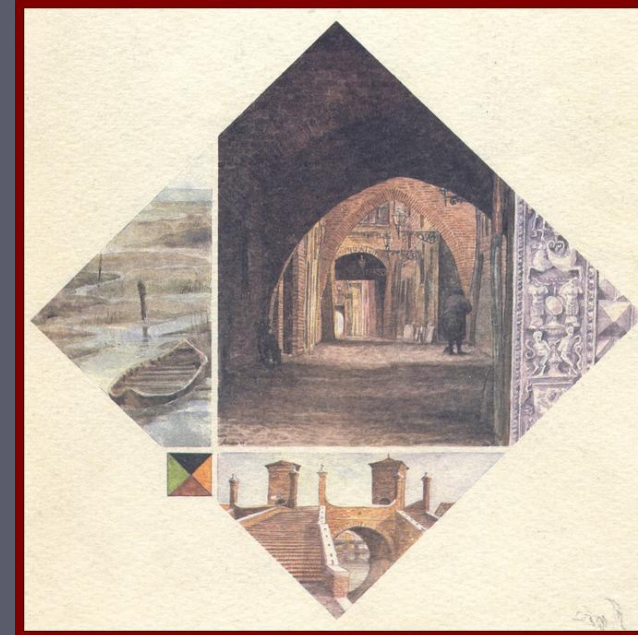


# Miastenia e Sindromi Miasteniformi

- ▶ **Enrico Granieri**
- ▶ Direttore Clinica Neurologica
- ▶ Università degli Studi di Ferrara



**terza parte**



# Miastenia Grave: trattamento

- 1) Migliorare la trasmissione neuromuscolare:  
anticolinesterasici
- 2) Inibire il processo autoimmune:  
corticosteroidi  
immunosoppressori  
terapie immunomodulanti: plasmaferesi  
immunoglobuline e.v.  
immunoassorbimento
- 3) Modificare la storia naturale della malattia:  
thymectomy

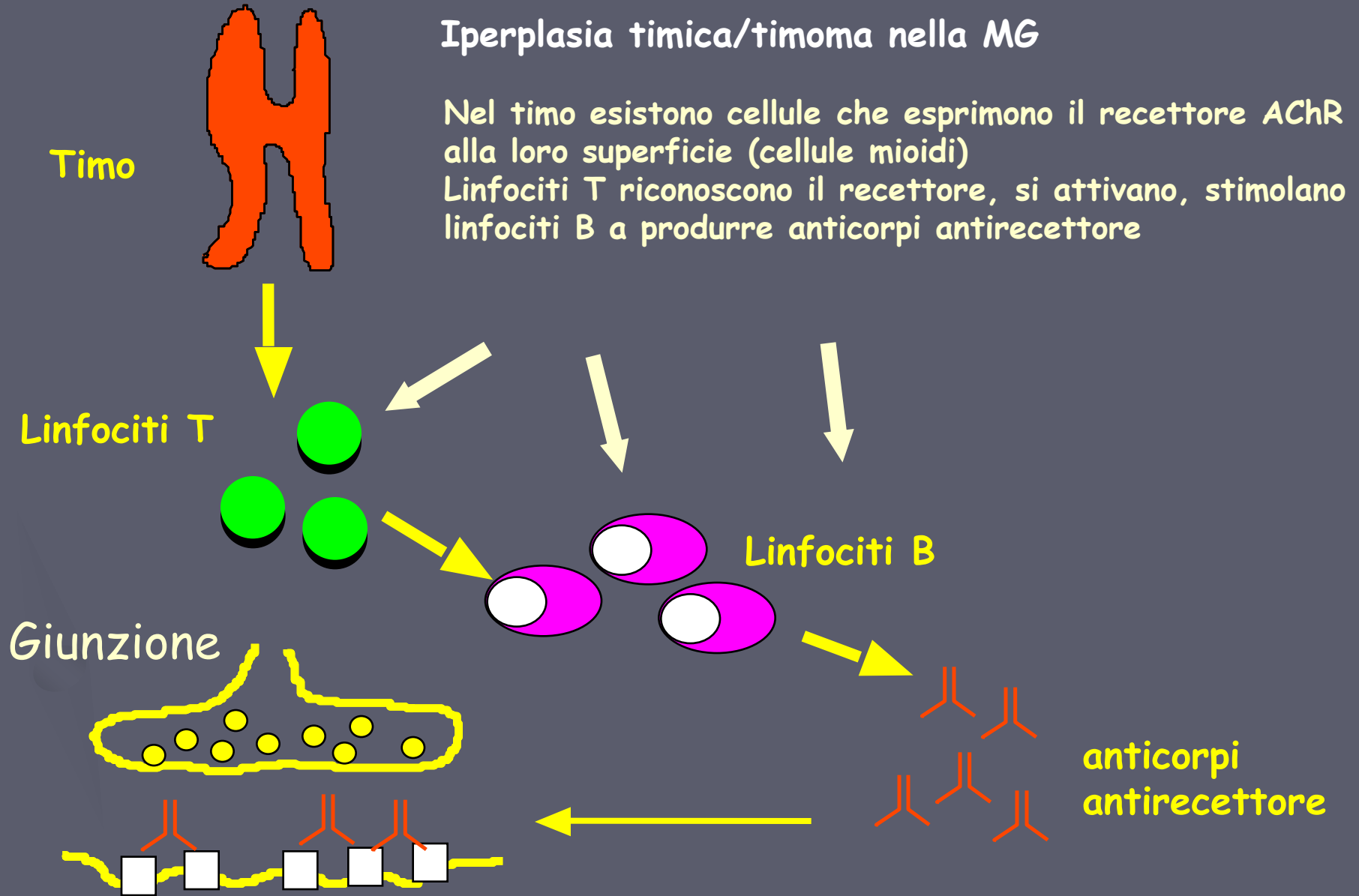
# La terapia

- ▶ “Goal” del trattamento: induzione e mantenimento della remissione
- ▶ Combinazione di più trattamenti “short-term e long-term”
- ▶ Bilancio costo-beneficio
- ▶ Attacco iniziale con un farmaco, quindi lenta graduale riduzione

