In: *PLoS One*. 2012, vol. 7(5): e36603. Disponibil pe: doi: 10.1371/journal.pone.0036603
9. Namba T., Brunner N., Brown S.B., et al. Familial myasthenia gravis. Report of 27 patients in 12 families and review of 164 patients in 73 families. In: *Arch. Neurol.* 1971, vol. 25, pp. 61-72.

10. Pirskanen R. Genetic aspects in myasthenia gravis. In: *Acta Neurol. Scand.* 1977, vol. 56, pp. 365-388.
11. Honeybourne D., Dyer P.A., Mohr P.D. Familial myasthenia gravis. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1982, vol. 45, pp. 854-856.
12. Kerzin-Storarr L., Metcalfe R.A., Dyer P.A., et al. Genetic factors in myasthenia gravis: a family study. In: *Neurology.* 1988, vol. 38, pp. 38-42.
13. Hokkanen E., Emeryk-Szajewska B., Rowinska-Marcinska K. Evaluation of the jitter phenomenon in myasthenic patients and their relatives. In: *J. Neurol.* 1978, vol. 219, pp. 73-82.
14. Lefvert A.K., Pirskanen R., Svanborg E. Anti-idiotypic antibodies, acetylcholine receptor antibodies and disturbed neuromuscular function in healthy relatives to patients with myasthenia gravis. In: *J. Neuroimmunol.* 1985, vol. 9, pp. 41-53.
15. Murphy J., Murphy S.F. Myasthenia gravis in identical twins. In: *Neurology.* 1986, vol. 36, pp. 78-80.
16. Ramanujam R., Pirskanen R., Ramanujam S., Hammarstrom L. Utilizing twins concordance rates to infer the predisposition to myasthenia gravis. In: *Twin Res. Hum. Genet.* 2011, vol. 14(2), pp. 129-136.
17. Giraud M., Vandiedonck C., Garchon H.J. Genetic factors in autoimmune myasthenia gravis. In: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008, vol. 1132, pp. 180-192.
18. Seybold M.E., Lindstrom J.M. Antiacetylcholine receptor antibody and its relationship to HLA type in asymptomatic siblings of a patient with myasthenia gravis. In: *Neurology.* 1981, vol. 31, pp. 778-780.
19. Tan J.H., Ho K.H. Familial Autoimmune Myasthenia Gravis. In: *Singapore Med. J.* 2001, vol. 42(4), pp. 178-179.
20. Newsom-Davis J., Willcox N., Schlupe M., et al. Immunological heterogeneity and cellular mechanisms in myasthenia gravis. In: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1987, vol. 505, pp. 12-26.
21. Kelvin Y. Teo, Sharon L. Tow, Benjamin Haaland et al. Low conversion rate of ocular to generalized myasthenia gravis in Singapore. In: *Muscle & Nerve.* 2018, vol. 57(5), pp. 756-760.
22. Angelina H. Maniaol, Ahmed Elsaï, Åslaug R. Lorentzen, et al. Late Onset Myasthenia Gravis Is Associated with HLA DRB1*15:01 in the Norwegian Population. In: *PLoS One.* 2012, vol. 7(5): e36603.
23. Maria Salvado, Merce Canela, Jose Maria Ponseti, et al. Study of the prevalence of familial autoimmune myasthenia gravis in a Spanish cohort. In: *Journal of the Neurological Science.* 2016, vol. 360, pp. 110-114.
24. Yuping Chen, Wei Wang, Dongning Wei, Li Yang. Three cases of myasthenia gravis from one family with variations in clinical features and serum antibodies. In: *Neuromuscular Disorders.* 2012, vol. 22, pp. 286-288.
25. Hendricks T.M., Bhatti M.T., Hodge D.O., Chen J.J. Incidence, Epidemiology, and Transformation of Ocular Myasthenia Gravis: A Population-Based Study. In: *Am. J. Ophthalmol.* 2019, vol. 205, pp. 99-105. Disponibil pe: doi: 10.1016/j.ajo.2019.04.017
26. Emma Ciafaloni. Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes. In: *Continuum (Minneapolis, Minn.).* 2019, vol. 25(6), pp. 1767-1784.
27. Rotstein D.L., Bril V. A family with Myasthenia Gravis with and without Thymoma. In: *Can. J. Neurol. Sci.* 2012, vol. 39, pp. 539-540.
28. Nicodeme F., Geffroy S., Conti M. et al. Familial occurrence of thymoma and autoimmune diseases with the constitutional translocation t(14;12) (q24.1; p12.3). In: *Genes Chromosomes Cancer.* 2005, vol. 44(2), pp. 154-160.
29. Bello-Sani F., Anumah F.E., Bakari A.G. Myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid disease: a report of two patients. In: *Ann. Afr. Med.* 2008, vol. 7(2), pp. 88-90.
30. Mao Z.F., Yang L.X., Mo X.A., et al. Frequency of autoimmune diseases in myasthenia gravis: a systematic review. In: *Int. J. Neurosci.* 2011, vol. 121(3), pp. 121-129.

Svetlana Pleșca, dr. șt. med.,
 conferențiar universitar,
 IP USMF Nicolae Testemițanu,
 tel.: 069168244,
 e-mail: splesca@mail.ru