

ASOCIERE MIASTENIA GRAVIS – LEUCEMIE ERITROBLASTICĂ ACUTĂ

Gravis myasthenia – acute erythroblastic leukemia correlation

Dr. Angela Mirela Soare¹, Dr. Cezar Mihai Popescu²

¹Compartimentul de Neurologie, Secția Medicală 2, Spitalul Clinic CF1 Witting, București

²Secția Medicală 2, Spitalul Clinic CF1 Witting, București

REZUMAT

Myasthenia gravis este o afecțiune neuromusculară cronică autoimună caracterizată prin deficit muscular fluctuant al musculaturii voluntare. Poate afecta orice rasă, poate apărea la orice vârstă (mai frecvent sub 40 de ani și peste 60 de ani), la ambele sexe, având o prevalență de 20/100.000 de locuitori în SUA. În 15% dintre cazuri se asociază unei tumori timice, mult mai rar unor tumori solide cu alte localizări, disfuncțiilor tiroidiene și frecvent unor boli autoimune cum ar fi poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, anemia Biermer. *Myasthenia gravis* forma pur oculară reprezintă 20% din formele de miastenienie și evoluează în 2/3 dintre cazuri spre miastenienie forma generalizată.

Prezentăm cazul unui pacient de 72 de ani cu miastenienie oculară în tratament anticolinesterazic, la care examenele paraclinice au diagnosticat leucemie eritroblastică acută, o asociere clinică extrem de rară.

Cuvinte cheie: *Myasthenia gravis*, tumori, leucemie

ABSTRACT

Myasthenia Gravis is a chronic autoimmune neuromuscular disorder that is characterized by fluctuating weakness of the voluntary muscle groups. It occurs in all races, at any age (especially under 40 or over 60), both genders, with a prevalence of 20/100,000 population in the United States. About 15 percent of patients with *myasthenia gravis* have thymomas, much rarely another solid tumor, thyroid dysfunction and more often another autoimmune condition, such as rheumatoid arthritis, lupus, Biermer anaemia.

We present a 72 year-old male patient with ocular *myasthenia gravis* treated with cholinesterase inhibitors, that, after many laboratory exams, was diagnosed with acute erythroblastic leukemia, a very rare clinical association.

Keywords: *Myasthenia gravis*, tumour, leukemia

INTRODUCERE

Myasthenia gravis se asociază în 15% din cazuri cu tumori timice. Diverse studii au raportat coexistența miasteniei gravis cu tumorile extratimice și riscul crescut de tumori secundare, fie solide, fie hematologice, mai ales la pacienții vârstnici. Tumorile au fost diagnosticate într-un interval variind între 20 de ani anterior și 35 de ani după debutul miasteniei.

PREZENTARE DE CAZ

Pacientul S.C., în vârstă de 72 de ani, din mediul rural, nefumător, aflat în evidență neurologică de 7

ani cu diagnosticul de *miasthenia gravis*-forma oculară (anticorpi antireceptori de acetilcolină prezenți), în tratament cronic cu piridostigmina 60 mg, 4 comprimate/zi, cu angiодisplazie colonică cu sindrom anemic cronic secundar în tratament cu hidroxid de fier polimaltozat oral, hipertensiune arterială esențială în tratament cu Perindropil 5 mg 1 cp/zi, cu decompensări repetate ale sindromului miastenic pe fond infecțios în antecedente (sinuzite, pleurezie bazală dreaptă – 2015) se internează în data de 27.06.2016 în Compartimentul de Neurologie din cadrul secției Medicală 2 a Spitalului Witting din București pentru acuze cefalalgice, stare de nervozitate și fatigabilitate cu caracter tranzitoriu, care apăreau după efort fizic de câteva luni.

Adresa de corespondență:

Dr. Mihai Cezar Popescu, Compartimentul de Neurologie, Secția Medicală 2, Spitalul Clinic CF1 Witting, Calea Plevnei 142-144, București
E-mail: cezar.m.popescu@gmail.com

La internare: pacient conștient, orientat temporo-spațial, afebril, fără redoare de ceafă, murmur vezicular prezent bilateral, fără raluri, abdomen suplu, nedureros spontan și la palpate, loje renale libere, nedureroase, Giordano negativ bilateral, micțiuni fiziologice, fără semne neurologice de focar și fără decompensarea sindrom miastenic.

EKG: ritm sinusal, 75/min, fără semne de ischemie acută.