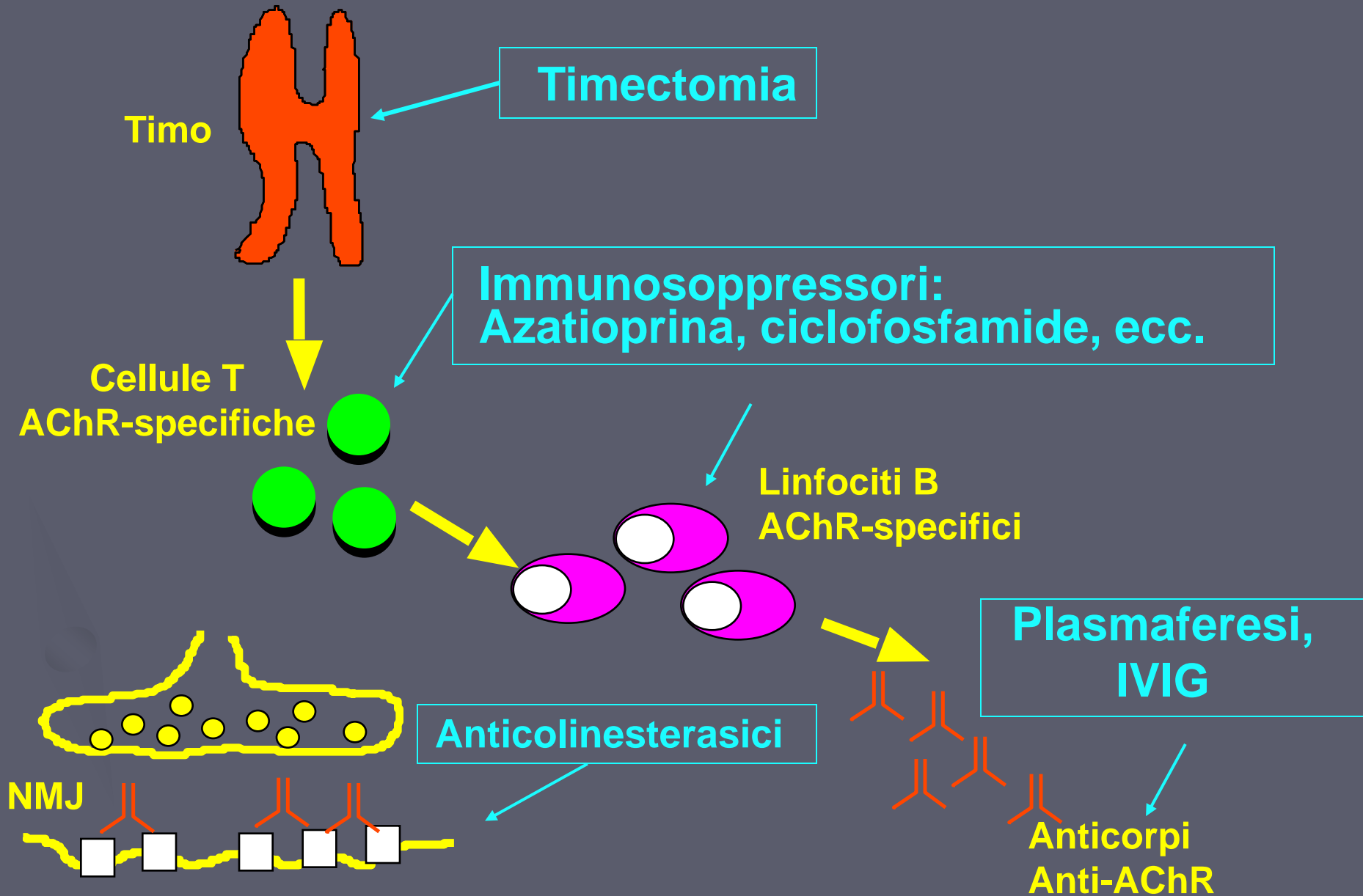
# MG: patogenesi della malattia

Iperplasia timica/timoma nella MG

Nel timo esistono cellule che esprimono il recettore AChR alla loro superficie (cellule mioidi)  
Linfociti T riconoscono il recettore, si attivano, stimolano linfociti B a produrre anticorpi antirecettore



# MIASTENIA e TERAPIA



# TERAPIA

## ▶ **ANTICOLINESTERASICI:**

- neostigmina PROSTIGMINA im, ev (durata d'azione breve),
- bromidrato di piridostigmina MESTINON orale (durata più lunga)

## ▶ **TIMECTOMIA**

## ▶ **STEROIDI**

## ▶ **IMMUNOSOPPRESSORI**

## ▶ **PLASMAFERESI**

## ▶ **IgG ev**

# Corticosteroidi

- **Vantaggi**
  - **rapido miglioramento** (entro 3-4 settimane)
  - **netto miglioramento o remissione nel 90% pt**
  - **schema di somministrazione semplice**
  - **riduzione morbilità e mortalità dopo timectomia**
- **Svantaggi**
  - **effetti collaterali**
  - **esacerbazione dopo inizio terapia**
  - **somministrazione cronica per massimo beneficio**
- **Ruolo principale**
  - **Come terapia definitiva iniziale**
  - **Come trattamento secondario**

# Farmaci immunosoppressori

1) Azatioprina 50 mg  
2-3 mg/kg  
(controllo emocromo-  
transaminasi)

2) Ciclosporina < 5mg/kg  
(controllo PA-  
funzionalità renale)

3) Ciclofosfamide 50mg  
2-3 mg/kg

4) (controllo emocromo  
-esame urine)

- **Vantaggi**
  - inducono miglioramento notevole e persistente
- **Svantaggi**
  - miglioramento dopo lungo periodo
  - gravi effetti collaterali,  
monitoraggio continuo
  - alto costo
- **Ruolo principale**
  - come terapia definitiva iniziale, se esordio tardivo, se steroidi controindicati
  - trattamento secondario, se non risposta a timectomia o steroidi
  - in associazione a steroidi per aumentare la risposta o per poter ridurre rapidamente la dose



# Terapie immunomodulanti nella MG

Aferesi: - Plasmaferesi

Immunoglobuline: - 400 mg/kg/die per 5 giorni

## Indicazioni:

- Forme gravi della malattia
- Insufficienza respiratoria
- Peggioramento da steroidi
- Risposta inadeguata al trattamento farmacologico
- Preparazione alla timectomia

# I trattamenti

- ✓ **"a breve termine": anticolinesterasici, PE, IVIG**
- ✓ **"a lungo termine": timectomia, corticosteroidi, immunosoppressori**
- ✓ **terapia cronica, scelta terapeutica difficile, individuale**
- ✓ **non esiste un unico regime terapeutico efficace per tutti i pazienti**

# Thymectomy nella MG

## Non-timoma

- Eterogeneità clinica, mancanza di gruppi di controllo, diverse procedure chirurgiche
- Studi retrospettivi: dopo thymectomy remissione 60-80% pt.
- Thymectomy vantaggiosa: esordio precoce, donne < 40 aa, MG generalizzata moderata grave, durata di malattia breve, Ab-AChR +
- Discussibile: esordio tardivo > 50 aa, MG oculare, MG sieronegativa

# Immunoglobuline ad alte dosi

- ✓ Dose standard : 0.4 g/kg/dì per 5 dì
- ✓ Indicazioni : le stesse della PE
- ✓ Vantaggi : facilità di somministrazione, "mild and self-limited adverse events"
- ✓ Svantaggi : possibili effetti collaterali severi
- ✓ Unico clinical trial confronto efficacia PE / IVIG : nessuna differenza significativa (Gajdos 1997)
- ✓ IVIG trattamento di seconda scelta (Dalakas 2004)

# Effetti della Plasmaferesi

- ▶ Deplezione del pool di Ig
- ▶ Riduzione di auto-Ab, immunocomplessi
- ▶ Riduzione proteine Complemento
- ▶ Eliminazione citochine pro-infiammatorie
- ▶ Azione sulla immunità cellulare

# Plasmaferesi : Indicazioni

- Trattamento:
  - crisi miastenica
  - riesacerbazioni MG generalizzata
  - peggioramento dopo inizio steroidi
  - parziale risposta a terapie tradizionali (casi selezionati, brevi periodi)
- Preparazione alla timectomia

# Plasmaferesi

## Vantaggi / Svantaggi

- ▶ Efficacia dimostrata
- ▶ Rapidità d'azione
- ▶ Tollerabilità
- ▶ Sicurezza
- ▶ Selettività d'azione per alcune tecniche
- ▶ Effetti terapeutici di breve durata
- ▶ Rischio rebound
- ▶ Rischio di crisi miastenica
- ▶ Trattamento invasivo
- ▶ Trattamento costoso

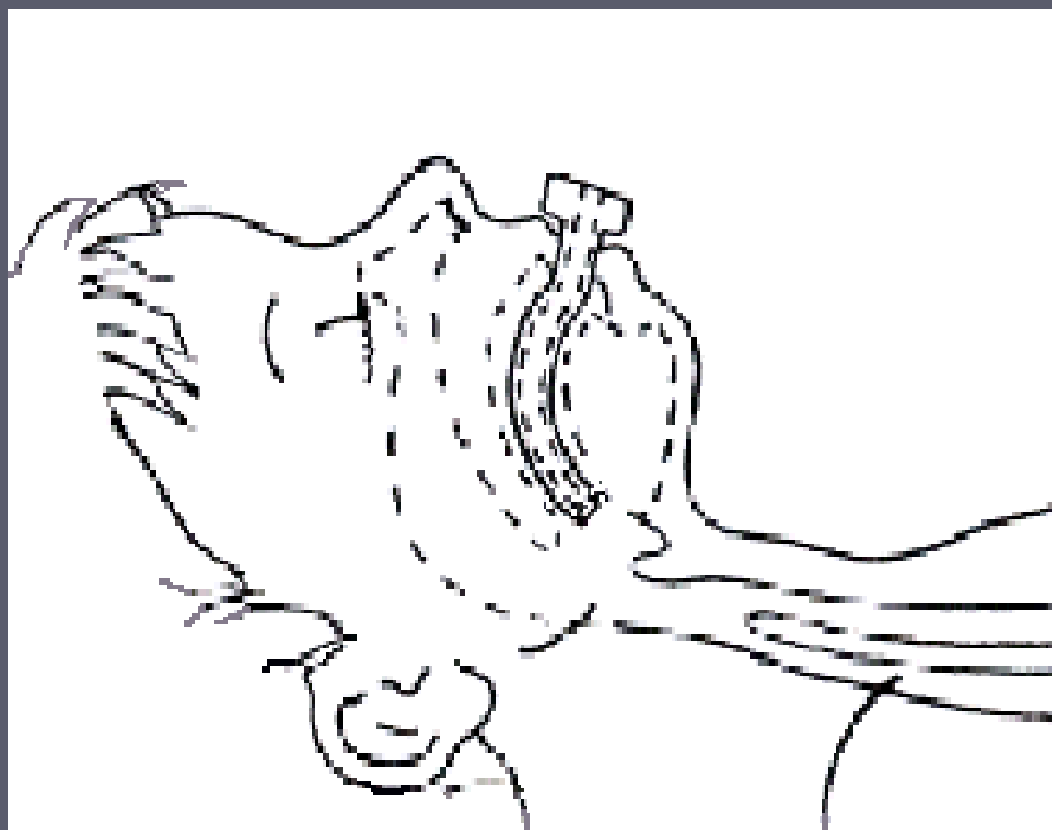
# ***CRISI MIASTENICA***

Paralisi respiratoria: peggioramento rapido della miastenia in pazienti non controllati adeguatamente dagli anticolinesterasici.

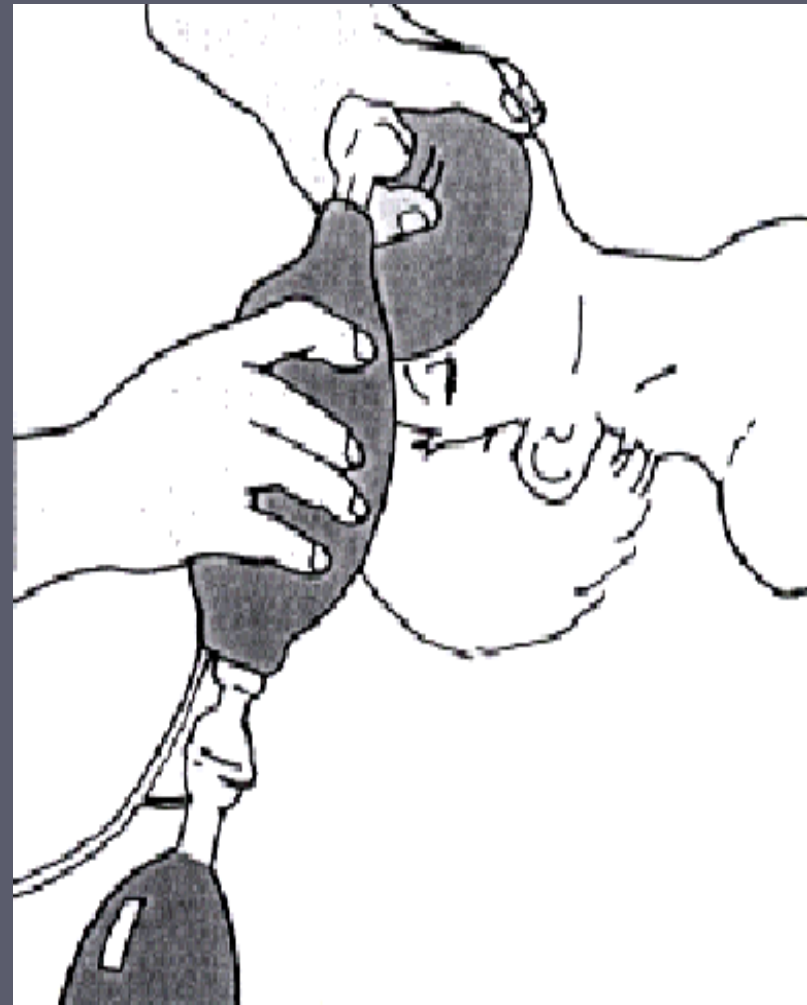
In pazienti con MG nota (grado IIB e IV) o come quadro di esordio, favorita da fattori scatenanti vari.