Examen psihiatric: tulburare anxios depresivă, se recomandă tratament cu tianeptina 12,5 mg 1 dj/zi.

Examen oftalmologic: cataractă în evoluție ambii ochi. Fund de ochi, bilateral – angioscleroză corioretiniană.

Analizele sanguine de la internare au decelat hiperleucocitoză 12.070/mmc, cu neutrofilie 8.400/mmc și anemie ușoară (12 g/dl), hipercolesterolemie (colesterol total 260 mg/dl, LDL colesterol 172,25 mg/dl), cu probe inflamatorii în limite normale.

Examen sumar de urină-normal, urocultura – negativă.

Examenul Rx pulmonar a exclus un focar infecțios pulmonar.

Examenul ecocardiografic (30.06.2016) a exclus endocardita, s-a constatat hipertrofie ventriculară stângă concentrică ușoară, disfuncție diastolică tip I cu funcție sistolică păstrată, regurgitare aortică degenerativă ușoară spre moderată, regurgitare tricuspidiană ușoară.

Ecografia abdominală (28.06.2016): hepatomegalie lob drept cu diametrul prerenal 15,4 cm, structură omogenă, splina cu ax lung 10,3 cm, structură omogenă, fără lichid peritoneal, fără adenopatii abdominale. Colecist, rinichi, prostată, vezică urinară – aspect și dimensiuni normale.

Examenul Rx sinusuri ale feței a exclus un focar infecțios sinusal. Examenul ORL (04.07.2016) asociat cu videofluoroscopie a exclus focare supurative sinusale, s-a recomandat tratament topic cu decongestionante și antiinflamatoare și per os cu Sinupret. S-a recomandat examen computertomografic al sinusurilor. Examen CT sinusuri (10.07.2016) – aspect normal.

În data de 01.07.2016 hemoleucograma arată 14.530 leucocite/mmc, cu 10.270 neutrofile/mmc.

Având în vedere antecedentele infecțioase ale pacientului și riscul decompensării sindromului miastenic, s-a decis pe 5.07.2016 inițierea tratamentului antibiotic cu cefalosporine (ceftriaxona, 1 g i.v. x 2/zi, asociat cu probiotice), tratament pe care pacientul l-a tolerat foarte bine și la internările anterioare și care a fost decis în funcție de antecedente, dar și având în vedere medicamentele contrain-

dicate în miastenie. De la internare pacientul a primit tratament cu Metamizol 1 fiolă i.m./zi și ketoprofen 1 fiolă i.m./zi, având în vedere spondilodiscartoză cervicală care era diagnosticată anterior și care a contribuit la cefaleea pacientului. Din data de 07.06.2016 a beneficiat și de tratament cu Acetaminofen 1 flacon i.v./zi. Pe tot parcursul internării s-a asociat și tratamentul cu Tianeptină recomandat de medicul psihiatru și s-a continuat tratamentul anterior cu Piridostigmina 4 cp/zi, Hidroxid de fier polimaltozat 2 cp/zi și Perindopril 5 mg 1 cp/zi. **Nu s-a administrat corticoterapie** care ar fi putut determina hiperleucocitoză! Pe parcursul internării, pacientul nu a fost febril, a prezentat fluctuații ale cefaleei și ale fatigabilității.

În data de 08.07.2016 acuză fatigabilitate accentuată, iar analizele sanguine au decelat leucocitoză 21.250/mmc cu analize biochimice normale și insistând asupra anamnezei, pacientul afirmă că de 2 zile prezenta scaune moi, nelegate, 2 în data de 07.07, iar în data de 08.07 – 4 scaune. S-a solicitat consult boli interne și medicul a decis întreruperea tratamentului cu ceftriaxona și înlocuirea cu metronidazol 3 cp/zi.

S-a recoltat proba de scaun care a fost examinată în 08.07. la Spitalul de Boli Infecțioase „Victor Babeș” pentru detecția Clostridium difficile – rezultat negativ.

Pe 11.07. 2016: stare generală bună, afebril, fără acuze, scaune legate.

Hemoleucograma – 24.110 leu/mmc cu neutrofilie, VSH, fibrinogen – valori normale, proteina C reactivă – negativă. Coprocultura – rezultat negativ.

Examenul chirurgical a exclus o patologie chirurgicală.

Repetarea examenului hematologic cu frotiu de sânge periferic în data de 12.07.2016 a pus diagnosticul de **leucemie eritroblastică**.