**Trattamento:** alte dosi di prostigmina e.v. e interventi respiratori di assistenza rianimatoria.





**interventi  
respiratori di  
assistenza  
rianimatoria.**

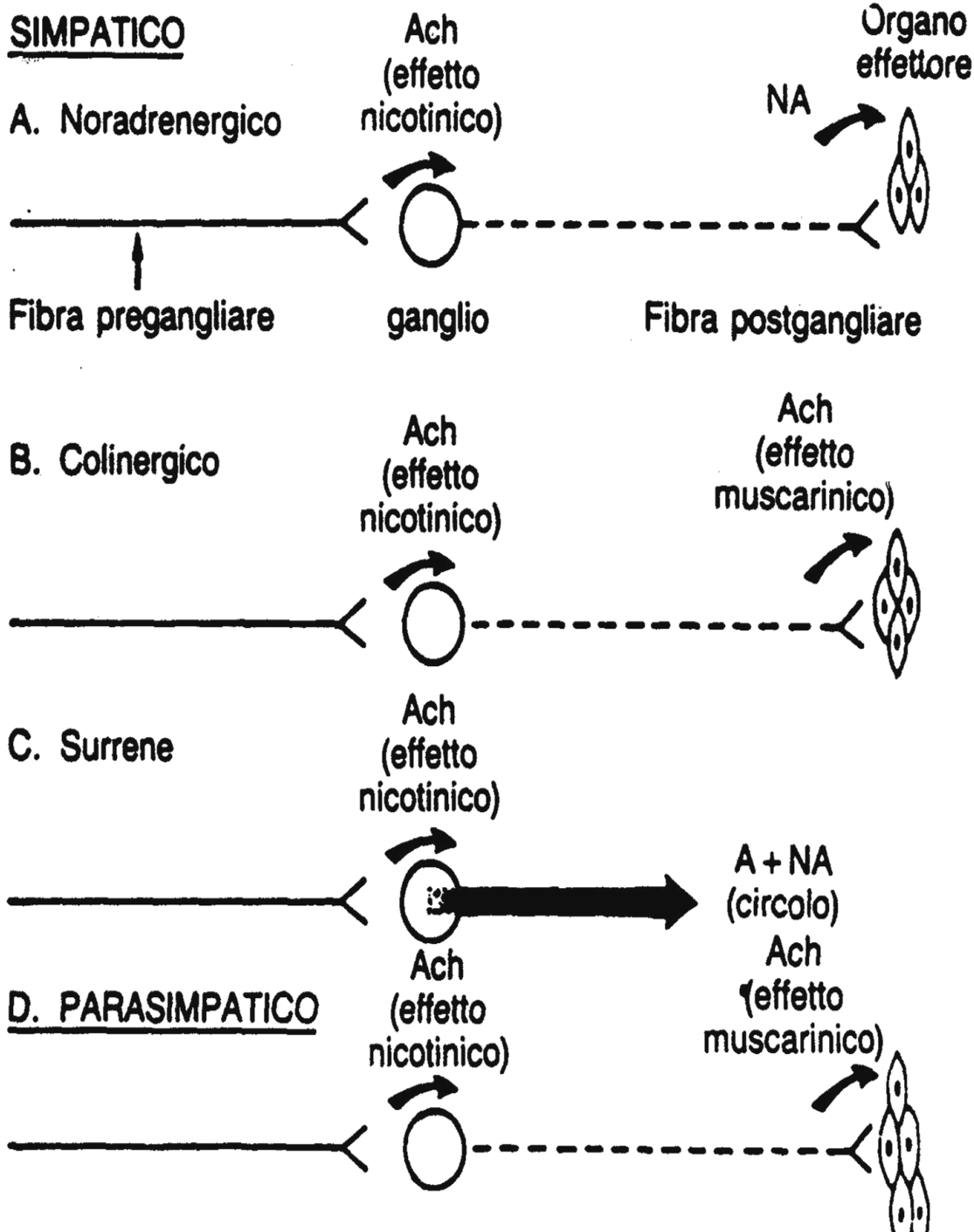


# CRISI COLINERGICHE durante l'intervento per Crisi Miastenica con alte dosi di Prostigmina

- ▶ Per sovradosaggio o ipersensibilità agli anticolinesterasici
- ▶ Sintomi muscarinici (lacrimazione, scialorrea, crampi addome, diarrea, vomito, dispnea, broncospasmo, broncorrea, edema polmonare, miosi)
- ▶ Sintomi nicotonici (fascicolazioni, crampi, esaurimento muscolare, trisma, disfagia)
- ▶ Sintomi SNC (ansia, irrequietezza, confusione)
- ▶ **TRATTAMENTO:** Atropina e.v.

**MUSCARINA**, Alcaloide tossico dell'Amanita Muscaria. Si lega ai recettori colinergici del S.N.A.: Recettori Muscarinici: sono i Recettori Post-Gangliari (l'antagonista è l'Atropina)

**NICOTINA** (basse dosi): si lega ai Recettori Gangliari (sinapsi pre-post-gangliare) e ai recettori dell'Acetilcolina della placca neuromuscolare. Gli effetti nicotinici dell'Acetilcolina sono aboliti dall'esametonio e da alte concentrazioni di nicotina.



# SINDROMI MIASTENICHE DELL'INFANZIA

M NEONATALE TRANSITORIA

M. INFANTILE FAMILIARE

M. CONGENITA:

difetto di sintesi dell'Ach,

difetto di AchE a livello della GNM,

difetto di AchR,

Slow Channel Syndrome, altri tipi

M. DEI CINGOLI

# Sindromi di Miastenia Congenita postsinaptiche

- ▶ Sindromi miasteniche congenite (SMC) manifestano sintomi miastenici, quali ipostenia ed esauribilità muscolare a carico della muscolatura scheletrica e di quella ad innervazione bulbare, senza un coinvolgimento del sistema immunitario (assenza di autoanticorpi), prevalenza inferiore a 1:500 000 e una insorgenza precoce, solitamente subito dopo la nascita.
- ▶ Esistono diverse forme la cui clinica dipende da quale molecola della giunzione neuromuscolare (GNM) è geneticamente alterata: possono essere presinaptici, sinaptici o postsinaptici.
- ▶ Tra le diverse forme di SMC postsinaptiche vi sono:
  - ▶ la sindrome da canale lento (slow-channel syndrome),
  - ▶ la sindrome da canale veloce (fast-channel syndrome)
  - ▶ la più comune forma di deficit del recettore dell'acetilcolina (AChR).
  - ▶ *La prima può insorgere durante l'infanzia (forma severa) o più tardi, fino alla 7 decade (forma più leggera), e risultano essere selettivamente colpiti i muscoli estensori dell'avambraccio, la muscolatura del collo e quella della scapola. La seconda è fenotipicamente simile al deficit di AChR, sebbene i muscoli oculari sembrano essere meno coinvolti. Nella terza i sintomatici miastenici insorgono solitamente subito dopo la nascita con debolezza e ritardato sviluppo delle funzioni motorie.*

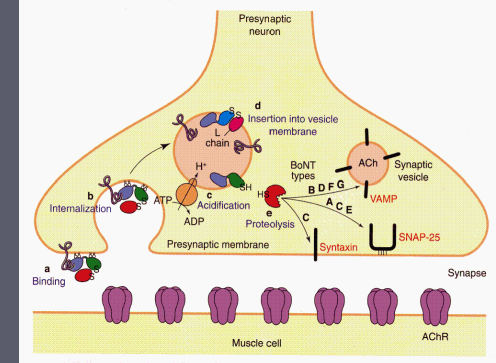
# ALTRE SINDROMI MIASTENICHE

- ▶ Deficit pseudocolinesterasi
- ▶ Intossicazione da organofosforici
- ▶ Tossina botulinica (blocco rilascio)
- ▶ Veleno vedova nera (blocco da depolarizzazione)
- ▶ Curarici

# Alfa-bungarotossina

- ▶ Veleno estratto dal serpente marino *Bungarus Multicinctus* che blocca i recettori post-sinaptici nicotinici, impedendo in tal modo la trasmissione colinergica.

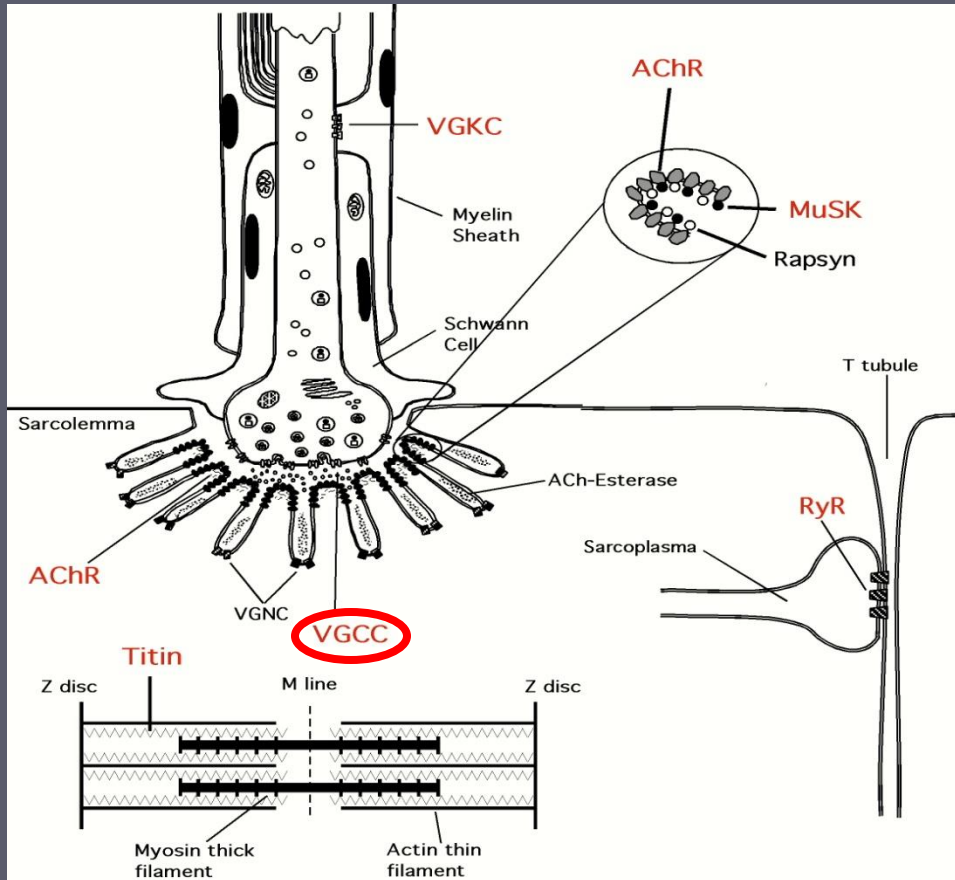
# Sindrome Lambert-Eaton (paraneoplastica)



- ▶ in questa patologia si crea un blocco a livello PRESINAPTICO.
- ▶ dovuto ad anticorpi contro canali al Ca volt-dip  
→ **il mancato ingresso di Ca<sup>++</sup>** impedisce alle vescicole di unirsi alla membrana e di dismettere Ach.
  - **ipostenia miasteniforme (anche se tende a ridursi dopo esercizio : fenomeno del potenziamento)**
  - **è spesso una patologia PARANEOPLASTICA, legata nel 60% dei casi a ca polmonare a piccole cellule**



# Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS)



- Proximal limb weakness and dysfunction of autonomic nervous system;
- Muscle strength, initially low, increases markedly after a period of maximal voluntary activation;
- 50% of LEMS patients have an underlying small cell lung carcinoma;
- Onset of neurological symptoms predates the detection of the tumor;
- **90% of LEMS patients are positive for antibodies anti-voltage-gated calcium channel**