S-a externat în data de 13.07 în stare generală bună, afebril, cu recomandarea de a se interna într-o clinică de Hematologie pentru stabilirea diagnosticului cert și inițierea tratamentului adecvat, continuarea tratamentului cu Piridostigmina 60 mg 4 cp/zi, Perindopril 5 mg 1 cp/zi, Hidroxid de fier polimaltozat 2 cp/zi, Tianeptina 12,5 mg 1 cp/zi.

DISCUȚII

Leucemia acută eritroblastică, numită și eritroleucemie, rezultă în urma proliferării necontrolate a eritrocitelor imature. Acest tip de leucemie este o variantă a leucemiei mielocitare acute și are origine în maduva osoasă și sânge. Se caracterizează prin

producerea unui număr crescut de eritrocite imature, anormale. Stadiul avansat al afecțiunii este numit criza blastică, peste 50% dintre celulele produse de măduva osoasă fiind celule maligne imature (numite celule blastice).

CAUZE

Cauzele leucemiei acute eritroblastice sunt necunoscute. Însă acest tip de leucemie constituie 10-20% dintre leucemiile care apar secundar radioterapiei sau expunerii prelungite la benzen.

SEMNE ȘI SIMPTOME

Persoanele afectate prezintă nivele mai mici de eritrocite și trombocite sănătoase, ceea ce determină transportul unei cantități necorespunzătoare de oxigen la țesuturile organismului. Această stare este numită anemie și provoacă slăbiciune severă și oboseală. De asemenea, bolnavii pot avea și un număr scăzut de leucocite.

Printre manifestările bolii se mai numără: febră, frisoane, scăderea poftei de mâncare și a greutății corporale, echimoze și sângerări ce apar cu ușurință (datorită nivelului scăzut de trombocite), dureri articulare și osoase, **cefalee**, vărsături și **confuzie**. În plus, pacienții cu leucemie pot prezenta **hepatosplenomegalie**. Apariția sindromului Sweet, afecțiune cutanată rară asociată cu febră, inflamații articulare (artrita) și erupții spontane, a fost, de asemenea, asociată cu leucemia acută eritroblastică.

DIAGNOSTIC

Persoanele cu această afecțiune prezintă, de regulă, un istoric de oboseală generală cronică. Însă, pentru stabilirea diagnosticului este necesară efectuarea testelor sanguine. O probă de sânge prelevată de la pacient este examinată la microscop pentru a identifica eritrocitele anormale (care au dimensiuni mai mari decât cele sănătoase) și pentru a număra celulele mature și imature prezente.

De asemenea, se pot efectua examinări ale măduvei osoase, prin aspirație sau biopsie de măduvă osoasă, pentru a analiza mai amănunțit tipurile de celule.

TRATAMENT

Tratamentul leucemiei acute eritroblastice depinde de caracteristicile celulelor anormale prezente, de extinderea bolii, precum și de vârsta pacientului, de simptomele prezente și de starea generală de sănătate.

Boala poate avea o evoluție indolentă și, în unele cazuri, tratamentul constă din expectativă și monitorizare în special în stadiile inițiale.

Planul de tratament se bazează pe chimioterapie, iar la o parte dintre pacienți se indică și transplantul de măduvă osoasă. Chimioterapia constă de obicei în administrarea unei combinații de 2 sau mai multe medicamente chimioterapice.

Terapia aplicată după remisia bolii include pentru majoritatea pacienților chimioterapie de întreținere.

Asocierea *miastenia gravis* – neoplazie

Într-un studiu retrospectiv efectuat în Israel, publicat în 2005, care a inclus un grup de 188 de pacienți cu diagnosticul de *miastenia gravis*, care au fost urmăriți pe o perioadă de 8 ani, s-a constatat ca 33 (17,6%) au prezentat timoame, iar 29 (15,4%) au avut tumori maligne extratimice. Vârsta medie la diagnosticarea cancerelor a fost de 59,2 ani, iar cancerelor au fost: mamar (10 cazuri), de colon (4), în sfera ORL (4), tumori cerebrale (2), alte tumori solide (10 cazuri: cancer pancreatic, cancer al vezicii biliare, cancer gastric, melanom, cancer renal) și numai 2 tumori limfoproliferative: 1 caz cu leucemie limfatică cronică și un limfom gastric. Numai 5 din cei 29 de pacienți cu tumori extratimice aveau și timom.

Tumorile au fost diagnosticate cu 20 de ani înainte respectiv până la 35 de ani după debutul miasteniei.