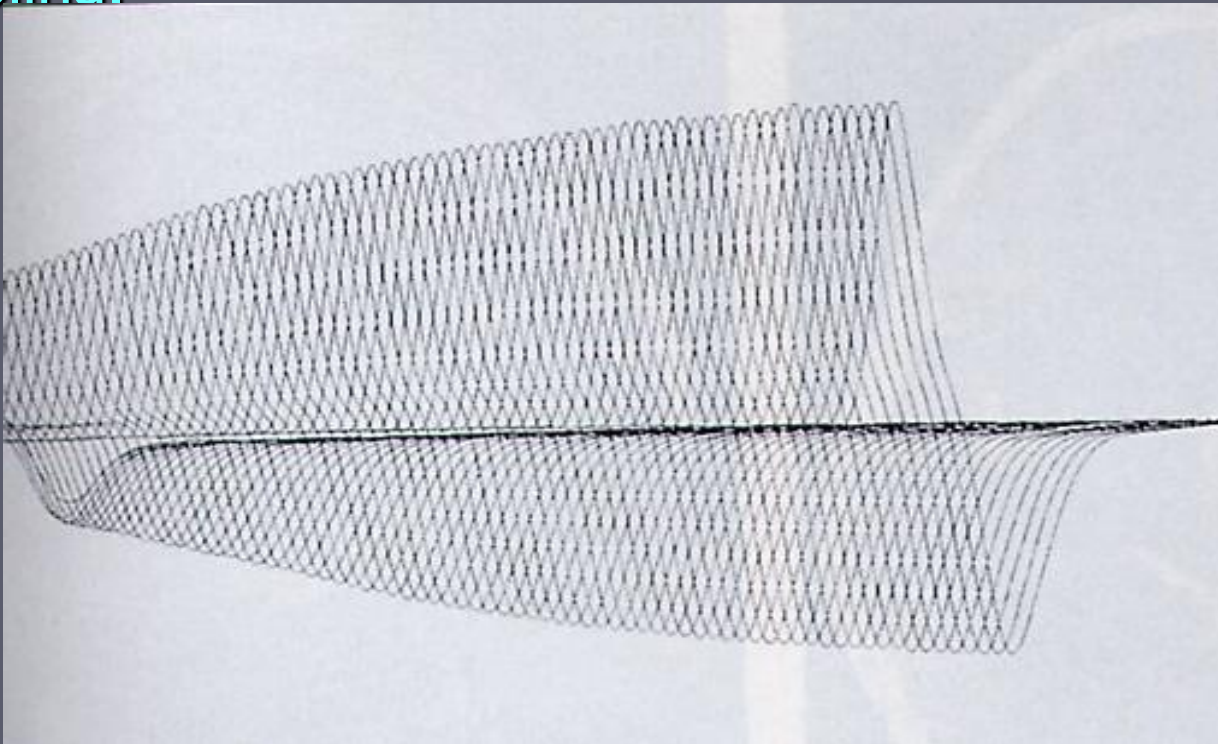
# S. DI LAMBERT-EATON

- ▶ Faticabilità e ipostenia prevalentemente prossimali (pelvica-scapolare)
- ▶ Alterazioni a livello presinaptico (canali voltaggio-dip. Per esocitosi) da IgG specifiche
- ▶ Nel 60% dei casi è paraneoplastica, spesso da microcitoma polmonare

# SINDROME DI EATON LAMBERT

**EMG:** alle alte frequenze di stimolazione la componente dei Potenziali d'Azione Motori (CMAPs) diventa progressivamente più ampia nel tempo.

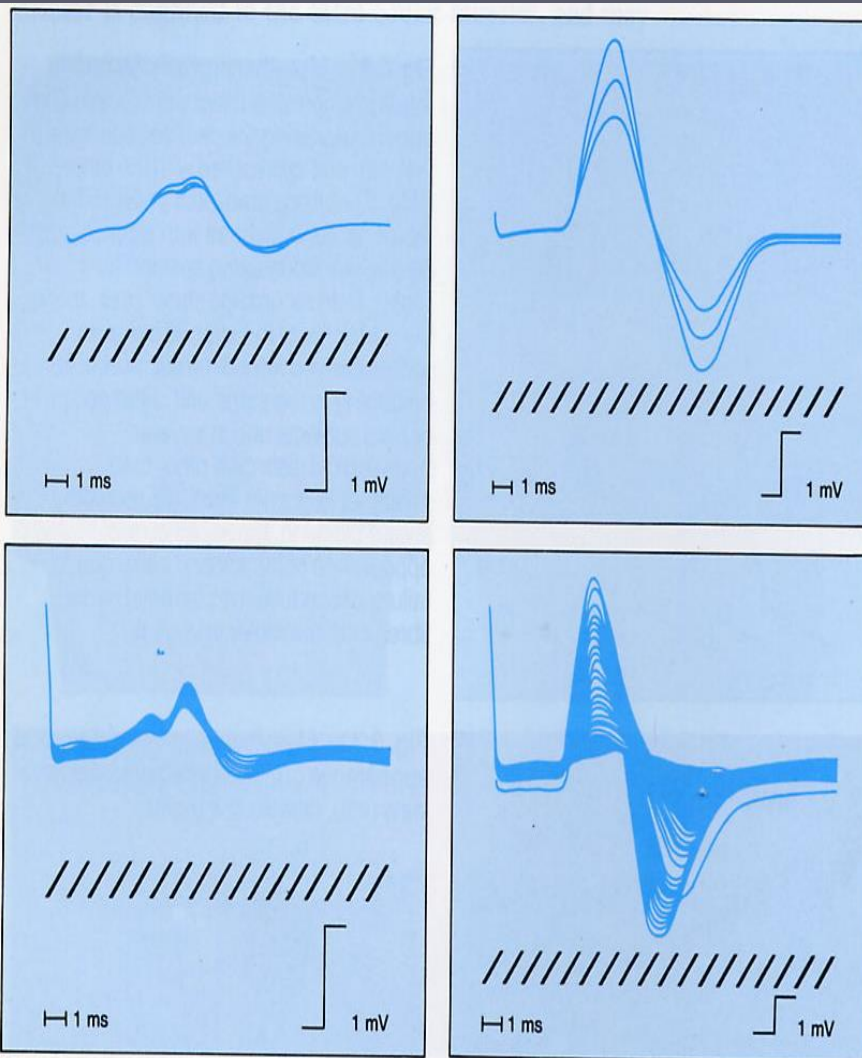
La CMAP aumenta applicando alte frequenze di stimolazione perché il calcio viene accumulato all'interno della terminale pre-sinaptico e permette in tal modo un maggiore rilascio di acetilcolina.



# Sindrome di Lambert - Eaton



**Aumento del potenziale d'azione muscolare dopo un periodo di contrazione protratta**



Aumento del potenziale d'azione muscolare durante una stimolazione ripetitiva a 10 Hz (sinistra) e 50 Hz (destra)

# ALTRE PATOLOGIE DELLA GIUNZIONE

## NEURO-MUSCOLARE:

Alfa-bungarotossina: neurotossico, veleno da un crotalo (Taiwan): produce blocco neuromuscolare, **legandosi con i recettori dell'acetilcolina**. Il tossico, utilizzato con marcatori radioattivi, dimostra depauperamento recettoriale delle membrane post-sinaptiche

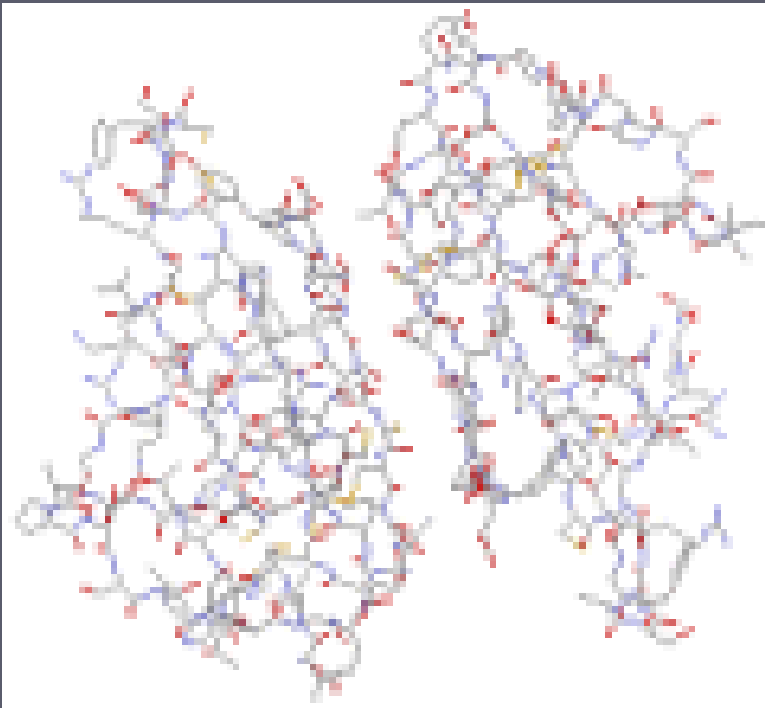
Curaro: alcaloide (curarina) derivante dalla corteccia di radici di piante velenose. Principio attivo: d-tubocurarina, agente bloccante non depolarizzante della giunzione neuromuscolare. **Si lega in modo irreversibile ai recettori e li rende inattivi.**

Esteri fosforici: **inattivano le colinesterasi**

Tossina botulinica: **blocca la liberazione dell'Acetilcolina a livello presinaptico**

# $\alpha$ -bungarotoxin

Obtained from the venom of an Indian snake called the krait, **specifically blocks *muscular* nicotinic receptors.**



**Alfa-bungarotossina**: neurotossico, veleno da un crotalo (Taiwan): produce blocco neuromuscolare, **legandosi con i recettori dell'acetilcolina**. Il tossico, utilizzato con marcatori radioattivi, dimostra depauperamento recettoriale delle membrane post-sinaptiche

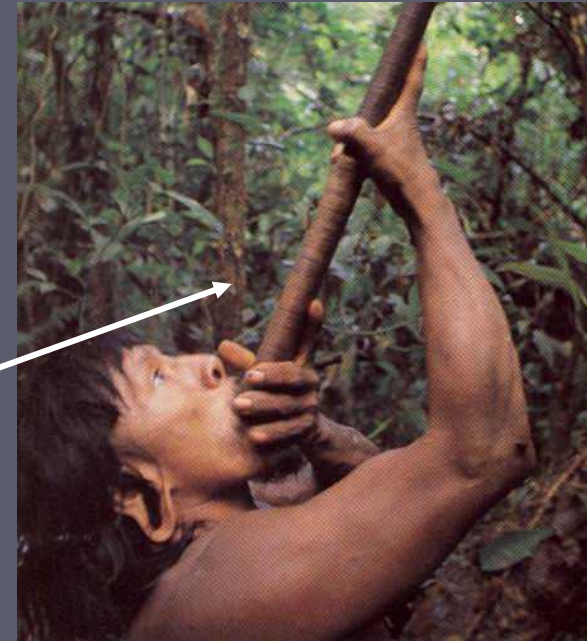
# CURARO

ACh is a neurotransmitter in the CNS and the PNS:

- Autonomic ganglia
- Parasympathetic effector Junctions
- Neuromuscular junction

Frecce al curaro

**Curaro:** alcaloide (curarina) derivante dalla corteccia di radici di piante velenose. Principio attivo: d-tubocurarina, agente bloccante non depolarizzante della giunzione neuromuscolare. **Si lega in modo irreversibile ai recettori e li rende inattivi.**





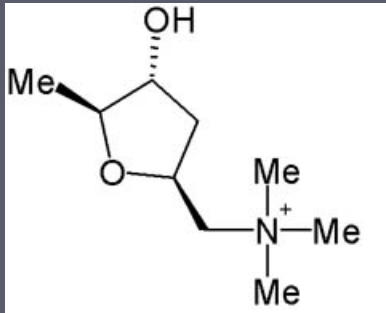
*Strychnos toxifera* M. R. Schomb. ex Benth.  
Image processed by Thomas Schoepke  
[www.plant-pictures.de](http://www.plant-pictures.de)

*Curare* is a frightfully poisonous extract, prepared by South American Indians, for the purpose of poisoning the points of their arrows. It is known as *curare* or *woorari*. Brought to Europe in 1595 by Sir Walter Raleigh. In 1745, De la Condamine presented it to the French Academy. It was carefully described by Alexander von Humboldt (1807) and prepared by Waterton in 1812. Strong curare is prepared from *Strychnos toxifera*, and from *Chondrodendron tomentosum*, plants that extend over a vast territory in South America.

Physostigmine was used as an antidote for curare poisoning



# Muscarine



Activates  
muscarinic  
ACh receptors



*Amanita muscaria*

Hepatorenal syndrome



*Amanita phalloides*

Delirium, seizures myoclonus

# $\alpha$ -Latrotoxin

Binds selectively to presynaptic receptors, induces massive quantal release of ACh, fusion of synaptic vesicles, with hyperactivation of motor and autonomic PNS cholinergic synapses most notably NMJ.



Black widow spider (*Latrodectus* spp)

Deficit di forza di tipo miastenico da  
assunzione di farmaci da tossine ambientali

**Anticolinesterasici**: (insetticidi, gas nervini) danno paralisi legandosi alla colinesterasi e impedendo l'idrolisi dell'Ach, la placca neuromuscolare resta depolarizzata.