În 28 din cele 29 de cazuri s-a diagnosticat miastenie în formă generalizată și numai 1 caz era cu miastenie formă oculară.

Din cele 29 de cazuri, 26 aveau anticorpi anti receptor de acetilcolină (seropozitivi) și doar 3 cazuri erau seronegative.

Din cele 29 de cazuri, 44 (23,4%) au prezentat și o altă boală autoimună asociată miasteniei (mai frecvent tiroidita autoimună, dar și purpura trombocitopenică, lichen plan, colita ulcerativă, anemie Biermer, diabet zaharat insulino-dependent, artrita reumatoidă, sindrom Sjögren, lupus eritematos sistemic).

Se consideră că există o tendință de a dezvolta cancer la pacienții cu *miastenia gravis* care apare din cauza unei dereglări imune primare ce duce la declanșarea atât a autoimunității cât și a scăderii apărării imune față de celulele tumorale. S-a descris o asociere între *miastenia gravis* și anticorpii îndreptați împotriva unor citokine, inclusiv interferon (IFN). Probabil că prezența de anticorpi anti citokine predispozează pacienții la apariția anumitor

tumori. De asemenea, vârsta înaintată la debutul cancerului se datorează slăbirii sistemului imunitar odată cu înaintarea în vârstă (1).

Un studiu retrospectiv efectuat în Spania, dat publicității în 2013, care a inclus un număr de 38 de pacienți cu *miastenia gravis*, a urmărit numărul de cazuri care au fost diagnosticate ante sau post miastenie cu tumori extratimice. Nici un pacient cu vârsta sub 50 de ani (n=13) nu a fost diagnosticat cu cancer. Pacienții cu cancer aveau în general vârste cuprinse între 61 și 80 de ani. Din cei 25 de pacienți cu vârste peste 50 de ani, 12 aveau neoplazii extratimice și nu aveau alte boli autoimune asociate. În toate cazurile erau tumori solide. La debutul miasteniei, majoritatea (n=9) au avut miastenie formă generalizată, 2 cazuri – forma bulbară și doar un caz miastenie – forma oculară. Toți pacienții, cu excepția unui singur caz, aveau anticorpi antireceptori de acetilcolină (seropozitivi). Studiul a concluzionat că *miastenia gravis*, mai ales cea cu debut la vârstnici, prezintă un risc crescut de apariție a cancerelor extratimice (2).

După cum arată un studiu, până în 2002 se raportaseră în literatură numai 10 cazuri de LLC (leucemie limfatică cronică) asociată cu *miastenia gravis*, explicația fiind aceea că ambele boli afectează limfocitele B și se pot datora unui defect al imunoreglării sau unei anumite predispoziții genetice (3).

Particularitatea cazului

Din datele oferite de literatura medicală accesată cu ajutorul internetului, privind legătura dintre miastenie și neoplazii, am remarcat că, în cazul pacientului nostru: vârsta debutului cancerului asociat miasteniei a fost după 50 de ani, așa cum raportaseră și studiile anterioare, pacientul avea anticorpi antireceptori de acetilcolină, așa cum s-a observat și în studiile anterioare, dar pacientul prezenta forma oculară, formă foarte rar întâlnită în asociere cu cancerul și, în sfârșit, prezenta leucemie eritroblastică acută, o formă de leucemie mieloidă acută, iar din datele accesate via internet doar un singur astfel de caz a mai fost raportat până în prezent.

CONCLUZII

Asocierea dintre *miastenia gravis* și tumorile extratimice nu e rară. Rămâne de stabilit dacă este necesar screeningul periodic pentru cancer la nivelul organelor și sistemelor cel mai frecvent raportate ca fiind asociate cu această boală autoimună, în special la pacienții vârstnici diagnosticați cu *miastenia gravis*. Deși costisitoare, o astfel de acțiune și-ar putea dovedi eficiența, având în vedere gravitatea acestei asocieri patologice.

BIBLIOGRAFIE

1. Levin N., Abramsky O., Lossos A., Karussis et al. Extrathymic malignancies in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Sci.* Oct 15 2005; 237:39-43.
2. Pellise A., Ustrell X., Pascual V. Elevated prevalence of cancer in patients with myasthenia gravis, 23rd meeting of European Neurological Society, June 2013, Barcelona, Spain.
3. Amandeep Bawa, Fred Rosner, Myasthenia Gravis and Chronic Lymphocytic Leukemia. *Case Report.*, Hospital Physician, 2002; 43-44.