**Tossina botulinica**: blocca il rilascio pre-sinaptico

**D tubocurarina: suxametonio e decametonio**: si legano ai recettori colinergici

**Organofosfati**: si legano irreversibilmente alle colinesterasi;

**Malathion, parathion:** inibiscono le colinesterasi (azione transitoria, tranne i gas nervini organofosfati);

**D penicillamina:** qualcuno ha rilevato autoanticorpi anti Ach (forma indotta di MG?);

Rare forme di MG, come rare forme di malattie croniche **"trapianto indotte"** in soggetti a lunga sopravvivenza dopo trapianto di midollo allogenico

# Deficit di forza di tipo miastenico da assunzione di farmaci e da tossine ambientali

*Le sindromi miasteniche sono più probabili in  
soggetti in trattamento con più farmaci o con  
malattie epatiche e renali.*

**Veleni** di serpenti, ragni, zecche: veleno della  
vedova nera: massiva liberazione di Ach con  
contrazioni muscolari e successivamente paralisi  
da mancanza di Ach,

**Curaro:** derivato vegetale

# NEUROLOGICAL ASPECTS OF BIOLOGICAL AND CHEMICAL TERRORISM: A REVIEW FOR NEUROLOGISTS

Caratteristiche Cliniche di Agenti Biologici e Chimici con manifestazioni prevalentemente neurologiche

Caratteristiche Cliniche	Cianuro	Organofosfati	Tossina Botulinica	Anthrax
Intervallo dall'esposizione	secondi	minuti	da 2 ore a 8 giorni	da 2 a 60 giorni
Segni iniziali principali	abbassamento della coscienza	debolezza, tossicità colinergica (SLUD*)	paralisi discendente	febbre, dispnea
Altri Segni e Sintomi	mal di testa, vertigini, svenimento	svenimento, coma	diplopia	escara nera, mal di testa
Modalità di esposizione	inalazione, transdermica	inalazione, transdermica	inalazione, ingestione	inalazione, ingestione, contaminazione cutanea
Segni Neurologici	pupille lente	miosi, fascicolazioni	pupille dilatate, oftalmoplegia stimolo ripetitivo a 5Hz	stato mentale alterato meningismo

\* *SLUD:excessive Salivation and lacrimation as well as involuntary Urination and Defecation*

## Caratteristiche Cliniche

### Cianuro

### Organofosfati

*insetticidi, tabun, sarin, somin*

### Tossina Botulinica

### Anthrax

Tests utili

acido lattico, gas arteriosi e venosi

nessuno

stimolo ripetitivo a 5Hz

radiografia polmonare  
puntura lombare

Trattamento specifico

kit antidoto anti-cianuro

atropina, cloruro di Pradilossima  
variabile secondo la dose

antitossina equina

antibiotici

Prognosi

variabile secondo la dose

variabile secondo la dose

debolezza prolungata  
lenta guarigione

mortalità fino all'80%

Reliquati neurologici

disfunzione dei gangli basali

diminuita concentrazione,  
disturbi di memoria e di umore

possibile dopo paralisi prolungata

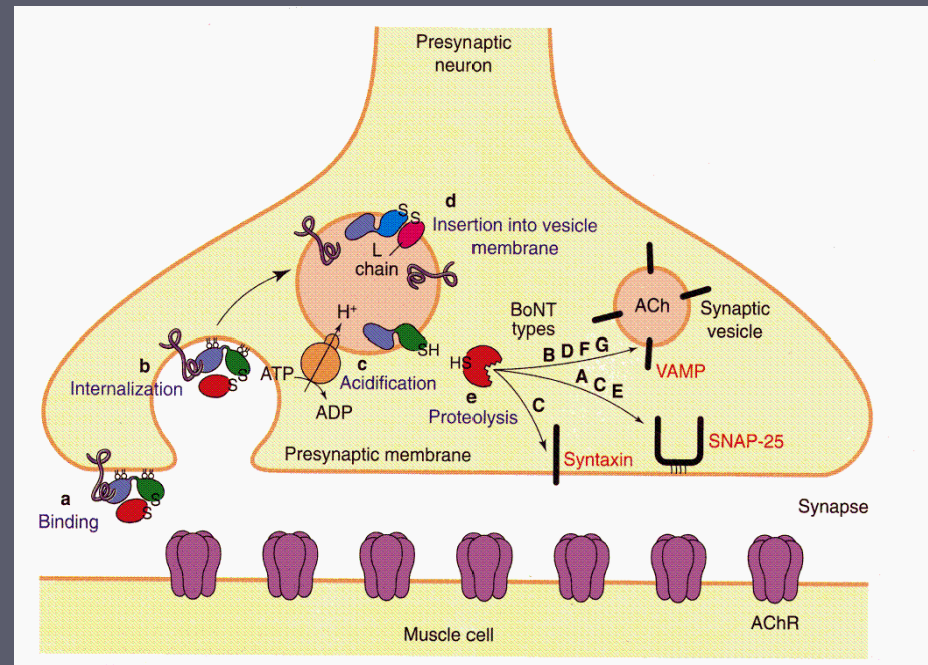
rara perché l'infezione del sistema nervoso centrale è solitamente fatale



# BOTULISMO

- ▶ causato da intossicazione da tossina botulinica, che viene prodotta dal *Clostridium Botulinum*, che si sviluppa nei cibi conservati in anaerobiosi.
- ▶ qs tossina agisce a livello PRESINAPTICO.
- ▶ clinica: paralisi miastenica, secchezza cutanea, midriasi, secchezza oculare. in 2-4 giorni insufficienza respiratoria

• è importante oltre che in patologia anche per l'uso che negli ultimi anni si fa di questa tossina nella riduzione delle contrazioni muscolari eccessive (distonie, spasticità...), e nelle forme di iperidrosi.





# Botulinum Toxin:

Eight proteins produced by *Clostridium botulinum* inhibit the release of ACh

**BOTOX® (Botulinum Toxin Type A)  
Purified Neurotoxin Complex**



# TERAPIE CON TOSSINA BOTULINICA a

- ▶ Blefarospasmo
- ▶ Emispasmo facciale
- ▶ Rigenerazioni aberranti del n.facciale
- ▶ Miochimie
- ▶ Tarsorrafia medica (ptosi)
- ▶ Strabismi
- ▶ Distonia oromandibolare
- ▶ Disfonia laringea
- ▶ Distonia cervicale
- ▶ Distonia focale nella mano
- ▶ Crampi occupazionali
- ▶ Distonia distale di un arto

# TERAPIE CON TOSSINA BOTULINICA b

- ▶ Bruxismo
- ▶ Nistagmo
- ▶ Tremori
- ▶ Rughe Facciali
- ▶ Cefalea Muscolo-tensiva
- ▶ Mioclono
- ▶ Tics
- ▶ Dolore Miofasciale
- ▶ Dissinergia Sfinterica
- ▶ Anismo, Fissura Anale

# TERAPIE CON TOSSINA BOTULINICA c

- ▶ Iperidrosi palmare
- ▶ Iperidrosi ascellare
- ▶ Rinorrea
- ▶ Acalasia
- ▶ Stenosi ipertrofica del piloro
- ▶ Disfagia (spasmo o distonia dello sfintere esofageo superiore)
- ▶ Sindrome di Frey
- ▶ Sindrome delle lacrime da coccodrillo